

血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する
世界初の臨床試験の長期成績の公表
～患者さんの予後の改善につながる
標準的治療法の持続的な効果が明らかに～

【本研究のポイント】

・血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫は、稀な悪性リンパ腫の一病型で、リンパ腫の一般的な特徴であるリンパ節腫脹を欠き、診断が難しいことで知られています。この病気の患者さんの治療では、悪性リンパ腫の中で最も患者さんの数が多いびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫と同じ R-CHOP 療法が行われてきましたが、中枢神経（脳）への病変の広がりが多いことが課題となってきました。

・本研究では、血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫の患者さんに対して、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の標準治療である R-CHOP 療法に中枢神経への病変の広がりを予防する治療（高用量メトトレキサート療法と髄腔内抗がん剤注射）を組み合わせる治療法の安全性と有効性を調べる臨床第Ⅱ相試験を行いました。2020 年に初めての解析結果が得られ、良好な治療成績が得られていましたが、より長期間の観察による安全性と有効性の確認が求められていました。

・長期間の観察によっても、有効性が維持され、課題であった中枢神経への病変の広がりも抑えられていました。長期的な治療成績が明らかになったことで、血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫の患者さんに対するこの治療法の安全性と有効性がより強固なものになったと言えます。

【研究概要】

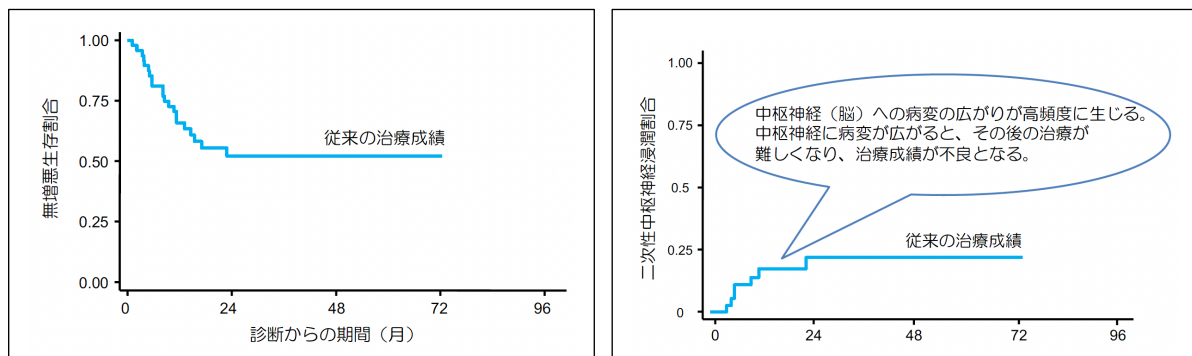
名古屋大学医学部附属病院血液内科の島田 和之 講師、同大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学の清井 仁 教授、同大学医学部附属病院先端医療開発部の鋤塚 八千代 病院講師、三重大学大学院医学系研究科先進血液腫瘍学の山口 素子 教授らは、IVL 研究会（木下 朝博 代表）^{※1}に参加する国内の多施設の研究者と共同して、血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫（IVLBCL）^{※2}の患者さんを対象とした世界初の前方視試験^{※3}を行いました。2020 年に最初の解析結果が報告され、良好な治療成績が得られていましたが、長期間の観察による持続的な有効性と安全性の確認が求められていました。今回、長期間の観察においても、その有効性が維持されていることが確認され、この治療法の有効性と安全性がより強固なものであることが確認されました。

悪性リンパ腫は、血液がんの一種で、多様な病型を持つことが知られています。IVLBCL は稀な悪性リンパ腫の一種で、悪性リンパ腫の一般的な特徴であるリンパ節の腫れが認められないため、しばしば診断が難しいことで知られてきました。IVLBCL の治療は、従来、悪性リンパ腫の中で最も高頻度に生じるびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）^{※4}と同じ R-CHOP 療法^{※5}が行われてきましたが、経過中における中枢神経（脳）への病変の広がりが多いことが、治療上の課題となってきました。また、稀で診断が難しいこともあって、IVLBCL に対する治療を評価した前方視試験の報告は、2020 年に報告された本研究の最初の解析結果の報告以外ありませんでした。

本研究では、R-CHOP 療法と中枢神経への病変の広がりを予防する治療（高用量メトトレキサート療法と髄腔内抗がん剤注射）を組み合わせた治療を試験治療とする臨床第Ⅱ相試験^{※6}を行いました。未治療で診断時に中枢神経に明らかな病変を認めない IVLBCL の 38 例の患者さんに参加頂き、2020 年の最初の報告では、主要評価項目である 2 年無増悪生存割合が 76%、副次的評価項目である 2 年全生存割合が 92%、2 年二次性中枢神経浸潤割合が 3%でした。今回長期間の観察結果が得られ、5 年無増悪生存割合が 68%、5 年全生存割合が 78%、5 年二次性中枢神経浸潤累積発症割合が 3%でした。最初の解析以降、新しく病気の再発を来した患者さんや中枢神経に病変が広がった患者さんは認められず、治療効果が持続的なものであることが確認されました。最初の解析以降発生した副作用（有害事象）は、許容の範囲内でした。本研究は、IVLBCL を対象とした世界で初めての前方視試験であり、最初の解析結果が報告されて以降、この治療法が現在の標準的治療法の 1 つとして本邦の実際の診療で行われてきました。今回の解析結果で、その方針が正しかったことが改めて確認されたと言えます。本研究は、英科学誌 Lancet 系列のオープンアクセス誌である「eClinicalMedicine」電子版（グリニッジ標準時 2025 年 1 月 31 日）に掲載されました。

1. 背景

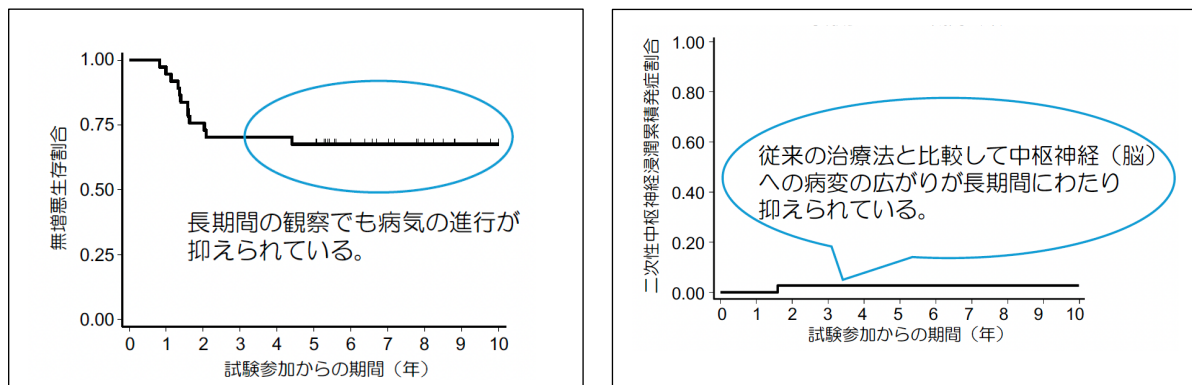
血液がんの一種である悪性リンパ腫の中の一つの病型である IVLBCL は、稀で、悪性リンパ腫の一般的な特徴であるリンパ節の腫れが認められないため、しばしば診断が難しいことで知られています。この病気の患者さんの治療は、悪性リンパ腫の中で最も患者さんの数が多い DLBCL の治療と同じ R-CHOP 療法が行われてきましたが（右図）、残念ながら再発される患者さんも多く、特に中枢神経（脳）への病変の広がりを高頻度（20%程度）に認めることが治療上の課題となってきました（左図）。また、この病気の患者さんに対して、臨床試験（予め決めた治療法に従って治療を受けて頂き、その効果を調べる試験）が行われたことがなく、標準治療は定まっておらなかった。



2. 研究成果

本研究では、世界で初めて IVLBCL の患者さんを対象に、DLBCL の標準治療である R-CHOP 療法に中枢神経への病変の広がりを予防する治療（高用量メトトレキサート療法と髄腔内抗がん剤注射）を組み合わせる治療の安全性と有効性を調べる前方視試験を行いました。未治療で診断時に中枢神経に明らかな病変を認めない IVLBCL の患者さんを対象に臨床第 II 相試験を行い、38 歳から 78 歳までの 38 名の患者さんに参加頂きました。2020 年の最初の解析では、主要評価項目である 2 年無増悪生存割合が 76%、副次的評価項目である 2 年全生存割合が 92%、2 年二次性中枢神経浸潤累積発症割合が 3%と良好な治療成績が得られていました。今回、長期間の観察結果が得られ、5 年無増悪生存割合が 68%（左図）、5 年全生存割合が 78%、5 年二次性中枢神経浸潤累積発症割合が 3%（右図）と、有効性が持続的であることが確認されました。最初の

解析以降認められた副作用（有害事象）も許容の範囲内でした。



3. 今後の展開

今回の研究成果により、未治療の IVLBCL に対する本研究の治療法の長期的な有効性と安全性が確認されました。最初の解析結果が公表されて以降、本研究の治療法が実際の診療で広く行われています。悪性リンパ腫の治療は日進月歩であり、本研究の治療成績を、今後の IVLBCL に対する治療法の評価基準としながら、IVLBCL に対する更なる治療成績の向上を図っていくことが重要であると考えられます。

4. 支援・謝辞

本研究は、2019 年度から始まった国立研究開発法人日本医療研究開発機構『革新的がん医療実用化研究事業』の支援のもとで行われたものです。

【用語説明】

※1 IVL 研究会

血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫に関する研究の趣旨に賛同した国内の多施設の研究者が参加する研究グループ

※2 血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫 (IVLBCL)

血液がんの中で最も発症する患者さんの数が多い悪性リンパ腫の一種。日本では、全悪性リンパ腫の患者さんの 1 % 程度を占めると推測されている。発熱、全身のだるさ、息切れなどの症状で発症する。悪性リンパ腫の特徴であるリンパ節の腫れを認めず、しばしば診断が困難であることが知られている。

※3 前方視試験

予め定めた検査や治療などの手順に従って、患者さんに試験に参加頂き、主に治療法の有効性を評価する試験

※4 びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）

悪性リンパ腫の中で最も患者さんが多い病型。全リンパ腫のおよそ 30～40%を占める。リンパ節の腫れで発症するだけでなく、全身のさまざまな臓器から発症することがある。病気のタイプや発症部位により経過が異なることがあるため、後述の R-CHOP 療法を基本にして病気に合わせた治療を行うことがある。

※5 R-CHOP 療法

DLBCL に対する現在の標準治療の 1 つ。リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロンの 5 つの薬剤を組み合わせる多剤併用化学療法。

※6 臨床第Ⅱ相試験

前方視試験の中で、比較的少数の患者さんを対象に、予め定めた治療薬や治療法の有効性と安全性を調べる臨床試験。

【論文情報】

雑誌名：eClinicalMedicine

論文タイトル：Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone combined with high-dose methotrexate plus intrathecal chemotherapy for newly diagnosed intravascular large B-cell lymphoma (PRIMEUR-IVL): long-term results of a multicentre, single-arm, phase 2 trial.

著者：Shimada K, Yamaguchi M, Kuwatsuka Y, Matsue K, Sato K, Kusumoto S, Nagai H, Takizawa J, Fukuhara N, Nagafuji K, Miyazaki K, Ohtsuka E, Okamoto A, Sugita Y, Uchida T, Kayukawa S, Wake A, Ennishi D, Kondo Y, Meguro A, Kin Y, Minami Y, Hashimoto D, Nishiyama T, Shimada S, Masaki Y, Okamoto M, Atsuta Y, Kiyoi H, Suzuki R, Nakamura S, Kinoshita T.

DOI:10.1016/j.eclinm.2025.103078

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Ecl_250205en.pdf