

脳腫瘍診療ガイドライン Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL)

中枢神経系原発悪性リンパ腫

目次

(1) 総論

1-1 ガイドライン作成の目的

1-2 対象患者

1-3 利用対象者

1-4 中枢神経系原発悪性リンパ腫の概括

1. 予後規定因子

2. PCNSL の治療前評価と治療効果判定

3. 治療法

4. 遅発性中枢神経障害

1-5 フローチャート

(3) 各論

3-1 中枢神経系原発悪性リンパ腫(PCNSL)の診療における手術の位置づけは？ CQ1

3-2 PCNSL に対するステロイド療法 CQ2

3-3 PCNSL に対して、どのような治療法が推奨されるか？ CQ3

3-4 高齢者 PCNSL に対し、どのような治療法が推奨されるか？ CQ4

3-5 放射線治療では、どのような照射野と照射線量が推奨されるか？ CQ5

3-6 どの化学療法が推奨されるか？ CQ6

3-7 全脳照射を省略した化学療法単独療法は推奨されるか？ CQ7

3-8 抗がん薬の髄注療法は推奨されるか？ CQ8

3-9 その他の治療法：自家幹細胞移植（ASCT）を伴う大量化学療法（HDC）は推奨されるか？ CQ9

3-10 その他の治療法：Rituximab による免疫（抗体）療法は推奨されるか？ CQ10

3-11 その他の治療法：血液脳関門破綻（BBBD）による化学療法は推奨されるか？ CQ11

3-12 再発の治療：再発 PCNSL に対し、どのような治療法が推奨されるか？ CQ12

3-13 眼科的検査、全身精査は必要か？ CQ13

3-14 眼球内リンパ腫（Ocular lymphoma）にはどのような治療法があるか？ CQ14

(1) 総論

1-1 ガイドライン作成の目的

中枢神経系原発悪性リンパ腫（primary central nervous system lymphoma, 以下 PCNSL）は、診断時に中枢神経系外に他の病巣を認めない中枢神経系に限局した節外性リンパ腫を指し、他臓器リンパ腫由来の二次性中枢神経系リンパ腫は含まない。PCNSL は近年増加傾向にあり、Report of Brain Tumor Registry of Japan (1984-2000) 12th Edition によると全脳腫瘍の 3.1%を占める 1)。欧米では AIDS に関連して発症する率が高くなっているが、本邦では少なく、ほとんどが免疫不全を合併しない症例である。50-70 歳代の高齢者に高頻度でみられ（60 歳以上が 62%）、95%以上の PCNSL は非ホジキンリ

リンパ腫(non-Hodgkin lymphoma; NHL)で B 細胞由来 (ほとんどが、びまん性大型 B 細胞リンパ腫、diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL) である。

1-2 対象患者

PCNSL に罹患した成人患者を対象とする。

1-3 利用対象者

脳腫瘍診療に従事する医師。

1-4 中枢神経系原発悪性リンパ腫の概括

1. 予後規定因子

PCNSL における予後規定因子としては、これまで年齢と一般状態 (performance status : PS) の重要性が指摘されてきている。Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) による最初の前方視的臨床試験 (RTOG83-15) において、年齢と Karnofsky performance status (KPS) が独立した予後因子として報告された²⁾。その後、前方視的の第 II 相試験で、これらの因子は常に予後因子として抽出されている³⁻⁵⁾。また Corry らも、62 例の免疫不全のない PCNSL 症例に対する後方視的解析で、年齢 60 歳未満、WHO PS 1 以下のみが独立した有意な予後因子であったと報告している⁶⁾。

Ferreri らは、多国 48 施設から 378 例の HIV 陰性 PCNSL 症例を集積し、解析データが揃う 105 例をもとに予後因子解析を行った。その結果、①年齢 (60 歳より高齢) [$p=0.0001$, オッズ比 (odds ratio : OR) 1.02], ②PS (WHO PS2 以上) ($p=0.001$, OR 1.64), ③血清 LDH 値 (高値) ($p=0.05$, OR 1.41), ④髄液蛋白濃度 (高値) ($p=0.03$, OR 1.71), ⑤深部脳病巣 (脳室周囲, 大脳基底核, 脳幹, 小脳) ($p=0.007$, OR 1.45) の 5 項目が独立した有意な予後不良因子として抽出された^{7,8)}。さらに、これら 5 項目を陽性の場合に各 1 点として合計した総点数を 0~1 点の群 (予後良好群), 2~3 点の群 (予後中間群), 4~5 点の群 (予後不良群) の 3 群に分類する International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) scoring system を提唱した。2 年生存割合は、順に 80%±8%, 48%±7%, 15%±7% ($p=0.00001$) と有意に差が認められた⁷⁾。

その後、Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) の Abrey らがより簡便な予後分類システムとして、年齢と PS のみからなる recursive partitioning analysis (RPA) scoring system を提唱しており、338 例の連続 PCNSL 症例中 282 例のデータを用いて予後因子を解析し、クラス 1 (50 歳未満), クラス 2 (50 歳以上かつ KPS 70 以上), クラス 3 (50 歳以上かつ KPS 70 未満) の 3 群に分類した⁹⁾。生存期間中央値 (median survival time : MST) はクラス 1, 2, 3 で各 8.5 年, 3.2 年, 1.1 年 ($p<0.001$), 治療成功生存期間は各 2.0 年, 1.8 年, 0.6 年 ($p<0.001$) と群間で有意な差が認められた。RTOG による前方視的臨床試験の 152 例の治療データを用いた検証的解析でも、同様に $p<0.001$ の有意水準で予後との相関が示された。一方、同じ症例を上記 IELSG scoring system を用いて分類し、予後との相関を解析すると、0~1 点群と 2~5 点群間のみ有意差が認められた ($p=0.006$)。IELSG scoring system では一部の症例で髄液所見や血清 LDH のデータが欠損しており、十分な解析ができなかった点と、観察期間の中央値が 2 年と短かった点が影響している可能性が指摘された⁹⁾。

今後は、このような予後因子スコアを使用することで、より均てん化した臨床試験をデザインするこ

とが望ましい。

3 PCNSL の治療前評価と治療効果判定

治療開始前に PCNSL の進行度や進達度を評価し、また治療後にその治療効果を判定するためには、国際的な基準を用いることが望ましい。International PCNSL Collaborative Group (IPCG) が 2005 年に取りまとめた PCNSL に対する神経所見を基にした治療前評価には、以下の項目が含まれる。①眼科的精査 (スリットランプ検査含む)、②gadolinium 造影脳 MRI および安全に施行できる際に腰椎穿刺による脳脊髄液 (CSF) 採取 (悪性細胞の検出)、③脊髄症状のある症例に対しての脊髄 MRI、④全身性悪性リンパ腫の除外のための臨床諸検査 (リンパ節、体幹・骨盤 CT、骨髄検査、精巣検査)、⑤HIV 感染の有無¹⁰⁾。適切な治療方針の選択、治療効果の判定や臨床試験の登録には、これらの腫瘍関連因子の精査・記録が科学的な解析には必須であり、日常診療においても、可能な限り施行すべきである。全身性 NHL に対する病期分類法とは異なることに留意する必要がある。なお、治療効果判定は原則として gadolinium 造影脳 MRI にて行う。

PCNSL の治療経過上重要な晩発性認知機能障害を評価するうえで、治療前の認知機能の客観的な評価が必須であり、治療前の PS と神経症状・認知機能を記録することが必要である。PS の評価基準としては、通常 KPS が使用される。また、認知機能評価の基準としては、IPCG でも推奨されている Mini Mental Status Examination (MMSE) を使用することが望ましいが、長谷川式スケール (HDS) を代替スケールとして用いてもよい。

4 治療法

PCNSL の治療の原則は、生検術による腫瘍組織からの病理診断確定の後、大量メトトレキサート (high dose methotrexate : HD-MTX) 療法を基盤とする化学療法と、それに続く全脳照射を主体とする放射線治療である。しかし、初期治療における奏効率は比較的良好であるのに対し、再発率は依然高く、最終的に腫瘍死あるいは遅発性中枢神経障害を余儀なくされることも多く、未だ機能を維持しつつ治癒に至る割合は満足できるレベルには達していない。

5 中枢神経障害

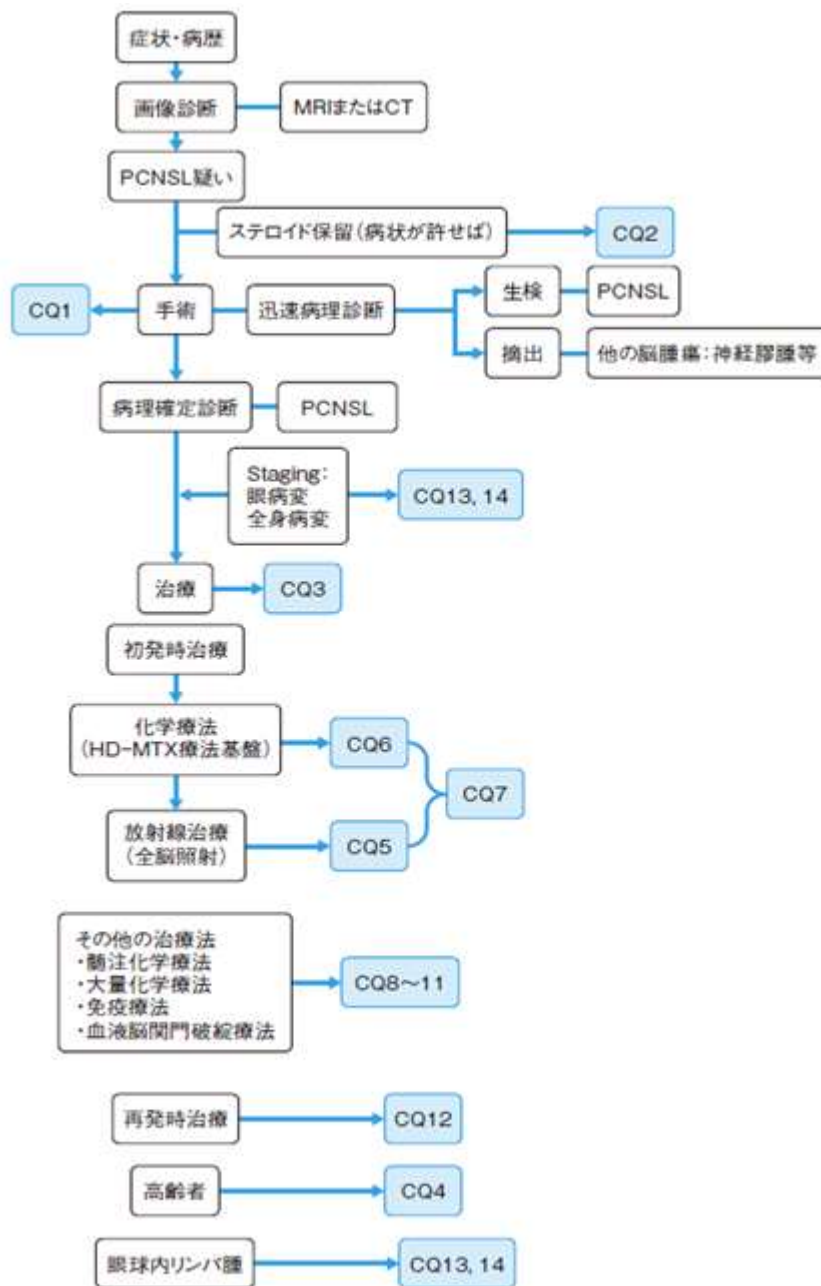
PCNSL 症例の半数は 60 歳以上であり、高次脳機能障害や遅発性治療関連神経毒性 (白質脳症) の影響を極めて受けやすい対象である。特に、60 歳以上の HD-MTX 療法と全脳照射を施行した症例群は最もハイリスク群とみなされている。Abrey らは HD-MTX 療法+MTX 髄注+全脳照射 40Gy +局所照射 14.4Gy+大量シタラビン (high dose cytarabine : HD-AraC) 療法を行った PCNSL 症例のうち、60 歳以上の症例で有意に遅発性神経毒性の発生リスクが高かった ($p < 0.0001$) と報告している¹¹⁾。したがって、遅発性中枢神経障害の有無や程度の評価は極めて重要で、克服しなくてはならない課題である。

一方で、高い総放射線線量、MTX 髄注治療の併用、HD-MTX 療法そのものや、照射後の化学療法の追加などのいずれも神経障害を惹起しうる治療法であり、遅発性神経毒性の原因検索とその回避については慎重な考察を要する。ハイリスクの高齢者の定義としては、60 歳以上あるいは 70 歳以上など、各報告で統一されていない。また、高齢者に遅発性神経毒性の発生リスクが高いとしても、高齢者の治療成績が十分ではなく、頭蓋内病変の制御が悪ければ、必然的に認知機能や生活の質 (quality of life : QOL)

も低下するという面も、考慮する必要がある。

神経毒性の症状は、主として急速に進行する皮質下認知障害で、精神運動障害、遂行・記憶力障害、行動異常、歩行失調、失禁などが含まれる¹²⁾。このような症状や障害を科学的に評価していくためには、系統的認知機能評価法の導入が必須であり、Correaらは認知機能の4つの主領域（注意、遂行機能、記憶力、精神運動速度）を含む5つの標準化された神経精神テストとQOL質問票を提唱している¹³⁾。今後の臨床試験のみならず、日常診療においても可能な範囲でこのような評価法を我が国でも進めて行くことが望ましい。

CQ フローチャート



(4) 各論

3-1

CQ-1： 中枢神経系原発悪性リンパ腫(PCNSL)の診療における手術の位置づけは？

【推奨】

- 1) PCNSL に対しては、原則として手術による組織診断が必要である。(推奨グレード：A)
- 2) 手術法としては、組織診断を目的とした生検術が推奨される。(推奨グレード：C1)

【解説】 MRI・CT による画像診断により、PCNSL 典型例では高い診断率が得られる。しかし組織型の確定（殆どが DLBCL であるが、T-cell lymphoma やその他の組織型も存在する）や、悪性神経膠腫その他の疾患との組織学的鑑別は必要であり、PCNSL の診断を確定するためには組織診断が必須である。手術法としては原則的に定位的もしくは開頭による生検術が施行される。PCNSL は多発性に発生することが多く、くも膜下腔や血管周囲腔・脳実質内への浸潤性進展性格が極めて強い。切迫脳ヘルニアをきたしている症例での減圧効果以外には、肉眼的全摘や部分摘出は予後に影響せず、画像上の全摘、あるいは生検でも治療成績は変わらないと報告されている（レベル III）。ただし、脳深部病巣や高齢者等患者背景因子によっては生検術施行のリスクが高いと判断される場合には、手術施行が困難であることもありえる。

CQ-2： PCNSL に対するステロイド療法。

(1) 診断確定前にステロイド療法は施行するべきか？

【推奨】 生検術前のステロイド使用は、ステロイドによる標的病変の縮小が高頻度に生じるため、手術時に生検的中率が低下するリスクがあり、可能な限り投与を控える。 (推奨グレード：C2)

(2) 診断確定後のステロイド療法の位置づけは？

【推奨】 1) PCNSL に対するステロイド療法は、一過性の腫瘍縮小効果が認められることが多く、また、症状緩和目的に使用されることも多い。 (推奨グレード：C1) ステロイドは治癒的効果に乏しいため、治癒目的の単独使用は推奨されない。 (推奨グレード：C2)

【解説】 糖質コルチコイドの主たる作用機序は、核内受容体を介した腫瘍細胞への直接的細胞融解効果であり、血液脳関門(blood-brain barrier; BBB)の再構築効果も併せて、半数近くの症例で投与後急速な腫瘍縮小がみられる [complete response (CR) 15%、partial response (PR) 25%] (レベル III)。しかしこの治療効果は一過性であり(レベル IV)、一般に数週から数ヶ月で腫瘍は再燃し、根治性に乏しい。術前のステロイド投与は、標的病巣の急速な縮小により生検による腫瘍細胞検出が困難となることがあり、術前にはできるだけステロイド投与を控えることが肝要である(レベル V)。ただし、強い脳浮腫や腫瘍の mass effect を伴うような場合など、臨床上必要と考えられる場合は、治療開始前の病状安定化目的のためステロイド使用もやむを得ない。なお、初発 PCNSL 症例で、ステロイドに対する治療反応を示した症例と反応が見られなかった症例との比較では、前者で MST が 17.9 ヶ月であったのに対し、後者では 5.5 ヶ月に過ぎなかったとの報告もあり、初発時のステロイド反応性は予後良好因子である可能性が指摘されている (レベル V)。

CQ-3： PCNSL に対して、どのような治療法が推奨されるか？

【推奨】

1) PCNSL に対する治療では、HD-MTX 療法を基盤とする化学療法を先行し、引き続き全脳照射による放射線治療を行うことが望ましい。(推奨グレード：A)

2) 註 1：高齢者では、全脳照射による遅発性中枢神経障害のリスクがあり、注意を要する(次 CQ-4 参照)。(推奨グレード：C1)

3) 註 2：化学療法が不適切な症例では、病勢制御のため全脳照射単独療法を行う場合がある。

【解説】 PCNSL は放射線感受性が高い腫瘍であるが、照射後早期に再発する傾向にある。全脳照射単独療法による MST は、これまでの報告をまとめると 12-18 ヶ月程度で、5 年生存割合も 5% 足らずと、単独療法の治療効果は不十分である。すなわち、PCNSL に対する放射線単独療法は、奏効割合は高いものの早期に再発する傾向が高く、長期予後は不良である。RTOG による報告では、全脳 40Gy に局所 20Gy の追加照射を施行した結果、腫瘍縮小効果は 81% で得られたが、MST は 12.2 ヶ月に留まった (RTOG 83-15) (レベル IIb)。芝本らによる 1990 年から 1999 年までの本邦での放射線治療の成績は 5 年生存割合が 18% であった 2) (レベル III)。従って、術後の放射線単独療法は化学療法施行困難例に限られる。PCNSL に対する放射線単独療法の治療成績には限界があるため、化学療法と全脳照射の併用療法が検討された。全脳照射と全身性節外性 NHL の標準治療法である CHOP (D) 療法 (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, dexamethasone) の併用は奏効割合 67%、MST 16 ヶ月であり、全脳照射単独治療成績を上回れず、有効性が証明されなかった (RTOG 88-06) (レベル IIb)。この結果は、cyclophosphamide と doxorubicin が BBB を透過しない非透過型薬剤であったことに主として起因すると考えられている。MTX は大量に急速点滴静注投与することで BBB を透過し、引き続きのロイコボリン投与により正常細胞を救済することが可能とされている。HD-MTX 療法は単剤あるいは他剤との併用療法とその後の全脳照射併用によって、MST が有意に延長する結果が得られている。HD-MTX 単独と全脳照射併用療法では、Glass J らは 25 症例に対し、奏効割合 (objective response rate; ORR) 88%、MST 33 ヶ月 5) (レベル III)、Trans-Tasman Radiation Oncology Group は 46 例に対し照射後 ORR 95%、MST 36 ヶ月 6) (レベル IIb)、Hiraga ら (大阪大学) は 28 例に対し ORR 78.6%、MST 39.3 ヶ月 7) (レベル IIb) と、放射線治療単独に比べ良好な治療成績が報告されている。本療法での神経毒性発生率は 10-15% であった。本邦での PCNSL 研究会による第 II 相試験では、同様に HD-MTX 単独療法の後、全脳照射を 55 例に施行し、照射後の ORR 85%、MST 44 ヶ月と中間報告されている 8) (レベル IIb)。また、具体的な検証試験は行われていないが、標準的治療法である HD-MTX 療法との放射線治療の併用療法では、HD-MTX 療法を先行し、その後に全脳照射を施行する方が、MTX の治療効果の判定が可能となることと、遅発性中枢神経障害の発生リスクを軽減すると考えられている (レベル III)。20 MTX の用量および投与時間についてはさまざまな報告があり、それぞれの投与方法を比較した試験はない。メタ解析では、3g/m² 以上で効果が高いとの報告がある (レベル III)。十分な中枢神経系移行のためには短時間 (通常 3~6 時間) での投与を行い、規定どおりのロイコボリンレスキューを行う。(MTX を含む化学療法単独治療については、CQ-7 参照)

CQ-4： 高齢者 PCNSL に対し、どのような治療法が推奨されるか？

【推奨】 遅発性中枢神経障害の発生を軽減するため、高齢者における初発時の治療として、導入化学療法後 CR となった症例については、全脳照射を減量ないし待機とした治療法を考慮する。(推奨グレード：C1)

【解説】 60 歳以上あるいは 70 歳以上の高齢者 PCNSL 症例に対しての治療は、高率に遅発性中枢神経障害の出現が生じるなど、未だ確立していない。 治療後の遅発性神経毒性 (delayed neurotoxicity) は、進行性の認知障害など、腫瘍の再発がなくとも急速に患者の QoL を低下させる主因となり、その原因の一つに全脳照射が挙げられている。全脳照射後の神経認知機能障害の発症リスクは、高齢者 (特に 60 歳以上)、総照射線量、化学療法の併用、化学療法と全脳照射の順序 (特に同時ないし全脳照射後の化学療法) で増加することが知られている。 Abrey らは HD-MTX 療法+MTX 髄注+全脳照射 40Gy+局所照射 14.4Gy+HD-AraC 療法を行った PCNSL 症例の内、60 歳以上の症例で有意に遅発性神経毒性の発生リスクが高かった ($p < 0.0001$) と報告しており 1) (レベル III)、60 歳以上の高齢者に対しては初期治療での全脳照射を回避し、化学療法単独治療を推奨している。しかし、この試験治療では脳実質を直接障害するリスクのある MTX 髄注治療が含まれていること、HD-MTX 療法自体が脳実質への浸透性が高く、神経障害を惹起する治療法であることから、全脳照射のみが遅発性神経毒性の原因との結論には注意を要する。Zhu らは Massachusetts General Hospital での 70 歳以上初発 PCNSL 症例 31 例に対し、HD-MTX 単独で治療を行い、grade 3/4 の有害事象は 3-7%と少なく、MST37 ヶ月と良好な治療成績を報告した (レベル III)。高齢者では HD-MTX 療法による毒性が強くなる懸念されるが、Jahnke らの報告では 60 歳を越える患者を 89%含む対象に対して、4 g/m² の HD-MTX 療法を含む治療を報告しているが、grade 3 以上の毒性は 10%未満であった (レベル III)。よって、高齢者でも腎機能・MTX 血中濃度にあわせた管理を行えば、HD-MTX 療法が可能と考えられている。Omuro らは、60 歳を越える初発 PCNSL 症例 23 例に対し、HD-MTX と Temozolomide (TMZ (保険適応外薬)) を併用した初期治療を施行し、画像上の奏効割合が 55%、MST が 35 ヶ月であったと報告している (レベル III)。高齢者 PCNSL に対する治療の問題点は、全脳照射を待機した場合、これら化学療法単独では CR を獲得できる割合は高くなく、disease-free の状態に持ち込める割合が低いことにある。すなわち、照射を回避した化学療法単独療法による有意に優れた治療成績は得られていないのが現状であり、生存予後が不良となる可能性がある。Omuro らの報告では ORR が 55%に過ぎず、無増悪生存期間 (progression-free survival; PFS) の中央値も 8 ヶ月に留まっていた。Zhu らの報告では ORR97%と高率で縮小は認めたが、PFS の中央値は 7 ヶ月であった。高齢者では自家幹細胞移植による大量化学療法などの強力な化学療法における全身合併症のリスクも高くなり、初期化学療法で CR とならない症例に second line で更に骨髄抑制の強い治療レジメンを追加することは通常困難である。これらの現状からは、高齢者においては、全脳照射を省略した場合、生命予後が不良となる可能性があるが、神経毒性を回避する目的で全脳照射なしの初期治療を行い、再発時に全脳照射で救済する方法や、初期治療で低線量 (24Gy 程度) 全脳照射を行う方法も考慮されてよいと考えられる。

CQ-5：放射線治療では、どのような照射野と照射線量が推奨されるか？

【推奨】

- 1) 照射野は全脳が推奨される。 (推奨グレード：C1)
- 2) 照射線量は、全脳に 30-40Gy (1 回線量 1.8–2.0Gy) が推奨される。 (推奨グレード：B)

【解説】 PCNSL に対する放射線治療においては、極めて高い浸潤性増殖性格のため、照射野は全脳照射が経験的に推奨されてきた。 照射野を限局する試みでは、4cm 以上の腫瘍辺縁域を含めた広範囲照射群で明らかに再発が少なく、生存期間の延長が認められた (レベル IV)。したがって、病巣に限局した

局所照射では腫瘍制御は不十分と考えられる。照射線量に関しては、全脳照射単独が施行された 188 例の文献上報告されていた症例のデータの解析で、50Gy 以上の照射線量で治療された症例で有意に予後が良好であったとの報告が最初になされた 2 (レベル III)。次いで、PCNSL における世界初の前方視臨床試験であった RTOG 83-15 試験では、全脳 40Gy 照射後に 20Gy の局所追加照射が行われたが、MST は 11.6 ヶ月に留まり、追加照射による腫瘍制御や生存期間 延長効果は認められなかった (レベル IIb)。RTOG 93-10 試験では初期化学療法後 CR の症例で多分割照射 36Gy (1.2Gy×2 回/日) を行い、通常の 45Gy 照射群と同様の治療結果が得られた。しかし、多分割照射による神経毒性の軽減が試みられたが、通常の分割(45Gy/25fr)と比べ grade 5 の神経毒性出現までの期間は遅延するものの、発生率に有意差は認められなかった 4) (レベル IIb)。全脳照射線量減量の試みとして、対照の全脳 45Gy に対し、化学療法で CR となった症例では 30.6Gy とする臨床試験が行われたが、3 年生存割合が前者で 92%、後者で 60%と有意に 30.6Gy 群が不良との結果であった。特に、60 歳未満の若年症例で有意に再発率増大、生存割合低下が認められた (レベル IIb)。この結果は、この試験で使用された化学療法 [CHOD/BVAM, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone (CHOD)/carmustine, vincristine, methotrexate, and cytarabine (BVAM)] との併用の際には、最低 30.6Gy 以上の全脳照射が必要であることを示唆している。これに対して、MSKCC のグループは化学療法 [HD-MTX、procarbazine (PCZ)、vincristine (VCR)、rituximab] で CR となった症例群に対しては全脳 23.4Gy の照射にとどめ、照射後に HD-AraC 療法を地固め療法として追加する臨床試験を施行中であり、17 例の化学療法 CR 例において、PFS が 45Gy 全脳照射治療を行った過去の治療成績に劣らなかったと報告している(レベル IIb)。本治療法の長期観察結果は、2012 年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) にて発表された。また、この減量放射線療法によって認知機能低下が軽減したという小数例での前方視的研究の結果が報告されている(レベル IIb)。本邦での PCNSL 研究会では、化学療法後に全脳 30Gy を行い、残存腫瘍があれば局所 10Gy の boost 照射を行う臨床試験が行われており、MST は 44 ヶ月であった(レベル IIb)。Ferreri らは、HD-MTX 基盤による初期化学療法により CR を達成した PCNSL 症例で、地固め照射として全脳照射を 40Gy 以上施行した群と 30~36Gy を施行した群について、後方視的解析を行った。再発率 (前者 46%、後者 30%)、5 年無再発率 (同 51% vs. 50%; $p = 0.26$) とともに有意差はなく、全脳照射線量は 36Gy が望ましいと報告している (レベル III)。以上より、現時点では全脳照射 30Gy~45Gy の範囲が推奨される照射線量と考えられる。

CQ-6: どの化学療法が推奨されるか?

【推奨】

1) HD-MTX との併用薬剤としては、PCZ, cyclophosphamide (CPA), VCR, thiotepa (本邦非販売), HD-AraC が推奨される (推奨グレード: C1)。

2) HD-MTX と HD-AraC の併用療法+全脳照射は、HD-MTX 単独+全脳照射より予後が改善する可能性があるが、骨髄抑制やそれに伴う感染症などの有害事象発生率は高い。HD-MTX と HD-AraC との同時併用療法か、逐次療法のいずれでもよい。(推奨グレード: C1)

【解説】 HD-MTX 単独療法+全脳照射により、PCNSL の治療成績は MST が 33-44 ヶ月と放射線治療単独に比べ改善したが、依然長期の寛解や治癒に至る症例は少ない。より治療成績の向上を目的として、HD-MTX 療法に他剤を併用する多剤併用 HD-MTX 療法+全脳照射が試みられている。併用薬と

しては、PCZ, CPA, VCR, thiotepa (脱稿時、本邦では入手不可), AraC, BCNU (本邦未承認薬) などが使用されているが、MSKCC で行われた第 II 相試験(52 症例) では、5 サイクルの HD-MTX (3.5g/m²), PCZ, VCR 併用療法後に全脳照射を施行し、更に HD-AraC による地固め療法が施行された (MPV-A 療法)。60 歳以上では全脳照射が待機される症例も含まれたが、MST が 51 ヶ月と HD-MTX 単独療法の治療成績を上回る成績が報告され、PFS の中央値も 129 ヶ月と極めて良好であった (レベル IIb)。しかし、一方で治療関連神経毒性は最終的には 30%に発生し、初期治療で全脳照射を行った 60 歳以上の症例では 75%と高頻度で出現している。RTOG (RTOG 93-10)では同様に HD-MTX に PCZ, VCR, 及び MTX 髄注、照射後 AraC を加えた治療を 102 症例に施行したが、MST は 37 ヶ月に留まり、15% に重篤な神経障害を認めている (レベル IIb)。European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)では、HD-MTX に teniposide (本邦未承認薬), BCNU (本邦未承認薬), MTX/AraC 髄注、照射後 AraC を投与する第 II 相試験(EORTC 20962)を 52 症例に施行し、MST 46 ヶ月の成績が得られたが、毒性が強く治療関連死が 10%に発生した 3) (レベル IIb)。その他 HD-MTX と多剤併用/放射線照射を行った報告は 2000 年以降に散見されるが、MST はいずれも 30-40 ヶ月台にとどまっております、HD-MTX 単独/全脳照射療法の成績を大きく凌駕するところには至っていない。 PCNSL に対する HD-MTX 療法を行った 19 の前向き臨床試験の結果を解析した meta-analysis が 2001 年に報告され、有意に予後良好であった 3g/m² 以上の MTX 投与量の症例に限ると、AraC の追加が多変量解析にて生存期間の延長効果が認められた (レベル III)。この結果を受けて、2009 年に IELSG は HD-MTX 療法+全脳照射群と、HD-AraC を HD-MTX に追加する併用群を比較するランダム化第 II 相試験の治療成績を報告した(レベル Ib)。79 症例を 2 群に分け、ORR は HD-MTX 群で 40%、併用群で 69% (p=0.009)、3 年 failure-free survival 割合は単独群で 21%、併用群で 38% (p=0.01) (Hazard ratio 0.54)、3 年生存割合は単独群 32%、併用群 46% (p=0.07)(HR 0.65)と、AraC 併用群で治療反応性と無増悪生存期間の延長効果が認められた。しかし毒性は AraC 併用群で明らかに強く、grade 3/4 の高度血液毒性が MTX 単独群では 15%に留まったのに対し、AraC 併用群では 92%にみられ、また治療関連死も 8%に出現した。HD-AraC 併用は G-CSF などの予防的治療を必要とし、75 歳以上の高齢者には推奨できないとしている。また、本試験での MTX 単独群での治療間隔は 3 週間毎であり、通常の 2 週間毎の治療間隔に比べ長いことから投与量強度 (dose intensity) が相対的には低く、全体の奏効割合も低めであることなど、本試験結果の今後の検証が必要と考えられる。

CQ-7: 全脳照射を省略した化学療法単独療法は推奨されるか?

【推奨】

1) 初発 PCNSL では化学療法単独療法によって CR が得られた場合、全脳照射併用療法を省略することは治療選択肢の一つではあるが、無増悪生存期間が短くなる可能性がある。(推奨グレード: C2)

2) 註: 高齢者初発 PCNSL に対しての推奨については、別項 (CQ-4) を参照のこと。

【解説】 全脳照射と化学療法併用による神経毒性発生の軽減を目的に、一般成人症例に対する化学療法のみでの初期治療も試みられている。BONN プロトコールによる第 II 相試験では、高用量の MTX (5g/m²), VCR, ifosfamide, dexamethasone, CPA, vindesine, MTX/AraC/prednisolone 髄注による治療を行い、72%の奏効割合と MST50 ヶ月、PFS の中央値 21 ヶ月との成績が報告された (レベル IIb)。認知障害は 3%にしか認められなかったが、治療関連死が 9%と高く、高齢者では MST は 34 ヶ月に留まっ

た。超大量 MTX 単独(8g/m²)療法を行った試験(NOA-03, NABTT 96-07)では、神経毒性が軽減されたものの、早期に再発する傾向があり、PFS の中央値が 12.8 ヶ月に過ぎず、再発後に全脳照射を施行する症例が多く認められた(レベル IIb)。このような症例では再発後の全脳照射による白質脳症の有意な増加がみられている。しかし、長期観察報告ではこれらの症例の MST は 55.4 ヶ月に達し、特に disease-specific survival は 72.3 ヶ月間の観察期間時点で未だ中央値に達していないと報告された(レベル IIb)。Ekenel (MSKCC)らの後方視的研究の報告では HD-MTX を含む寛解導入療法後に全脳照射と HD-AraC からなる地固め療法を行った方が治療成功期間 (Failure-free survival; FFS) が良好であった。ただし全生存期間には差がみられなかった (レベル III)。2010 年には、ドイツのグループによる世界初の大規模な多施設共同ランダム化第 III 相試験 (G-PCNSL-SG-1 試験) の結果が報告された(レベル Ib)。初期治療として HD-MTX 基盤療法+全脳照射群に対し、全脳照射を HD-AraC 療法により代替する照射回避群の比較検討を実際に治療された 318 例で解析した。MST は全脳照射群で 32.4 ヶ月、非照射群で 37.1 ヶ月、PFS の中央値は全脳照射群で 18.3 ヶ月、非照射群で 11.9 ヶ月であり、全脳照射を回避することで早期に再発する傾向を認めた。統計学的には、照射を回避しても生存が短縮しないとの非劣性の臨床試験の primary endpoint であった仮説は検証できなかった。また、初期治療後 CR を維持できた症例群での治療関連神経障害の検討も行われた。全脳照射群では症状出現割合 49%、画像上の異常出現割合 71%であったのに対し、非照射群では各 26%、46%に留まり、照射回避による神経毒性の軽減化の可能性が示唆される結果であった。ただし、全症例における初期治療中の死亡率は 13%であり、比較的高い全身性のリスクが認められている。したがって、初期治療から全脳照射を省き、再発時に照射を含めた salvage 治療を行う治療戦略では PFS が短縮傾向を示し、遅発性神経障害発生の低下と生存期間では 有意な低下は認めなかったものの、現状では初期治療での地固め全脳照射は推奨されるものと考えられる。ただし、高齢者 PCNSL 症例に対する照射に関しては、別項 (CQ-4) を参照のこと。

CQ-8: 抗がん薬の髄注療法は推奨されるか?

【推奨】 抗がん薬の髄注による有意な生存期間延長効果は検証されておらず、診断時髄液細胞診陰性例では髄注は推奨されない。(推奨グレード: C2)

【解説】 PCNSL はしばしばくも膜下腔浸潤をきたすため、HD-MTX 療法に MTX を主とする髄注療法の併用が予防的治療として臨床試験でも施行されることが多い。髄注のルートとしては、脳室内 Ommaya reservoir、腰椎穿刺などがあげられる。しかし、症例対照比較後方視的研究では、MTX 髄注による生存期間延長、腫瘍制御、神経毒性に関する効果は認められなかった (レベル III) (レベル IV)。その他、AraC や hydrocortisone も髄注に使用されるが、明らかな治療効果の検証はされていない。更に、髄注に伴う合併症として Ommaya reservoir 感染、くも膜炎、白質脳症などが指摘されている。40 症例以上の髄腔内播種陽性症例を検討した複数の報告 (陽性率は 10-20% 程度が主) から、播種陽性による生存予後への影響は否定的な結果が多く(レベル III)、また HD-MTX や HD-AraC により通常殺腫瘍細胞効果に足る髄液内濃度が得られるため、現在進行中の臨床試験では、予防的抗がん薬髄注は含まれないことが一般的となっている。しかし、初期導入療法に髄注を行わない治療法では、同じ化学療法に髄注を加えた場合と比べ、早期に且つ高率に再発を認めたとする小規模の非比較試験の報告もある(レベル IIb)。髄液細胞診陽性の PCNSL 症例に対しては、MTX を主とする抗がん薬髄注療法が行われることもあるのが実情である。

CQ-9： その他の治療法：自家幹細胞移植（ASCT）を伴う大量化学療法（HDC）は推奨されるか？

【推奨】 初発 PCNSL に対する ASCT 併用 HDC（主に thiotepa を含むレジメン）は、現段階では一般臨床としては推奨されない。（推奨グレード：C2）

【解説】 自家幹細胞移植 (autologous stem cell transplantation; ASCT) を併用した大量化学療法 (high-dose chemotherapy; HDC) が PCNSL の初発、再発ともに試みられている。The Groupe Ouest Est d'Etude des Leucemies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS) は、初発 PCNSL に対し、初期治療 (MBVP 療法：MTX, BCNU (本邦未承認薬), VP16, methylpredonisolone) + 全脳照射 30Gy の後、地固め療法 (consolidation) として BEAM レジメン (BCNU, etoposide, AraC, melphalan) による骨髄破壊性大量化学療法 (myeloablative HDC) の第 II 相試験を 60 歳未満症例に施行し、4 年 PFS 及び OS が各 46%、64% であったと報告した (レベル IIb)。また、Ilerhaus らは、65 歳未満の初発症例に対し、同様に初期化学療法 (HD-MTX)、強化療法 (AraC+thiotepa) に引き続き地固め療法として BCNU/thiotepa (本邦非販売) による myeloablative HDC を施行した。5 年生存割合は 69% を予測しているが、地固めの後に全脳照射 45Gy を追加している 2) (レベル IIb)。Ilerhaus らは更に ASCT 併用 HDC で CR 非到達例にのみ全脳照射を追加する方式で 13 例を治療し、3 年 disease-free survival (DFS) と 3 年生存割合は 77% に達したと報告している (レベル III)。これらの報告では、生存割合は比較的良好な結果がみられているが、通常 60 歳未満の若年症例のみが対象になり、PCNSL でしばしば経験する治療前の PS が低い症例 や半数以上を占める 60 歳以上の高齢者は通常治療対象とならないという選択バイアスが大きい結果であることに留意が必要である。また、全脳照射を併用した試験が多いこと、時に 10% を越える治療関連死がみられることなど、現時点ではまだ試験的治療の段階にあるといえる。Abrey らは BEAM (BCNU, VP16, AraC, L-PAM) による大量化学療法・自家移植を含む初発 PCNSL に対する治療プロトコルの結果を報告しているが、event-free survival (EFS) の中央値 5.6 ヶ月と予後は不良であった (レベル IIb)。よって、自家移植の成績は大量化学療法の内容に大きく依存しているといえる。これまで、PCNSL に対して良好な治療成績が報告されている大量化学療法レジメンの多くは thiotepa を含んでいるが、日本国内では発売中止となっている。以上より、ASCT 併用 HDC は、若年者など条件のよい症例で生存予後の延長効果が期待されるが、治療関連死率も高く、現状は依然試験的治療である。ASCT 併用 HDC は確立されたエビデンスがなく、現段階での実施は臨床試験に限られる。

CQ-10： その他の治療法：Rituximab による免疫（抗体）療法は推奨されるか？

【推奨】 B-cell マーカーの CD20 に対するモノクローナル抗体の rituximab は、BBB 透過性に欠き、PCNSL に対する rituximab の単独、併用療法ともに、現段階では一般臨床としては推奨されない。（推奨グレード：C2）

【解説】 B cell marker である CD20 を標的とした抗 CD20 モノクローナル抗体の rituximab は、全身性悪性リンパ腫では CHOP 療法に上乗せする R-CHOP 療法がすでに標準治療法となっている。PCNSL においては、BBB を透過しにくいなどの問題点があるものの、近年 rituximab 併用化学療法の臨床試験が RTOG、Cancer and Leukemia Group B (CALGB)、The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) などの臨床試験グループにより試みられてきている。MSKCC のグループは、MTX 基盤化学療法に rituximab を併用した治療レジメンで、G-CSF による支持療法を要する好中球減少リスク

が増大するものの、初期解析において PCNSL の腫瘍制御と生存期間について良好な成績を報告している (レベル IIb)。Rituximab の使用に関しては、エビデンスが未確立であり、使用に際しては臨床試験として実施することが望まれる。Rituximab 髄注の第 I 相試験では、10 例の再発 PCNSL 症例に対し Ommaya reservoir 経由脳室内髄注の dose escalation が施行され、6 例で細胞診上改善が、4 例で消失が認められた。内 1 例では脳実質内再発病巣の消失もみられた (レベル IIb)。現在、rituximab 髄注と MTX 髄注を併用する試験が施行されている。

CQ-11：その他の治療法：血液脳関門破綻 (BBBD) による化学療法は推奨されるか？

【推奨】 PCNSL に対する血液脳関門破綻療法併用化学療法は、血管内治療などの特殊な治療技術を要し、現状では試験的治療の段階にある。(推奨グレード：C2)

【解説】 BBB を開放し、薬剤の脳実質内到達度を亢進する目的で血液脳関門破綻療法 (blood-brain barrier disruption; BBBD) を併用した化学療法が試みられてきている (レベル IIb, IV)。近年の主たる薬剤は mannitol を用いた治療法であるが、MTX を動注する治療経験が最近報告された。149 症例での成績は、CR が 57.8%、MST が 3.1 年であった (レベル III)。BBBD は治療方法が複雑であり、特殊な専門治療チームの存在が欠かせないことから、一般化は難しいと考えられる。

CQ-12：再発の治療：再発 PCNSL に対し、どのような治療法が推奨されるか？

【推奨】 再発 PCNSL に対する標準治療は確立していないが、初期治療で HD-MTX 療法反応症例では、HD-MTX 療法の再投与を試みてもよい。 (推奨グレード：C1)

【解説】 PCNSL の多くは初期治療後の CR にもかかわらず再発を余儀なくされる。また 10%に近い症例では、全身性の再発をきたす。再発時の PCNSL に対する有効な標準治療法は未だ確立していない。初発時に HD-MTX 療法が奏効し、CR となった症例では、再発時に HD-MTX 療法の再投与が有効であることが多い。 Plotkin らは後方視的解析で、初回の再治療での奏効割合は 91% (22 名中 20 名が奏効)、2 回目の再治療では 100% (4 名中 4 名) であり、MST も初回再発後 61.9 ヶ月と良好であったことを報告した。有害事象は主として血液毒性であり、全延べ 566 回の治療サイクルで、計 10 回の grade 3 以上の有害事象が認められたに留まった (レベル III)。全脳照射単独は再発あるいは治療抵抗性 PCNSL に対し画像上の奏効割合が 74%-79%と報告されており、照射後の MST は 10.9 ヶ月から 16 ヶ月である (レベル IV)。最近の再発時治療として注目される治療法には、以下の方法がある。

- 1) TMZ (現在悪性リンパ腫には保険適応外) 単独療法は 25%の奏効割合を示した (レベル IIb)。Rituximab + TMZ の第 II 相試験も報告されており、奏効割合 53%、MST 14 ヶ月であった (レベル III)。TMZ は PCNSL には適応はないものの、期待される治療薬のひとつである (レベル III)。
- 2) Rituximab の点滴静注あるいは髄注を、単独あるいは他剤との併用で行うプロトコールも最近検討されている。点滴静注では再発予防効果は明確ではなく、治療効果の確立には至っていない (レベル IV, IIb, IV)。Rituximab 髄注の第 I 相試験では、10 例の再発 PCNSL 症例に対し Ommaya reservoir 経由脳室内髄注の dose escalation が施行され、6 例で細胞診上改善が、4 例で消失が認められた。内 1 例では脳実質内再発病巣の消失もみられた (レベル IIb)。

CQ-13：眼科的検査、全身精査は必要か？

【推奨】 PCNSL では、眼球内リンパ腫や全身性悪性リンパ腫を合併することがあり、その有無を精査することが望ましい。(推奨グレード：B)

【解説】 眼科的検査が必要である理由は、PCNSL 症例ではしばしば(約 10-20%) 眼球内リンパ腫を認めることにある。眼球内リンパ腫単独症例は、脳や CSF への浸潤をきたす high risk 群であり、未治療の場合、脳内への再発の根源となりやすい。したがって、PCNSL 患者に対しては眼科的精査(スリットランプ検査含め)が必須であり、IPCG による staging 精査(レベル V)、National Eye Institute の診断指針にも含まれている(レベル V)。また、全身性悪性リンパ腫の精査は、もし検出された場合に中枢神経系リンパ腫が転移性腫瘍である可能性が生じる点、中枢神経系以外の病巣を標的とする治療レジメンの検討が必要となってくる点など、治療上極めて重要である。全身精査の方法として、PET 検査の有用性も報告されている。MSKCC における小規模の後方視的研究で、166 例の PCNSL 疑い症例のうち、49 例で全身 FDG-PET 検査が施行された。このうちの 11%の症例で全身 PET 検査により全身性の悪性リンパ腫が検出され、8%の症例では全身 FDG-PET 所見が唯一の全身病変を示す検査であった(レベル IV)。この結果は、全身 PET が CT で検出できない病巣を捉えることのできる可能性を示唆するもので、PCNSL の staging における有用性を示している。HIV 陽性の免疫不全症例では、PCNSL を発症するリスクが高いことが知られており、感染の有無をスクリーニングすることが望ましい。

CQ-14： 眼球内リンパ腫 (Ocular lymphoma) にはどのような治療法があるか？

【推奨】 眼球内リンパ腫に対しての標準的治療法は確立していないが、病状に応じ、MTX や AraC の全身投与、MTX の硝子体局注療法、眼球照射などが行われることがある。(推奨グレード：C1)

【解説】 PCNSL 症例ではしばしば眼球内リンパ腫を認める(約 10-20%)。腫瘍細胞浸潤は硝子体、網膜、脈絡膜、視神経のいずれにも生じうる。約半数の症例で霧視感、視野・視覚障害を訴える。したがって、PCNSL 患者に対しては眼科的精査(スリットランプ検査含め)が必須であり、IPCG による staging 精査に含まれている(レベル V)。また、National Eye Institute の診断指針にも述べられている(レベル V)。脳病変を伴わない眼球内リンパ腫単独の症例もあるが、ぶどう膜炎との鑑別がしばしば困難である。眼球内リンパ腫単独症例は、脳や CSF への浸潤をきたす high risk 群であり、未治療の場合、脳内への再発の根源となりやすい。治療法としては、眼球への放射線照射も有効であり、病巣の制御としては優れているとの意見もある(レベル III)。MTX や AraC の全身投与(大量療法)により眼球内にも薬剤は到達するが、至適濃度の獲得は不確定であり、再発も多いとされる(レベル III)。MTX の硝子体内局注療法は、ほぼ 100%奏効という有効性を示すが、生存期間の延長効果はみられず、高率で眼合併症をきたし(73%)、かつ視力障害も 27%の症例で認められるとの報告がある(レベル III)。また最近では rituximab の硝子体内局注療法も試みられている(レベル IV)。予後に関しては、最近の報告で眼球内リンパ腫を合併する PCNSL の最大のシリーズ(221 症例の解析)では、眼球内リンパ腫を認めない PCNSL 症例群の予後と同様であったと報告されている(レベル III)。また、IPCG による眼球内リンパ腫のシリーズでは、83 症例での治療内容(全身化学療法か全脳照射・硝子体注射などの局所療法)による中枢神経系への再発率や予後の差は明らかではなかったとしている(レベル III)。したがって、現状では、眼球内リンパ腫に対しての標準的治療法は確立しておらず、脳病変との合併である場合や眼球単独病巣の場合などの病状を考慮して、症例により全身化学療法、または照射や局注などの局所療法を行うことが多い。