

B細胞分化過程からみた中枢神経系原発リンパ腫

Primary CNS lymphoma and B cell development

大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科

木下 学

【はじめに】

中枢神経系原発リンパ腫(PCNSL)は悪性脳腫瘍の中でもMTXをはじめとする化学療法剤に対して感受性があり、治療反応例では寛解状態を見込めると考えられている。しかし、治療のプロトコルやその管理により治療成績が大きく左右されやすい疾患である。生物学的見地からはリンパ節組織の無い中枢神経系組織において、なぜ悪性リンパ腫が発生するのかという極めて興味深い問題を内在する腫瘍でもある。

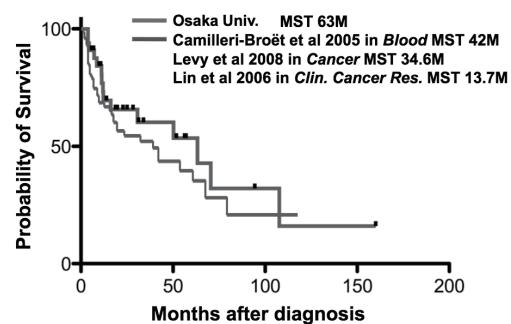
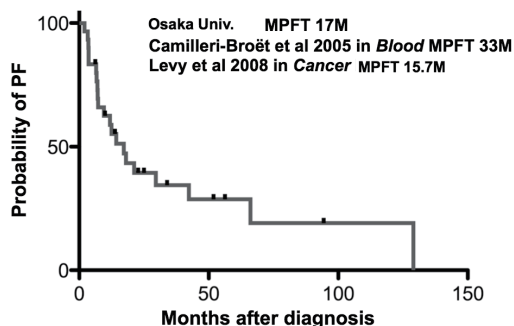
本疾患は近年の国内外における研究により生物学的特性が明らかにされつつあり、頭蓋外に発生する悪性リンパ腫との相違についても分子生物学的レベルで明らかにされつつある。これらの知見を治療法や臨床経過予測に応用する試みがなされている。

本稿では、PCNSLをその発生起源であると考えられているB細胞の分化過程と照らし合わせて考えて行くことにする。

【大量MTX急速投与方法】

当施設では1990年代後半に大量MTX急速投与方法を発表して以来¹⁾、一貫して本治療法をPCNSLに対する第一選択治療として施行してきた。これは体表面積あたり3.5gのMTXを3時間で静脈投与するものであり、従来の6時間投与と比較して有意な髄液内MTX濃度の上昇を確認できたものである¹⁾。大量MTX療法の問題点として肝腎障害や、MTX排泄遅延による汎血球減少症などの副作用があり、特に高齢者での適応は留意する必要がある。その一方で、大量MTX急速投与方法は中心静脈カテーテルなどの留置が不要であり、尿のアルカリ化などの、いくつかのポイントを確実におさえおけば、多くの症例で施行可能であり、汎用性の高い極めて有用な治療法であると考えられる。標準的には3コースの大量MTX急速投与方法後に全脳照射40Gyを追加している。

当施設では、2000年より連続33例のPCNSL患者を治療し、その内の22例で大量MTX急速投与方法を施行できた。全生存期間中央値(MOS)は63ヶ月、無再発生存期間中央値(MPFS)は17ヶ月と²⁾、MOSが13から42ヶ月である海外の報告と比較しても遜色ない治療成績であった³⁻⁵⁾。



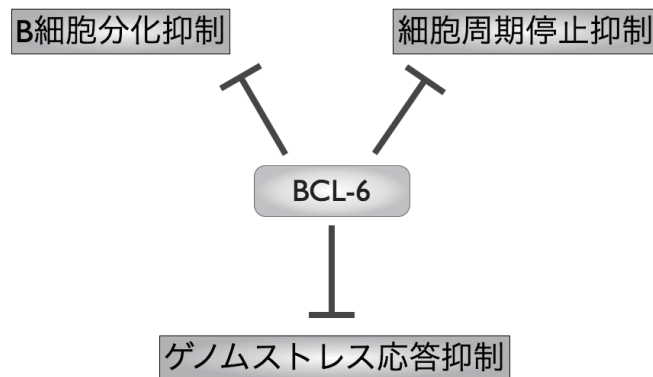
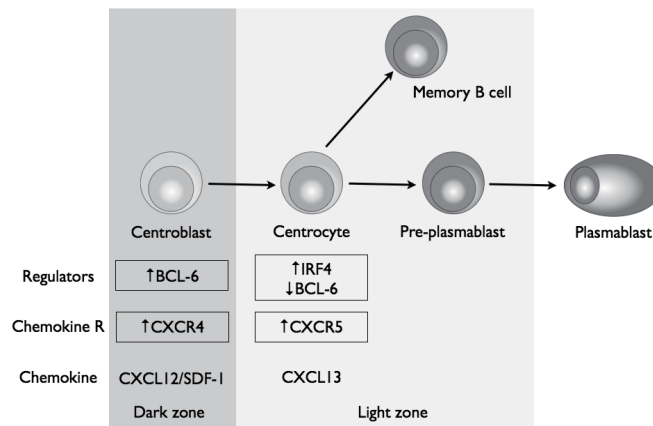
【正常B細胞の分化プロセス】

ここでPCNSLのoriginである正常B細胞の分化過程を見つめる。未熟B細胞は胚中心(germinal center)を形成し、それは細胞密度の高低よりdark zoneとlight zoneに分けられる。未熟B細胞はdark zoneからlight zoneに細胞が移動するにしたがって成熟を重ねるとされる。この細胞移動にはCXCL12/SDF-1やCXCL13などのケモカイン、そして、それに対応するCXCR4やCXCR5ケモカイン受容体が重要な役割を演じている事が知られている。Germinal centerのdark zone, light zoneの間質細胞がCXCL12やCXCL13を分泌し、それぞれのケモカインに対応する受容体を発現している未熟B細胞がケモカイングラディエントに引かれて細胞移動をされると考えられている⁶⁾。

未熟B細胞はdark zoneからlight zoneを移行する間、大掛かりな遺伝子再構成を含む細胞選択過程をたどる。つまり、dark zoneでは抗原に対する特異抗体を作成すべくゲノムDNAの大幅な変異と再構成(somatic hypermutation : SHM)が行われ、その後light zoneでクラススイッチが行われ、最終的に形質細胞やmemory B cellとして胚中心を離脱

する。このB細胞の分化過程の各ステップで特徴的な蛋白発現が引き起こされることが知られている。SHMを維持するためのBCL-6ならびにその後のクラススイッチを主導するMUM-1/IRF-4が特に重要な役割を果たしていると考えられている。BCL-6はB細胞がゲノムレベルで極めて不安定な環境であるSHMを維持し細胞死から守るために、p53を介した細胞死や細胞周期のnegative regulatorを抑制していると考えられる。その一方で、クラススイッチが開始されるとMUM-1/IRF-4がBCL-6を抑制し、それまで細胞死に対して抵抗性であった未熟B細胞は細胞死感受的になり、抗原に対して機能的なB細胞のみが選択されると考えられている。つまり、正常B細胞の分化過程においてはBCL-6とMUM-1/IRF-4の発現は排他的である⁶⁾。

このような極めて精密な機序によりB細胞の分化は制御されているが、SHMは抗体の多様性を実現するための機構であるとともに、ゲノム再構成を含む遺伝変異を“黙認”するため、大きなリスクもはらむことになる。多くのリンパ腫で遺伝子転座を認めるが、これはSHMが少なからず関与していると考えられている⁶⁾。



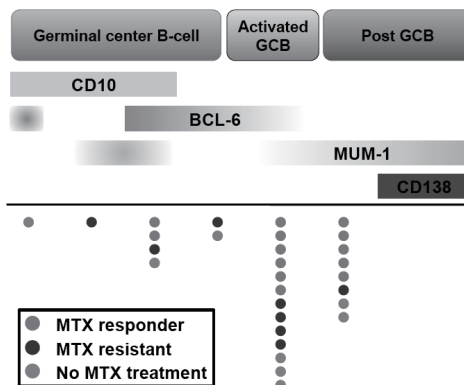
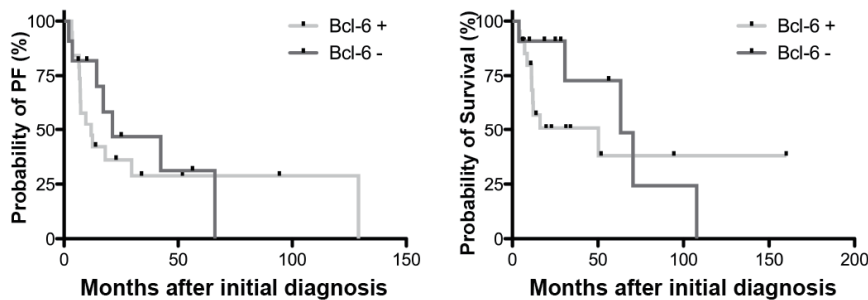
【B細胞の分化と悪性リンパ腫】

最近、B細胞の最も未分化な状態を示すとされるCD10、成熟B細胞に発現するとされるCD138を含めたCD10、BCL-6、MUM-1/IRF-4、CD138の4マーカーを用いた悪性リンパ腫の分類が提唱された⁷⁾。各マーカーの発現パターンにより germinal center B cell lymphoma (GCB) と non-germinal center B cell lymphoma (non-GCB) に分けられる。つまり、CD10やBCL-6を発現するものはGCBにMUM-1/IRF-4やCD138を発現するものはnon-GCBに、加えて、BCL-6とMUM-1/IRF-4を同時発現するものは Activated-GCBと分類される。これらの分類を用いることでPCNSL細胞がB細胞の分化過程においてどのステップから由来したものに最も近いかが予測可能である。頭蓋外に発生するDLBCLではGCBの方がnon-GCBより予後良好とされ、GCBマーカーの一つであるBCL-6の発現が予後良好因子として同定されている⁸⁾。しかしながら、注意を要するのは、これらの知見はCHOP療法を施行した患者群により得られたものであり、リツキサンを加えたCHOP-R療法では必ずしもBCL-6陽性が予後良好を示すものではない。化学療法のプロトコルの変更により、それまでに知られた予後予測因子が通用しないことをあらわす良い事例だと考えられる。WinterらによればCHOP療法にリツキサンを上乗せすることによりそれまでは予後不良とされていたBCL-6陰性群の治療成績が劇的に改善し、BCL-6の陽性群と陰性群ではPFS、OSにおいて差を認めなかったと報告されている⁹⁾。

【B細胞の分化分類のPCNSLへの応用】

これら頭蓋外DLBCLから得られた知見を踏まえて、PCNSLでもBCL-6発現状況の予後への影響が種々報告されている^{2-5,10)}。BCL-6陽性群が陰性群より予後良好であるというデータが報告されて以来^{4,5)}、当施設を含めて各施設で追試が行われているが、混沌とした結果となっている。BCL-6発現状況は予後に影響しないという報告がある一方で^{2,3)}、BCL-6陽性が予後不良を示すという報告もあり¹⁰⁾、PCNSLでのBCL-6発現状況の評価は一定しない。このことはPCNSL治療法は未だ施設間のバリエーションが大きく治療プロトコルが一定していないことに起因するのか、あるいはCHOP-R療法に見られるようにBCL-6の発現状況はMTX療法の予後予測因子とはそもそも成り得ないからなのか、今後の検討が必要である。

さらに特徴的であるのは各報告はPCNSLではBCL-6とMUM-1/IRF-4の共発現を約半数に認めている点で一致している。頭蓋外でのDLBCLではBCL-6とMUM-1/IRF-4の共発現は20%未満である。正常B細胞ではBCL-6とMUM-1/IRF-4の発現は排他的とされており、このような違いが見られる理由は不明である。また、ますます本質的な問題として、PCNSLは中枢神経系から発生するのか、それとも頭蓋外病変の頭蓋内への波及なのか未だ解決されていない。この問題はより詳細な分子生物学的検討にから明らかにされることが期待される。



【PCNSL研究のこれからの展開】

BCL-6が悪性リンパ腫ならびにPCNSLにおいて中心的な研究標的であることは変わらず、BCL-6が新規治療法の分子標的となる可能性は極めて高いと考えられる。実際、BCL-6を標的とした治療戦略が有望であるとの基礎的研究が報告されている¹¹⁾。その一方でマイクロアレイなどを用いた網羅的検索手法をPCNSLにも応用し、他臓器の悪性リンパ腫との相違を一層明らかにしていく必要があると思われる。

【文献】

- 1) 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* 1999; 91 : 221-230.
- 2) Kinoshita M, Hashimoto N, Izumoto S, et al. Immunohistological profiling by B-cell differentiation status of primary central nervous system lymphoma treated by high-dose methotrexate chemotherapy. *J Neurooncol* ; 99 : 95-101.
- 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* 2006 ; 107 : 190-196.
- 4) Levy O, Deangelis LM, Filippa DA, Panageas KS, Abrey LE. Bcl-6 predicts improved prognosis in primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 2008 ; 112 : 151-156.
- 5) Lin CH, Kuo KT, Chuang SS, et al. Comparison of the expression and prognostic significance of differentiation markers between diffuse large B-cell lymphoma of central nervous system origin and peripheral nodal origin. *Clin Cancer Res* 2006 ; 12 : 1152-1156.
- 6) Klein U, Dalla-Favera R. Germinal centres : role in B-cell physiology and malignancy. *Nat Rev Immunol* 2008 ; 8 : 22-33.
- 7) Chang CC, McClintock S, Cleveland RP, et al. Immunohistochemical expression patterns of germinal center and activation B-cell markers correlate with prognosis in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J SurgPathol* 2004 ; 28 : 464-470.
- 8) Lossos IS, Jones CD, Warnke R, et al. Expression of a single gene, BCL-6, strongly predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2001 ; 98 : 945-951.
- 9) Winter JN, Weller EA, Horning SJ, et al. Prognostic significance of Bcl-6 protein expression in DLBCL treated with CHOP or R-CHOP : a prospective correlative study. *Blood* 2006 ; 107 : 4207-4213.
- 10) Momota H, Narita Y, Maeshima AM, et al. Prognostic value of immunohistochemical profile and response to high-dose methotrexate therapy in primary CNS lymphoma. *J Neurooncol* ; 98 : 341-348.
- 11) Cerchietti LC, Lopes EC, Yang SN, et al. A purine scaffold Hsp90 inhibitor destabilizes BCL-6 and has specific antitumor activity in BCL-6-dependent B cell lymphomas. *Nat Med* 2009 ; 15 : 1369-1376.

Epstein-Barr virus陽性中枢神経系原発リンパ腫の 治療成績

Epstein-Barr virus-positive primary central nervous system B-cell lymphoma

北里大学医学部 脳神経外科

宇津木 聡、岡 秀宏、宮島 良輝、木島 千尋、
萩原 宏之、鈴木 祥生、佐藤 澄人、藤井 清孝

【はじめに】

中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する high-dose methotrexate (MTX) 治療の導入により、その治療成績は改善された¹⁾。しかし、その10%ほどの症例はMTXに反応が乏しいが、その要因は判っていない²⁾。中枢神経系に限らず悪性リンパ腫は高齢者に多く発生し、特に年齢が高くなるにつれて Epstein-Barr virus (EBV) 陽性の悪性リンパ腫の頻度が高くなる³⁾。Epstein-Barr virus (EBV) 陽性の B-cell リンパ腫は治療抵抗性であるとの報告があるが、中枢神経系原発悪性リンパ腫における EBV 陽性症例の報告自体が少なくその詳細は判っていない⁴⁾。EBV 陽性の悪性リンパ腫は、臓器移植のために強力な免疫抑制薬を使用した時や、自己免疫疾患に対するメトトレキサートを使用した場合、HIV 感染などにも多くみられる⁵⁾。これは、正常の免疫能が障害されることで、細胞障害性 T 細胞による免疫監視機構が働かなくなり B 細胞に潜伏感染していた EBV が活性化し腫瘍化するためといわれている。Oyama らは明確な免疫抑制状態をきたす基礎疾患や既往のない B 細胞性リンパ増殖性疾患が高齢者に多く、免疫不全関連リンパ腫と共通する臨床病理学的特徴を有することから加齢に伴う免疫力の低下により B 細胞の腫瘍化が起こるとし、これらを“age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorder”として報告した³⁾。この頻度は欧米では少なく、5%程度なのに対し⁶⁾、アジア諸国では8%から11.4%と多い⁷⁾。これは、EBV の幼児期の感染がアジア諸国で多いことが、その発生を多くしているといわれている⁷⁾。今回我々は、中枢神経原発悪性リンパ腫における EBV 陽性症例に治療抵抗性があるかについて検討を行った。

【対象・方法】

1995年1月から2009年3月までの期間に当院で組織学的に脳原発悪性リンパ腫の診断を行った32症例を対象とした。男性17例、女性15例、27歳から82歳、

平均60歳であった。組織診断時のパラフィン包埋切片に対し、in situ hybridization の手法を用いて、腫瘍細胞内の EBV を検出した。EBV 陽性の腫瘍細胞が全く見られなかった症例を陰性群、50%未満の腫瘍細胞が陽性であった症例を弱陽性群、50%以上の腫瘍細胞が陽性であった症例を強陽性群とした。これら陰性群、弱陽性群、強陽性群の間に median survival time の違いがあるかについて Kaplan-Meier 法を用い、有意差検定は Log-rank test を用いて検討を行った。

【結果】

EBV 陰性例が13例、弱陽性例が15例 (Fig.1)、強陽性例が4例 (Fig.2) でみられた。初治療として、放射線照射 (50Gy) のみが行われた症例が9例 (陰性群5例、弱陽性群4例)、MTX の大量化学療法と放射線照射 (50Gy) が行われた症例が20例 (陰性群6例、弱陽性群11例、強陽性群3例)、MTX 大量療法のみを行った症例が2例 (陰性群2例)、治療を行わなかった症例が1例 (強陽性群1例) であった。陰性群、弱陽性群、強陽性群の間での有意な治療法の違いはなかった。

一番多く行われた MTX の大量化学療法と放射線照射治療に対する median survival time をみると、陰性群と弱陽性群、強陽性群を合わせた群では、有意に弱陽性群、強陽性群を合わせた群で median survival time が短かった ($p < 0.05$, Log-rank test)。他の治療法では、症例の数が少ないためか治療法別による陰性群、弱陽性群、強陽性群での median survival time の有意な差はみられなかった。

また、強陽性群の4例を詳細に検討してみると、AIDS 患者が1例、SLE のため長期ステロイド服用者が1例であり、免疫抑制状態と考えられたが、他の2を含む、陰性群、弱陽性群には、免疫抑制をきたすような常用薬の服用、基礎疾患などなく、明らかな免疫抑制状態はないと考えられた。

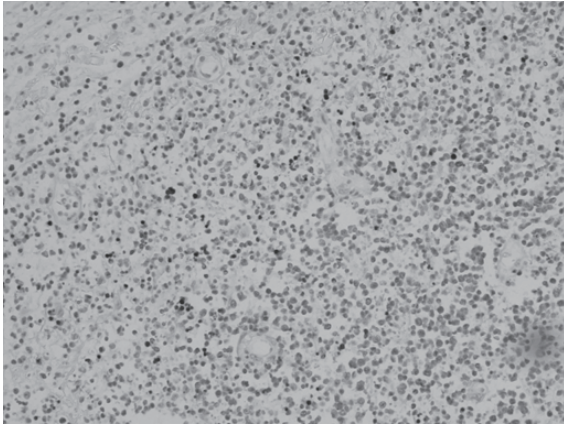


Fig.1

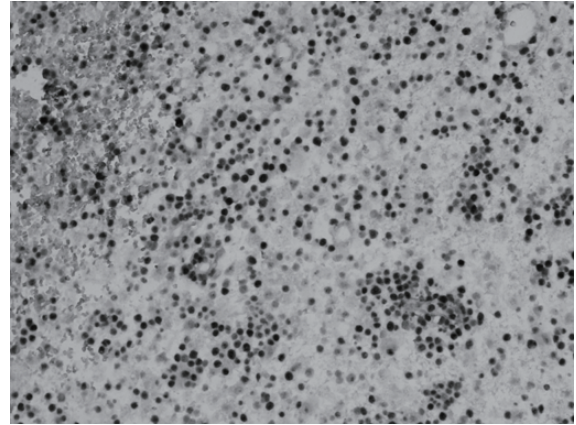


Fig.2

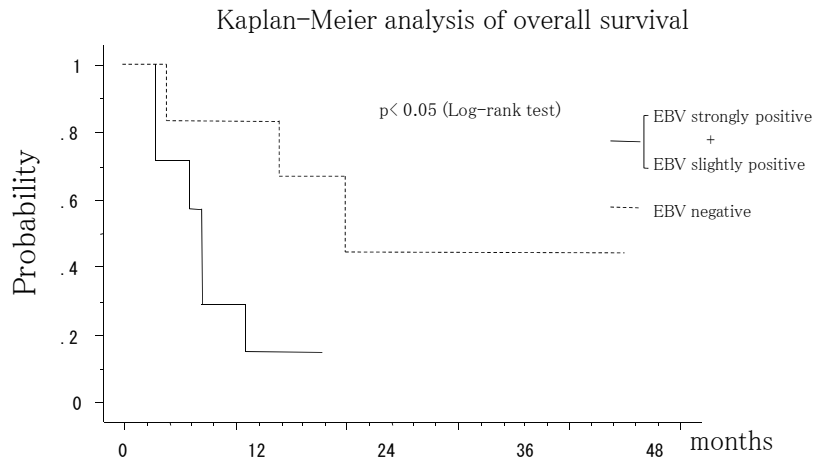


Fig.3

【考 察】

Diffuse large B cell lymphomaに関連したいろいろな予後因子の報告がある。予後不良因子として、細胞周期調節に関連するp53, p27, Cycline D3, Cycline B1, Ki-67、アポトーシスに関連するSurvivin, Bcl-2, B細胞分化に関連するCD10, CD5, FOXP1, PKC-β、接着因子であるICAM、血管新生に関連するVEGF, MMP-9、その他にもIL-10, HGFなどが報告されている⁸⁻¹²⁾。予後良好因子としては、B細胞分化に関連するBcl-6, HGAL, LMO2, CD21、接着因子であるCD44の報告がある^{13,14)}。今回の我々の検討では、high-dose MTXと放射線照射の治療に対し、EBV陽性例でmedian survival timeが悪く、陽性の中でも、強陽性の方が、弱陽性に比べよりmedian survival timeが悪かった。このことから、EBV陽性も中枢神経系原発悪性リンパ腫の予後不良因子のひとつであると考えられる。もちろん、これ等の因子は単独ではなく、複雑に関連しあっているものと考えられる。

過去にもEBV陽性の悪性リンパ腫は、EBV陰性のリンパ腫より転帰が悪いことが報告されている³⁾。その理由として、①EBNA1がUSP7と結合することで、USP7がp53に結合したユビキチンを外すこと抑制し、p53の安定化によるアポトーシス誘導を阻止する^{15,16)}、②EBV感染によりIL-10¹⁷⁾、IL-9¹⁸⁾、IGF-1¹⁹⁾の発現が誘導され、これ等がオートクラインの増殖因子として作用する、③NFκBが活性化され、細胞増殖、アポトーシスを阻害、抗癌剤耐性などが起こる²⁰⁾、等の報告があるが、まだ明確な機序は判っていない。今後、EBVがリンパ腫の転帰にどのような影響を及ぼしているかの機序の解明が待たれる。また、腫瘍細胞のどれくらいの割合がEBVに陽性であるときに、EBV陽性のリンパ腫とするかの明確な定義はない。今回我々はin situ hybridizationの手法を用いて、その陽性率を3段階に分類した。同様な治療を行っても、陽性群は陰性群に比べ有意に転帰が悪かった。また、弱

陽性群はこれらの中間の転帰であった。このことから、EBVの陽性率が高いほど転帰が悪くなる可能性が示された。このことは、感染したEBVがリンパ腫の治療に対して何らかの影響を及ぼしている事を示唆していると考えられた。

またこの事実は、EBV陽性リンパ腫に対し、リンパ腫に対する治療だけでなく、EBVに対する治療も必要であるという根拠になる。現に、ラット・モデルを用いた実験で、全脳放射線治療と高用量抗ウイルス性治療を組み合わせることで、有意に向上した生存率を示した²¹⁾。また、Roychowdhuryらは、EBV陽性PCNSLの患者に対し、zidovudineとganciclovirによる高用量抗ウイルス治療法を行いその有効性を報告している²²⁾。EBVに対する治療を行うことで、EBV陽性のリンパ腫がEBV陰性となり、治療に対する反応性が良くなったためと考えられる。中枢神経系リンパ腫に対する個別化治療を行う上でEBV陽性の存在を調べることは有用なのかもしれない。

【文献】

- 1) 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: 221-230, 1999.
- 2) Plotkin SR, Betensky RA, Hochberg FH, et al. Treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate. *Clin Cancer Res* 10: 5643-5646, 2004.
- 3) Oyama T, Yamamoto K, Asano N, et al. Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: a study of 96 patients. *Clin Cancer Res* 13: 5124-5132, 2007.
- 4) Kitai R, Matsuda K, Adachi E, et al. Epstein-Barr virus-associated primary central nervous system lymphoma in the Japanese population. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 50: 114-118, 2010.
- 5) Sierra del Rio M, Rousseau A, Soussain C, et al. Primary CNS lymphoma in immunocompetent patients. *Oncologist* 14: 526-539, 2009.
- 6) Gibson SE, His ED. Epstein-Barr virus-positive B-cell lymphoma of the elderly at a United States tertiary medical center: an uncommon aggressive lymphoma with a nongerminal center B-cell phenotype. *Human Pathology* 40: 653-661, 2009.
- 7) Park S, Lee J, Ko YH, et al. The impact of Epstein-Barr virus status on clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 110: 972-978, 2007.
- 8) Bai M, Tsanou E, Skyras A, et al. Alterations of the p53, Rb and p27 tumor suppressor pathways in diffuse large B-cell lymphomas. *Anticancer Res* 27: 2345-2352, 2007.
- 9) Barrans SL, Fenton JA, Banham A, et al. Strong expression of FOXP1 identifies a distinct subset of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) patients with poor outcome. *Blood* 104: 2933-2935, 2004.
- 10) Espinosa I, Briones J, Bordes R, et al. Membrane PKC-beta 2 protein expression predicts for poor response to chemotherapy and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Hematol* 85: 597-603, 2006.
- 11) Kawano R, Ohshima K, Karube K, et al. Prognostic significance of hepatocyte growth factor and c-MET expression in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 127: 305-307, 2004.
- 12) Ponzoni M, Ferreri AJ, Pruneri G, et al. Prognostic value of bcl-6, CD10 and CD38 immunoreactivity in stage I-II gastric lymphomas: identification of a subset of CD10 + large B-cell lymphomas with a favorable outcome. *Int J Cancer* 106: 288-291, 2003.
- 13) Jais JP, Haioun C, Molina TJ, et al. The expression of 16 genes related to the cell of origin and immune response predicts survival in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP and rituximab. *Leukemia* 22: 1917-1924, 2008.
- 14) Lossos IS, Alizadeh AA, Rajapaksa R, et al. HGAL is a novel interleukin-4-inducible gene that strongly predicts survival in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 101: 433-440, 2003.
- 15) Kennedy G, Komano J, Sugden B. Epstein-Barr virus provides a survival factor to Burkitt's lymphomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 14269-14274, 2003.
- 16) Saridakis V, Sheng Y, Sarkari F, et al. Structure of the p53 binding domain of HAUSP/USP7 bound to Epstein-Barr nuclear antigen 1 implications for EBV-mediated immortalization. *Mol Cell* 18: 25-36, 2005.
- 17) Kitagawa N, Goto M, Kurozumi K, et al. Epstein-Barr virus-encoded poly-A-RNA supports Burkitt's lymphoma growth through interleukin-10 induction. *EMBO J* 19: 6742-6750, 2000.
- 18) Yang L, Aozasa K, Oshimi K, et al. Epstein-Barr virus (EBV)-encoded RNA promotes growth of EBV-infected T cells through interleukin-9 induction. *Cancer Res* 64: 5332-5337, 2004.

- 19) Iwakiri D, Eizuru Y, Tokunaga M, et al.
Autocrine growth of Epstein-Barr virus-positive gastric carcinoma cells mediated by an Epstein-Barr virus-encoded small RNA.
Cancer Res 63: 7062-7067, 2003.
- 20) Samanta M, Iwakiri D, Kanda T, et al.
EB virus-encoded RNAs are recognized by RIG-I and activate signaling to induce type I IFN.
EMBO J 25: 4207-4214, 2006.
- 21) Snow AL, Lambert SL, Natkunam Y, et al. EBV can protect latently infected B cell lymphomas from death receptor-induced apoptosis.
J Immunol 177: 3283-3293, 2006.
- 22) Roychowdhury S, Peng R, Baiocchi RA, et al.
Experimental treatment of Epstein-Barr virus-associated primary central nervous system lymphoma. *Cancer Res* 63: 965-971, 2003.

中枢神経系悪性リンパ腫(PCNSL)に対する 大量メソトレキセート(HD-MTX)の投与回数について

Comparison of therapeutic effect by different HD-MTX administration numbers
in primary central nervous system lymphomas (PCNSL)

国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科¹⁾、東京女子医科大学 脳神経外科²⁾

沖田 典子¹⁾、成田 善孝¹⁾、宮北 康二¹⁾、大野 誠¹⁾、
相原 功輝¹⁾、丸山 隆志²⁾、村垣 善浩²⁾、嘉山 孝正¹⁾、渋井 壮一郎¹⁾

【はじめに】

中枢神経系原発悪性リンパ腫(PCNSL)は原発性脳腫瘍の3%を占め、2000年以降増加傾向である。PCNSLに対する手術治療の役割は限られており、病理診断のための生検術が行われるが、脳深部に発生するため手術的合併症が高いことが報告されている¹⁻³⁾。手術治療後に全脳放射線治療を組み合わせることで生存期間は10~18カ月と報告されてきた⁴⁻⁸⁾。照射線量を40Gy以上にしても生存期間の延長は認められず⁵⁻⁷⁾、放射線毒性が増すことが報告され^{9,10)}、生検術後の放射線治療単独での生存率の向上には限界があることが知られている。PCNSLに対しMTXを含む化学放射線治療の有用性が広く報告され、生存期間は33~39カ月と飛躍的に向上してきた¹¹⁻¹³⁾。大量MTX投与は有効な化学療法で放射線治療との併用が長期生存につながることも明らかになってきたが、白質脳症などの神経毒性の副作用も指摘されてきた^{11,12,14,15)}。また、大量MTXによる化学放射線治療を行っても、高い再発率や生存率の向上には限界があり、投与量の増量、他の抗癌剤の併用などが試みられ、CR率の向上が図られている。

さまざまな試みの中で、MTXをベースとした化学療法だけで治療を行い、神経毒性を避ける試みが用いられてきた¹⁶⁻¹⁸⁾。しかし、化学療法だけで治療する場合、投与回数に関しての一定の基準や、CR後の治療方針が依然として確立されていない。別の試みとして、従来通り放射線治療の前に化学療法を行い、化学療法でのMTXの投与量、投与回数の増量、他の抗癌剤の併用を行う試みがなされているが、一定の見解は得られていない^{11,12,14,15)}。

当院では従来有効と報告されてきたMTXによる化学療法に放射線治療を加えた治療を行ってきたが、今回MTX投与回数を3回と5回に分けて解析し、投与回数による治療効果の違いについて検討した。

【対象と方法(Table 1)】

当院では2004年から2007年までMTXによる化学療法を2週間おきに3回行い、続いて放射線治療を行ってきた。2008年からは、化学療法の回数を5回に増やすことを試みている。投与濃度は腎機能に問題ない場合、3.5g/m²から開始し、化学療法中、PDになった場合投与濃度を1g/m²ずつ増量して投与した。2004年から2007年までの3回投与群は16例で、経過観察期間中央値46.4カ月、年齢中央値61歳で、全例で化学療法3回完遂できた。化学療法中に3回投与群では効果判定がSDまでにとどまりMTX投与量は増量せずに継続できた。2008年からの5回投与群は13例で、経過観察期間中央値は21.1カ月、年齢中央値は68歳で、5回投与群の方が年齢中央値が68歳と、3回投与群の61歳より年齢が高い傾向であった。5回投与群13例中10例で化学療法を完遂できたが、2例は病状が悪化し、放射線治療へ移行し、1例は肺炎の併発で治療を中断した。5回投与群では化学療法中13例中5例でPDと判定されMTX投与量を増量し、化学療法を継続した。

Table 1

症例の内訳		3回投与群(N=16)	5回投与群(N=13)
年齢	median	61	68
	range	44~78	37~78
性別	M	9	4
	F	7	9
KPS	median	70	70
	range	30~90	40~90
病変数	単発	5	9
	多発	10	4

【結果】

1) 投与量を増量しての化学療法継続による治療結果

化学療法中に3回投与群では効果判定がSDまでにとどまりMTX投与量は増量せずに継続できた。5回投与群では化学療法中13例中5例でPDと判定されMTX投与量を増量し、化学療法を継続した。このうち5回完遂できたのは5例中3例で、2例で増量してPRとなった。PRとなった2例のうち1例は5回目に4.5g/m²に増量しPRとなった(Fig.1)。もう1例は1回投与後にPDとなり、2回目から4.5g/m²に増量しPRとなった。3例中PRが得られなかった1例は、3回投与後にPDとなり、4回、5回目を4.5g/m²に増量したがPDで放射線治療へ移行した。完遂できなかった2例中1例は増量しても化学療法に反応せず病状が悪化し、放射線治療へ移行した。残りの1例は経過中肺炎を併発し、最終的に6回投与した。この症例では4回投与後にPDとなり5回目に4.5g/m²、6回目に5.5g/m²に増量して投与を行ったがPDで放射線治療へ移行した。

2) MTX5回投与群(N=13)と

MTX3回投与群(N=16)との比較(Fig.2)

5回投与群13例の無増悪期間中央値(mPFS)は18.6カ月で、無増悪1年生存率は69.2%、無増悪2年生存率は49.5%であった。3回投与群16例のmPFSは15.6カ月で、無増悪1年生存率は62.5%、無増悪2年生存率は42.9%であった。5回投与群と3回投与群とでPFSでの統計学的有意差は得られなかった。

3) MTX5回投与完遂群(N=10)と

MTX3回投与群(N=16)との比較(Fig.3)

5回投与群のうち5回完遂できた10例のmPFSは20.9カ月で、無増悪1年生存率は80.0%、無増悪2年生存率は57.1%であった。3回投与群16例のmPFSは15.6カ月であり、5回投与完遂群と3回投与群でPFSでの統計学的有意差は得られなかったが、化学療法に反応し、5回完遂できれば、PFSが延長できる可能性が示唆された。

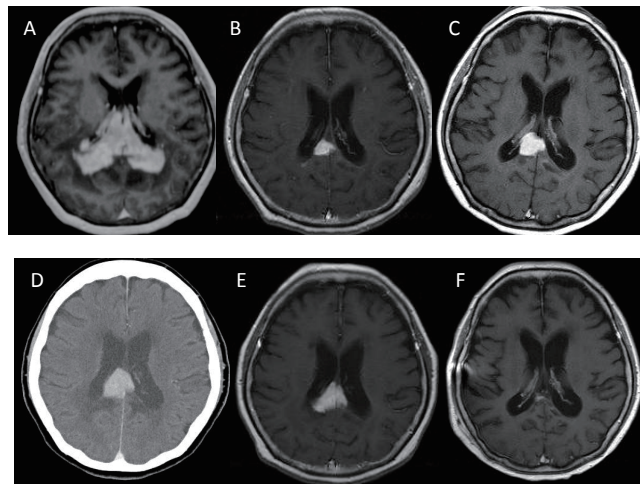


Fig.1

(A)術前 (B)2コース後 (C)3コース後 (D)4コース後 (E)5コース後 (F)放射線治療後
3.5g/m²投与で病変はいったん縮小したが徐々に増大し、5コース目から4.5g/m²に増量してPRとなった。

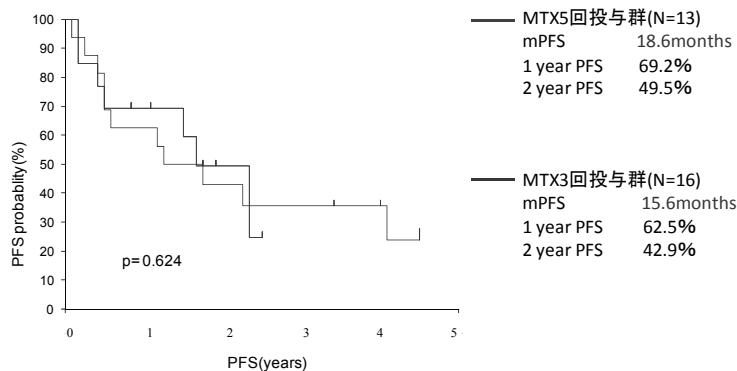


Fig.2

MTX5回投与群(N=13)とMTX3回投与群(N=16)との比較

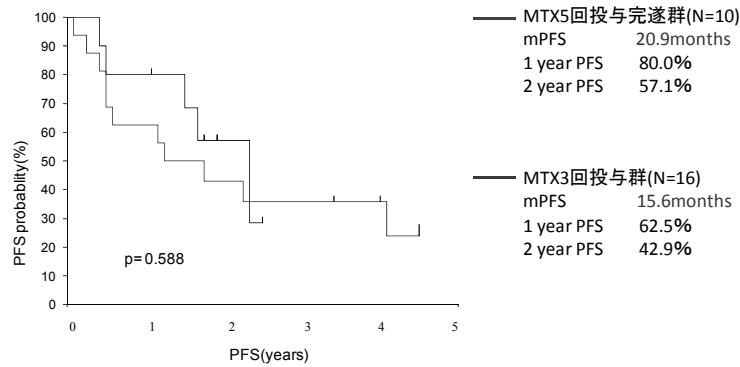


Fig.3
MTX5回投与完遂群(N=10)とMTX3回投与群(N=16)との比較

Table 2

CR率の変化	HD-MTX3回直後	HD-MTX5回直後	放射線治療直後
5回投与完遂群	30.0%	30.0%	60.0%
3回投与群	18.8%	-	56.3%

治療の結果を見てみると (Table 2)、CR率はMTX3回投与群では、3回投与直後で18.8%、放射線治療直後で56.3%であった。MTX5回投与完遂群では3回投与直後30.0%、5回投与直後で30.0%と、MTXの投与回数が増えてもCR率の変化は見られなかったが、放射線治療直後のCR率が60.0%と最終的に上昇していた。今回、MTXの投与回数を増やしてもCR率の明らかな上昇は認められなかったが、最終的に放射線治療後のPFSの延長が期待できる傾向であった。

【考 察】

過去の報告では、大量MTXと放射線治療による神経毒性を回避するために放射線照射を行わず、大量MTX投与による化学療法のみが行われたものがある (Table 3)。これらの報告では8gというきわめて大量のMTXが投与され、投与サイクル数は様々で一定の見解が得られていない¹⁶⁻¹⁸⁾。Herrlinger, Batchelorらの報告では生存期間は20カ月台、化学療法だけのCR率も50%台までで、大量に使用してもMTXの効果には限界があることも示唆されている^{16,18)}。その中でCobertらは生存期間中央値が84カ月という結果を報告している¹⁷⁾。

Cobertらによると、MTXによる化学療法だけで治療を行った場合、CR後もMTXを継続した方 (PFS 5年) が、CR後MTXを中止した場合 (PFS 2.86年) よりPFSが長いことを報告している¹⁷⁾。これらの報告から、MTXによる化学療法だけで治療をおこなう場合、適切なMTXの投与量、投与サイクル数の検討が必要であり、化学療法によりCRになった後も厳重な経過観察が必要と考えられ、CR後の治療の検討も必要であることが示されている。

これに対し、化学療法と放射線治療を併用している報告では投与濃度や、投与サイクル数、他の抗癌剤の併用など様々な試みがされてきた^{11,12,14,15)} (Table 4)。これらの報告では生存率の向上は得られてはいるが生存期間中央値は30~40カ月前後にとどまっている。また、化学療法だけで得られるCR率は8g投与による化学療法単独の報告¹⁶⁻¹⁸⁾とほぼ同程度であるが、放射線治療後の最終的なCR率は80~90%台で化学療法単独よりも高いことがうかがえた。当院での検討でも、CR率は化学療法後よりも放射線治療直後に最終的に上昇していた。

Watanabeらの報告では、MTX後にCRになった方がPFSの長期化が期待できること示されている。この報

告ではCRが得られなかった場合のmPFSが28カ月なのに対し、CRになった場合の無増悪3年生存率は70%を超えており、まず化学療法によりCRを目指すことの重要性が示唆されている¹⁹⁾。当院ではMTXの投与回数を3回から5回に増やしても明らかなCR率の上昇は認められなかったが、検討した5回投与群の症例数が限られており、いかに化学療法でCR率を上げていくかさなる検討が必要と考えられた。

今後、化学療法についてMTXの投与量や投与サイクル数の最適化、他の併用薬の検討が必要であると考えられた。また、化学療法のみで治療する場合の問題としてCR後の治療の検討が挙げられ、化学療法と放射線治療を併用する場合は、化学療法でできるだけCRに持っていくことが治療効果を上げていくうえで重要であると考えられた。

Table3 化学療法単独

studies	treatment	mPFS(mo)	mOS(mo)	CR(%)
Cobert(2009)	HD-MTX(8g/m ² × average 11 cycles)	37.7	84	58%
Herrlinger(2002)	HD-MTX(8g/m ² × 6 cycles)	10	25	29.7%
Batchelor(2003)	HD-MTX(8g/m ² × 6 cycles)	12.8	23	52%

Table4 化学療法と放射線治療の併用

studies	treatment	mPFS(mo)	mOS(mo)	CR(%)
Glass(1994)	HD-MTX(3.5g/m ² × 1~6 cycles + WBRT)	32	33	Cx後 56% RT後 92%
Hiraga(1999)	HD-MTX(100mg/kg × 2~3 cycles + WBRT)	35.2	39.3	Cx後 10.7% RT後 82.1%
Abrey(2000)	HD-MTX(3.5g/m ² × 5 cycles + PCB + VCR + WBRT + HD-Ara-C)	35+	60	Cx後 56% RT後 87%
DeAngelis(2002)	HD-MTX(2.5g/m ² × 5 cycles + PCB + VCR + WBRT + HD-Ara-C)	24	37	Cx後 58%

【結論】

初発中枢神経系原発悪性リンパ腫の初期治療ではHD-MTXが有用であることが知られているが、投与回数を5回まで行うことで最終的なCR率を上げ無増悪期間が延長する可能性が示唆された。今回、経過観察期間が5回投与群の方が3回投与群より短く、症例数も限られており、今後5回投与群に関して症例数を追加し、長期的な経過観察が必要と考えられた。

【文献】

- 1) Bernstein M, Parrent AG. Complications of CT-guided stereotactic biopsy of intra-axial brain lesions. J Neurosurg 1994; 81 (2) : 165-8.
- 2) Rajshekhar V, Chandy MJ. Computerized tomography-guided stereotactic surgery for brainstem masses: a risk-benefit analysis in 71 patients. J Neurosurg 1995; 82 (6) : 976-81.

- 3) Yamada K, Goto S, Kochi M, Ushio Y. Stereotactic biopsy for multifocal, diffuse, and deep-seated brain tumors using Leksell's system. *J Clin Neurosci* 2004; 11 (3) : 263-7.
- 4) Deangelis LM. Current management of primary central nervous system lymphoma. *Oncology (Williston Park)* 1995; 9 (1) : 63-71 ; discussion 71, 75-6, 78.
- 5) Hayakawa T, Takakura K, Abe H, Yoshimoto T, Tanaka R, Sugita K, et al. Primary central nervous system lymphoma in Japan--a retrospective, co-operative study by CNS-Lymphoma Study Group in Japan. *J Neurooncol* 1994; 19 (3) : 197-215.
- 6) Jellinger KA, Paulus W. Primary central nervous system lymphomas--an update. *J Cancer Res Clin Oncol* 1992; 119 (1) : 7-27.
- 7) Nelson DF. Radiotherapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *J Neurooncol* 1999; 43 (3) : 241-7.
- 8) Nelson DF, Martz KL, Bonner H, Nelson JS, Newall J, Kerman HD, 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 Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23 (1) : 9-17.
- 9) Blay JY, Bouhour D, Carrie C, Bouffet E, Brunat-Mentigny M, Philip T, et al. The C5R protocol : a regimen of high-dose chemotherapy and radiotherapy in primary cerebral non-Hodgkin's lymphoma of patients with no known cause of immunosuppression. *Blood* 1995; 86 (8) : 2922-9.
- 10) Fine HA. Treatment of primary central nervous system lymphoma : still more questions than answers. *Blood* 1995; 86 (8) : 2873-5.
- 11) Glass J, Gruber ML, Cher L, Hochberg FH. Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary central nervous system lymphoma : long-term outcome. *J Neurosurg* 1994; 81 (2) : 188-95.
- 12) Hiraga S, Arita N, Ohnishi T, Kohmura E, Yamamoto K, Oku Y, 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* 1999; 91 (2) : 221-30.
- 13) O'Brien P, Roos D, Pratt G, Liew K, Barton M, Poulsen M, et al. Phase II multicenter study of brief single-agent methotrexate followed by irradiation in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2000; 18 (3) : 519-26.
- 14) Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM. Treatment for primary CNS lymphoma : the next step. *J Clin Oncol* 2000; 18 (17) : 3144-50.
- 15) DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, Fisher B, Schultz CJ. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma : Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol* 2002; 20 (24) : 4643-8.
- 16) Batchelor T, Carson K, O'Neill A, Grossman SA, Alavi J, New P, et al. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy : a report of NABTT 96-07. *J Clin Oncol* 2003; 21 (6) : 1044-9.
- 17) Cobert J, Hochberg E, Woldenberg N, Hochberg F. Monotherapy with methotrexate for primary central nervous lymphoma has single agent activity in the absence of radiotherapy : a single institution cohort. *J Neurooncol* 2010; 98 (3) : 385-93.
- 18) Herrlinger U, Schabet M, Brugger W, Kortmann RD, Kuker W, Deckert M, et al. German Cancer Society Neuro-Oncology Working Group NOA-03 multicenter trial of single-agent high-dose methotrexate for primary central nervous system lymphoma. *Ann Neurol* 2002; 51 (2) : 247-52.
- 19) Watanabe T, Katayama Y, Yoshino A, Komine C, Yokoyama T, Fukushima T. Long-term remission of primary central nervous system lymphoma by intensified methotrexate chemotherapy. *J Neurooncol* 2003; 63 (1) : 87-95.

高齢者の原発性中枢神経系リンパ腫に対する 非照射・中等量MTXレジメン

A Nonradiation-Containing, Intermediate-Dose Methotrexate Regimen
for Elderly Patients With Primary Central Nervous System Lymphoma

筑波大学 血液内科¹⁾、脳神経外科²⁾

大越 靖¹⁾、高野 晋吾²⁾、田岡 謙一¹⁾、
長谷川 雄一¹⁾、坂本 規影²⁾、千葉 滋¹⁾、松村 明²⁾

【Introduction】

高齢者の中枢神経原発悪性リンパ(PCNSL)に対する治療成績は不良で、確立された治療プロトコルも存在しないが、化学療法と全脳照射の併用療法では遅発性神経障害が高頻度(19-83%)に生じ、著しいADL低下を来し得る。また大量メソトレキセート(MTX)は、高齢者において高度の骨髄抑制、腎障害、粘膜障害、長期入院をもたらす懸念がある。2003年EORTCから60歳以上のPCNSLに対し、MTXを減量した非照射レジメンの良好な成績が報告され(Hoang-Xuan, et al. JCO, 2003)、我々はこの報告を参考に同様のレジメンによる治療を2005年1月からclinical practiceとして行ってきた。その結果を後方視的に解析したのでここに報告する。

【Patients and Methods】

筑波大学附属病院で2005年1月～2010年8月までに、高齢者PCNSL用プロトコルで治療された、初発のdiffuse large B-Cell Lymphoma in the CNS (WHO classification ver. 4)を後方視的に解析した。60歳以上を本プロトコルの対象としたが、55歳から60歳でPS不良の症例も本プロトコルで治療したので、合わせて解析した。経過中PDとなった症例はsalvage療法などに移行した。

治療プロトコルは以下のinduction chemotherapy(寛解導入療法)を行い、これでPR以上となった症例にはmaintenance chemotherapy(維持療法)を行った。

Primary CNS Lymphoma for the elderly

Induction Chemotherapy

- MTX 1 g/m² days 1, 10, 20
- MCNU 40 mg/m² day 1
- Procarbazine 60 mg/m² days 1-7
- mPSL 120 mg/m² days 1-20 every other day
60 mg/m² days 21-45 every other day
- Intrathecal MTX 15 mg + Ara-C 40 mg days 1, 5, 10, 15

Primary CNS Lymphoma for the elderly

Maintenance Chemotherapy

- MTX 1 g/m² day 1
- MCNU 40 mg/m² day 1
- Procarbazine 60 mg/m² days 1-7
- Intrathecal MTX 15 mg + Ara-C 40 mg day 1

5 cycles every 6 weeks

【Results】

20の症例があり、年齢中央値は67歳、男性13名、女性7名であった。眼球内浸潤や髄膜浸潤を伴った例は認めず、また全症例でHIV抗体は陰性であった。寛解導入療法後、全例でPR以上が得られ、維持療法を行った。維持療法は15例が完遂し、3例が維持療法中に再発、2例が現在維持療法を施行中である。

Kaplan-Meier法による生存分析を右に示す。PFSに示される通り、比較的早期から再発を認めるが、推定されるPFS中央値は21カ月、OS中央値は36カ月と比較的良好な成績と考えられた。

寛解導入療法前後の認知障害の改善について、CTCAE grade相当で評価した。全例で認知障害の改善を認めた。今回のプロトコルでは治療後のQOLの改善についても注目した。維持療法を終了し比較的長期間観察した症例1から17までの、再発までのBarthal indexの推移を以下に示す。Barthal indexは運動機能とADLの評価法で、脳梗塞後リハビリテーションを行う際の機能評価に用いられる。寛解導入療法後、

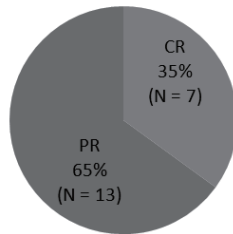
ADLが低下していた全症例で急速な改善を認め、再発を来すまでADLは低下しなかった。非照射レジメンを用いたことで良好なQOLが保たれたと考えられた。

寛解導入療法によるgrade3以上の有害事象を以下に示す。好中球減少が最も高頻度で、うち一人がgrade3の肺炎を発症した。次に血小板減少を高頻度に認めた。治療開始直後一過性に認知機能が低下する症例が4例20%で認められたが、意識障害が48日間続いた1例を除いて、すべて3日以内に回復した。MTXやステロイドの影響が考えられた。消化管障害を2例に認め、1例は大腸憩室からの出血、1例は大腸憩室炎が原因と考えられるS状結腸穿孔であった。維持療法中の有害事象は軽微であり、概ね約4日間の入院で行うことができ、6週間の治療間隔の多くを患者は病院外で過ごすことができた。

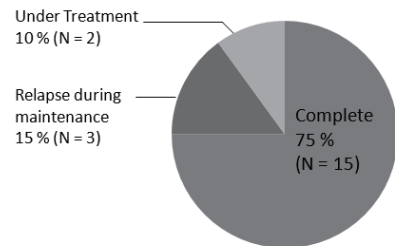
再発例の治療は主治医判断としたが、以下の表のような治療が選択された。

Patient Characteristics	
Characteristics	N = 20
Age (years)	
median	67
range	58-78
Sex	
Male	13
Female	7
Histology	
DLBCL	20
Meningeal involvement	0
Ocular involvement	0

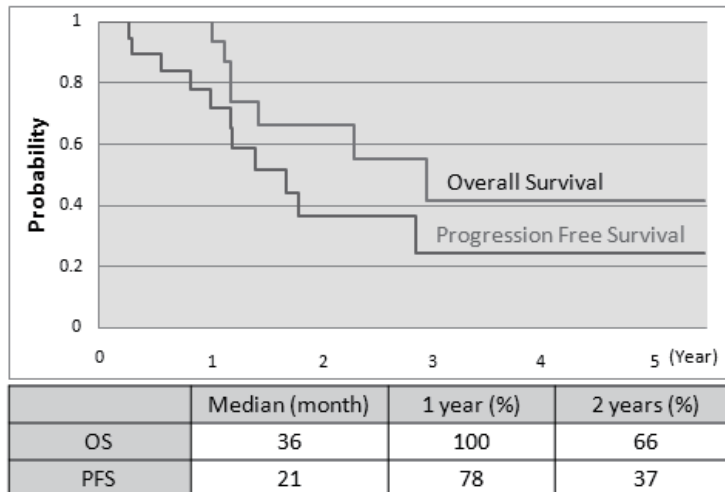
Response after Induction Therapy



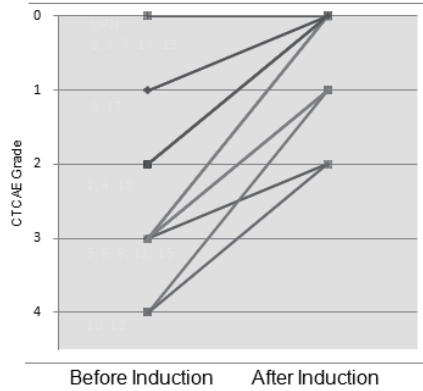
Maintenance Therapy



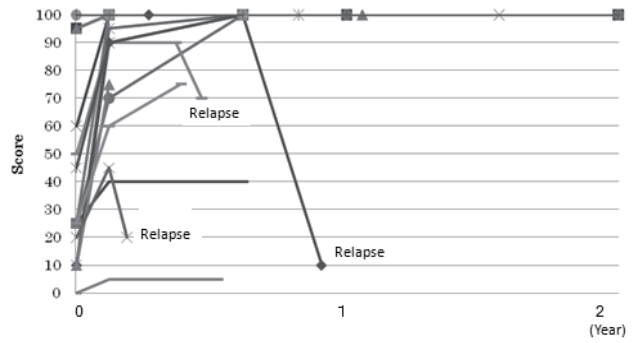
Survival Curve



Changes in Cognitive Disturbance



Barthal Index



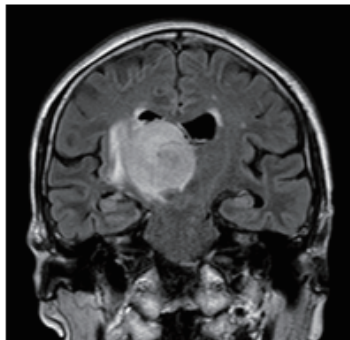
Representative Case

UPN 17 78 M

Gait disturbance, abnormal behavior, Lt hemiparesis

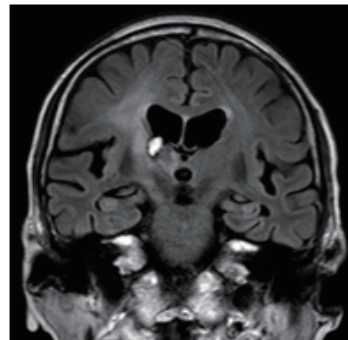
JCS 1-1

B. I. 27

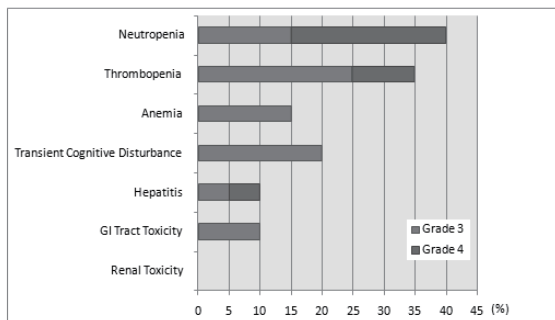


JCS 0

B. I. 60



Severe Acute Toxicities during the Induction Therapy (CTCAE ver. 3.0, n=20)



Treatment After Relapse

Treatment	Patient Number
Chemotherapy	6*
Chemotherapy→WBRT	1
WBRT	0
Palliation, others	3
Total	10

* includes 2 patients with systemic (extracranial) relapse

【Discussion】

高齢者PCNSLに対する、非照射・化学療法のための治療レジメンの報告は、検索範囲内で6つあり概要を以下に示す。参考にしたHoang-XuanによるEORTCからの報告と、今回の報告を下2段に示す。EORTCや本報告の特徴として、MTX全身投与の一回量・総量が少なく、一方MTXの髄注総量は他の研究に比べ多くなっている。本報告は他と同等のOSを示し、PFSも同等またはそれ以上であった。MTX髄注が、MTX全身投与を補ったかどうかについては今後の検討が必要であるが、いずれにせよ高齢者PCNSLにおいては、MTX全身投与量を減量できる可能性があることを、EORTCの報告に引き続き示す結果となった。

いずれの報告でも治療に伴うdementia発症は低頻度であったが、Abreyらの報告では化学療法に全脳照射を併用した結果も報告されている。それによると

非照射の場合、dementia発症が5%であったのに対し、同じ化学療法に全脳照射45Gyを追加した場合、83%と高頻度で発現しており、高齢者における化学療法+全脳照射の遅発性白質脳症の危険性が示唆された。今回の症例でも、症例9は維持療法2コース後に再発し、化学療法後45Gyの全脳照射、さらに局所に14.4Gyのブーストを行い、CRを得たが、その後進行性の白質脳症から呼吸不全となり、照射開始後115日目に死亡した。

我々の報告は、EORTCからの報告に比較してPFS、OSが長く、dementiaが低頻度であったが、本報告は単施設の後方視的解析であり、一方EORTCからのものは多施設前向き研究なので単純に比較はできない。実際、本報告では症例数も少なく年齢中央値も5歳若い。その他にMTX薬物動態の人種差や、CCNUではなくMCNUを使用した影響なども考えられた。

Study	No of Pt	Median age (years)	Initial Treatment	PFS, median (months)	OS, median (months)	Dementia (%)	Systemic MTX total (g/m ²)	IT-MTX, total (mg/body)
Freilich 1996	13	74	MTX 1-3.5 g/m ² + IT + PCZ +/- VCR/TTP/AraC	-	30.5	0	4-17.5	60-72
Ng 2000	10	72.5	MTX 8g/m ²	18	36	0	41.5	0
Abrey 2000	22	70	MTX 3.5g/m ² + IT + PCZ + VCR	-	33	5	17.5	60
	12	67	+ RTX 45Gy	-	32	83	17.5	60
McAllister 2000	38	>60	IA MTX 5g/m ² + CPA + VP-16 + PCZ + Dexamethasone	18.0	16.3	0	60	0
Illerhaus 2009	30	70	MTX 3 g/m ² + CCNU + PCZ	5.9	15.4	6.7	27	0
Hoang-Xuan 2003	50	72	MTX 1g/m ² + IT + CCNU + PCZ + mPSL	6.8	14.3	8	8	135
Present Study	20	67	MTX 1g/m ² + IT + MCNU + PCZ + mPSL	21	36	0	8	135

【Conclusion】

非照射・中等量MTXを用いたEORTCの報告を参照し、同様の治療が日本人でも有用か後方視的に検討した。海外の高齢者に対する非照射レジメンと比較して同等の成績を得ることができ、有害事象の発症は少なかった。治療関連の遅発性神経障害を認めず、

維持療法の入院も短期間で、良好なQOLを保つことができた。

近年PCNSLに対するリツキシマブやテモゾロミドの役割が模索されている。現在我々は、今回のプロトコルにリツキシマブを併用する前向き試験を計画中である。