



Title	Stage I, IIのHodgkin病の放射線治療成績の検討
Author(s)	早渕, 尚文; 神宮, 賢一; 中田, 肇 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1978, 38(8), p. 765-772
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/15428">https://hdl.handle.net/11094/15428</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## Stage I,II の Hodgkin 病の放射線治療成績の検討

九州大学医学部放射線科学教室

早渕 尚文 神宮 賢一 中田 肇 松浦 啓一

福岡大学医学部病理学教室

菊 池 昌 弘

(昭和53年2月24日受付)

(昭和53年3月17日最終原稿受付)

### Radiation Therapy of Stage I and II Hodgkin's disease

Naofumi Hayabuchi, Kenichi Jingu, Hajime Nakata and  
Keiichi Matsuura

Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan  
Masahiro Kikuchi

Department of Pathology, Faculty of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka, Japan

*Research Code No.:* 613

*Key Words:* *Malignant lymphomas, Hodgkin's disease,*  
*Prophylactic irradiation*

The results of radiotherapy of 17 previously untreated stage I-II Hodgkin's diseases are reported. The corrected 5-year survivals of stage I and stage II were 48.6% and 50.2%, respectively. The relapse rate of this series was 76.5%. The initial sites of subsequent diseases were lymph nodes in 12 cases and extralymphatic involvements in 1 case. The decreased relapse rate in adjacent fields following the prophylactic radiotherapy probably contributes to the improved survival rate in this group. However, there was no significant difference of the relapse-free survival rate between the nonprophylactically irradiated and the prophylactically irradiated group.

### I. 緒 言

近年、欧米における悪性リンパ腫、特にHodgkin病の治療成績の向上はめざましい。その大きな理由は、まずリンパ造影<sup>1)</sup>や腫瘍シンチグラフィー<sup>2)</sup>等の新しい診断法を導入し、さらに開腹により適確に病期を決定<sup>3)</sup>するようになつたことである。そして病気に適したMantle法などの大照射野による照射方式<sup>4)5)</sup>や、MOPP<sup>6)</sup>等のすぐれた多剤併用療法が確立されたことなどもあげねばならない。しかし一方Rye分類<sup>7)</sup>(Hodgkin病)

やRappaport分類<sup>8)</sup>(Non-Hodgkinリンパ腫)による組織型と対比させた治療法の確立も見逃すことはできない。

我が国における悪性リンパ腫はHodgkin病が少く、“細網肉腫”が多いこと<sup>9)~11)</sup>等をはじめ欧米諸国の悪性リンパ腫と比べてみて異なる点が多い。又日本人と欧米人とは体质や体格が異なる為であろうが、現在報告されている欧米の治療方法をそのまま日本人に適応させるには無理がある。従つてその成績も同じレベルで考えることはできな

い。

しかし、我が国においては適切な病理組織分類と対比させた進展再燃様式や治療法、あるいは治療成績について詳細に検討した報告は少いようであり、この点もあるいは我が国の悪性リンパ腫の治療成績が良くない原因の1つであるかもしれない。

そこで我々は九大病院において悪性リンパ腫と診断され、種々の治療が行われていた全症例について残されていた病理組織標本を再検討し、Hodgkin病はRye分類<sup>7)</sup>に、Non-Hodgkinリンパ腫はRappaport分類<sup>8)</sup>に従つて改めて分類しなおした。そしてその進展再燃形式、予後、さらには治療法について検討を加え、欧米の報告とも比較して本邦における悪性リンパ腫の治療法を検討しなおすことを考へている<sup>12)</sup>。今回は横隔膜の1側に限局しているHodgkin病について検討しなおすこととした。

## II. 調査対象ならびに方法

九大病院において1966年1月より1975年12月までの10年間に悪性リンパ腫と診断され、種々の治療をうけていた患者のうち、横隔膜の1側に限局していると考えられた症例は146例であつた。

これらの症例のうち、病理組織標本及びカルテ、X線フィルム等の臨床事項に関して再検討が可能であり、しかも初回治療として放射線治療がなされていたHodgkin病は17例であつた。同様の検討が可能であつたNon-Hodgkinリンパ腫は80例であつた。残り49例は病理組織標本が不明等の理由により再検討できない(11例)、組織標本を再検討したところ悪性リンパ腫とはしない方が良い(10例)、再燃後の症例である(7例)、放射線治療を行つていない(20例)、その他(1例)等にわけられた。これらは今回の検討症例より全て除外することとした。

組織標本は、H・E染色を主体にしたが、必要に応じて、PAS染色や鍍銀染色を加え、全標本を共同研究者の1人である菊池が再検した。

Stage決定は、カルテ、X線フィルム等を検討しなおして、Ann Arbor分類<sup>13)</sup>に従つて再分類し

Table 1. Staging methods on admission.  
(17 cases)

Lymphangiography	12 cases (70.5%)	
Bone marrow	7	(41.2%)
<sup>67</sup> Ga-Scintigraphy	5	(29.4%)
G-I Series	7	(41.2%)
Laparotomy	0	( 0 )

た。Stage決定のために行われた検査法はTable 1に示すとおりである。なおStage決定のために開腹した症例はなく全例がClinical Stageである。

放射線治療は全例に島津製作所製 RT 2,000型<sup>60</sup>Coのγ線か同社製 BT 32型のBetatron電子線による遠隔照射を行つた。総線量は腫瘍に対して最低3,000radから最高5,000radの間であつた。治療法は腫瘍のあるところのみを照射する局所照射の症例とMantle法<sup>4)</sup>や逆Y字法<sup>5)</sup>を模して横隔膜の患側の主要リンパ節をできる限り照射する予防照射を行つた症例の両方がある。予防照射の線量は2,000～3,000radであつた。

生存率(Survival)は診断確定時より死亡までの期間を、また非再燃生存率(Recurrence-Free Survival)は初回治療終了より再燃までの期間をとり、UICC<sup>14)</sup>のActuarial survival rateとCorrected survival rate(訂正生存率)算出法に従つて計算した。有意差の検定はMantel-Haenszel Method<sup>15)</sup>によつた。

## III. 結 果

17例のStageと組織型をTable 2に示す。臨

Table 2. Stage and histological classification.

	I A	I B	II A	II B	Total
Lymphocytic Predominance	0	0	1	0	1
Nodular Sclerosis	4	1	2	1	8
Mixed Cellularity	4	0	3	0	7
Lymphocytic Depletion	0	0	0	1	1
Total	8	1	6	2	17

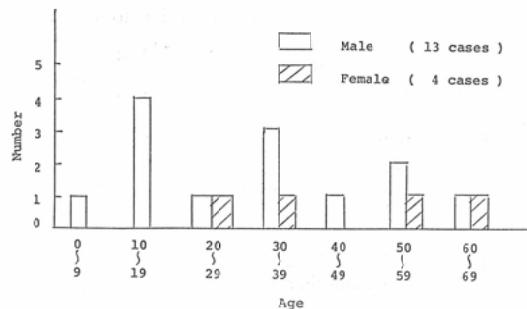


Fig. 1 Age and sex distribution.

床症状を有するBの症例は3例17.6%であつた。初発部位は全例リンパ節であり、臓器より初発した症例はない。頸部を中心横隔膜より上に初発した症例が16例で両膝部より初発した症例が1例であつた。

年齢と性をFig. 1に示す。初発時の年齢は3歳より63歳まで幅広く分布しているが、比較的若い人に多かつた（平均年齢34.7歳）。男女比は約3:1であつた。

#### (A) 初回治療成績

Fig. 2にStage別の生存率と非再燃生存率を示す。Stage Iの方が成績が良いようであるが、生存率、非再燃生存率とも有意の差はなかつた。

（生存率では危険率P=0.69、非再燃生存率P=0.32）なお生命表を用いた5年訂正生存率は

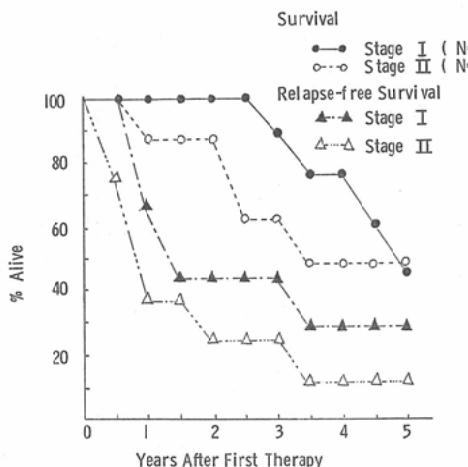


Fig. 2 Survival and relapse-free survival according to stage.

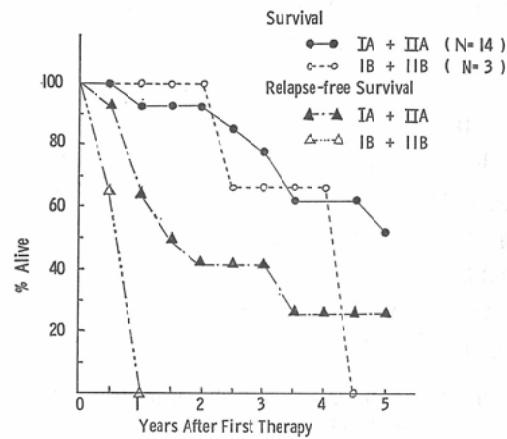


Fig. 3 Survival and relapse-free survival according to stage

Stage I 48.6%, II 50.2%で、IとIIをあわせた全例では49.6%であつた。

臨床症状のないAの症例と症状を有するBの症例にわけて検討したのがFig. 3である。生存率では4年目までそれほど差がないように見えるが（P=0.68）非再燃生存率ではAの方がBよりもかなり良いようである。（P=0.16）欧米においてはStageをIとIIにわけるよりAとBにわけた方が予後や再燃に関連しているといわれているようであり<sup>18)19)</sup>、我々の成績もその傾向があつたので、その後の検討は主にAとBにわけて行つた。

次に組織別に検討した。症例の大部分を占めるNodular Sclerosis (N.S.)とMixed Cellularity

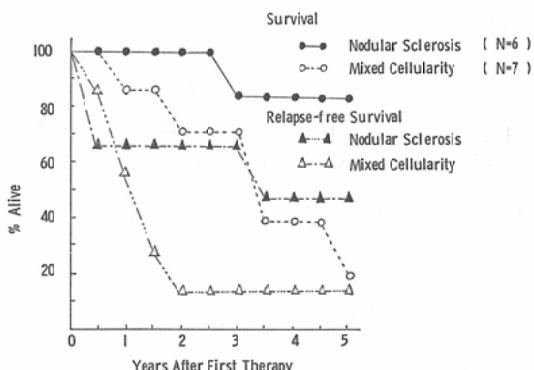


Fig. 4 Survival and relapse-free survival according to histology. (IA + II A)

(M.C)についてAの症例で比較したのがFig. 4である。N.Sの方がM.Cより予後は良い傾向にあつた。(P=0.15, 及びP=0.35)。

#### (B) 再燃の形式ならびに再燃からの予後

Hodgkin病17例のうち、再燃した症例は13例で再燃率は76.5%であつた。臨床症状のないAの14例では再燃が10例で71.4%で臨床症状を有するBの3例では全例が再燃した。再燃の形式をTable 3に示す。Aでは10例全例がリンパ節からの再燃で、しかも原発部位に隣接して再燃することが

Table 3. Initial site of subsequent disease for cases with relapse.

	I A + II A	I B + II B	Total
Lymph nodes	10	2	12
Within irradiation fields	(2)	(0)	(2)
Same side of diaphragm	(5)	(0)	(5)
Opposite side of diaphragm	(3)	(2)	(5)
Extranodal	0	1	1
Total	10	3	13

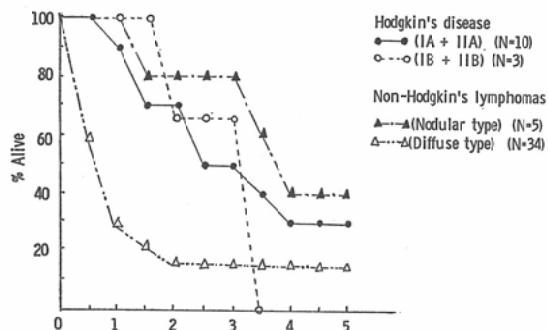


Fig. 5 Survival after relapse including Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas.

多かつたが、Bでは3例中1例に臓器再燃がみられ、残る2例も横隔膜を越えて傍大動脈リンパ節や両膝部リンパ節から再燃した。

再燃からの生存期間をAとBにわけて示した(Fig. 5) AでもBでもそれほど差がなかつた。Non-Hodgkinリンパ腫、特にDiffuse typeと比較すると長い経過をとるものが多くつたが、結局

Table 4. Initial treatment according to stage.

Methods	Stage		Total
	I A + II A	I B + II B	
Local irradiation	5	0	5
Local irradiation + Chemotherapy	4	1	5
Prophylactic irradiation	5	1	6
Prophylactic irradiation + Chemotherapy	0	1	1
Total	14	3	17

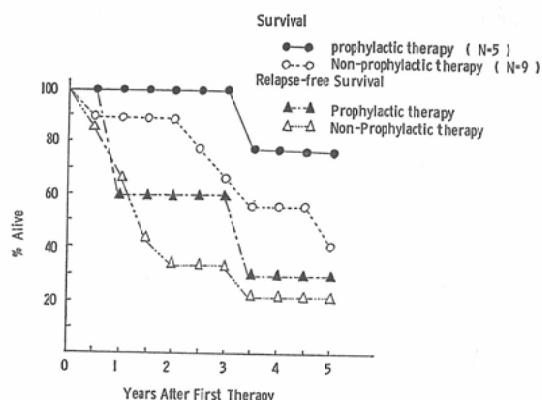


Fig. 6 Survival and relapse-free survival according to prophylactic and non-prophylactic therapy (I A + II A)

死亡する症例が多かつた。

#### (C) 治療法と治療成績

17例の初回治療内容をTable 4に示す。予防照射を行つた症例が7例で、腫瘍のある局所のみを照射した症例が10例であつた。Aの症例について予防照射を行つた5例と局所照射のみの9例の治療成績を比較した(Fig. 6)。有意の差はないが、(P=0.45)生存率において成績の向上が認められた。即ち、予防照射群では5年訂正生存率が83.4%で、局所照射群では43.4%であつた。

次に治療法による再燃の形式を検討したのがTable 5である。局所照射のみを行つた症例では再燃6例のうち、原発巣に隣接したリンパ節を中心とした再燃が4例で横隔膜の対側のリンパ節からの再燃が2例であつた。予防照射を行つた3例の再燃部位は2例が照射野内で1例は横隔膜の対

Table 5. Initial sites of subsequent disease for patients with stage I A-II A Hodgkin's disease.

	Non-Prophylactic Therapy (N=9)	Prophylactic Therapy (N=5)
Within irradiation fields	0	2
Same side of diaphragm	5	0
Opposite side of diaphragm	2	1

側のリンパ節であつた。

なお局所照射のみを行つたAの9例について何らかの化学療法剤を併用した4例と全く用いなかつた5例にわけて比較したが、両群には生存率、再燃部位ともほとんど差を認めなかつた。

#### IV. 考 案

欧米におけるHodgkin病治療の最近の進歩はめざましいものがある。しかも限局型の症例が多いこともあつて、初回治療は原則として放射線治療が用いられており、Hodgkin病の放射線治療についての報告は数多い。

一方、本邦においてはHodgkin病の症例が欧米程多くないこと、Hodgkin病でも進行した症例が多く初回治療に放射線治療を用いることが少いことなどもあつて、放射線治療の立場からHodgkin病だけをとりあげて検討された論文はきわめて少いようである<sup>18)</sup>。

今回、我々が検討したHodgkin病も症例数が少なく、細かな点についての検討は不充分であつた。従つて結論を得るに至らない点も多かつたが、内外の文献を参考にして放射線治療の立場から反省と同時に今後の問題点について検討した。

欧米ではStage IとIIのHodgkin病の治療成績はきわめて良く、例えばFullerら<sup>19)</sup>はPathological Stage I+IIの92例で5年生存率96%の成績を、またJohnsonら<sup>20)</sup>はClinical Stage I+IIのHodgkin病のうちN.S.58例で10年生存率86%の成績を報告している。これらの成績に比べると我々の放射線治療症例の成績はきわめて悪い。

しかし本邦ではHodgkin病の治療成績は概し

て良くないという報告が多いようである<sup>18) 21) ~23)</sup>。その理由について言及したものは少いが、若狭<sup>22)</sup>は病理学的立場から日本人にはNSが少くMCが多いことをあげ、さらにMCでは進行した症例が多いことと合わせて日本のHodgkin病の予後が不良の原因としている。また三方<sup>23)</sup>も進行した症例が多いことを理由にあげている。しかし我々が今回検討した症例は限局したHodgkin病のみであり、またNSとMCはほぼ同じ症例数で、欧米の頻度とそれほど変わらないように思われる。

そこで再燃や治療の面から我々の施設の治療成績が良くない理由を検討してみた。

17例のHodgkin病のうち、再燃した症例は13例で76.5%と非常に高頻度である。特に臨床症状を有するBの3例は全例とも再燃した。これは、Fullerら<sup>19)</sup>のPathological Stage I+IIの再燃率23.8%やJohnsonら<sup>20)</sup>のClinical Stage I+IIのうちNSの再燃率27.6%に比べはるかに高い。

Hodgkin病の再燃の形式はリンパ節再燃が多く<sup>19) 20) 24)</sup>、しかも隣接したリンパ節から順次、冒してゆくといわれている<sup>25)</sup>。我々の治療症例でも腫瘍のあるところだけを照射した前半(1970年以前)の症例では隣接リンパ節から再燃した症例が非常に多く、予後も不良であつた。

そこで、後半(1971年以降)は原則として横隔膜の同側の主なリンパ節をできる限り全て含む予防照射を行つた。局所照射群、予防照射群とも症例の数が少なく有意の差はないが、臨床症状のないAの症例では5年訂正生存率が43.6%から83.4%へと成績の向上が認められた。

しかし、予防照射を行つた7例中5例に再燃がみられ、我々が行つている予防照射には不充分な点も多いようと思われる。特に臨床症状を有するBの症例では2例とも再燃し予後も不良であつた。

まず予防照射を行う範囲が問題であろう。我々は横隔膜の一側だけを照射していたが、横隔膜を越えて対側のリンパ節からの再燃が2例にみられ

た。Stage IAで組織型MCの症例と、IBでNSの症例である。欧米の報告をみても予防照射はMantle法による横隔膜より上部のみの照射では狭いようであり、特に臨床症状のあるBの症例や組織型がMCやLD(Lymphocytic Depletion)では広い照射範囲を必要とする。例えばStoffelら<sup>24)</sup>は145例のStage IとIIのHodgkin病患者のうち、Mantle法のみを用いて予防照射を行つた62例の7年生存率は57%でそれほど良い成績とはいえず、その大きな理由を横隔膜の対側リンパ節から再燃した症例が多かつたためとしている。彼らは残り83例には臨床症状の有無や組織型に従つて照射野を広くすることにして、再燃率の著明な低下を得て、7年生存率でも93%という好成績をあげている。

さらに我々が1977年まで使用していた<sup>60</sup>Coの治療装置では最大照射野が16×16cmで、大照射野の場合はやむを得ず数門に分けて照射していた。そのため、つなぎ目では線量の過不足を生じやすい。II Aの1例ではそのために再燃が生じたように思われる。Hodgkin病の治療には大照射野を正確に治療できる装置が必要であろう。

また予防照射の線量は、欧米では3,500～4,000radを照射しているという報告が多い。我々は日本人の体力を考慮して2000～3000radを用いていた。しかし2,000radを予防照射したところから再燃した症例がII Aの1例にみられた。体力が許せばもう少し多い量が必要であるかもしれない。

次に我々のHodgkin病の再燃症例の再燃からの生存期間をみると平均3年余であつた。このことは再燃してもほとんどの症例が再び寛解していることを示すものである(再燃13例中11例)。一度再燃するとほとんど寛解が望めないNon-Hodgkinリンパ腫の中の大部分を占めるDiffuse typeと異なるところであろう。またHodgkin病では初回治療後3年、4年たつてから再燃する例も稀でなく、長期にわたるしつかりしたFollow upが必要である。

さらにClinical StageのIやIIの症例では開腹して脾臓摘出を行つたり、リンパ節や肝臓の生検

を行うと平均30%程度がStage IIIやIVに変更されるといわれている<sup>26)～28)</sup>。Stage決定に対しても、リンパ造影等の臨床検査に加えて、Laparotomyを積極的にとりいれることも考えるべきであるかも知れない。

一方、化学療法剤の併用に関しては症状のないAの症例では生存率、再燃率ともほとんど差がなかつた。欧米の報告を参考にしても限局したHodgkin病の症例では厳密なStage決定を行い広い範囲に充分な量の照射を行えば化学療法剤の併用は必要ないように思われる。むしろ不充分な検査によるStageの決定や小さくて不充分になりがちな放射線療法を補うために安易な気持ちで化学療法剤を併用することは予後に良い結果をもたらさないだけでなく、副作用の点からも危険であるように思われる。

## V. 総 括

組織型の再検討ができ、初回治療を放射線で行つたStage IとIIの限局型のHodgkin病17例について、治療成績、再燃様式、治療方法の点から検討した結果は次の如くであつた。

1. 生命表を用いた5年訂正生存率(Corrected Survival Rate)は、Stage I 48.6%，Stage II 50.2%で、IとIIの合計では49.6%であつた。
2. 再燃をおこした症例は13例、76.5%であつた。リンパ節再燃が12例で、リンパ節以外の臓器再燃が1例であつた。
3. 臨床症状のないAの症例について予防照射を行つた5例と行わなかつた9例を比較したところ5年訂正生存率は予防照射群83.4%，局所照射群43.4%で予防照射の効果が認められた。しかし臨床症状を有するBの症例では予防照射を行つた2例とも再燃がみられ、予後も不良であつた。

## VI. 結 語

組織型の再検討ができた17例のHodgkin病Stage IとIIの放射線治療成績を分析したが少数例のため明確な結論は出し得なかつた。ただ欧米に比べ低い放射線治療成績を向上させるためには予防照射は臨床症状や組織型とも対応させてもっと広い照射野が必要と考えられた。さらに治療装

置や予防照射の線量にも今少し検討の余地があるように思われた。また、長期にわたる Follow up やできる限り厳密な病期決定の必要性についても述べた。

稿を終るにあたり、統計処理にあたつて御指導いただいた九州大学医学部公衆衛生学教室の池田正人先生に深く感謝いたします。

### 文 献

- 1) Bruun, S. and Engeset, A.: Lymphadenography, A new method for the visualization of enlarged lymph nodes and lymphatic vessels. (preliminary report). *Acta Radiol.*, 45: 389—395, 1956
- 2) Edwards, C.L. and Hages, R.L.: Tumor scanning with  $^{67}\text{Ga}$  citrate. *J. Nucl. Med.*, 10: 103—105, 1969.
- 3) Glatstein, E., Guernsey, J.M., Rosenberg, S.A., Kaplan, H.S.: The value of laparotomy and splenectomy in the staging of Hodgkin's disease. *Cancer*, 24: 709—718, 1969.
- 4) Page, V., Gardner, A. and Karzmark, C.J.: Physical and dosimetric aspects of the radiotherapy of malignant lymphomas. I. The mantle technique. *Radiology*, 96: 609—618, 1970
- 5) Page, V., Gardner, A. and Karzmark, C.J.: Physical and dosimetric aspects of the radiotherapy of malignant lymphomas. II. The inverted-Y technique. *Radiology*, 96: 619—626, 1970
- 6) Devita, V.T. Jr., Serpick, A. and Carbone, P.P.: Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann. Intern. Med.*, 73: 881—895, 1970
- 7) Lukes, R.J., Craver, L.F., Hall, T.C., Rapaport, H. and Ruben, P.: Report of the Nomenclature Committee. *Cancer Res.*, 26: 1311, 1966
- 8) Rappaport, H., Winter, W.J. and Hicks, E.B.: Follicular lymphomas: A re-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphomas, based on a survey of 253 cases. *Cancer*, 9: 792—821, 1956
- 9) 村本幹博, 須知泰山: 悪性リンパ腫の組織分類. 痘と化学療法, 2: 733—740, 1975.
- 10) 池田 健, 真崎規江, 打田日出夫, 重松 康: 頭頸部の悪性リンパ腫の進展, 再燃形式とその診断法に関する検討. 日本医学会誌, 37: 554—561, 1977.
- 11) 木村禎代二: 日本における網内系腫瘍, I. 臨床的立場から. 日本網内系学会雑誌, 3: 1—21, 1963.
- 12) 神宮賢一, 早瀬尚文, 鶴海良彦, 松浦啓一: 悪性リンパ腫の放射線治療法の進歩. 日本臨床, 35: 3791—3796, 1977.
- 13) Carbone, P.P., Kaplan, H.S., Musshoff, K., Smithers, D.W. and Tubiana, M.: Report of the Committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res.*, 31: 1860—1861, 1971
- 14) TNM General rules, edited by the UICC, 1974
- 15) Mantel, N.: Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer chemotherapy reports*, 50: 163—170, 1966
- 16) Johnson, R.E., Thomas, L.B., Schneiderman, M., Glenn, D.W., Faw, F. and Hafermann, M.D.: Preliminary experience with total nodal irradiation in Hodgkin's disease. *Radiology*, 96: 603—608, 1970
- 17) Rosenberg, S.A.: Hodgkin's disease. *Cancer Medicine*, 1973. Edited by Holland & Frei, Lea & Febiger.
- 18) 梅垣洋一郎: ホジキン病, 放射線の立場から. 日本臨床, 26: 1531—1538, 1968.
- 19) Fuller, L.M., Madoc-Jones, H., Gamble, J.F., Butler, J.J., Sullivan M.P., Fernandez, C.H., J.J., Sullivan, M.P., Fernandez, C.H. and Gehan, E.A.: New assessment of the prognostic significance of the histopathology in Hodgkin's disease for laparotomy-negative stage I and II patients. *Cancer*, 39: 2174—2182, 1977
- 20) Johnson, R.E., Zimbler, H., Berare, C.W., Herdt, J. and Brepeton, H.D.: Radiotherapy results for nodular sclerosing Hodgkin's disease after clinical staging. *Cancer*, 39: 1439—1444, 1977.
- 21) 金田浩一: 悪性リンパ腫の放射線治療の現況ならびに化学療法との併用. 痘と化学療法, 2: 741—750, 1975.
- 22) 若狭治毅: 悪性リンパ腫の病理. 臨床放射線, 18: 837—849, 1973.
- 23) 三方淳男: ホジキン病の臨床病理学並びに組織学的研究. 廣應医学, 42: 75—85, 1965.
- 24) Stoffel, T.J., Cox, J.D.: Hodgkin's disease stage I and II. A comparison between two different treatment policies. *Cancer*, 40: 90—97, 1977
- 25) Rosenberg, S.A. and Kaplan, H.S.: Evidence for an orderly progression in the spread of Hodgkin's disease. *Cancer Research*, 26:

- 1225—1229, 1966
- 26) Johnson, R.E., Devita, V.T., Kun, L.E., Chabner, B.R., Chretien, P.B., Berard, C.W. and Johnson, S.K.: Patterns of involvement with malignant lymphoma and implications for treatment decision making. *Br. J. Cancer*, 31 (Suppl. II): 237—241, 1975
- 27) Knapp, W.T. and Fagot, J.V.: Lymphomas: Initial reactivation. *Radiology*, 117: 695—700, 1975
- 28) Prosnitz, L.R., Fischer, J.J., Vera, R. and Kligerman, M.M.: Hodgkin's disease treated with radiation therapy, follow-up data and value of laparotomy. *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.*, 114: 580—590, 1972