中枢神経系原発リンパ腫アップデート

山崎 文之

広島大学病院脳神経外科

Primary Central Nervous System Lymphoma : An Update

Fumiyuki Yamasaki, M.D., Ph.D.

Department of Neurosurgery, Hiroshima University Hospital

Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) develops more often in the elderly population. Its incidence has been increasing in recent years and it is accounting for 4.9% of brain tumors. Most PCNSLs are histologically classified as diffuse large B-cell lymphomas. Among these, CD10 positivity is lower and MUM1 positivity is higher in PCNSL than in non-PCNSL, which results in higher dominance of the non-germinal-center B-cell-like type in PCNSLs. The frequency of mutations in *MYD88* and *CD79B* genes is higher in PCNSL than in non-PCNSL, which leads to the activation of the B-cell-receptor signaling pathway. Bruton's tyrosine kinase (BTK) is a key molecule in the B-cell-receptor signaling pathway. Therefore, it is a potential molecular target for the treatment of PCNSL. Tirabrutinib, a second-generation BTK inhibitor, has been developed and approved in Japan for the treatment of recurrent or refractory PCNSL. Current challenges include increasing the intensity of chemotherapy while reducing the dose or avoidance of whole-brain radiotherapy (WBRT), as brain damage and late effects, including leukoencephalopathy, are not negligible not only in elderly patients but also in young patients. In Japan, the combination of rituximab, high-dose methotrexate, procarbazine, and vincristine, the so-called R-MPV therapy, is being recognized as a new standard induction chemotherapy. R-MPV therapy followed by reduced-dose WBRT and high-dose cytarabine is well tolerated and shows better outcomes than the previous standard high-dose methotrexate therapy followed by WBRT. High-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation in young patients and appropriate treatment selection at the time of recurrence are essential for further improvement of treatment outcomes.

(Received July 15, 2021 ; accepted August 4, 2021)

Key words : primary central nervous system lymphoma, diffuse large B cell lymphoma, whole brain radiotherapy, R-MPV, tirabrutinib

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 31 : 20-30, 2022

はじめに

悪性リンパ腫は、全身のリンパ節や中枢神経系原発リンパ腫 (primary central nervous system lymphoma : PCNSL) のようにリンパ節外から発生するリンパ球由来

の悪性腫瘍の総称である。PCNSLは診断時に脳・脊髄と眼内の中枢神経以外の部位に病変を認めないリンパ腫の亜型と定義される。PCNSLは脳以外の部位に発生したリンパ腫と比較して、生命予後が不良である¹⁾。PCNSLは組織型分類ではほとんどが非ホジキンリンパ腫の成熟

連絡先：山崎文之，〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3 広島大学病院脳神経外科

Address reprint requests to : Fumiyuki Yamasaki, M.D., Ph.D., Department of Neurosurgery, Hiroshima University Hospital, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima-shi, Hiroshima 734-8551, Japan

型 B 細胞リンパ腫の中のびまん性大細胞型リンパ腫 (diffuse large B cell lymphoma: DLBCL) で、DLBCL の中の分類では「その他」に含まれる。DLBCL の組織型の中の比較でも PCNSL の生命予後は不良である¹¹⁾。PCNSL の治療成績としては、米国では生存期間中央値が 1990 年代以前の 12.5~14 カ月と比べ、2000 年代では 18 カ月、2010 年代では 26 カ月と年々向上しているが²²⁾、スウェーデンでは、2000 年代以降に変化していないと報告されている¹⁰⁾。本邦においては、照射前大量メトトレキサート療法 (high dose methotrexate: HD-MTX) とそれに引き続いた全脳放射線治療 (whole brain radiotherapy: WBRT)、残存がある場合はさらに局所に追加照射を行うことが標準治療として認識され、広く用いられてきた。そして欧米の良好な多剤併用療法の結果や分子標的薬のリツキシマブの登場など多くの知見を踏まえ、2016 年に本邦初の PCNSL についてのガイドラインが発表され、PCNSL に対する一次治療として HD-MTX を基盤とした多剤併用療法が寛解導入療法として推奨された。その中でもリツキシマブ (rituximab)、HD-MTX、プロカルバジン (procarbazine)、ビンクリスチン (vincristine) による R-MPV 療法と、それに引き続いた地固めの減量全脳放射線治療 (reduced-dose whole brain radiation therapy: 減量 WBRT) と大量シタラビン療法 [high dose cytarabine (AraC): HD-AraC] による一連の治療は良好な治療成績として報告された²⁵⁾。また、ブルトン型チロシンキナーゼ (Bruton's tyrosine kinase: BTK) 阻害剤であるチラブルチニブ (tirabrutinib) が 2020 年 3 月に承認、5 月に発売され、本邦での治療成績は諸外国に先駆けて向上する可能性もある。本稿では PCNSL の現状を脳神経外科の視点から解説する。

中枢神経系原発リンパ腫の疫学と症状

PCNSL は高齢者に多い疾患で 60~70 歳代に好発し、全国脳腫瘍統計 (2005~2008 年) では 70 歳以上の原発性脳腫瘍において髄膜腫、神経膠腫、下垂体腺腫に次いで 4 番目に多く、10.6% を占める⁵⁾。本邦での脳腫瘍全体に占める割合は、1984~2000 年では 3.1% だったのが、2001~2004 年では 3.5%、2005~2008 年では 4.9% と頭蓋咽頭腫を抜いて第 5 位となったが、これは人口の高齢化が影響していると考えられる。今後、本邦でも human immunodeficiency virus (HIV) 感染や臓器移植後の免疫抑制状態で発生する PCNSL が海外のように増加していく可能性もある¹⁵⁾。

PCNSL の初発症状は腫瘍が発生した部位の局所神経

脱落症状の頻度が最も高い (55%)。その他、精神症状や行動異常、認知機能低下、頭痛・吐き気・嘔吐などの頭蓋内圧亢進症状が 1/3 以上で出現するが、症状の進行が週単位またはそれ以上と早いことも特徴である。初発症状としての痙攣の頻度は 5% 程度である。

中枢神経系原発リンパ腫の表面マーカーと遺伝子変異の特徴

PCNSL が他のリンパ腫と比較して予後が不良なのは、血液脳関門が存在して脳への抗がん剤の到達が不良であることが原因の 1 つとして考えられる。その他、DLBCL の組織型を示す PCNSL の特徴としては、CD10 陽性の頻度が低いことと、特に MUM1 (multiple myeloma onco-gene)/IRF4 (interferon regulatory factor 4) 陽性の頻度が 84~93% と末梢性リンパ節発生の DLBCL の 53% と比べて高いことが挙げられる⁷⁾²⁰⁾。この結果として、PCNSL-DLBCL では GCB (germinal-center B-cell-like) type が 1/4 未満程度と有意に低くなり、ABC (activated B-cell-like) type を含めた non-GCB type が多い。また、DLBCL ではさまざまな遺伝子異常が報告されているが、そのうち MYD88 の L265P 変異と CD79B の Y196 変異は腫瘍発生に関わる遺伝子変化として重視されている⁶⁾²¹⁾。これらのいずれか、または両者の変異がある PCNSL は約 3/4 で、末梢リンパ節発生の DLBCL の 42% と比べると明らかに変異が起こっている頻度が高く、その結果として BCR (B cell receptor: B 細胞受容体) シグナル伝達の活性化が起こり、下流の NF- κ B 経路を含めた B 細胞系リンパ球細胞の生存、活性化、増殖、成熟および分化のシグナルが恒常的に活性化されている。BTK は BCR シグナル伝達経路の下流に位置する重要な調節因子である。B 細胞性非ホジキンリンパ腫、特に PCNSL では、BCR シグナル伝達経路が恒常的に活性化していることが知られており、BTK は分子標的として注目されている⁹⁾。

GCB type は、以前は ABC type を含めた non-GCB type と比べて予後が良好と報告されていたが¹⁶⁾、リツキシマブ登場後にその差はなくなったとされた³⁰⁾。その後、第 1 世代の BTK 阻害剤であるイブルチニブ (ibrutinib) が登場し、イブルチニブはむしろ GCB type のほうが効きにくく、予後が不良であることが報告された³²⁾。

中枢神経系原発リンパ腫の画像の特徴

PCNSL は前頭葉や基底核、深部白質の発生が多く、多発の頻度は 34~75% と報告によってばらつきがあ

Fig. 1 Primary central nervous system lymphoma cases as stroke mimic

A 77-year-old male suffered from subacute dizziness. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed high intensity on diffusion-weighted imaging (DWI) at the bilateral cerebellar hemisphere (A). Note that high-intensity lesions on FLAIR (B) and T2-weighted images (C) are found around the DWI high-intensity signal. A 75-year-old male suffered from subacute dysarthria and right hemiparesis. MRI revealed a high-intensity area on DWI from the left internal capsule to corona radiata (D). Note that high-intensity lesions on FLAIR (B, E) and T2-weighted images (C, F) are larger than DWI high-intensity lesions (A, D).

る⁴⁾²⁸⁾。HIVなどの免疫抑制状態で発症するもの以外の、免疫力が正常な場合は均一に造影されることが多いのも特徴である。単純CTでは淡い高吸収病変として描出されるが、これは高い細胞密度を反映しているとされる。同様の理由で単純MRIの拡散強調画像では高信号を呈し、拡散強調画像から計測される「みかけの拡散係数」の値は膠芽腫を含めたびまん性グリオーマや転移性脳腫瘍よりも低い³⁴⁾。ただし、みかけの拡散係数値の分布は膠芽腫や転移性脳腫瘍とも一部overlapしている。腫瘍周囲の非造影部に、腫瘍浸潤を示す拡散強調画像での強い高信号が存在する場合などでは膠芽腫を示唆する所見としてPCNSLとの鑑別に有用である¹⁹⁾。また、PCNSLは拡散強調画像が高信号を呈するため、脳梗塞とまちがわれるリスクがある。Fig. 1に、初発時に脳梗塞と診断されたPCNSLの患者の画像を示す。PCNSLはT2強調画像では低信号を呈することが多く、拡散強調画像高信号部よりもT2/FLAIR高信号部の範囲が広いことなど、

注意深く読影すれば単純MRIでも脳梗塞と鑑別できる可能性が高いが、小さな病変での判別は難しいため、発症形式などの病歴から判断することも重要である。

PCNSLが免疫応答の正常な患者に発生した場合は、ガドリニウム造影剤で均一に造影され、周辺に強い脳浮腫を伴うことが多い。腫瘍内の粗大出血は2~8%とまれだが、T2*で微小出血を伴うことはまれではない¹⁸⁾²⁹⁾。Proton MR spectroscopyでは、造影される腫瘍内ではn-acetyl-aspartate (NAA)が消失し、cholineの高いピークを認める。特に、均一に造影され中心性壊死を伴わないにもかかわらず、高いlipidsのピークが出現することはPCNSLの特徴であり、髄内腫瘍で造影T1強調画像において内部に明らかな壊死がない画像で、lipidsの高いピークが存在しない場合は、DLBCLの可能性は乏しい³⁵⁾。

中枢神経系原発リンパ腫の診断と 画像効果判定

PCNSL の診断で最も重要なのは、手術による組織診断であることは疑いがない。一方で PCNSL は脳の深部の eloquent area に発生し、組織診断による症状出現、悪化のリスクが無視できない場合がある。そのような場合、髄液の細胞診による診断が試みられるが、PCNSL における髄液細胞診の陽性率は低い。一方、flow cytometry は細胞診で Class III の場合には陽性となる率が高く、髄液細胞診が陰性でも 10% 程度の確率で陽性となる⁷⁾。このため、腫瘍が生検可能になるまで増大して神経症状が悪化するまでに、積極的に取り入れるべき検査法であるといえる。また、髄液細胞診の結果の特異度は高いため、CD20 陽性かどうかを診断するのに有用であるし、特に免疫染色よりも結果が早く得られるため、治療開始を急ぐ病状のときには有用性が高い³¹⁾。

PCNSL と診断された場合に行うべき検査について、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインでは、lactate dehydrogenase、HIV の検査、眼内リンパ腫の検索、安全に施行可能なら髄液検査、髄液検査が陽性なら脊髄の MRI 検査を挙げている。ただし、日本では比較的 MRI 検査が容易なため、脊髄の MRI 検査は治療開始前に行っておくことが望ましい。全身の FDG-PET または体部（頸部～骨盤）の CT が挙げられているが、ガイドラインに FDG-PET が登場したことで、この検査の有用性が広く認識されてきたと考えられる。その他、category 2B（比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する）で骨髄検査と 60 歳を超えた男性の精巣超音波検査が推奨されているが、今後本邦でも積極的に取り入れられていくと予想される。

International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group (IPCG) は、PCNSL の画像撮像プロトコールにおける推奨を発表している⁴⁾。3 テスラ装置での最小限行うべき撮像を要約すると、造影前の thin slice の T1 強調画像（または volume 撮像）、拡散強調画像と T2 強調画像、dynamic susceptibility contrast による灌流画像、造影後の T2-FLAIR 画像、thin slice の T1 強調画像（または volume 撮像）を含んだ撮像を行うように推奨している。T2-FLAIR は T1 強調画像の要素も含み、造影後のコントラストに優れることで、微小な腫瘍性病変の検出力が高まることがポイントである。

IPCG は、PCNSL の治療効果判定における、腫瘍量の測定の課題についても言及している⁴⁾。具体的には、

PCNSL は造影病変の測定が簡単な症例のみならず、測定できないような形状のもの、造影されずに FLAIR や拡散強調画像高信号で拡がる、いわゆる大脳リンパ腫症 (lymphomatosis cerebri) や、大脳リンパ腫症との移行型のような症例が存在する (Fig. 2)。現状では、測定できない症例の多くは臨床試験から除外される対象となる。また、PCNSL は治療後にわずかに造影が残ることがあり、術後瘢痕としての造影所見残存も含め、その判定に悩むことがある。IPCG ではそれについて unconfirmed complete response (CRu) と定義した (Fig. 3)。そのほかにステロイドの継続使用、網膜色素上皮細胞の微小な異常所見が CRu に該当する¹⁾。また腫瘍が大きい場合には瘢痕部分が T1 強調画像で高信号を呈す可能性があり、単純と造影の対比が必要である (Fig. 3)。T1 強調画像で高信号所見が残存する場合の臨床的意義は現時点で不明である。

初発の中枢神経系原発リンパ腫の治療

PCNSL の治療は、当初は全脳放射線照射 (whole brain radiotherapy: WBRT) であったが、全生存期間 (overall survival: OS) が 1~1.5 年と短く、放射線単独療法のみでの治療開発の限界や WBRT 後に発生する強い神経毒性の問題もあり、寛解導入目的の化学療法を先行させる治療が開発されることになった²³⁾。その後、HD-MTX を寛解導入療法として行い、それに引き続いて WBRT を行うことが本邦の標準治療であったが、HD-MTX 単独での寛解率が高くないことや、30 Gy/15 fraction の WBRT、腫瘍が残存した場合にその部に追加照射 10~20 Gy を行った後、比較的早期に放射線治療による脳障害としての白質脳症、vasculopathy としての脳梗塞や海綿状血管腫の発生、白質壊死 (cystic malacia) などが出現するため、さらなる化学療法の強化と放射線線量の減量が求められている。本邦では JCOG1114 臨床試験で HD-MTX と WBRT へのテモゾロミドの上乗せ効果が検討されたが、残念ながら再発までの期間 (progression free survival: PFS) が短縮した結果であった²⁴⁾。Negative study となった原因については現在解析中で、結果の報告が待たれる。

HD-MTX を基盤とした多剤併用療法の中では、特に R-MPV 療法の寛解導入率が高く、大量 MTX と比較しても grade 3 以上の非血液毒性の有害事象の頻度はそれほど上昇しない¹³⁾²⁵⁾。副作用管理が容易な治療強度で、治療効果とのバランスがよいことから本邦においても寛解導入療法の標準治療として認知度が高まっている。R-

Fig. 2 Primary central nervous system lymphoma in a 79-year-old male (A), a 59-year-old male (B, C), an 82-year-old male (D), and a 69-year-old male (E, F). Post-contrast enhanced T1-weighted images (A, B, D, E) and FLAIR images (C, F). Challenges of bidirectional measurements of primary central nervous system lymphoma (PCNSL) tumor burden. A single-lobulated PCNSL mass allows straightforward bidirectional measurement (A, double arrows). However, bidirectional measurements become more challenging with varied imaging patterns, such as with heterogeneous enhancement and some linear perivascular enhancement (B, D), endovascular enhancement (D), and linear perivascular enhancement with features of lymphomatosis cerebri (E).

MPV療法、HD-AraCを含め、脳神経外科医が施行可能な薬物療法の概説は別稿に記載したので参照されたい³⁶⁾。PCNSLに対してR-MPV療法を5コース行い、完全寛解が得られない場合はさらに7コースまで継続する。完全寛解が得られた患者には地固めのWBRTは減量WBRTとして23.4 Gy/13 fractionで行い、さらにHD-AraCを2コース行う。この群での治療成績はPFS中央値が7.7年、3年後の患者生存率が87%であった²⁵⁾。一方、R-MPV療法7コースで完全寛解が得られなかった患者には45 Gy/25 fractionのWBRTが施行されたが、45 Gyの放射線照射後の認知機能低下の問題が改めて強調された¹⁷⁾。試験全体でのPFS中央値は3.3年、OS中央値は6.6年、5年生存率は70%と報告された²⁵⁾。

高齢者のPCNSLは、前述の治療成績が改善している米国、改善していないスウェーデン、いずれにも共通して治療成績が不良であった¹⁰⁾²²⁾。治療成績が優れているR-MPV療法を中心とした治療を行ったとしても、やは

り高齢者では若年者と比べて明らかに治療成績が不良とされた²⁵⁾。高齢者では、臓器機能の低下による化学療法に対する耐性の低下の問題、放射線治療による脳障害が出やすい問題など課題が多い。高齢者においてはR-MPV療法により完全寛解が得られた後の23.4 Gyの減量WBRTについても、行うべきかどうかのコンセンサスが得られておらず、薬物療法の開発と放射線治療の減量や回避が喫緊の課題である¹⁷⁾。

一方、年齢が若いPCNSLの場合は、さらなる治療成績向上のために初発時に自家幹細胞移植 (autologous stem cell transplantation: ASCT)/自家末梢血幹細胞移植 (autologous peripheral blood stem cell transplantation: auto-PBSCT) を併用した大量化学療法 (high dose chemotherapy: HD-CTx) を地固めとして行うことも検討される¹⁴⁾。PCNSLに対するHD-CTx-ASCTの第Ⅲ相臨床試験のデータはなく、第Ⅱ相のデータのみであることと、治療完遂率などが課題で³⁾、本邦のガイドラインで

Fig. 3 Representative cases of unconfirmed complete response (A-C) and complete response (D-F). Post-contrast enhanced T1-weighted images (T1WI) (A, C, D, F) and pre-contrast T1WI (B, E). A 43-year-old female with primary central nervous system lymphoma (PCNSL) at the bifrontal lobe (A) was treated with rituximab, high-dose methotrexate, procarbazine, and vincristine, followed by whole-brain radiotherapy and high-dose cytarabine (R-MPV-R-A). A small but persistent enhancing abnormality is observed at the right frontal lobe (C, arrow). A 71-year-old female with PCNSL at the left basal ganglia (D) was treated with R-MPV-A. A small linear high intensity was observed both on pre-contrast (E) and post-contrast (F) T1WI.

は現時点では推奨されていない。PCNSLのHD-CTX-ASCTにおいてキードラッグの1つといえるチオテパ(thiotepa)が悪性リンパ腫に対して2020年3月に適応が追加承認され、今後はHD-CTX-ASCTの治療開発が進むことが期待される。

再発の中樞神経系原発リンパ腫の治療

再発のPCNSLに対する本邦のガイドラインは、初発時にHD-MTXを含む治療により長期間の奏効が得られた場合に、HD-MTXを含む治療のre-challengeを推奨している。一方、NCCNのガイドラインはもう少し踏み込んで記載されている(Fig. 4)。図で特に記載していない場合はcategory 2A(比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるというNCCNの「統一した」コンセンサスが存在する)に相当する。まず、臨

床試験が存在する場合はそれに登録することを推奨している。続いて、前治療でWBRTを施行している場合は、化学療法と、それに追加または単独の髄注化学療法、局所放射線治療が挙げられており、このHD-MTXを基盤とした化学療法は記載されていない。また、寛解導入療法により完全寛解が得られた場合にHD-CTX-ASCTを行うことがcategory 2Bとして記載されているが、WBRT後では神経毒性に考慮すべき、と追記されている。実臨床ではWBRT後でも、再発したPCNSLに対してHD-MTXを基盤とした化学療法やHD-CTX-ASCTを選択せざるを得ない状況はあるが、寛解が得られても神経毒性の発生により状態が悪化することもある。

NCCNのガイドラインにおいて、HD-MTXやHD-CTX-ASCT後の再発までの期間を12カ月で区切り、12カ月未満の再発では前治療の効果が乏しいと判断している点は参考になる。すなわち、HD-MTXを基盤とした化

CTx: chemotherapy, 2B: category 2B (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf)

Fig. 4 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline 2021 for relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. Category 2A: based upon low-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate. Category 2B: based upon low-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.

学療法後12カ月未満で再発した場合は、HD-MTXを基盤とした化学療法を再度行うことを推奨していない。PCNSLは化学療法に反応することが多いため、HD-CTx-ASCTを行えない場合はHD-AraC療法を含むESHAP療法（エトポシド、メチルブレドニゾロン、シタラビン、シスプラチン）やDHAP療法（デキサメタゾン、シタラビン、シスプラチン）などの多剤併用療法や、白金製剤を含むICE療法（イホスファミド、シスプラチン、エトポシド）やCARE（カルボプラチン、エトポシド）療法などの多剤併用療法、そしてこれらにリツキシマブを追加することや、R-IE療法（リツキシマブ、イホスファミド、エトポシド）を含めたさまざまなレジメンが検討されるが、エビデンスレベルの高いものは存在しない。

一方、本邦では再発・難治のPCNSLに対して、BTK阻害剤のチラブルチニブという新たな治療手段を得ている。最初に登場したイブルチニブは第1世代のBTK阻害剤に分類されるがoff-targets作用が多く、BTK阻害以外にもinterleukin 2-inducible T cell kinase (ITK), EGFR, TEC, bone marrow tyrosine kinase gene in chromosome X (BMX)などに作用する²⁴⁾。また、イブルチ

ニブ投与患者の4.6%に心房細動が発生しており、明確な原因は不明だがoff-targets作用の可能性が高い。さらに、イブルチニブの再発PCNSLに対する耐性獲得機序として、BTKのkinase domainの481番目のcysteineがserineに置換されるC481S遺伝子変異が報告された³³⁾。

第2世代のBTK阻害剤に分類されるチラブルチニブは本邦での第I/II相臨床試験を経て²⁶⁾、2020年5月に再発・難治のPCNSLに対する新しい治療として発売された。チラブルチニブはBTKのSRC相同ドメイン3内のY223における自己リン酸化を不可逆的に強力に阻害する共有結合型の経口剤でC481S遺伝子変異にも有効であり、off-targets作用が少なく心房細動の発生頻度は上昇しない²⁶⁾²⁷⁾。チラブルチニブには白質脳症のリスクなどは報告されておらず、高齢者では特に有用な治療手段といえる。臨床試験における再発までの期間の中央値は食後の480 mg投与が11.1カ月、空腹時の480 mg投与が5.8カ月だが、食後ではarea under the blood concentration time curve (AUC)が上昇して副作用のリスクが高くなるため、空腹時に投与する設定となった。投与期間中は化学療法が休業できることや、放射線照射開始時期を遅らせるメリットなども挙げられる。代表症例を提示する

Fig. 5 A representative case of treatment for primary central nervous system lymphoma in a 63-year-old male

Recurrence after nine courses of high-dose methotrexate (HD-MTX) and whole-brain radiotherapy when he was aged 65 (A). He was administered 320 mg of tirabrutinib and complete response (CR) was achieved. After 22 months, progressive disease (PD) was observed at the right temporal lobe, and he was treated with high-dose cytarabine (HD-AraC) (B). After four cycles of HD-AraC, PD was observed at the midbrain (C). Subsequently, the patient was administered rituximab, HD-MTX, procarbazine, and vincristine (R-MPV) and CR was achieved (D). Ten weeks after finishing seven cycles of R-MPV, PD was observed at the midbrain (E). He was administered 480 mg of tirabrutinib rechallenge and CR was achieved when he was aged 69 (F).

(Fig. 5). 今後のデータ蓄積により、長期間効果が持続する患者の分子遺伝学的特徴の分析や耐性獲得機序の解明を含め、さらなる BTK 阻害剤の開発が期待される。チラブルチニブについては特に、BCR シグナル伝達経路の異常が少ないと予想される治療早期のラインでの開発が期待されている。

中枢神経系原発リンパ腫の予後因子

PCNSL の予後因子は、前述の年齢以外には Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の performance status (PS) などの全身状態の指標が重要であることが知られている¹⁵⁾。International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) は、PCNSL の予後不良因子として、年齢が 60 歳より上、PS が 2 以上、血清 lactate dehydrogenase (LDH) 上昇、髄液中のタンパク上昇、脳深部病巣あり、の 5 つの項目を報告した¹²⁾。2 年生存率は、これらが 0~1 個の場合 80%、2~3 個の場合 48%、4~5 個の場合 15% で統計学的に有意差を示した。また、Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) では予後不良因子として 50 歳より上の年齢と、Karnofsky performance status (KPS) 70 未満を挙げ、OS 中央値は 50 歳以下で 8.5 年、50 歳以上かつ KPS 70 以上で 3.2 年、50 歳以上で KPS 70 未満は 1.1 年と報告した²⁾。これらの予後因子は治療開発のための臨床試験や日常診療に重要な情報となる。

drogenase (LDH) 上昇、髄液中のタンパク上昇、脳深部病巣あり、の 5 つの項目を報告した¹²⁾。2 年生存率は、これらが 0~1 個の場合 80%、2~3 個の場合 48%、4~5 個の場合 15% で統計学的に有意差を示した。また、Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) では予後不良因子として 50 歳より上の年齢と、Karnofsky performance status (KPS) 70 未満を挙げ、OS 中央値は 50 歳以下で 8.5 年、50 歳以上かつ KPS 70 以上で 3.2 年、50 歳以上で KPS 70 未満は 1.1 年と報告した²⁾。これらの予後因子は治療開発のための臨床試験や日常診療に重要な情報となる。

おわりに

中枢神経系原発リンパ腫アップデートとして、PCNSL

の分子遺伝学的情報, 画像情報, 初発, 再発の治療について概説した. 日本全体での治療成績の向上には大量メトトレキサート療法に代わり, 新しい標準治療として認識されてきている R-MPV 療法の普及や若年患者での末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法の導入, そして再発時にチラブルチニブを含めた適切な治療選択を行うことが肝要である. 本邦での治療成績が以前よりも向上し, 世界に先駆けた良好な治療成績の達成とさらなる治療開発につながることを祈念して本稿を結ぶ.

COI

著者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) Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS, Yahalom J, Berkey B, Curran W, Schultz C, Leibel S, Nelson D, Mehta M, DeAngelis LM: Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. *J Clin Oncol* **24**: 5711-5715, 2006.
- 3) Alnahhas I, Jawish M, Alsawas M, Zukas A, Prokop L, Murad MH, Malkin M: Autologous stem-cell transplantation for primary central nervous system lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* **19**: e129-e141, 2019.
- 4) Barajas RF, Politi LS, Anzalone N, Schoder H, Fox CP, Boxerman JL, Kaufmann TJ, Quarles CC, Ellingson BM, Auer D, Andronesi OC, Ferreri AJM, Mrugala MM, Grommes C, Neuwelt EA, Ambady P, Rubenstein JL, Illerhaus G, Nagane M, Batchelor TT, Hu LS: Consensus recommendations for MRI and PET imaging of primary central nervous system lymphoma: guideline statement from the International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group (IPCG). *Neuro Oncol* **23**: 1056-1071, 2021.
- 5) Brain Tumor Registry of Japan (2005-2008). *Neurol Med Chir (Tokyo)* **57** (Supple 1): 9-102, 2017.
- 6) Bruno A, Boisselier B, Labreche K, Marie Y, Polivka M, Jouve A, Adam C, Figarella-Branger D, Miquel C, Eimer S, Houillier C, Soussain C, Mokhtari K, Daveau R, Hoang-Xuan K: Mutational analysis of primary central nervous system lymphoma. *Oncotarget* **5**: 5065-5075, 2014.
- 7) Camilleri-Broet S, Criniere E, Broet P, Delwail V, Mokhtari K, Moreau A, Kujas M, Raphael M, Iraqi W, Sautes-Fridman C, Colombat P, Hoang-Xuan K, Martin A: A uniform activated B-cell-like immunophenotype might explain the poor prognosis of primary central nervous system lymphomas: analysis of 83 cases. *Blood* **107**: 190-196, 2006.
- 8) Canovi S, Campioli D: Accuracy of flow cytometry and cytomorphology for the diagnosis of meningeal involvement in lymphoid neoplasms: A systematic review. *Diagn Cytopathol* **44**: 841-856, 2016.
- 9) Chapuy B, Roemer MG, Stewart C, Tan Y, Abo RP, Zhang L, Dunford AJ, Meredith DM, Thorner AR, Jordanova ES, Liu G, Feuerhake F, Ducar MD, Illerhaus G, Gusenleitner D, Linden EA, Sun HH, Homer H, Aono M, Pinkus GS, Ligon AH, Ligon KL, Ferry JA, Freeman GJ, van Hummelen P, Golub TR, Getz G, Rodig SJ, de Jong D, Monti S, Shipp MA: Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas. *Blood* **127**: 869-881, 2016.
- 10) Eloranta S, Branvall E, Celsing F, Papworth K, Ljungqvist M, Enblad G, Ekstrom-Smedby K: Increasing incidence of primary central nervous system lymphoma but no improvement in survival in Sweden 2000-2013. *Eur J Haematol* **100**: 61-68, 2018.
- 11) Farrall AL, Smith JR: Changing incidence and survival of primary central nervous system lymphoma in Australia: a 33-year national population-based study. *Cancers (Basel)* **13**: 403, 2021.
- 12) Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, Pasini F, Spina M, Ambrosetti A, Calderoni A, Rossi A, Vavassori V, Conconi A, Devizzi L, Berger F, Ponzoni M, Borisch B, Tinguely M, Cerati M, Milani M, Orvieto E, Sanchez J, Chevreau C, Dell'Oro S, Zucca E, Cavalli F: Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol* **21**: 266-272, 2003.
- 13) Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, Martelli M, Pangalis GA, Frezzato M, Cabras MG, Fabbri A, Corazzelli G, Ilariucci F, Rossi G, Soffietti R, Stelitano C, Vallisa D, Zaja F, Zoppegno L, Aondio GM, Avvisati G, Balzarotti M, Brandes AA, Fajardo J, Gomez H, Guarini A, Pinotti G, Rigacci L, Uhlmann C, Picozzi P, Vezzulli P, Ponzoni M, Zucca E, Caligaris-Cappio F, Cavalli F: International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG): High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet* **374**: 1512-1520, 2009.
- 14) Gritsch D, Mrugala MM, Marks LA, Mangipudi K, Neal M, Wingerchuk DM, O'Carroll CB: Is autologous stem cell transplantation a safe and effective alternative to whole brain radiation as consolidation therapy in patients with primary central nervous system lymphoma? : a critically appraised topic. *Neurologist* **26**: 137-142, 2021.
- 15) Grommes C, DeAngelis LM: Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* **35**: 2410-2418, 2017.
- 16) Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, Muller-Hermelink HK, Campo E, Braziel RM, Jaffe ES, Pan Z, Farinha P, Smith LM, Falini B, Banham AH, Rosenwald A, Staudt LM, Connors JM, Armitage JO, Chan WC: Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* **103**: 275-282, 2004.
- 17) Herrlinger U, Schafer N, Fimmers R, Griesinger F, Rauch M, Kirchen H, Roth P, Glas M, Bamberg M, Martus P, Thiel E, Korfel A, Weller M: Early whole brain radiotherapy in primary CNS lymphoma: negative impact on quality of life in the randomized G-PCNSL-SG1 trial. *J Cancer Res Clin Oncol* **143**: 1815-1821, 2017.
- 18) Kickingereder P, Wiestler B, Sahm F, Heiland S, Roethke M,

- Schlemmer HP, Wick W, Bendszus M, Radbruch A : Primary central nervous system lymphoma and atypical glioblastoma : multiparametric differentiation by using diffusion-, perfusion-, and susceptibility-weighted MR imaging. *Radiology* **272** : 843-850, 2014.
- 19) Kolakshyapati M, Adhikari RB, Karlowee V, Takayasu T, Nosaka R, Amatya VJ, Takeshima Y, Akiyama Y, Sugiyama K, Kurisu K, Yamasaki F : Nonenhancing peritumoral hyperintense lesion on diffusion-weighted imaging in glioblastoma : a novel diagnostic and specific prognostic indicator. *J Neurosurg* **128** : 667-678, 2018.
 - 20) Lin CH, Kuo KT, Chuang SS, Kuo SH, Chang JH, Chang KC, Hsu HC, Tien HF, Cheng 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* **12** : 1152-1156, 2006.
 - 21) Lionakis MS, Dunleavy K, Roschewski M, Widemann BC, Butman JA, Schmitz R, Yang Y, Cole DE, Melani C, Higham CS, Desai JV, Ceribelli M, Chen L, Thomas CJ, Little RF, Gea-Banacloche J, Bhaumik S, Stetler-Stevenson M, Pittaluga S, Jaffe ES, Heiss J, Lucas N, Steinberg SM, Staudt LM, Wilson WH : Inhibition of B cell receptor signaling by ibrutinib in primary CNS lymphoma. *Cancer Cell* **31** : 833-843 e5, 2017.
 - 22) Mendez JS, Ostrom QT, Gittleman H, Kruchko C, DeAngelis LM, Barnholtz-Sloan JS, Grommes C : The elderly left behind-changes in survival trends of primary central nervous system lymphoma over the past 4 decades. *Neuro Oncol* **20** : 687-694, 2018.
 - 23) Milgrom SA, Yahalom J : The role of radiation therapy in the management of primary central nervous system lymphoma. *Leuk Lymphoma* **56** : 1197-1204, 2015.
 - 24) Mishima K, Nishikawa R, Narita Y, Mizusawa J, Sumi M, Kinoshita M, Nagane M, Arakawa Y, Yoshimoto K, Shibahara I, Shinojima N, Asano K, Tsurubuchi T, Sasaki H, Asai A, Sasayama T, Momii Y, Sasaki A, Katayama H, Fukuda H : Randomized phase III study of high-dose methotrexate and whole brain radiotherapy with or without concomitant and adjuvant temozolomide in patients with newly diagnosed primary central nervous system lymphoma : JCOG1114C. *J Clin Oncol* **38** (15_suppl) : 2500, 2020.
 - 25) 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.
 - 26) Narita Y, Nagane M, Mishima K, Terui Y, Arakawa Y, Yonezawa H, Asai K, Fukuhara N, Sugiyama K, Shinojima N, Kitagawa J, Aoi A, Nishikawa R : Phase I/II study of tirabrutinib, a second-generation Bruton's tyrosine kinase inhibitor, in relapsed/refractory primary central nervous system lymphoma. *Neuro Oncol* **23** : 122-133, 2021.
 - 27) Owen C, Berinstein NL, Christofides A, Sehn LH : Review of Bruton tyrosine kinase inhibitors for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Curr Oncol* **26** : e233-e240, 2019.
 - 28) Rubenstein J, Ferreri AJ, Pittaluga S : Primary lymphoma of the central nervous system : epidemiology, pathology and current approaches to diagnosis, prognosis and treatment. *Leuk Lymphoma* **49 Suppl 1** : 43-51, 2008.
 - 29) Sakata A, Okada T, Yamamoto A, Kanagaki M, Fushimi Y, Dodo T, Arakawa Y, Takahashi JC, Miyamoto S, Togashi K : Primary central nervous system lymphoma : is absence of intratumoral hemorrhage a characteristic finding on MRI? *Radiol Oncol* **49** : 128-134, 2015.
 - 30) Seki R, Ohshima K, Fujisaki T, Uike N, Kawano F, Gondo H, Makino S, Eto T, Moriuchi Y, Taguchi F, Kamimura T, Tsuda H, Ogawa R, Shimoda K, Yamashita K, Suzuki K, Suzushima H, Tsukazaki K, Higuchi M, Utsunomiya A, Iwahashi M, Imamura Y, Tamura K, Suzumiya J, Yoshida M, Abe Y, Matsumoto T, Okamura T : Prognostic impact of immunohistochemical biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Cancer Sci* **100** : 1842-1847, 2009.
 - 31) van der Meulen M, Bromberg JEC, Lam KH, Dammers R, Langerak AW, Doorduijn JK, Kros JM, van den Bent MJ, van der Velden VHJ : Flow cytometry shows added value in diagnosing lymphoma in brain biopsies. *Cytometry B Clin Cytom* **94** : 928-934, 2018.
 - 32) Wilson WH, Young RM, Schmitz R, Yang Y, Pittaluga S, Wright G, Lih CJ, Williams PM, Shaffer AL, Gerecitano J, de Vos S, Goy A, Kenkre VP, Barr PM, Blum KA, Shustov A, Advani R, Fowler NH, Vose JM, Elstrom RL, Habermann TM, Barrientos JC, McGreivoy J, Fardis M, Chang BY, Clow F, Munneke B, Moussa D, Beaupre DM, Staudt LM : Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med* **21** : 922-926, 2015.
 - 33) Woyach JA, Furman RR, Liu TM, Ozer HG, Zapatka M, Ruppert AS, Xue L, Li DH, Steggerda SM, Versele M, Dave SS, Zhang J, Yilmaz AS, Jaglowski SM, Blum KA, Lozanski A, Lozanski G, James DF, Barrientos JC, Lichter P, Stilgenbauer S, Buggy JJ, Chang BY, Johnson AJ, Byrd JC : Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib. *N Engl J Med* **370** : 2286-2294, 2014.
 - 34) Yamasaki F, Kurisu K, Satoh K, Arita K, Sugiyama K, Ohtaki M, Takaba J, Tominaga A, Hanaya R, Yoshioka H, Hama S, Ito Y, Kajiwaru Y, Yahara K, Saito T, Thohar MA : Apparent diffusion coefficient of human brain tumors at MR imaging. *Radiology* **235** : 985-991, 2005.
 - 35) Yamasaki F, Takayasu T, Nosaka R, Amatya VJ, Doskaliyev A, Akiyama Y, Tominaga A, Takeshima Y, Sugiyama K, Kurisu K : Magnetic resonance spectroscopy detection of high lipid levels in intraaxial tumors without central necrosis : a characteristic of malignant lymphoma. *J Neurosurg* **122** : 1370-1379, 2015.
 - 36) 山崎文之, 高安武志, 杉山一彦 : 中枢神経系原発悪性リンパ腫. 杉山一彦, 橋本直哉編 : 脳神経外科速報 2020 年増刊 悪性脳腫瘍のすべて. 大阪, メディカ出版, 2020, pp.251-258.

要 旨

中枢神経系原発リンパ腫アップデート

山崎 文之

中枢神経系原発リンパ腫（PCNSL）は高齢者に多く発生し、近年増加傾向にあり、脳腫瘍の4.9%を占める。びまん性大細胞型の組織型が多く、その中ではnon-GCB typeが多い。PCNSLではMYD88とCD79Bの変異の頻度が高く、BCRシグナル伝達経路の活性化が起こっているため、その経路にあるBTK阻害剤のチラブルチニブが再発・難治のPCNSLの治療薬として開発された。放射線照射後の脳障害の軽減・回避と高齢者に対する治療が課題で、治療成績の向上には新しい標準治療とされるR-MPV療法の普及や若年患者での末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法、そして再発時の適切な治療選択が肝要である。

脳外誌 31 : 20-30, 2022