

症例 メソトレキセート大量療法を施行した中枢神経系悪性リンパ腫の2症例

中磯 真実¹⁾ 岡 博文¹⁾ 三宅 一¹⁾ 依田 啓司²⁾

1) 徳島赤十字病院 脳神経外科
2) 啓愛会 石川病院 脳神経外科

要旨

近年増加傾向にある中枢神経系悪性リンパ腫2症例に対し、メソトレキセート大量療法 (HDMTX療法) を施行したので若干の文献的考察を加え報告する。症例1は67歳男性、左不全片麻痺で発症した。ステロイド療法後、計4回のHDMTX療法を施行した。経過中腫瘍再増大を認め、MTX投与時間、各クール間の短縮、LV (leukovolin) 救援開始時間の延長等を行った。その後放射線療法、 γ ナイフを施行した。症例2は73歳男性、左不全片麻痺にて発症した。ステロイド療法後HDMTX療法を3クール施行した。経過中MTX血中濃度が中毒域となり、また肝腎機能悪化あり、LV救援を頻回に早期より行い、hydrationを十分に行った。現在2症例はそれぞれ発症後18ヶ月、9ヶ月 (平成13年12月現在) が経過しているが、腫瘍の再増大等なく経過良好である。以上の経験より嚴重な監視下で行えばHDMTX療法は比較的安全で有効な治療法と考えられた。

キーワード: CNS lymphoma, high-dose MTX therapy, Leukovolin (LV) rescue

はじめに

中枢神経系悪性リンパ腫は稀な腫瘍ではあるが近年増加傾向にあるといわれている。^{1) 2)} その治療法としては放射線療法が主役であったが、容易に再発し長期生存が見込めないことが多く、問題となっていた。最近ではメソトレキセート大量療法 (HDMTX療法) を行い良好な治療成績を得たとの報告がある。^{3) 4)} (表1) 今回我々は2症例に対し、HDMTX療法を施行したので文献的考察を加え報告する。

表1 PCNSL に対する治療法

study	No	chemotherapy	radiotherapy (Gy)	median
RTOG 1992	41	none	whole brain 40 boost 20	surv.(mo) 12~18
DeAngelis et al 1992	31	HDMTX+HD Ara-C	40 14.4	41
Brada et al 1990	10	MTX,ADM,VCR,BLM+PCA	30-40 55 30: spinal	14
RTOG 1996	51	CPA,ADM,VCR, dexamethasone	41.4 18	12.8
O'Neill et al 1995	46	CPA,ADM,VCR, PSL+Ara-C	50.4 none	11
Freilich et al 1996	13	HDMTX,VCR+PCZ/thiotepa	none	30
Sandor et al 1998	14	HDMTX,VCR+thiotepa	salvage radiotherapy	16.5
Dahlborg et al 1996	39	intraarterial mannitol, MTX systemic CPA+PCZ	none	44

症例1 (図1)

〈患者〉68歳 男性

主訴 左不全片麻痺、左知覚障害

現病歴 平成12年6月左手のしびれ感が出現、近医にて脳梗塞と診断され、治療を受けた。8月になり左

手の筋力低下を自覚、8月9日徳島赤十字病院を受診す。

家族歴 特記事項なし

既往歴 悪性リンパ腫

入院時神経学的所見 意識清明、左不全片麻痺 (4/5 MMT)、左知覚障害を認めた。

神経放射線学的所見 CTにて右側頭葉に広範な

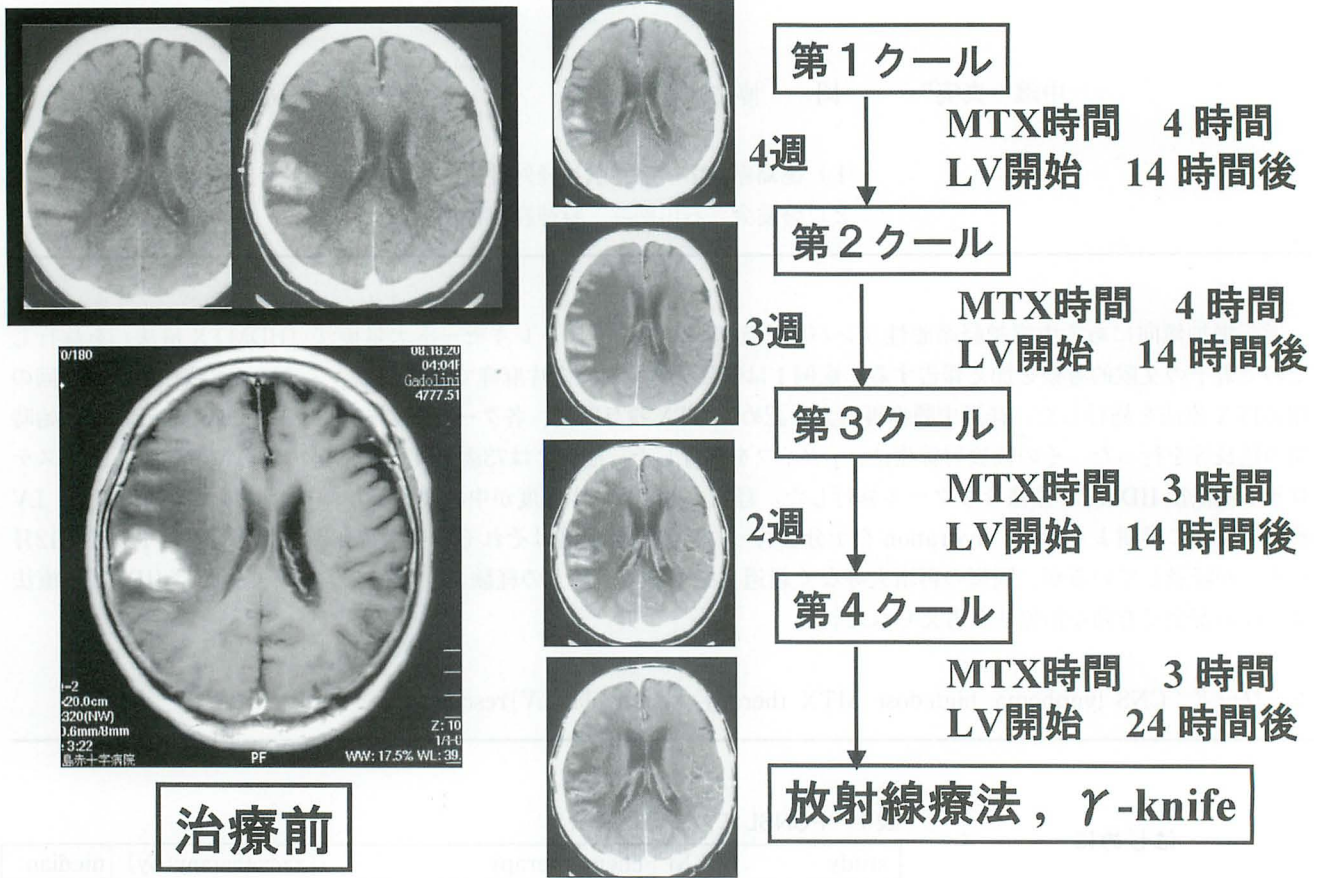


図1 症例1

LDAを認め、またMRIでは同部位にT1、T2強調画像でそれぞれ低吸収域、高吸収域を認めた。

入院後経過 当初、脳梗塞として点滴治療を行っていたが、8月17日左片麻痺の増悪あり、造影MRIを行ったところ増強効果を認めた。症状の進行が急速であったので直ちに8月18日よりステロイド療法を行った。症状は軽減、8月21日穿頭にて腫瘍生検を行ったところ、non Hodgkin lymphoma, B cell diffuse large cell typeであった。8月30日より4回のロイコボリン(LV)救済HDMTX療法(MTX100mg/kg)を行った。

第1クール：MTX 4時間投与
LV開始 14時間後

症状軽減し、腫瘍の縮小を認めた。副作用は全くなく経過した。そして4週間後第2クールを行った。

第2クール：MTX 4時間投与
LV開始 14時間後

順調に経過していたが、20日目に痙攣をきたし、麻痺が増悪した。腫瘍の著明な増大を認め、急遽第3ク

ルを行った。

第3クール：MTX 3時間投与
LV開始 14時間後

投与時間を3時間と短縮した。症状改善、画像上も腫瘍の縮小を認め、2週後に第4クールを行った。

第4クール：MTX 3時間投与
LV開始 24時間後

LV投与開始を24時間後とするも、副作用等は認めなかった。

次いで放射線療法(whole brain 29Gy、boost 10Gy、total 39Gy)を行った。

2ヶ月半後(発症8ヶ月後)定期follow up中、画像にて腫瘍再増大を軽度認めたため、γナイフを施行。腫瘍縮小し、現在発症後18ヶ月経過しているが症状、画像ともに変化を認めていない。

症例 2 (図 2)

〈患者〉 73歳 男性

主 訴 左不全片麻痺

現病歴 平成13年3月末より左手足が使いにくく徐々に進行するため、4月9日来院した。

家族歴 特記事項なし

既往歴 72歳時脳梗塞にて右半身麻痺(4/5 MMT)を後遺、外来通院中であった。

入院時所見 意識清明、左不全片麻痺(4/5 MMT)を認めた。

画像所見 頭部単純CTでは右半球に広範なLDAを認めた。翌日造影MRIを行ったところ右側脳室近傍に強く増強される多発性病変を認めた。またT2強調画像にて脳浮腫が強く認められた。

検査所見 血液生化学所見：特記事項なし。髄液検査：蛋白 85、糖 72、細胞数 16 リンパ球 100% (異形性あり)、

β 2-MG 22.739mg/l

入院後経過 転移性病変の可能性も考え、全身検索を急いだ。症状進行するため、ステロイド投与(8mg/day×6day)を行ったところ、症状改善、腫瘍縮小を認め、各検査所見より中枢神経系悪性リンパ腫と考え、HDMTX療法を計3クール行った。

第1クール：MTX 3時間投与

LV開始 24時間後

腫瘍は著明に縮小したが、投与24時間後の血中MTX濃度が中毒域であり、また腎機能、肝機能の悪化を認めLVを追加投与した。腎機能の回復をまち、3週間後第2クールを行った。

第2クール：MTX 3時間投与

LV開始 12時間後

副作用の出現なく経過、2週間後第3クールを行った。

第3クール：MTX 3時間投与

LV開始 12時間後

本症例では73歳と高齢であり、痴呆症状等の出現を

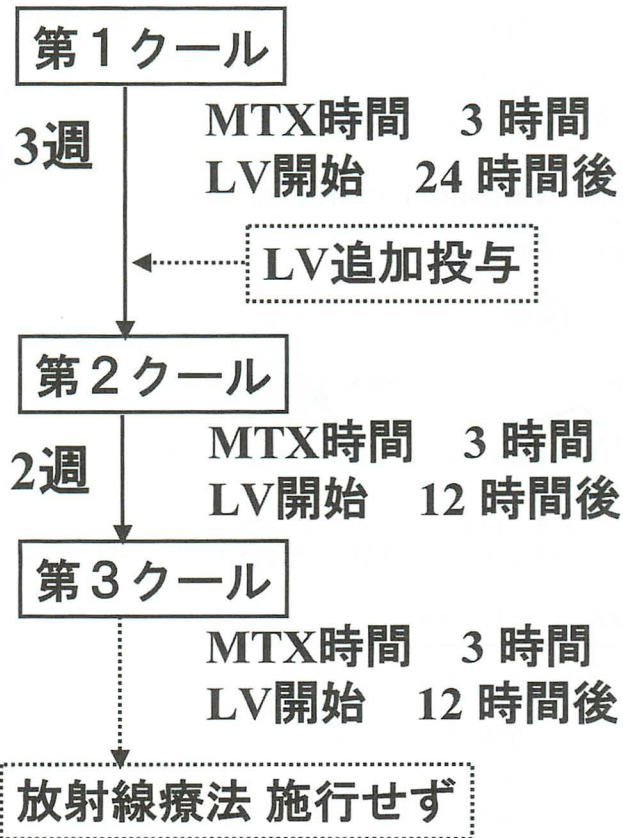
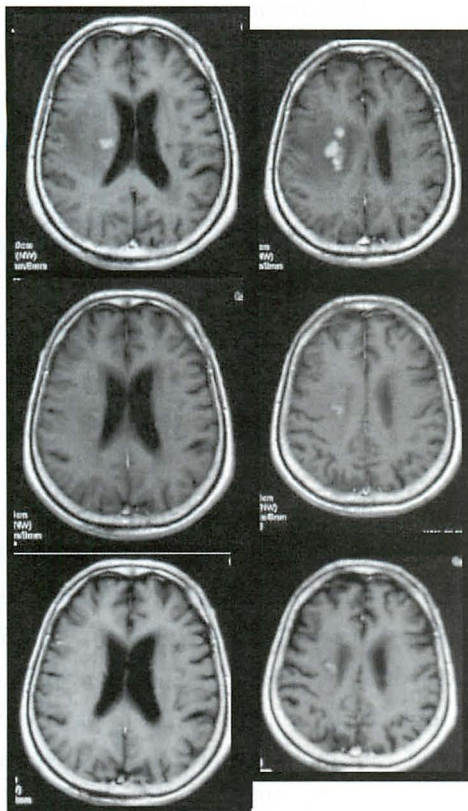


図 2 症例 2

懸念し、放射線療法は行わず、治療終了とした。

現在9ヶ月が経過しているが、後遺症なく画像上再発も認めていない。

考 察

近年、その有効性が報告されている HDMTX 療法であるが、^{3) 4)} (表1) LV とは活性型葉酸誘導体の1つで MTX で抑えられた葉酸サイクルを回復させ、正常細胞の損傷を防ぐことができる。腫瘍細胞は受動輸送のみを行い、正常細胞は能動輸送、受動輸送とも行うことから、MTX を大量投与し受動輸送で腫瘍細胞、正常細胞ともに取り込ませ、LV を少量投与することで正常細胞のみに能動輸送で取り込ませる。それを頻回投与することで重篤な副作用を抑えることが可能である。(図3)。

症例1ではHDMTXの副作用を懸念し、各クルールの期間が延びてしまったことが反省点として挙げられる。結果的に腫瘍再増大を認め、期間の短縮、投与時間の短縮、LV投与開始を遅らせることなどで抗腫瘍効果を認めた。

症例2では症例1の経験を生かして投与時間3時間、LV開始を24時間後としたが、血中MTX濃度が中毒域であったり、肝、腎機能悪化があったりという

LVは活性型の葉酸誘導体の1つでMTXで抑えられていた葉酸サイクルを回復させ、正常細胞の損傷を防ぐことで重篤な副作用を防止する。

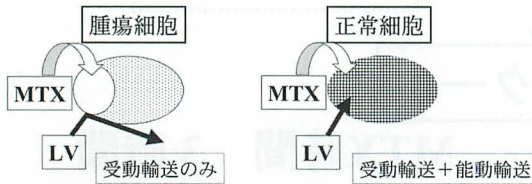


図3 ロイコボリン(LV)救援
メソトレキセート(MTX)大量療法

表2 PCNSL に対する治療法-2

study	No	chemotherapy	radiotherapy (Gy)	median
Hiraga et al	16	HDMTX rapid infusion (3 hr)	mean 40	surv.(mo) 60
	12	regular infusion (6 hr)	mean 41.7	20 mean
1999				39.3

ことで、やむなく3週あけて第2クールを行った。MTX投与時間については急速投与がより有効であるとの報告があり⁵⁾、(表2)をのばしたくなかったのでLV投与開始を早めることで対処しえた。高齢者にはこのような配慮も必要と思われた。症例2は73歳と高齢であり、痴呆症状等の出現を懸念し、放射線療法は行わなかった。

おわりに

今回我々は中枢神経系悪性リンパ腫2症例に対しHDMTX療法を施行したので報告した。追跡期間が短期間のため他の治療法との比較が困難な状況であるが、HDMTX療法は厳重な監視下で行えば高齢者に対しても比較的安全で有効な治療法と思われた。MTXの投与時間は3時間、投与間隔は2週間程度が適当と思われた。(図4) LV投与開始はMTX投与後24時間が主流となりつつあるが高齢者においては投与開始を早める等の配慮が必要であると思われた。

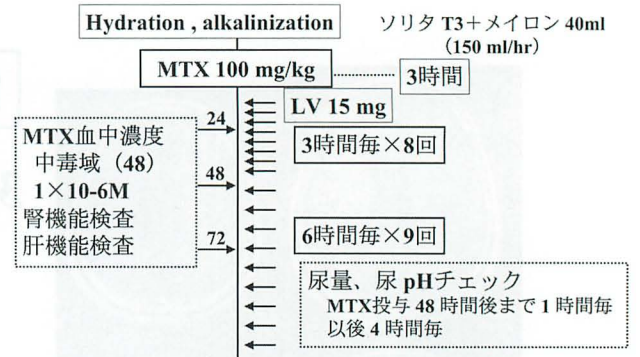


図4 MTX大量療法の実際

文 献

- 1) The committee of brain tumor registry of Japan. Neurol Med Chir(Tokyo) 32:395, 1992
- 2) The committee of brain tumor registry of Japan. Neurol Med Chir(Tokyo) 39:69, 1999
- 3) Boiardi, A Silvani, A: Primary central non-Hodgkin's lymphoma (PCNSL): a review of new trends in management, Ital. J. Neurol. Sci. 18 (1): 1-7, 1997
- 4) Reni, M, Ferreri, A.J.M. Villa, E.: Therapeutic management of primary central nervous system

lymphoma in immunocompetent patients: Results of a critical review of literature. *Ann Oncol.* 8 : 227-234, 1997

5) Hiraga Shoju, Arita Norio, Takanori Ohnishi et al: Rapid infusion of high-dose methotrexate

resulting in enhanced penetration into cerebrospinal fluid and intensified tumor response in primary central nervous system lymphomas. *J Neurosurg* 91 : 221-230, 1999

Two Patients with Malignant CNS Lymphoma for Whom High-dose Methotrexate Therapy was Given

Mami NAKAISO¹⁾, Hirofumi OKA¹⁾, Hajimu MIYAKE¹⁾, Keiji IDA²⁾

1) Division of Neurosurgery, Tokushima Red Cross Hospital

2) Division of Neurosurgery, Keiaikai Ishikawa Hospital

For 2 patients with malignant CNS lymphoma, a disease which tends to increase in recent years, high-dose methotrexate therapy (HDMTX therapy) was given, and report is made on it with discussion of some related literatures. Case No.1 is a 67-year-old male. The disease developed with left hemiparesis. After steroid therapy, 4 courses of HDMTX therapy were given, and in the course of treatment, re-enlargement of the tumor was noted. MTX administration time was shortened, and intervals between courses were also shortened, and starting time of Leukovolin (LV) rescue was prolonged. Thereafter, radiation therapy and γ -knife therapy were given. Case No.2 is a 73-year-old male. The disease developed with left hemiparesis. After steroid therapy, 3 courses of HDMTX therapy were given. In the course of treatment, blood concentration of MTX reached toxic level, In addition, hepatic and renal functions also worsened. LV rescue was given frequently from early stage, and hydration was sufficiently performed. In the 2 patients, 18 months and 9 months have passed (as of December 2001) respectively after onset, and there have been no recurrence of tumor enlargement, etc. Thus, the course has been satisfactory. From the above results, it can be said that HDMTX therapy, if given under severe supervision, is a comparatively safe and effective therapeutic method.

Key words: CNS lymphoma, high-dose MTX therapy, leukovolin (LV) rescue

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 7 : 43-47, 2002
