信州医誌，36(6)：781～785，1988

中枢神経系初発の非ホジキンリンパ腫の治療経験

渡辺俊一[1)]　伊藤邦泰[1)]　清野邦弘[2)]
1) 佐久総合病院放射線科
2) 信州大学医学部放射線医学教室

Radiotherapy of CNS non-Hodgkin's lymphoma

Toshikazu WATANABE[1)], Kuniyoshi ITO[1)] and Kunihiro KIYONO[2)]
1) *Department of Radiology, Saku Central Hospital*
2) *Department of Radiology, Shinshu University School of Medicine*

Between January 1972 and December 1985, 11 patients with primary non-Hodgkin's lymphoma of the central nervous system (CNS) were treated in the Department of Radiology, Shinshu University Hospital. Eight patients died within 12 months after initial radiotherapy. Two patients survived, with no evidence of disease, for over 5 years. Because of the poor results obtained by conventional fractionated irradiation (180-200 cGy/each fractionation, 4,000-6,000 cGy/total) of either the tumor-bearing area only or the whole brain (spine), more aggressive therapy (total axial irradiation or hyperfractionation) is recommended in patients with primary non-Hodgkin's lymphoma involving the CNS. *Shinshu Med. J., 36 : 781—785, 1988*

(Received for publication July 11, 1988)

Key words : CNS-lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, radiotherapy
CNS リンパ腫，非ホジキンリンパ腫，放射線治療

はじめに

中枢神経系に初発する悪性リンパ腫は，比較的まれな腫瘍と見なされてきた。しかし，画像診断，とりわけ CT の進歩およびその普及によって，発見される機会が増加した[1)]。その結果であろうが，近年放射線治療を依頼されることが多くなった。信州大学放射線科でも，1972年から1985年の14年間に11例の中枢神経初発と見なしうる悪性リンパ腫の放射線治療を行ったが，特に，1980年にはいってから，治療の依頼が増加した。ちなみに，1980年以前の8年間にはわずかに3名であったが，1980年以降の6年間には8名の新患があった。いっぽう，その治療成績，とりわけ局所制御率は他の部位に発生したものにくらべてきわめて悪いので，これまでの症例を見直し，問題点を検討してみた。

対象および方法

検討の対象とした症例は，初回治療開始時に行いえた検査で中枢神経系以外に病変を認めなかったもののみである。したがって，現行の病期分類では，すべて Stage IE となる。症例の年齢分布および性別は表1のごとくである。最若年者が38歳，最高齢者が73歳であった。発生部位は，大脳が7例，脊髄が3例，小脳が1例であった。病巣の数は，1例を除いて全て単発であった。検体採取の方法は，全摘出1例，部分摘出6例，生検4例であった。組織診断は，全例 non-

表1　年　齢　分　布

年　齢	男　性	女　性	合　計
30 ～ 39	2	0	2
40 ～ 49	1	1	2
50 ～ 59	1	1	2
60 ～ 69	1	3	4
70 ～	0	1	1
合　計	5	6	11

表2　初　発　症　状*

	脳初発	脊髄初発
頭蓋内圧こう進症状	3	
脳神経障害	2	
精神症状	1	
腰痛・背部痛		2
四肢知覚運動障害	2	1
全身倦怠感	1	

*　同一症例で複数の症状を訴えるものもある

Hodgkin's lymphoma で，LSG 分類では，8例が diffuse large，3例が分類不能であった。この3例のうち1例は，oligodendroglioma として紹介されてきた。

結　　果

初発症状は表2のごとくであるが，通常の脳腫瘍ないし脊髄腫瘍と同様のものであった。治療前後の Performance status (Karnofsky index による）は表3のごとくである。腫瘍の発生部位の影響からきたものであろうが，治療開始時にはかなり状態の悪いものが多い。放射線治療の内容は表4のごとくである。腫瘍を大脳ないし小脳に認めるものには全脳照射を，脊髄に認めるものには全脊髄照射を原則として行った。線量は180～200 cGy/回，5回/週，総線量4,000 cGy 以上を原則とした。症例によってはさらに腫瘍床に追加照射を行った。しかし，脊髄の2例と大脳の1例には腫瘍床とその周辺のみへの照射（局所照射）を行った。なお，大脳の腫瘍で局所照射が行われたのは，oligodendroglioma として紹介されてきた症例である。初回に，全脳・全脊髄照射が行われた症例はない。

表3　Performance status (Karnofsky index)

	治療前	治療後
100 ～ 80%	0	1
70 ～ 50%	3	5
40 ～ 10%	7	1
記載もれ	1	4

表4　放射線治療（線量および照射部位）

	<3,000cGy	3,000～4,000	4,000～5,000	5,000～6,000	6,000cGy<
全脳（脊髄）		2		1	1
全脳（脊髄）＋boost			2	1	1
局所	1	1		1	

照射線量は，4,000 cGy 以上を原則としているが，4例はそれ以下で治療を終了とした。3,000 cGy 以下で終了とした1例は，脊髄（胸髄）の腫瘍であったが，治療中に麻痺が増強したために，担当医の希望で2,700 cGy で終了としたものである。この症例は21カ月後に同一部位で再燃を認めたため再治療が行われたが，その後さらに大脳に腫瘍が生じ，全経過33カ月で死亡した。

3,000～4,000 cGy の症例は3例あるが，そのうちの1例は3,450 cGy の時点で敗血症をおこしたため，中止した大脳の症例である。あとの2例は，3,980 cGy で終了とした大脳の症例 (diffuse large) と3,900 cGy で終了とした脊髄の症例 (diffuse large) である。前者は62カ月，後者は99カ月現在健在である（ただし，後者は眼窩にその経過より良性と思われる腫瘍を認める）。

化学療法は3例に併用された。1例は Nimustine (ACNU) の動注を2回，Methotrexate (MTX) の髄注を1回受け，全脳に6,060 cGy の照射をうけたが，2カ月後に原発巣に再燃をきたし，全経過5カ月で死亡した。もう1例は全脳に4,050 cGy 照射後さらに腫瘍床に6,000 cGy 追加照射を受け，そのあと BACOP (Bleomycin, Doxorubicin, Cyclophospha-

mide, Vincristine, and Predonisone) を併用されたが，5カ月後に全身化し，全経過10カ月で死亡した。もう1例は脊髄初発の症例で，全脊髄に3,000 cGy，腫瘍床に4,000 cGy の追加照射をうけ，化学療法としては VEMP (Vincristine, Cyclophosphamide, 6-Mercaptopurine, Predonisone) を受けたが，10カ月後に大脳に再発をきたし，全経過11カ月で死亡した。

CT で判定した初回治療の効果は表5のとおりである。8例中7例は，初回治療終了時には，少なくとも CT 上は腫瘍の完全な消失を見ている。治療終了時の Performance status も表3にみるように改善を認めている。

表5　初回治療効果（CT所見）

Complete response (CR)	7
Partial response (PR)	0
No change (NC)	1
Progressive disease (PD)	0
Unknown	3*

*　2例は脊髄

表6　再発部位と時期

	＜3カ月	3～6カ月	6～12カ月	12カ月＜	合　計
中枢神経（照射野内）	1	2	1	1	5
中枢神経（照射野外）	1		1		2
他 臓 器			1		1
残　　存（中断）					1
再発なし					2

表7　生　存　期　間

＜3カ月	1
3　～　6カ月	3
6　～　12カ月	4
12カ月＜	3*

*　2例は5年生存

しかしながら，表6にみるように，11例中8例に再発を認め，しかもそのうちの5例は照射野内の中枢神経系に再発している。なお，照射野外の中枢神経に再発をみた2例のうち1例は oligodendroglioma として紹介されてきたために，照射野を腫瘍床に絞って治療していた症例である。もう1例は，初発が脊髄で大脳に再燃をみた症例である。なお，脊髄が初発で後日，大脳に病巣をみた症例はもう1例あるが，この症例はそのまえに脊髄（原発巣）に再燃しているので，照射野内再発例に含めてある。

再発が多いことの結果として，治療成績(生存期間)は表7のごとくきわめて不良である。5年以上の生存例も2例あるが，11例中8例は12カ月以内に死亡しており，この8例の平均生存月数は5.4カ月である。死因は，判明しているものが6例，不明が3例である。判明しているもののうち5例は腫瘍死であった。

考　　察

悪性リンパ腫，とくに非ホジキンリンパ腫では，その経過中に中枢神経系への浸潤を認めることはさほど珍しいことではない。Levitt らは，10年間に扱った592例の非ホジキンリンパ腫のうち，52例（9％）に認めたという。そして，その大部分（50/52）は diffuse histiocytic (Rapapport) であり，とくにこの組織亜型のもので，骨髄への浸潤を認めるものでは，その35％に中枢神経系への浸潤を認めたという[2]。

それにたいして，中枢神経系に初発する非ホジキンリンパ腫は比較的まれであり，その臨床像を検討している論文も，10～20例程度の症例を対象としたものがほとんどである。しかし，中枢神経系に初発する悪性リンパ腫は，その発生にいわゆる "AIDS" が関連している，という意見もあり[3]，それが正しければ，今後，症例が増加することも考えられる。

悪性リンパ腫は，ホジキン，非ホジキンをとわず，一般に放射線感受性の高い腫瘍のひとつと見なされている。そして，少なくとも4,000～5,000 cGy も照射すれば，照射野内に再発することはまずありえないか，あったとしてもその頻度はきわめて低いとされている。そのためであろうが，中枢神経系に初発した悪性リンパ腫の治療も，放射線を主体にしたものが多く，また

線量も4,000 cGy 前後のものが多い[4)-6)]。そして，ほとんどの症例で，この程度の線量で腫瘍はすくなくともCT上は，完全に消失する。ところが，いったん消失した腫瘍が，後日，再び同じところに出てくるという，他臓器初発の非ホジキンリンパ腫ではきわめて例外的な現象が中枢神経系初発のものではおこるのである。そして，この局所再発（再燃）は5,000 cGy 以上照射してもおこりうる[5)]。我々の症例でも，原発巣に再燃を認めた症例のうちの1例は6,060 cGy を，もう1例は5,600 cGy を照射されている。

もうひとつの問題は，原発巣から離れた場所での照射野内再発である。我々の症例にも3例ある。再発部位の線量は，1例は4,000 cGy であるが，あとの2例は2,700 cGy と2,000 cGy と少ない。しかし，ほとんどの症例に全脳照射で4,000 cGy 以上照射しているLetendre らも，再燃例9例中8例は照射野内再発である，といっている[4)]。

ところが，我々の症例のうち，5年以上再発もなく生存している2例は，1例が大脳のもので全脳照射で3,980 cGy，もう1例は，脊髄のもので腫瘍床に3,900 cGy 照射した症例である。Letendre らの症例でも，1年以上の無病生存例4例のうち，1例は局所照射3,000 cGy のみで64カ月生存しており，もう1例は全脳照射ではあるが2,000 cGy しか照射されてないにもかかわらず，22カ月再発もなく生存しているものがある[4)]。

このような症例を見ると，中枢神経系初発の非ホジキンリンパ腫にはどのような治療をするのが良いのか，分からなくなってしまう。しかしながら，見掛け上は放射線感受性が非常に高く見えるのに，同一部位に再燃が生じやすいということは，その腫瘍の細胞分裂の速度がきわめて早いことを示している。このような腫瘍に対しては，分割回数をふやすこと，すなわち，いわゆる“hyperfractionation”を採用すれば局所制御率の向上が期待できるとFreeman らはのべているが，その成績は発表されていない[7)]。

放射線治療学的に行えるもう1つの工夫は全脳全脊髄照射である。これについてはGonzalez とShuster[5)]，Mendenhall ら[6)]がその必要を主張しているが，治療成績は明らかでない。しかし，Mendenhall らは全脊髄に3,000～3,500 cGy，全脳に4,000～5,000 cGy，さらに原発巣には総線量が6,000～6,500 cGy になるまで追加照射する，というプログラムで治療しているということであるからその成果に期待したい。

化学療法の併用もいくつか試みられているが，すくなくとも通常の方法では成果は得られないようである。しかしNeuwelt らは“osmotic blood-brain barrier disruption”を併用した化学療法で，再発例もふくめて1年生存率75%，2年生存率33%というすばらしい成績を報告している[8)]。症例数が少ないので追試は必要であろうが，注目に価する方法である。

我々の症例には脊髄原発と思われるものが3例ある。そのうちの1例は脊髄全体に3,000 cGy，腫瘍部にはさらに4,000 cGy 追加され，そのうえ化学療法としてVEMP を受けたが，10カ月後に大脳に再発し死亡している。しかし，残りの2例のうちの1例は，局所照射2,700 cGy で治療が中断されたが，担癌状態で33カ月の長期生存が得られている。もう1例は，3,900 cGy の局所照射で99カ月の無病生存が得られている。Epelbaum らは，非ホジキンリンパ腫で脊髄圧迫症状を認めた症例について報告しているが，その発生頻度は，二次症例を含めて2.2%（10/453），そのうち，脊髄が初発と思われる症例は5例であるという。そして，その5年生存率は66%，3年無病生存率は32%であったと述べている[9)]。脊髄から発生する非ホジキンリンパ腫は頭蓋内に発生するものにくらべて“おとなしい”ものが多いのかもしれない。

ま と め

1　中枢神経系に初発する非ホジキンリンパ腫は，他の臓器に初発するものにくらべて，放射線による局所制御率がきわめて低く，また照射野内再発率もきわめて高い。この傾向は通常の方法による化学療法の併用によっても改善は期待できない。

2　今後は，放射線治療学的にはhyperfractionation と全脳全脊髄照射といったより強力な方法を取り入れることにより，治療成績の向上につとめたい。

文　献

1) Jack, Jr. C.R., Resse, F. and Scheithauer, B.W. : Radiographic findings in 32 cases of primary CNS lymphoma. Am J Roentogenol, 146 : 271-276, 1986

2) Levitt, L.J., Dawson, D.M., Rosenthal, D.S. and Moloney, W.C. : CNS involvement in

the non-Hodgkin's lymphoma. Cancer, 45 : 545-552, 1980
3) Lee, Y.Y., Bruner, J.M., Tassel, P.V. and Libshitz, H.I. : Primary central nervous system lymphoma : CT and pathologic correlation. Am J Roentgenol, 147 : 747-752, 1986
4) Letendre, L., Banks, P.M., Reese, D.F., Miller, R.H., Scanlon, P.W. and Kiely, J.M. : Primary lymphoma of the central nervous system. Cancer, 49 : 939-943, 1982
5) Gonzalez, D.G. and Shuster-Uitterhoeve, A.L.J. : Primary non-Hodgkin's lymphoma of the central nervous system : Results of radiotherapy in 15 cases. Cancer, 51 : 2048-2052, 1983
6) Mendenhall, N.P., Thar, T.L., Agee, O.R., Harty-Golder, B., Ballinger, Jr. W.E. and Million, R.R. : Primary lymphoma of the central nervous system : CT scan characteristics and treatment results for 12 cases. Cancer, 52 : 1993-2000, 1983
7) Freeman, C.R., Shustik, C., Brisson, M.L., Meagher-Villemure, K. and Dylewski, I. : Primary malignant lymphoma of the central nervous system. Cancer, 58 : 1106-1111, 1986
8) Neuwelt, E.A., Frenkel, E.P., Gumerlock, M.K., Braziel, R., Dana, B. and Hill, S.A. : Developments in the diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma. Cancer, 58 : 1609-1620, 1986
9) Epelbaum, R., Haim, N., Ben-Shahar, M., Ben-Arie, Y., Feisad, M. and Cohen, Y. : Non-Hodgkin's lymphoma presenting with spinal epidural involvement. Cancer, 58 : 2120-2124, 1986

(63. 6. 11 受稿)