

FIGURE 2. Color fundus photographs and spectral domain-OCT (SD-OCT) images of the right eye in a 70-year-old woman with intraocular lymphoma (IOL) after vitrectomy. Long black arrows indicate SD-OCT image orientation within the macula. (A) Before treatment with systemic high-dose methotrexate, the best-corrected visual acuity (BCVA) was 0.5, and fundus examination revealed small, whitish nodular lesions in the posterior fundus. On SD-OCT, hyperreflective bands and nodules above the retinal pigment epithelium (RPE) level (red arrows) and disruption of the ellipsoid zone (red arrowheads) were observed. (B) One month after systemic high-dose methotrexate, the nodular lesions in the posterior fundus appeared to have resolved by funduscopy, and SD-OCT showed fewer hyperreflective bands and nodules above the RPE level reduced with restoration of the ellipsoid zone. The BCVA improved to 0.6. (C) Two months after systemic high-dose methotrexate, the BCVA decreased to 0.2, and funduscopy revealed recurrence of whitish nodular lesions (red arrows) in the posterior pole. SD-OCT also showed recurrence of hyperreflective nodules at the RPE level (red arrows) with disruption of the ellipsoid zone (red arrowheads). (D) After intravitreal methotrexate (3 injections over 4 weeks), the nodular lesions resolved by funduscopy, and SD-OCT showed decrease again of the hyperreflective bands above the RPE as well as restoration of the ellipsoid zone. The BCVA returned to 1.0.

TABLE 4. Changes in SD-OCT findings of 5 eyes at 1 month after intravitreal injection of MTX.

Reduction of hyper-reflective nodules at the RPE level	Improvement of ellipsoid zone	Improvement of visual acuity <sup>a</sup>
5/5 (100%)	3/5 (60%)	4/5 (80%)

SD-OCT: spectral-domain optical coherence tomography, RPE: retinal pigment epithelium, MTX: methotrexate.

<sup>a</sup>Improvement of visual acuity was defined as being any increase in the decimal visual acuity.

Chan et al. demonstrated that lymphoma cells can migrate from the vitreous into the retina.<sup>15</sup> Analysis of SD-OCT images in our patients with IOL was consistent with the notion that tumor cells may infiltrate and reside at the RPE level or above the RPE.

The present study revealed that visual outcomes were generally good for IOL-involved eyes during the follow-up period, and the best-corrected visual acuity improved in 4 of 5 eyes with subretinal infiltrates treated with intravitreal methotrexate. This may be related to the rapid reduction in hyperreflective

signals at the level of the RPE in the macula and improvement of the ellipsoid zone we observed with intravitreal injections of methotrexate. This observation has also been made in a study by Egawa et al.<sup>16</sup> We believe that SD-OCT may contribute to the early detection of macular involvement by tumor cells, prompting earlier treatment by intravitreal methotrexate and ultimately preservation of good vision.

The present study has several limitations. Our clinical data were examined retrospectively, with varying follow-up of patients. Furthermore, SD-OCT examinations were performed at varying intervals and may not accurately reflect states of lymphoma activity or remission. Moreover, since SD-OCT images were only taken in the macular area, lymphomatous involvement of the peripheral fundus was not evaluated in our study. Finally, SD-OCT is difficult to perform in eyes with severe vitreous haze, limiting the use of this imaging modality in patients with IOL associated with a strong component of vitreous infiltration by tumor cells.

In conclusion, we demonstrated that hyperreflective signals at or above the RPE level and disruption of the ellipsoid zone were observed in close to one-half of the patients with IOL both at the initial visit and during follow-up. Intravitreal injections of methotrexate reduced the hyperreflective nodules at the RPE level and improved the disruption in the ellipsoid zone. Our findings suggest that SD-OCT may be useful for detecting and monitoring small abnormalities of the macula in patients with IOL and may aid in monitoring treatment efficacy.

### DECLARATION OF INTEREST

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

### REFERENCES

1. Chan CC, Rubenstein JL, Coupland SE, et al. Primary vitreoretinal lymphoma: a report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group symposium. *Oncologist*. 2011;16:1589–1599.
2. Davis JL. Intraocular lymphoma: a clinical perspective. *Eye (Lond)*. 2013;27:153–162.
3. Bardenstein DS. Intraocular lymphoma. *Cancer Control*. 1998;5:317–325.
4. Goto H, Mochizuki M, Yamaki K, et al. Epidemiological survey of intraocular inflammation in Japan. *Jpn J Ophthalmol*. 2007;51:41–44.
5. Coupland SE, Damato B. Managing patients with ocular melanoma: state of the art. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2008;36:589–590.
6. Kimura K, Usui Y, Goto H; Japanese Intraocular Lymphoma Study Group. Clinical features and diagnostic significance of the intraocular fluid of 217 patients with intraocular lymphoma. *Jpn J Ophthalmol*. 2012;56:383–389.
7. Davis JL. Diagnosis of intraocular lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm*. 2004;12:7–16.
8. Choi JY, Kafkala C, Foster CS. Primary intraocular lymphoma: a review. *Semin Ophthalmol*. 2006;21:125–133.
9. Fardeau C, Lee CP, Merle-Béral H, et al. Retinal fluorescein, indocyanine green angiography, and optic coherence tomography in non-Hodgkin primary intraocular lymphoma. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:886–894.
10. Ishida T, Ohno-Matsui K, Kaneko Y, et al. Fundus autofluorescence patterns in eyes with primary intraocular lymphoma. *Retina*. 2010;30:23–32.
11. Casady M, Faia L, Nazemzadeh M, et al. Fundus autofluorescence patterns in primary intraocular lymphoma. *Retina*. 2014;34:366–372.
12. Jang HS, Sepah YJ, Sophie R, et al. Longitudinal spectral domain optical coherence tomography changes in eyes with intraocular lymphoma. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2013;3:59.
13. Egawa M, Mitamura Y, Hayashi Y, et al. Spectral-domain optical coherence tomographic and fundus autofluorescence findings in eyes with primary intraocular lymphoma. *Clin Ophthalmol*. 2014;31;8:335–341.
14. Whitcup SM, de Smet MD, Rubin BI, et al. Intraocular lymphoma: clinical and histopathologic diagnosis. *Ophthalmology*. 1993;100:1399–1406.
15. Chan CC, Fischette M, Shen D, et al. Murine model of primary intraocular lymphoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:415–419.
16. Egawa M, Mitamura Y, Hayashi Y, et al. Changes of fundus autofluorescence and spectral-domain optical coherence tomographic findings after treatment of primary intraocular lymphoma. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2014;4:7.

# 目指せ! **がん治療 認定医**

悪性脳腫瘍治療の  
成績向上のために

最終回

## 9 脳神経外科医が解説する血液腫瘍： 悪性リンパ腫

永根基雄<sup>1)</sup> Motoo NAGANE

1) 杏林大学医学部脳神経外科教授 〒181-8611 東京都三鷹市新川 6-20-2

E-mail: nagane-nsu@umin.ac.jp

**ポイント 1** 中枢神経系原発悪性リンパ腫 (Primary CNS lymphoma : PCNSL) の90%以上はびまん性大型B細胞リンパ腫 (Diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL) である。

**ポイント 2** PCNSL に対する標準的治療法は、生検または摘出による組織診断確定後の大量メトトレキサート (methotrexate : MTX) 基盤療法と、引き続き行う全脳照射である。

**ポイント 3** PCNSL は高齢者発症が多く、治療に関連する認知機能障害などの遅発性神経毒性が重要な問題点である。

**Key Words** Primary central nervous system lymphoma (PCNSL), Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), Methotrexate (MTX), Whole brain radiotherapy (WBRT, 全脳照射), Delayed neurotoxicity (遅発性認知機能障害), Consolidation therapy (地固め療法)

### 1. はじめに

中枢神経系原発悪性リンパ腫 (primary central nervous system lymphoma : PCNSL) は、診断時に中枢神経系外に他の病巣を認めない中枢神経系に局限した節外性リンパ腫を指す。近年増加傾向にあり、本邦の脳腫瘍全国統計最新版 (2001-2004 年, 第13版) によれば、全脳腫瘍の3.5%を占め<sup>1)</sup>、米国と同様、脳腫瘍のなかで第5位の頻度でみられる致死性悪性腫瘍である。本邦ではほとんどが免疫不全を合併しない症例であり、50～70歳代の高齢者に高頻度でみられ (60歳以上が58%)、約95%は非ホジキンリンパ腫

(non-Hodgkin lymphoma : NHL) で、かつびまん性大型B細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL) である。PCNSLの予後は放射線治療のみでは10～18カ月程度の生存期間中央値 (median overall survival : mOS) と極めて不良であったが、大量メトトレキサート (high-dose methotrexate : HD-MTX) 療法などの脳神経外科医が十分に実施可能な化学療法へ良好な反応性を示すことが明らかとなり、膠芽腫などとは異なり、しばしば劇的に腫瘍の縮小を観察できる (図1)。したがって、その病態と治療法をよく理解し、対処することが重要な疾患である<sup>2)</sup>。

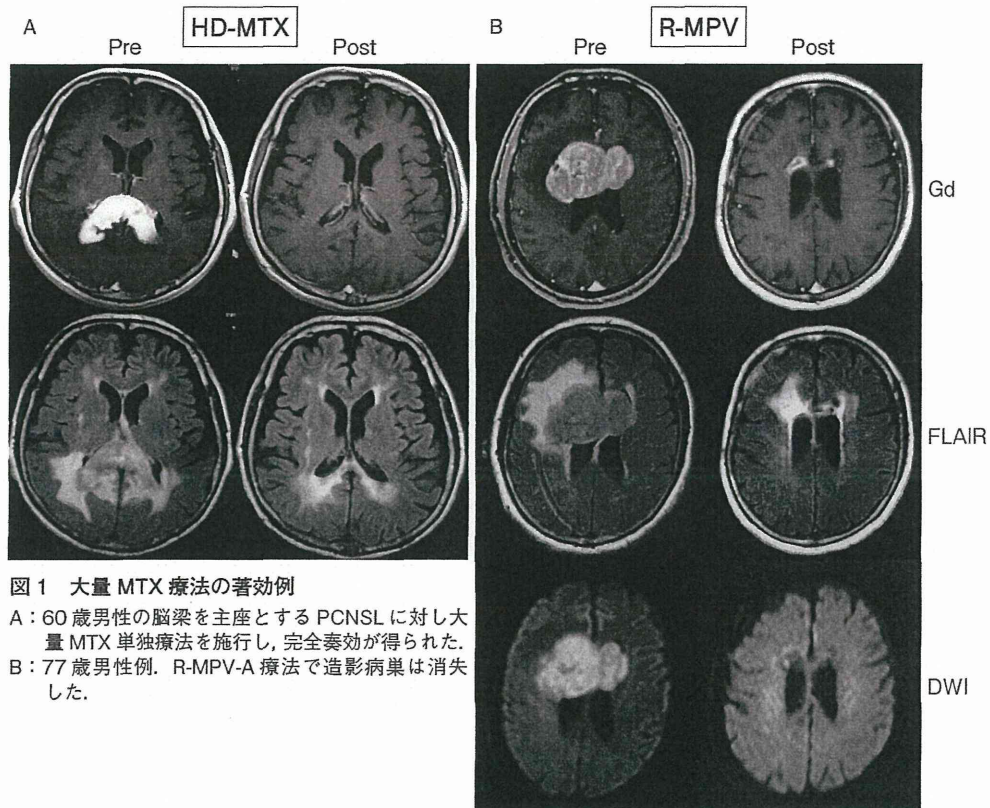


図1 大量MTX療法の著効例  
 A: 60歳男性の脳梁を主座とするPCNSLに対し大量MTX単独療法を施行し、完全奏効が得られた。  
 B: 77歳男性例。R-MPV-A療法で造影病巣は消失した。

## 2. PCNSLの病理学・生物学的特徴

PCNSLのほとんどは上記のとおりDLBCLであり、その他のB細胞リンパ腫やT細胞リンパ腫は極めて稀である。脳実質内に浸潤性に増殖し、特に血管周囲腔に沿っての進展が特徴的で、しばしばperivascular cuffingを呈する。腫瘍本体は細胞密度が高く、高い増殖能を示し、Ki-67標識率はしばしば80~90%にも至る。免疫組織化学染色では通常汎B細胞マーカー(CD20, CD19, CD22, CD79a)が陽性となり、胚中心(germinal center)B細胞マーカーのBcl-6(60~80%)、後期胚中心B細胞マーカーのMUM1(90%)が高頻度で陽性となるが、初期胚中心マーカーのCD10陽性率は低く(<10%)、EBウイルスは通常陰性である。CD10, Bcl-6, MUM1の発現状態により、

GCB(germinal center B-cell)とnon-GCBに分類され<sup>3,4)</sup>、予後との相関も示唆されている。

DLBCLの分子遺伝子学的異常として、体細胞hypermutation形質やB cell receptor(BCR)経路のCD79A/B, CARD11の変異とToll-like receptor(TLR)/MYD88経路の異常によるNF- $\kappa$ Bシグナルの異常活性化、Bcl-2およびBcl-6の転座などが報告されており<sup>5)</sup>、PCNSLにおいても同様の異常が認められるか注目されている。

## 3. 臨床症状・診断・予後

### (1) 発生部位・頻度

PCNSLは主として脳実質内に発生するが、脊髄(1%)、眼内(5~20%)、脳脊髄神経(<1%)、髄膜(16

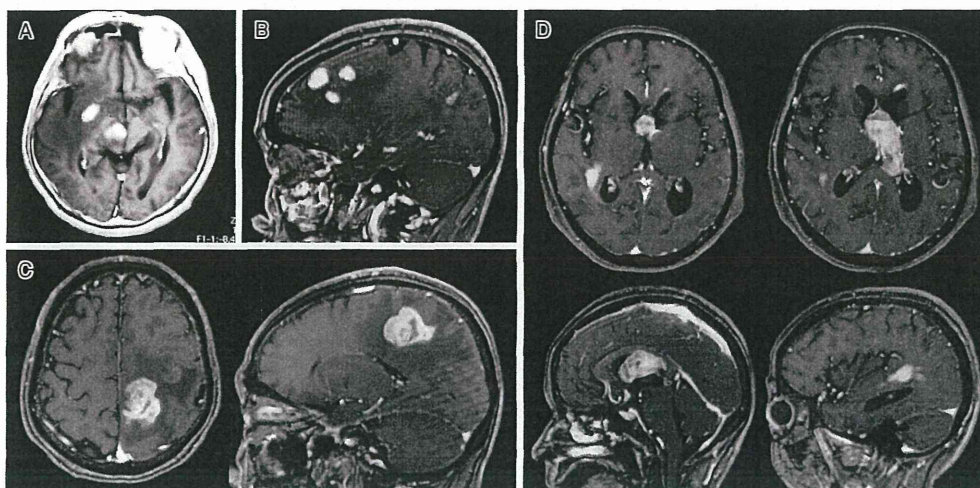


図2 典型的PCNSL (症例A～D)のgadolinium造影T1強調MRI画像。境界がややぼやけた強い造影増強効果を比較的均一に受け、しばしば多発し、周囲に浮腫を伴うことも多い。

%)にも発生することがある。多発することがしばしばあり(40%)、深部に発生しやすい(視床・基底核16%、脳梁14%、傍脳室12%、小脳9%)特徴がある。髄膜浸潤は髄液細胞診等で16%に認められるが、脳実質病変のないことが～5%程度にみられる。

## (2) 症状

片麻痺などの脳の巣症状に加え、頭痛、倦怠感、傾眠、高次脳機能障害など、全般的中枢神経症状を呈することが多く、時に認知症等の精神疾患と誤認されている場合がある。

## (3) 眼内リンパ腫 (intraocular lymphoma : IOL)

約半数例で飛蚊症状や霧視症状を認め、硝子体、網膜、脈絡叢、視神経に発生する。脳や髄膜への浸潤をきたすhigh risk群であり、未治療の場合、脳内への再発の根源となりやすい。したがって、PCNSL患者に対しては眼科的精査(スリットランプ検査含む)が必須である。

## (4) 画像診断

MRIが有力である。典型的には脳実質内にT1強調画像で低信号、T2強調画像では等～高信号、境界がや

やぼやけた強い造影増強効果を比較的均一に受け、時に内部に壊死を認める。周囲に浮腫を伴うことも多い(図2)。高い細胞密度と乏しい細胞質を反映して、拡散強調画像では高信号(ADC値が低値)を示す。Virchow-Robin腔に沿った造影も時にみられる。鑑別診断としては、神経膠腫、転移性脳腫瘍、トキシプラズマ症、サルコイドーシス、脳膿瘍、PMLなどが挙げられ、確定診断には組織診断が必須である。ステロイドはPCNSLの縮小効果があり(完全奏効complete response:CR 15%、部分奏効partial response:PR 25%)、術前に使用すると生検的中率が低下する可能性があるため、脳浮腫が高浸透圧利尿薬で制御困難な場合を除いて、術前に使用することは避けるべきである。

### Pitfall ▶▶▶ステロイド投与

生検術前のステロイド投与は、標的腫瘍病変の縮小が高頻度で生じるため、手術時に生検的中率が低下するリスクがあり、可能な限り投与を控える。

※腫瘍による脳浮腫が認められる場合、PCNSLが疑われれば、臨床上やむを得ない場合を除き、原則、術前にはステロイドの開始を避けるべきである。

※術後は、化学療法開始前の症状緩和目的にステロイドを使用してもよい。

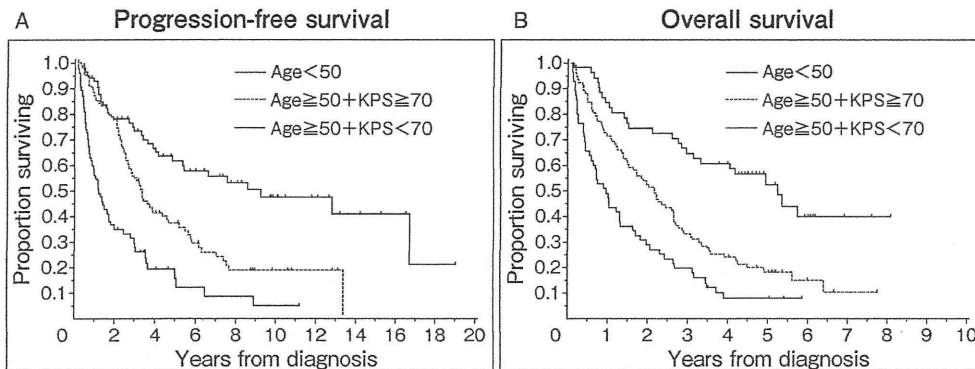


図3 PCNSLの予後モデル (文献8より転載)  
 年齢 (≦50歳, >50歳), KPS (≧70, <70) により3群に分けられる。  
 A: 無増悪生存期間 (Progression-free survival), B: 全生存期間 (Overall survival)

### (5) Staging

悪性リンパ腫と診断された場合、全身性悪性リンパ腫の除外と病変の進展度を評価するステージングが必要である。International PCNSL Collaborative Group (IPCG) により標準化された手順に従い<sup>6)</sup>、①眼科的精査 (スリットランプ検査含む)、②造影全脳MRI、および安全に施行できる際に腰椎穿刺による脳脊髄液採取 (悪性細胞の検出)、③脊髄症状のある症例に対しての脊髄MRI、④全身性悪性リンパ腫の除外のための臨床諸検査 (リンパ節、造影体幹・骨盤CT、骨髓検査、精巣超音波検査: 特に高齢者男性例)、⑤HIV感染の有無、が含まれる。FDG-PET検査では、全身性悪性リンパ腫の存在が約10%のPCNSL疑い例で検出されるが<sup>7)</sup>、逆に偽陽性もあり、その必要性はまだ確立はしていない。

### (6) 予後

予後規定因子としては、年齢とPerformance status (PS) が最も重要である。Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) のAbreyらが提唱したrecursive partitioning analysis (RPA) スコア分類では、Class 1 (50歳未満)、Class 2 [50歳以上かつKarnofsky PS (KPS) 70以上]、Class 3 (50歳以上

かつKPS 70未満) の3群に分類され<sup>8)</sup>、mOSが各8.5年、3.2年、1.1年 ( $p < 0.001$ )、failure-free survival (FFS) は各2.0年、1.8年、0.6年 ( $p < 0.001$ ) と群間で有意な差が認められた (図3)。もう一つ、International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) スコア分類も使用されており、5項目の独立した予後因子: ①年齢 (60歳より高齢)、②PS (WHO PS2以上)、③血清LDH値 (高値)、④髄液蛋白濃度 (高値)、⑤深部脳病巣 (脳室周囲、大脳基底核、脳幹、小脳) を各1点として合計した総点数を0-1点の群 (予後良好群)、2-3点の群 (予後中間群)、4-5点の群 (予後不良群) の3群に分類している。2年生存割合は、順に80%、48%、15% ( $p = 0.00001$ ) と有意に差が認められた<sup>9)</sup>。IELSGスコアは髄液検査を術前に必要なことから、欠失値が出やすい難点がある。

### (7) 神経認知機能

PCNSLの治療経過上問題となるのが、遅発性に進行する治療関連神経毒性 (白質脳症) と認知機能障害である。神経毒性の症状は、主として急速に進行する皮質下認知障害で、精神運動障害、遂行・記銘力障害、行動異常、歩行失調、失禁などが含まれる<sup>10)</sup>。このような症状や障害を科学的に評価していくためには、

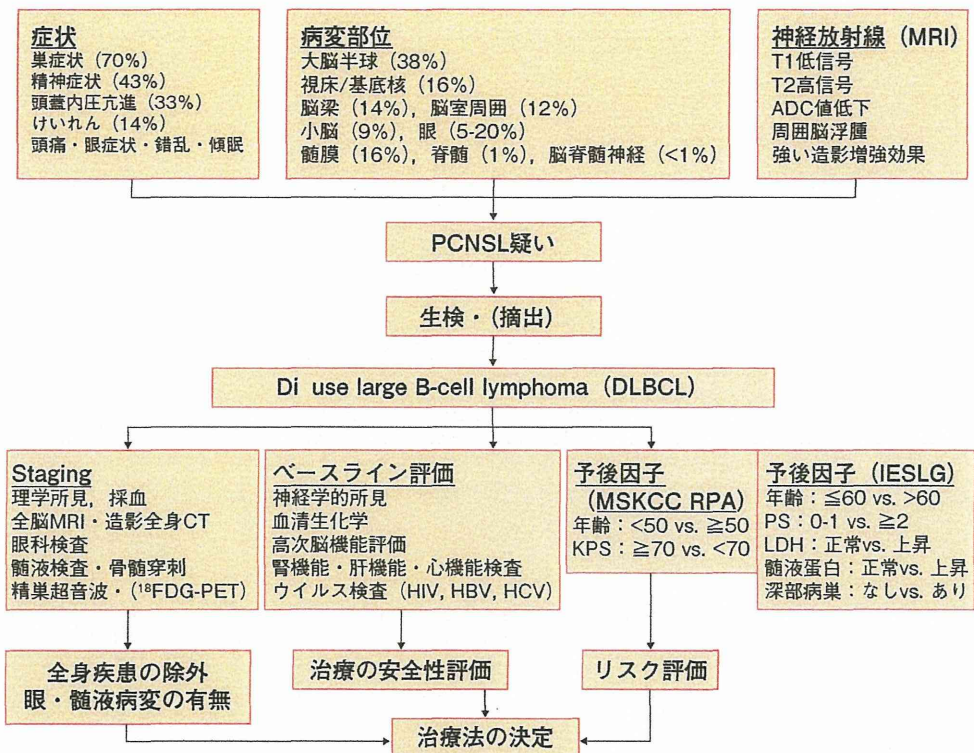


図4 PCNSLが疑われる場合の治療法決定前評価フローチャート（文献2をもとに改変）

系統的認知機能評価法の導入が必須であり，認知機能の4つの主領域（注意，遂行機能，記憶力，精神運動速度）を含む5つの標準化された神経精神テストとQOL 質問票などが提唱されている<sup>11)</sup>。

以上の観点から，PCNSLに対する評価の流れを図4に示す<sup>2)</sup>。

#### 4. 治療

PCNSLの治療の原則は，生検等による組織診断確定後の，HD-MTX 基盤療法とその後の地固め全脳照射であり（図5），CR 割合30～87%，5年生存割合30～50%である（表1）。依然治療困難なPCNSLの治療では，治療を目指して治療強度を上げるか，治療に伴う高度の神経機能障害の発症をいかに回避する

か，が重大な問題点である。

##### (1) 手術

PCNSLに対する手術の目的は，第一に組織診断のための生検である。強い浸潤性を示すことから，切迫脳ヘルニアをきたしている症例での減圧効果以外には，肉眼的全摘や部分摘出は予後に影響しないとされているが<sup>12)</sup>，ドイツで施行された第Ⅲ相試験（G-PCNSL-SG1）のサブ解析では，全摘・部分摘出例では生検例より無増悪生存期間中央値（mPFS），mOSとも延長する傾向が示された<sup>13)</sup>。

##### Pitfall ▶▶▶ステロイド投与

術中病理迅速診断では悪性神経膠腫との鑑別が容易でないことも多いことに留意が必要である。  
※形態学的には凍結切片による診断は時に困難である。  
※術中迅速免疫染色が可能な施設（稀）では，リンパ球マーカー染色（CD20 など）が有用である。

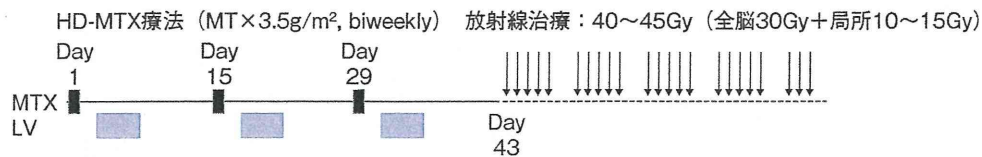


図5 PCNSLに対する大量 methotrexate (MTX) 療法 (文献15より転載)  
Leucovorin (LV) 救済による大量 MTX 療法後に全脳照射を施行する。

表1 PCNSLに対する大量 MTX 基盤療法のための臨床試験結果 (文献22をもとに改変)

著者	年	Journal	治療レジメン内容 (MTX, g/m <sup>2</sup> )	症例数	mPFS (月)	mOS (月)
<b>全脳照射あり</b>						
DeAngelis LM	1992	J Clin Oncol	MTX (1), itMTX, AraC, DEX, WBRT	31	41	43
Glass J	1994	J Neurosurg	MTX (3.5), WBRT	25	32*	33
Hiraga S	1999	J Neurosurg	MTX (100mg/kg), WBRT	28	35.2	39
Abrey LE	2000	J Clin Oncol	MTX (3.5), PCZ, VCR, itMTX, AraC, WBRT	52	129*	51
DeAngelis LM	2002	J Clin Oncol	MTX (2.5), PCZ, VCR, itMTX, WBRT	98	24	37
Bessell EM	2002	J Clin Oncol	MTX (1.5), CPA, DOX, VCR, DEX, BCNU, AraC, WBRT	57	NA	40
Pootmans PM	2003	J Clin Oncol	MTX (3), Teniposide, BCNU, mPSL, itMTX, AraC, HC, WBRT	52	NA	46
Omuro AM	2005	Neurology	MTX (1), PCZ, thiotepa, itMTX, WBRT	17	18	32
Korfel A	2005	Br J Haematol	MTX (1.5), BCNU, PCZ, DEX, itMTX ± idarubicin/IFO or AraC ± WBRT	56	10 †	12
Ferreri AJ	2006	Neurology	MTX (3.5), AraC, idarubicin, thiotepa, WBRT	41	13 ‡	15
Ferreri AJ	2009	Lancet	MTX (3.5), WBRT or MTX (3.5), AraC, WBRT	40 39	5 ‡ 9 ‡	10 31
Izumoto S	-	-	MTX (3.5), WBRT	55	23 †	44
<b>全脳照射なし</b>						
Herrlinger U	2002	Ann Neurol	MTX (8)	37	10	25
Pels H	2003	J Clin Oncol	MTX (5), VCR, IFO, CPA, vindesine, DEX, itMTX, AraC, PSL	65	21 †	54
	2009	J Neurooncol	Or MTX (5), VCR, IFO, CPA, vindesine, DEX	17	9 †	30
Batchelor T	2005	J Clin Oncol	MTX (8)	25	13	55
Rubinstein JL	2013	J Clin Oncol	(MT-R-EA) MTX (8), TMZ, Ritux, ETO, AraC	44	29	NR
<b>ランダム化試験 MTX ± WBRT</b>						
Thiel E	2010	Lancet Oncol	MTX (4) ± IFO + WBRT MTX (4) ± IFO	154 164	18 12	32 37
<b>減量全脳照射</b>						
Morris PG	2013	J Clin Oncol	(R-MPV-A) MTX (3.5), Ritux, VCR, PCZ, AraC, 減量 WBRT	52	40	79

MTX: methotrexate, it: intrathecal, DEX: dexamethasone, WBRT: whole-brain radiotherapy, PCZ: procarbazine, VCR: vincristine, CPA: cyclophosphamide, DOX: doxorubicin, BCNU: carmustine, mPSL: methylprednisolone, HC: hydrocortisone, IFO: ifosfamide, Ritux: rituximab, ETO: etoposide

\* Time to progression in responding patients. † Time to progression. ‡ Failure-free survival

## (2) 化学療法

PCNSLに対する治療上、化学療法は中心的役割を果たす。血液脳関門 (blood-brain barrier: BBB) の存在により、全身性DLBCLの標準治療薬のCHOPレジメンはPCNSLに対しては無効であることが示さ

れている<sup>14)</sup>。

### ① HD-MTX 単独療法→全脳照射

MTXは大量 (3 g/m<sup>2</sup>以上) に急速点滴静注投与することでBBBを透過し、引き続きのロイコポリン投与により正常細胞の救済が可能である (毒性の軽



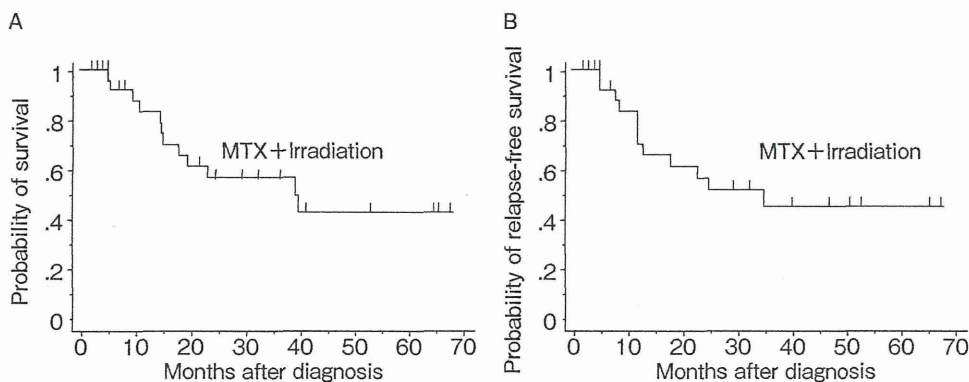


図6 大量MTX療法の治療成績 (文献18より転載)

A: 無増悪生存期間 (Progression-free survival), B: 全生存期間 (Overall survival)

減)<sup>15)</sup>。大量 (HD) -MTX 療法 (通常  $3.5 \text{ g/m}^2$ ) とその後の全脳照射 (40 ~ 45 Gy) 併用により, 奏効割合 (objective response rate; ORR) 78 ~ 88 %, mOS 33 ~ 44 カ月<sup>16-19)</sup> と, 放射線治療単独での mOS 10 ~ 18 カ月に比べ, 良好な治療成績が報告されている (図1, 6)。本療法での神経毒性発生率は 10 ~ 15%であった。しかし, HD-MTX 単独療法では, CR 割合は 20 ~ 30%程度にとどまり, 初期治療に放射線治療の追加が不可避である。そこでさまざまな HD-MTX と他剤の併用療法が検討されている。

注意点としては, 治療順番を HD-MTX → 全脳照射とするほうが, 遅発性神経機能障害の発生リスクが低いと考えられている点である<sup>20)</sup>。また, MTX は主として腎排泄であるため, 腎機能が維持されていることが施行条件となる。腎毒性を予防するため, 大量の輸液を持続して施行する。MTX 結晶析出の予防のため, 尿のアルカリ化が必須 (pH 7.0 以上) である。そのため, 輸液に炭酸水素ナトリウム液 (メイロン<sup>®</sup>) を必ず加える。利尿薬はアセタゾラミドを使用し, ループ利尿薬は禁忌である。また, MTX 性腎障害を増強する可能性のある NSAIDs も控えることが必要である。

#### ② HD-MTX + HD-AraC 療法 (IELSG #20 試験)<sup>21)</sup>

IELSG では MTX と同様に大量投与することで BBB

を透過する AraC (cytarabine) を併用する MTX/AraC 併用療法を HD-MTX 単独療法と比較する世界初のランダム化第 II 相試験 (IELSG #20) を施行した<sup>21)</sup>。奏効割合は HD-MTX 単独群で 40%, AraC 併用群で 69% ( $p = 0.009$ ), 3年 FFS は HD-MTX 単独群で 21%, AraC 併用群で 38% ( $p = 0.01$ ) (Hazard ratio: HR 0.54), 3年 OS は HD-MTX 単独群 32%, AraC 併用群 46% ( $p = 0.07$ ) (HR 0.65) と, AraC 併用群で治療反応性と無増悪期間の延長効果が認められた。しかし, HD-MTX 単独群の治療成績が悪いこと (3週間間隔投与, 通常は 2週間ごと), 併用群での骨髄抑制 (AraC では高度の骨髄抑制が必発) と治療関連死 (9%) のリスクが高いことが問題点として指摘されている。75 歳以上の高齢者では推奨されない。

#### ③ R-MPV-A (Rituximab-Methotrexate/Procarbazine/Vincristine-AraC) 療法<sup>22, 23)</sup>

MTX と DLBCL に保険承認されている他剤との併用療法として, MSKCC から R-MPV-A 療法の優れた治療成績が報告されている<sup>22, 23)</sup>。特に, PCNSL で問題となる認知障害を回避すべく, 導入化学療法 (R-MPV) で CR が得られた症例では, 全脳照射を 23.4 Gy に減量し, 照射後地固め療法として AraC 療法を施行した。CD20 に対するモノクローナル抗体である ritux-

imab は、病初期には腫瘍部では BBB が破綻していることから加えられた。52 例（年齢中央値 60 歳、KPS 中央値 70）で、30 例（60%）で R-MPV 療法後に CR となり、減量照射を施行した。この群で 2 年 PFS は 77%、mPFS 7.7 年、3 年 OS は 87%、mOS は未到達であった。全症例での mPFS も 3.3 年、mOS 6.6 年と MTX 単独の成績に比し良好で、また化学療法後に認知機能の改善がみられ、全治療終了後の追跡でも認知機能は比較的安定していた。当施設では、これまで初発 PCNSL の 12 例に導入化学療法として R-MPV 療法を施行し、10 例（83%）で CR/CRu（CR unconfirmed = ほぼ CR）と高い CR 割合を経験している。

#### ④ MT-R（MTX/Temozolomide-Rituximab）-EA（Etoposide/AraC）療法（CALGB 50202 試験）<sup>24)</sup>

さらに、全脳照射を回避するため地固め療法を AraC 単独から etoposide/AraC 併用とより強化した MT-R 後 EA 療法が施行された。Temozolomide (TMZ) は BBB 透過性がよく、procarbazine (PCZ) と同じ DNA 傷害作用を有し、単独で再発 PCNSL に対する効果が示されている<sup>25)</sup>（本邦では PCNSL に対しては保険適用外）。44 例の PCNSL に導入化学療法として MT-R 療法を施行し、CR 割合は 66% であった。2 年 PFS は 57%、EA 療法完遂群では 77% であった<sup>24)</sup>。

#### ⑤ MTX-TMZ 療法（JCOG 1114 試験 /RTOG 0227 試験）

JCOG（日本臨床腫瘍研究グループ）脳腫瘍グループでは、現在、先進医療制度を適用し、初発 PCNSL に対して TMZ の上乗せ効果を検証する第 III 相ランダム化比較試験（JCOG 1114）を本年より開始する。HD-MTX 療法を 3 サイクル施行後、TMZ 併用全脳照射 30 Gy（PR 以下であれば + 10 Gy 局所照射）を施行し、その後、維持療法として TMZ 単独療法を行う方法である。米国の RTOG（Radiation Therapy Oncology Group）は、同様に HD-MTX + rituximab + TMZ に

よる導入化学療法後、36 Gy の全脳照射を施行後、TMZ による維持療法を 10 サイクル施行する第 I/II 相試験を施行した（RTOG 0227）。追跡期間中央値 3.6 年で、mOS 7.5 年、mPFS 5.4 年、2 年 PFS 63.6%、CR 割合 15% と報告されている<sup>26)</sup>。

#### (3) 放射線治療

PCNSL は放射線感受性が高く、従来放射線治療が標準治療として実施されていた。極めて高い浸潤性増殖性格のため、照射野は全脳照射が推奨され、局所照射では腫瘍制御は不十分と考えられている<sup>27)</sup>。多分割照射の有用性は認められていない。照射線量は、全脳に 30 ~ 40 Gy（1 回線量 1.8 ~ 2.0 Gy）が推奨される。

しかし、全脳照射単独では、mOS が 10 ~ 18 カ月にとどまり<sup>28)</sup>、化学療法が施行できない症例のみが対象となる。したがって、放射線照射は HD-MTX 基盤化学療法後の地固め療法として施行することが現在の標準治療となる<sup>29)</sup>。問題点は機能障害を伴う神経毒性を惹起しやすいことで、腫瘍の制御はできていても PS が急速に低下し、重介護が必要になる事態が生じる。特に高齢者患者で頻度が増加し、5 年間累積発症率が 25 ~ 35%、関連する死亡率が 30% にも達するとも報告されている。

照射性神経毒性を軽減する目的で、以下の方法が試みられている。

#### ① 照射に代わる HD-AraC 療法による地固め療法

ドイツのグループによるランダム化第 III 相試験（G-PCNSL-SG-1）が初発 PCNSL を対象に施行され<sup>30)</sup>、HD-MTX 療法後、全脳照射群と HD-AraC 群の予後を検討した。実際に治療された 318 例での mOS は全脳照射群で 32.4 カ月、非照射群で 37.1 カ月、mPFS は各 18.3 カ月、11.9 カ月であった。全脳照射の回避により生存期間では有意な低下は認めず（主要評価項目：非劣性は証明できず）、遅発性神経障害発生が低下傾向を示したが、早期に再発する傾向を認めた。

## ②減量照射

上述のR-MPV-A療法では、導入化学療法でCRとなれば、地固め全脳照射を23.4Gyに減量する方法で、高齢者でも認知機能を維持しつつ<sup>22, 23, 31)</sup>、良好な生存期間が得られている。現在はさらにR-MPV療法を8サイクル施行後、地固めHD-AraC療法前に23.4Gyの全脳照射を行う群と全脳照射を回避する群のランダム化第Ⅱ相試験(RTOG 1114)が進行中である。

## ③大量化学療法+自家幹細胞移植

(血液内科で実施)

CR割合と生存率を向上する目的で、自家幹細胞移植 (autologous stem cell transplantation: ASCT) を併用した大量化学療法 (high-dose chemotherapy: HDC) が再発および初発PCNSLに対し試みられている<sup>32)</sup>。これらの報告では、生存割合は比較的良好な結果がみられているが、通常60歳未満の若年症例のみが対象になり、高齢者は治療対象とならない点、全脳照射を併用した試験が多いこと、時に10%を超える治療関連死がみられることなど、現時点ではまだ試験的治療の段階にあると考えられる。現在、導入化学療法後に全脳照射vs. HDC/ASCT (BCNU+thiothepa) (ともに国内非販売) を比較するランダム化試験 (IESLG #32) が行われている。

### (4) 高齢者

PCNSL症例の過半数を占める60歳あるいは70歳以上の高齢例に対する治療では、治療後の遅発性神経毒性 (delayed neurotoxicity) が大きな問題点として挙げられる<sup>33)</sup>。進行性の認知障害など、腫瘍の再発がなくとも急速に患者のQOLを低下させる主因となり、その原因の主因が全脳照射である。したがって、高齢者例では可能な限り初期治療での全脳照射を回避することが推奨されている。

高齢者であっても、腎機能・肝機能等が保たれていれば比較的安全にHD-MTX基盤化学療法が施行でき、

一定の奏効割合、OS (14~36カ月) が得られている<sup>34, 35)</sup>。また、MSKCCからは80歳以上 (最高齢90歳) でもほとんどの症例 (23/24例) で化学療法単独 (主としてMPV療法) が施行可能であったと報告されている (奏効割合62.5%, CR割合58%)<sup>36)</sup>。しかし、化学療法単独ではmPFSは短い傾向にあり (7~8カ月)<sup>35-37)</sup>、再発時に全脳照射を要することが多い点が問題である。

## 5. おわりに

PCNSLでは化学療法の意義と有効性が明確に示されてきており、的確な病理診断のもと、適切な化学療法レジメンの選択と安全な施行が極めて重要である。今後さらに分子生物学的知見の進展、診断法の精度向上、良質な臨床試験に遂行、および治療関連神経毒性の軽減が、本疾患の治療成績の改善に必須である。特に、新たな分子標的治療薬の開発と臨床試験の計画・実施がその中軸となる。われわれ脳神経外科医においては、PCNSLの病態と治療法をよく理解し、血液内科医および放射線治療医、また言語聴覚士などと密に連携し、その中核的存在として本疾患の治療を推進することが望まれる。

## 引用・参考文献

- 1) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan: Report of Brain Tumor Registry of Japan (2001-2004) 13th Edition. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 54: 9-102, 2014
- 2) Ferreri AJ, Marturano E: Primary CNS lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 25: 119-30, 2012
- 3) Camilleri-Broet S, Criniere E, Broet P, et al: A uniform activated B-cell-like immunophenotype might explain the poor prognosis of primary central nervous system lymphomas: analysis of 83 cases. *Blood* 107: 190-6, 2006
- 4) Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al: Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 103: 275-82, 2004

- 5) Pasqualucci L, Trifonov V, Fabbri G, et al: Analysis of the coding genome of diffuse large B-cell lymphoma. *Nat Genet* 43: 830-7, 2011
- 6) Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, et al: Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 23: 5034-43, 2005
- 7) Mohile NA, Deangelis LM, Abrey LE: The utility of body FDG PET in staging primary central nervous system lymphoma. *Neuro Oncol* 10: 223-8, 2008
- 8) Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS, et al: Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. *J Clin Oncol* 24: 5711-5, 2006
- 9) Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, et al: Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol* 21: 266-72, 2003
- 10) Omuro AM, Ben-Porat L, Panageas KS, et al: Delayed neurotoxicity in primary central nervous system lymphoma. *Arch Neurol* 62: 1595-600, 2005
- 11) Correa DD, Maron L, Harder H, et al: Cognitive functions in primary central nervous system lymphoma: literature review and assessment guidelines. *Ann Oncol* 18: 1145-51, 2007
- 12) Reni M, Ferreri AJ, Garancini MP, et al: Therapeutic management of primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients: results of a critical review of the literature. *Ann Oncol* 8: 227-34, 1997
- 13) Weller M, Martus P, Roth P, et al: Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm. *Neuro Oncol* 14: 1481-4, 2012
- 14) Schultz C, Scott C, Sherman W, et al: Preirradiation chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone for primary CNS lymphomas: initial report of radiation therapy oncology group protocol 88-06. *J Clin Oncol* 14: 556-64, 1996
- 15) 永根基雄: 脳腫瘍 各臓器がんの標準治療と臨床研究, 570-7 (西條長宏, 西尾和人編: がん化学療法・分子標的治療 update, 中外医学社, 東京, 2009)
- 16) Glass J, Gruber ML, Cher L, et al: Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary central nervous system lymphoma: long-term outcome. *J Neurosurg* 81: 188-95, 1994
- 17) O' Brien PC, Roos DE, Pratt G, et al: Combined-modality therapy for primary central nervous system lymphoma: long-term data from a Phase II multicenter study (Trans-Tasman Radiation Oncology Group). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64: 408-13, 2006
- 18) Hiraga S, Arita N, Ohnishi T, et al: Rapid infusion of high-dose methotrexate resulting in enhanced penetration into cerebrospinal fluid and intensified tumor response in primary central nervous system lymphomas. *J Neurosurg* 91: 221-30, 1999
- 19) 泉本修一, 森 鑑二, 有田憲生: 中枢神経系悪性リンパ腫研究会: 悪性リンパ腫に対するHD-MTX療法の長期成績と問題点—多施設共同研究から. 第26回日本脳腫瘍学会抄録集: 130, 2008
- 20) DeAngelis LM, Yahalom J, Heinemann MH, et al: Primary CNS lymphoma: combined treatment with chemotherapy and radiotherapy. *Neurology* 40: 80-6, 1990
- 21) Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, et al: High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet* 374: 1512-20, 2009
- 22) Morris PG, Correa DD, Yahalom J, et al: Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. *J Clin Oncol* 31: 3971-9, 2013
- 23) Shah GD, Yahalom J, Correa DD, et al: Combined immunochemotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 25: 4730-5, 2007
- 24) Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, et al: Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol* 31: 3061-8, 2013
- 25) Reni M, Mason W, Zaja F, et al: Salvage chemotherapy with temozolomide in primary CNS lymphomas: preliminary results of a phase II trial. *Eur J Cancer* 40: 1682-8, 2004
- 26) Glass J, Won M, Schultz CJ, et al: Preirradiation chemotherapy with methotrexate, rituximab, and temozolomide and post-irradiation temozolomide for primary central nervous system lymphoma: RTOG 0227 phase II study results. *J Clin Oncol* 31: 2033, 2013
- 27) Shibamoto Y, Hayabuchi N, Hiratsuka J, et al: Is whole-brain irradiation necessary for primary central nervous system lymphoma? Patterns of recurrence after partial-brain irradiation. *Cancer* 97: 128-33, 2003
- 28) Ferreri AJ, Verona C, Politi LS, et al: Consolidation radiotherapy in primary central nervous system lymphomas: impact on outcome of different fields and doses in patients in complete remission after upfront chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80: 169-75, 2011

- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 29) Reni M, Ferreri AJ, Guha-Thakurta N, et al: Clinical relevance of consolidation radiotherapy and other main therapeutic issues in primary central nervous system lymphomas treated with upfront high-dose methotrexate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51: 419-25, 2001
- 30) Thiel E, Korfel A, Martus P, et al: High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1) : a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 11: 1036-47, 2010
- 31) Correa DD, Rocco-Donovan M, DeAngelis LM, et al: Prospective cognitive follow-up in primary CNS lymphoma patients treated with chemotherapy and reduced-dose radiotherapy. *J Neurooncol* 91: 315-21, 2009
- 32) Ferreri AJ, Crocchiolo R, Assanelli A, et al: High-dose chemotherapy supported by autologous stem cell transplantation in patients with primary central nervous system lymphoma: facts and opinions. *Leuk Lymphoma* 49: 2042-7, 2008
- 33) Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J: Long-term survival in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 16: 859-63, 1998
- 34) Jahnke K, Korfel A, Martus P, et al: High-dose methotrexate toxicity in elderly patients with primary central nervous system lymphoma. *Ann Oncol* 16: 445-9, 2005
- 35) Omuro AM, Taillandier L, Chinot O, et al: Temozolomide and methotrexate for primary central nervous system lymphoma in the elderly. *J Neurooncol* 85: 207-11, 2007
- 36) Welch MR, Omuro A, DeAngelis LM: Outcomes of the oldest patients with primary CNS lymphoma treated at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Neuro Oncol* 14: 1304-11, 2012
- 37) Zhu JJ, Gerstner ER, Engler DA, et al: High-dose methotrexate for elderly patients with primary CNS lymphoma. *Neuro Oncol* 11: 211-5, 2009

