

表 6-28 骨髄およびランダム皮膚生検陽性率 (文献 8 より改変)

骨髄		ランダム皮膚生検			
穿刺	生検	大腿部	前腕部	腹部	全体
6/12	11/12	7/12	8/12	9/12	30/42

診断におけるスタンダードは存在しないが、多くは骨髄や肝臓、皮膚などから診断されている⁶⁾。最近ランダム皮膚生検の有用性が報告されているが、他にもランダムに TBLB を行うことによって診断に至った例も報告されている⁷⁾。ランダム皮膚生検については末永らが単一施設の 12 例について報告しており、前腕、腹部、大腿部より生検を行い、大腿は 12 例中 7 例、前腕は 8 例、腹部は 9 例で陽性像が認められ、全体ではランダム皮膚生検 42 カ所のうち 30 カ所について陽性像を認めたと報告している (表 6-28)⁸⁾。皮膚の血管よりも皮下脂肪織の血管内に腫瘍細胞を認めることが多かったことを報告しており、皮膚生検を行う際には深部まで組織を得ることが大切である。また、2 例についてはランダム皮膚生検では陽性像が得られず、骨髄穿刺および骨髄生検により陽性像が得られており、ランダム皮膚生検において陰性例も存在することに留意する必要がある。実際には、比較的簡便に施行可能な骨髄および皮膚生検を行い、同時に TBLB や肝生検、腎生検などを考慮していくことが実臨床に即している。

FDG-PET の有用性については、近年 FDG-PET 陽性部位を生検し診断に有用であったという報告が増えている⁹⁾。しかし、病変部位をどれだけ正確に描出可能かどうかや疾患自体の FDG-PET 陽性率などについては定まった見解は存在しない¹⁰⁾。したがって、現在のところ治療効果判定に使用することは時期尚早である。今後さらなる症例を蓄積し放射線科医とも共同して研究を行っていく必要がある。

初診時に中枢神経症状を認める症例が本邦の IVLBCL において約 25%、ヨーロッパのコホートでは 30~40% 程度で存在するが、意識障害や麻痺症状など症状は多彩である。MRI 画像上虚血性変化をきたすことが知られているが、中枢神経症状をきたしていない症例で潜在的な病変の存在を示唆する画像変化を認める症例がどの程度認められるかまでは明らかとなっていない。画像上の所見についても症例の蓄積による検討が望まれている。

b 治療

多くの B 細胞リンパ腫と同様に rituximab 時代となり治療成績は向上していると考えられている。治療成績の向上には疾患認知度の上昇、生前診断率の向上なども一因と考えられているが、抗体療法の併用により恩恵を受けている疾患の 1 つであると考えられている。希少疾患であり、前方向視的研究が困難であることから 2008 年に本邦と欧州の後方視的研究の結果が公表されて以来、目立った治療成績に関する報告はない^{4, 11, 12)}。

本邦の rituximab 併用化学療法の後方視的解析では、2007 年末までの時点で 109 例の化学療法を受けた IVLBCL 症例の治療成績について検討し、生存者の観察期間中央値 26 カ月にて

rituximab 併用化学療法群の3年全生存割合と無増悪生存割合はそれぞれ60%と54%であった⁵⁾。ヨーロッパにおける検討では、33例の rituximab 併用化学療法の治療成績が、観察期間中央値2年にて3年生存率が81%であったと報告されている¹¹⁾。ヨーロッパにおける rituximab 以前の時代の治療成績で3年全生存割合が33%¹³⁾、本邦の後方視的解析で、rituximab 非併用化学療法群の治療成績が3年全生存割合と無増悪生存割合で、41%、26%であったことを考慮すると、rituximab 併用時代になり大きく治療成績が改善されている。治療成績自体は高リスクびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) の治療成績とほぼ同等であると考えられる¹⁴⁾。

しかし、高リスク DLBCL で認められる高い中枢神経再発率の問題は IVLBCL においても同様に解決がなされていない。DLBCL を初めとする aggressive lymphoma における中枢神経再発率は全体で5~7%であるが、中枢神経再発のリスク因子として LDH 上昇、>1 節外病変数、IPI 高値、年齢<60歳、低アルブミン血症、後腹膜病変などが報告されている。これらのリスク因子を層別化すると、リスク因子を4~5個もつ高リスク群においては、25~35%にまで中枢神経再発率が上昇する¹⁵⁾。実際、高リスク DLBCL は RICOVER-60 の解析において、2年で中枢神経再発率が33.5%と高率であり¹⁶⁾、rituximab 併用化学療法の治療成績の検討と同時に行った本邦における IVLBCL の中枢神経進展・再発に関する研究では、初診時に中枢神経症状を認めなかった症例において、rituximab 併用化学療法群で3年中枢神経進展・再発率が22%、rituximab 非併用化学療法群では3年中枢神経進展・再発率が29%と高率であった (図6-28)。また中枢神経再発をきたしてからの生存は不良で、2年生存率が12%に過ぎず、中枢神経再発を予防することがさらなる治療成績の向上につながるのではないかと期待されている¹⁷⁾。

実際、中枢神経再発予防治療に関しては、周知の通り Burkitt リンパ腫やリンパ芽球性リンパ腫の領域で確立されており、中枢神経再発予防治療なしでは30~50%であった中枢神経再発率が、中枢神経再発予防治療を導入することにより10%程度まで改善する。aggressive lymphoma の中枢神経再発予防治療の有用性に関しては、Tomita らによる aggressive lymphoma において中枢神

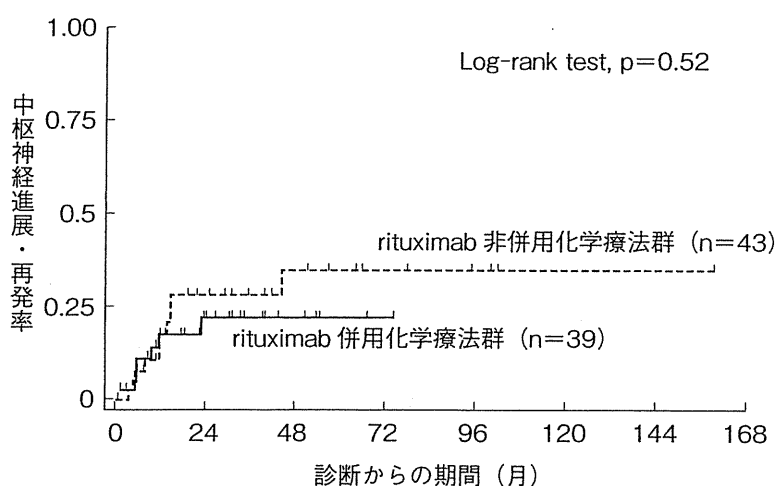


図6-28 初診時中枢神経病変を認めなかった IVLBCL 症例の中枢神経進展・再発率 (文献17より改変)

経再発予防治療を施行することにより¹⁸⁾、中枢神経再発が減少したとする後方視的解析の報告があり、前方向視試験の検討としては、GELAによるACVBP vs CHOP試験(LNH 93-5試験)で、高リスク aggressive lymphoma の群に対してACVBP+IT+high dose MTX vs CHOPの比較試験を行い、CHOP群において有意に中枢神経再発が認められたとの報告がある¹⁹⁾。またSWOG8516試験の長期成績では、m-BACOD群もしくはProMACE-CytaBOM群で診断時に骨髄浸潤をきたしていた群に対して中枢神経再発予防治療を行ったが、中枢神経再発予防治療を行わなかった群と中枢神経再発率で違いがなかったと報告されている²⁰⁾。しかし、これらの前方向視試験では、純粋に中枢神経再発予防の効果を検討することができていない、中枢神経再発予防治療法が一定でないなどの問題があり、必ずしも明確な結論は得られていない。これらにより aggressive lymphoma、特にDLBCLにおいて、中枢神経再発予防治療の至適治療法および適応となる対象群について確立されたものは存在しない。

したがって、現時点におけるIVLBCLの治療戦略としては、現在のDLBCLに対する標準治療であるR-CHOPを中心とするrituximab併用化学療法を初回治療として行うことが妥当であると考えられるものの、初回治療の一環として中枢神経再発予防治療を行うことは、その予防法および有用性に関して何ら確立されたものがあるわけではなく、臨床試験としてその有効性や安全性などが検討されなければならない。また初診時に中枢神経病変が認められる症例に対して、病変が明らかでない症例と同様のアプローチでよいのか、それとも中枢神経リンパ腫のような治療を行うべきなのかどうかについても明確な方針は確立されていない。最近、本邦から中枢神経病変を有するIVLBCL症例においてR-Hyper-CVAD/R-MTX+Ara-Cのレジメンにて長期間無再発生存している症例報告がされている²¹⁾。本邦の解析では中枢神経病変があったと考えられる27例のうち10例が一連の初回治療のなかで中枢神経指向の治療を受けていたが、高用量(HD)MTXを含む治療を受けているのは4例であり、そのすべてがその後中枢神経再発はきたさずに経過していた¹⁷⁾。全身の血管内に腫瘍病変が存在しうる疾患の特性上、画像診断や臨床症状より中枢神経病変が認められないと考えられる症例においても、中枢神経における潜在的病変は否定できず、R-CHOPを中心とする治療によってある程度の治療成績が得られていることから考えると、全例に中枢神経リンパ腫の治療を行うことについては異論があると思われる。しかし、中枢神経病変を有するIVLBCL症例に対しては、全身性にも中枢神経にも有効なR-Hyper-CVAD/R-MTX+Ara-Cのようなコンセプトをもつ治療は有用である可能性がある。

現在わが国では、初診時に明らかな中枢神経病変を有しない症例を対象として、R-CHOP療法を基本治療とし、HDMTXとITを中枢神経再発予防治療として組み込んだレジメンを試験治療とする臨床試験が開始される予定であり、後方視解析にて示されているrituximab併用化学療法による治療成績向上と中枢神経再発予防治療による中枢神経再発リスクの低減による治療成績向上が示されることが期待されている。希少疾患であるIVLBCLに対する初めての前方向視試験でもあることから試験自体の成否にも興味もたれる。

おわりに

希少疾患である IVLBCL に関しては病態・治療成績に関する検討から多くのことが明らかになってきており、診断精度・治療法の改善によってさらなる治療成績の向上が図られることが期待される。わが国からのエビデンスを発信していくためにも今後も継続した研究が望まれる。

文献

- 1) Pflieger L, Tappeiner J. On the recognition of systematized endotheliomatosis of the cutaneous blood vessels (reticuloendotheliosis? *Hautarzt*. 1959; 10: 359-63.
- 2) Mori S, Itoyama S, Mohri N, et al. Cellular characteristics of neoplastic angioendotheliosis. An immunohistological marker study of 6 cases. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1985; 407: 167-75.
- 3) Nakamura S, Ponzoni M, Campo E. Intravascular large B-cell lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.
- 4) Shimada K, Matsue K, Yamamoto K, et al. Retrospective analysis of intravascular large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy as reported by the IVL study group in Japan. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 3189-95.
- 5) Shimada K, Kinoshita T, Naoe T, et al. Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol*. 2009; 10: 895-902.
- 6) Shimada K, Naoe T, Nakamura S, et al. Intravascular large B-cell lymphoma; recent advances and future perspectives. *Rinsho Ketsueki*. 2010; 51: 447-53.
- 7) Kaku N, Seki M, Doi S, et al. A case of intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL) with no abnormal findings on chest computed tomography diagnosed by random transbronchial lung biopsy. *Intern Med*. 2010; 49: 2697-701.
- 8) Matsue K, Asada N, Odawara J, et al. Random skin biopsy and bone marrow biopsy for diagnosis of intravascular large B cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2011; 90: 417-21.
- 9) Hoshino A, Kawada E, Ukita T, et al. Usefulness of FDG-PET to diagnose intravascular lymphomatosis presenting as fever of unknown origin. *Am J Hematol*. 2004; 76: 236-9.
- 10) Shimada K, Kosugi H, Shimada S, et al. Evaluation of organ involvement in intravascular large B-cell lymphoma by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Int J Hematol*. 2008; 88: 149-53.
- 11) Ferreri AJ, Dognini GP, Govi S, et al. Can rituximab change the usually dismal prognosis of patients with intravascular large B-cell lymphoma? *J Clin Oncol*. 2008; 26: 5134-6 (author reply 5136-7).
- 12) Ferreri AJ, Dognini GP, Bairey O, et al. The addition of rituximab to anthracycline-based chemotherapy significantly improves outcome in 'Western' patients with intravascular large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2008; 143: 253-7.
- 13) Ferreri AJ, Campo E, Ambrosetti A, et al. Anthracycline-based chemotherapy as primary treatment for intravascular lymphoma. *Ann Oncol*. 2004; 15: 1215-21.
- 14) Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 2007; 109: 1857-61.
- 15) Hollender A, Kvaloy S, Nome O, et al. Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: a risk model. *Ann Oncol*. 2002; 13: 1099-107.
- 16) Boehme V, Schmitz N, Zeynalova S, et al. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients

- treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood*. 2009; 113: 3896-902.
- 17) Shimada K, Murase T, Matsue K, et al. Central nervous system involvement in intravascular large B-cell lymphoma: A retrospective analysis of 109 patients. *Cancer Sci*. 2010; 101: 1480-86.
 - 18) Tomita N, Kodama F, Kanamori H, et al. Prophylactic intrathecal methotrexate and hydrocortisone reduces central nervous system recurrence and improves survival in aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2002; 95: 576-80.
 - 19) Tilly H, Lepage E, Coiffier B, et al. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2003; 102: 4284-9.
 - 20) Bernstein SH, Unger JM, Leblanc M, et al. Natural history of CNS relapse in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a 20-year follow-up analysis of SWOG 8516—the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 114-9.
 - 21) Nakazato T, Suzuki K, Mihara A, et al. Intravascular large B-cell lymphoma with pontine involvement successfully treated with R-hyper-CVAD/R-MTX-Ara-C regimen. *Rinsho Ketsueki*. 2010; 51: 148-52.

〈島田和之 木下朝博〉

