中枢神経原発悪性リンパ腫 (PCNSL) に対する RMPV (リツキシマブ, メトトレキサート, プロカルバジン, ビンクリスチン) 療法の治療成績—期待と課題—

チャリセ ルシュン, 大岡 史治, 平野 雅規, 棚橋 邦明, 若林 俊彦

名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科

Treatment of Primary CNS Lymphoma with RMPV (Rituximab, Methotrexate, Procarbazine, Vincristine) Therapy : Challenges and Prospects

Lushun Chalise, M.D, Fumiharu Ohka, M.D., Ph.D., Masaki Hirano, M.D., Kuniaki Tanahashi, M.D., Ph.D., and Toshihiko Wakabayashi, M.D., Ph.D.

Department of Neurosurgery, Nagoya University School of Medicine

Combination of systemic administration of high dose methotrexate (HD-MTX) and whole brain radiation therapy (WBRT) has widely been used as the standard treatment modality for primary CNS lymphoma (PCNSL). In this study, we retrospectively analyzed newly diagnosed PCNSL cases treated with different regimens at our institute. First, by comparing the results of our historical data of DeVIC (dexamethasone, etoposide, ifosfamide, carboplatin)/WBRT and HD-MTX/WBRT, we evaluated their strengths and limitations. We then compared the results of RMPV (rituximab, methotrexate, procarbazine, vincristine)/reduce dose WBRT (rd-WBRT) therapy to the historical regimens to examine if RMPV therapy could overcome the drawbacks of the past regimens. We report here our experience with RMPV therapy from Nagoya University where our Department of Neurosurgery carries out all neuro-oncologic duties including systemic chemotherapy.

DeVIC group had a higher response rate compared to HD-MTX group (DeVIC 95%, HD-MTX 50%). One year overall and progression free survival was also longer in DeVIC group. These results highlighted the need to improve the initial response as a major issue to be resolved in HD-MTX therapy. On the other hand, RMPV therapy achieved a much better response (complete remission 86%) with induction chemotherapy alone. One year and two year overall survival after RMPV therapy was 100% and 75% respectively. Moreover, incidence of leukoencephalopathy was lower in RMPV patients, where rd-WBRT of 23.4 Gy was administered, compared to HD-MTX group with WBRT of 40 Gy. There was one case of treatment limiting toxicity in the RMPV group where treatment was discontinued after severe gastro-intestinal hemorrhage. Although RMPV therapy caused more adverse events than HD-MTX in general, there was no significant difference between grade 4 neutropenia requiring G-CSF administration (RMPV 28%, HD-MTX 7.1%, $p=0.186$).

Our results show that RMPV could overcome the drawbacks of HD-MTX monotherapy. These results are one of the first reports of newly diagnosed PCNSL treated with RMPV/rd-WBRT in a Japanese population. These promising results require further investigation preferably with a prospective trial carried out in an institution with the capacity to properly manage the possible adverse events.

(Received March 23, 2017 ; accepted September 11, 2017)

Key words : lymphoma, chemotherapy, reduced dose WBRT, neurotoxicity, RMPV therapy

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 27 : 29-36, 2018

連絡先: チャリセ ルシュン, 〒 466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65 名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科

Address reprint requests to : Lushun Chalise, M.D., Department of Neurosurgery, Nagoya University School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya-shi, Aichi 466-8550, Japan

はじめに

中枢神経原発悪性リンパ腫 (primary central nervous system lymphoma: PCNSL) の治療法は、放射線治療中心の治療法から化学療法中心の治療法へ変化しつつある。全脳照射 (whole brain radiation therapy: WBRT) 単独による生存期間は 10~20 カ月程度であったが⁹⁾¹⁶⁾、その後化学療法の併用によって生存期間は大幅に改善した。特に大量メトトレキサート (HD-MTX) を放射線治療と併用することで著明に生存期間が延長したことから (生存期間中央値は 32~56 カ月)、HD-MTX と放射線治療の併用療法が現在の標準治療法とされている⁶⁾¹⁰⁾¹⁷⁾。一方で、HD-MTX 療法と WBRT の併用により、治療関連白質脳症が多くみられることも報告されており¹²⁾、今後の課題と考えられている。HD-MTX 単独療法も試みられているが、その明白な有効性は証明されておらず、むしろ無増悪生存期間が短くなる可能性が示唆されている²⁾²¹⁾。HD-MTX 単独療法のみでは放射線治療を減量できるほどの十分な治療強度を得られるとは考えにくい。ため、HD-MTX に他の薬剤を併用することで化学療法を強化し、放射線照射量を減らす治療法の確立が試みられている。PCNSL は近年全身性リンパ腫の中枢神経系病変として認識されつつあることから¹³⁾、全身化学療法を強化する流れが加速している¹⁴⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。HD-MTX との併用薬として抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブが特に注目されており、その併用によって優れた成績が得られている¹¹⁾¹⁴⁾。HD-MTX とリツキシマブを中心とした多剤併用全身化学療法は、従来の治療法と比べて PCNSL の生存率を改善し、かつ強力な化学療法に懸念される有害事象も許容範囲内であることが報告されている¹⁴⁾¹⁸⁾²⁰⁾。

当施設では、PCNSL に対して 2002~2010 年まで DeVIC (デキサメタゾン、エトポシド、イフォスファミド、カルボプラチン)/WBRT (40 Gy) 併用療法 (以下 DeVIC 療法)、2010 年より HD-MTX 単独/WBRT (40 Gy) 併用療法 (以下 HD-MTX 療法) を行ってきたが、現在の標準治療法である HD-MTX 療法の問題点も認識されるようになってきたため、2014 年より減量全脳照射 (rd-WBRT) 併用 RMPV 療法 (リツキシマブ、HD-MTX、プロカルバジン、ビンクリスチン) を行っている。RMPV 療法後は通常より減量した全脳照射 (23.4 Gy) を行い、照射後は大量シタラビン (Ara-C) 維持療法を行っている。本邦での RMPV 療法の治療成績はこれまで報告されていない。当施設では脳神経外科が主体となって DeVIC 療法、HD-MTX 療法と RMPV 療法に取り組んできた。

単施設で行ってきた各治療成績を比較することで、RMPV 療法の有効性について考察する。

方 法

① 患者背景

当院にて 2002 年 1 月 1 日~2016 年 3 月 31 日までに治療を導入した初発 PCNSL 症例を後方視的に解析した。2002~2010 年まで 21 例に DeVIC 療法、2010 年~2013 年 6 月まで 14 例に HD-MTX 療法を施行した。また 2013 年 7 月~2016 年 8 月まで 7 例に RMPV 療法を行った。全例名古屋大学医学部附属病院で初発 PCNSL に対して導入療法を行った免疫正常患者であり、いずれも連続症例であった。PCNSL の診断は、WHO のガイドラインに基づいて手術検体の病理診断によって行われた。眼窩内リンパ腫 (intraocular lymphoma: IOL) と病理学的に診断され、経過中に頭蓋内病変が出現した症例については頭蓋内病変の生検術は行わなかった。治療前 Karnofsky Performance Status (KPS) スコアは主治医によって判定された。

本研究は名古屋大学倫理委員会 (IRB) にて承認され、施行した研究である。

② 治療レジメン

全例に対して十分な治療説明を行い同意を得たうえで、以下のプロトコールに基づき治療を行った。

DeVIC 療法は Day 1~3 にデキサメタゾン 40 mg/day、エトポシド 100 mg/m²、イフォスファミド 1,500 mg/m² および初日のみカルボプラチン 300 mg/m² のレジメンを 4 週間で 1 クールとして施行した¹⁵⁾。DeVIC 療法では 2 クールの初期化学療法後、全脳照射 WBRT 40 Gy を施行している。全脳照射後残存腫瘍を認めた場合は、主治医判断によって 10~20 Gy のブースト照射が追加された。放射線治療後に完全寛解が得られた症例に対してはさらに 4~6 クールの DeVIC 療法を施行した。HD-MTX 療法では 3.5 g/m² のメトトレキサート (MTX) 静注治療を 5 クール行い、その後全脳照射 (40 Gy) を施行した。RMPV 療法では Day 1 にリツキシマブ 375 mg/m²、Day 2 に MTX 3.5 g/m²/2h、ビンクリスチン 1.4 mg/m² を静脈注射、奇数クール時は Day 1~7 にプロカルバジン 100 mg/m² を経口投与し、以上を 5 クール導入療法として施行した。その後減量全脳照射 (rd-WBRT) 23.4 Gy を行った後、HD-Ara-C (Day 1~2 にシタラビン 3 g/m² 静脈注射) 地固め療法を施行した (Fig. 1)。

いずれの治療時も白血球減少や好中球減少時 (白血球

Fig. 1 RMPV Chemotherapy regimen

Adopted from Morris, JCO 2013 Phase II trial, RMPV followed by rd-WBRT (23.4 Gy) and 2 courses of cytarabine¹³⁾.

1,000/ μ l 未満, 好中球 500/ μ l 未満) は白血球数が 5,000/ μ l 以上になるまで顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) を投与した。主治医判断により必要に応じて赤血球および血小板輸血も施行した。Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v4.0) グレード 3 以上の有害事象の場合は全身状態が改善するまで次の治療を延期した。

③ 治療効果および有害事象の評価

治療効果は MRI 画像によって評価した。頭部 MRI は International Primary CNS Lymphoma Study Group (IPCG) の基準に基づき、化学療法前、化学療法終了後 2 週間以内および放射線療法終了後 1 週間以内に施行した。Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) に基づき、治療効果は画像評価によって完全寛解 (CR), 部分寛解 (PR), 不変 (SD) と病状進行 (PD) に分類した。奏効率 (response rate) は CR+PR と定義し, PD は初期反応後の再発, 進行あるいは死亡 (いかなる原因も含む) と定義した。再発や進行は MRI 上の造影病変の増大や再出現と定義した。有害事象は CTCAE v4.0 に基づいて分類した。

④ 遅発性神経毒性

治療後患者全例に対して、定期的に頭部 MRI にて画像評価を行った。治療開始後 1 年経過した時点、あるいは最終フォローアップ時直近の MRI 検査結果によって脳萎縮や白質病変を評価した。白質病変は CTCAE v4.0 神経系障害 (leukoencephalopathy) グレードに基づいて評価した。認知機能低下に関しては治療開始後 1 年経過した時点でのカルテ記載に基づき、CTCAE v4.0 のグレード分類を用いて評価した。

⑤ 統計学的解析

全生存期間 (OS) および無増悪生存期間 (PFS) を Kaplan-Meier 法によって算出した。OS は診断日より死亡あるいは最終フォローアップ日までとして計算した。PFS は診断日より腫瘍増大あるいは再発の日までとして計算した。統計解析は統計ソフト R ver. 3.2.2 を使用した。

結 果

① 患者背景および化学療法の有効性の比較

当院で治療した PCNSL 患者の主な患者背景および治療奏効率を Table 1 に示す。診断時年齢の中央値は DeVIC 療法, HD-MTX 療法, および RMPV 療法でそれぞれ 60.5 歳, 67 歳, 63 歳であり, 全治療群で 60 歳以上であった。診断時の全身状態 (Karnofsky performance status: KPS) の中央値は DeVIC 療法, HD-MTX 療法, RMPV 療法でそれぞれ 80, 90, 90 であり, 3 群とも比較的良好な KPS の症例が多かった。

初期治療後の CR 率は, DeVIC 療法群 21 例中 13 例 (61.9%) と比較して, HD-MTX 療法群では 14 例中 3 例 (21.3%) と有意に少なかった ($p=0.0185$)。PR を含めた奏効率 (CR+PR) についても HD-MTX 療法群 (50%) では DeVIC 療法群 (95%) と比較して有意に低かった ($p=0.0018$)。一方 RMPV 療法群では初期治療後 7 例中 6 例に CR が得られ (85.7%), いずれの治療と比較しても高い奏効率を示した。同様に, 初期化学療法後に放射線治療を行った時点での奏効率は, DeVIC 療法群では 80.9% であり, HD-MTX 療法群の 64.3% と比べ統計学的に有意ではないものの, 高い傾向にあった ($p=0.269$)。RMPV 療法群では, 化学療法と放射線治療後には全例にて CR が得られた。

Table 1 Clinical characteristics of patients treated at Nagoya University Hospital

Parameters	DeVIC	HD-MTX	RMPV
Number of patients	21	14	7
Median Age	60.5 (range 19-79)	67 (range 49-78)	63 (range 44-73)
Median KPS at diagnosis	80 (range 40-100)	90 (range 60-100)	90 (range 60-100)
Response to chemotherapy only			
CR	13 (61.9%)	3 (21.4%)	6 (85.7%)
PR	7 (33.3%)	4 (28.6%)	0 (0%)
SD/PD	1 (4.8%)	7 (50.0%)	1 (14.3%)
Response to chemotherapy/RT			
CR	17 (80.9%)	9 (64.3%)	7 (100%)
PR	3 (14.3%)	2 (14.3%)	0 (0%)
SD/PD	1 (4.8%)	3 (21.4%)	0 (0%)

DeVIC : dexamethasone, etoposide, ifosfamide, carboplatin, HD-MTX : high dose methotrexate, RMPV : rituximab, methotrexate, procarbazine, vincristine, KPS : Karnofsky performance status, CR : complete response, PR : partial response, SD : stable disease, PD : progressive disease, RT : radiation therapy, OS : overall survival, PFS : progression free survival
Data of DeVIC and HD-MTX partially adopted from Chalise et al., *Anticancer Res* 2017⁴⁾

Table 2 1-year and 2-year survival for DeVIC, HD-MTX and RMPV treatment

Treatment	Response rate %	1 year OS %	2 year OS %	1 year PFS %	2 year PFS %
DeVIC	95.2	80.6	60.2	68.1	62.6
HD-MTX	50	76.9	69.2	61.5	51.8
RMPV	85.7	100	75	85.7	64.3

OS : overall survival, PFS : progression free survival

全生存率 (OS) については, 1 年生存率は DeVIC 療法, HD-MTX 療法, RMPV 療法でそれぞれ 80.6%, 76.9%, 100% であり RMPV 療法群で最も高かった. 同様に 2 年生存率でもそれぞれ 60.2%, 69.2%, 75% であり, RMPV 群が最も高かった. 1 年無増悪生存率は DeVIC 療法, HD-MTX 療法, RMPV 療法でそれぞれ 68.1%, 61.5%, 85.7%, 2 年無増悪生存率もそれぞれ 62.6%, 51.8%, 64.3% であり, いずれも RMPV 療法群で最も高かった (Table 2).

以上の結果より現在の標準治療法である HD-MTX 療法は以前の DeVIC 療法と比較して, 初期治療後の奏効率が低い点が大きな問題点であると考えられた. RMPV 療法では HD-MTX 療法に多剤を併用することでこの問題点を改善し, よりよい結果につながっていることが示唆された.

② RMPV 療法の治療経過と治療成績

RMPV 療法全症例の臨床所見と治療成績を Table 3 に示す. RMPV 療法 5 クール終了後, CR を得られた 5 例に対しては 23.4 Gy の減量全脳照射 (rd-WBRT) を施行

した. 一方, 導入療法で CR を得られなかった症例では, RMPV 療法 3 クール終了後まで良好な腫瘍縮小効果が認められたにもかかわらず 5 クール後に再増大が確認された. 本症例 (Table 3, Pt. No. 7) では導入 RMPV 療法後通常量の全脳照射 (40 Gy) を施行し, 放射線治療終了後は CR となった. 5 クールの RMPV 療法を完遂した全 6 例に対して放射線治療後大量 Ara-C による地固め療法を施行した. RMPV 療法の 1 例 (Table 3, Pt. No. 6) では, RMPV 療法を 2 クール施行後に重症消化管出血を発症したため治療を中止したが, その後も CR の状態が維持され経過観察 10 カ月の時点で再発を認めていない (Fig. 2). RMPV 療法群では, 経過観察期間中 (中央値 13 カ月, 3.9~34.9 カ月) の死亡例は 1 例 (生存期間 16.6 カ月, 無増悪期間 15.2 カ月) のみであった. 6 例は生存中であり全症例にて CR が維持されている.

③ 各治療法における有害事象の比較

化学療法中の有害事象では, グレード 3 (CTCAE v4.0) 以上の重篤な白血球減少の出現頻度は DeVIC 療法群 (76.2%) と比較して HD-MTX 療法群で著明に少なかった.

Table 3 Clinical characteristics of RMPV cases

Pt. No.	Age	Sex	KPS	Status	Surgery	Location	OS mnts	PFS mnts	Response to RMPV	WBRT (Gy)
1	45	F	100	Alive	Burr hole biopsy	Left temporal	38.0	38.0	CR	23.4
2	67	F	90	Alive	Burr hole biopsy	Right occipital	30.2	30.2	CR	23.4
3	60	F	90	Dead	Craniotomy	Bilateral temporal	16.6	15.2	CR	23.4
4	68	F	90	Alive	Endoscopic biopsy	Third ventricle	26.5	26.5	CR	23.4
5	53	M	90	Alive	Endoscopic biopsy	Right frontal	12.2	12.2	CR	23.4
6	63	M	80	Alive	Craniotomy	Right cerebellum	10.0	10.0	CR	NA
7	74	M	70	Alive	Endoscopic biopsy	Right frontal, corpus callosum	7.0	1.9	PD	40

Pt. No. : patient number, WBRT : whole brain radiation therapy, mnts : months, NA : not applicable

Fig. 2 Life threatening gastrointestinal hemorrhage

After 2 courses of RMPV, the patient's treatment had to be discontinued after he developed dyspnea and severe anemia due to duodenal hemorrhage (hemoglobin decreased to 4.8 mg/dl) which required intra-arterial and endoscopic intervention. The patient survived after 5 days in the ICU and was able to come back to the out-patient department for follow-up after intensive rehabilitation. He maintains a status of complete remission at 12 months of diagnosis. The brain MRI shows temporal changes (from left to right) of the tumor corresponding to the timeline.

た (7.1%). RMPV 療法では、グレード 3 以上の好中球減少は 6 例 (85.7%) に認められ、HD-MTX (7.1%) と比べて有意に高かった ($p=0.0003$). RMPV 療法では 2 例 (28.6%) に G-CSF 投与を要するグレード 4 以上の好中球減少を認めたが、いずれも合併症なく回復し、治療関連後遺障害や治療関連死は認めなかった。発熱性好中球減少症は、DeVIC 療法群の 9.5% に認めたが、HD-MTX 療法群および RMPV 療法群ではみられなかった。それぞれの治療法における代表的なグレード 3 以上の有害事象の頻度を **Table 4** に示す。治療関連死はいずれの治療群でも認めなかった。HD-MTX 療法は DeVIC 療法¹⁵⁾と比較して、安全性の高さが利点と考えられた。

リンパ腫治療において重要な問題である治療後神経毒性についても各治療群で比較した。最終フォローアップ時 (DeVIC 中央値 18.4 カ月、範囲 6.9~68.6 カ月; HD-MTX 中央値 19.65 カ月、範囲 2.4~53.7 カ月) に CTCAE

v4.0 グレード 3 以上の白質脳症を認めたのは、DeVIC 療法群で 31.6%¹⁵⁾、HD-MTX 療法群で 36.3% (**Table 4**, $p=0.78$)であった。RMPV 療法後 23.4 Gy 以下で治療された症例では、治療後 1 年経過している症例を含めグレード 3 以上の白質脳症は 1 例も認めなかった (**Table 4**)。MRI にて白質病変を認めた全症例で認知機能低下がみられたことから、RMPV 療法は治療後の ADL の維持に寄与する可能性があると考えられた。

考 察

本研究では単施設での治療経験から、現在の PCNSL における標準治療である HD-MTX 療法の問題点を抽出し、その問題点を RMPV 療法の導入により解決することができるのか、その可能性について解析した。

HD-MTX 療法の利点は他治療法と比較してグレード 3

Table 4 Severe adverse events of grade 3 or more caused by or during the course of chemotherapy

Treatment therapy	DeVIC		HD-MTX		RMPV	
Adverse events	No.	%	No.	%	No.	%
Leukopenia	16	76.2%	1	7.1%	4	57.1%
Neutropenia	16	76.2%	0	0%	6	85.7%
Anemia	7	33.3%	3	21.4%	2	28.6%
Thrombocytopenia	9	42.9%	0	0%	0	0%
Infection accompanied by grade 3 or 4 neutropenia	2	9.5%	0	0%	0	0%
Appetite loss・nausea	2	9.5%	1	7.1%	2	28.6%
Other GI disorder	0	0%	0	0%	0	0%
Hyponatremia	4	19%	0	0%	1	14.3%
Hypokalemia	2	9.5%	0	0%	2	28.6%
Leukoencephalopathy	6	31.6%	4	36.3%	0	0%

GI: gastrointestinal

以上の有害事象が少ないことが挙げられる。当院のHD-MTX療法群ではOSが中央値に達していないため、DeVIC群のOS中央値約48カ月と直接比較できていない。ただし、このDeVICの治療成績は、報告されているHD-MTX療法の成績と同程度と考えられる。また、HD-MTXの当院での治療成績は文献上報告されているものとおおよそ同程度である⁷⁾⁸⁾¹⁰⁾¹⁷⁾。OSについてはDeVIC療法群とHD-MTX療法群で統計学的有意差はなかった。一方で、奏効率と1年生存率はHD-MTX群と比べDeVIC群のほうが良好であり、PFSについても有意差はないもののDeVICのほうが良好な結果であった。これらのデータから、HD-MTX療法では有害事象が少なく、かつ初期治療が奏効すれば長期予後が得られるものの、初期治療不応群がDeVICよりも多く存在することが問題であると考えられる。RMPV療法群では7名中6名で初期の化学療法のみでCRが得られ、奏効率はHD-MTX単独と比べてきわめて高かった。初期治療でCRが得られた6名中5名は経過観察期間の終了時に再発なく経過していた。RMPV療法はHD-MTX療法に基づいたレジメンであるが、DeVIC療法と同程度の高い奏効率が得られ、HD-MTX療法の問題点を克服することができる可能性のある治療法と考えられる。一方でRMPV療法の初期治療に不応性を示した1例は70歳以上の高齢者であった。通常量の40 Gyを照射することでCRは得られたものの、本症例での治療抵抗性の原因については今後の詳細な検討が必要である。

有害事象については、RMPV療法群ではHD-MTX単独療法と比べ高頻度にみられる傾向にあった。HD-MTXにリツキシマブ、ビンクリスチンとプロカルバジンが加わった多剤併用療法であるRMPVはより強力な化学療

法であり、高い奏効率とともに高い有害事象にもつながっていると考えられる。RMPV療法後骨髄抑制を認めた全例がその後順調に回復し、現在6例が良好なKPSを維持した状態で外来にて経過観察されている。RMPVは効果が高く、かつ安全性も忍容できるものと考えられる。

放射線関連白質脳症はPCNSL治療の最も困難な有害事象のひとつである。MTX自体も白質脳症を引き起こすリスクを有しているが、MTXに放射線治療を加えることでさらにリスクが上昇する可能性が高い⁶⁾⁷⁾²²⁾。当院でのHD-MTX療法群で認めた白質脳症の頻度(36.3%)は文献上報告されているものと矛盾しない。PCNSL治療では、治療成績の向上と遅発性神経毒性の軽減をいかに両立させるかが、今後の重要な課題である。当院での症例数はまだ少ないが、86%の症例でRMPV療法のみでCRが得られている。また、5クルールのRMPV療法を完遂した6例中5例では全脳照射量を23.4 Gyへ減量することが可能であった。まだ観察期間は短いもののRMPV療法群では、少なくとも治療開始後1年の時点では全例で白質病変は出現しておらず、認知機能低下も少ない傾向にあった。HD-MTX療法群では1年後より白質病変を有する症例が出現していたことから、RMPV療法により放射線量を減らすことによって神経毒性の軽減を期待できることが示唆された⁴⁾⁶⁾¹⁹⁾。

大部分のPCNSLは病理学的にCD20陽性のdiffuse large B cell lymphoma (DLBCL)である。髄液移行性は不良であるものの、抗CD20モノクローナル抗体のリツキシマブはCD20陽性のDLBCLに対して有効であるという報告が多い³⁾¹¹⁾¹⁹⁾。さらにビンクリスチンおよびプロカルバジンも加えることによって、HD-MTX単剤では不応性を示す症例に対してもRMPVは有効である可

能性が高い。加えてHD-MTXが基本となっているため従来どおりのMTXのPCNSLに対する長期的な効果も期待できる。近年、PCNSL治療は化学療法が中心となりつつあり、放射線治療は照射量の減量のみならず初期治療では除外する方向に向かっている。Omuroら¹⁸⁾はRMPV導入療法および末梢血自己血幹細胞移植を併用した大量化学療法による維持療法を行い、放射線治療を行わない第2相臨床試験の結果を報告した。その結果は、2年生存率80%ときわめて良好であるが、3名(9%)の治療関連死を認めており、強力な化学療法に伴う有害事象の増加が懸念される。本レジメンを本邦へ導入するためには今後の慎重な検討が必要である。

単施設の治療成績を通じてHD-MTX療法を見直すことで、治療不応症例の存在や白質脳症の出現といった大きな問題点が浮き彫りになった。RMPV療法はこれらのHD-MTX療法の問題点を補う有望な治療法として期待できる可能性がある。本研究の課題点は、症例数がまだ少ないことや各治療群で経過観察期間が異なることが挙げられる。HD-MTX療法およびRMPV療法ではいまだ生存期間中央値が算出できておらず厳密な統計学的解析はできていない。またRMPV療法ではPFSの中央値も算出できていないが、このことはRMPV療法の短期成績が良好であることを示唆している。今後は本邦での前向き試験を検討し、さらにRMPV療法の経験を積み重ねて、慎重に治療成績を解析していく必要があると考える。

結 語

HD-MTX療法では早期に白質病変や認知機能低下をきたす可能性があり、化学療法の反応がよい症例では照射量の減量が望まれる。しかし放射線照射量を減量するためにはHD-MTX単剤では不十分である可能性が高い。また、HD-MTX療法では初期治療に対する反応性が良好な場合、治療成績はきわめて良好な傾向にあるが、治療抵抗性を示し初期から増悪する予後不良群が存在する。RMPV療法はHD-MTX療法と比べて奏効率も高く治療成績は良好だが、化学療法中の有害事象に対する厳格な対策が必要である。今後さらに多くのRMPV療法の経験を積み重ね、次世代の有望な標準治療としての可能性について十分に解析していく必要がある。

COI：著者全員は日本脳神経外科学会へのCOI自己申告の登録を完了しています。本論文に関して筆頭著者に開示すべきCOIはありません。

文 献

- 1) Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, Gospodarowicz M, Pulczynski EJ, Zucca E, Smith JR, Korfel A, Soussain C, DeAngelis LM, Neuwelt EA, O'Neill BP, Thiel E, Shenkier T, Graus F, van den Bent M, Seymour JF, Poortmans P, Armitage JO, Cavalli F; International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group: Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 23: 5034-5043, 2005.
- 2) Batchelor T, Carson K, O'Neill A, Grossman SA, Alavi J, New P, Hochberg F, Priet R: Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07. *J Clin Oncol* 21: 1044-1049, 2003.
- 3) Batchelor TT, Grossman SA, Mikkelsen T, Ye X, Desideri S, Lesser GJ: Rituximab monotherapy for patients with recurrent primary CNS lymphoma. *Neurology* 76: 929-930, 2011.
- 4) Chalise L, Motomura K, Ohka F, Hirano M, Hara M, Nishimura Y, Natsume A, Wakabayashi T: Comparing the efficacy of DeVIC therapy and high-dose methotrexate monotherapy with whole-brain radiation therapy for newly-diagnosed primary central nervous system lymphoma: A single institution study. *Anticancer Res* 37: 5215-5223, 2017.
- 5) Correa DD, Rocco-Donovan M, DeAngelis LM, Dolgoff-Kaspar R, Iwamoto F, Yahalom J, Abrey LE: Prospective cognitive follow-up in primary CNS lymphoma patients treated with chemotherapy and reduced-dose radiotherapy. *J Neurooncol* 91: 315-321, 2009.
- 6) DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, Fisher B, Schultz CJ: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10: Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol* 20: 4643-4648, 2002.
- 7) Gavrilovic IT, Hormigo A, Yahalom J, DeAngelis LM, Abrey LE: Long-term follow-up of high-dose methotrexate-based therapy with and without whole brain irradiation for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 24: 4570-4574, 2006.
- 8) Gerstner ER, Carson KA, Grossman SA, Batchelor TT: Long-term outcome in PCNSL patients treated with high-dose methotrexate and deferred radiation. *Neurology* 70: 401-402, 2008.
- 9) Hayakawa T, Takakura K, Abe H, Yoshimoto T, Tanaka R, Sugita K, Kikuchi H, Uozumi T, Hori T, Fukui H, Ushio Y, Nomura K, Matsutani M, Mohri N, Kumanishi T, Aozasa K, Nagashima K: Primary central nervous system lymphoma in Japan—a retrospective, co-operative study by CNS-Lymphoma Study Group in Japan. *J Neurooncol* 19: 197-215, 1994.
- 10) Hiraga S, Arita N, Ohnishi T, Kohmura E, Yamamoto K, Oku Y, Taki T, Sato M, Aozasa K, Yoshimine T: 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.
- 11) Holdhoff M, Ambady P, Abdelaziz A, Sarai G, Bonekamp D, Blakeley J, Grossman SA, Ye X: High-dose methotrexate with or without rituximab in newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Neurology* 83: 235-239, 2014.

- 12) Linnebank M, Pels H, Kleczar N, Farmand S, Fliessbach K, Urbach H, Orlopp K, Klockgether T, Schmidt-Wolf IG, Schlegel U : MTX-induced white matter changes are associated with polymorphisms of methionine metabolism. *Neurology* **64** : 912-913, 2005.
- 13) McCann KJ, Ashton-Key M, Smith K, Stevenson FK, Ottensmeier CH : Primary central nervous system lymphoma : tumor-related clones exist in the blood and bone marrow with evidence for separate development. *Blood* **113** : 4677-4680, 2009.
- 14) Morris PG, Correa DD, Yahalom J, Raizer JJ, Schiff D, Grant B, Grimm S, Lai RK, Reiner AS, Panageas K, Karimi S, Curry R, Shah G, Abrey LE, DeAngelis LM, Omuro A : Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma : final results and long-term outcome. *J Clin Oncol* **31** : 3971-3979, 2013.
- 15) Motomura K, Natsume A, Fujii M, Ito M, Momota H, Wakabayashi T : Long-term survival in patients with newly diagnosed primary central nervous system lymphoma treated with dexamethasone, etoposide, ifosfamide and carboplatin chemotherapy and whole-brain radiation therapy. *Leuk Lymphoma* **52** : 2069-2075, 2011.
- 16) Nelson DF, Martz KL, Bonner H, Nelson JS, Newall J, Kerman HD, Thomson JW, Murray KJ : 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* **23** : 9-17, 1992.
- 17) O'Brien P, Roos D, Pratt G, Liew K, Barton M, Poulsen M, Olver I, Trotter G : Phase II multicenter study of brief single-agent methotrexate followed by irradiation in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* **18** : 519-526, 2000.
- 18) Omuro A, Correa DD, DeAngelis LM, Moskowitz CH, Matasar MJ, Kaley TJ, Gavrilovic IT, Nolan C, Pentsova E, Grommes CC, Panageas KS, Baser RE, Faivre G, Abrey LE, Sauter CS : R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood* **125** : 1403-1410, 2015.
- 19) Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, Jung SH, Nakashima MO, Grant B, Cheson BD, Kaplan LD : Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma : CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol* **31** : 3061-3068, 2013.
- 20) Shah GD, Yahalom J, Correa DD, Lai RK, Raizer JJ, Schiff D, LaRocca R, Grant B, DeAngelis LM, Abrey LE : Combined immunochemotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* **25** : 4730-4735, 2007.
- 21) Thiel E, Korfel A, Martus P, Kanz L, Griesinger F, Rauch M, Röth A, Hertenstein B, von Toll T, Hundsberger T, Mergenthaler HG, Leithäuser M, Birnbaum T, Fischer L, Jahnke K, Herrlinger U, Plasswilm L, Nägele T, Pietsch T, Bamberg M, Weller M : High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1) : a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* **11** : 1036-1047, 2010.
- 22) Zacher J, Kasenda B, Engert A, Skoetz N : The role of additional radiotherapy for primary central nervous system lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* : CD009211, 2014.

要 旨

中枢神経原発悪性リンパ腫 (PCNSL) に対する RMPV (リツキシマブ、メトトレキサート、プロカルバジン、ビンクリスチン) 療法の治療成績—期待と課題—

チャリセ ルシュン 大岡 史治 平野 雅規 棚橋 邦明 若林 俊彦

中枢神経原発悪性リンパ腫 (PCNSL) は、現在の標準治療である全脳照射 (WBRT) を併用した大量メトトレキサート (HD-MTX) 療法により治療成績の改善を認めるものの、いまだ治療困難な疾患である。また、治療関連白質脳症の出現も大きな問題となっている。これらを解決するために、HD-MTX に他治療薬を併用し化学療法を強化する方針へ変化しつつある。当院では 2002~2010 年まで DeVIC 療法 (デキサメタゾン、エトポシド、イフォスファミド、カルボプラチン)、2010~2014 年まで HD-MTX 単独療法および 2014 年より減量全脳照射 (23.4 Gy) 併用 RMPV 療法 (HD-MTX, リツキシマブ, プロカルバジン, ビンクリスチン) を行ってきた。本稿ではこれらの治療成績を比較し RMPV 療法の有用性と問題点について考察した。HD-MTX 療法は、DeVIC 療法と比べて、初期治療の奏効率が著明に低かった (DeVIC 95% vs. HD-MTX 50%)。一方、RMPV 療法では 86% (7 例中 6 例) で初期治療により完全奏効 (CR) が得られた。さらに、RMPV 療法群の 1 年および 2 年生存率はそれぞれ 100% および 75% であり、HD-MTX 療法群および DeVIC 療法群より高かった。また、RMPV 療法後 23.4 Gy で治療された症例では HD-MTX 療法と比べて白質病変の出現が少ない傾向にあった。有害事象については、グレード 4 以上の好中球減少の頻度は HD-MTX と同程度であった ($p=0.186$) が、2 コース後に重症消化管出血にて治療を中止した 1 例を認め、十分な注意が必要である。

RMPV 療法は従来の HD-MTX 治療法と比べ奏効率、生存率ともに良好な傾向にあり、白質脳症も減少する可能性がある。ただし、化学療法中に重篤な副作用がみられることもあり、厳格な全身管理が必要である。

脳外誌 27 : 29-36, 2018

中枢神経原発悪性リンパ腫に対する RMPV 療法

山形大学医学部脳神経外科 園田順彦

中枢神経原発悪性リンパ腫 (PCNSL) は、未曾有の高齢化社会が到来する本邦において、ますます発生数の増加が予想される重要な疾患である。本疾患の放射線単独療法による全生存期間は1年程度に過ぎないが、大量メソトレキセート療法 (HD-MTX 療法) の上乗せ効果は絶大であり、3~5年程度の生存期間が得られ現在の標準治療となっている。現時点の問題は併用療法に伴う白質脳症の発生であり、これは治療成績の向上により重要な問題となっている。

高齢者を対象とした大量メソトレキセート単独療法が試みられているが、明らかな有用性は証明されておらず、照射線量を減ずるためには、新たな化学療法の追加が課題となっている。

本論文は、多剤併用療法である RMPV 療法 (リツキシマブ、メソトレキセート、プロカルバジン、ビンクリスチン) を行うことで照射線量を 23.4 Gy ま

で減ずるというプロトコルを策定し、単施設で7例の治療を行い、同施設におけるヒストリカルコントロールである DeVIC 療法、HD-MTX 療法との比較を行ったものである。結果として奏効率、全生存期間ともに RMPV 療法が最も優れており、各治療法による急性期の有害事象は白血球減少の出現頻度は HD-MTX 療法で有意に少なかった。遅発性の有害事象である白質脳症は RMPV 療法での発生頻度が少なかった。

現在、RMPV 療法は有望な治療法であり、今後の症例数の蓄積によるさらなる検証が期待されている。PCNSL 全体の今後の課題としては、75 歳以上の超高齢者における治療の安全性と効果の検討であり、本邦においては特に重要なテーマになっていくと考えられる。