



Title	Non-Hodgkinリンパ腫の研究-病理組織学的分類と占拠部位を中心として-
Author(s)	早瀬, 尚文
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1980, 40(12), p. 1153-1167
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17998
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

Non-Hodgkin リンパ腫の研究

—病理組織学的分類と占拠部位を中心として—

九州大学医学部放射線科学教室（主任・松浦啓一教授）

早 洵 尚 文*

（昭和55年7月4日受付）

Non-Hodgkin's Lymphomas: Analyses of Histologic Features, Organs of Involvement and Prognoses of the Patients

Naofumi Hayabuchi*

Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyushu University

(Director: Prof. Keiichi Matsuura)

Research Code No.: 613

Key Words: Malignant lymphoma, Non-Hodgkin's lymphomas, Histopathology, Sites of involvement

The clinical, histopathologic and prognostic features of 311 patients with non-Hodgkin's lymphomas admitted to the Kyushu University Hospital from 1965 to 1976 were reviewed. All biopsy materials were examined, and the lesions were categorized histologically according to the criteria for non-Hodgkin's lymphomas as proposed by Rappaport et al. Among the 311 cases, there were 38 nodular lymphomas (12%) and 273 diffuse lymphomas (88%). Patients with nodular lesions survived significantly longer than those with diffuse lesions ($P \cong 0$). Besides appreciable differences were observed in the relapse periods ($P < 0.05$) and in the survivals after relapses ($P \cong 0$) for the two types of lesions. Among the nodular lymphomas, 25 patients with lymphocytic and mixed histologies had better prognoses than 13 with histiocytic histology ($P < 0.01$). The diffuse lymphomas displayed little difference in survival by cell type. From a clinical standpoint, 208 patients with stage I-III non-Hodgkin's lymphomas were reviewed for the organs initially involved, and 107 with extranodal involvement survived significantly longer than 101 with nodal involvement ($P < 0.02$). Only 8 (7.5%) of the former and 27 (26.7%) of the latter had nodular histology. Concerning the diffuse histologic pattern, 99 with extranodal lymphomas had better prognoses than 74 with nodal tumors ($P < 0.01$). The nodal lymphomas were more advanced than the extranodal ones at the times of patients' admissions. Nodal stage II lymphomas had poorer prognoses than extranodal stage II lymphomas ($P < 0.01$). Waldeyer's ring was the most common site of extranodal lymphomas, these tumors adopting more favorable courses.

現 * 放射線影響研究所（放影研）放射線部，広島

Present address: *Department of Radiology, Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima

緒 言

近年、欧米における Hodgkin 病の治療成績の向上はめざましいものがある¹⁾⁻³⁾。しかし non-Hodgkin リンパ腫は種々の点で Hodgkin 病とは異なり、その治療を同列に論じることはできないといわれている⁴⁾。我々は本邦における悪性リンパ腫と欧米のそれとを比較しながらその治療について検討を続けてきた。限局している症例に対する放射線治療成績に関しては Hodgkin 病⁵⁾、non-Hodgkin リンパ腫⁶⁾ともすでに報告した。今回は九州大学医学部附属病院（以下九大病院と略す）における過去11年間のすべての治療例について、その組織像と病変の占拠部位を中心に治療結果を検討し、本邦において悪性リンパ腫の大部分を占める⁵⁾⁻⁹⁾ non-Hodgkin リンパ腫の特徴を明らかにするとともに欧米の報告と対比検討したので報告する。なお、症例は画一的なプログラムによって治療されていたわけではなく、また non-Hodgkin リンパ腫においては Hodgkin 病と異なり治療による差は比較的認めがたいことから、今回は治療法については触れない。

対象ならびに方法

1. 検討対象

1965年11月より1976年10月までの11年間に九大病院において放射線治療を受けた症例のほか、同期間に悪性リンパ腫と診断され、放射線治療以外の治療を受けた症例も可能な限り選び出した上で次の2条件を満たす症例について検討した。(1) 治療開始前あるいは開始直後に生検を受け、その病理組織標本について今回再検討することが可能であること。(2) カルテ、X線フィルムによって初回治療開始時の病期や治療方法などの臨床事項を明らかにすることのできること。

2. 病理組織学的検討

可能な限り組織標本を保存されたパラフィンブロックより作成し直して、ヘマトキシリンエオジン染色のほか、診断に必要な場合は鍍銀や PAS 染色などの特殊染色を加えた上で再検討し分類した。全標本は福岡大学医学部病理学教室菊池昌弘教授の指導により Rappaport 分類¹⁰⁾に従って正し

く分類された。その結果、組織学的に悪性リンパ腫と診断されていた384例のうち22例は良性疾患や上皮性腫瘍など悪性リンパ腫以外のものと考えられた。残りの362例が悪性リンパ腫と確診されたが、このうち Hodgkin 病45例と Rappaport 分類に入らないリンパ腫と考えられる6例を除き311例を今回の検討対象とした。我々が直接治療に当たった放射線治療例が178例で、それ以外の症例が133例であった。

3. 病期の決定

病期（以下 stage と記載する）は初回治療開始時の病巣の広がりより、Ann Arbor 分類¹¹⁾に従って決定した。stage を決定するための検査方法は一律に行われているわけではなく、stage 決定のための特殊臨床検査方法がほとんど行われていなかった症例から、骨髄生検や肝生検など種々の検査が行われていた症例まで含まれている。しかし、最近欧米でしばしば行われている試験開腹¹²⁾¹³⁾を行って病理学的病期(pathological stage)を決定した症例はなく、全例が臨床病期(clinical stage)を示している。なお悪性リンパ腫の stage 決定に際し、きわめて有効な検査法とされるリンパ管造影が行われていた症例が140例で、これが行われていなかった症例が171例であった。したがってそのような検査を行っていない症例の中には、検査を行えば stage を変更したかもしれない症例が含まれている可能性はあるが、今回は実施されている臨床データからできる限り厳密に stage を決定した。また九大病院で治療を始める前にすでに他の施設で治療が始められていた症例が36例あった。これらの症例については前の施設の資料から初回治療時の stage を決定したが、特に他の症例とは区別しなかった。

4. 病変の占拠部位

占拠部位については広範に病変が広がった stage IVの103例を除き、stage Iから stage IIIまでの208例を二つに分けた。リンパ節に病変が限局している場合をリンパ節型と呼び、リンパ節以外の一つの臓器の一部に病変が限局している場合、もしくは1カ所の臓器の一部とその所属リンパ

節を中心に病変が広がっている場合を臓器型と呼ぶことにした。

5. 生存期間, 再燃までの期間

生死や再燃の有無の判定は1978年10月31日の時点で行った。したがって全症例とも初回治療開始時より最低2年以上経過している。生存期間は初回治療開始日より腫瘍によって死亡した日までの期間をとった。初回治療により寛解した症例については初回治療終了の時点より再燃が明らかになった時点までの期間を再燃までの期間とした。なお寛解の判断は病変が認められなくなった状態をいうことにして、完全寛解と部分寛解には分けなかった。

6. 生存率の計算

1974年の UICC の計算方法¹⁶⁾に基づき、実測生存率 (Actuarial Survival Rate) を計算した。寛解率などの有意差の検定は 2 × 2 表による χ^2 -法を用い、生存率の有意差の検定は Mantel-Haenzel Extension に基づいて Peto らが発表した分析方法¹⁶⁾¹⁷⁾を用いて作成された Pike らの Survival Analysis Computer Program を使用した。

結 果

1. 対象の分析

(1) 年齢と性

初回治療開始時の患者の年齢と性別を Fig. 1 に示した。男性207例, 女性104例で男女比は約2対1であった。年齢別にみると60歳台に最も多かった。年齢の中央値は54歳であった。

(2) stage

初回治療時の stage を Table 1 に示した。stage IVが最も多く約34%であった。寝汗, 体重減少, 発熱といった臨床症状を有する症例 (B) は stage の進んだものほど多く, stage Iでは60例中わずか1例にすぎなかったが, stage IVでは30%以上を占めた。

(3) 病理組織像

検索例311例は Rappaport 分類に従って組織学的に Table 2 のように分類された。なお組織学的分類名は日本語をせず, 原名のまま記載することとした。nodular pattern を呈するものは約12%,

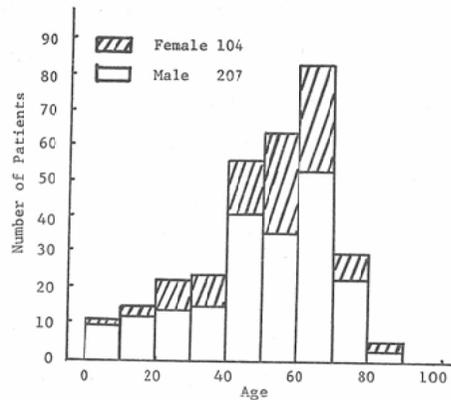


Fig. 1 Age and sex distribution for all non-Hodgkin's lymphomas

Table 1 Initial stage for all non-Hodgkin's lymphomas

Stage	Without systemic symptoms (A)	With systemic symptoms (B)	Total
I	59	1	60
II	79	9	88
III	49	11	60
IV	70	33	103
Total	257	54	311

diffuse pattern を呈するものは約88%である。最も多い組織型は Diffuse Histiocytic (以下 DH と略す) で全体の約50%を占め, 次いで Diffuse Lymphocytic Poorly Differentiated (以下 DLPD と略す) が多かった。

(4) 病変の占拠部位

リンパ節型の症例が101例で, 臓器型の症例が107例であった。Table 3 に臓器型の症例の占拠臓器を示した。Waldeyer 輪が最も多かったが, そのなかでは上咽頭と中咽頭の占める割合がほぼ同じであった。口腔を含む上部気道としてまとめられた症例の中では上顎洞, 鼻腔や口蓋などから生じたものが多かった。また消化管の病変では胃と回盲部に多かった。骨の病変を有する症例は脊椎, 下顎骨, 骨盤各1例ずつであった。その他2例が甲状腺に, 1例が精巣に病巣がみられた。

Table 2 Distribution of histopathologic types for all non-Hodgkin's lymphomas*

Nodular		No.	Percent	Diffuse		No.	Percent
NH :	Nodular histiocytic	13	(4.2)	DH :	Diffuse histiocytic	159	(51.1)
NM :	Nodular mixed histiocytic-lymphocytic	6	(1.9)	DM :	Diffuse mixed histiocytic-lymphocytic	12	(3.9)
NLPD :	Nodular lymphocytic poorly differentiated	19	(6.1)	DLPD :	Diffuse lymphocytic poorly differentiated	85	(27.3)
NLWD :	Nodular lymphocytic well differentiated	0	(0)	DLWD :	Diffuse lymphocytic well differentiated	4	(1.3)
Total nodular		38	(12.2)	Total diffuse		273	(87.8)

* According to the criteria of Rappaport et al¹⁰.

Table 3 Sites of initial involvement for extranodal non-Hodgkin's lymphomas

Site	Number
Waldeyer's ring	60
Upper respiratory tract and oral cavity*	20
Orbit	6
Bone	3
Gastrointestinal tract	15
Others	3

* Including nasal fossa, maxillary sinus, endopharynx and hard palate, but excluding nasopharynx and oropharynx.

2. 病理組織像による検討

(1) 年齢, 性, stage

組織像を nodular pattern と diffuse pattern に分けて年齢との関係を見ると, Table 4 の如く nodular pattern では19歳以下ではわずか1例にすぎなかったが, 年齢の中央値でみると nodular pattern と diffuse pattern でほとんど変わらなかった。

性別では nodular pattern 38例のうち, 男性23例, 女性15例で, diffuse pattern 273例では男性

184例, 女性89例であった。

stage は Table 5 のように diffuse pattern では stage IVの症例が最も多いのに対し, nodular pattern では逆に最も少なくわずか3例にすぎなかった。

(2) 実測生存率

組織像をまず nodular pattern と diffuse pattern

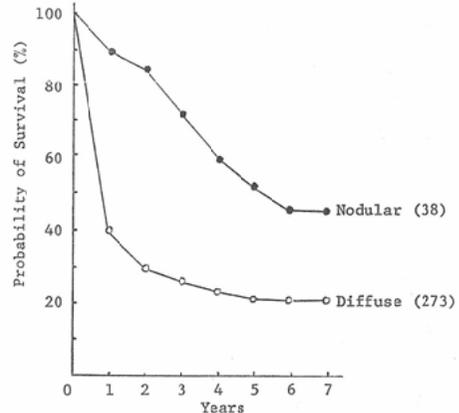


Fig. 2 Actuarial survival for all non-Hodgkin's lymphomas by histologic pattern

Table 4 Age distribution by histologic patterns for all non-Hodgkin's lymphomas

Histologic pattern	Cases by age					Median age
	0—19	20—39	40—59	60—79	80—	
Nodular (38 cases)	1	9	17	11	0	53 years old
Diffuse (273 cases)	25	37	103	102	6	55 years old

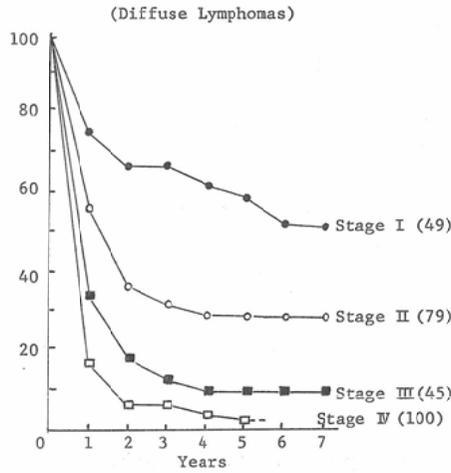
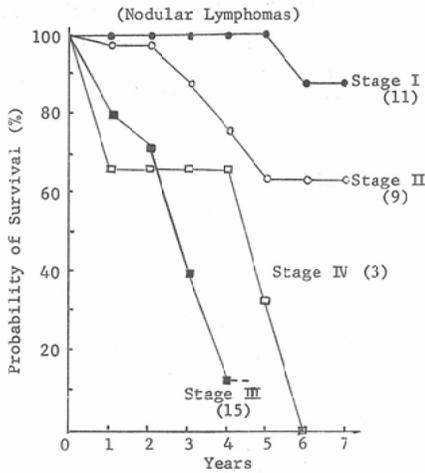


Fig. 3 Actuarial survival for all non-Hodgkin's lymphomas by histologic pattern and stage

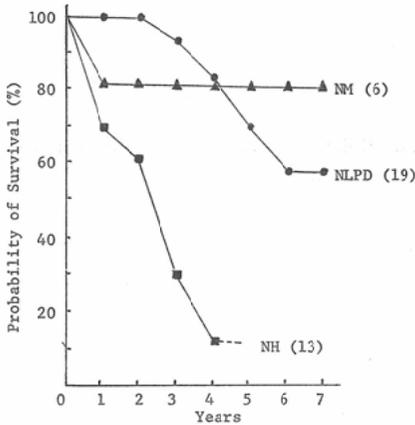


Fig. 4 Nodular lymphomas: Actuarial survival by histologic subtype

Table 5 Histologic pattern and stage for all non-Hodgkin's lymphomas

Histologic pattern	Stage			
	I	II	III	IV
Nodular (38 cases)	11	9	15	3
Diffuse (273 cases)	49	79	45	100

Nodular Lymphocytic Poorly Differentiated (以下 NLPD と略す) や Nodular Mixed Histiocytic-Lymphocytic (以下 NM と略す) の症例に比べ実測 5 年生存率は不良であった. NLPD と NM を合わせた 25 例と NH 13 例の 5 年生存率を比較すると統計的にも有意の差を認め、NH の症例の方が予後不良であった ($p < 0.01$).

一方、diffuse pattern の症例についても同様に各々の組織型の生存率を比較した (Fig. 5). Diffuse Lymphocytic Well Differentiated (以下 DLWD と略す) の症例の実測 5 年生存率は 50% でかなり高いが、症例数が少ないため、他との比較は困難であった. また Diffuse Undifferentiated (以下 DU と略す) の症例が最も予後不良のようであるが、各組織型の間には統計的に有意な差は認められなかった.

(3) 寛解率, 再燃率, 再燃時期

に分けてそれぞれの実測生存率を比較した (Fig. 2). nodular pattern 38 例の 5 年生存率は 53.3% で、diffuse pattern 273 例の 5 年生存率 23.0% に比較して 2 倍以上の成績を示し、両 pattern では明らかな生存率の差が認められた ($P \approx 0$).

それぞれの組織像について stage と 5 年生存率を比較してみたが、nodular pattern, diffuse pattern とほぼ良く相関していた (Fig. 3).

nodular pattern を呈する症例をそれぞれの組織型によって生存率をみた (Fig. 4). Nodular Histiocytic (以下 NH と略す) の組織型の症例は

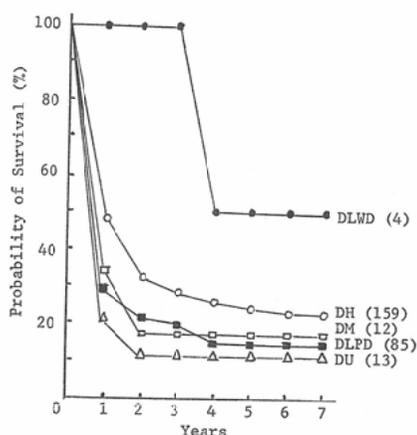


Fig. 5 Diffuse lymphomas : Actuarial survival by histologic subtype

DLWD=Diffuse lymphocytic well differentiated
 DH=Diffuse histiocytic
 DM=Diffuse mixed histiocytic-lymphocytic
 DLPD=Diffuse lymphocytic poorly differentiated
 DU=Diffuse undifferentiated

Table 6 Remission rate by histologic pattern

Histologic pattern	Including stage IV		Excluding stage IV	
	Number	Percent	Number	Percent
Nodular	33/38	(86.8)	31/35	(88.6)
Diffuse	158/273	(57.9)	134/173	(77.4)

nodular pattern と diffuse pattern について初回治療によって寛解した症例を全症例について比較してみたところ Table 6 のように nodular pattern と diffuse pattern とでかなり差があるようである ($p < 0.01$). diffuse の症例が圧倒的に多く、nodular の症例がきわめて少ない stage IVを除いた場合の寛解率でも nodular pattern は88.6%で、diffuse pattern の77.4%より良いようであるが、統計的には有意ではなかった。

いったん寛解した後の再燃率は Table 7 のようにいずれも70%前後でほとんど変わらなかった。しかし再燃する場合は Fig. 6 のごとく diffuse pattern の症例では80%以上が寛解後1年以内に起こるのに対し、nodular pattern の症例では2年以上たって再燃することも少なくなく、再燃の起こ

Table 7 Relapse rate for all remission cases by histologic patterns

Histologic pattern	Number	Percent
Nodular	24/33	(72.7)
Diffuse	107/158	(67.7)

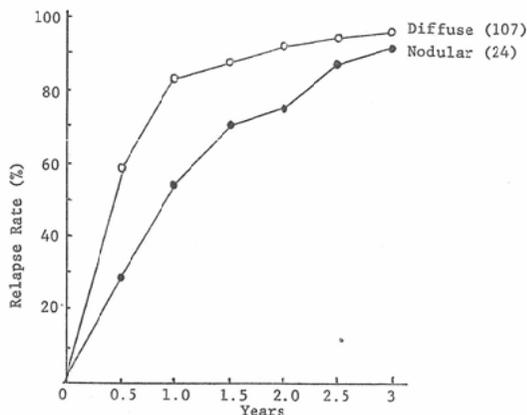


Fig. 6 Relapse curve for all remission cases by histologic pattern

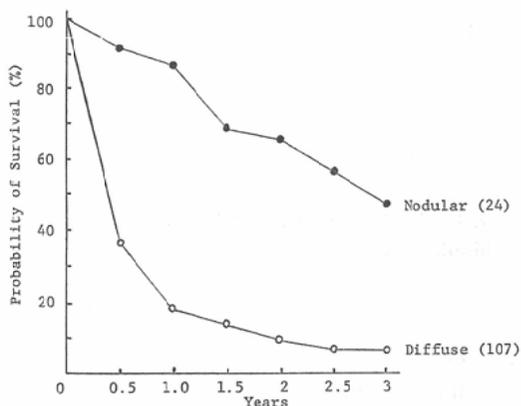


Fig. 7 Actuarial survival after relapse by histologic pattern

る時期が nodular pattern と diffuse pattern という組織像によって異なるようである ($p < 0.05$).

さらに再燃後の生存期間も Fig. 7 のように nodular pattern の症例では3年生存率が約50%あるのに対し、diffuse pattern の症例では1年以内

Table 8 Age distribution for stage I-III non-Hodgkin's lymphomas by site of initial involvement

Initial involvement	Cases by age					Median age
	0-19	20-39	40-59	60-79	80-	
Nodal (101 cases)	12	14	34	42	1	55 years old
Extranodal (107 cases)	7	13	47	36	4	54 years old

に80%以上が死亡しており、両 pattern には著明な差が認められた ($P = 0$)。

なお nodular pattern, diffuse pattern とも各組織型別に比較した場合は、寛解率、再燃率再燃の起こる時期、再燃後の生存期間のいずれにも明らかな差は認められなかった。

3. 病変の占拠部位による検討

(1) 年齢, 性

治療開始時の年齢はリンパ節型の場合と臓器型の場合ではほとんど変わりなく中央値は50歳台の半ばであった (Table 8)。性別にみるとリンパ節型の場合が男性68例と女性33例、臓器型の場合が男性70例と女性37例でいずれも男性対女性はほぼ2対1であった。

(2) 生存率, 寛解率, 再燃率

Fig. 8 にリンパ節型と臓器型の生存率を示した。5年生存率はリンパ節型の場合が26.9%, 臓器型の場合が44.9%であり、病変の占拠部位によ

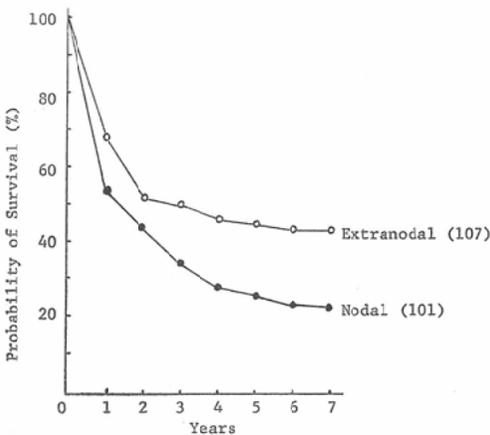


Fig. 8 Actuarial survival for stage I-III non-Hodgkin's lymphomas by site of initial involvement

って生存率の差が認められた ($p < 0.02$)。寛解率は臓器型の方が幾分高く、逆に再燃率はリンパ節型の方が高い傾向にあったが、いずれも統計的な差はなかった (Table 9)。

Table 9 Remission and relapse for stage I-III non-Hodgkin's lymphomas by site of initial involvement

Site	Remission		Relapse	
	Number	Percent	Number	Percent
Nodal	82/101	(81.2)	63/82	(76.8)
Extranodal	93/107	(86.9)	54/93	(58.1)

(3) stage との関連

Fig. 9 にリンパ節型と臓器型各 stage の症例数と生存率を示した。リンパ節型の場合は stage III の症例が44例 (43.5%) とかなり多くを占めているのに対し、臓器型の場合は stage III の症例は16例 (15.0%) で、stage I と II の症例が多くを占める傾向がみられた。

各 stage 別の5年生存率をみると臓器型の場合は stage が進むほど生存率が悪くなり、stage と生存率が良く相関していたが、リンパ節型の場合は stage II と III の間に生存率の差が認められなかった。このことは逆の見方をすれば stage I と III では病変の占拠部位によって生存率にほとんど差が認められなかったのに対し stage II では差があり、リンパ節型の場合の生存率は臓器型の場合に比較して不良であるということである ($p < 0.01$)。

(4) 病理組織像との関連

リンパ節型と臓器型の組織型を Table 10 に示

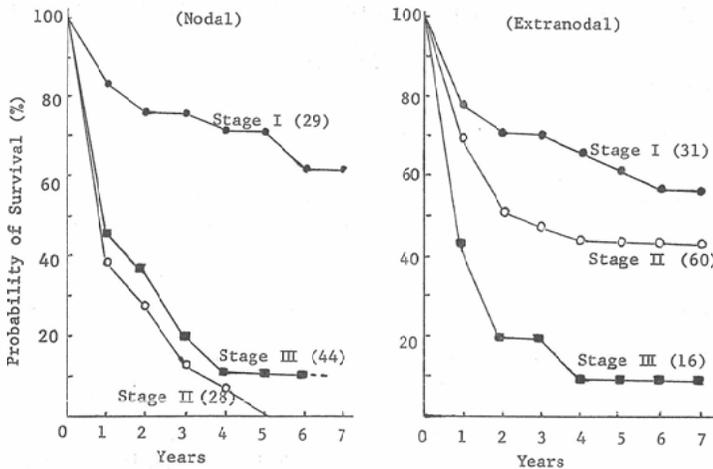


Fig. 9 Actuarial survival for stage I-III non-Hodgkin's lymphomas by site of initial involvement and stage

Table 10 Distribution of histopathologic types for stage I-III non-Hodgkin's lymphomas by site of initial involvement

Histology	Nodal		Extranodal	
	Number	Percent	Number	Percent
NH	11	(10.9)	2	(1.9)
NM	2	(2.0)	3	(2.8)
NLPD	14	(13.8)	3	(2.8)
total nodular	27	(26.7)	8	(7.5)
DH	41	(40.5)	70	(65.4)
DM	5	(5.0)	1	(0.9)
DLPD	23	(22.8)	19	(17.8)
DLWD	2	(2.0)	2	(1.9)
DU	3	(3.0)	7	(6.5)
total diffuse	74	(73.3)	99	(92.5)

した。リンパ節型の場合は nodular pattern の症例が比較的多かった(約27%)。臓器型の場合は nodular pattern の症例はわずか8例(7.5%)にすぎなかったが、その場合は予後の良い NLPD と NM が比較的多かった。一方、diffuse pattern の中では DH の組織型を示す場合が最も多く、臓器型の症例全例の約2/3を占めた。

nodular pattern と diffuse pattern に分けてリンパ節型と臓器型の生存率を比較した (Fig. 10)。nodular pattern の場合は臓器型の症例の方が NH

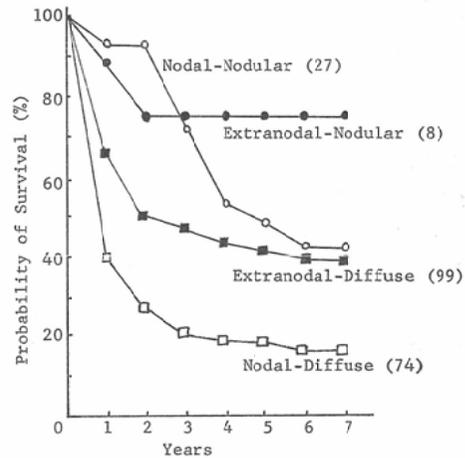


Fig. 10 Actuarial survival for stage I-III non-Hodgkin's lymphomas by site of initial involvement and histologic pattern

の組織型が少ないためか予後が良い傾向がみられたがリンパ節型の症例との差は統計的に明らかでなかった。diffuse pattern の場合は臓器型の症例の方がリンパ節型の症例より生存率が高かった ($p < 0.01$)。diffuse pattern を示す症例の中で DH と DLPD+DM の二つの主要組織型の患者の生存率をリンパ節型と臓器型で比較した (Fig. 11)。DLPD+DM の組織型の場合はリンパ節型と臓器型でほとんど差が認められなかったのに対し、

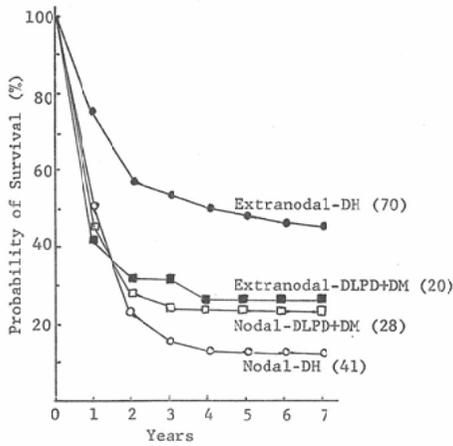


Fig. 11 Actuarial survival for stage I-III non-Hodgkin's lymphomas by site of initial involvement and histologic subtype

DH=Diffuse histiocytic
 DLPD=Diffuse lymphocytic poorly differentiated
 DM=Diffuse mixed histiocytic-lymphocytic

DH の組織型の場合は臓器型の生存率が高く、リンパ節型に比較すると統計的にも明らかな差が認められた ($p < 0.01$).

(5) 臓器型の症例の検討

臓器型の症例について、それぞれの占拠臓器による生存率を Fig. 12 に示した。病変が Waldeyer 輪にみられるものが最も高い生存率を示した。Waldeyer 輪の症例は数も多いので、それ以外の部位の症例を合計したものと生存率を比較したところ統計的に有意の差が認められた ($p < 0.05$)。占拠臓器別に組織像をみたが (Table 11)、各

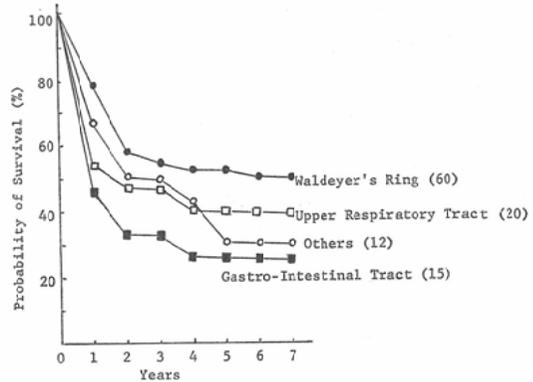


Fig. 12 Actuarial survival for stage I-III extranodal non-Hodgkin's lymphomas by site of initial involvement

Table 12 Distribution of stage for extranodal non-Hodgkin's lymphomas by site of initial involvement

Site	Stage		
	I	II	III
Waldeyer's ring (60 cases)	10	42	8
Upper respiratory tract and oral cavity (20 cases)	11	6	3
Gastrointestinal tract (15 cases)	2	9	4
Others (12 cases)	8	3	1

組織型は占拠臓器によってそれほど差はなかった。

治療開始時の病巣の広がりや占拠臓器別に検討した (Table 12)。いずれの臓器に生じた場合で

Table 11 Distribution of histologic types for stage I-III extranodal non-Hodgkin's lymphomas by site of initial involvement

Site	All nodular		DH		DLPD+DM		Other diffuse	
	Number	Percent	Number	Percent	Number	Percent	Number	Percent
Waldeyer's ring (60 cases)	6	(10.0)	39	(65.0)	9	(15.0)	6	(10.0)
Upper respiratory tract and oral cavity (20 cases)	0	(0.0)	15	(75.0)	2	(10.0)	3	(15.0)
Gastrointestinal tract (15 cases)	1	(6.6)	10	(66.7)	4	(26.7)	0	(0.0)
Others (12 cases)	1	(8.3)	6	(50.0)	5	(41.7)	0	(0.0)

も stage III の進行した症例は比較的少なかった。なお年齢の中央値は Waldeyer 輪50歳、口腔を含む上部気道62歳、消化管54歳であった。また男性と女性は Waldeyer 輪37例と23例、上部気道13例と7例、消化管12例と3例であった。

考 案

1. 病理組織像と治療結果

我々悪性腫瘍の治療に当たってきたものにとって病理組織学的所見は最も重要なものであるが、それは専門医の診断に従う以外ないところでもある。non-Hodgkin リンパ腫の病理組織については従来より種々の分類がある。なかでも nodularity の有無により大きく nodular pattern と diffuse pattern の二つに分け、さらにそれぞれの pattern を構成する細胞の形や大きさによって細分する Rappaport 分類¹⁰⁾は種々の批判があるものの¹⁸⁾¹⁹⁾、近年欧米では臨床面との深いつながりにより高く評価されてきている。Fuller ら²⁰⁾が non-Hodgkin リンパ腫の予後を決める最も重要な要因が nodular か diffuse かの組織像であると述べているのをはじめ、多くの人々によって Rappaport 分類が臨床上有用であることが報告されている^{21)~25)}。本邦でも最近はこの組織学的分類法を用いて治療成績を検討しようとする試みが行われているが²⁶⁾²⁷⁾、詳細に検討された報告はきわめて少ない。

そこで著者はまずこの Rappaport 分類に従って non-Hodgkin リンパ腫の本邦における特徴を検討した。九大病院における nodular の症例と diffuse の症例の生存率は異なり、欧米の報告と同じく nodular の症例の生存率が有意に高かった。nodular の症例の5年生存率53.3%は、Qazi ら²⁵⁾の54%や Patchefsky ら²²⁾の49%と比べほとんど変わらない値を示した。diffuse の症例の治療成績は欧米でも良くない。Patchefsky ら²²⁾の報告は5年生存率が21%であり、他の報告者もほぼ似たような成績である²⁰⁾²¹⁾。九大病院の diffuse の症例の5年生存率は23.0%であり、欧米の成績と変わらなかった。本邦の non-Hodgkin リンパ腫の治療成績が欧米に比して悪いと我々が感じているの

は、この nodular の組織像を呈する症例が非常に少ないことが理由の第一にあげられるのではなからうか。

初回治療に対する寛解率が nodular の症例と diffuse の症例で異なり、nodular pattern の方が高いとされている²⁸⁾²⁹⁾。九大病院の症例でもその傾向はあるが、stage IV に nodular の症例が少なく、diffuse の症例が圧倒的に多い。したがって stage I より stage IV までのすべての症例について両者を比較しても初回治療時の病変の広がりや寛解率に影響を与えている可能性がある。stage IV を除いた寛解率では nodular の症例と diffuse の症例で10%以上の差を認めたものの、有意の差ではなかった。しかし治療に対する腫瘍の反応は nodular と diffuse の組織学的な pattern によって異なることが考えられる。

再燃率について nodular と diffuse の症例を比較すると両者でほとんど変わらないが、nodular の症例では再燃する時期がおくれ、また再燃後の生存期間は有意に長かった。これらの結果については Jones らの報告³⁰⁾と同様であった。

nodular の症例について、その生存率を各組織型別に見てみると NH の症例は NM や NLPD の症例に比較して悪く、それは欧米の報告²⁰⁾²²⁾³⁰⁾と同じであった。

以上のように組織学的に Rappaport 分類に従って分けることは、治療成績との深いつながりによりきわめて有用であると考えられる。しかし、欧米の報告では non-Hodgkin リンパ腫の全症例の30~50%を占めるといわれる^{20)~25)}、nodular の症例が、九大病院ではわずかに12%にすぎなかった。難波ら⁹⁾も本邦の non-Hodgkin リンパ腫では nodular pattern の症例の頻度は約10%であると述べている。このように nodular pattern を呈する症例が欧米に比べ少ないことが本邦の悪性リンパ腫の特徴の一つと考えられるが、Rappaport 分類を使用して治療成績を論じる意義について問題となるかもしれない。

さらに大きな問題点は本邦においてその大部分を占める diffuse pattern を示す症例の中で各組

織型に生存率の差を認めなかったことである。欧米においては① DLWD>② DLPD+DM>③ DH>④ DUの順で予後が良いとされている^{21) 22)}。とくに九大病院においてDLPD(+DM)とDHの両組織型の症例に生存率の差が無かったことについては、後に述べる病変の占拠部位による差異を含めて十分検討の余地があるように思われる。さらに最近の免疫機能的な検査法の進歩によってDHと診断されていた症例の多くは、他のリンパ腫同様B細胞型であることがわかってきた³¹⁾。しかし本邦、なかでも九州地方にはT細胞型のものが多いといわれ^{32) 33)}、このような細胞機能による腫瘍の性格の違いの関与も考えられるところである。今後は細胞機能と結びつきのある免疫学的な分類もあわせて検討する必要がある。

2. 病変の占拠部位と治療結果

同じ non-Hodgkin リンパ腫においてもリンパ節を冒す場合とリンパ節外の臓器を冒す場合ではその生物学的態度が異なることは当然予想されることである。今回は stage I から stage III までの症例について病変の占拠部位から、まずリンパ節型の場合と臓器型の場合に分けて検討を行い、次に臓器型の症例をそれぞれの占拠臓器に分けて検討してみた。

病理組織像は Brown ら²³⁾や Wong ら³⁴⁾が指摘しているように、今回の検討でもリンパ節型の場合は nodular pattern の症例が比較的多いのに対し、臓器型の場合は diffuse pattern の症例が圧倒的に多く、しかもその中で DH の組織型を示す症例が比較的多い傾向がみられた。

治療開始時の病巣の広がりに関しても諸家の報告^{21) 35)}と同様、リンパ節型の場合は広範に広がっている症例が多い傾向があったのに対し、臓器型の場合は stage I と II の比較的限局している症例が多かった。

病変の占拠部位による生存率は、リンパ節の場合とリンパ節以外の場合で変わらないとする報告^{24) 30)}と、リンパ節以外の場合の方がリンパ節の場合より高いとする報告がある^{36) 37)}。今回の九大

病院の検討結果は後者を支持するものである。リンパ節に病変が限局している場合は予後の良い nodular pattern の症例が多かったにもかかわらず、臓器型の場合に比べ生存率が低かった要因として次の3つの点に関与していると考えられる。即ち① リンパ節型の場合は stage II の症例の生存率が不良であること。② リンパ節型の場合は diffuse pattern の症例、特に DH の組織型の症例の生存率が不良であること。③ 臓器型の中には生存率が比較的良好、Waldeyer 輪に原発した症例が多数含まれていたこと。

今回の検討で病変の占拠部位によって stage II の症例に生存率の差がみられたことに関しては集められた症例がリンパ管造影その他のより精密な系統的検査を十分受けていなかったため stage 決定が不適當であったということも考えられる。しかしこのことはリンパ節型でも臓器型でも共通して言えることであり、リンパ節型の症例に限ったことではない。さらに十分な検査を行って stage を決定した欧米の報告²⁴⁾でもリンパ節の stage II の場合は生存率が低く、Johnson ら³⁵⁾はリンパ節の non-Hodgkin リンパ腫の特徴と考えている。これに対し臓器に原発した stage II の症例の多くは病巣が臓器とその領域リンパ節に限局しており、このような場合はむしろその臓器の上皮性腫瘍に似た生存率を示すようである^{37) 38)}。

生存率を病理組織像と病変の占拠部位の両方の点から見ると、欧米ではリンパ節の場合でもリンパ節外の場合でも DLPD+DM の組織型の症例の方が DH の症例より良好であるとされている^{23) 39)}。これに反し今回の九大病院の症例の検討結果ではリンパ節外の臓器の DH の症例の生存率は DLPD+DM の症例に比較してかなり高く、リンパ節の DH の症例と比較すると有意の差が認められた。このことは本邦におけるリンパ節外に生じた non-Hodgkin リンパ腫の特徴の一つであるかもしれない⁹⁾。今後さらに、組織発生的な特異性や地域的特異性などを含めて検討の余地があろう。

リンパ節外の臓器の non-Hodgkin リンパ腫の

中では Waldeyer 輪の症例が半数以上を占める反面、消化管や皮膚などの症例は非常に少なかった。これは今回の検討例を九大病院の治療例に限定したため大学病院以外で治療される機会の多い消化管原発のリンパ腫が少ないこと、stage IVの症例を病変の占拠部位の検討から除いたため、皮膚のリンパ腫や消化管に生じた腫瘍でも腹水や播種などのみられた症例が入っていないことなどが原因と考えられる。なお Waldeyer 輪に発生した non-Hodgkin リンパ腫は生検標本が小さく挫滅していることも少なくないことや、リンパ上皮腫などの上皮腫瘍が良く似た組織像を呈することがあることなどから、その診断はしばしば容易でない。しかし、今回はこの点にも十分注意を払い、確定診断の得られない症例は除外しており、本邦に Waldeyer 輪の non-Hodgkin リンパ腫が多いといわれる⁸⁾⁴⁰⁾ ことも考えあわせ、我々の検討例に Waldeyer 輪のものだけが多すぎるとは思われない。

臓器型の症例の中では Waldeyer 輪の症例の生存率が良好で、それ以外の臓器の症例と比較すると統計的に有意差が認められた。しかし Table 11 や Table 12 のように組織像や治療開始前の病巣の広がりからみたところでは、Waldeyer 輪の症例だけが他の臓器の症例に比較して異なった要因をもっているようには思われない。治療に対する反応性が高いことなど Waldeyer 輪の腫瘍の性格自体によるものかもしれない。このように Waldeyer 輪の腫瘍の予後が良いことは発生頻度がかかなり高いこととあいまって、本邦の臓器に生じた non-Hodgkin リンパ腫の特徴と考えてよいであろう。さらに Waldeyer 輪の症例では他の臓器の症例と異なり、進展や再燃が腹部、特に消化管にみられることが多いともいわれている⁸⁾⁹⁾。しかしこの点に関しては治療法による影響を無視できないため今回の検討からは除外した。

欧米の論文の中には組織像がきわめて重要な要因であることを強調するあまり、初発部位に関係なく同じ組織型と stage であれば同じグループとして取り扱ってかまわないとする報告も多

い²⁴⁾³⁰⁾。しかし我々がこれまで検討してきたように病変の占拠部位によってその後の経過が異なるので病理組織像のみでなく、病変の占拠部位を考慮して治療にあたる必要があると考える。特に Waldeyer 輪の症例に関しては十分な注意を払って対処する必要がある。

総 括

311例の non-Hodgkin リンパ腫を対象として病理組織像と病変の占拠部位の面から治療結果を検討したところ、次のような点が明らかになった。

1. 病理組織像と治療成績の関係を検討した。

(1) nodular pattern の症例が38例 (12%)、diffuse pattern の症例が273例 (88%) であった。nodular pattern の症例の5年生存率は53%で、diffuse pattern の症例の5年生存率23%に比して良好であった ($P \equiv 0$)。

(2) 寛解率については病巣の広がりや再燃率については両群に差が認められなかった。しかし寛解後の再燃の起こる時期 ($p < 0.05$) や再燃後の生存率 ($P \equiv 0$) において統計的に有意差をもって nodular pattern の症例の方が diffuse pattern の症例より良好であった。

(3) nodular pattern の各組織型の生存率は NH が NLPD や NM に比較して悪かった ($p < 0.01$)。

(4) diffuse pattern の各組織型別の生存率には有意の差が認められなかった。

2. 病変の占拠部位と治療結果に関して、病変が広範に広がった stage IVを除き stage I から III までの208例につき検討した。

(1) リンパ節型の症例が101例、臓器型の症例が107例であった。

(2) 5年生存率はリンパ節型が27%で、臓器型の45%に比較して悪かった ($p < 0.02$)。

(3) リンパ節型の場合は stage III の症例が多かったが、stage II と診断した症例の生存率も stage III と同程度に不良であった。臓器型の場合は stage I と II の症例が多く、生存率は病巣の

広がりによく相関し、stage が進むに従って低下した。

(4) nodular pattern を示す症例は35例であったがリンパ節型に27例と比較的多く、臓器型にはきわめて少なかった。

(5) diffuse pattern を示す173例をとりあげて比較すると臓器型の場合がリンパ節型の場合よりもその生存率が高かった ($p < 0.01$)。なかでもDHの組織型の両者の生存率の差が著明であった ($p < 0.01$)。

(6) 臓器型の症例の中では Waldeyer 輪の症例が数も多く、またその生存率が一番高かった。

結 論

1965年11月より1976年10月までの11年間に九大病院において治療を受けた症例の中で、今回組織学的に再検討できた311例の non-Hodgkin リンパ腫を対象として病理組織像と病変の占拠部位の面から治療結果を検討した。

その結果、まず nodular pattern と diffuse pattern に大別された Rappaport 分類に従って組織学的に分類することは臨床にきわめて有用と考えられた。そして nodular pattern を示すものの実測生存率は diffuse pattern を示すものより良く、それは欧米の報告と変わらないことを確認した。しかし diffuse pattern を示す症例が全検索例の88%を占め、更に細別された組織型の間で実測生存率に差のないことが本邦の non-Hodgkin リンパ腫の特徴であり、それが治療上の問題点であると考えられた。

次に、diffuse pattern を示す症例についての病変の占拠部位別検討より臓器型の症例の方がリンパ節型の症例よりも実測生存率が高く、特に Waldeyer 輪に生じた症例ではきわめて良好であった。以上の結果より non-Hodgkin リンパ腫の治療に際し、病理組織像のみでなく病変の占拠部位に考慮する必要があることを強調した。

終りに臨み懇篤なる御指導と御校閲の労をとられた九州大学医学部放射線科学教室松浦啓一教授に心から拝謝いたします。病理組織学的検討に際し御指導をいただいた福岡大学医学部第一病理学教室菊地昌弘教授、

および統計学的処理に際し御指導をいただいた九州大学医学部公衆衛生学講座池田正人先生に厚く敬意を表します。また有益な助言をいただいた九州大学医学部放射線科学教室神宮賢一先生をはじめとする諸先生方、産業医科大学放射線科学教室中田肇教授、九州大学医学部第二病理学教室遠城寺宗知教授、放射線影響研究所 Walter J Russell 先生にお礼を申し上げます。

なお、病理組織標本やカルテ等の資料は次の施設の御協力をいただきました。

九州大学医学部 第一病理学教室、第二病理学教室、第一内科学教室、第二内科学教室、第三内科学教室、第一外科学教室、第二外科学教室、耳鼻咽喉科学教室、眼科学教室、小児科学教室、皮膚科学教室、整形外科科学教室、附属病院放射線部、同病理部。

九州大学歯学部 口腔病理学教室、口腔外科学教室、歯科放射線科学教室。

福岡大学医学部 第一病理学教室、放射線科学教室。
久留米大学医学部 第一病理学教室、第二病理学教室、放射線科学教室。

産業医科大学 放射線科学教室。

唐津日赤病院、国立病院九州がんセンター、九州厚生年金病院、福岡市医師会病院、小倉記念病院、下関医師会病院、飯塚病院、田川臨床検査センター。

References

- 1) Glatstein, E.: Radiotherapy in Hodgkin's disease. Past achievements and future progress. *Cancer* 39 (Suppl.): 837—842, 1977
- 2) DeVita, V.T. Jr., Serpick, A.A. and Carbone, P.P.: Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann. Intern. Med.*, 73: 881—895, 1970
- 3) Kaplan, H.S.: Hodgkin's disease: Multidisciplinary contributions to the conquest of a neoplasm. *Radiology*, 123: 551—558, 1977
- 4) Hellman, S., Chaffey, J.T., Rosenthal, D.S., Moloney, W.C., Canellos, G.P. and Skarin, A.T.: The place of radiation therapy in the treatment of non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer*, 39: 843—851, 1977
- 5) 早淵尚文, 神宮賢一, 中田 肇, 松浦啓一, 菊池昌弘: Stage I, II の Hodgkin 病の放射線治療成績の検討。日本医放会誌, 38: 765—772, 1978
- 6) 早淵尚文, 神宮賢一, 中田 肇, 松浦啓一, 菊池昌弘: Stage I, II の Non-Hodgkin リンパ腫の放射線治療成績の検討。日本医放会誌, 38: 773—781, 1978

- 7) Akazaki, K. and Wakasa, H.: Frequency of lymphoreticular tumors and leukemias in Japan. *J. Natl. Cancer Inst.*, 52: 339—343, 1974
- 8) 池田 恢, 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, 再発形式とその診断法に関する検討. *日本医放会誌*, 37: 554—561, 1977
- 9) 難波紘二, 板垣哲朗: 日本の Non-Hodgkin リンパ腫の特徴. 日米症例の比較. *臨放*, 24: 1143—1154, 1979
- 10) Rappaport, H., Winter, W.J. and Hicks, E.B.: Follicular lymphoma: A reevaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. *Cancer*, 9: 792—821, 1956
- 11) 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
- 12) Chabner, B.A., Johnson, R.E., Young, R.C., Canellos, G.P., Hubbard, S.P., Johnson, S.K. and DeVita, V.T. Jr.: Sequential nonsurgical and surgical staging of non-Hodgkin's lymphoma. *Ann. Intern. Med.*, 85: 149—154, 1976
- 13) Goffinet, D.R., Castellino, R.A., Kim, H., Dorfman, R.F., Fuks, Z., Rosenberg, S.A., Nelsen, T. and Kaplan, H.S.: Staging laparotomies in unselected previously untreated patients with non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer*, 32: 672—681, 1973
- 14) Castellino, R.A., Billingham, M. and Dorfman, R.F.: Lymphographic accuracy in Hodgkin's disease and malignant lymphoma with a note on the "reactive" lymph node as a cause of most false-positive lymphograms. *Invest. Radiol.*, 9: 155—165, 1974
- 15) International Union Against Cancer: TNM General Rules. Second Edition, pp. 27—37, 1974, Imprimerie G. de Buren S.A., Geneva
- 16) Peto, R., Pike, M.C., Armitage, P., Breslow, N.E., Cox, D.R., Howard, S.V., Mangel, N., McPherson, K., Peto, J. and Smith, P.G.: Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Introduction and design. *Br. J. Cancer*, 34: 585—612, 1976
- 17) Peto, R., Pike, M.C., Armitage, P., Breslow, N.E., Cox, D.R., Howard, S.V., Mantel, N., McPherson, K., Peto, J. and Smith, P.G.: Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. Analysis and examples. *Br. J. Cancer*, 35: 1—39, 1977
- 18) Lukes, R.J. and Collins, R.D.: New observations on follicular lymphoma. *Gann Mongr.*, 15: 209—215, 1973
- 19) Stein, H., Kaiserling, E. and Lennert, K.: Evidence for B-cell origin of reticulum cell sarcoma. *Virchows Arch.*, 364: 51—68, 1974
- 20) Fuller, L.M., Banker, F.L., Butler, J.J., Gamble, J.F. and Sullivan, M.P.: The natural history of non-Hodgkin's lymphomata. Stages I and II. *Br. J. Cancer* 31 (Suppl. II): 270—285, 1975
- 21) Jones, S.E., Fuks, Z., Bull, M., Kadin, M.E., Dorfman, R.F., Kaplan, H.S., Rosenberg, S.A. and Kim, H.: Non-Hodgkin's lymphomas. IV. Clinicopathologic correlation in 405 cases. *Cancer*, 31: 806—823, 1973
- 22) Patchefsky, A.S., Brodovsky, H.S., Menduke, H., Southard, M., Brooks, J., Nicklas, D. and Hoch, W.S.: Non-Hodgkin's lymphomas: A clinicopathologic study of 293 cases. *Cancer*, 34: 1173—1186, 1974
- 23) Brown, T.C., Peters, M.V., Bergsagel, D.E. and Reid, J.: A retrospective analysis of the clinical results in relation to the Rappaport histological classification. *Br. J. Cancer* 31 (Suppl. II): 174—186, 1975
- 24) Reddy, S., Saxena, V.S., Pelletiere, E.V. and Hendrickson, F.R.: Early nodal and extranodal non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer*, 40: 98—104, 1977
- 25) Qazi, R., Aisenberg, A.C. and Long, J.C.: The natural history of nodular lymphoma. *Cancer*, 37: 1923—1927, 1976
- 26) 坂野輝夫: Non-Hodgkin リンパ腫の化学療法に関する本邦および欧米における趨勢と問題点. *臨放*, 24: 1227—1239, 1979
- 27) 栗田宗次: Non-Hodgkin リンパ腫における化学療法の役割と現時点の評価. *臨放*, 24: 1241—1248, 1979
- 28) Schein, P.S., Chabner, B.A., Canellos, G.P., Young, R.C., Berard, C. and DeVita, V.T.: Potential for prolonged disease-free survival following combination chemotherapy of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*, 43: 181—189, 1974
- 29) Jones, S.E., Rosenberg, S.A., Kaplan, H.S., Kadin, M.E. and Dorfman, R.F.: Non-Hodgkin's lymphomas. II. Single agent chemotherapy. *Cancer*, 30: 31—38, 1972
- 30) Jones, S.E.: Clinical features and course of

- the non-Hodgkin's lymphomas. *Clin. Haematol.*, 3: 131—160, 1974
- 31) Mann, R.B., Jaffe, E.S. and Berard, C.W.: Malignant lymphomas—A conceptual understanding of morphologic diversity. *Am. J. Pathol.*, 94: 105—192, 1979
- 32) 花岡正男, 佐々木正道, 杉本秀敏, 他: 成人T細胞白血病の分類と特性. *最新医学*, 34: 2039—2048, 1979
- 33) Suchi, T., Tajima, K., Nanba, K., et al.: The problems on the histopathological diagnosis and classification of non-Hodgkin's lymphoma in Japan. *Acta Pathol. Jap.*, 29: 755—776, 1979
- 34) Wong, D.S., Fuller, L.M., Butler, J.J. and Shullenberger, C.C.: Extranodal non-Hodgkin's lymphomas of the head and neck. *Am. J. Roentgenol.*, 123: 471—481, 1975
- 35) 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* 3 (Suppl. II): 237—241, 1975
- 36) Freeman, C., Berg, J.W. and Cutler, S.J.: Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer*, 29: 252—260, 1972
- 37) Aisenberg, A.C.: Malignant lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 288: 935—941, 1973
- 38) Banfi, A., Bonadonna, G., Ricci, S.B., Milani, F., Molinari, R., Monfardini, S. and Zucali, R.: Malignant lymphomas of Waldeyer's ring: Natural history and survival after radiotherapy. *Br. Med. J.*, 3: 140—143, 1972
- 39) Wang, C.C.: Malignant lymphoma of Waldeyer's ring. *Radiology*, 92: 1335—1339, 1969
- 40) Kaneta, K. and Tsuya, A.: Results of radiation therapy of malignant lymphomas, especially of reticulum cell sarcoma (1946—1963). *Nippon Acta Radiol.*, 31: 528—539, 1971
-