

最近10年間の悪性リンパ腫の統計学的検討

大内 芳春, 折田 洋造, 山本 英一, 秋定 健, 佐藤 幸弘, 折田 浩,
飯尾 和子, 山川 純至, 吉弘 剛, 林 琢巳

1978年より1988年までの10年間に入院治療を行った悪性リンパ腫 25症例について統計学的・臨床的検討を行った。

- 1) 発症頻度は男性:女性で2:3とやや女性に多く, 50歳以降に漸増する傾向にあった。
- 2) 主訴は頸部リンパ節腫脹が7例(28%)と最多で以下耳下部腫脹4例(16%), 咽頭異常感4例(16%)であった。
- 3) 初発部位はWaldeyer咽頭輪が11例(44%)と最多で, 頸部リンパ節は9例(36%)であった。
- 4) 病期分類では, I期1例(4%), II期5例(20%), III期1例(4%), IV期18例(72%)でIII期・IV期の90%以上が50歳以上であった。
- 5) 最近5年間は初回から強力な化学療法(CHOP, COPP)で寛解導入が行われ放射線療法を大多数に施行するようになった。
- 6) 治療効果判定基準(木村ら)¹⁾に従うと寛解効果は64.5%であったが, III期とIV期における5年生存率は皆無であった。

(平成元年3月18日採用)

Statistical and Clinical Studies of Malignant Lymphomas Treated during the Last 10 Years

Yoshiharu Ouchi, Yozo Orita, Hidekazu Yamamoto, Takeshi Akisada,
Yukihiro Sato, Hiroshi Orita, Kazuko Iio, Junsu Yamakawa,
Tsuyoshi Yoshihiro and Takumi Hayashi

The authors recently made a statistical study of 25 cases of malignant lymphoma treated at the Kawasaki Medical School Hospital during the period of 10 years from 1978 to 1988 as well as a clinical study for the purpose of future planning for the diagnoses and treatment of this disease. The results obtained were as follows:

- 1) The sex-related incidence of malignant lymphoma was 2:3 with female predominance. The age-related incidence was such that cases over 50 years old were increasing.
- 2) Swelling of cervical lymph nodes was seen in 7 (28%) of 25 cases and it was the most frequent chief complaint. Both swelling of the parotid lesion and

pharyngeal discomfort were seen in 4 (16%) of 25 cases.

3) Waldeyer's tonsillar ring involvement in which the tonsil was the most popular site was seen in 11 (44%), and the second primary site was the cervical lymph nodes, seen in 9 (36%).

4) The clinical staging was 4% for stage I, 20% for stage II, 4% for stage III and 72% for stage IV. More than 90% of stages III and IV were over 50 years old.

5) During the past 5 years, strong combined chemotherapy (CHOP, COPP) has been carried out from the beginning of treatment, and we have mostly used radiotherapy.

6) According to the judgement criteria for therapeutic effects (Kimura, et al.), the remission rate for our cases of malignant lymphoma was 64.5%, but the 5-year-survival rates for stages III and IV were both 0%. (Accepted on March 18, 1989) *Kawasaki Igakkaishi* 15(2): 358-363, 1989

Key Words ① Malignant lymphoma ② Statistical study

はじめに

悪性リンパ腫は頭頸部領域に発生^{2)~4)}することが多く耳鼻科医が診断・治療を行う機会は多い。しかも全身疾患としての把握・治療が必要であり、今後の診断・治療の向上のために最近10年間に入院治療を行った悪性リンパ腫25症例について統計学的観察を行い、臨床的検討を加えて報告する。

調査結果

1978年から1988年までの10年間に入院治療を行った悪性リンパ腫25症例(男性10例, 女性

15例)を対象とした。

1. 性比・年齢別分布: **Figure 1** に示すように25症例の性比(男性:女性)は2:3で年齢別にみると男性では40~70歳に多く女性では50歳以降に多かった。

2. 初発部位別主訴 (**Table 1**): 頸部リンパ節腫脹7例(28%)と最多で以下耳下部腫脹4例(16%), 咽頭異常感4例(16%), 口蓋扁桃腫脹2例(8%)と続いた。lymphatic organ由来のものでは上記症状の占める割合が多いのに対し extra-lymphatic organ由来のものでは耳下部腫脹1例を除き鼻出血, 鼻根部腫脹, 歯痛, 複視などの局所症状を示すものがほとんどであった。

3. 初発部位 (**Table 2**): 来院時に2カ所以上の病巣があり初発部位不明の症例では病歴を参考にして初発部位を決定した。lymphatic organ由来のものでは頸部リンパ節9例(36%)が最も多く, 次いで口蓋扁桃5例(20%), 上咽頭5例(20%), 舌根扁桃1例(4%)であり Waldeyer 咽頭輪だけで11例(44%)を占めた。また extra-lymphatic organ由来のものでは鼻腔2例(8%)で副鼻腔, 副咽頭間隙, 耳下腺が1例(4%)ずつであった。

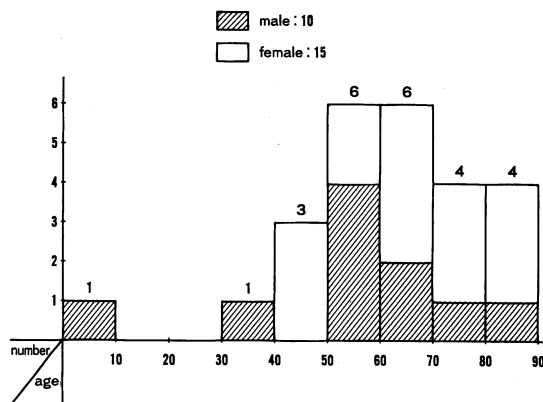


Fig. 1. Age distribution in 25 cases with malignant lymphoma

Table 1. Chief complaints classified by the primary site

primary site	total	lymphatic organ	extra-lymphatic organ
swelling of cervical lymph nodes	7 (28)	7 (35)	
swelling of parotid lesion	4 (16)	3 (15)	1 (20)
pharyngeal discomfort	4 (16)	4 (20)	
swelling of palatine tonsil	2 (8)	2 (10)	
nasal obstruction	1 (4)	1 (5)	
sense of ear-fullness	1 (4)	1 (5)	
tinnitus	1 (4)	1 (5)	
nasal bleeding	1 (4)		1 (20)
swelling of external nose	1 (4)		1 (20)
dentalgia	1 (4)		1 (20)
diplopia	1 (4)		1 (20)
swallowing disturbance	1 (4)	1 (5)	
total	25 (%)	20 (%)	5 (%)

Table 2. The primary sites of malignant lymphoma

primary site	total	male	female	
lymphatic organ	cervical lymph nodes	9 (36)	3 (30)	6 (42)
	palatine tonsil	5 (20)	1 (10)	4 (27)
	epipharynx	5 (20)	3 (30)	2 (13)
	lingual tonsil	1 (4)	1 (10)	0 (0)
extra-lymphatic organ	nasal cavity	2 (8)	1 (10)	1 (6)
	paranasal sinus	1 (4)	0 (0)	1 (6)
	parapharyngeal space	1 (4)	0 (0)	1 (6)
	parotid lesion	1 (4)	1 (10)	0 (0)
total	25 (%)	10 (%)	15 (%)	

Table 3. Histopathological classification according to LSG (lymphoma study group)

1. follicular lymphoma	medium cell type	0 (0)
	mixed type	2 (8)
	large cell type	0 (0)
2. diffuse lymphoma	small cell type	1 (4)
	medium-sized cell	4 (16)
	mixed type	1 (4)
	large cell type	12 (48)
	pleomorphic type	2 (8)
	lymphoblastic type	1 (4)
	Burkitt type	0 (0)
unclassified	2 (8)	
total		25 (%)

4. LSG(lymphoma study group)

分類による組織型頻度 (**Table 3**): follicular lymphoma では mixed type 2例 (8%) で diffuse lymphoma は23例 (92%) であった。

diffuse lymphoma の中では large cell type が12例 (48%) と最多で medium-sized cell 4例 (16%), pleomorphic type 2例 (8%) であり unclassified も2例 (8%) みられた。

5. 病期分類 (**Table 4**): Ann Arbor の病期分類に従った。I期 1例 (4%), II期 5例 (20%), III期 1例 (4%), IV期 18例 (72%) でありIV期の占める割合が高く病期が進行して来院する例が多かった。性別では有意差を認めなかった。平均年齢は68歳であった。

6. 臨床病期別生存曲線: 症例が少ないためI期とII期, III期とIV期をあわせた生存曲線を **Figure 2** に示す。I + II期では現在までに6例中2例の死亡であるのに対しIII + IV期では5年生存率は0%であった。

7. 治療 (**Table 5**): 1978年より1982年までは VEMP 療法が主体で放射線療法併用3例であったのに対し, 1983年より1988年では寛解導入療法 (CHOP, COPP) 後放射線療法 (35~45 Gy) がほとんどの症例に行われた。治療効果判定基準 (木村ら)¹⁾ に従えば寛解効果は64.5%であった。

Table 4. Clinical staging according to the Ann Arbor classification

clinical stage	total	male	female
I	1 (4)		1 (6)
II	5 (20)	2 (20)	3 (20)
III	1 (4)		1 (6)
IV	18 (72)	8 (80)	10 (68)
total	25 (%)	10 (%)	15 (%)

Table 5. Combination chemotherapy and radiotherapy in the treatment

treatment year	VEMP	COPP	CHOP	MOPP	radiation with chemo- therapy	radiation alone
1978~1982	10	0	0	2	3	0
1983~1988	7	2	2	0	11	2
total	17	2	2	2	14	2

Most of the cases (1983~1988) were treated by radiotherapy at the primary site and at cervical lymph node metastases regardless of the clinical stage.

考 察

悪性リンパ腫は頭頸部領域の悪性腫瘍の中でも重要な位置を占めており、Waldeyer 咽頭輪・頸部リンパ節^{2)~5)}に好発するため耳鼻科医が診断・治療を行う機会が多い。そこで今後の診断・治療を向上させる目的で性比・年齢・主訴・初発部位・組織型・病期・治療・予後について考察を加えてみた。

1. 性比・年齢別分布：25例の性比（男性：女性）は2：3となり女性にやや多かった。年齢別分布については一般に non-Hodgkin's lymphoma が中高年齢層に多い傾向にあり、⁶⁾当教室の統計でも50歳以降に漸増が認められた（Fig. 1）。

2. 初発部位別主訴：Waldeyer 咽頭輪初発例では同側または対側の顎下・頸部リンパ節腫脹を主訴として来院するものが多く、また同時に咽頭異常感・嚥下困難といった症状を伴うことも多い。当教室の統計（Table 1）でも頸部リンパ節腫脹7例（28%）と最も多く耳下部腫脹、咽頭異常感が続いている。したがって頸部リンパ節腫脹を主訴として来院するものの中にWaldeyer 咽頭輪初発の悪性リンパ腫がかなり含まれていると考えられる。その中でも上咽頭初発例では局所解剖学的関係からみて無症状のまま経過し、頸部リンパ節腫脹に気付き初めて来院する症例も多いと考えられる。これに対し extra-lymphatic organ 由来のものでは、頸部リンパ節腫脹を主訴に来院するものは皆無であり、局所症状を主訴に来院するものが

ほとんどであるため進展形式の違い⁷⁾が予想される。

3. 初発部位：悪性リンパ腫の初発部位を lymphatic organ（リンパ節、Waldeyer 咽頭輪、脾、胸腺など）と extra-lymphatic organ（組織中に存在するリンパ球浸潤部位をもつ器管を含む）に大別し、当教室の初発部位の統計（Table 2）でも同様に分類してみると lymphatic organ 由来のもの20例、extra-lymphatic organ 由来のもの5例であった。一般に extra-lymphatic organ 由来のものは T-cell type が多く lymphatic organ 由来のものとは比べ予後が悪い⁸⁾とされている。当教室の今回の統計でも extra-lymphatic organ 由来と考えられる5例はすべてIV期であり5年生存率は0%であった。症例も少なくすべてIV期であったことから lymphatic organ 由来のものとの予後について考察することは困難であった。

4. 組織型頻度：当教室の組織型頻度を LSG 分類^{9)~12)}に従って Table 3 に示した。LSG 分類ではまず Rappaport 分類¹³⁾に従って non-Hodgkin's lymphoma を follicular lymphoma と diffuse lymphoma に分け、各型の細分類についてはリンパ芽球型と Burkitt 型以外のものを細胞の大きさ（核の大きさ）のみ基準としている。Waldeyer 咽頭輪に生じる悪性リンパ腫は B-cell type の diffuse large cell type（約30%）および mixed type が多い。この type では治療によく反応し完全治癒もありえる。当教室の頻度では large cell type 12例（48%）、medium-sized cell 4例（16%）であった。鼻腔・副鼻腔原発のものが3例（12%）ありそのうち2例（8%）は diffuse large cell type で1例（4%）は diffuse medium-sized cell（T-cell type）であった。

5. 病期分類：病期は Ann Arbor の分類に従い Table 4 に示した。今回の統計では retrospective な解析が多く、病期決定に必要な検査が十分でない症例もあった。IV期18例（72%）

が圧倒的に多く地域住民に対する啓蒙が必要であると考えられた。

6. 治療と予後: 悪性リンパ腫は組織型・部位を問わず放射線感受性が大で¹⁴⁾ 腫瘍消失効果も高い。¹⁵⁾ I・II期に対しては各施設で放射線療法が行われ、照射野の設定・線量が適切であれば再発はみられない。^{16)~18)} Table 5 に示すように当教室では1978~1982年は化学療法(12例)が主体で放射線療法併用は3例であった。III~IV期の症例がほとんどで寛解導入に成功せず、放射線療法の機会を逸していたと考えられる。1983~1988年ではすべての症例で放射線療法を施行しており寛解率も向上している。I・II期においても放射線療法と化学療法を施行する必要があり、^{14), 19)} 坂井ら²⁰⁾ は進展速度を重視し病期にかかわらず積極的に化学療法を加えることが必要であると強調している。当教室でもI・II期例ではVEMPに比べ寛解導入率の高いCHOPまたはCOPP後35~45 Gy Linacを照射している。この方法により寛解導入された症例では再発しにくいと考えられる。III・IV期に含まれる進展速度の著しい症例(Fig. 2)に対して化学療法のみでは十分コントロールできず早期に死亡する例がほとんどであった。そこで当教室ではIII・IV期例に対しても放射線療法併用を試みた。しかしその範囲は原発部位であるWaldeyer咽頭輪または全頸部に限局していた。坂野²¹⁾によれば予後良好型non-Hodgkin's lymphomaに化学療法後、全リンパ節照射またはWBI(whole body irradiation)を行った場合の完全寛解率および生存期間中央値はそれぞれ70~75%, 24~

96カ月であって、これは最も有効なCHOP-bleoでの73%, 8.3~12カ月よりも明らかに優れている。また予後不良型のnon-Hodgkin's lymphomaでは完全寛解率や生存率に変化ないという。今後当教室ではIII・IV期の場合、全リンパ節照射またはWBIを試みたい。さらに本疾患の診断・治療に関してまず第一に頻回の生検を行い早期に病理組織学的診断を得たい。診断が確定しない場合、(1)その深部の生検を行う、(2)扁桃全摘出後の標本を検索する、(3)リンパ節摘出も併用する。並行して各種検査を行い病期設定後治療方針を決定する。治療方針については内科医・放射線科医との検討の上で時期を失することのないよう行いたい。免疫療法についてはbiological response modifier(BRM)としてOK-432, BCG, Interferonsなどがあるが確立されていない。当教室ではCepharanthin大量療法(30 mg/day), Krestin(3 g/day)の内服を試みている。その目的は化学療法・放射線療法中に免疫能の低下を防ぎ、寛解期間中に免疫能を高めることである。

結 語

最近10年間に当教室で治療した悪性リンパ腫25症例を検討し以下に述べるような治療方針に達した。

臨床病期別生存曲線

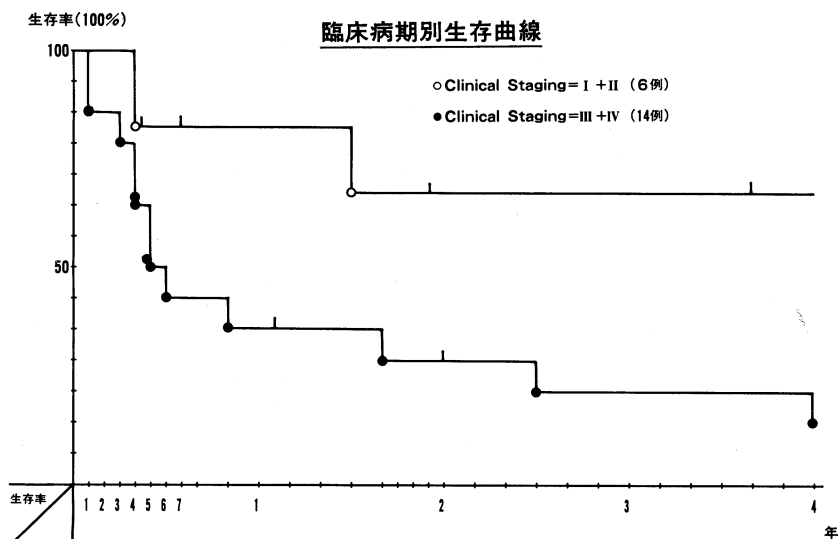


Fig. 2. Survival curves in stage I + II-cases and stage III + IV-cases. No five-year-survival rate was obtained for stages III and IV.

1. I・II期については化学療法後、原発部位と頸部リンパ節転位部位に放射線療法を必ず行う。

2. III・IV期についても化学療法後、全リンパ節照射またはWBIを試みたい。

3. 維持療法だけでなく強化療法を規則的に行う。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲をいただいた川崎医科大学耳鼻咽喉科学教室 折田洋造教授に深謝いたします。

なお、本論文の要旨は、日本耳鼻咽喉科学会第14回中国四国地方部会連合学会（昭和63年12月）で発表した。

文 献

- 1) 木村禮代二：悪性リンパ腫の化学療法—Bleomycinの効果を中心に—。日臨 27：1593, 1969
- 2) 小川一誠, 堀越 昇：悪性リンパ腫の臨床症状・臨床検査（診断）。合併症・内科 41：384—389, 1978
- 3) 橋口哲美, 村上嘉彦, 久我 亮, 中原千恵子, 大貫泰男, 大井隆寿：副鼻腔肉腫2症例とその文献的考察。耳鼻咽喉 42：1017—1027, 1970
- 4) Brugère, J., Schlenger, M., Gérard-Marchant, R., Tubiana, M., Povillart, P. and Cachin, Y.: Non-Hodgkin's malignant lymphoma of upper digestive and respiratory tract: Natural history and results of radiotherapy. Br. J. Cancer 31 (Suppl. II): 435—440, 1975
- 5) 重松 康：Non-Hodgkin リンパ腫をめぐる現地点での問題点。臨放線 24：1121—1129, 1979
- 6) 飯島宗一：はじめに、日本の悪性リンパ腫。癌の臨 19：386, 1973
- 7) 浜口幸吉, 坂倉康夫, 鶴飼幸太郎, 野崎秋一, 福喜多啓三, 坂田富美, 西岡博之, 三吉康郎：鼻副鼻腔悪性リンパ腫7症例の検討。耳鼻臨床 73：1447—1456, 1980
- 8) 田中信夫：特集, 頸部リンパ節腫脹。JOHNS 1：49—55, 1985
- 9) 須知泰山, 若狭治毅, 三方淳男, 難波紘二, 菊池昌弘, 森 茂郎, 毛利 昇, 渡辺 昌, 社本幹博, 田島和雄, 張ヶ谷健一, 桐野有爾, 高木敬三, 福永真治, 板垣哲朗, 松田幹夫：非ホジキンリンパ腫病理組織診断の問題点—新分類の提案。最新医 34：2049, 1979
- 10) 須知泰山：非ホジキンリンパ腫の新病理組織分類。内科 MOOK 17：21—31, 1982
- 11) 若狭治毅：Non-Hodgkin リンパ腫の形態分類—LSG分類と国際分類。日臨 41：2497—2505, 1983
- 12) 難波紘二, 古林英吉：日本の Lymphoma Study Group (LSG) 分類と国際分類。坂野輝夫編：「悪性リンパ腫のすべて」。東京, 南江堂。1983, pp. 49—64
- 13) 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
- 14) 坂井保信：悪性リンパ腫の治療。内科 41：397—406, 1978
- 15) 金田浩一, 杉山丈夫, 土田幸英：Non-Hodgkin リンパ腫：歴史的背景。臨放線 24：1199—1206, 1979
- 16) 堀内淳一：治療。Non-Hodgkin リンパ腫に対する放射線治療, 特に進展様式, 予後についての考察。臨放線 24：1207—1216, 1979
- 17) Cox, J. D., Koehl, R. H., Turner, W. M. and King, F. M.: Irradiation in the local control of malignant lymphoreticular tumors (non-Hodgkin's malignant lymphoma). Radiology 112：179—186, 1974
- 18) Fuks, Z. and Kaplan, H. S.: Recurrence rates following radiation therapy of nodular and diffuse malignant lymphomas. Radiology 108：675—684, 1973
- 19) 真崎規江, 池田 恢, 重松 康, 青笹克之：Non-Hodgkin リンパ腫に対する併用療法および再燃例の治療についての考察。臨放線 24：1217—1225, 1979
- 20) 坂井保信, 近田千尋：悪性リンパ腫の化学療法。臨血10：387—398, 1969
- 21) 坂野輝夫：Non-Hodgkin リンパ腫, 治療法とその成績。臨科学 20：961—970, 1984