

中枢神経初発リンパ腫の臨床的検討と治療成績 —全国62施設544症例の集計結果報告—

早瀬 尚文^{*1}, 鬼塚 昌彦^{*1}, 芝本 雄太^{*2}, 末山 博男^{*3}, 福原 昇^{*4},
新部 英男^{*5}, 村田 貴史^{*6}, 西多 俊幸^{*7}, 岸 和史^{*8}

PRIMARY MALIGNANT LYMPHOMA OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM: TREATMENT RESULTS OF 544 PATIENTS AT 62 JAPANESE INSTITUTES.

Naofumi HAYABUCHI^{*1}, Yoshihiko ONIZUKA^{*1}, Yuta SIBAMOTO^{*2},
Hiroo SUEYAMA^{*3}, Noboru FUKUHARA^{*4}, Hideo NIIBE^{*5},
Takashi MURATA^{*6}, Toshiyuki NISIDA^{*7}, Kazushi KISI^{*8}

(Received 29 July 1997, accepted 17 September 1997)

Abstract: Purpose: To clarify the clinical aspects and results of treatment of primary CNS lymphoma, which has been relatively rare but increasing recently.

Materials: 544 patients with primary CNS lymphoma proven histologically and treated at 62 Japanese hospitals between 1985 and 1994 were analyzed. No patient with evident cause of immunosuppression was seen.

Results: Median age was 61 years. About half of the patients were distributed to 3 or 4 by performance status. Most of the patients received a combination of radiation of the whole brain and a boost. Average radiation dose to the whole brain, a boost and total were 37.0 Gy, 10.9 Gy and 47.9 Gy, respectively. Although systemic chemotherapy was administered to 46 % of the patients, more than half received 2 cycles or less of their chemotherapy protocol. Fifty-eight percent of the patients had a CR, but about half experienced a relapse. The prevalent relapse site was within the irradiated area. Overall median survival was 19.0 months and the 5-year survival rate was 16.9%. Age, performance status, multiplicity of the tumor, dissemination, LDH level, B-symptom and radiation dose were correlated to the final outcome. By multivariate analyses, age was the only significant prognostic factor.

Conclusion: To improve the treatment results of primary CNS lymphoma, a prospective study using combination of systemic chemotherapy and radiotherapy is necessary.

Key words: Malignant lymphoma, Central nervous system, Radiotherapy, Chemotherapy

^{*1} 久留米大学医学部放射線医学教室 (〒830 久留米市旭町67)

Department of Radiology, Kurume University School of Medicine (67 Asahi Machi, Kurume, 830 JAPAN)

^{*2} 京都大学医学部放射線医学教室 Kyoto University School of Medicine

^{*3} 新潟大学医学部放射線医学教室 Niigata University

^{*4} 東京女子医科大学放射線医学教室 Tokyo Women's Medical College

^{*5} 群馬大学医学部放射線医学教室 Gunma University School of Medicine

^{*6} 関西医科大学放射線医学教室 Kansai Medical University

^{*7} 大阪市立大学医学部放射線医学教室 Osaka City University Medical School

^{*8} 和歌山県立医科大学放射線医学教室 Wakayama Medical College

はじめに

中枢神経系に初発する非ホジキンリンパ腫（以降 Primary Central Nervous System Lymphoma 即ち PCNSL と略す）は他の部位に初発した非ホジキンリンパ腫とは臨床的にかなり異なる。例えば、他の部位の非ホジキンリンパ腫のように全身臓器への浸潤は稀であること、放射線によってもなかなか局所のコントロールが難しいこと、多剤併用化学療法の有効性が未だはっきりしないことなどである。PCNSL は従来発生頻度が稀と言われていたが、最近欧米のみならず¹⁾³⁾、本邦でも⁴⁾急激に増加しているといわれる。しかし、一つの施設で十分な検討が出来るほどの症例数はないのが現状である。そこで、今後の治療方針の参考資料を得るため、日本全国の大学病院やがんセンターなど放射線治療を行っている主な施設と共同で症例の解析を行ったのでその結果を報告する。

対象と方法

1985年から1994年までの10年間にPCNSLと診断され放射線治療が行れた症例のうち、病理組織学的に確認された症例を対象とした。全国の62施設でこの条件にあった症例は544例であった。

これらの症例に対し、臨床的な検討を行った。なお、生存期間は治療開始時点から死亡の時点までとして、Kaplan-Meier法⁵⁾を用いて生存率を算出した。治療成績に与える因子の有意差の検定は単変量解析はLogrank法⁶⁾を用い、多変量解析はCoxのProportional Hazard Model⁷⁾を用いて検討した。

結 果

544例のうち、男性324例、女性219例、不明1例で男女比は約6対4であった。年齢は10歳未満から80歳以上まで幅広く分布しているが、中央値は61.0歳であった（Fig. 1）。組織型はTable 1のようにLSG分類ではびまん性大細胞型が最も多く、Working Formulationでは中等度悪性群に分類されるものがほとんどであったが、脳の生検の特殊性から悪性リンパ腫とのみしか診断できなかった症例も少なくなかった。表面マーカーの診断のついた症例は273例で、そのうちの9割がB細胞型であ

った。なお、診断方法は腫瘍の部分切除189例、開頭生検82例、針生検152例、その他35例などであった。

Table 2のように腫瘍は診断時から多発の症例が少なくなく、単発334例61.4 %に対し、多発が200例36.8 %を占めた。一方、髄液播種が確認されたのは70例で全体の12.9 %であった。また、他臓器浸潤が認められたのはわずか20例3.6 %にすぎな

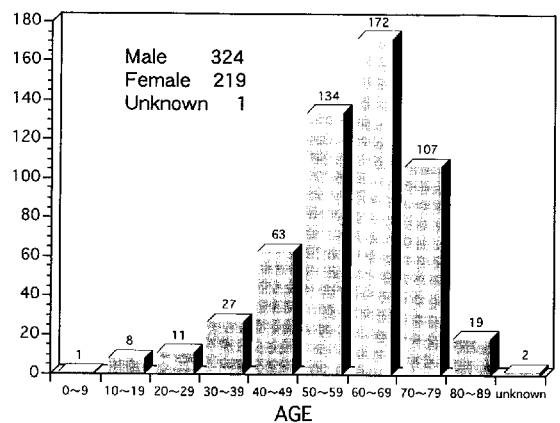


Fig. 1 Age and sex distribution

Table 1. Histologic distribution

	No	%
LSG Classification		
All Follicular	2	0.4
Diffuse Small	18	3.3
Medium	85	15.6
Mixed	21	3.9
Large	164	30.1
Pleomorphic	3	0.1
Lymphoblastic	3	0.1
Burkitt	2	0.0
Unclassified	246	45.2
Working Formulation		
Low Grade	19	3.5
Intermediate	271	49.8
High Grade	8	1.5
Unclassified	246	45.2
Surface Marker		
T-Cell	27	5.0
B-Cell	246	45.2
Unclassified	93	17.0
Unknown	178	32.7

かった。B症状も41例7.5 %で認められたにすぎなかった。AIDSに関連したHIV抗体陽性者は検査が行われていた55例中には全く認められなかった。LDHの上昇は123例22.6 %に認められたが、一方LDHの上昇があったどうか不明の患者も40 %以上あった。初診時の全身状態が不良の症例も多くPerformance Statusの3が26.4 %, 4が19.1 %で、3と4を合わせると全体の45.5 %と半数近くを占めた。

全例で放射線治療が行われていたが、その方法はTable 3のように全脳照射が395例72.6 %であった。

Table 2. Patient characteristics

	No	%
Multiplicity		
Unifocal	334	61.4
Multifocal	200	36.8
Unknown	10	1.8
Dissemination		
Yes	70	12.9
No	421	77.4
Unknown	53	9.7
Other Organ Involvement		
Yes	20	3.6
No	478	87.9
Unknown	46	8.5
B Symptom		
Yes	41	7.5
No	444	81.6
Unknown	59	10.9
HIV Virus		
Positive	0	0
Negative	55	10.1
Unknown	489	89.9
LDH		
Elevated	123	22.6
Normal	188	34.6
Unknown	233	42.8
Performance Status		
0	28	5.1
1	121	22.2
2	115	21.1
3	144	26.4
4	104	19.1
Unknown	32	5.9

しかし、全脳照射に眼球が含まれていたのは17例で全体の3.1 %にすぎなかった。一方、全脳照射を行わずに拡大局所照射が行われていたのは28例5.1 %であった。全脊髄照射は40例7.4 %のみに行われていたにすぎなかった。

全脳照射、あるいは拡大局所照射の線量の平均は37.0 Gy、腫瘍局所への追加照射の線量の平均は10.9 Gyで腫瘍局所の総線量の平均は47.9 Gyであった。

化学療法についてはTable 4にまとめた。脊髄内への化学療法剤の注入は49例9.0 %のみに行われていたにすぎなかった。一方、全身的な化学療法は214例39.3 %に行われていたが、そのうち半数以上の120例は2サイクル以下であった。

Table 3. Radiation treatment method

	No	%
1. Radiation Field		
Brain Irradiation		
Whole Brain	395	72.6
(Including Orbit	17	3.1)
(Excluding Orbit	378	69.5)
Extended Local	28	5.1
Unknown	121	22.2
Whole Spinal Cord Irradiation		
Yes	40	7.4
No	481	88.4
Unknown	121	22.2
2. Radiation Dose		
Whole Brain or Extended Local (Mean : 37.0 Gy)		
- 19 Gy	52	9.5
20 - 39	290	53.3
40 - 59	202	37.1
Local Boost (Mean : 10.9 Gy)		
0 Gy	224	41.2
1 - 19	257	47.2
20 -	63	11.6
Total (Mean : 47.9 Gy)		
- 19 Gy	21	3.9
20 - 39	103	18.9
40 - 49	221	40.6
50 - 69	192	35.3
70 -	7	1.3

治療によって完全寛解が得られたのは315例で全症例の57.9%で、寛解が得られなかった症例が203例であった (Table 5)。

再燃は完全寛解の315例のうち162例でおこり、51.4%に相当した。再燃部位は全脳照射と局所照射の両方が行われていた初発部位からが26例、局所照射野以外の全脳照射野内からが89例で、合わせると115例71.0%が照射野内からの再燃であった。

Table 4. Chemotherapy treatment method

	No	%
Intrathecal Chemotherapy		
Yes	49	9.0
No	432	79.4
Unknown	63	11.6
Systemic Chemotherapy		
Yes	214	39.3
(1 cycle	68	12.5)
(2	52	9.6)
(3	37	6.8)
(4	25	4.6)
(5	9	1.7)
(6 or more	23	4.2)
No	253	46.5
Unknown	77	14.1

Table 5. Response to initial therapy and relapse

	No	%
1. Response		
Complete Remission	315	57.9
Incomplete Remission	203	37.3
Unknown	26	4.8
2. Relapse		
Not Relapsed	113	35.9
Relapsed	162	51.4
Unknown	40	12.7
3. Location of Relapse		
Within Boosted RT Area	26	16.0
Within WB RT Area	89	55.0
Outside RT but Within CNS	15	9.3
Outside CNS	19	11.7
Unknown	13	8.0

RT: Radiation Therapy WB: Whole Brain
CNS: Central Nervous System

放射線治療によって局所コントロールができなかった症例は、完全寛解にならなかった203例と照射野内再燃115例をあわせ、318例であった。一方、治療効果が明らかなのは、Table 5のように、(1)寛解したかどうか不明の26例、(2)再燃の有無の不明な40例、(3)再燃部位が不明の13例、合わせて79例を544例から除いた465例になり、局所コントロールができなかった318例はこのうちの68.4%に相当し、逆に局所コントロールができたのは残りの31.6%ということになる。

放射線治療前と比較して全身状態の改善を認めたもの、あるいは治療前から良好で変化のないもの (PSの0または1) が278例で全例の59.5%を占めたが逆に全身状態が悪化したと考えられる症例も53例、11.4%にみられた (Table 6)。

調査時点で経過観察期間の中央値 (median follow-up period) は16カ月であった。リンパ腫に関連して死亡した症例が319例、リンパ腫以外の死亡が43例で、生死の不明例も26例あった。一方、生存中は156例で、このうち5年以上の生存例は26

Table 6. Treatment effects measured by performance status

Improved	278	(59.5%)
Unchanged	136	(29.1%)
Deteriorated	53	(11.4%)

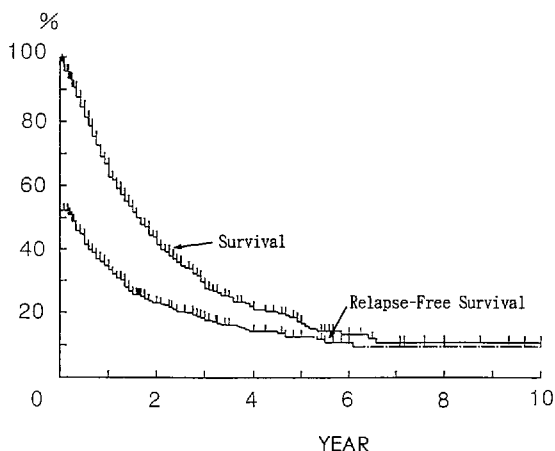


Fig. 2 Actuarial survival and relapse-free survival for all patients

例で、全例の5年生存率は16.9%，10年生存率は11.0%であった。また、50%生存月数は19.0カ月であった (Fig. 2)。

治療成績に影響を与える因子について次に検討した (Table 7)。単変量解析で有意差を認めたものは、年齢、治療開始時のPerformance Status、腫瘍の個数、播種の有無、B症状の有無、LDHの上昇の有無などがあげられた。一方、性、組織型、表面

マーカーでは生存率に有意差は認められなかった。

治療法では全脳照射では30 Gy未満、局所の総線量では40 Gy未満のグループがいずれもそれ以上照射したグループより悪いという結果であった (Table 8)。しかし、全脊髄照射の有無、髄注の有無、全身化学療法の有無などによって治療成績に差は認めなかった。

次に多変量解析を行った。今回の集計では各因

Table 7. Prognostic factors and patient survival

	Patients at risk	Median survival	5-Year survival	Significance
Age				
<60	233	22 months	25.7 %	P<0.005
60–	285	17	7.7	
Sex				
Male	309	19	19.9	N.S
Female	208	22	12.8	
Histology				
Low Grade	20	17	33.0	N.S
Intermediate	271	20	17.7	
High Grade	8	10	—	
Cell Surface Marker				
B-cell	237	21	12.5	N.S
T-cell	26	21	—	
Performance Status				
0–2	254	26	23.6	P<0.001
3–4	235	13	10.6	
Multiplicity				
Solitary	315	24	20.6	P<0.001
Multiple	193	14	10.8	
Dissemination				
Yes	68	10	11.9	P<0.001
No	403	22	18.8	
B Symptom				
Yes	41	10	—	P<0.005
No	444	20	18.6	
LDH				
Elevated	120	17	3.7	P<0.01
Normal	180	25	29.8	

Unknown patients for each prognostic factor were excluded from this table.

子で不明例が少なくなく、また治療後の生死の不明も26例にみられたので、これらを除いて435例について、年齢、性、腫瘍の数(単発、多発)、髄液への播種の有無、全身状態(PS)、放射線の総線量、化学療法の有無の7項目について検討を行

った。治療開始前のLDHの値やB症状の有無は不明の症例が多く多変量解析のなかに因子として入れることができなかった。結果は有意な因子として年齢のみが残り、放射線治療の線量は勿論、全身状態も有意な因子とはならなかった(Table 9)。

Table 8. Treatment methods and patient survival

	Patients at risk	Median survival	5-Year survival	Significance
Radiation Field				
Whole Brain	395	20 months	18.5 %	N.S
Extended Local	28	16	13.6	
Radiation Dose to Whole Brain				
-29Gy	128	4	—	} P<0.001
30Gy-39Gy	214	22	21.2	
40Gy-	202	20	16.0	} P<0.001
Total Dose to the Primary Lesion				
-39Gy	124	6	12.2	} P<0.001
40Gy-49Gy	221	25	21.4	
50Gy-	199	20	17.1	} P<0.001
Whole Spinal Cord Irradiation				
Yes	39	24	12.3	N.S
No	457	19	16.8	
Intrathecal Chemotherapy				
Yes	47	14	11.3	N.S
No	416	18	18.6	
Systemic Chemotherapy				
Yes	208	20	16.4	N.S
No	240	19	19.3	

Unknown patients for each prognostic factor were excluded from this table

Table 9. Multivariate analysis of 435 patients with complete data

		χ^2	P-Value
1. Age	(-59, 60-)	16.7042	0.0001
2. Total Dose	(-39,40-49,50-)	2.1487	0.1427
3. PS*	(0,1,2,3,4)	1.7612	0.1845
4. Systemic Chemo	(Yes, No)	1.6968	0.1927
5. Tumor	(Mutiple, Solitary)	0.8205	0.3650
Sex	(Male, Female)	—	—
Dissemination	(Yes, No)	—	—

*Performance Status

考 察

1985年から1994年までに全国62施設で治療されたPCNSLの症例は544例にのぼり、当初の予想をはるかに越え、現在までに報告されたPCNSLの放射線治療成績の中でも群を抜いて最も多い症例数と思われる。

近年、HIV(Human Immunodeficiency Virus)による全身免疫の低下、即ちAIDSに伴ってPCNSLの発生が増えているといわれる^{8,9)}。しかし、今回の62施設の1985年から1994年までの10年間の544例の検討症例には明らかにAIDSに関連して発症したと思われるPCNSLはみられなかった。

PCNSLの治療成績が不良の原因として、第1に原発巣、即ち局所コントロールの難しさが挙げられる。悪性リンパ腫はホジキン病であろうと、非ホジキンリンパ腫であろうと放射線感受性が高く、通常40 Gy以上の放射線治療を行えば腫瘍はほぼ全例で消失し、さらに照射野内からの再発は極めて稀である^{10,11)}。しかし、PCNSLは同じリンパ腫でも放射線抵抗性であるとされる¹²⁻¹⁶⁾。我々の今回のPCNSLの544例のまとめでも腫瘍に対して平均47.9 Gy照射しているのに完全寛解は58%にすぎなかった。また、完全寛解と考えられた症例の約半数が再燃をおこし、しかもそのうち70%が照射野内再燃で、結局局所のコントロールが得られたのは全体の約3割程度であった。RTOGの多施設で検討を行ったNelsonらも全脳照射40 Gyの後、局所へのブースト照射20 Gyを行い腫瘍には合計60 Gyの照射を行った41例を報告している¹⁴⁾が、このうち28例が腫瘍のコントロールに失敗している。そして、そのうち25例までが照射野内のコントロールの失敗であったと述べている。このように、PCNSLのみが他の部位の悪性リンパ腫と異なり、放射線治療に対し効果が悪い理由は明らかでない。悪性リンパ腫が発育している脳の組織が放射線感受性を変えているからではないか、血液脳関門の存在やリンパ球が近づけない中枢神経の環境が放射線治療によって残ったリンパ腫の細胞を殺すことが出来ないので再増殖を起こすのではないか、単にPCNSLの患者の免疫機能が他のリンパ腫の患者の免疫機能に比べ落ちているからでは

ないか、あるいは放射線治療された脳がPCNSLを再増殖させる何らかの物質を生産しているのではないか、などの諸種の意見¹⁴⁾が挙げられているがいずれもはっきりした根拠があるわけではない。ホジキン病や他の部位に初発した非ホジキンリンパ腫で、中枢神経系に浸潤した症例では放射線感受性がそれほど低くない^{17,18)}ことや、もともと厳密な意味でのリンパ組織は中枢神経系にはないことを考え合わせると、Brada¹⁹⁾が述べているようにPCNSLは他の部位のリンパ腫とは異なった性質をもつ腫瘍であると考えた方が良いのでないだろうか。しかし、PCNSLの放射線感受性が他の部位の非ホジキンリンパ腫に比べて低い原因が何であるにしろ、放射線の総線量によって治療成績が大きく異なるのも事実であり^{12,16,20)}、特にHayakawaら²⁰⁾は40 Gy以上の放射線治療を行ったか否かが治療成績を決める最も大きな予後因子であったと述べている。今回の検討でも腫瘍に対する放射線の総線量が40 Gy未満では明らかに治療成績が不良であった。一方、Murrayら¹²⁾や石野ら¹⁶⁾は50 Gy未満の症例ではそれ以上の線量の症例に比べて治療成績が不良であったと述べている。いずれにしろ、PCNSLは放射線感受性は決して高くないものの少なくとも中等度以上の総線量によってかなり抑えることができることを示している。

治療成績の不良な原因の第2点として、全脳照射を行った、その照射野内で、しかも治療開始前には認められなかった部位からの再燃が多いことが挙げられる。しかし、治療開始前に腫瘍がなかったわけではなくて、現在のCTやMRIで捉えられなかっただけであるとも考えられる。DeAngelis¹⁵⁾はPCNSLの患者の病理解剖を行うと全例に画像診断では正常と思われた脳や脊髄に微少な浸潤巣を認めると述べている。また、腫瘍を作らずびまん性に脳内にひろがり、従って脳血液関門の破壊も伴わないため、画像診断の困難な症例も報告されている^{21,22)}。さらに、Shibata²³⁾はPCNSLはくも膜下腔や脈絡層内にある少数のリンパ球から発生し、脳実質内へ浸潤して腫瘍を形成するのではないかと述べている。この考え方からすると、むしろ髄液播種するのが当然で治療開始前に認められなかったところから再燃が起ることも当然と考え

られる。従って、PCNSLでは例え再燃を完全に防ぐことは出来なくても、やはり全脳照射は必要と考えられる。今回は全脳照射を行わなかった群が少なく、全脳照射群との治療成績に明らかな差は認められなかったが、石野ら¹⁶⁾や岸ら²⁴⁾は全脳照射群に比べ、局所照射群では治療成績が明らかに不良であったと述べているがこのような観点からみれば頷けることである。

以上述べてきたような理由でPCNSLの治療成績は一般に不良で、50%生存率月数は12カ月から18カ月、5年生存率は5%から10%であるといわれている^{12)・15)}。今回の544例の50%生存月数が19.0カ月、5年生存率が16.9%で多施設の集計の成績としては多少良い方ではなかろうか。これは1985年から1994年までの10年間という比較的最近の症例の集計で、画像診断の進歩により、より早期に見つかる症例が増えてきているのも一因かもしれない。しかし、5年生存率は20%以下であり他の疾患に比べて治療成績が決して良いわけではない。なお、予後因子としては年齢、全身状態、神経の覚醒スコア、腫瘍の数、播種の有無などをあげている報告が多いが、多変量解析では年齢によって差があるとする報告が多く^{14)・25)・26)}、今回の検討でも年齢だけが明らかな予後因子であった。

PCNSLの治療成績向上のためには、他の部位のリンパ腫と異なり、局所のコントロール率を上げれば良い訳であるが、RTOGの検討結果¹⁴⁾のように全脳照射40 Gyと局所追加20 Gyを行っても腫瘍のコントロールが難しい上に、この程度の線量でも特に高齢者では脳の壊死や萎縮による痴呆がみられる場合がある^{14)・27)}。総線量を上げればこのような合併症はさらに増えると考えられる。従って、放射線治療だけではPCNSLの治療には限界があるように思われ、今後は化学療法をいかにうまく使用するにかかっていると考えられる。しかし、化学療法を併用して治療成績の向上に寄与したという報告^{15)・25)・27)・31)}は多いが、治療成績の向上には貢献しないという報告^{19)・20)・26)・32)・35)}も少なくなく、特に今回の報告のように症例が比較的多い場合^{20)・34)・35)}は治療成績の向上に寄与していない。これは、多くの薬剤が脳血液関門を通過しにくい点が大きいのと思われるが、他にPCNSLでは全身状態の良くな

い患者が多く、少数例の選ばれた症例は別として多くの患者では十分な化学療法ができないことにあるように思われる。例えばPrincess Margaret病院で主に放射線治療主体で治療した49例の報告³⁵⁾では、全体の中間生存月数17カ月、5年生存率26%であったが、60歳未満の群、全身状態良好(Karnofsky performance scoreで60以上)の群では5年生存率がそれぞれ42%と56%で、化学療法を用いて成績が向上したとする報告の治療成績となんら遜色ない。また、今回の検討でもPSの3と4の患者が約半数を占めており、また全身化学療法が行われていた患者の半数は2サイクル以下であったこともこの点を裏づけるように思われる。さらに、60歳以上の患者で治療成績が悪いという多変量解析の結果ともつながらずはなかろうか。

従ってPCNSLの治療成績向上のためには、放射線治療に全身的な化学療法と髄液内化学療法剤の投与を併用する以外にないと思われるが、その適応は骨髄抑制などの強い副作用に耐えられる年齢60歳以下で全身状態の良いかなり限られた症例になるように思われる。全身化学療法の内容としてはPCNSL以外の非ホジキンリンパ腫で良く用いられるCHOP療法、あるいはCHOD療法(prednisoloneの代わりに中枢神経系へ移行の良いdexamethasoneを使用)を行うか、血液脳関門を通過しやすいMethotrexateやCCNUあるいはACNUなどの薬剤を用いるか、あるいは両方を用いるかが考えられるが、投与方法と薬剤の選択には十分な注意が必要である。例えばMethotrexateは放射線治療後に使うと脳の機能障害が強く現れるといわれる¹⁵⁾。このような点に注意しながら年齢や全身状態を選んで多施設のprospectiveな研究を日本でも始めてみては如何であろうか。一方、高齢者では放射線治療によって痴呆が問題となるのでSarazinらが述べている³⁰⁾ように放射線治療なしの化学療法単独治療も今後一つの治療方法としてトライアルを考慮されるべきかもしれない。

謝辞：この論文は標題のごとく全国62施設のご協力でできた論文であり、めんどろなアンケートにお答えいただいたそれぞれの施設およびその代表者に深く感謝いたします。都合で8施設の代表者

しか共著者にできませんでした。深くお詫びを申し上げると共に、ご協力いただいた施設とその代表者名を一覧表で示しました。

文 献

- 1) Lutz, J.M. and Coleman, M.P.: Trends in primary cerebral lymphoma. *Br. J. Cancer* **70**: 716-718, 1994.
- 2) Miller, D.C., Hochberg F.H., Harris N.L., *et al.*: Pathology with clinical correlations of primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma. The Massachusetts General Hospital Experience 1958-1989. *Cancer* **74**: 1383-1397, 1994.
- 3) Werner, M.H., Phuphanich, S. and Lyman, G.H.: The increasing incidence of malignant gliomas and primary central nervous system lymphoma in the elderly. *Cancer* **76**: 1634-1642, 1995.
- 4) 脳腫瘍全国統計委員会編：脳腫瘍全国集計調査報告9号。1996, pp 15-16.
- 5) Kaplan, E.L. and Meier, P.: Non-parametric estimations from incomplete observations. *J. Am. Stat. Assoc.* **53**: 457-481, 1958.
- 6) Cox, D.R.: Regression models and life tables. *J. Royal Stat. Soc.* **30**: 187-220, 1972.
- 7) Mantel, N.: Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its considerations. *Cancer Chemother. Rep.* **50**: 187-220, 1972.
- 8) Pluda, J.M., Yarchoan, R., Jaffe, E.S., *et al.*: Development of non-Hodgkin lymphoma in a cohort of patients with severe HIV infection on long-term anti-retroviral therapy. *Ann. Intern. Med.* **113**: 276-282, 1990.
- 9) Levine, A.M.: AIDS-related malignancies: the emerging epidemic. *J. Natl. Cancer Inst.* **85**: 1382-1397, 1993.
- 10) 真崎規江：非ホジキンリンパ腫の治療方針と放射線治療の役割。癌の臨床 **34**: 573-580, 1988.
- 11) 渡辺俊一, 小口正彦, 新部英男, 他：非ホジキンリンパ腫の放射線治療後の再燃（JLRTG症例）ー頭頸部限局型（Stage I, II）非ホジキンリンパ腫の局所制御不能例と局所（含、照射野内）再発例ー。癌の臨床 **34**: 665-668, 1988.
- 12) Murray, K., Kun, L. and Cox J.: Primary malignant lymphomas of the central nervous system. Results of treatment of 11 cases and review of the literature. *J. Neurosurg.* **65**: 600-607, 1986.
- 13) Michalski, J.M., Garcia, D.M., Kase E., *et al.*: Primary central nervous system lymphoma: Analysis of prognostic variables and patterns of treatment failure. *Radiology* **176**: 855-860, 1990.
- 14) Nelson, D.F., Martz, K.L., Bonner, H., *et al.*: Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: Can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the radiation therapy oncology group (RTOG): RTOG 8315. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **23**: 9-17, 1992.
- 15) DeAngelis, L.M.: Current management of primary central nervous system lymphoma. *Oncology* **9**: 63-71, 1995.
- 16) 石野洋一, 寺嶋廣美, 山下茂, 他：脳原発悪性リンパ腫の放射線治療成績。日本医放会誌 **50**: 519-526, 1990.
- 17) 岡田泰代, 岡本正紀, 鵜池直邦, 他：頭蓋内腫瘍をきたしたHodgkin病の1例。臨床血液, **23**: 361, 1981.
- 18) Magrath, I.T., Haddy, T.B. and Adde M.A.: Treatment of patients with high grade non-Hodgkin's lymphomas and central nervous system involvement: Is radiation an essential component of therapy? *Leukemia Lymphoma* **21**: 99-105, 1996.
- 19) Brada, M.: Central nervous system lymphomas: Progress in chemotherapy and radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **33**: 769-771, 1995.
- 20) Hayakawa, T., Takakura, K., Abe, H., *et al.*: Primary central nervous nervous system lymphoma in Japan. *J. Neuro-Oncol.* **19**: 197-215, 1994.
- 21) Carlson, B.A.: Rapidly progressive dementia caused by nonenhancing primary lymphoma of the central nervous system. *Am. J. Neuroradiol.* **17**: 1695-1697, 1996.
- 22) Terae, S. and Ogata, A.: Nonenhancing primary central nervous system lymphoma. *Neuroradiology* **38**: 34-37, 1996.
- 23) Shibata, S.: Sites of origin of primary intracerebral malignant lymphoma. *Neurosurgery* **25**: 14-19, 1989.
- 24) 岸和史, 佐藤守男, 白井信太郎, 他：脳原発悪性リンパ腫に対する放射線治療17例の経験。化学療法併用局所単独照射の妥当性。臨床放射線 **41**: 735-739, 1996.
- 25) Bessell, E.M., Graus, F., Punt J.A.G. *et al.*: Primary non-Hodgkin's lymphoma of the CNS treated with BVAM or CHOD/BVAM chemotherapy before radiotherapy. *J. Clin. Oncol.* **14**: 945-954, 1996.
- 26) Schultz, C., Scott, C., Sherman, W., *et al.*: Preirradiation chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone for primary CNS lymphomas: Initial report of Radiation Therapy Oncology Group protocol 88-06. *J. Clin. Oncol.* **14**: 556-564, 1996.
- 27) Shibamoto, Y., Tsutsui, K., Dodo Y., *et al.*: Improved survival rate in primary intracranial lymphoma treated by high-dose radiation and systemic vincristine-doxorubicin-cyclophosphamide-prednisolone chemotherapy. *Cancer* **65**: 1907-1912, 1990.
- 28) Glass, J., Gruber, M.L., Cher, L., *et al.*: Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary central nervous system lymphoma: long-term outcome. *J. Neurosurg.* **81**: 188-195, 1994.
- 29) Blay, J.Y., Bouhour, D., Carrie, C., *et al.*: The C5R protocol: A regimen of high-dose chemotherapy and radiotherapy in primary cerebral non-Hodgkin's lymphoma of patients with no known cause of immunosuppression. *Blood* **86**: 2922-2929, 1995.
- 30) Sazarin, M., Ameri, A., Monjour, A., *et al.*: Primary central nervous system lymphoma: Treatment with chemotherapy and radiotherapy. *Eur. J. Cancer* **31**:

- 2003-2007, 1995.
- 31) Ferreri, A.J.M., Reni, M., Bolognesi, A., *et al.*: Combined therapy for primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients: *Eur. J. Cancer* **31**: 2008-2012, 1995.
 - 32) Brada, M., Deanaley, D., Horwich, A. *et al.*: Management of primary cerebral lymphoma with initial chemotherapy: Preliminary results and comparison with patients treated with radiotherapy alone. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **18**: 787-792, 1990.
 - 33) Lachance, D.H., Brizel, D.M., Gockerman, J.P., *et al.*: Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone for primary central nervous system lymphoma: Short-duration response and multifocal intracerebral recurrence preceding radiotherapy. *Neurology* **44**: 1721-1727, 1994.
 - 34) O'Neill, B.P., O'Fallon, J.R., Earle, J.D., *et al.*: Primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma: Survival advantages with combined initial therapy ? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **33**: 663-673, 1995.
 - 35) Laperriere, N.J., Cerezo, L., Milosevic, M.F., *et al.*: Primary lymphoma of brain : results of management of a modern cohort with radiation therapy. *Radiother. Oncol.* **43**: 247-252, 1997.

要旨：1985年から1994年までの10年間に日本全国の62の主な放射線治療施設で治療された中枢神経初発のリンパ腫544例について報告し、合わせて文献的な考察を加えた。

年齢の中央値は61歳であったが、全身状態の不良なPSの3と4の症例が半数近くを占めた。明らかにAIDSに関連して発症したと思われる症例はなかった。放射線治療は全脳照射と局所追加照射の組み合わせがほとんどで、それぞれの照射の線量の平均は37.0 Gyと10.9 Gyで総線量の平均は47.9 Gyであった。全脊髄への照射や髄注はほとんど行われていなかった。全身化学療法は46 %の患者に行われていたが、その半数以上の患者では2サイクル以下であった。完全寛解は58 %で、そのうち約半数に再燃がおり、再燃部位の70 %以上は照射野内であった。全症例の50 %生存月数は19カ月で5年生存率は16.9 %であった。単変量解析では年齢、全身状態、腫瘍の個数、播種の有無、B症状の有無、LDHのレベル、放射線照射の線量などで治療成績に有意差が認められたが、化学療法の有無によっては差が認められなかった。また、多変量解析では年齢のみが治療成績に関係していた。合併症の問題もあり、放射線治療による局所コントロール率の向上はこれ以上は難しいと考えられ、今後は化学療法を如何に組み合わせていくかが大きな検討課題と思われた。

共著者以外の参加施設と研究協力者名

参加施設	研究協力者名	参加施設	研究協力者名
1 愛媛大学	河村 正	28 熊本大学	馬場裕之
2 自治医科大学	仲澤聖則	29 秋田大学	渡辺 磨
3 広島大学	広川 裕	30 信州大学	小口正彦
4 国立札幌病院	西尾正道	31 大分医科大学	森 宣
5 北海道大学	北原利博	32 近畿大学	熊野町子
6 岡山大学	栄 勝美	33 高知医科大学	小川恭弘
7 金沢大学	西嶋博司	34 長崎大学	林 靖之
8 産業医科大学	今田 肇	35 東京慈恵会医科大学	兼平千裕
9 香川医科大学	高島 均	36 国立国際医療センター	伊丹 純
10 佐賀医科大学	舩本博史	37 順天堂大学	直居 豊
11 岐阜大学	柳川繁雄	38 大分市医師会立アルメイダ医院	脇坂昌紀
12 鹿児島大学	中礼久彦	39 鳥取大学	加藤 卓
13 東京医科大学	横内順一	40 福岡大学	秋田雄三
14 日本医科大学	斉藤 勉	41 兵庫医科大学	上紺屋憲彦
15 東北大学	根本健二	42 北里大学	北野雅史
16 九州大学	上原 智	43 琉球大学	戸板孝文
17 川崎医科大学	平塚純一	44 宮崎医科大学	小野誠治
18 大阪大学	村山重行	45 国立がんセンター中央病院	池田 恢
19 筑波大学	立崎英夫	46 札幌医科大学	晴山雅人
20 東京医科歯科大学	渋谷 均	47 松山市民病院	赤宗明久
21 浜松医科大学	鈴木一徳	48 徳島大学	柏原賢一
22 旭川医科大学	吉田 弘	49 奈良県立医科大学	玉田俊明
23 山梨医科大学	大西 洋	50 防衛医科大学	植松 稔
24 大阪医科大学	河合 武司	51 愛知医科大学	宮田伸樹
25 日本大学	河守次郎	52 市立宇和島病院	福井 聡
26 杏林大学	高山 誠	53 三重大学	野本由人
27 岩手医科大学	柳澤 融	54 山口大学	江部和勇