

# Temozolomide・Rituximab 療法にて再寛解を得た 再発性中枢神経びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の一例

(地方独立行政法人京都市立病院機構京都市立病院 血液内科)

宮原 裕子 五島 悠太\* 間野 ちひろ 大庭 章史 川畑 徳浩  
堀澤 欣史 松井 道志 伊藤 満

## 要 旨

症例は 61 歳男性。52 歳時、両側ぶどう膜炎を発症し IL-10/IL-6 比より悪性リンパ腫が疑われ両眼及び全脳照射施行。59 歳時、右顔面神経麻痺と歩行困難出現、CT にて小脳腫瘍を認め、生検にて中枢神経びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫再発と診断した。Bonn Protocol 施行するもその後再々発し、髄注などを施行していたが、61 歳時易怒性などの人格変化を認め、MRI にて両側大脳半球白質に腫瘍の増大を認めた。再度大量 Methotrexate を用いた MPV 療法を施行したが効果認めず、Temozolomide・Rituximab 療法を施行したところ、明らかなリンパ節病変の縮小を認め左不全麻痺も改善した。6 コース継続し部分寛解で転院となったが、1 年 5 ヶ月後の MRI にて寛解状態を確認した。再発性中枢神経リンパ腫に対する Temozolomide の有効性が示唆された。

(京市病紀 2017 ; 37(2) : 59-62)

Key words : 再発性中枢神経リンパ腫, Temozolomide, Rituximab

※現神鋼記念病院 血液内科

## 緒 言

中枢神経悪性リンパ腫は、高齢者に多く、近年増加傾向にある<sup>1)</sup>。大量 Methotrexate (MTX) 療法を中心とする化学療法が行なわれているが、初期治療における奏効割合は比較的良好であるのに対し、再発率は依然高い<sup>1)</sup>。これは化学療法感受性を示すが、血液脳関門の存在があるためにこれを通過する薬剤が限られることが大きな原因となっている。よって再発や難治性の場合、大量抗がん剤の再投与が必要であるにも関わらず困難であることが多く、放射線治療あるいは抗がん剤の髄腔内投与などが選択肢としてあげられる<sup>1)</sup>。近年悪性神経膠腫の標準治療薬となっている Temozolomide (現在日本では悪性リンパ腫には保険適応外薬) が注目されている。今回我々は、再発性中枢神経びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫に対し、TR 療法を施行し再寛解を得た症例を経験したので文献的考察を加えここに報告する。

症例：61 歳、男性

主訴：人格変化

既往歴：尋常性乾癬、高血圧症、痛風

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：52 歳時の 2004 年、両側ぶどう膜炎を発症し、両眼硝子体手術施行。眼科にて IL-10/IL-6 のサイトカイン比を測定したところ、IL-6 13.6 pg/ml、IL-10 3930 pg/ml と IL-10/IL-6 は 1.0 以上であり悪性リンパ腫が強く疑われた。このため両眼及び全脳照射を施行、その後外来にて経過観察されていた<sup>2)</sup>。2011 年 3 月、右顔面神経麻痺と歩行困難を主訴に当院脳外科受診、頭部 CT で小脳腫瘍を認めたため、小脳腫瘍摘出術を施行した。腫瘍は比

較的広い壊死を伴ったびまん性の増殖を示す round cell tumor で、明瞭な核小体を 2～3 個認める大型の non-cleaved nuclei を持つ細胞であった。周囲の小脳組織にびまん性に浸潤し、血管周囲腔に腫瘍細胞の集積を認めた (Fig.1 A)。免疫組織学的には CD3 陰性 (Fig.1 B)、CD5 陰性、CD20 陽性 (Fig.1 C)、CD79a 陽性、Bcl-2 陽性、CD10 陰性、Bcl-6 陰性、MUM-1 陽性であり、MIB index も 90% 程度の高い増殖活性を示していた (Fig.1 D)。以上より中枢神経びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫再発と診断し、当科紹介となった。Bonn protocol<sup>3)</sup> を 6 サイクル施行し寛解となったが、希望によりアップフロントな自家移植などは施行せず外来にて経過観察していた。この時の MTX の使用量は、本邦で投与されている量に則り原法の 5 g/m<sup>2</sup> から減量し 3 g/m<sup>2</sup> とした。2012 年 8 月再度歩行困難を自覚したため当院再受診、頭部 CT にて左小脳脚にリンパ腫再発を認めた。強力な化学療法を希望されなかったことから、14 日毎の MTX/cytarabine (Ara - C) /prednisolone の髄注を選択し、またリンパ腫の眼内浸潤も認めたため眼科にて MTX の眼内投与を並行に施行した。7 回目終了後までは寛解

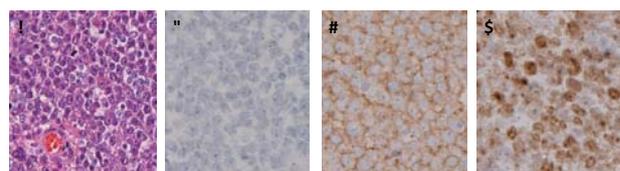


Fig. 1 Histological findings of cerebellar tumor ( all ×100 )

- A) Hematoxylin-eosin staining
- B) Immunohistochemistry for CD3
- C) Immunohistochemistry for CD20
- D) Immunohistochemistry for MIB-1

であったが、8回目終了後のMRIにてウエルニッケ野や大脳白質に多数の造影効果を示す結節を認め、リンパ腫再燃を確認した。しかし退院希望も強かったため一旦治療休止し症状悪化時に再度抗がん剤治療を行うこととした。2013年1月、怒りっぽいなどの人格変化を認め頭部MRIにて同部位腫瘍の増大を認めたため再度入院となった。

入院時現症：意識レベルJCS I-2、体温36.7度、脈拍80回/分、血圧120/86 mmHg、表在リンパ節腫大なし、心音整、腹部異常なし。

神経学的所見 構音障害あり、易怒性などの性格変化あり。活動性が低下し、閉眼傾向。

入院時検査所見：血液検査所見をTable.1に示す。MRIにて両側大脳半球の白質に散在する結節は大きさ、数ともかなり悪化しており、右側頭葉から頭頂葉では腫瘍周囲の浮腫もかなり増悪していた (Fig.2 A)。

入院後経過：これまでの治療から強力な化学療法は希望されなかったが、投与できるレジメンが限られていることより再度相談し、MPV療法 (MTX 5000 mg/body, Vincristine 2 mg/body, Procarbazine 150 mg/body)<sup>4)</sup>を1クール施行。しかし症状の改善を認めず、MRIでも腫瘍は縮小を認めなかった。このためTemozolomide・Rituximab (TR)療法を選択し、Day1にRituximab 375 mg/m<sup>2</sup>を点滴、Day1から5にTemozolomide 150 mg/m<sup>2</sup>5日間の内服とした。Temozolomideの使用については、日本において悪性神経膠腫のみの適応となっており悪性リンパ腫は保険適応外となるため、当院倫理委員会にて承認を受け informed consent を施行し同意を得た。投与後左不全麻痺も改善し画像上も明らかにリンパ腫病変の縮小を認めたため、以後6クールを施行したが、ご本人がそれ以上の治療や検査を望まれなかったため部分寛解であったが治療終了 (Fig.2 B) とし、2014年2月、ホスピスに転院となった。それから1年5ヶ月が経過した2015年7月、リンパ腫評価希望のため当院に再紹介となった。MRIにて評価施行したところ、残存していたリンパ腫病変は消失しており、TR療法の効果が長期にわたり出現し再寛解となっていたことを確認した (Fig.2 C)。意識レベルも維持され、摂食も問題ないことからホスピスから一般病院に再転院となった。

考察：本症例では眼内リンパ腫が疑われたた初発時に眼科にて全脳照射を施行しており、再発時には抗がん剤投

与のみが選択肢となった。初回再発時の Bonn Protocol, 2回目再発時の抗がん剤の髄注, 3回目再燃時のMPV療法施行の経過から、MTXを中心とした大量化学療法の再度施行は有効でないかと判断しTemozolomide及びRituximab投与を試みた。Temozolomideは、悪性神経膠腫に効果を示す低分子のアルキル化剤であり、血液脳関門の透過性が良好なため、脳実質内に浸潤性に進展するリンパ腫に対しても良好な治療効果が報告されるようになった。有害事象としては、消化器症状、骨髄抑制、間質性肺炎、脳出血、アナフィラキシー、皮膚障害などがあげられる<sup>5)</sup>。

本邦からは2007年、中枢神経原発びまん性B細胞性大細胞型リンパ腫 (PCNSL)の80歳女性に対し、大量MTX療法を3クール施行、その後再燃しsecond lineとしてRituximab療法を4クール施行したが増大したためthird lineとしてTemozolomideを投与、その後16クール施行後まで寛解を継続した報告がなされている<sup>6)</sup>。また2011年には、2例のPCNSL再発の症例に対しTR療法を施行、完全寛解あるいは部分寛解の効果を認め、その後12か月維持された報告がある<sup>7)</sup>。2004年、Entingらは、PCNSL再発15例に対してTR療法を施行し、53%に効果があり無増悪生存期間は7.7か月であったと報告している<sup>8)</sup>。大量MTX療法をした後の再発症例に対するphase II studyとしてのTemozolomideの単独投与効果は完全寛解及び部分寛解症例が31%で、1年生存率は31%であった<sup>9)</sup>。そして近年は、初発未治療症例に対するTemozolomideの効果について報告がある。2013年のCALGB50202試験では、Temozolomideが初回治療から組み込まれ、44人の初発PCNSL症例に対してMTX/Temozolomide/Rituximab (MTR)療法で加療し寛解に至った症例につきEtoposide/Ara-C (EA)療法にて地固め療法を施行。MTR療法の寛解率は66%、2年無増悪生存率は57%で、平均観察期間は4.6年となっている<sup>10)</sup>。The Nordic Lymphoma GroupのPulczynskiらは、18歳から75歳までの初発PCNSL39症例を、18歳から65歳までの若年グループと66歳から75歳までの高齢グループに分け高齢グループでは寛解導入療法のMTX及びAra-C量を減量した上で施行、反応のあった症例についてTemozolomide維持療法を追加した。その結果、2年の全生存率は65歳以下で60.7%、65歳以上で55.6%となり、

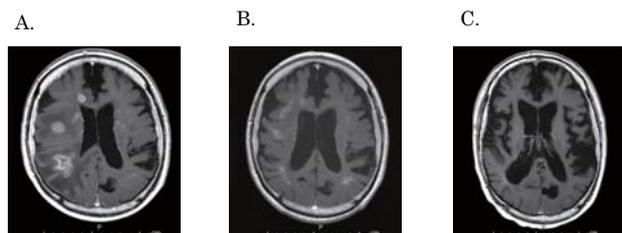


Fig. 2 Contrast-enhanced MRI of the brain

- A) At the time of relapse  
B) After five cycle Temozolomide・Rituximab therapy  
C) One year and half after Temozolomide・Rituximab therapy

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	9800 / $\mu$ l	TP	7.4 g/dl	Hbs Ag	(-)
Neut	74 %	Alb	3.7 g/dl	HBc Ab	(+)
Lymp	15 %	GOT	35 IU/l	HBs Ab	(+)
Mono	9 %	GPT	32 IU/l	HBV-DNA	(-)
Eosin	2 %	LDH	200 IU/l	HCV	(-)
Baso	0 %	ALP	219 IU/l	HIV	(-)
		$\gamma$ -GTP	57 IU/l	HTLV-1 Ab	(-)
RBC	$399 \times 10^4$ / $\mu$ l	Crea	0.72 mg/dl		
Hb	13.7 g/dl	BUN	12.1 mg/dl		
Hct	40.9 %	Na	141 mEq/l		
MCV	102.5 fl	K	4.1 mEq/l		
MCH	34.3 pg	Cl	107 mEq/l		
MCHC	33.5 g/dl	Ca	9.2 mg/dl		
Plt	$25.1 \times 10^4$ / $\mu$ l	T-Bil	0.6 mg/dl		
		CRP	0.25 mg/dl		

2年累積無増悪生存率は各々33.1%, 44%となり維持療法を受けた65歳以上の症例の反応期間の方が若年よりもむしろ長かったことを報告している<sup>11)</sup>。

本症例においても, 速やかに症状改善し6クール後には部分寛解となった。それから約1年半経過しての評価では完全寛解に至っており, TR療法の効果が長期に渡り発現し予想をはるかに上回る良い経過であった。しかしMRIでは脳の萎縮が認められており, これまでの全脳照射や大量MTXなどの化学療法による影響と考えられたが, TR療法との直接的な関係は不明であった。現在まで大きな有害事象としては, 消化器症状, 無症候性膀胱炎などがG1で認められたがG3以上のものはほぼ認められていない。

再発性中枢神経リンパ腫の場合, 全脳照射や抗がん剤の髄腔内投与が施行されているが, 前者では有害事象として認知機能の低下, 性格変化や麻痺などの出現率が多く高齢者ではとくに顕著となるため議論の分かれるところであり, また後者のみでの治療有効性は確立されていない<sup>1, 3, 13)</sup>。今回のような再発難治性の症例では, MTXの使用経験があり重ねての使用が躊躇される。高齢などhost related factorから大量抗がん剤の投与が懸念される場合の選択肢として, TR療法があげられると考えられた。今後さらなる症例の蓄積が必要である。

著書のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関連して特に申告なし

#### 引用文献

- 1) 大野仁嗣: 中枢神経悪性リンパ腫. 天理医学紀要. 2014; 17(2): 97-108.
- 2) Chan CC, Buggage RR, Nussenblatt RB: Intraocular lymphoma. Curr Opin Ophthalmol 2002; 13(6): 411-418.
- 3) Pels H, Schmidt-Wolf IG, Glasmacher A, et al: Primary Central Nervous System Lymphoma: Results of a Pilot and Phase II Study of Systemic and Intraventricular Chemotherapy With Deferred Radiotherapy. J Clin Oncol 2003; 21: 4489-4495.
- 4) Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM: Treatment for primary CNS lymphoma: the next step. J Clin Oncol 2000; 18: 3144-3150.
- 5) 西條長宏: 抗悪性腫瘍薬安全使用マニュアル. 医薬ジャーナル社: 251-257.
- 6) Makino L, Nakamura H, Kudo M, et al: Complete response to temozolomide treatment in an elderly patient with recurrent primary central nervous system lymphoma. Neurol Med Chir (Tokyo). 2007; 47: 229-232.
- 7) Murakami M, Fujimaki T, Asano S, et al: Combination therapy with rituximab and temozolomide for recurrent and refractory primary central nervous system lymphoma. Yonsei Med J 2011; 52(6): 1031-1034.
- 8) Enting RH, Demopoulos A, DeAngelis LM, et al: Salvage therapy for primary CNS lymphoma with a combination of rituximab and temozolomide. Neurology 2004; 63: 901-903.
- 9) Reni M, Zaja F, Maso W et al. Temozolomide as salvage treatment in primary brain lymphomas. British Journal Cancer. 2007; 96: 864-867.
- 10) Rubenstein JL, His ED, Johnson JL et al: Intensive chemotherapy and Immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). J Clin Oncol. 2013; 31: 3061-3068.
- 11) Pulczynski E, Kuittinen O, Erlanson M, et al: Successful change of treatment strategy in elderly patients with primary central nervous system lymphoma by de-escalating induction and introducing temozolomide maintenance: results from a phase II study by The Nordic Lymphoma Group. Hematologica 2015; 100 (4): 534-540.
- 12) Ferreri AJ: How I treat primary CNS lymphoma. Blood 2011; 118: 510-522.
- 13) Thiel E, Korfel A, Martus P, et al: High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomized, non inferiority trial. Lancet Oncol 2010; 11: 1036-1047.

## Abstract

## A Case of Re-Remission of Recurrent Primary Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Central Nervous System Successfully Induced by Temozolomide and Rituximab Therapy

Yasuko Miyahara, Yuta Goto<sup>※</sup>, Chihiro Mano, Akifumi Oba, Norihiro Kawabata,  
Yoshihito Horisawa, Masashi Matsui and Mitsuru Itoh  
Department of Hematology, Kyoto City Hospital

A 61-year-old man was diagnosed with bilateral uveitis suspected to have been caused by malignant lymphoma due to a high ratio of IL-10/IL-6 at the age of 52. He was received radiation therapy to both eyes and total cranial irradiation. At the age of 59, he suffered from facial nerve paralysis and difficulty in walking. Computed tomography showed brain lesions in the cerebellum and biopsy findings showed recurrence of central nervous system lymphoma (PCNSL). After Bonn Protocol, Magnetic resonance imaging (MRI) showed lymphoma enlargement in the white matter of both cerebral hemisphere and his personality has changed to irritable. He was given MPV therapy but it was not effective. Then we performed Temozolomide · Rituximab (TR) therapy. The patient showed obvious reduction of lymphoma and improvement of left paresis. He remained in partial remission during six courses and was transferred to the other hospital. After one year and five months, we performed MRI and made the final diagnosis of complete response. This case suggests that TR therapy may be effective for relapse of PCNSL.

(J Kyoto City Hosp 2017; 37(2):59-62)

Key words : Recurrent primary lymphoma of the central nervous system, Temozolomide, Rituximab

※ Department of Hematology, Shinko Hospital