

# ニューロ・オンコロジー

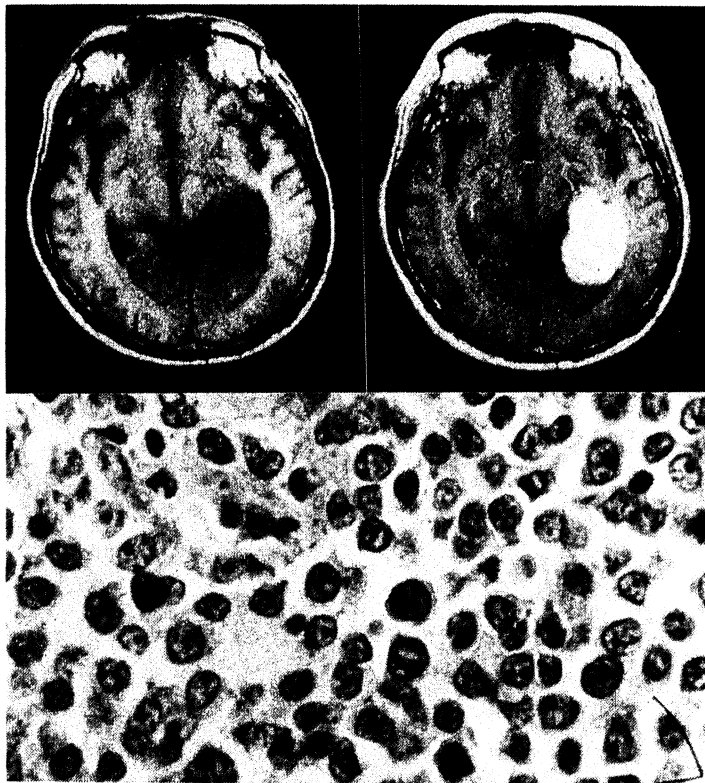
1993, Vol. 3. No. 2

## 第六回 ニューロ・オンコロジーの会 抄録集

Abstracts of Neurooncology conference, Tokyo(1993, 12 )

### 主題

“CNS-Lymphomaの診断と治療”



第六回 世話人 田村勝 (群馬大学医学部脳神経外科)

日時 1993-12-11

場所 日本化薬 富士見本社会議室

# 第6回ニューロ・オンコロジーの会

第6回世話人：群馬大学医学部  
脳神経外科 田村 勝  
TEL 0272-31-7221  
FAX 0272-33-6300

## 主題 CNS lymphoma の診断と治療

1. 日時：平成5年12月11日（土） 2：00pm～6：55pm

2. 場所：東京富士見ビル（九段下） 日本化薬2階会議室

住所：東京都千代田区富士見町1-11-2

TEL：03-3237-5111

### 3. プログラム

I. 一般演題 第一部：（発表6分、討論3分）14：00～15：40 座長 小野伸夫

- 1) 悪性リンパ腫鑑別診断における<sup>67</sup>Ga 脳 SPECT の有用性  
都立駒込病院 中村 治、岡本幸一郎、金子雅俊、中村博彦、設楽信行、  
藤井博史\*（\*放射線科）
- 2) <sup>123</sup>I-IMP SPECT delayed image において腫瘍内集積を認めた頭蓋内悪性リンパ腫の3症例  
東京大学 北中千史、松谷雅生、江口恒良\*、谷口 真\*\*（\*亀田総合病院、\*\*関東労災病院）
- 3) 中枢神経系悪性リンパ腫の循環代謝-PET, SPECTによる解析  
群馬大学 堀越 悟、柴崎 尚、田村 勝、大江千廣、鈴木英樹\*、織内 昇\*（\*核医学科）
- 4) 画像および病理像からみた CNS lymphoma の Biology  
東京医科大学 秋元治朗、和田 淳、原岡 襄、伊東 洋
- 5) CNS lymphoma の治療及び発生要因に関する私見  
都立駒込病院 中村博彦
- 6) Primary CNS T-cell lymphoma の細胞遺伝学的解析  
順天堂大学 新田泰三、卯田 健\*、池崎清信\*、福井仁士\*、佐藤 潔（\*九州大学）
- 7) 最近経験した CNS lymphoma 3例の治療および剖検所見  
昭和大学 泉山 仁、阿部琢己、池田尚人、岩田隆信、松本 清
- 8) Primary CNS lymphoma の病理と臨床  
順天堂大学 春日千夏、安本幸正、屋田 修、新田泰三、佐藤 潔
- 9) 頭蓋内悪性リンパ腫における定位的手術の重要性について  
東京女子医科大学 平 孝臣、河村弘庸、谷川達也、川島弘子、  
伊関 洋、久保長生、高倉公朋
- 10) 頭蓋底悪性リンパ腫の一例  
帝京大学市原病院 田中 聡、堀 智勝\*、西原哲浩、指田 純、  
村上峰子、小出貢二、長島 正（\*鳥取大学）

II. 教育講演-1 15：40～16：25

「松果体実質腫瘍の病理」

群馬大学第一病理教授 中里洋一 先生

座長 大江 千廣

Ⅲ. 一般演題 第2部：(発表6分、討論3分) 16:40~18:10

座長 田村 勝

- 1) CNS Lymphoma の放射線治療  
群馬県立がんセンター 玉木義雄、片野 進、石関 圭(放射線科)  
群馬大学 橋田 巖、長谷川正俊、新部英男(放射線医学教室)
- 2) Gamma-knife が著効を示した頭蓋内悪性リンパ腫(Malignant Lymphoma)の2例  
東京女子医科大学 中村 聡、川俣貴一、荒井孝司、日山文博、井沢正博、久保長生  
高倉公朋、豊田昌子\*、寺田一志、小林直紀\*(\*神経放射線科)
- 3) 頭蓋内原発悪性リンパ腫—自験例16例の臨床病態と治療成績—  
東邦大学 黒木貴夫、清木義勝、松元幹郎、大塚隆嗣、柴田家門、寺尾栄夫
- 4) 脳悪性リンパ腫に対する TCOMP-B 化学療法の治療成績  
神奈川県立がんセンター 林 明宗、久間祥多、千葉康洋\*(\*神奈川県リハビリテーション病院)
- 5) CNS lymphoma の検討(長期生存例について)  
東京慈恵会医科大学青戸病院 安江正治、赤地光司、池内 聡、中原成浩、阿部俊昭
- 6) 中枢神経系原発悪性リンパ腫の病態と治療予後  
日本大学 平沢武彦、宮上光祐、木村重吉、吉野篤緒、坪川孝志
- 7) 最近の当科における悪性リンパ腫の治療経験  
日本医科大学 太組一朗、木暮一成、石郷岡聡、高橋 弘、中沢省三
- 8) 中枢神経系リンパ腫の臨床的検討  
横浜市立大学 西村 敏、鈴木範行、菅野 洋、片岡桃子、山本勇夫  
神奈川県立がんセンター 林 明宗、久間祥多  
神奈川県リハビリテーションセンター 千葉康洋  
横浜市立市民病院 関野典美
- 9) Primary CNS lymphoma 治療成績と方針  
群馬大学 甲賀英明、高橋章夫\*、小野伸夫、坐間 朗、中村 正、田村 勝、  
大江千廣(\*熊谷総合病院)

Ⅳ. 教育講演—2 18:10~18:55

座長 久保長生

「悪性リンパ腫の化学療法」

東京女子医科大学血液内科教授 押味和夫 先生

はじめに

ニューロオンコロジーの会も今回で第6回目を迎えました。参加者も増加の一途を辿り、しかもオープンに討論できる雰囲気が続いており、すばらしい会に発展してきました。これまでいろいろな主題が取り上げられてきましたので、今回は頻度は少ないが近年増加傾向にある“CNS lymphomaの診断と治療”を取り上げてみました。演題の集まりが悪いのではと心配していましたが、杞憂に終わり、19題もの演題が集まり、十分な討論時間が取れなくなってしまい、申し訳なく思っております。それでも熱心な討論が行われ、実り多い会でした。CNS lymphomaの画像診断の特徴や生検術の必要性が示され、治療に関しては放射線療法、化学療法の有効性と限界がある程度評価できたと思われれます。また腫瘍は画像上消失したが、合併症で死亡する例もあり、この疾患の問題点も示されました。教育講演-1では群馬大学第一病理の中里洋一先生に“松果体実質腫瘍の病理”と題して、松果体の発生、解剖から始まり、腫瘍の形態学、免疫組織化学、電顕まで詳しくご講演いただきました。討論では松果体腫のグリアや神経細胞分化という表現は必ずしも適切ではないというご意見をいただきました。教育講演-2では東京女子医科大学血液内科の押味和夫先生に“悪性リンパ腫の化学療法”と題してご講演いただきました。CNS lymphomaは脳外科で化学療法まで行ってしまうことが多く、叱責されるものと思っていました。全身のリンパ腫でも大変苦勞されて化学療法を行っていること、多剤併用療法が次々に開発されてきたが、結局のところCHOP療法を上回る成績はでていないことなどをわかり易くお話くださいました。また末梢血幹細胞輸血についても言及されました。

本研究会が始まった時のいきさつではマンネリズムにならないよう世話人が一巡した第6回、すなわち3年経った時点で止めるということのようでした。しかしながら継続を望む声が強く、引続き行われることになりました。どうか初心を忘れずにいつまでも魅力ある研究会で有り続けますよう祈ってやみません。

皆様のご協力に感謝いたしますとともに、次回の世話人、長島 正先生よろしくお願いいたします。

1994年2月26日

第6回 世話人 田村 勝 (群馬大学医学部脳神経外科)

## 「悪性リンパ腫の化学療法」

東京女子医科大学血液内科

押味 和夫

悪性リンパ腫はホジキン病と非ホジキンリンパ腫に分類され、わが国では非ホジキンリンパ腫が多い。非ホジキンリンパ腫の中では、び慢性大細胞型が約半数を占めることから、この型の治療法が問題となる。び慢性大細胞型では、臨床病期の I では主に放射線療法を、II～IVでは主に化学療法を行う。化学療法では、最近まで MACOP-B 療法がよいとされてきたが、ごく最近の *prospective randomized study* では CHOP 療法と差がないことがわかった。前者は合併症が多く、そのための死亡率も幾分高いことから、後者の治療法が勧められるようになってきている。

CHOP 療法で再発したときにはいい *salvage* 療法がないが、*Sensitive relapse* には骨髄移植が有望である。同種と自家骨髄移植では治療成績に差がないことから、自家骨髄移植が勧められる。*resistant relapse* に対しては現在のところいい治療法はない。

## 悪性リンパ腫鑑別診断における<sup>67</sup>Ga脳SPECTの有用性

都立駒込病院 脳神経外科

中村治 岡本幸一郎 金子雅俊 中村博彦 設楽信行  
同 放射線科

藤井博史

防衛医大 放射線科

小須田茂

### [目的]

悪性リンパ腫に強い親和性を示す<sup>67</sup>Gaを用いて脳SPECTを行い、頭蓋内悪性リンパ腫鑑別診断における有用性を検討した。

### [対象及び方法]

悪性リンパ腫6例(男3例、女3例、年齢51~81歳)を対象とした。4例については開頭手術により組織学的にリンパ腫である事を確認したが、2例については画像診断ならびにステロイド、放射線治療により速やかな縮小効果がみられた点よりリンパ腫と診断した。方法は<sup>67</sup>Ga(3mCi)静注48時間後にSPECT撮像した。撮像にあたってはサイドポインターをOMラインに正確に合わせ再現性を保てるようにした。東芝製対向型回転カメラ(90A-E2)に低エネルギー用高分解能コリメータを装着し、360℃連続収集、撮像時間32分で行い、マトリックスサイズは64×64とした。定量的解析を行うにあたり、病巣部が最もよく描出しているスライスを選び出し、病巣部、健常部(原則として対側)に同面積の矩形のROIを設定し、病巣部と健常部のカウント比(L/N)を算出した。

### [結果]

悪性リンパ腫6例中5例においてGaはL/N比4.4~6.6(平均5.7)の高集積を示した。同時にT1 SPECTを行った3例ではT1はL/N比2.3~3.2(平均2.9)の比較的低集積を示し、GaがT1の2倍位の高集積を示す事がリンパ腫の特徴的所見であり、悪性グリオーマとの鑑別点と考えられた。L/N比1.5とGa低集積を示した残りの1例は、初回治療後3年6ヶ月を経過した症例で、CT上周辺脳浮腫をともなうring enhancementがみられるものの、その病変は約半年にわたり不変で、radiation necrosisが主体であり、リンパ腫はactiveではないと考えられた。またGa高集積を示した5例のうちの1例は、初回治療後1年5ヶ月を経過した症例で、CT上わずかなcontrast enhancementがみられる段階で、Ga SPECTではL/N比6.3と著明な高集積を示し、早期に再発が確認された症例である。

### [結論]

<sup>67</sup>Ga脳SPECTは、頭蓋内悪性リンパ腫の鑑別診断や再発の早期発見に有用と考えられた。

$^{123}\text{I}$ -IMP SPECT delayed imageにおいて腫瘍内集積を認めた頭蓋内悪性リンパ腫の3症例

北中千史、松谷雅生、百瀬敏光、江口恒良、谷口真

東京大学脳神経外科、放射線科、亀田総合病院脳神経外科、関東労災病院脳神経外科

一般的に $^{123}\text{I}$ -IMP SPECT delayed imageにおいては脳腫瘍は低集積領域となることが知られているが、ごく一部の限られた脳腫瘍は高集積の領域として認められる。我々はこのような腫瘍のひとつとして悪性リンパ腫があることを報告した<sup>1</sup>。しかしながら、当時文献的な報告も少なく、頭蓋内悪性リンパ腫がどの程度の割合でこのような特徴的な所見を呈するかも不明であり、したがってその診断的価値も不明であった。この点を明らかにするため、現在我々は組織学的に確認された頭蓋内悪性リンパ腫の $^{123}\text{I}$ -IMP SPECT所見に関して検討を行っている。今回の研究会では本調査中に得られた高集積を示した3症例を呈示した。

症例1 42才 女性

精神症状で発症し、左乳房腫瘍と左前頭葉を含む多発性脳腫瘍を認めた。 $^{123}\text{I}$ -IMP SPECTを行なったところearly image, delayed imageとも前頭葉腫瘍部に一致した高集積を認めた。左乳房腫瘍の生検術と開頭腫瘍摘出術を行ない、いずれもB cell typeの悪性リンパ腫であることを確認した。

症例2 73才 男性

構音障害にて発症、しだいに片マヒ、意識障害を伴うようになった。左側頭葉腫瘍を認め開頭腫瘍生検術施行。組織学的にB cell typeの悪性リンパ腫であった。術後 $^{123}\text{I}$ -IMP SPECTを行なったところearly, delayed imageとも腫瘍部に一致した高集積を認めた。

症例3 49才 女性

構音障害にて発症、しだい歩行障害、視力低下を伴うようになった。脳幹部を含む多発性の脳腫瘍を認め開頭腫瘍生検術施行。組織学的にB cell typeの悪性リンパ腫であった。 $^{123}\text{I}$ -IMP SPECTを行なったところearly, delayed imageとも脳幹腫瘍部に一致した高集積を認めた。

以上呈示した3症例のうち、特に症例2、3においてはearly image よりもdelayed imageの方が高集積を示しており、通常の脳組織に存在するamine receptor (early からdelayed image にかけて $^{123}\text{I}$ -IMPがwash outされる)とは異なったタイプのamine receptorの存在を示唆している。このような特徴的かつ他の脳腫瘍に存在しないという意味において極めて特異性の高いreceptorが今回示したように稀ならず悪性リンパ腫において認められたということは、 $^{123}\text{I}$ -IMP SPECTがその診断において有用であることを示すものである。現在も症例を集めつつあり、更に検討を行っていく予定である。

#### REFERENCE

1. Kitanaka C, Eguchi T, Kokubo T: Secondary malignant lymphoma of the central nervous system with delayed high uptake on  $^{123}\text{I}$ -IMP single photon emission computed tomography. Case report. J Neurosurg 76:871-873,1992



# 中枢神経系悪性リン腫の循環代謝 — P E T , S P E C T による解析

群馬大学脳神経外科・核医学科

堀越悟, 田村勝, 大江千廣, 鈴木英樹, 織内昇

Primary intracranial lymphomaと診断される症例は近年増加傾向にありますが, その一つには neuroimagingの発達もその一因と考えられます. Neuronuclear imagingから見たその循環代謝について primary intracranial lymphomaの特徴について述べます.

C T, M Rでは perifocal edemaを伴う造影剤で強く増強される massとして描き出される腫瘍です. これは正常脳に存在する B B Bが腫瘍部では破綻し, 血管透過性の亢進があるからと考えられます.

## (対象と方法)

年齢53歳から78歳, 男性4例女性1例, 組織診または臨床的細胞診により中枢神経原発の悪性リンパ腫と診断された症例を対象にポジトロンC T ( $^{15}\text{O}$  標識ガス持続吸入法による脳血流酸素代謝計測ならびに $^{18}\text{F}$ -F D G 静注法によるブドウ糖代謝率測定), S P E C T ( $^{201}\text{Tl}$  C I および $^{123}\text{I}$  M P による腫瘍及び脳血流画像検査)を行いました.

## (結果)

リンパ腫の存在部位は大脳基底核4例と, 小脳, 中脳, 内包, 脳梁膨大部に多発する1例でありました. これらの症例におけるポジトロンC T 脳局所血流は腫瘍部において健常側に比べて同等かやや増加し, 脳局所酸素代謝は同等か僅かに亢進していき, 酸素摂取率はやや低下していました. F D Gの取込みは著明に増加していて, ブドウ糖代謝の亢進が認められました. これに関与する因子としてはF D Gの動的解析からブドウ糖代謝酵素の一つの hexokinaseの活性が高まっている事がわかりました. さらに酸素代謝率とブドウ糖代謝率のモル比を計算したところ, 好氣的解糖ではモル代謝率比は6となるはずですが, 腫瘍部では著しく低い比で, ブドウ糖が嫌氣的に代謝されていることが示されました.

次にS P E C Tでは, タリウムの集積は投与後早期の dynamic imageから腫瘍部で高く, 一方I M Pの腫瘍部での集積は early imageではやや低く delayed imageでは高まっていることがわかりました.

## (考察)

脳原発悪性リンパ腫をR Iトレーサの集積の特徴からみると, R I投与直後の dynamic imageから集積がみられるのはタリウムで, 高い血流の反映や膜の Na-Kポンプの亢進のような透過性の高まりが関与するものと思われます. 一方F D Gの高集積すなわちブドウ糖代謝の亢進はR I投与直後よりも経時的に増加することから, 細胞内の糖代謝酵素の活性亢進が考えられ, さらに細胞密度が高いことも関わっていると考えられます. この hexokinase活性を示す  $k_3$ の値が高いことと酸素ブドウ糖モル代謝率比が小さいことは, 腫瘍の悪性度が高いことを示しているといわれています. I M Pの集積が early よりも delayed imageで高まっていることは microsphere model従う腫瘍血流の反映とともに, 腫瘍細胞に特異的結合を持つ receptorが存在することを示唆しています.

治療効果の判定と再発の検出についても, C TやM R Iと同様に, これらのR Iトレーサは有益な情報をもたらしてくれます.

# 画像および病理像からみたCNS-lymphomaのBiology

東京医科大学 脳神経外科

秋元 治朗、和田 淳、原岡 襄、伊東 洋

## (目的)

脳原発悪性リンパ腫(以下CNS-lymphoma)の治療予後は、免疫能をはじめとした宿主の全身状態、腫瘍の部位、組織像、治療方法等様々な要因にて左右される為、Mass studyとして評価した報告は少ない<sup>2)</sup>。今回我々は画像上の増大率、組織像における増殖指数と治療予後の相関の有無を検討した。

## (対象)

10例のCNS-lymphomaを対象とした。年齢は50~75才(平均66.7才)、男性9例、女性1例で、脳梁等の深部白質に好発、多発例は1例のみであった。部位的な特徴からPsycho-organicな症状で発症することが多く、入院時のKarnofsky scoreは平均37とかなり低かった。CT、MRIでは一般に境界明瞭で均一にenhanceされ、周囲のedemaが強いことが特徴的であった。

全例に手術が行われ組織型は全例B cell type、LSG分類によるDiffuse typeで、7例がlarge cell typeであった。Steroidは手術前後で用いているが病理診断を得てから増量する事が多かった。Radiotherapyは9例に行っているが、1例では照射中全身状態が悪化し中断せざるを得なかった。ChemotherapyはCHOPを中心に行っているが主たるregimenは得ていない。Overallの予後では7例が死亡、その平均生存期間は7.8ヶ月であった。

## (方法)

### 1)画像上の腫瘍体積算出

CNS-lymphomaの画像上の特徴を生かし腫瘍体積を経時的に算出した。ComputerはMacintosh Quadra800を使用し、Film scannerで読み込んだCT画像より各slice毎にenhance部の輪郭を描出、それぞれ加算して体積を求めた。経時的なCT画像からFig.1に示す式にて腫瘍体積が2倍になる時間(Tumor doubling time;Td)を算出した。又Steroid、Radationにて腫瘍が縮小した場合、その体積が1/2になる時間(Tumor half volume time;Th)もFig.1の式を応用して算出した。

## 2)組織上の増殖能の評価

手術標本の70%Ethanol固定、Paraffin切片を用い以下の方法にて増殖能を評価した。

a)AgNORs ; Crockerの原法<sup>1)</sup>に基づき染色、200個以上の細胞核内dot numberを数え細胞1個あたりのdot数を算出した。

b)MIB-1 ; 0.01Mクエン酸Buffer下煮沸処理による抗原賦活の後MIB-1(Immunothech)を一次抗体としたSAB法を施行、400個以上の細胞核の陽性率を算出した。

### (結果)

#### 1)画像上の増大率と予後

CNS-lymphomaのTdは平均14.28日で症例毎の差は少なかった。他の脳原発腫瘍に比し画像上の倍加時間は極めて短い印象を得た。又経時的にTdが長くなる結果が得られた。ThはSteroid単独治療では平均16.76日、Radiotherapyでは平均5.86日であり、やはり症例毎の差は少なかった。Td、Thの間に明らかな相関は認めず、又それぞれと治療予後にも明らかな相関は得られなかった。

#### 2)組織上の増殖能と予後

10例の増殖指数の結果は、AgNORsでは $2.63 \pm 0.40$ 、MIB-1では $22.43 \pm 7.72$ であった。症例毎にみると両者の値はよく相関していたが、画像上の倍加時間との間にはいずれも明らかな相関は認められなかった。症例数が少ないがTdの長い、すなわち画像上の増大率が低い症例で以外とAgNORs、MIB-1値が高く、しかもこの様な症例ではRadiationによるTh、すなわち縮小率が高い傾向が認められた。この様なこともあり治療予後と増殖能との間には明らかな相関は得られなかった。

### (考察)

腫瘍のサイズは腫瘍細胞の増殖と死滅のバランスで決まる。従って画像上で評価する腫瘍の増殖率は、理論上は増殖サイクルにある細胞の比率(増殖能)から、細胞死にある細胞の比率を差し引いた結果と考えられる。近年Oncologyの分野ではこの細胞死が注目されている。細胞死にはApoptosisとNecrosisの2種類の過程があるが、Steroid、Radiotherapyに極めて感受性の高いCNS-lymphomaにおける細胞死はApotosisによる<sup>5)</sup>。

Non-Hodgkin's lymphomaのgrowth fractionに関して、現在までに明らかにされたcell cycleのcontrol物質をFig.2に示した。G1期にある細胞をgrowth fractionへ導くものはIL-6、BCGF(Bcell growth factor)を中心としたサイトカインのAutocrine機序と考えられている<sup>4)</sup>。又G1期の細胞をApoptosisへ誘導するものとして、Radiation、Steroid、

Wild-type p53、C-mycが考えられ、B cell lymphomaに端を発したbcl-2蛋白はApoptosisを抑制する事が知られている。

今回の検討結果からも、CNS-lymphomaのBiologyをcell kineticsの面から評価する場合は、AgNORs<sup>3)</sup>、MIB-1といった従来の増殖サイクルの評価だけでは不十分であり、G1 arrestあるいはApoptosisへ向かう細胞のcomponentの評価が、CNS-lymphomaの画像および治療予後に重要な示唆を与えるものと考えられよう。

(結語)

1. CNS-lymphomaの画像解析の結果、平均腫瘍倍加時間は14.28日で経時的に延長した。
2. Steroid、Radiationにより全例腫瘍体積の縮小を認め、平均半減時間は9.33日であった。
3. 全例B cell diffuse typeであり、平均AgNORsは2.63、平均MIB-1は22.43であったがこれらの値と画像上の増大率、治療予後の間に有意な相関は無かった。
4. CNS-lymphomaの成長解析においてはCell death(Apoptosis) rateの評価が重要と思われた。

(文献)

1. Crocker J, Nar P: Nucleolar organizer regions in lymphomas. J Pathol 151, 111~118, 1987
2. 小林達也、渋谷直樹、吉田純 他：頭蓋内原発悪性リンパ腫 その臨床と病理，免疫学的検討．脳神経外科 11, 917~924, 1983
3. 中州敏、中沢拓也、斎藤晃 他：脳原発悪性リンパ腫の治療成績 Nucleolar organizer regionとの関連 脳神経外科 20, 593~598, 1992
4. 祖父江良、江崎幸治、平野正美：悪性リンパ腫細胞の増殖因子 血液腫瘍科 26, 163~168, 1993
5. 立花修、瀧波賢治、山嶋哲盛 他：CNS-lymphomaにおける放射線およびステロイド誘発自爆死(apoptosis) 第11回日本脳腫瘍病理研究会 抄録集 p28, 1993

$$\text{Tumor doubling time (Td)} = t \times \log_2 / \log(V_t/V_0)$$

V<sub>0</sub> : tumor volume at day 0 CT scan  
 V<sub>t</sub> : tumor volume at day t CT scan

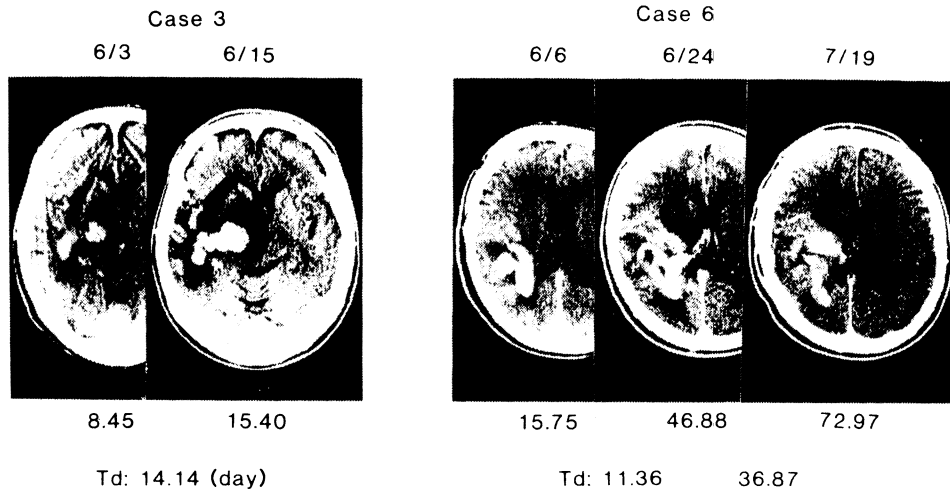


Fig. 1

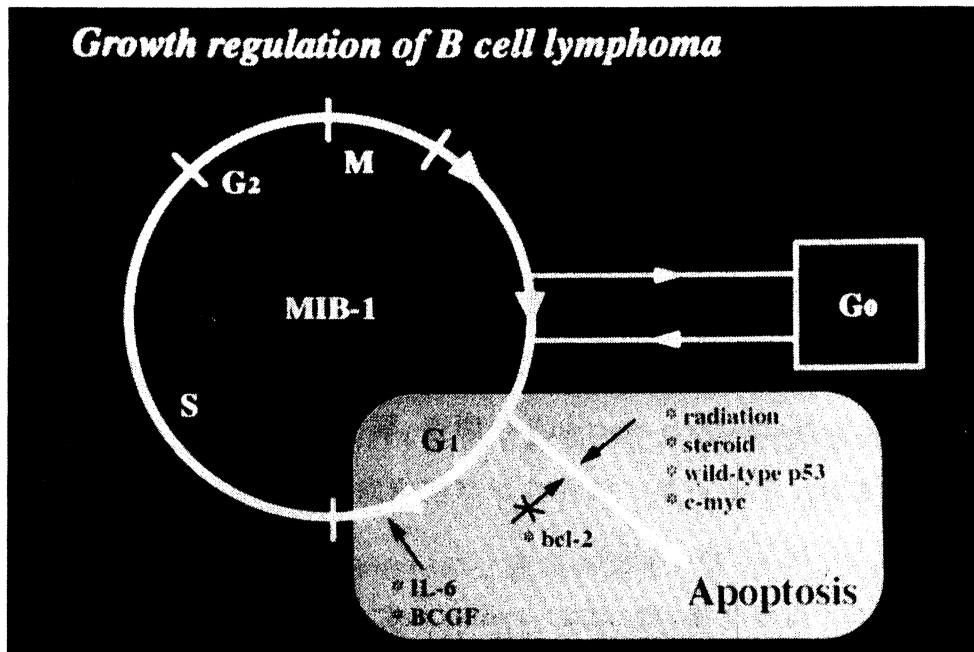


Fig. 2

## 原発性悪性リンパ腫の治療及び発生要因に関する私見

都立駒込病院脳神経外科 中村博彦

原発性頭蓋内悪性リンパ腫は元来まれな腫瘍であるが、高齢化に伴い近年増加しているように思える（AIDS 患者を除く）。個人的な拙ない経験からであるが、悪性リンパ腫の治療および発生要因に関する私見を述べる。

治療について特に高齢者に限った意見であるが、手術の必要性の有無とステロイドの使用に関して言及する。手術については、巨大な腫瘍を形成しており減圧が必要な場合を除けば、腫瘍の境界が不明瞭で多発性のことも多く、結果的に biopsy となり診断をつけるだけになることが多い。診断は CT, MRI 更に<sup>67</sup>Ga 脳 SPECT を行えばほぼ確実であり、組織もほとんどの症例が B cell の diffuse, large cell typeであるため、病理組織が得られたところで治療方針に差はない。腫瘍の増殖が早いために早期に照射を開始すべきで、最初から照射を行っても良いと考えている。組織が必要であれば Stereotactic な方法を行うなど照射までの時間を短縮すべきである。ステロイドについては、腫瘍縮小効果もあるために長期に大量にステロイドが使用されていることが多いが、リンパ球が数%以下に減るなど免疫力が低下し難治性の肺炎で死亡することも多いため、使用は最小限にし化学療法のスケジュール（CHOP など）の一部として使用すべきであろう。

悪性リンパ腫の発生要因については、中枢神経系が immunologically privileged site であり細胞性免疫能が他臓器に比べて低いために、transformed B lymphocyte が排除されず発生すると考えている。長期生存例では他臓器（元来発生しやすい場所に）に非ホジキンリンパ腫が発生することが多く（脳からの転移かどうかは疑わしい）、転移性脳腫瘍と同様に全身疾患の一部と考えるべきで、脳神経外科医の役割は残念ながらきわめて限定されるため、化学療法を含めた集学的な治療は悪性リンパ腫の専門医に任せるべきであろう。

## 頭蓋内 T-Cell Lymphomaの細胞分子学的検索

順天堂大学医学部 脳神経外科<sup>1)</sup>、九州大学医学部脳研外科<sup>2)</sup>

新田泰三<sup>1)</sup>、卯田健<sup>2)</sup>、池崎清信<sup>2)</sup>、佐藤潔<sup>1)</sup>、福井仁士<sup>2)</sup>

はじめに

頭蓋内原発リンパ腫(CNS-NHL; central nervous system non-Hodgkin's lymphoma)は、血液疾患に於ける悪性リンパ腫が単クローン抗体(mAb), 遺伝子工学の進歩に伴い細分類され綿密な治療計画がなされているのに比し未だ十分な検討がされていない。その大きな理由としては1) CNS-NHLの発生頻度は低く全脳腫瘍の1%にすぎない。2) 造血器リンパ腫は比較的組織採取が容易であるが、一方CNS-NHLは深部に存在するものが多く十分な組織採取が容易でないことがあるからである。しかもCNS-NHLの大部分はB細胞リンパ腫でありT細胞由来のものは文献上極めてわずかに散見されるのみである。T細胞リンパ腫に対して免疫分子生物学的に考察を加えることは免疫学的臓器特異性を考える上で極めて有意義と思われる。私達はT cell lymphomaと診断された症例に対し種々のリンパ球マーカー、細胞接着分子更にT細胞抗原レセプター(TCR)の多様性を検索した。

症例と方法

1) 症例：40歳の女性で、CT上右側頭葉境界鮮明な等吸収域を認め造影剤によって均一に増強された。病理学的にdiffuse, large cell lymphomaで、免疫組織染色でUCHL-1(+),MB-1(-)からT-cell lymphomaと診断された。

2) 免疫組織学的検索：この症例の凍結切片を用いてT細胞マーカーに対するmAbsを用いた酵素抗体法(ABC法)で検討するとともに細胞接着分子(CD11a,b,c, 29,54,58)の発現を検討した。

3) T細胞のクローン解析：組織よりゲアニジン法でtRNAを抽出しRT-PCR法でTCR V $\alpha$ ,V $\beta$  chain geneの多様性を検討した。

## 結果

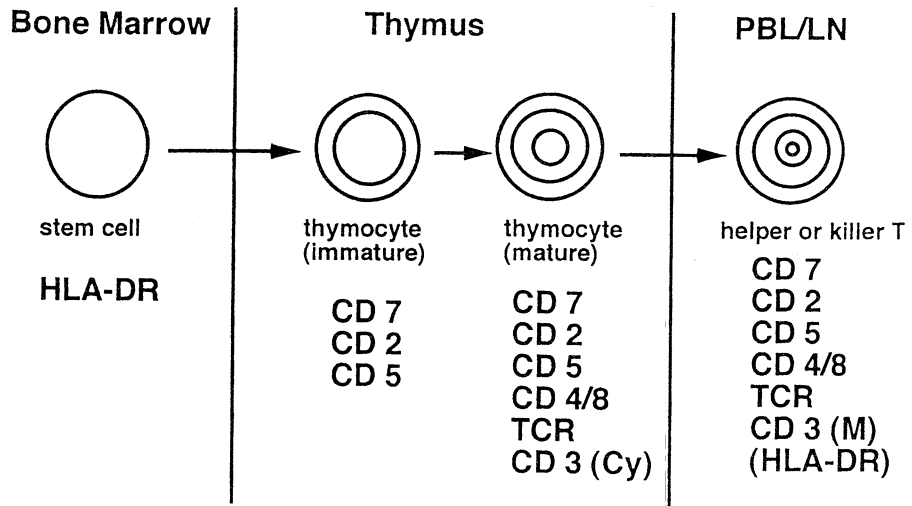
T細胞のマーカーであるCD2,3,4が血管周囲浸潤細胞に認め且つT cell lymphomaに特徴的なCD5が陽性であった。細胞接着分子(IAM)に関してはCD11a,c,CD54を初めすべての接着分子が陽性であった。TCRに関してはRNA transcriptsの発現量が低くPCRで検討したところTCR V $\alpha$ では 2,5,6,11,13,15,17,18がV $\beta$ では9,13.1,19が認められた。以上の結果より本症例はExtranodal, helper type peripheral T cell lymphoma (PTCL)と診断された。

## 考察

頭蓋内に発生するT cell lymphomaは形態学上、血管周囲に集簇するvascular cuffingが特徴的である。本症例においてもT細胞マーカーが血管周囲に強く発現しておりT cell lymphomaの可能性が示唆された。TCRV $\alpha$ , V $\beta$  chain geneをPCR法で検索したところ10個の $\alpha$ 鎖、3個の $\beta$ 鎖のmRNA transcriptsが同定され単一のクローンではないことが判明した。Fig. 1に示すようにこのT細胞リンパ腫が極めて高分化型であることは、臨床上この患者の予後が良好であることよりも裏打ちされた。脳原発T細胞リンパ腫の発生頻度が低いため結論づけることは困難であるが、これまでの報告例と併せ鑑みるとB細胞リンパ腫に比して分化度が高く予後も良好な例が多いようである。今後免疫および遺伝学的に仔細に検討することでよりの確な診断がなされ治療にいかされるものと考えらる。



# T Cell Ontogeny



# 最近1年間に経験した脳内原発悪性リンパ腫の2例

——剖検所見を中心にして——

昭和大学医学部脳神経外科<sup>1</sup>、同第1病理<sup>2</sup>

○泉山 仁<sup>1</sup>、 阿部琢巳<sup>1</sup>、 佐々木健<sup>1</sup>、 岩田隆信<sup>1</sup>、 副島和彦<sup>2</sup>、 松本 清<sup>1</sup>

脳内原発悪性リンパ腫は、最近までは全頭蓋内腫瘍の約1.5%を占めるだけの稀な腫瘍とされてきたが、近年免疫抑制剤の使用や放射線の影響、AIDS患者の増加等により発生頻度が急増している。我々は今回、最近1年間に経験した4症例中2例の脳内原発悪性リンパ腫のMRI像とその剖検結果を中心に検討し従来の報告と異なった新しい興味ある結果が得られたので供覧したい。

<症例1> 58歳女性。

C.C) consciousness disturbance, Rt-hemiparesis.

O&C) 平成3年12月下旬よりconsciousness disturbance及びspeech disturbanceが出現し徐々に進行する。平成4年1月上旬当院第2内科に入院し、頭部CTにて脳腫瘍と判明し同年1月14日当科転科入院となった。職業：病院秘書。右利き。

P.H) 38歳 myoma uteriにてope(輸血あり)。

55歳 肝硬変,慢性活動性肝炎にて当院第2内科にて治療中であった。HCV(+).HIV-1(-)。

F.H) 特記すべきことなし

## 入院時現症

cons.level E<sub>4</sub>V<sub>4</sub>M<sub>6</sub>/GCS, I-3/JCS. Rt-hemiparesis(+). U/E:4/5, L/E:4/5  
finger agnosia(+), right and left disorientation(+). 全身リンパ節の腫大(-)。

## 入院後経過

当科入院時よりdexamethazone7.6mg×2/dayを投与しながら、下記検索を加えた。また、3年前より血小板が2~3万台を推移していたため(ITP suspect)γ-globulin製剤の大量投与と血小板輸血をしながら、同年1月28日stereotaxic biopsyを施行。

(patho.は non Hodgikin lymphoma, B cell, diffuse large cell type. LCA(+), L26(+).)

腹部echo: liver cirrhosis, S7にSOL(+)2ヶ, splenic cyst(+), mild splenomegaly(+).

腹部CT : 同上。

骨髄穿刺: 有核細胞数 60000/μg, 巨核球数:32以下/μg, M:E比: 4.8:1.  
moderatory hypocellar marrow.

頭部CT : plainでiso~high, CE(+)で辺縁不整なwell enhanced mass(+).

頭部MRI : Lt-frontal~basal ganglia, thalamusにT<sub>1</sub>で境界不明瞭なlow~iso intensity,  
T<sub>1</sub>Gdでwell enhanced mass, T<sub>2</sub>でiso~high intensity massで hyperhigh intensity  
なedemaを伴っている。

IMP-SPECT: tumorにhotに集積。(Lt-frontal~basal ganglia, thalamus)

Gaシンチ : tumorに一致した強いabnormal accumulation(+のみ)。

Angiography: 明らかなtumor stain(-)。

確定診断後、2月13日より全脳照射を開始。(総量40Gy) 20Gy頃より腫瘍はCT上著明に縮小傾向がみられ、その後局所に10Gy追加照射した。その間dexamethazoneは7.6mg×2/dayを続けて投与した。照射終了時にはCT上はenhanced massは消失し、MRI上もはっきりとしたenhanced massは消失し biopsy後のsignal defectと出血がみられるのみとなった。また、Gaシンチ上もIMP-SPECT上も術前の様な腫瘍への集積は消失していた。この間肝硬変による腹水の増加を認め利尿剤等の対症療法でコントロールし得たが、副腎皮質ホルモンによる糖尿病悪化を認め、non-ketotic hyperglycemic hyperosmolar encephalopathyに陥り脱水と肝硬変の悪化を認め、3月27日永眠された。+

★剖検所見

脳は表面上は正常であったが、剖面では腫瘍に一致した部位に軟化巣がみられ、micro上も lymphoma cellは認められなかった。肺は鬱血性肺水腫であった。肝は肝硬変が著明で腹水は1700ccであった。膵、脾及び腸管に異常はなく、全身リンパ節に腫脹は認められなかった。

☆β<sub>2</sub>-microglobulin値の変化 (μg/l)

	1/18	1/28	2/5	2/20	2/26	3/12	3/25	
髄液	7093		3236		3798	1982		
尿		568		179	240	141		
血清			800	1700				

← dexamethazone →

7.6mgx2/day 3.6mgx2/day

← irradiation →

whole brain 40Gy+local 10Gy

<症例2> 62歳女性。

C.C) Rt-upper limb paresis, epileptic seizures.

O&C) 平成4年8月上旬より右手で箸が持てなくなったことに気付き、症状軽快せず徐々に進行する。同年9月上旬より右上肢を中心としたepileptic seizuresが出現し当院神経内科に入院。頭部CTにてLt-frontal tumorと判明しmeningiomaを疑われ、同年9月16日当科転科入院となった。職業：専業主婦。右利き。

P.H) 56歳より慢性活動性肝炎にて当院第2内科にて治療中であった。HCV(+).HIV-1(-).

平成4年5月に左ぶどう膜炎及び硝子体混濁にて当院眼科にて手術し治療中であった。

F.H) 特記すべきことなし

入院時現症

cons.level E<sub>4</sub>V<sub>5</sub>M<sub>6</sub>/GCS, I-0/JCS. Rt-hemiparesis(+). U/E: 1/5, L/E: 4/5

finger agnosia(-), right and left disorientation(-). 全身リンパ節の腫大(-).

入院後経過

当科入院時よりphenytoinによりepileptic seizuresをコントロールしながら、下記検索を加えた。当初頭部CTではsingle regionにみえたが、MRIでは Lt-basal gangliaにも tumor massが認められるようになり、徐々に増大し術直前の頭部CTでも明らかとなった。術前診断は metastatic brain tumor of unknown origin. 同年10月13日 Lt-frontal tumorのみtotal removalした。手術所見は脳表に顔を出し赤褐色で弾性軟な境界不明瞭なtumorであった。duraとの癒着は(-)。

(patho.: non Hodgikin lymphoma, B cell, diffuse large cell type. LCA(+), MB1(+), L26(+).)

腹部echo: S<sub>7</sub>にSOL(+)でhemangioma suspect, splenomegaly(-). その他異常病変(-)。

腹部CT : 同上。

頭部CT : plainで high, CE(+)で辺縁整な中心部を抜いたwell enhanced mass(+).

頭部MRI: Lt-frontalにT<sub>1</sub>で境界明瞭なiso intensity(中心部のみlow), T<sub>1</sub>Gdでenhanced mass(中心部はwell enhanced), Protonでhigh intensity, T<sub>2</sub>でiso intensity massで(中心部のみhigh)、周囲に著明なedemaを伴っている。

Lt-basal gangliaにT<sub>1</sub>で境界明瞭なiso intensity, T<sub>1</sub>Gdでwell enhanced mass),

Protonでhigh intensity, T<sub>2</sub>でiso~high intensity massで、周囲のedemaはほとんど認められない。

PAO-SPECT: tumorはcold。(Lt-frontal)

Gaシンチ: tumorに一致した強いabnormal accumulation(+).(Lt-frontal)

Angiography: 明らかなtumor stain(-).

確定診断後、10月26日より全脳照射を開始。(総量45Gy) 20Gy頃よりCT上は enhanced massは消失し、MRI上もはっきりとしたenhanced massは消失した。この間、prednisoloneを40mg/dayより漸減し投与した。照射終了1ヵ月後のMRIでも再発の所見は認められず、外泊を繰返すようになった。平成5年1月6日のCTでも再発の所見はなかったが、同年1月12日epileptic seizuresの際に誤嚥し、その後心不全を合併して同年1月23日永眠された。+

#### ★剖検所見

脳は表面上は左前頭葉の術後変化以外は正常であった。剖面では腫瘍に一致した部位に軟化巣がみられたが、micro上はlymphoma cellは認められなかった。肺は鬱血性肺水腫であった。肝は肝硬変でS<sub>7</sub>に2cmφのhemangiomaがみられ、腹水は350ccであった。膵、脾及び腸管に異常はなく、全身リンパ節に腫脹は認められなかった。

#### ☆β<sub>2</sub>-microglobulin値の変化(μg/l)

	10/8	10/14	11/5	12/2	1/5
髄液	590	3770	3400		
血清		1300	1500	1700	1800

#### <考察>

脳内原発悪性リンパ腫は、全頭蓋内腫瘍の約1.5%を占めるだけの稀な腫瘍とされてきたが、最近免疫抑制剤の使用や放射線の影響、AIDS患者の増加等により発生頻度が急増している。我々は今回、最近1年間に経験した2症例の脳内原発悪性リンパ腫のMRI像と剖検結果を中心に検討を加え報告した。

MRI上はT<sub>1</sub>で境界不明瞭なlow~iso intensity massで、T<sub>1</sub>Gdでは均一に著明にenhanceされ、protonではhigh intensityに、T<sub>2</sub>ではiso~high intensityとして描出され hyper-high intensityなedemaを伴っている傾向が強く、これまでの報告例とほぼ一致している。CTと比較して小病巣の発見や腫瘍の局在や広がりやを立体的に知るうえではMRIの方が数段優れていた。

さらに今回、放射線治療後にCT上もMRI上も腫瘍陰影が消えていた症例の剖検を施行し、顕微鏡下に腫瘍細胞が存在しないことが判明した。特に症例2においては、Lt-basal gangliaの手術的侵襲のないlymphoma cellが放射線療法+副腎皮質ホルモンにより消失し得たことから、治療の有効性を示唆することと、MRI上腫瘍陰影が消えるところまで治療することが肝要と思われた。この詳細については、現在最検討中であり、後日再報告したいと考えている。

ところで治療についてであるが、本症例の2例ともに治療中に他界されているが、その原因は治療中の合併症によるものであった。つまり基礎疾患に肝疾患やD.M.があり、放射線療法+副腎皮質ホルモンにてこの基礎疾患の悪化を誘導して全身状態の悪化をきたした。本疾患においては原疾患のコントロールのみに囚われず、常に全身状態及び基礎疾患に対するcareの重要性を再認識した。

#### <結語>

- 1) MRI上で腫瘍陰影が消えていれば、腫瘍細胞も消失している可能性が高い。
- 2) MRIは小病巣や残存病巣の局在診断には大変有効なものと思われる。
- 3) 全脳照射+副腎皮質ホルモンは大変有効な治療法であるが、この間の合併症の発生には十分な注意が必要と思われる。

第6回ニューロ・オンコロジーの会抄録集  
ページー14ーの後ろに挿入下さい。

# 頭蓋内原発悪性リンパ腫 (CNS - NHL) の病理と臨床

新田 泰三、春日千夏、安本幸正  
屋田 修、工藤純夫、佐藤潔  
順天堂大学医学部脳神経外科

## はじめに

悪性リンパ腫は代表的な造血器悪性腫瘍であるが、この多彩な疾患群の系統分類は形態学的分類法から免疫分子生物学的分類法へと移行しつつある。しかし、頭蓋内原発悪性リンパ腫 (CNS - NHL; central nervous system - non-Hodgkin's lymphoma) は発生頻度の低さ、並びに大脳深部に局在することが多いため組織診断が困難であることよりこれまで十分な細胞学的検索がなされていない。さらに放射線感受性が高いことより画像診断のみで治療が行われている事実 (blind radiation) が、病態解明を困難ならしめている一因である。現在 CNS - NHL の分類としては LSG (lymphoma study group) 分類が汎用されている。LSG 分類はリンパ腫を構成する細胞群の大きさに基づいたもので極めて簡便である反面、予後との関連性に欠ける。つまり CNS - NHL の殆どが大細胞型 (Large cell) に分類され、NCI の WF (working formulation) 分類に於ける中間分化型 DL (diffuse large) と低分化型の免疫芽球タイプ (IBL; immunoblastic) とが混在し予後を見る上で極めて不適當と考えられるからである。

そこで今回私たちはCNS-NHLの自験21例を臨床的に解析するとともに病理学的にWF分類に基づいて分類し予後との相関を検討した。

## 対象と方法

### 1. 臨床材料

順天堂大学医学部脳神経外科学教室ならびに関連施設においてCNS-NHLと病理学的に診断された21症例を検索に供した。臨床的には1)年齢2)免疫不全の有無3)腫瘍の局在4)画像診断上、特にCT scanの特徴5)生存率、さらに6)ステロイドに対する感受性の有無に注目した。

### 2. 病理学的検索

手術並びに剖検時のH&E染色標本を基にWF分類に当てはめるとともに免疫組織染色法(ABC法)でanti-κ, anti-λ, anti-IgG, anti-IgA, anti-IgMでリンパ腫細胞の同定を試みた。

## 結果

### 1) 臨床背景

対象となった21症例(M:F=13:8)の平均年齢は60歳であり初発症状としては脳局所徴候13例、精神症状6例、頭蓋内圧亢進症状(水頭症を含む)4例であった。免疫不全を合併した症例は1例のみであった。この症例は腎不全の為、腎移植を受けた後にcyclophosphamideの投与を受けていた。

### 2) 画像診断

21例のうち天幕上17例、天幕下4例であった。内訳は大脳半球12例、視床-基底核7例、小脳4例であった。また単発性病変13例、多発性病変8例であった。画像上は

plain CTでisodensityを示し造影剤注入によって均一に増強効果を示すものが18例(86%)と多かったが、plain CTでlow-isodensityであり造影剤増強効果を示さないタイプも3例に認められた。

### 3) 病理診断

Fig. 1に示すように生物学的悪性度、LSG分類、WF分類で分類するとLSGでは大部分(14/21)が中間分化型のLarge cellに入るが、WFでは中間分化型13例(DSC 2例、DM 2例、DL 4例)、低分化型8例(IBL 5例、LBL 2例、SNC 1例)であった。免疫学的に全ての症例がB細胞マーカーが陽性でありT細胞マーカーはDMの小型の細胞に陽性であった。SNC(Burkitt)の症例に於いて免疫グロブリンのL鎖( $\kappa$ ,  $\lambda$ )H鎖(A, G, M)検索がなされたが $\kappa+$ ,  $\lambda+$ , A+, G+, M-であった。

### 4) 治療と予後

21症例において50-60Gyの全脳照射が行われた。化学療法に関してはステロイド単独投与が14例と多くVEMP 2例, CHOP 2例であった。ステロイドに対する反応性をみると83%(15/18)で、画像上腫瘍容積の縮小効果がみられるも、その殆どが一過性でありステロイドを中止することで腫瘍の増大を認めた。予後に関しては16症例に於いて追跡調査が可能であった。死亡例が多く最短1月、最長40月であった。次いで各組織型と予後との関係を比較検討したところFig. 2に示すように中間分化型と低分化型での予後の差は明らかであった。特にLSGではLarge cellに包含されるIBLはDLに比較して予後ははるかに不良であった。低分化型の



I B L , S N C , L B L は 1 年 以 内 ( 平 均 4 . 2 月 )  
で 死 亡 し て いた。

### 考 察

本 研 究 の 結 果 明 ら か に な っ た こ と は

- 1 ) C N S - N H L の 殆 ど が 中 間 分 化 型 - 低 分  
化 型 に 属 し て いる こ と 、 L S G 分 類 で は 殆 ど  
の 症 例 が 中 間 分 化 型 の l a r g e c e l l に 分  
類 さ れ る が 、 こ れ ら の 中 で W F 分 類 の I B L は  
D L よ り 予 後 が 不 良 で あり 、 C N S - N H L の 治  
療 を 考 え る 上 で も W F 分 類 が L S G 分 類 よ り す  
ぐ れ て いる。
- 2 ) C N S - N H L も 造 血 器 悪 性 リ ン パ 腫 と 同  
様 、 生 物 学 的 に 多 様 で あり 画 像 診 断 の み で 治  
療 を 行 う こ と は 不 十 分 で あり 病 理 学 的 検 索 は  
不 可 欠 で あ る。
- 3 ) 臨 床 上 悪 性 リ ン パ 腫 か 否 か を 知 る た め に  
の み ス テ ロ イ ド 反 応 性 を 試 み る こ と は 総 合 的  
治 療 を 考 え る 上 で そ の 作 用 が 一 過 性 で あ る こ  
と よ り 無 意 味 且 つ 危 険 で あ る。
- 4 ) C N S - N H L に 対 す る 治 療 と し て 放 射 線  
単 独 も し く は ス テ ロ イ ド と 放 射 線 併 用 で は 十  
分 で は な く 種 々 の 抗 癌 剤 の 組 み 合 わ せ ( 特 に  
C H O P 療 法 ) 用 い 放 射 線 療 法 と 併 用 す る こ と  
が 望 ま し い 。 こ れ は 従 来 抗 癌 剤 投 与 に よ っ て  
白 血 球 減 少 症 の 為 化 学 療 法 を 中 止 せ ざる を 得  
な か っ た が 、 遺 伝 子 組 換 え 型 G - C S F の 出 現  
に よ っ て 治 療 に 十 分 な る 6 - 8 ク ー ル 投 与 が 可  
能 に な っ た か ら で あ る。
- 5 ) 今 後 に 示 す よ う に 凍 結 切 片 を 用 い て 種 々  
の 白 血 球 分 化 抗 原 マ ー カ ー に よ っ て 生 物 学 的  
に 分 類 し 細 かい 治 療 が 可 能 な る も の と 思 わ れ  
る。

## Classification of Primary CNS non-Hodgkin's Lymphoma (Diffuse)

Biological Malignancy	LSG	WF	Present Study
Low grade	Small Cell (6.0%)	Small Lymphocytic (SL)	0
	Medium-sized Cell (26.2%)	Diffuse, Small Cleaved (DSC)	2
	Mixed (11.1%)	Diffuse Mixed (DM)	2
Intermediate grade	Large Cell (36.8%)	Diffuse, Large Cell (DL)	9
	Pleomorphic Cell (7.3%)	Large Cell, Immunoblastic (IBL)	5
High grade	Lymphoblastic Cell (3.2%)	Lymphoblastic Cell (LBL)	2
	Burkitt Cell (0.5%)	Small Non-Cleaved (SNC)	1

Fig. 1

### Prognosis (Mo)

Intermediate		High	
DSC	6>	IBL	1
	6>		6
DM	22	SNC	7
	27		2
DL	25	LBL	5
	18		
	24		
	14		
	40>		
	5		
	8		

Fig. 2

## Classification of B-Cell Lymphoma

---

Pre-B-Cell Lymphoma	→	CD19
CALLA B-Cell Lymphoma	→	CD10, CD19, CD20
Mature B-Cell Lymphoma	→	CD 5, CD19, CD20

---

Fig. 3

## 頭蓋底悪性リンパ腫の一例

帝京大学市原病院脳神経外科 田中 聡、西原哲浩、指田 純、  
村上峰子、小出貢二、長島 正  
鳥取大学脳神経外科 堀 智勝

### はじめに

最近、脳原発の悪性リンパ腫が増加しているが、われわれは、海綿静脈洞症候群にて発症した頭蓋底部原発と思われる悪性リンパ腫を経験した。

### 症例

〈患者〉 46歳 女性

主訴 複視

家族歴・既往歴 特記すべきことなし

現病歴 1992年7月20日頃より複視を自覚し、1992年7月23日 帝京大学医学部附属市原病院脳神経外科初診、左外転神経麻痺を認めた。精査を予定していたところ、7月28日には右の眼瞼下垂をきたした。右眼球運動および対光反射は正常であり、内服にてprednisolone 40mg/dayを投与したところ、3日後には複視は軽減した。MRIにて頭蓋底部に異常所見を認め、8月27日、今度は左の眼瞼下垂・動眼神経および外転神経の完全麻痺をきたし、精査・加療目的で当科入院となった。



Fig.1

入院時所見 意識清明。左眼瞼下垂、左第Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ脳神経の完全麻痺を認め、さらに舌の左側への偏位、即ち左舌下神経麻痺を認めた。入院後、prednisoloneを内服で60mg/day投与したが神経症状の改善は認められなかった。その他、全身理学的所見に異常は認めなかった。

血液・一般検査所見 胸部X線撮影にて軽度の心拡大、心電図上心室性の期外収縮を認めた。血液および生化学的検査では赤血球数424万/mm<sup>3</sup>、Hb 13.3 g/dl、血小板数23.7万/mm<sup>3</sup>、白血球数 7200、総蛋白 6.5 g/dl、総ビリルビン 0.5 mg/dl、GOT 11 IU、

GPT 27 IU、LDH 326 IU、アルカリフォスファターゼ 135 IU、BUN 25.4 mg/dl、クレアチニン 0.7 mg/dl、血糖 161 mg/dl と著明な異常は認めなかった。内分泌学的検査では GH 0.78  $\mu$ g/ml、TSH 0.73  $\mu$ U/ml、ACTH 6.4 pg/ml、LH 14 mIU/ml、FSH 49 mIU/ml、プロラクチン 49 ng/ml とプロラクチンの軽度上昇を除いて正常であった。

**頭蓋単純および断層撮影** 単純および断層撮影では斜台からトルコ鞍にかけての著明な骨破壊像を認めた。異常な石灰化は認めなかった。

**MRI** MRI では斜台、トルコ鞍および両側海綿静脈洞部にT1強調像でやや低信号、T2強調像で等信号、Gd-DTPAにて均一に増強される占拠性病変を認めた(Fig.1)。CTにおいても同病変部に石灰化は認めなかった。

**脳血管撮影** 両側頸動脈サイフォン部の軽度の開大を除いて脳血管撮影上異常所見はなく、斜台からトルコ鞍にかけての病巣部は無血管野であった。

**手術所見** 以上の結果、頭蓋底部腫瘍、症状が急速進行性であることおよび画像診断上石灰化が認められないことを疑問視しながらも、部位より脊索腫などを疑って、1992年8月27日経蝶形骨洞到達法による腫瘍の摘出術を施行した。蝶形骨洞に達すると粘膜下にすでに黄赤色の腫瘍が透見された。粘膜を切開し、腫瘍を piece by piece に摘出した。腫瘍は線維性、易出血性で石灰化は認めなかった。術中迅速病理診断にて malignant lymphoma の返事を得たため部分摘出にとどめた。腫瘍の硬膜内への浸潤はなかった。

**病理組織所見** 不整な核を有する中等度大の腫瘍細胞のびまん性増殖、浸潤がみられ、これらの細胞は免疫組織化学的に LCA, pan-B 陽性で pan-T、NSE、S-100蛋白に陰性であり、LSG分類上 diffuse medium-sized type、B cell type の悪性リンパ腫と診断した。

**術後検査所見** 血清HIV抗体陰性、血清中 $\beta$ 2-ミクログロブリン値は 1.3 mg/lで、IgG 1150、IgA 253、IgM 167 mg/dl、リンパ球サブセットは CD 3 65.5、CD 4 40.9、CD 8 25.6% と免疫学的異常所見は認めなかった。髄液検査では細胞数5/3、総蛋白 28 mg/dl、IgG 1.3、IgA 0.5、IgM 0.6 mg/dl 以下と悪性リンパ腫の脳内への浸潤を疑わせる所見はなかった。また、術後に行ったGa-67 シンチグラムによる全身検索においては頭蓋底部を除いて異常な集積像は認められず、悪性リンパ腫は頭蓋底部原発であり、臨床病期 I<sub>EA</sub>期と診断した。

**術後経過** 1992年9月7日より局所 30 Gy、全脳へ 20 Gy、計 50 Gy の放射線照射を開始した。3週間後には脳神経障害はほとんど消失した。照射終了後の MRI では腫瘍の縮

小を認め、10月13日、神経学的異常所見なく、独歩退院した。退院後、外来にて維持化学療法を予定していたが、10月27日入院時に上口唇下歯肉部、腋窩および頸部リンパ節に腫脹を認めた。11月2日、COP-BLAM療法を修正した化学療法（cyclophosphamide 500 mg、bleomycin 15 mg、vincristine 2mg、pirarubicin 40 mg 静注、procarbazine 150 mg/dayおよびprednisolone 60 mg 内服5日間）を開始、11月6日には歯肉、リンパ節病巣はともに消失した。白血球数 $1500/\text{mm}^3$ と減少が見られたが、G-CSF  $75\mu\text{g}$ 皮下注を1回のみで、 $5000/\text{mm}^3$ と回復した。上記のG-CSFを併用した化学療法を外来にて3週間毎に行い、3クール終了後のMRIにおいては、ほぼComplete Remission (CR)と言えるほどの腫瘍の消失を認め、1993年6月まで化学療法を継続していたが、1993年6月18日、呼吸困難を主訴に来院、 $\text{PaO}_2$  43.9 Torrと著明な低下を認めた。神経学的異常所見はなく、MRI上頭蓋底部の腫瘍の再発はなく、種々の検査により他臓器転移巣も認められなかったが、肺炎の急速な進行により1993年6月25日死亡した。剖検は得られなかった。

### 考察

悪性リンパ腫で頭蓋底部を原発とするものや、または咽頭・副鼻腔より発生したと考えられるものの、頭蓋底浸潤による初発症状で発見されたものは最近5年間で我々が渉猟し得た範囲では、自験例を含めて6例である(3,4,5,6,7,8)。それらの大部分は副鼻腔や神経組織から発生したものである。骨原性の悪性リンパ腫はわが国では脳とほぼ同様の頻度で認められるが、明らかに頭蓋底骨原発のものはきわめてまれであると考えられる。

脳原発の悪性リンパ腫に対する補助療法としては、現在、術後の放射線照射が広く行われている。部分摘出+放射線により70%以上の症例で初期治療としては十分な効果を得ているが、再発率は極めて高く、5年生存率は17%、1年生存率も50%程度と報告されており、今後は計画的な寛解維持化学療法が必要であると考えられる(2)。

本症例においては脳内への浸潤が最も懸念されるため、血液脳関門の通過が期待できるvincristineとprocarbazineを含んだCOP-BLAM療法(1)を基礎に、心電図異常があったためにadriamycinをpirarubicinに変更した方法で行った。しかしながら、本症例は化学療法開始後約8カ月後に原疾患の再発はないにもかかわらず、肺炎の急速な進行により死亡した。寛解維持化学療法中の免疫能の低下に対しては十分な配慮が必要であり、特に治療の継続期間については今後さらに検討を要するものと考えられる。

## 文献

- 1) 新井 望, 原 明博, 梅田正法, 白井達男: 非ホジキン悪性リンパ腫に対する COP-BLAM療法の治療成績. 臨床血液 32: 1447-1452, 1991
- 2) Berry MP, Simpson WJ: Radiation therapy in the management of primary malignant lymphoma of the brain. Int J Radiat Oncol Biol Phys 7:55-59, 1981
- 3) 稲福全太郎: 悪性リンパ腫の頭蓋底浸潤によって全眼球運動障害を呈した1例. 眼科臨床医報 85: 1308-1309, 1991
- 4) Mallouh A A: Nasopharyngeal Hodgkin's disease with intracranial extension in a child. Medical and Pediatric Oncology 17: 174-177, 1989
- 5) Manon-Espaillet R, Lanska D J, Ruff R L, Masaryk T: Visualization of isolated trigeminal nerve invasion by lymphoma using gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging. Neuroradiology 32: 531-532, 1990
- 6) 野村択夫, 音成龍司, 遠藤智代子, 柿木陸介, 黒田康夫: 再発性脳神経麻痺を呈し, 矢状断MRIが診断上有用であった頭蓋底悪性リンパ腫の1例. 臨床神経 30: 474, 1990
- 7) 柴田奨良, 下田雅美, 佐藤 修: 両側性 Panophthalmoplegia を呈し頭蓋底進展を伴った副鼻腔悪性リンパ腫の1例. 脳神経外科 20: 717-721, 1992



## CNS Lymphomaの放射線治療

群馬県立がんセンター放射線科 玉木義雄, 片野 進, 石関 圭, 境野宏治  
群馬大学 放射線科 橋田 巖, 長谷川正俊, 新部英男

### 【はじめに】

脳原発非ホジキンリンパ腫はまれな疾患ではあるが, 1970年から1993年4月までに群馬大学放射線科に登録された非ホジキンリンパ腫 505例中22例(4%)にみられ, 節外性リンパ腫 200例のなかでは11%を占めていた. 発生頻度が増加しているとの報告もあり, 実際, 最近ではわれわれも年に数例経験するようになってきている. われわれがこの疾患に着目したのは1980年代中盤で, 多施設からの症例を集積し, 1988年に日本悪性リンパ腫放射線治療研究グループ(JLRTG)報告<sup>1)</sup>として発表した. その時の結果で驚嘆させられたのは, 再燃部位の多くが照射野内の脳であったことと, 中枢神経系以外には再燃がほとんどないことであった. この事実は, 他臓器の非ホジキンリンパ腫の治療経験からは考え及ばない結果であり, 極めて特異的な病態をもった疾患であると理解せざるをえなかった. 生物学的特性をさらに追求するために自験例で免疫組織学的検討をおこなった<sup>2)</sup>が, 細胞レベルでは他の非ホジキンリンパ腫と差異はなく, 脳という臓器に特異性の原因があると推測した. この結果を踏まえ, 放射線治療をおこなうにあたっていくつかの試行をおこなってきたので報告する.

### 【対象と治療法】

群馬大学放射線科で, 1981年から1992年までに放射線治療をおこなった19例の脳原発非ホジキンリンパ腫を対象とした. 男性が14例で女性は5例であった. 年齢は28歳から78歳で, 平均56歳であった. HIV陽性者は検索したかぎりではなかった.

腫瘍の個数が単発のものは12例で, 多発が7例であった. 部位はテント上が17例, テント下は2例のみであった. 髄液細胞診が陽性の例は7例であった. UICCのTNM分類に基づくと, T1が7例, T2が3例, T3

が2例，T4が7例であった。組織型は，Working Formulationによると，びまん性切れ込み型が3例，混合型が1例，大細胞型が7例，免疫芽球型が3例で他は，細胞診のみの例や採取された組織が小さく亜型分類は困難であった。免疫染色は10例で実施し，いずれもB細胞性リンパ腫であった。

放射線治療は初期には全脳照射のみとした。しかし，30Gyで腫瘍消失に至らなかった例を経験したことから，腫瘍線量を増加する必要があると考え，可能な限り全脳に30-40Gy照射した後に，治療前の腫瘍部位に10-20Gyのboostを加えることとした。さらに，髄液播種や脊髄再燃を経験したことから，症例を選択して全脳照射(+boost)に脊髄照射を加える全中枢神経系照射をおこなった。全脳照射のみは4例で平均腫瘍線量は38Gy(31-50Gy)，全脳とboostは9例で平均腫瘍線量は53Gy(50-64Gy)，全中枢神経系照射は6例で平均腫瘍線量は50Gy(44-54Gy)，平均脊髄線量は27Gy(22-30Gy)であった。

化学療法は6例におこなった。投与薬剤の種類や投与経路は様々で，全身投与が4例，髄腔内投与が1例，全身と髄腔が1例であった。

## 【結果】

1993年11月現在で生存中の症例は5例で，4例は無病生存中(13か月，20か月，33か月，99か月)，他の1例は再燃後生存中である。死亡は14例で，この内12例は原病死し，2例は肝機能障害と脳梗塞でそれぞれ10か月と51か月で他病死した。治療成績を生存率，無病生存率，cause specific survivalで見ると(図1)，2年ではそれぞれ36%，42%，40%で，5年では27%，16%，40%であった。再燃までの期間は，42か月と57か月後に再燃したものが各1例あったが，その他は1年以内の短い

期間で再燃した。

全脳または全脳とboostをおこなった13例の2年生存率は23%であったのに対し，全中枢神経系照射をおこなった6例では2年生存率が67%と良好な結果が得られた（図2）。無病生存中の4例のうち3例は全中枢神経系照射をおこなった症例であった。

全中枢神経系照射をおこなった6例の背景因子については，年齢は40歳から60歳で，男性4例，女性は2例であった。腫瘍の大きさと数は，5cm以上で単発のものが2例，対側脳へ連続浸潤するものが1例，両側大脳に多発するものが1例，髄膜播種をみとめるものが2例であった。化学療法は全身多剤併用化学療法が1例に併用された。治療時の急性障害は脊髄照射時に認められ，白血球が2000台となったのが4例，血小板が10万以下になったのが2例で，食欲不振，嘔気などの消化器症状がみられたのが4例であった。2例では急性障害が主な原因で脊髄照射を22Gyと24Gyで終了とした。

治療経過と再燃様式をみると，4例が初回治療時に不完全寛解と判断された。このうち1例は全脳照射30Gy時のCT画像で腫瘍が残存していたために再手術をおこなったが，組織学的にも腫瘍の残存が確認された。全身状態が不良なために全脳照射34Gyで治療を中断した1例は，治療後2か月して局所再燃した。他の2例は画像上は原発部の腫瘍は消失したが，髄液中の腫瘍細胞が制御されずに治療開始から短期間で死亡した。

再燃は他病死2例と再燃不明の1例を除く8例で確認された。初回再燃部位は脳内が6例，網膜が1例，中枢神経系以外（心嚢）が1例であった。脳内再燃は原発巣またはそれに近い部位が多かったが，1例では原発巣はテント上で全中枢神経系照射をおこなってから57か月後に小脳へ再燃をみた。網膜へ再燃した1例は，初回治療として全脳照射30Gyとboost 20Gyの放射線治療とCHOP療

法がおこなわれ、4か月後に視神経乳頭を中心とした網膜に再燃し、さらにその4か月後には原発巣に近い大脳に2度目の再燃を認めた。心嚢に再燃した症例は、心嚢液からの細胞診で再燃が確認され、その後少量の化学療法がおこなわれた後に死亡した。剖検では、心嚢以外には腫瘍細胞は証明されず、脳の原発部には小さな軟化巣があったが腫瘍細胞は認めなかった。この症例では全脳に44Gyとboost 照射が20Gyおこなわれていた。

2回以上の再燃をみたのは2例で、1例は網膜へ初回再燃した例であり、他の1例は小脳原発で放射線単独治療後に橋脳へ再燃し、さらに大脳、脊髄へ再燃を認めた1例である。

再燃様式を照射法別に検討したが、初回再燃部位は脳内が主であることに変わりはない。全中枢神経系照射をおこなった6例中3例で画像診断上で脳内再燃（4か月、10か月、57か月）を認め、このうち始めの2例では剖検が得られ脳内に腫瘍細胞の残存が確認された。2例の初回治療時の腫瘍線量は54Gyと52Gyであった。

腫瘍線量別に脳内再燃率をみると、40Gy未満では2/2、40-49Gyでは2/4、50-59Gyでは4/8、60Gy以上では0/1と50Gy以上の線量では約50%で脳内制御が得られる可能性が示唆された。なお非再燃生存4例の腫瘍線量はいずれも50Gyであった。

#### 【考案】

脳原発非ホジキンリンパ腫はCTやMRIで比較的特徴的な所見を呈することから、広く知られるようになり遭遇する機会が増えていると考えられる。この疾患の治療はこれまでは、手術と放射線治療に委ねられてきたがその5年生存率は30%未満とするものが多く<sup>1) 4)</sup>、非ホジキンリンパ腫のなかでは予後が最も不良な臓器の代表と言える。

再燃様式は、照射をおこなった脳内が大部分であり、

原発巣またはその近傍が多いとされている。これは、他部位の非ホジキンリンパ腫の放射線治療の経験からは考え及ばないことである。たとえば、頭頸部初発のⅠ・Ⅱ期非ホジキンリンパ腫に適切な照射野で放射線治療をおこなえば、照射野内に再燃する頻度は多くても約4%であり、大分は照射野外のリンパ節や臓器に再燃する<sup>3)</sup>。この時に要する放射線の線量は大きな腫瘍では時に50Gyが必要であるが、通常は40Gyで十分である。

われわれは、脳原発非ホジキンリンパ腫を極めて特異的な生物学的特徴を有する疾患として位置づけて治療法の改善に取り組んできた。戦略として、第1に他部位の非ホジキンリンパ腫よりも放射線の線量を多くすること。第2に脊髄を含めた中枢神経全体を一つの臓器と見なした照射野を設定することを考えた。

その結果として、腫瘍線量を50Gy以上とすれば約半数に脳内制御が得られる可能性が示唆された。また、全中枢神経系照射で生存率が向上が得られる可能性も示唆された。しかし、結論とするには症例数が少なく今後の結果を待つ必要がある。

放射線の線量については、他の報告でも線量効果関係は明確ではない。現時点では、脳原発非ホジキンリンパ腫の放射線治療として推奨されるのは、全脳照射にboost治療を加え、腫瘍線量を50Gy以上とすることであろう。しかし、線量が増えると放射線による脳障害の確率も高くなることになる。われわれも64Gyの照射をおこない、剖検で局所制御が証明できた1例を経験したが、この例では多門照射を採用し脳障害の軽減に配慮した。今後は、radiosurgeryの技術の応用も考えられる。

照射野については、全中枢神経系照射はある腫瘍の小児脳腫瘍では比較的容易に実施できるものである。しかし、成人の場合には高度の急性障害のために敬遠されることが多い。小児白血病では、薬剤の髄注が放射線に変わり

うる方法であるが、成人の非ホジキンリンパ腫は白血病と比べて薬剤感受性は低く髄液播種例で根治を目指すなら放射線治療の追加がやはり必要であろうと考えられる。放射線による急性障害の軽減にはcolony stimulating factor や新しい制吐剤の併用が考えられる。

最近では、化学療法との併用で治療成績が向上したとする報告が多くなっている<sup>5) 6)</sup>。しかし、その評価については長期観察の結果が報告されるまで待たなければならない。さらに、脳原発非ホジキンリンパ腫として扱う病態には、単発のものから髄膜播種をおこしたもので存在することから、治療法を正當に評価するためには病期分類基準の確立が早急に望まれる<sup>7)</sup>。

#### 【文献】

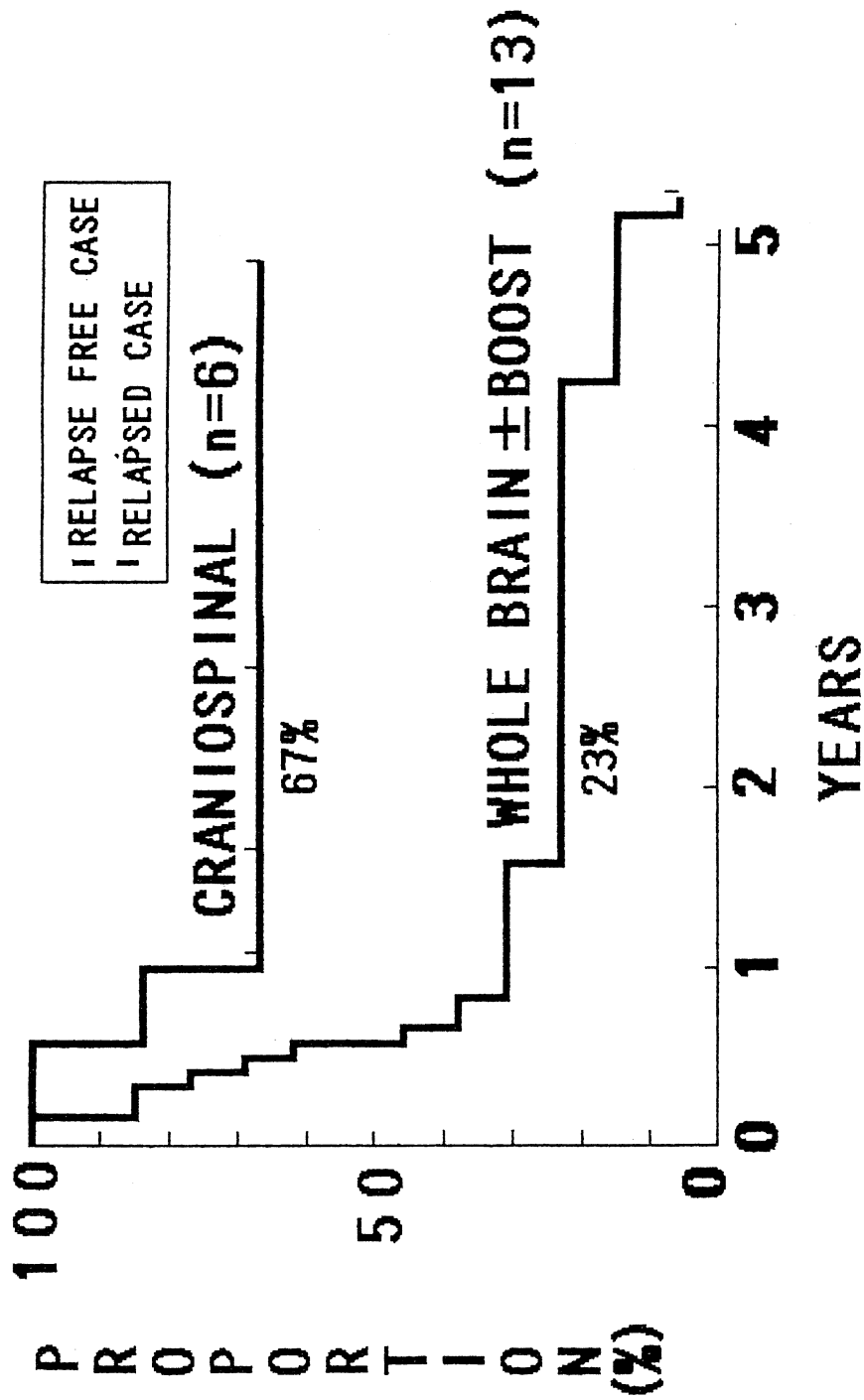
- 1) 新部英男, 玉木義雄, 渡辺俊一・他: 中枢神経系の悪性リンパ腫—脳初発悪性リンパ腫の治療成績—. 癌の臨床, 34:651-657, 1988.
- 2) 玉木義雄, 新部英男, 秋元哲夫・他: 脳原発悪性リンパ腫 8 例の臨床病理学的検討. 癌の臨床, 34:659-664, 1988.
- 3) 渡辺俊一, 小口正彦, 新部英男・他: 非ホジキンリンパ腫の放射線治療後の再燃 (J L R T G 症例). 癌の臨床, 34:665-673, 1988.
- 4) Nelson D.F., Martz K.L., Bonner H. et al.: Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: Can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 23:9-17, 1992.
- 5) Shibamoto Y., Tsutsui K., Dodo y., et al.: Improved survival rate of primary intracranial lymphoma treated by high dose radiation and systemic

vincrisitine-doxorubicin-cyclophosphamide-prednisolone chemotherapy. *Cancer*, 65:1907-1912, 1990.

6) DeAngelis L.M., Yahalom J., Thaler H.T., et al.: Combined modality therapy for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*, 10: 635-643, 1992.

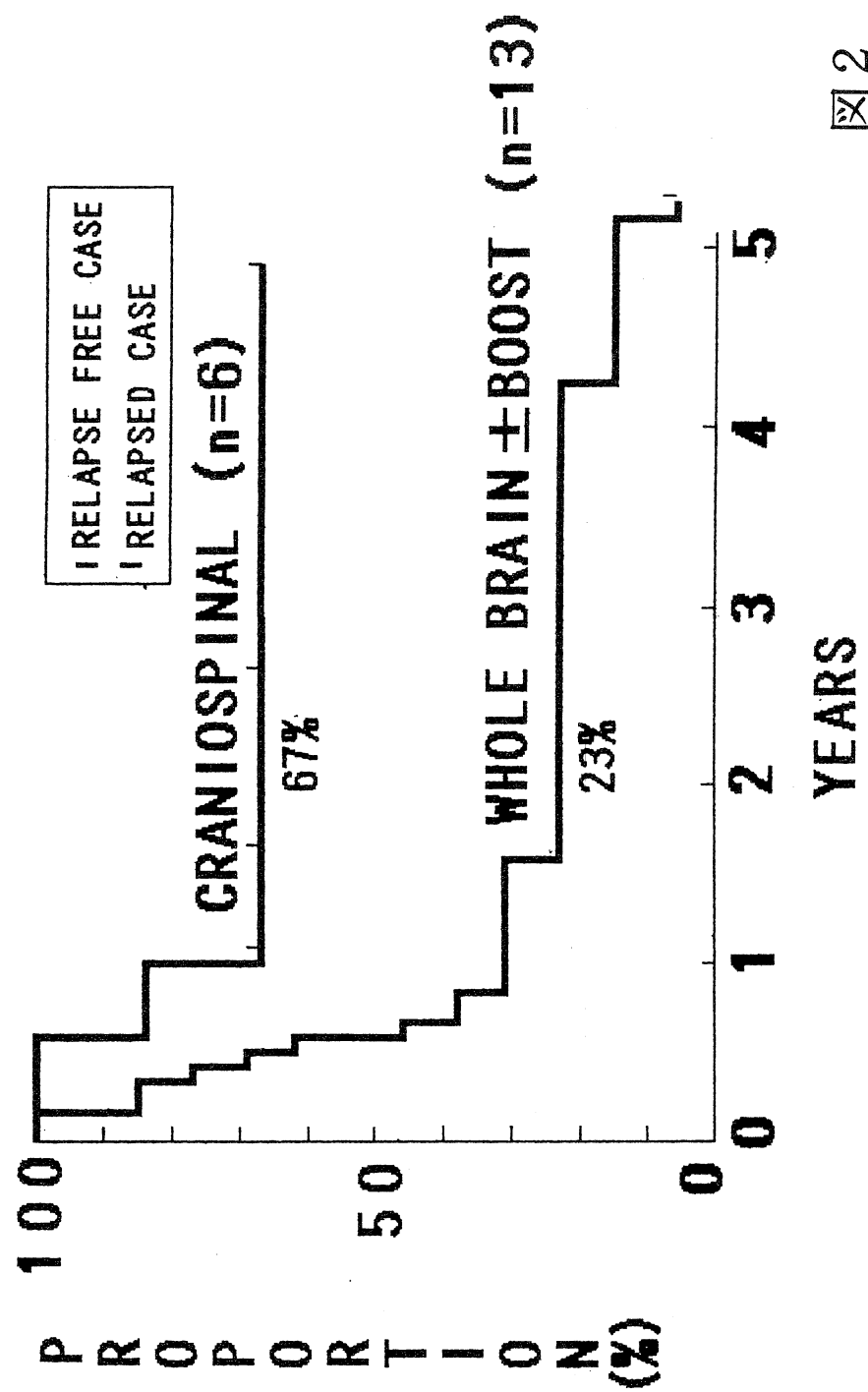
7) Blay J.Y., Lasset C., Chauvin F., et al.: Multivariate analysis of prognostic factors in patients with non HIV-related primary cerebral lymphoma. A proposal for a prognostic scoring. *Br. J. Cancer*, 1136-1141, 1993.

**SURVIVAL CURVE BY RADIATION FIELD -PMLB-**  
**1981-1992 GUH ('93.11)**





**SURVIVAL CURVE BY RADIATION FIELD -PMLB-**  
**1981-1992 GUH ('93.11)**



☒ 2

## Gamma-Knifeが著効を示した頭蓋内悪性リンパ腫 (Malignant Lymphoma)の2例

東京女子医科大学 脳神経センター 脳神経外科 神経放射線科\*  
中村 聡、川俣貴一、荒井孝司、日山博文、井澤正博、久保長生  
高倉公朋、豊田昌子\*、寺田一志\*、小林直紀\*

KEY WORDS: Malignant Lymphoma, Gamma-Knife, Radiosurgery

当施設において手術治療、放射線治療、化学療法後に脳内転移、再発を認めた2症例のmalignant lymphomaの患者に対しgamma-knifeによるRadiosurgeryを行い有効と思われたので報告する。

一例目は33歳のインドネシア人女性で右前頭葉と左小脳半球の直径4cm程のmassを認め来日した。当科にて一期的に開頭腫瘍摘出術を施行し化学療法(COP)の後、残存部より腫瘍の増大を認めた為、Gamma-Knifeによる治療を選択した。30% isodose curveにて辺縁線量20Gy、最大線量66.7Gyを照射した。術前高吸収域を呈していたmassは低吸収域となり単症状は改善した。その後40Gyの全脳照射を追加し帰国後COPを施行したが、脳幹部に腫瘍の出現を認めを不孝な転機をとった。

二例目は45歳男性で脳梁に長径5cm程のmassを認め手術療法の後whole brain 40Gy, spinal cord 21.6Gyの放射線治療と2度の化学療法(COP)にて腫瘍は一旦消失したが3度目のCOP中、3cm程の左小脳半球のmassと側脳室に直径1cm程の腫瘍陰影を認めた為Gamma-KnifeによるRadiosurgeryを選択した。40%のisodose curveにて囲い辺縁20Gy、最大線量50Gyを照射し2日後のCTで腫瘍は低吸収域となりその後のCTでも低吸収域となっていた。現在外来通院中である。

今回の経験よりmalignant lymphomaに対し従来手術療法、化学療法、放射線療法などが行われてきたが、Gamma-KnifeによるRadiosurgeryはこれらの治療を終了し治療手段がなくなった時にも有効な治療の1つと考えられる。

頭蓋内原発悪性リンパ腫  
自験例16例の臨床病態と治療成績

東邦大学第一脳神経外科

黒木貴夫 清木義勝 大塚隆嗣 根本暁央  
小名木敦雄 柴田家門 寺尾栄夫 松元幹郎\*  
(\*東邦大学佐倉病院脳神経外科)

## はじめに

頭蓋内原発悪性リンパ腫は稀な疾患とされてきたが、免疫抑制剤の使用や後天性免疫不全症候群の増加にともない、最近、その症例数の著しい増加が指摘されている。今回我々は1983年から1993年までの過去10年間に頭蓋内悪性リンパ腫と診断された16例の臨床病態と治療成績について、若干の文献的考察を加えて検討したので報告する。

## 対象と検討方法

症例は男性9例、女性7例で、年齢は42歳から74歳までに分布し、50歳、60歳台が合計11例と過半数を占めていた。初発症状は、頭痛、嘔気、嘔吐などの頭蓋内圧亢進症状が9例、片麻痺、構語障害、視野障害などの単症状が7例で、痙攣発作、見当識障害、痴呆、複視をそれぞれ1例づつに認めた。診断は、手術時の摘出標本により病理組織学的に14例で確定している。(表 1)

悪性リンパ腫の画像所見は、特徴的な所見に乏しいと言われているが、我々の症例でも同様で、脳血管撮影は13例に行われ、腫瘍陰影を認めたのは1例のみであった。CT所見では、頭頂葉を主とする大脳半球および大脳基底核、脳梁中隔に多く発生しており、すべて実質性で、多発性9例、単発性7例であった。増強CTでは、全例一様に増強された。

放射線療法は16例中15例に行われ、CT上完全寛解を13例に認めた。また、再発腫瘍に対して12例中5例に放射線追加療法を行ったが、画像上、一時的な寛解を得たのみであった。

化学療法は、放射線療法後、10例に行われ、CHOP 6例、ACNU 2例、MTXの髄注4例、MCNUとCBDC Aの動注1例が施行された。

腫瘍再発は16例中13例に認められ、その再発までの期間は3か月から53か月で、平均14か月であった。また、生存期間は4か月から102か月で、平均生存期間は25か月であった。現在2例のみが生存しており、5年生存率は6.3%であった。

再発および予後に関して影響を及ぼす因子を、年齢、性差、多発性か、単発性か、手術方法および化学療法の有無について検討した。

### 結果

年齢と再発および予後との間には相関関係は認められなかった。性差が有意に影響していたが、症例数が少ない為に、緒家の報告と異なる結果となった。これは、長期生存例の性差がそれぞれの報告者によって異なり、その影響が大きいため考えられた。手術方法と再発および予後との関係は、比例しないという結果が得られた。2年以上生存した、長期寛解例についてみても、再発および予後に有意に影響を及ぼす因子は認めなかった。(表 2)

次に、再発時のCT所見について、retrospectiveに分類し検討した。A群は、3例で、再発腫瘍は認めないものの、著明な脳萎縮をきたし、大脳深部白質に低吸収域を認めた症例。

B群は、2例で、脳室周囲および脳槽に著明な再発を認めた症例。

C群は、4例で、単発腫瘍の再発を認めた症例。

D群は、7例と最も多く、多発腫瘍の再発を認めた症例。(表 3、4) これらのCT分類のあいだにも、放射線療法およびその線量、化学療法の有無およびその薬剤の種類と、再発および予後との因果関係は存在しなかった。また、再発は認めないものの著明な脳萎縮をきたしたA群は、生存期間のみに限るならば他の群より長期であった。しかし、早期に寝たきりの痴呆状態となっており、このような状態のCT所見は、広範な腫瘍浸潤の末期像との報告もあり、患者の quality

of life を考えるならば、再発までの期間や生存期間のみで治療効果を判定することは慎重に行うべきだと思われた。

### 考察

頭蓋内原発悪性リンパ腫に対する治療は、手術療法、放射線療法、化学療法が行われているが、手術療法は現在のところ、多くの場合、組織型診断のための biopsy にとどめられることが多い。我々の今回の症例でも、全摘出3例、部分摘出1例、biopsy 12例であったが、予後や再発までの期間とは無関係であった。

治療の主体となるのは放射線療法である。この腫瘍の放射線感受性は非常に高く、放射線照射により、画像診断上、一時的に腫瘍が消失することは周知の事実である。最近では、全身状態の悪い患者には、gamma knife などの定位的脳放射線外科療法も行われているが、一般的には、全脳照射が必要であるとの意見が多い。我々の症例では、15例に放射線療法が行われ、CT上完全寛解を13例に認めた。しかし、A群の3例を除く12例に再発を認めている。さらに、再発腫瘍12例中5例に放射線追加療法を行ったが、一時的な寛解を得たのみであった。照射線量は40 Gy～60 Gyであり、その量と寛解期間の長さとの因果関係も認められなかった。このように、放射線療法は一時的な寛解をもたらすものの、今後大きな治療成績の改善が得られる可能性は少ないと思われる。

一方、化学療法は放射線療法後の維持療法として重要な位置を占め、種々の薬剤が、多様に使用されているが、全身性悪性リンパ腫に対するほど有効な治療成績が得られていないのが現状である。

放射線療法がこれほど劇的に著効する腫瘍は他に類をみないが、その効果は多くの場合一時的である。その為、放射線療法後の維持療法における化学療法の重要性、および再検討の必要性が痛感された。

## まとめ

1. 1983年から1993年の10年間に経験した頭蓋内原発悪性リンパ腫16例について臨床病態と治療成績について検討した。
2. 放射線治療は15例に行われ、CT上、13例で腫瘍消失を認めた。しかし、12例で再発を認めた。
3. 長期寛解を示したA群の Quality of life は悲惨なものであった。
4. 化学療法は10例に行われたが、治療効果は明らかでなかった。
5. 放射線治療後の化学療法の重要性および再検討の必要性を痛感した。

## 文献

- 1) 林 明宗、久間祥多、桑原武夫ら：頭蓋内悪性リンパ腫の治療成績。脳神経外科 18：715-720, 1990
- 2) 平塚秀雄、松永光明、福本 達ら：頭蓋内悪性リンパ腫のCT診断および治療に関する検討。CT研究 2：227-233, 1980
- 3) Katsuzo KIYA, Tohru UOZUMI, Kaoru KURISU , et al: Outcome of Primary Central Nervous System Lymphoma-A Study of 32 Patients-. Neurol Med Chir(Tokyo) 31:194-198 1991
- 4) 松元幹郎、大塚隆嗣、黒木貴夫ら：頭蓋内悪性リンパ腫—自験例9例の臨床病態と転帰— Neurol Med Chir(Tokyo) 28:1186-1192 1988
- 5) 吉田真三、松本茂男、佐藤慎一ら：中枢神経系原発悪性リンパ腫の臨床的検討。脳外誌 2：288-294, 1993

表 1

## Clinical summary for 16 patients with primary intracranial malignant lymphoma

Case No.	Age Sex	Sign or Symptom	Location of tumor	Surgery	Pathology	Radiation (Gy)	Chemotherapy	Recurrence time	Outcome (survival time)
1.	56 M	disorientation rt hemiparesis	corpus callosum bil. parietal	open biopsy	diffuse, large T	WB 30 L 15	MTX(it)	—	died (19M)
2.	57 F	headache dysarthria	corpus callosum lt basal ganglia	open biopsy	diffuse, medium B	WB 46	ACNU	—	alive (102M)
3.	46 M	convulsion (pituitary adenoma)	rt cerebellum lt frontal rt parietal	open biopsy	diffuse, large B	WB 30 L 10	CHOP	8M	died (15M)
4.	42 M	headache vertigo	rt occipital	radical removal	diffuse, large B	WB 29 L 21 (WB 40)	CHOP	3M	died (8M)
5.	67 M	appetite loss nausea	rt basal ganglia pineal cerebellum	stereotactic biopsy	diffuse, medium —	WB 30 L 20	CHOP	17M	died (18M)
6.	49 M	headache ataxia	cerebellum	partial removal	diffuse, medium —	L 50 (W 70 L 20)	CHOP ACNU MTX(it)	4M	died (31M)
7.	67 M	dementia	rt midbrain, rt basal ganglia lt hypothalamus bil. periventricle	open biopsy	diffuse, small —	WB 41	—	13M	died (14M)
8.	52 M	headache nausea	corpus callosum lt basal ganglia	open biopsy	diffuse, large B	WB 29 L 21	CHOP	19M	died (27M)
9.	57 F	headache nausea	lt frontal lt occipital rt parietal	stereotactic biopsy	diffuse, large B	(WB 20, L 20) WB 40 L 31	CHOP MTX(it)	9M	died (11M)
10.	47 F	rt hemiparesis dysarthria headache, nausea	rt parietal	stereotactic biopsy	diffuse, large —	brachytherapy 50 (WB 40) (L 20)	—	53M	alive (59M)
11.	63 F	headache lt temporal hemianopia	rt occipital	radical removal	unknown —	WB 40 L 20	—	—	died (33M)
12.	65 F	disorientation headache, dysarthria lt hemiparesis	rt parietal lt basal ganglia	open biopsy	diffuse, large —	WB 50	MTX(it)	20M	died (21M)
13.	60 F	disorientation	lt basal ganglia rt occipital	stereotactic biopsy	diffuse, large —	WB 37 L 10	—	26M	died (28M)
14.	54 M	dysarthria rt hemiparesis	rt parietal	radical removal	diffuse, medium —	WB 30 L 10	MCNU (la) CBDCA (la)	6M	died (9M)
15.	74 F	dysarthria rt hemiparesis	lt parietal	open biopsy	diffuse, large —	—	—	2M	died (4M)
16.	69 M	double vision	bill. frontal	open biopsy	unknown —	WB 38 L 8 WS 40	—	4M	died (8M)



表 2

## Analysis of prognostic factors in our cases

Factor	No. of patients	Recurrence time (months)	(13/16)	Survival time (months)
<b>1. Age</b>				
40 years	4	17	(4/4)	28.3
50 "	5	11.3	(3/5)	33.6
60 "	6	16	(5/6)	20.3
70 "	1	2	(1/1)	4
<b>2. Sex</b>				
Male	9	9.3	(8/9)	16.6
Female	7	22	(5/7)	36.9
<b>3. Location of tumor</b>				
Multiple	10	14.5	(8/10)	26.3
Single	6	13.6	(5/6)	24
<b>4. Surgery</b>				
Radical	3	4.5	(2/3)	16.7
Partial	1	4	(1/1)	31
Biopsy	12	17.1	(10/12)	27.2
<b>5. Chemotherapy</b>				
+	10	10.6	(8/10)	26.1
-	6	19.6	(5/6)	24.1

### Classification on CT findings ( 16 treated patients )

Case No.	Location of tumor	Radiation (Gy)	Chemotherapy	Recurrence time	Recurrence site	Survival time (Outcome)
<b>A. Atrophy type</b>						
1.	corpus callosum bil. parietal	WB 30 L 15	MTX (it)X2	—	—	died 19M (severe atrophy)
2.	corpus callosum lt basal ganglia	WB 46	ACNU ( 101M neuroblastoma )	—	—	alive 102M (severe atrophy)
11.	rt occipital	WB 40 L 20	—	—	—	died 33M (severe atrophy)
<b>B. Periventricle recurrence type</b>						
3.	rt cerebellum lt frontal rt parietal	WB 41 L 10	CHOPX3 cool	8M	periventricle	died 15M
7.	rt midbrain, rt basal ganglia lt hypothalamus bil. periventricle	WB 41	—	13M	periventricle	died 14M
<b>C. Single tumor recurrence type</b>						
9.	lt frontal lt occipital rt parietal	WB 41 L 31	CHOPX32 cool MTX (it)	9M	rt parietal	died 11M
10.	rt parietal	brachy→WB 40 50 L 20	—	53M	rt parietal	alive 59M
14.	rt parietal	WB 30 L 10	MCNU (ia) CBDCA (ia)	6M	lt thalamus	died 9M
15.	lt parietal	—	—	2M	lt parietal	died 4M

表 4

Classification on CT findings ( 16 treated patients )

Case No.	Location of tumor	Radiation (Gy)	Chemotherapy	Recurrence time	Recurrence site	Survival time (Outcome)
<b>D. Multiple tumor recurrence type</b>						
4.	rt occipital	WB 29 → WB 40 L 21	CHOP X 6 cool	3M	lt frontal lt occipital	died 8M
5.	rt basal ganglia pineal cerebellum	WB 30 L 20	CHOP X 3 cool	17M	lt III ventricle lt caudate head rt basal ganglia	died 18M
6.	cerebellum	WB 70 L 50 → L 20	CHOP X 4 cool MTX (it)	4M	corpus callosum rt frontal	died 31M
8.	corpus callosum lt basal ganglia	WB 29 → WB 20 L 21 → L 20	CHOP X 2 cool (CHOP X 5 cool)	19M	lt cerebellum lt caudate head	died 27M
12.	rt parietal lt basal ganglia	WB 50	MTX (it) X 4	20M	lt temporal medulla	died 21M
13.	lt basal ganglia rt occipital	WB 37 L 10	—	26M	cerebellum corpus callosum rt parietal, lt occipita	died 28M
16.	bil. frontal	WB 38 L 8 WS 40	—	4M	bil. frontal rt parietal	died 8M

# 脳悪性リンパ腫に対するTCOMP-B化学療法の治療成績

神奈川県立がんセンター 脳神経外科 林 明宗, 久間祥多  
神奈川リハビリテーション病院 脳神経外科 千葉康洋

脳悪性リンパ腫は、きわめて悪性な脳腫瘍のひとつであり、短期的には寛解導入ができるものの、多くの症例は早晚再発の転帰をとる。放射線療法は有効ではあるものの、その限界もまた明らかである。したがって、その治療成績を向上させるためには、有効な化学療法の併用が不可欠となる。今回、われわれはこれまでの27例における化学療法の経験をふまえて、あらたにTCOMP-B療法を施行し、一定の治療効果を確認し得たので報告する。

われわれが行っているTCOMP-B療法は、もともとは当院の血液内科で行われている化学療法をmodifyしたものである。その特徴は第一に、これまで行われていたCOMP療法にアドリアシンとブレオマイシンを加えてACOMP-B療法(MACOP-B療法と使用薬剤の種類は共通するが、投与量と投与スケジュールが異なる)として治療効果を高めたのち、心臓毒性を大幅に緩和するためにアドリアシンをテラルビシンに変更したこと。第二に、メトトレキセートを大量動注法で投与することによって、その治療効果を高めるとともに、脊髄を除く脳の全領域を同時に治療すること。そして第三に血液脳関門を開放することによって、各種薬剤の組織内濃度の向上を期待したことである。

初発例に対しては、原則として放射線治療を行う前に、まずTCOMP-B療法単独での効果を確認したうえで、50Gyの線量を基本とした全脳照射法と併用した。

体表面積あたりの薬剤投与量を表に示した。メトトレキセート以外の薬剤はすべて点滴静注とした。メトトレキセートの動注量は動脈一本あたり1000mgとし、左右の内頸動脈と一側の椎骨動脈に合計3000mgを動注した。同時に高浸透

<<TCOMP-B CHEMOTHERAPY>>		透圧液動注による血液脳関門開放
T: THERARUBICIN	40 mg/M <sup>2</sup> iv	術も併用した. ロイコボリン救援
C: CYCLOPHOSPHAMIDE	350 mg/M <sup>2</sup> iv	療法は動注18時間に開始後した.
O: ONCOVIN	1 mg.M <sup>2</sup> iv	化学療法の間は6箇月間で, 治
M: METHOTREXATE	1000 mg/artery ia	療は4回以上行うことにした.
P: PREDNINIE	50 mg/M <sup>2</sup> iv	
B: BLEOMYCIN	10 mg/M <sup>2</sup> iv	

これまでに初発 5例, 再発 1例の計 6例を治療した. 経過観察期間は 1ヵ月から18.5ヵ月. 再発の 1例を除き全例生存している. Response Rate は CR 5例, PR 1例で, 奏効率100%であった.

---

LIST OF CEREBRAL MALIGNANT LYMPHOMA PATIENTS ( 1992 - 1993 )

---

Age	Histolog.	Radiat.	TCOMP	Response	Survival	Outcome
Sex	Classifi.	(Gy)	-B	Rate	Time(mos)	
1 36/F	DL	50	X 5	CR	18.3	alive
2 60/M	DL	50	X 4	CR	16.5	alive
3 64/M	DS	48.4	X 4	CR	17.0	alive
4 32/F*	DS	(-)	X 1	PR	1.0	dead
5 58/M	DL	43.2	X 4	PR	8.4	alive
6 66/M	DL	17.5	X 3	CR	5.6	alive

---

\*:recurrent case, DL:diffuse large, DS:diffuse small (93年12月31日現在)

合併症は主に骨髄抑制で, 4例に G-CSFを, 1例に血小板輸血を必要とし, 機敏な感染予防対策が必要であった. また, 再発の一例を肺合併症で失っている. なを, メトトレキセート動注による leukoencephalopathyの発生は認めなかった.

中等度ないし高度悪性群の Non-Hodgikin lymphoma に対する化学療法は、より高い治癒率をめざして、より強力なものへと移行してきており、現在では治癒の可能性の高い腫瘍と考えられてきている。われわれは脳悪性リンパ腫についても TCOMP-B療法のような強力な多剤併用化学療法の対象にすべきと考えている。今回の検討では、TCOMP-B療法は良好な抗腫瘍効果を示したが、今後は、この化学療法が生存期間の延長につながるかどうか経過を追跡するとともに、併用する放射線療法の線量の軽減もしくは廃止につながり得るかどうか検討したい。

## CNS LYMPHOMA の検討 (長期生存例について)

東京慈恵会医科大学 脳神経外科

安江正治、赤地光司、池内聡、中原成浩、阿部俊昭

はじめに

中枢神経系に原発する悪性リンパ腫(primary malignant lymphoma;PML)は近年増加の傾向を示している。またPMLはの予後は補充療法の進歩をもってしても決して良いものとは言えない。我々は2年以上の長期生存例を2例経験し、そのうちの1例は66か月の寛解を得ている。そこで長期生存例が他の症例と病理学的、臨床面から差があるのか検討したので報告する。

対象および方法

1983年から1992年迄に慈恵医大においてPML 11例を経験した。男性8名、女性3名であり発症年齢は39歳から70歳であった。腫瘍発生部位は大脳に単発8例、多発2例、leptomeningeal 1例であった。手術は9例に生検から垂全摘出が行われPMLであることが確認されたが他の2症例は髄液細胞診と剖検にてPMLが確認された。(Table 1)予後は症例1から3が66,42,14か月と生存しており症例4から10は3から17ヵ月の間に死亡した。症例11は17か月目に performance status 3で転院しその後の事は不明である。これら症例の予後と病理学的所見、治療内容を中心とする臨床的背景に関連性があるのか検討した。

結果

病理学的所見と予後

### ① LSG 分類

H.E.染色組織標本で主にmacrophageの核と腫瘍細胞の核の大きさを比較し分類した。diffuse large, diffuse mix, diffuse medium, Burkitt's typeが5,2,1,1例と認められ最長生存例のcase 1はdiffuse large typeであった。他の1例は生検材料が少なく分類出来ず、残りの1例は髄液細胞診による診断であり分類不能であった。

### ② 他の組織学的所見と予後

H.E.染色組織標本で壊死、神経膠症、分裂期細胞、血管内皮の増生の観点からその多寡を検討した。壊死像が目立ったのは3症例で、神経膠症は判定可能であった全例に認められた。血管内皮の増生も判定可能であった全例に認められ2症例において目立っていた。mitotic indexは0%から3%の範囲内であった。これら病理所見と予後に関しては長期生存例においても他の症例と差がなかった。

### ③免疫組織化学的所見と予後

パラフィン包埋組織材料より可能な表面マーカーである L26, UCHL1, Leu7 を用いて解析した。症例 2 のみは髄液中細胞よりの判定であり他のモノクローナル抗体も用いて T 細胞性リンパ腫と診断した。他は B 細胞性リンパ腫であった。浸潤 T リンパ球の分析は UCHL1 を用い行ったが長期生存した症例 1 に血管周囲を中心に他症例より多く認められた。Natural Killer Cell は判定可能であった全例に同程度認められた。

### ④ DNA ploidy 分析

パラフィン包埋組織材料より Hedley 法を用い分析したが DNA diploidy が 7 例、DNA aneuploidy 3 例、判定不能 1 例であった。2 年以上生存した症例では、症例 1 は aneuploidy であり、症例 2 は diploidy であった。

### 臨床的背景と予後

#### ① 一般的事項

年齢と予後については最若年者の症例 1 が最長生存者となっている。

#### ② 治療内容について (Table 2)

放射線療法は 7 例に行った。照射方法としては全脳照射および局所照射とし総線量は 50 から 58 Gy の範囲となった。症例 11 には全脊髄照射 30 Gy を追加した。照射を行わなかった理由として症例 2 および 6 は最初から化学療法のみしか予定しなかった。症例 7 は照射前に全身状態が悪化、症例 8 は確定診断がつかなかった事が挙げられた。また症例 9 は全脳照射 34.4 Gy の段階で全身状態の悪化のため放射線療法は中止した。化学療法は 7 例に行った。CHOP 療法を症例 1、3、4 にそれぞれ 10、3、2 クール行ったが症例 4 は 2 クール目より全身状態の悪化をきたし化学療法を中止した。症例 6 は ABCVEP II 療法を行ったが 6 クール目より神経症状が悪化し CT 検査にて再発は証明されず抗癌剤による白質脳症が考えられその時点で化学療法を中止した。症例 10 は MTX の静注、髄注を初期治療として行い、その後 MTX と Ara-C の 2 剤併用で 3 クール続いて MTX, ADR, CTX を 5 クール行った。症例 11 は CTX および VCR を 1 クール使用後全身状態の悪化のため中止した。症例 2 は leptomeningeal lymphoma であるため MTX および Ara-C の髄腔内投与を行った。化学療法を行わなかった症例は 4 症例あり、その理由は 3 例において全身状態が悪かったからで、他の 1 例は診断がつかなかった症例 8 である。治療と予後の関係では十分に放射線化学療法を行って得た症例 1、3、10 のうち 1、3 は生存し 1 は最長生存例である。症例 3 は生存例であるが追跡期間が 13 か月と短い。十分に化学療法のみ行い得た症例 2、6 のうち 2 は 2 年以上生存しているが症例 6 は化療死と考えられた。放射線療法あるいは化学療法を予定しながら全身状態悪化のため遂行できなかった症例 4、5、9、診断が遅れたり確定しなかった症例 7、8 は 2 年以内に死亡した。



## 考察

PMLの予後は決して良好なものとは言えない。しかしながら早期診断が可能となり、また十分な放射線化学療法が導入されPMLの予後も少しずつ改善されている。今回我々は11例のPMLを経験し、そのうち2例が2年以上生存した。このような長期寛解例が病理学的に他の症例と差があるのか検討したが、このうちの1例はleptomeningeal lymphomaであり髄液細胞診からの診断であり1例のみにおいて病理組織像の検索が可能な長期寛解例であった。症例数が少なく、パラフィン包埋材料からの分析であったので更なる検討が必要であるが浸潤Tリンパ球が他症例より長期寛解例に多い傾向があったのは着目に値する。青笹らは1)63例のPMLの分析を行い、16%の症例に抗Tリンパ球抗体陽性の少リンパ球が腫瘍内に浸潤していたり毛細血管周囲に集簇している場合は予後が良いと述べている。一方、治療内容と予後との関係では2年以上の長期寛解例は症例1に於いては通常の放射線療法に加えて、十分な化学療法が行い得た症例であり、症例2も放射線療法は行わなかったものの十分な化学療法を行い得た症例であった。では何故他の症例が寛解を得られずに亡くなったのであろうか。この理由には種々の要因が考えられる。①PMLの診断は時に、変性疾患や脱髄疾患との鑑別が難しいことがあり診断の遅れから治療開始時には患者のPSが悪くなってしまう。②高齢者、特に65歳以上では放射線療法は行い得ても十分な化学療法はむずかしい③腫瘍の悪性度が高いため通常の治療に反応しない④もともと免疫の低下があるためか化学療法中に感染症を合併し不幸の転帰をとるなどがあげられる。いずれの要因も解決することが困難であるが、極力早期診断に努めて可能な範囲での放射線療法、化学療法を遂行することが治療成績を向上させるために必要不可欠と考えられた。

## 文献

- 1) Malignant lymphoma of the central nervous system in Japan: histologic and immunohistologic studies: Int. J. Cancer: 45, 632-636, 1990

Table 1

Case Summary of Primary Malignant Lymphoma

Case	Age	Sex	Location	Surgery	RT	CT	Prognosis	
1	39	F	r-Paretal	partial	yes	yes	alive 66mos	PS 0
2	56	M	CSF	none	no	yes	alive 42	4
3	48	M	r,l-BG	biopsy	yes	yes	alive 14	0
4	52	M	l-Frontal	partial	yes	yes	dead 13	
5	69	F	l-Parietal	partial	yes	no	dead 16	
6	69	M	l-Frontal	biopsy	no	yes	dead 9	
7	70	F	m-deep	biopsy	no	no	dead 14	
8	59	M	l-Frontal	none	no	no	dead 9	
9	53	M	l-Frontal	biopsy	yes	no	dead 3	
10	44	M	r-T	subtotal	yes	yes	dead 17	
11	62	M	r-Frontal	subtotal	yes	yes	? 17	3

BG; basal ganglia m; multiple T; temporal RT; radiotherapy CT; chemotherapy PS; performance status

Table 2

Dose of Radiotherapy and Agents of Chemotherapy

	Radiotherapy (Gy)		chemotherapy	
	brain	spine	agents	number of courses
1	55	none	CHOP	10
2	none	none	MTX, Ara C	19
3	50	none	CHOP	3
4	50.4	none	CHOP	2
5	54	none	none	
6	none	none	ABCVeP-2	6
7	none	none	none	
8	none	none	none	
9	34.4	none	none	
10	50	none	MTX, Ara c 5, MTX, ADR, CTX	5
11	58	30	CTX, VCR	1

## 中枢神経系原発悪性リンパ腫の病態と治療予後

日本大学医学部脳神経外科

平澤武彦、宮上光祐、木村重吉、吉野篤緒、坪川孝志

[はじめに]

中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する有効な治療法は未だ確立しておらず、長期生存は稀とされている。私共は過去5年間に経験した中枢神経系原発悪性リンパ腫症例のうち、組織学的に診断された11症例の臨床所見を検討し、主に治療内容と予後の相関につき検討いたしたので、報告する。

[対象]

過去5年間に当科にて入院加療を行い、病理組織学的に中枢神経系原発悪性リンパ腫と診断された11症例を、初回治療の内容によって3群(手術、放射線療法、化学療法、ステロイド療法を施行した群、手術、放射線療法、ステロイド療法を施行した群、手術、ステロイド療法を施行した群)に分類しそれぞれの群の予後につき比較した。

[結果]

対象とした11症例の病理診断は、LSG分類でdiffuse large 6例、diffuse small 4例、mixed type 1例であった。また免疫組織学的に検討した6例中B cell type 5例、T cell type 1例であった。発生部位は、天膜上が圧倒的に多くとくに脳室近傍の脳深部に多く発生していた。発症時のCT所見は、全例 diffuse nodular type であった(Table 1)。

初回治療として、手術、放射線療法、化学療法、ステロイド療法を施行した例は6例、手術、放射線療法、ステロイド療法を施行した例は3例、手術、ステロイド療法を施行した例は2例であった。初回治療後、全例でC

Rが得られたが、11例中9例が3年以内に死亡した。3年以上生存中の2例はいずれも手術、放射線療法、ステロイド療法に加え化学療法を施行した例であった (Fig. 1)。

[考察]

中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する諸治療は、いずれも根治性に欠け長期生存はいまだ稀である。今回の検討においても、いずれの治療群も初回治療に対する反応は良好なもの、長期生存例は11例中2例のみであった。また、長期生存例は、いずれも手術、放射線療法、ステロイド療法に加え化学療法を施行した例であり、中枢神経系原発悪性リンパ腫の治療における集学的治療の重要性が示唆された。今後、中枢神経系原発悪性リンパ腫の長期生存率向上のためには、集学的治療の工夫が必要であると考察する。

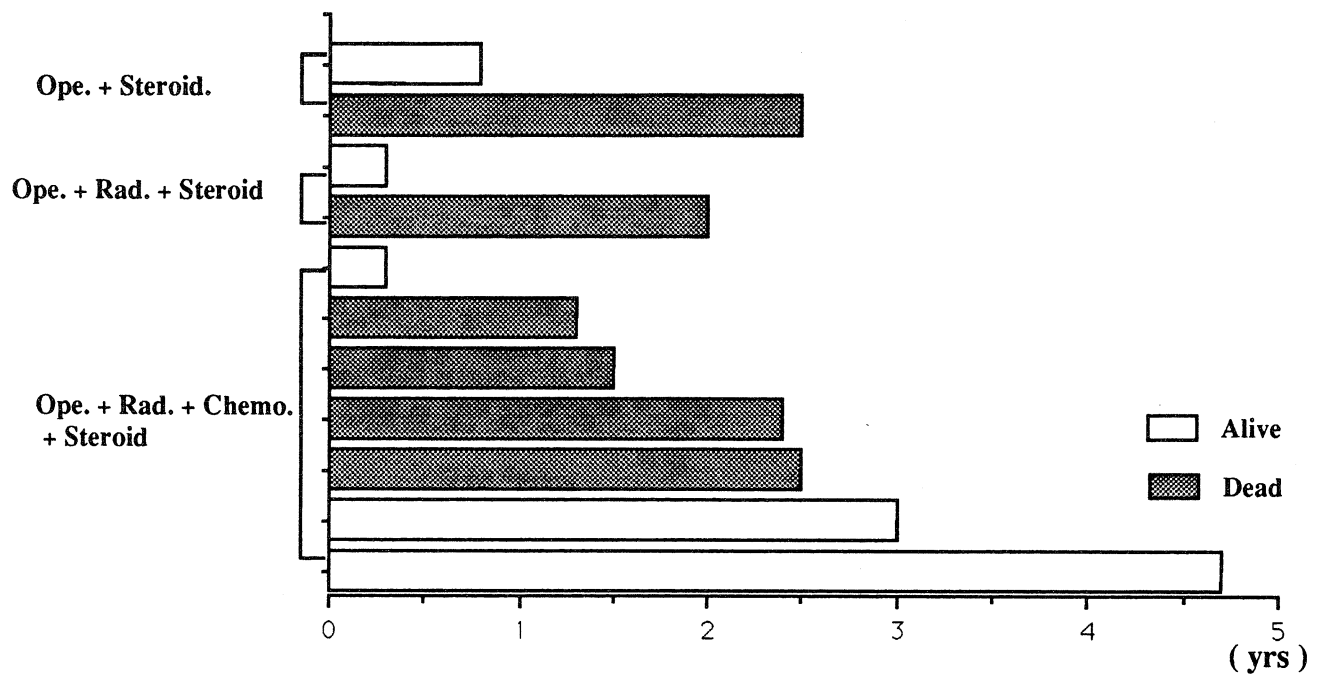
**Table 1 Summary of the cases**

---

<b>Histology</b>	
diffuse, large	6 cases
diffuse, small	4 cases
diffuse, mixed	1 cases
B cell type	5 cases
T cell type	1 cases
non-examined	5 cases
<b>Location</b>	
frontoparietal	1 cases
parietal	2 cases
parietooccipital	1 cases
basal ganglia	3 cases
paraventricle	3 cases
posterior fossa	1 cases
<b>Initial treatment</b>	
Ope. + Rad. + Steroid + Chemo.	7 cases
Ope. + Rad. + Steroid	2 cases
Ope. + Steroid	2 cases

---

## Relationship between outcome and therapy



最近の当科に於ける  
悪性リンパ腫治療経験

日本医科大学 脳神経外科学教室

太 組 一 木 一 石 岡 聡  
高 橋 朗 中 暮 省 成 郷 岡 聡  
          弘 澤 三

いな全加ら化も当バ 年性報  
 るも不増が・績、ン 6 悪に  
 あと疫がな術成はり 治 8 発心  
 的に免症念手の々性 9 原中  
 天加が発残くそ我悪 症 1 脳を  
 先増るにし続ず回系 の 発 たの像  
 年のい様かきら今経 の 像  
 近口で同じ引お。神 そ えで床  
 、入れも。にてい枢、 しま臨  
 はのわてる断し難中 後 跡月の  
 腫態い於あ診定いた 以 追 2 そ  
 バ状とにでの的一言れ 現 を 1 き  
 ン全る团状学ははさ 出 後年つ  
 リ不い集現織法と驗 R I 予 3 に  
 性疫て母が組療い経 M 法 9 症  
 悪免しいの・線良てで療 1 6  
 発的加なる断射も於か持り腫。  
 原天増のい診放しにな維よハる  
 は 脳後て態て像・ず室の・月ンす  
 はっ状し画学必教腫療 1 リ告

ら 全しも多大連脳で受 3 断をに治治  
 かでは呈た大右の中んを、診断療に、  
 歳性間をしの、へ、及植は。診治びし  
 0 男期状呈瘍例床下が移てた的にらと  
 4 例の症を腫 2 視質変器しれ学びな断  
 は全で巢状。球左皮病臓とら織ら見診  
 齡、まは症た半～球にに症め組な所定  
 年歳る状進っ脳橋半球往併認は見像確  
 時 2 至症亢あ大～脳半既合にに所画て  
 症 0 に発圧で左脳大脳。時例断像はっ  
 発 6 診初内例の小右大る診 1 診画例も  
 の均初、蓋 1 お左方左あ初がのと 3 を。  
 そ平りく頭状のび一、で、絶例診、性る  
 の、よ短、症お及びり側例く廢 2 胞を応い  
 者で症て例神、あ右発な腎ち細性反て  
 患で発め 5 精で例で梁多は右う液応るし  
 のま。極が、発 2 変脳が例の、髓反す始  
 名歳たもの例単球病、の症来しはる対開  
 6 5 っとも 2 は半性側たた年際例すにを  
 臨 床 像  
 8 あ例たの数脳続右いけ 0 に 1 対療療

### 神経放射線学的特徴

4例に、  
hypervascularな所見を呈した。CT  
単行した血管造影に、中等度の造影増強が認められた。MR  
純粋な血管造影に、中等度の造影増強が認められた。MR  
単行した血管造影に、中等度の造影増強が認められた。MR  
純粋な血管造影に、中等度の造影増強が認められた。MR

### 治療・予後

2例に亜全摘出術を施行した。また放射線療法は全例に施行しており、  
Wholesale + Local 4例 (平均 54.3 Gy)  
Wholesale 1例 (43.4 Gy)  
Local 1例 (60.0 Gy)  
であった。部分照射を施行した症例は、亜全摘出後60 Gyの部分照射を施行し、2ヵ月で再発、追加照射を施行し、最終的な照射域は全脳照射終了後2ヵ月で死亡した。追加照射を加えた1症例は、再発症例は、全脳照射された。

ステロイドは化学療法の一環として全例に投与された。

first line therapy は COP, VEMP, VEP A 療法が選択されている。また当科に於ける salvage therapy は原則的に first line therapy と同じものを選択した。また、外来フオーアアップの維持療法にウ



投を。潤在経  
 下りる。浸現く  
 ドよあ接、な  
 イ月で直例候  
 ロカ月の1兆  
 テ4カ瘍がの  
 スは8腫の発  
 、間1、も再  
 ル期2例る、  
 一存は3よし。  
 ニ平均がに過る  
 ハの平亡制経あ  
 シりの死抑をで  
 ビよそる髓月例  
 、。時、よ骨カ1  
 する始月に、0の  
 クい開カ弱、4も  
 メて療7衰例後の  
 ニし治2身1症中  
 べ与4全が発過

考察

的上ありけな手に存ったよたたをにな治にの  
 般のものな於と、だくよっ見つつ論的確術場討  
 一せにかに象たい多にあ所かあは極正手の検  
 、わ告が者対まあ数どで像なにの積りた床の  
 は合報上年術。のものな例画得扱るでよめ臨後  
 療みの以老手ると告術2のれ選れま、含た今  
 治組家台・なす率報手中そさルされがをまも  
 のの諸歳者的在存の達例が定一求こた検。法  
 腫法し0齡極存生と直6断否コ要はっ生う方  
 バ療か5高積ず為いもは診もトがでかはろの  
 ン学しはてもら有なでの前瘍口断設な後あ断  
 リ化。齡っしかとれ設も術腫ブ診施れ今が診  
 性・る年従ずな困ら施たはののなのわに要な  
 悪線い症、必少範見のし例系療確々なめ必実。  
 系射て発めはが除が々と1マ治正我行たる確うけそ射る腫おほ。  
 経放っ、しにの切差我断の一。り。はのすりろお、照あ、てほた  
 神・たにを例もるな。診ち才るよい術断慮よなにと所でみし、え  
 枢術りう合症いよ位る定うりあはな手診考たと内る局的試加はし  
 中手なよ割本なに優す確のグでてた達定もし象脳えし般を追射認  
 ににるのるら術は在てこり例っ待直確療即対考と一射を照確

考に 単しでウな ウン唱れバ明ろしるいをして  
と例 ド扱ブ・の 例。キがわん不あ用い、討し  
う症 イ選ッ湯ら 例。たイ化言リ因で使てが検信  
ろも。口をア気れ 存。し口性と性原るにしうの確  
あ射るテの一益こ 月 生 与一活る悪るきの与る層と  
で照れスも口中。カ 投夕性す内めで極関な一る  
いた、るオ補る 7 にン異化蓋占待積にとりれ  
な防待はれフ・い。例イ特強頭を期は存象よさ  
く予が法ば来ルて 4 3 存、非を、合をで生対ねに  
高る討療呼外一し 生との能は割果科期の重か  
はす検学とはニ与は月る等疫剤ぬ効当長論をら  
果対の化代にバ投スカとφ免薬らの、が議例明  
効にかた世例シをク 4 0 にM、のかかりとは症り  
の髓きし一存ピドメの 例、りらならよこて後よ  
独脊へ行第生・なニ を果おれ少何点のい今に  
単。す施は期ドスへ中ス効りこのて観こつよと  
療る扱のく長イクウ存クお。因しう。にせこ  
治れ選々し口的口メ、生メすてる死対いた性になる。  
線らり我も較テニで在ニ対れいのにとき能れねる  
射えよ 独比スベか現べにわて腫群うて可ず重い

# 中枢神経系リンパ腫の臨床的検討

横浜市立大学 脳神経外科<sup>1)</sup>

神奈川県立がんセンター 脳神経外科<sup>2)</sup>

神奈川県リハビリテーションセンター 脳神経外科<sup>3)</sup>

横浜市立市民病院 脳神経外科<sup>4)</sup>

西村 敏<sup>1)</sup>、鈴木範行<sup>1)</sup>、菅野 洋<sup>1)</sup>、片岡桃子<sup>1)</sup>、山本勇夫<sup>1)</sup>

林 明宗<sup>2)</sup>、久間祥多<sup>2)</sup>、千葉康洋<sup>3)</sup>、関野典美<sup>4)</sup>

## (I) はじめに

中枢神経系リンパ腫は従来稀な疾患と考えられてきたが、近年著しい症例数の増加が指摘されている。治療は放射線療法を中心に施行されてきたが、初回治療において、多くの緩解例があるにもかかわらず再発を来し、長期予後は未だ不良である。今回我々は臨床像と治療成績の検討を行った。

## (II) 症例および結果

対象は、1981～1993年までの間に当科および関連施設で中枢神経系リンパ腫と診断された33例である。(表1)

年齢は、6～79才、平均58.0才。50歳代、60歳代にそれぞれ11例、10例と多い傾向を示した。

性別は、男性：20例、女性：13例で、男性にやや多い傾向を示した。

初発症状は、片麻痺、失語などの巣症状：17例、頭痛、嘔気、嘔吐などの頭蓋内圧亢進症状：10例、精神症状：6例であった。

病理組織診断は、全例手術あるいは生検にて診断された。

病理組織像は、L S G分類にしたがいその結果27例がdiffuse typeであり、large cell type：16例、medium sized cell type：5例、small cell type：6例、であった。

C T所見は、2例がcysticであったほかは、全てsolidであり、solid

mass を呈した 31 例の単純 CT 上、軽度の高吸収域を示すもの：20 例、等吸収域を示すもの：4 例、低吸収域を示すもの：9 例で、いずれも造影効果が見られた。

放射線療法は、全身状態の不良であった 2 例を除き全例施行しており、治療中に死亡した 1 例 (25Gy) 除き、局所には少なくとも 36Gy 以上 (平均 48.3Gy) の照射を施行した。

化学療法剤は、25 例に使用されており、治療方法および予後につき 4 群に大別して検討した。

(1) 全身悪性リンパ腫に対する多剤併用療法を中心とした群 (8 例) (表 2) 78 カ月の長期生存例の case 24 が見られ、これは 6 才男児で長期緩解状態にあったが再発し、Ara-C の大量静注療法が施行され、再発腫瘍は 9 カ月間 CT 上コントロールされ、有為な生活を送ることが出来た。唯一生存中の CHOP 3kurr の case 30 は、画像上再発徴候もなく独歩可能な状態である。

(2) 高浸透圧液による血液脳関門開放処置をした動注化学療法を中心とした群 (13 例) (表 3)

ACNU 動注化学療法を施行したものでは、2 年以上の長期生存例が見られ、29.6 カ月間生存中の case 5 は、再発もなく完全に社会復帰している。case 7 では、MTX 大量動注 LV 救援療法を施行後 12 カ月で再発を来したが、その後 ACNU 動注療法を施行したところ長期緩解を得、75 カ月後再発死亡した。ACNU、MTX に加え CHOP を施行した case 29 では、再発なく家庭生活可能な状態で 25.1 カ月後の現在生存中である。TCOMP-B を施行した 3 例は、15.7、5.5、17.4 カ月間と未だ経過観察期間が短いものの、再発徴候もなく社会復帰 2 例、家庭生活可 1 例の状態では今後の治療効果が期待された。

(3) その他の化学療法を施行した群 (4 例) (表 4)

表 4 のような結果が得られているが、全例再発にて死亡した。

(4) 副腎皮質ホルモンのみ投与した群 (8 例) (表 5)

(投与後) 40.9 カ月、84 カ月間の長期緩解例も見られるが、いずれも再発で死亡している。これらは、放射線療法と経口的にプレドニンの継続投与を受けているのみで、特徴的な因子は認められなかった。

各群の生存曲線は、図 1 の如くである。

### (Ⅲ) 考案

今回の我々の報告例は、年齢分布、性別、初発症状、組織分類、発生部位、CT所見等は、これまでの報告とほぼ一致していた。

外科的治療では、腫瘍摘出の程度と予後の相関は明らかでなかったが、他腫瘍との鑑別診断とその後の後療法を考える上で病理組織診断の価値は高いと考えられる。したがって、従来報告されているように緊急の減圧目的を除けば、神経学的な障害、全身的な浸襲が少ない方法で診断すべきであろうと考えられた。

放射線療法は、初期治療の局所効果から見ても必須の治療法と考えられる。しかし、必ずしも根治は現在のところ望めない状態であり、再発例に対しても結局正常脳組織への影響の問題で、追加照射は施行しがたいと思われる。

化学療法については、その施行方法を中心に4群に治療群を分類し、検討した。全身性悪性リンパ腫に対する多剤併用療法は、近年かなりの成績の向上を見ているが、中枢性リンパ腫に対する多剤併用療法を施行した(1)群では、長期緩解例はあるものの、有為とはいいがたかった。Neuweltら<sup>1)</sup>は、血液脳関門開放処置後の combination chemotherapyにより、良好な成績を報告している。我々の施行した(2)群でも治療成績としては、一番よい印象がある。中枢神経系の特殊性を生かしたこの方法は、今後試みられるべき方法と考えられるとともに、多剤併用療法との combination も考慮する価値があると思われた。

今回再発例に対し、白血病に対する高久<sup>2)</sup>や、浦部ら<sup>3)</sup>の方法を応用した Ara-C 大量静注療法、MTX 大量動注 LV 救済療法で再発後、ACNU 動注療法に変更し著効を得た症例を呈示した。治療抵抗性の全身性悪性リンパ腫再発例に対する salvage 療法としてその他にも綾部ら<sup>4)</sup>の VP-16 等の報告もあるが、化学療法に対する腫瘍細胞の感受性の変化も考えて、適切な薬剤変更が再発例に対して著効を示す場合もあることを認識すべきであると考えた。

### (Ⅳ) 結語

(1) 1981~1993年の12年間に経験した中枢神経系リンパ腫33例につき、臨床像、治療成績について検討した。

(2) 全身性悪性リンパ腫の多剤併用療法による中枢神経系リンパ腫への応用治療の効果は著明ではなかった。

(3) 血液脳関門の一時的開放後の動注化学療法が有効と思われる長期生存例

があり、多剤併用療法との併用により、治療効果の向上が期待された。

(4) 再発例に対しても積極的に適切な化学療法剤で治療を施行すべきであると考えられた。

〈文献〉

- 1) Neuwelt EA, Goldman DL, Dahlborg SA, et al: Primary CNS lymphoma treated with osmotic blood-brain barrier disruption: Prolonged survival and preservation of congenital function. J Clin Oncol 9:1580-1590,1991
- 2) 高久史麿: High dose Ara-C 療法. 癌と化学療法 13(5):1823-1828,1986
- 3) 浦部晶夫: 難治性白血病の Cytosine Arabinoside (Ara-C) 大量療法. 診断と治療 2433-2436,1984
- 4) 綾部時芳: 頻回之多剤併用療法後に再発した悪性リンパ腫に対して Etoposide 単独経口投与が著効を示した1例. 癌と化学療法 20(10):1391-1395,1993

表 1

case	age	sex	initial symp.	irradiation	chemotherapy	dead/alive	survival time
1	52	F	r-hemiparesis,aphasia	40.2Gy;WB	VEPA	D	5mos
2	56	F	headache,nausea,vomitting	41Gy;WB, 15Gy;local	VEP	D	11mos
3	57	F	headache,nausea,vomitting	40Gy;WB	(-)	D	5mos
4	45	M	headache,cons. level down	58.5Gy;WB	ACNU ia	D	10.5mos
5	49	M	r-L/E weakness,incontinence	50Gy;WB, 10Gy;local	ACNU ia	A	29.6mos
6	45	M	disorientation	50Gy;WB	MTX-LV	D	19mos
7	28	F	l-hemiparesis	35Gy;WB, 34.5, 19.5Gy;local	ACNU ia, MTX-LV	D	75mos
8	61	M	dementia	46Gy;WB	ACNU ia	D	38.7mos
9	63	F	l-hemiparesis	40.4Gy;WB	(-)	D	30mos
10	56	F	l-hemiparesis	50Gy;WB	ACNU ia	D	5.0mos
11	79	M	l-hemiparesis	50Gy;WB	(-)	D	4.1mos
12	75	M	r-hemiparesis	56Gy;WB	ACNU ia	D	15.7mos
13	60	M	convulsion	50Gy;WB	TCOMP-B	A	15.5mos
14	59	M	motor aphasia	43.2Gy;WB	TCOMP-B	A	5.5mos
15	54	M	gait disturbance	39Gy;WB,39Gy;TS,10Gy;local	(-)	D	84mos
16	72	M	gait disturbance, aphasia	25Gy;WB	(-)	D	2mos
17	59	F	headache, vomiting	50Gy;WB	ACNU ia	D	4.2mos
18	36	F	response down	50Gy;WB	TCOMP-B	A	17.4mos
19	62	F	gait disturbance	50Gy;WB (at CC)	MTX-LV	D	19mos
20	53	F	visual acuityloss	50Gy;WB	VEMP	D	8.2mos
21	72	M	headache	40Gy;WB	ACNU ia	D	1.6mos
22	79	F	response down	46Gy;WB	(-)	D	10mos
23	60	M	hepatomegaly	45Gy;WB	M-VEPA	D	9.1mos
24	6	M	morning headache, vomiting	18Gy;WB, 18Gy;local	VEDP, MTX	D	78mos
25	62	M	headche	(-)	(-)	D	2.0mos
26	78	M	response down	(-)	ACNU iv	D	2.8mos
27	66	M	dementia	39.5Gy;WB	VEMP	D	4mos
28	56	M	nausea, faint attack	50Gy;WB	COP, MTX it	D	18.3mos
29	59	M	l-hemiparesis	42Gy;WB	ACNU,MTX-LV,CHOP	A	25.1mos
30	64	M	disorientation, incontinence	40Gy;WB, 20Gy;local	CHOP	A	10.8mos
31	69	M	apraxia	50.5Gy;WB	(-)	D	8.8mos
32	58	F	l-hemiparesis	36Gy;WB	ACNU,VCR iv	D	15.7mos
33	64	F	l-hemiparesis	45.4Gy;WB	VCR,ACNU iv, 5-FU	D	11.1mos

表 2

(1) 全身性リンパ腫に対する多剤併用療法を中心とした群 (8例)

VEPA	:5mos
VEP	:11mos
VEMP	:8.2mos,4mos
M-VEPA	:9.1mos
VEDP+MTX it+high dose Ara-C	:78mos*
COP+MTX it	:18.3mos
CHOP	:10.7mos*(alive)

表 3

(2) 高浸透圧液による血液脳関門開放処置をした動注化学療法を中心とした群 (13例)

MTX-LV ia	:19mos,19mos
ACNU ia	:10.5mos,29.6mos*(alive)
	38.7mos,5.0mos,15.7mos,4.2mos
MTX-LV ia,ACNU ia	:75mos*
ACNU ia,MTX-LV ia,CHOP	:25.1mos*(alive)
TCOMP-B	:15.7mos*(alive),5.5mos*(alive)
	17.4mos*(alive)

表 4

(3) その他の化学療法を施行した群 (4例)

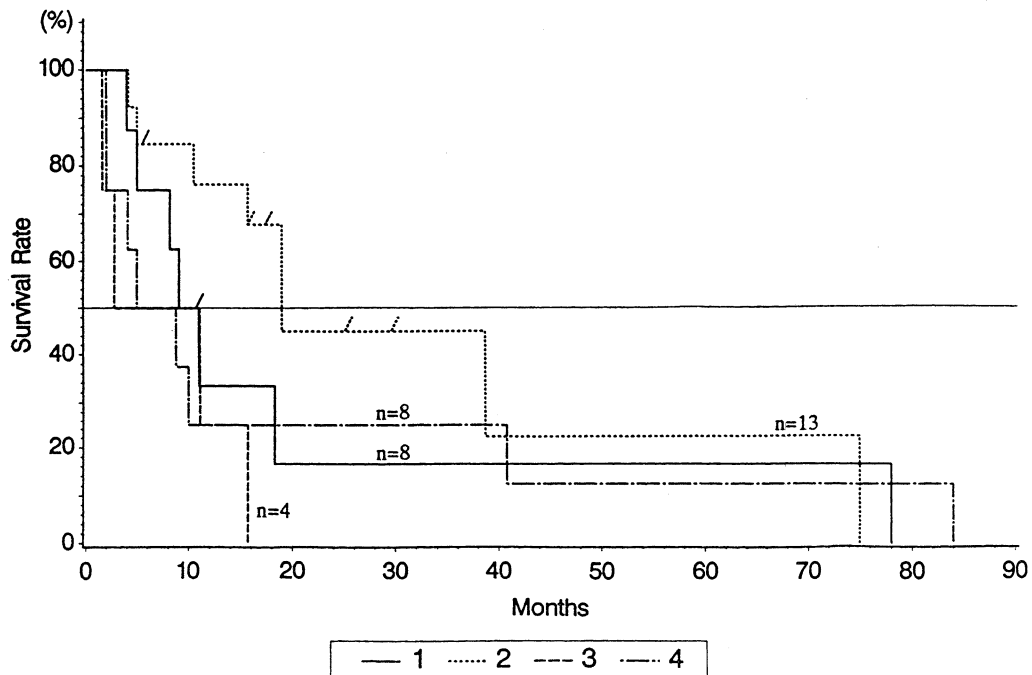
ACNU iv	:1.6mos,2.8mos
ACNUiv+VCR iv	:15.7mos
ACNU iv+VCR iv+5-FU	:11.1mos

表 5

(4) 副腎皮質ホルモンのみ施行した群 (8例)

5mos,40.8mos*,4.1mos
84mos,2mos,10mos
2mos,8.8mos

図 1





# Primary CNS Lymphomaの治療成績と方針

群馬大学 脳神経外科 甲賀英明、高橋章夫、小野伸夫  
中村 正、田村 勝、大江千廣

## 【目的と対象】

群馬大学脳神経外科での治療経験23例について、治療成績、予後因子、臨床上の問題点を調査し、治療方針を述べる、平均年齢56.6歳、男性は平均59.2歳(n=18)、女性49.7歳(n=5)。確定診断は定位的生検12例、開頭術7例、髄液細胞診3例、髄液中 $\beta_2$ microglobulinとステロイド効果で判定1例。治療方針は可能な限り定位的生検で確定診断後、全脳照射40-50Gy、tumor boost10-20Gy施行、一部に全身的化学療法や髄注を追加した。

## 【結果】

生存期間中央値11.5カ月、一年生存率48%、三年生存率26%で、15例で15カ月以下だが、60カ月以上6例存在し最長100.4カ月生存中である。性差は男性10.6カ月、女性59.9カ月、年齢では65歳未満(n=17)12.5カ月、65以上(n=6)6カ月、LSG分類組織型ではdiffuse large8.6カ月、diffuse medium12.5カ月、男性例、高齢者、diffuse large typeで転帰不良であった。照射線量は3年以上長期生存例は全例局所線量50Gy以上であったが、照射完了群は50-60カ月以上長期生存群と12カ月以下の短期群に分かれた。死因は照射野内再発による腫瘍死の他、不明または他疾患合併症死が多かった。全身化学療法施行は7例で、MEPP5例、VEMP1例、Endoxan1例で、中央値9.6カ月であった。

## 【考察】

予後因子として、年齢、性別、組織型、照射線量、合併症の有無が挙げられ、治療反応群と不応群に二分され、照射野内の再発と、合併症死が多いことが臨床上の問題点である。最近では血管床を温存し抗癌剤透過性を考慮し、照射前にまず全身化学療法施行後50-60Gyの照射を行い、さらに化学療法を3-4コース施行、症例によりMTX髄注やRadiosurgeryを考慮している。

### 編集後記

第六回ニューロ・オンコロジーの会の抄録集ができましたのでお届けいたします。第六回は最近、増加傾向のある頭蓋内悪性リンパ腫の診断と治療について多数の演題をいただき、討論されました。リンパ腫に関しては診断、治療の面でまだまだ多くの問題が残されています。しかし、多数の症例が発表され、皆様の関心の大きさと治療の困難さを痛感致しました。今回の教育講演は血液内科の押味和夫教授に“悪性リンパ腫の治療”についてと神経病理の中里洋一教授に“松果体実質腫瘍の病理”について貴重なご講演を頂き大変勉強になりました。第七回は平成6年4月9日(土)に“悪性グリオーマの治療”を主題に行なわれます。多数の先生方のご出席をお願い申し上げます。ご発表の先生方はご多忙ところ申し訳ありませんが発表内容を事務局までお送りください。

(久保長生)

第六回 ニューロ・オンコロジーの会 抄録集

(Vol. 3, No. 2, 1993)

1994年4月9日

発行 : ニューロ・オンコロジーの会

庶務幹事 : 久保長生

事務局 : 東京都新宿区河田町8-1

東京女子医科大学脳神経外科内

☎162 東京都新宿区河田町8-1

Tel 03-3353-8111

Fax 03-5269-7438