

主論文の要旨

**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**

初発中枢神経原発悪性リンパ腫に対する、全脳照射併用DeVIC療法
および大量メトトレキセート単独療法の有効性に関する比較検討：
単一施設研究

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
脳神経病態制御学講座 脳神経外科学分野

(指導：若林 俊彦 教授)

Lushun Chalise

【緒言】

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わりつつある。以前行われていた全脳照射（Whole Brain Radiation Therapy: WBRT）単独による生存期間は10～20ヶ月程度であったが、その後化学療法、特に大量メトトレキサート（High-dose methotrexate: HD-MTX）を放射線治療と併用することによって、生存期間が大幅に改善した。HD-MTXとWBRTの併用療法によるPCNSLの生存期間中央値は32ヶ月から56ヶ月までと報告されており、現在のところ標準治療法とされている。一方で、HD-MTX療法とWBRTの併用によって、治療関連白質脳症の頻度が高いことも報告されている。さらに、HD-MTXに対する治療抵抗例や再発症例に対するセカンドライン療法も確立されておらず、HD-MTXの代わりとなる化学療法の確立が必要である。本研究では、当院にて初発PCNSLに対して行われた放射線治療併用のDeVIC療法およびHD-MTX療法を後方視的に解析し、それぞれの有効性及び安全性について比較検討した。

【対象および方法】

当院にて2002年1月より2010年9月まで全脳照射併用の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)を施行した21例および2010年10月より2013年12月まで全脳照射併用のHD-MTX単独療法を施行した14例について、後方視的に検討した。これらの症例の治療効果および治療関連有害事象を評価した。各療法の治療プロトコールおよび治療効果の評価時期はFig. 1に示す。

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KPSスコアは主治医によって判定された。

Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST)に基づき、奏効率は画像評価によって完全寛解（complete response: CR）、部分寛解（partial response: PR）、不変（stable disease: SD）と病状進行（progressive disease: PD）に分類した。有害事象については、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0に基づいて診断した。

【結果】

患者背景および治療奏効率をTable 1に示す。診断時年齢中央値はDeVIC療法およびHD-MTX療法でそれぞれ60.5歳および67歳と両群とも60歳以上であった。診断時Karnofsky performance status (KPS)中央値はDeVIC療法およびHD-MTX療法がそれぞれ80および90であり両群とも良好な症例が多かった。全例において化学療法後に全脳照射（WBRT）40Gyを実施された。

初期治療後の完全寛解（CR）率はDeVIC療法では61.9%、HD-MTX療法では21.4%

と DeVIC 療法が有意に高かった ($p=0.019$)。部分寛解 (PR) も含めた初期化学療法後の奏効率 (CR+PR) も DeVIC 療法が HD-MTX 療法と比べ有意に高かった (95.2% vs 50%, $p=0.002$)。さらに、初期治療後に放射線療法を併用した時点での奏効率は DeVIC 療法群では 95.2%であったが、HD-MTX 療法では 78.6%であった ($p=0.129$)。全生存期間 (OS) は、DeVIC 療法では中央値 47.8 ヶ月 (95%CI=11.4-84.1 ヶ月)であったのに対し、HD-MTX 療法では平均経過観察期間 24.3 ヶ月の時点で中央値に達しておらず有意差も認めなかった ($p=0.435$; Figure 2A; Table II)。無増悪生存期間 (PFS) は、DeVIC 療法では中央値 37.4 ヶ月 (95%CI=7.0-67.7 ヶ月)、HD-MTX 療法では中央値 25.3 ヶ月 (95%CI=NA) であり、DeVIC 療法では長い傾向にあるものの統計学的有意差は認めなかった ($p=0.672$; Figure 2B; Table II)。さらに、DeVIC 療法および HD-MTX 療法群の 1 年無増悪生存率はそれぞれ 68.1%および 61.5%であった。同様に 2 年無増悪生存率はそれぞれ 62.4%および 55.6%と DeVIC 療法群のほうが高い傾向にあったが統計学的有意差は認めなかった (Table III)。

DeVIC 療法では HD-MTX 療法と比較し、Grade 3 および Grade 4 (CTCAE V4.0) の白血球減少、好中球減少および血小板減少の有害事象が有意に多かった ($p=0.0001$, 0.0001 および 0.0045)。しかし全例が治療後完全回復し治療関連死も認めていない。治療後白質脳症 (leukoencephalopathy) は DeVIC 療法群では 31.6%および HD-MTX 群では 36.3%と同程度であった (Table IV)。

【考察】

本研究の結果、DeVIC 療法は HD-MTX 療法より奏効率が有意に高かった。また、無増悪期間も DeVIC 療法群で長い傾向にあり、初期治療の奏効率が高いことが影響していると考えられる。当院の DeVIC 療法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。また当院の HD-MTX の治療成績も文献上報告されているものと同程度である。

放射線関連白質脳症は PCNSL に対する全脳照射を用いた治療の有害事象として知られている。今回の調査の結果、両群にて白質脳症が 30%以上認められ、HD-MTX 療法に併用した全脳照射の文献上報告と矛盾しない。PCNSL 治療後長期生存者の日常生活動作 (ADL) を維持するために、この白質脳症の発生を減少させるのが今後の課題である。

本研究は、後方視的研究であることから様々なバイアスが含まれる可能性はあるが、同一施設で PCNSL に対して行われた HD-MTX 療法および DeVIC 療法の治療成績を比較検討した初めての報告であり、DeVIC 療法の PCNSL に対する有効性が証明された。現在 HD-MTX が標準治療として使われるが、DeVIC 療法は奏効率が高く有害事象も対処可能な治療法であり、HD-MTX 投与困難例、治療抵抗例や再発例に対して有力な代替治療となる可能性があると考えられる。

【結論】

DeVIC 療法は奏効率が高く、HD-MTX 療法に劣らない治療効果を示した。現在標準治療とされている HD-MTX 投与困難症例や治療抵抗症例に対して有効な治療法となる可能性がある。