

III章 Practice of Oncology

対して高い治療効果を示す。CD20を標的とするものとしては、yttrium-90 (⁹⁰Y) ibritumomab tiuxetan, iodine-131 (¹³¹I) tositumomabがあり、わが国では前者が承認されている。未治療進行期FLに対する¹³¹I-tositumomabの第II相試験では、完全寛解率75%を含む奏効率95%、5年生存率89%ときわめて良好な成績が報告されている。

(3) MALT-lymphoma

胃MALTリンパ腫は*H. pylori*感染との関連が深く、*H. pylori*除菌療法が有効である。限局期胃MALTリンパ腫に対しては*H. pylori*除菌療法を初期治療として行うことが妥当で、寛解率は60~80%である。t(11;18)(q21;q21)転座陽性例では除菌療法の効果が不良とされる。*H. pylori*除菌療法に抵抗性の場合は、放射線療法や外科的手術などの局所療法が適応となる。肺、唾液腺、眼付属器、皮膚、甲状腺、乳腺など胃以外のMALTリンパ腫に対する治療成績のまとまった報告はない。

進行期MALTリンパ腫に対する標準的治療は確立していないが、今後rituximab, cladribineなどのプリンアナログおよびこれらの併用療法について検討が進むことが予想される。

(4) mantle cell lymphoma

多くの患者は進行期であり薬物療法の適応となるが、CHOP療法やCVP療法など通常の併用薬物療法の治療効果は不十分で、標準的治療は確立していない。R-CHOP療法はCHOP療法より高い奏効率と良好な無増悪生存期間を示すが、生存期間の延長は証明されていない。hyper-CVAD/high-dose methotrexate/cytarabine療法などの治療強度を高めた治療法や、これらに自己造血幹細胞移植を併用した大量化学放射線療法、さらに近年ではrituximabを併用した治療法の研究が盛んに行われており、優れた奏効率などが報告されているが、生存率の改善が得られるかどうかは不明である。

(5) Burkitt lymphoma

中高悪性度NHLに対する薬物療法による治療成績は不良であり、より治療強度を高めた多剤併用薬物療法が行われる。代表的な治療法としてCODOX-M/IVAC療法がある。これは、cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, MTX大量

療法からなるCODOX-M療法とifosfamide etoposide, high-dose cytarabineからなるIVAC療法の交代療法を合計4コース施行し、髄注による中枢神経予防を併用するもので、小児、成人ともに高い治療効果が報告されている。

b) T/NK-cell lymphoma

(1) T-LBL

中高悪性度NHLに対する薬物療法によるLBLの治療成績は不良であり、LSA₂-L₂, L10/L17, BFM90といったALLに対する治療強度を高めた多剤併用薬物療法が行われる。中枢神経浸潤予防が重要であり、髄腔内へのMTX, Ara-C, prednisoloneの投与やMTX大量療法、中枢神経予防照射などが行われる。自己造血幹細胞移植併用大量薬物療法は無病生存期間で多剤併用薬物療法に勝るが、生存期間では差はなく初回治療における有用性は確立していない。

(2) PTCL-NOS

CHOP療法に代表されるようなaggressive lymphomaに対する併用薬物療法が行われるがDLBCLに比較して予後不良である。自己造血幹細胞移植併用大量の有用性も確立していない。

(3) AITL

標準的治療は確立していない。高齢者が多いことや免疫不全を合併することなどから、多剤薬物療法が行われず、副腎皮質ステロイドホルモン薬で治療される場合もある。奏効率では薬物療法が副腎皮質ステロイドより優れている。

(4) extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal

前向き試験の成績は乏しく、CHOP療法効果は不良で標準的治療は未確立である。鼻NK/T-cell lymphomaに対しては診断後十分量の放射線療法を行うことが重要とされ、放射線単独治療では照射野外再発が問題とされ、Japan Clinical Oncology Groupによって放射線療法と薬物療法(2/3 DeVIC療法)の同時併用第I/II相試験が行われ、良好な治療成績が報告された。一方、進行期症例に対する薬物療法は不十分で予後はきわめて不良である。

G. 経過・合併症

腫瘍に伴う臓器圧迫などによって引き起こされる上大静脈症候群、脊髄障害、腎後性腎不全などが緊急的な対処が必要となる代表的な合併症である。

治療経過中問題となる合併症としては、薬物療法後の好中球減少に伴う肺炎や敗血症、病態や治療に伴う免疫不全によって引き起こされる带状疱疹、*Pneumocystis jiroveci* 肺炎などの間質性肺炎、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎の増悪や劇症肝炎などがある。また、薬物療法に対する感受性が高いパーキットリンパ腫やT-LBLなどでは、腫瘍量が多い初回治療時には腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome) を併発する場合があります、注意が必要である。

H. 予 後

NHLは病型ごとに特徴的な予後を示す。

a) B cell lymphoma

(1) DLBCL

①限局期 DLBCL

CHOP 3コースと IF-RT の combine modality treatment による4年生存率は87%と良好で、高率に治癒が期待できる。

②進行期 DLBCL

薬物療法を中心とした治療で治癒が期待できる病態である。R-CHOP療法による高齢者DLBCLの治療成績では、5年生存率58%が報告されている。全年齢層の aggressive lymphoma を対象とした国際の大規模比較試験の成績では、CHOP療法による5年生存率は54%である。全リスクを対象とした高齢者DLBCLに対するR-CHOP療法のデータは限定的だが、高齢者よりも良好と推定される。

③早期 (臨床病期 I, II期)

約50%に10年無病生存が期待でき、10年以上生存率は少ないとされる。10年全生存率は60%

程度、生存期間中央値は12~15年とされる。

④進行期 (臨床病期 III, IV期)

薬物療法などによる治癒は困難であり、生存期間の中央値は7~10年と長い、多くは有病生存で生存曲線は平坦化せず、多くは組織学的進展 (histologic transformation) などによって最終的に死亡する難治性疾患である。ただし、近年FLの予後が改善していることが明らかにされつつあり、その理由としては多くの新しい治療方法が開発導入されていることや支持療法が進歩しているためとされる。

(3) MALT-lymphoma

MALTリンパ腫は、緩徐な臨床経過を示す場合が多く、限局性の場合は無治療で経過観察しても長期にわたって限局的な病変にとどまる場合も多い。診断時には約1/3が進行期であるが、病期によらず生命予後は比較的良好であり、5年および10年生存割合はそれぞれ86%、80%とされる。

(4) mantle cell lymphoma

生存期間中央値は3~5年であるが、大部分の患者では薬物療法による治癒は困難で、5年および10年生存率はそれぞれ25%、10%程度と不良である。

(5) Burkitt lymphoma

強力な多剤併用薬物療法により治癒が期待できる。CODOX-M/IVAC療法の成績ではCR率95%、2年無事生存率が92%であった。

b) T/NK-cell lymphoma

(1) T-LBL

薬物療法や造血幹細胞移植療法によって治癒が期待できる。小児T-LBLを対象としたBFM90プロトコルの治療成績は、5年無病生存率が90%ときわめて良好である。成人T-LBLに対するL10/17の治療成績では5年生存率が45%である。

(2) PTCL-NOS

DLBCLと同様に aggressive lymphoma に含まれるが、PTCLの予後はDLBCLより不良である。non-Hodgkin's Lymphoma Classification Projectからの報告では、DLBCLの5年生存率46%に対してPTCLでは25%と不良であった。

III章 Practice of Oncology

(3) AITL

予後は不良で，生存期間中央値が36ヵ月，5年生存率が30～36%程度とされる．死亡原因としては原疾患以外に免疫不全に伴う感染症が問題となる．

(4) extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type

鼻腔原発の限局期症例に対する放射線療法単独または放射線療法後に薬物療法を施行する場合の5年生存率は30～50%とされている．JCOGで行われた放射線療法と薬物療法(2/3 DeVIC療法)同時併用療法の第I/II相試験(JCOG0211-DI)での2年生存率は78%であり治療成績が改善した．一方進行期症例の予後はきわめて不良であり，ほぼ全例が1年以内に死亡する．

※参考文献

- 1) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al(eds): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC, Lyon, 2008
- 2) Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB et al : Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol 7 : 1630-1636, 1989
- 3) The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project : A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 329 : 987-994, 1993
- 4) Rosenwald A, Wright G, Chan WC et al : The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med 346 : 1937-1947, 2002

- 5) Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR et al : Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 339 : 21-26, 1998
- 6) Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S et al : Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 328 : 1002-1006, 1993
- 7) Coiffier B, Lepage E, Briere J et al : CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med 346 : 235-242, 2002
- 8) Shipp MA, Abeloff MD, Antman KH et al : International consensus conference on high-dose therapy with hematopoietic stem cell transplantation in aggressive non-Hodgkin's lymphomas : report of the jury. J Clin Oncol 17 : 423-429, 1999
- 9) Marcus R, Imrie K, Belch A et al : CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. Blood 105 : 1417-1423, 2005
- 10) Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC et al : Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet 342 : 575-577, 1993
- 11) Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M et al : Phase I/II study of concurrent chemotherapy for localized nasal NK/T-cell lymphoma : Japan Clinical Oncology Group JCOG0211. J Clin Oncol (in press)

第1章

7

治療の前に

予後予測因子と 予後予測モデル

POINT

- ☑ 悪性リンパ腫では疾患ごとに特徴的な予後を示すが、疾患以外に予後に影響を及ぼす細胞生物学的、臨床的なさまざまな予後因子が知られている。
- ☑ 独立した複数の予後因子を組み合わせた予後予測モデルが提唱されている。
- ☑ 代表的な予後予測モデルには、非ホジキンリンパ腫のIPI、濾胞性リンパ腫のFLIPI、ホジキンリンパ腫のIPSがある。

悪性リンパ腫は数多くの疾患から構成され、その病態は多彩である。悪性リンパ腫においては多くの予後因子が知られている。非ホジキンリンパ腫(NHL)の最も重要な予後因子は病理予後分類であり、悪性度の指標となる。リンパ系腫瘍の分類として現在広く用いられているWHO分類で規定された各疾患はそれぞれ特徴ある生命予後を示す。

病理予後分類や疾患以外の予後因子としては、細胞生物学的特性(染色体異常、癌遺伝子/癌抑制遺伝子の活性化/不活化、遺伝子発現プロファイルなど)、腫瘍量や腫瘍増殖能(LDH、臨床病期、腫瘍径、病変数、骨髄浸潤、巨大腫瘍病変など)、患者の一般状態や全身症状(performance status: PS、B症状など)、治療に対する有用能(performance status: PS)、骨髄浸潤による骨髄機能、年齢などといった、さまざまな要因が知られている。さらに独立した複数の予後因子を組み合わせた予後予測モデルが提唱さ

れている。最も代表的な予後予測モデルとして、非ホジキンリンパ腫に対するIPI、濾胞性リンパ腫(FL)に対するFLIPI、および進行期ホジキンリンパ腫に対するIPSがある。

1

非ホジキンリンパ腫の 予後予測モデル (IPI)

IPIは、doxorubicinを含む第1世代以上の併用化学療法で治療された中悪性度リンパ腫の予後因子解析に基づいて提唱された最も代表的な非ホジキンリンパ腫の予後予測モデルである¹⁾。IPIで用いられる予後因子は年齢(61歳以上)、血清LDH(正常上限を超える)、臨床病期(Ann Arbor IIIおよびIV期)、節外病変数(2箇所以上)およびPS(2以上)の5因子である(表1)。doxorubicinを含む第1世代以上の併用化学療法で治療された中悪性度リンパ腫はリスクグループに従った生命予後を示す(図1)。

また、造血幹細胞移植のように高齢者を対象としない治療に関する臨床研究への適応を考慮してage-adjusted IPIが策定された。これは血清LDH、臨床病期およびPSの3つの予後因子を用いて4リスクグループに分類するものである(表1)。age-adjusted IPIは対象集団の年齢が60歳以下に限定されるような若年者だけでなく、61歳以上に限定されるような高齢者を対象とした臨床試験にも適応できる。

表1 IPI および age-adjusted IPI

[IPI]	
IPIでの予後因子	予後不良因子
年齢	61歳以上
血清LDH	正常上限を越える
PS	2~4
病期	ⅢまたはⅣ
節外病変数	2以上

[age-adjusted IPI]	
予後因子	予後不良因子
病期	ⅢまたはⅣ
血清LDH	正常上限を越える
PS	2~4

- ・ IPI, age-adjusted IPI ともに予後因子の数によって4リスクグループに分類する。
 - ・ IPI (0または1: low risk, 2: low-intermediate risk, 3: high-intermediate risk, 4または5: high risk)
 - ・ age-adjusted IPI (0: low risk, 1: low-intermediate risk, 2: high-intermediate risk, 3: high risk)
- (文献1より引用)

IPIは中悪性度リンパ腫の予後予測モデルとして提唱されたが、その後の検討によって low grade lymphoma や Working Formulation 分類のすべての悪性度 (low, intermediate, high grade), 再発性中悪性度リンパ腫といった、さまざまな非ホジキンリンパ腫の病型や病態に対して適応可能であるとされた。

中悪性度リンパ腫の中で最も頻度が高いびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) については、抗CD20モノクローナル抗体薬 rituximab の導入によって予後が改善している。このため、rituximab 導入前のIPIに基づくDLBCLの治療成績は現在ではそのまま適用できないことに注意する必要がある。

R-CHOPで治療されたDLBCLを対象とした研究から提唱された予後予測モデルとして revised-IPI (R-IPI) がある²⁾。これはR-CHOPで治療されたDLBCLでは、IPIでのlowとlow-intermediate risk、およびhigh-intermediateとhigh riskの予後層別化が不良だったため、IPIでの予後因子0をvery good, 1および2をgood, 3~5をpoorとする予後予測モデルとして提唱されたものである。very good, good, poor各群の4年無増悪生存割合はそれぞれ94, 80, 53%, 4年生存割合は

70 I. 治療の前に

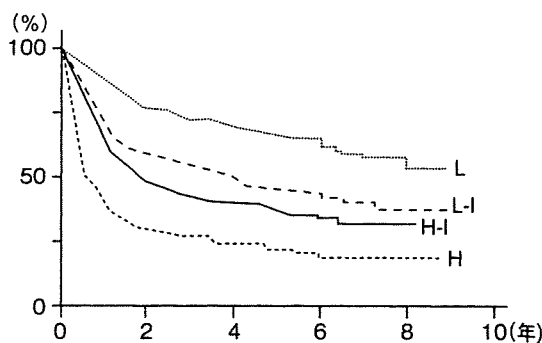


図1 doxorubicinを含む第1世代以上の併用化学療法で治療された中悪性度リンパ腫のIPIリスクグループごとの生存期間

(文献1より改変して引用)

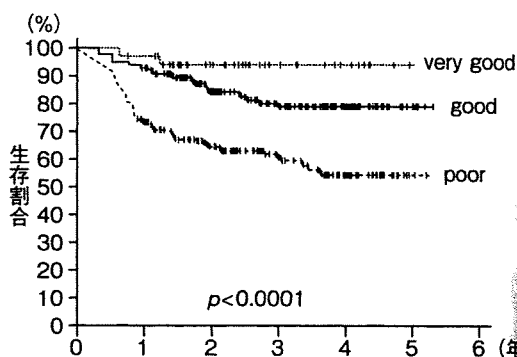


図2 R-CHOPで治療されたDLBCLのR-IPIに基づく生存期間

(文献2より改変して引用)

それぞれ94, 79, 55%であり、予後が異なる3に分類可能だった(図2)。このようにR-IPIはCHOPで治療されたDLBCLの予後予測モデルとして有用と考えられるが、IPIに置き換わるかどうかについては今後の検討が必要と考えられる。

IPIは標準的治療における予後不良群の同知有用であり、造血幹細胞移植を併用した大量化学療法などの臨床試験における症例選択の規準として用いられる³⁾。

2 濾胞性リンパ腫の予後予測モデル (FLIPI)

IPIは濾胞性リンパ腫にも適応可能だが、

intermediate および high risk group に分類される患者の割合が 10~15% 程度と少ないことが問題点とされる。これを踏まえ、IPI より濾胞性リンパ腫に適した予後予測モデルとして FLIPI が提唱された⁴⁾。これは、年齢、臨床病期、ヘモグロビン、病変リンパ節領域数、および血清 LDH の 5 つの予後因子を用いた予後予測モデルである (表 2)。図 3 に病変リンパ節領域数のカウントに用いられる人体図を示す。該当する予後因子の数が 0 または 1 の場合を low risk, 2 を intermediate risk, 3 以上を high risk とする。5 年生存割合は low risk, intermediate および high risk でそれぞれ 90.6%, 77.6%, 52.5%, 10 年生存割合はそれぞれ 70.7%, 50.9%, 35.5% である (図 4)。

近年、濾胞性リンパ腫の予後は改善しているが、これは rituximab をはじめとする新規薬剤の導入などによる影響が考えられている。FLIPI は 1985~1992 年に診断された濾胞性リンパ腫のデータに基づくものであるため、現在濾胞性リンパ腫へ適用する場合には留意が必要である。

3

ホジキンリンパ腫の予後予測モデル (IPS)

一般にホジキンリンパ腫は早期/限局期および進行期に区別して取り扱われる。早期/限局期ホジキンリンパ腫については世界的に共通して用いられるような予後予測モデルは確立していない。代表的な予後因子としては、巨大縦隔腫瘍、3 ないし 4 領域以上のリンパ節病変数、B 症状、血沈亢進、高齢 (50 歳以上)、節外病変などが知られている。

進行期ホジキンリンパ腫に関する代表的な予後予測モデルに IPS がある⁵⁾。採用された予後因子は、血清アルブミン、ヘモグロビン、性、年齢、臨床病期、白血球数、およびリンパ球数の 7 因子である (表 3)。進行期ホジキンリンパ腫は IPS に従った予後を示し、その 5 年無増悪生存割合は予後不良因子数 0 の場合は 84% であるのに対し、5 以上の場合には 42% と不良である (図 5)。

表 2 FLIPI

予後因子	予後不良因子
年齢	61 歳以上
病期	III または IV
ヘモグロビン	12 g/dl 未満
リンパ節領域数	5 以上
血清 LDH	正常上限を超える

FLIPI (0 または 1 : low risk, 2 : intermediate risk, 3 以上 : high risk)

(文献 2 より引用)

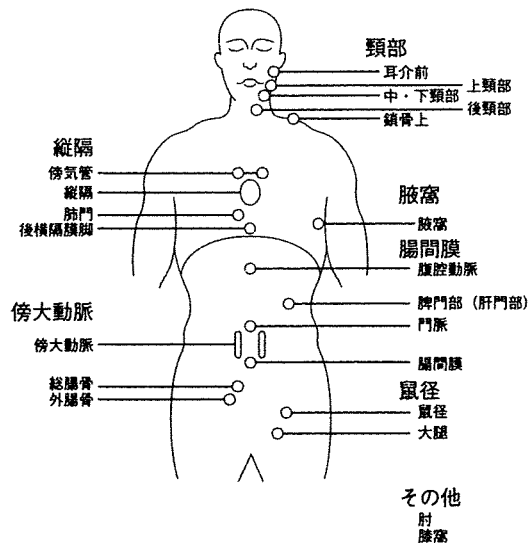


図 3 FLIPI において病変リンパ節領域数のカウントに用いられる人体図

(文献 4 より改変して引用)

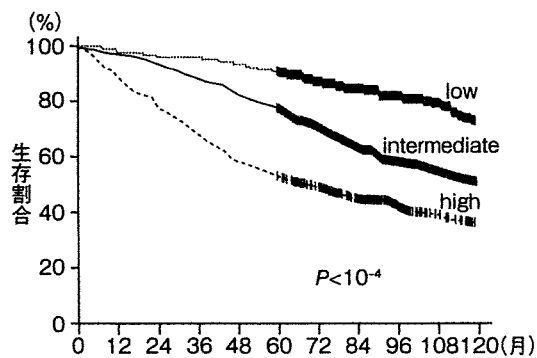


図 4 濾胞性リンパ腫の FLIPI 各リスクグループの生存期間

(文献 4 より改変して引用)

表3 進行期ホジキンリンパ腫における prognostic score - IPS

予後因子	予後不良因子
血清アルブミン	4 g/dl 未満
ヘモグロビン	10.5 g/dl 未満
性	男性
臨床病期	Ann Arbor IV期
年齢	45歳以上
白血球数	15,000/mm ³ 以上
リンパ球数	600/mm ³ 未満または白血球数の8%未満

該当する予後因子の数を加算して prognostic score とする。

(文献3より引用)

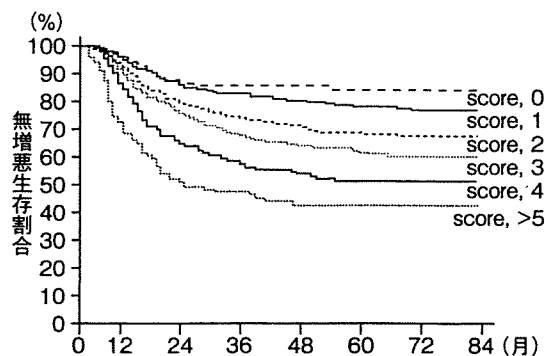


図5 進行期ホジキンリンパ腫のIPS各リスクグループの無増悪生存期間

(文献5より改変して引用)

4 生物学的予後因子 / 바이오マーカー

悪性リンパ腫ではさまざまなバイオマーカーが知られている。たとえばDLBCLはDNA microarrayによる遺伝子発現プロファイル解析によってDLBCL亜型に分類される⁶⁾。すなわち、正常胚中心B細胞を特徴づける遺伝子群の高発現を認めるgerminal center B-cell-like (GCB) DLBCL、活性化B細胞を特徴づける遺伝子群の高発現を認めるactivated B-cell-like (ABC) DLBCL、およびいずれの遺伝子群についても高発現を認めないtype 3 DLBCLの3亜型である。GCB DLBCLの5年生存割合は60%だったのに対して、type 3 DLBCLでは39%、ABC DLBCL

72 I. 治療の前に

では35%と有意に予後不良だった。DNA microarrayは一般的に広く応用可能な技術ではないため、免疫組織学的検索により上記DLBCL亜型を同定する方法が報告されている⁷⁾。ただし、免疫組織とDNA microarrayでは一部不一致があることに注意が必要である。

今後悪性リンパ腫の治療選択において重要な役割を果たすようになることが予想されるものとしてFDG-PETがある。FDG-PETは改訂された悪性リンパ腫の効果判定規準に採用された⁸⁾。また、ホジキンリンパ腫やDLBCLでは治療開始後早期のFDG-PET評価が予後因子となることが報告されている^{9,10)}。FDG-PETの有用性と適切な評価方法については今後さらなる検討が必要である。

参考文献

- 1) A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 329: 987-994, 1993
- 2) Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M et al: The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 109: 1857-1861, 2007
- 3) Shipp MA, Abeloff MD, Antman KH et al: International consensus conference on high-dose therapy with hematopoietic stem cell transplantation in aggressive non-Hodgkin's lymphomas; report of the jury. *J Clin Oncol* 17: 423-429, 1999
- 4) Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P et al: Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 104: 1258-1265, 2004
- 5) Hasenclever D, Diehl V: A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. international prognostic factors project on advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 339: 1506-1514, 1998
- 6) Rosenwald A, Wright G, Chan WC et al: The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346: 1937-1947, 2002
- 7) Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC et al: Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 103: 275-282, 2004
- 8) Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al: Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2004

- 25: 579-586, 2007
- 9) Hutchings M, Loft A, Hansen M et al: FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* **107**: 52-59, 2006
- 10) Kostakoglu L, Goldsmith SJ, Leonard JP et al: FDG-PET after 1 cycle of therapy predicts outcome in diffuse large cell lymphoma and classic Hodgkin disease. *Cancer* **107**: 2678-2687, 2006

3

抗体療法の実際

A. Rituximab

POINT

- ☑ rituximab はマウス・ヒトキメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体治療薬である。
- ☑ 主な作用機序は ADCC, CDC およびアポトーシスの誘導である。
- ☑ 主な薬物有害反応はインフュージョンリアクションで、一般的に軽度～中等度で一両日中に回復し、2回目以降の投与では軽減する 경우가多いが、ときに重篤化する場合があります注意を要する。
- ☑ 薬物有害反応が化学療法剤と重複しないため併用が容易であり、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫や濾胞性リンパ腫の予後を改善する。

rituximab は B 細胞表面の分化抗原である CD20 を標的とするマウス・ヒトキメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体治療薬であり、B 細胞リンパ腫に対して高い治療効果を示す。

1

Rituximab の構造と作用機序

CD20 はヒト B リンパ球の細胞膜表面に発現する分化抗原である。正常細胞、腫瘍細胞を問わず、Pro-B 細胞、形質細胞を除くほとんどすべての成熟 B リンパ球に発現しているがそれ以外の細胞

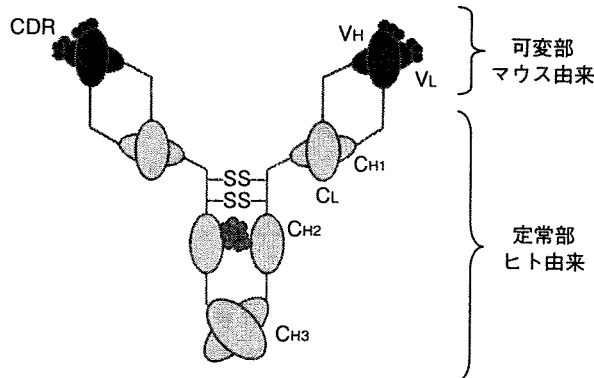


図1 rituximab の構造

抗 CD20 マウスモノクローナル抗体の可変領域と、ヒト IgG の定常領域が融合されている。

には発現していない。CD20は血液中に遊離することがなく、また抗体などが結合しても細胞膜表面から消失したり内在化したりせず、抗体治療の標的としてすぐれた特長を有している。

rituximabはヒトCD20抗原に対するマウスIgG1型モノクローナル抗体、IDEC-2B8を原型として、その重鎖および軽鎖の可変領域とヒトIgG1 κ の定常領域を遺伝子工学の手法でキメラ化させたものである(図1)。マウス・ヒトキメラ型抗体の特長として、免疫原性が低下するためhuman anti-mouse antibody (HAMA) やhuman anti-chimera antibody (HACA) が産生されにくく、マウス型抗体に比較して血中半減期が延長する。治療効果との関連では、Fc部分がヒト型化されたことで補体依存細胞傷害反応(complement-dependent cytotoxicity: CDC)や抗体依存性細胞介在性細胞傷害反応(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity: ADCC)における生物活性が高まるといった長所がある。rituximabは主にCDCやADCCによってCD20陽性細胞を傷害する。この他にアポトーシスを誘導することも作用機序の1つとされる(図2)。

2 薬物有害反応

rituximabの薬物有害反応は通常の化学療法薬と異なる。骨髄抑制は軽度であり、非血液毒性も一般的には軽度なものが多いが、ときに重篤な有害反応が伴う場合がある。

a インフュージョンリアクション

本薬の初回投与中または投与開始後24時間以内に多く現われる。症状としては発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、痒疹、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫などがある。通常は軽度から中等度で多くの場合一両日中に回復する。また反復投与の場合第1回目の投与時が最も多く、第2回目以降では著明に減少する。

インフュージョンリアクションが初回投与に多く認められる理由としては、第1回投与時に末梢血中のB細胞に対する反応が有害事象を引き起こすが、2回目以降の投与時にはすでに末梢血

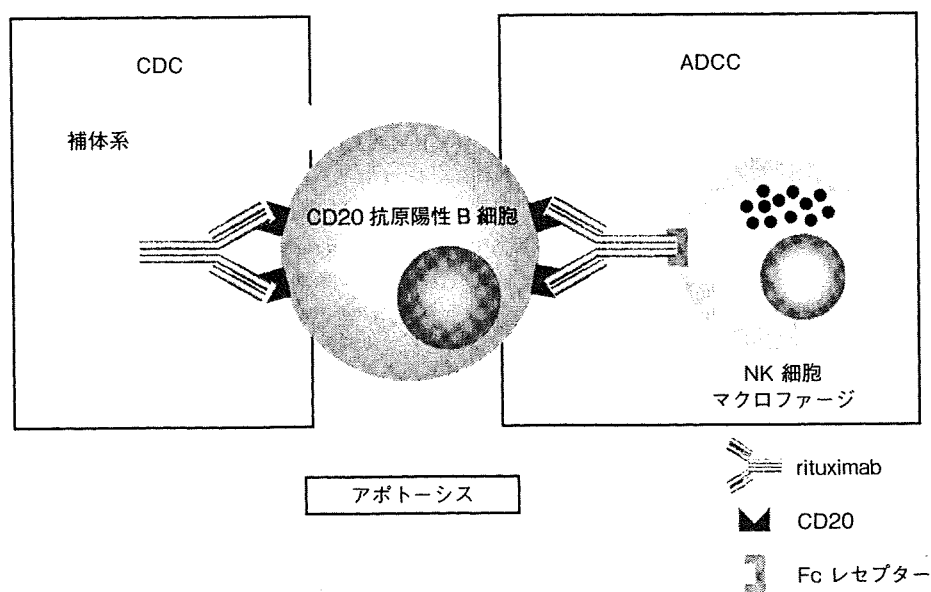


図2 rituximabの作用機序

rituximabは主に補体依存細胞傷害反応(CDC)や抗体依存性細胞介在性細胞傷害反応(ADCC)といった機序によってCD20陽性細胞を傷害する。また、この他に免疫反応を介さずアポトーシスを誘導することも作用機序の1つとされる。

中のB細胞が枯渇しているため有害反応が軽減すると考えられる。検査データ上、末梢血中のB細胞は薬剤投与後速やかにほぼ消失し、回復までには6~12ヵ月を要する。一方、T細胞には変化を認めない。

一般にinfusion reactionは軽度なものが多いが、ときに重篤なインフュージョンリアクション(低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎(間質性肺炎、アレルギー性肺炎などを含む)、閉塞性細気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促進症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショックなど)が現われることがある。

⑥ 腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome)

非ホジキンリンパ腫で白血化をきたした場合や慢性リンパ性白血病のように末梢血中に多数の腫瘍細胞を認める場合、初回治療において輸注に際し急速に腫瘍が崩壊することによって腫瘍崩壊症候群による重篤な有害反応が引き起こされる場合がある。このような場合には十分な補液、尿酸リ化、allopurinol投与などを行ないその発現を予防する必要がある。

⑦ B型肝炎ウイルス再活性化

悪性リンパ腫に対する全身化学療法で、HBs抗原陽性例においてHBV再活性化が引き起こされ、ときに肝炎、劇症肝炎を発症することが知られている。近年HBs抗原陰性例においてもHBs抗体あるいはHBc抗体陽性者においては、ときにrituximabを含む治療後にHBV再活性化が認められることが報告されている。治療前にはHBs抗原のみならずHBs抗体およびHBc抗体を測定し、いずれかが陽性の場合にはHBV再活性化に対する注意が必要である。詳しくは他項を参照されたい。

⑧ 遅発性好中球減少症

rituximabの骨髄抑制は軽度だが、ときに遅発性の好中球減少を認めることがある。特に造血幹細胞移植や治療強度の高い化学療法後に発現しやすい。通常は治療後100日前後で発現するが、重篤化したり遷延したりする頻度は低く、重篤な感

染症を併発することは少ない。

e その他

咽頭扁桃や口蓋扁桃など上気道周辺に腫瘍病変を伴う場合に、rituximab投与後の炎症反応に起因する病巣の一過性の腫脹がみられ呼吸困難をきたしたという報告がある。このような症例では同様な症状の発現に注意が必要であり、症状の発現を認めた場合には副腎皮質ステロイドの投与などを行なう必要がある。

3

投与方法

薬物有害反応、特に発熱などの非血液毒性が投与当日に高率に発現するため、特に初回投与では十分な注意が必要である。投与に際しては有害反応を予防するために投与30分前に解熱鎮痛薬(acetaminophenなど)や抗ヒスタミン剤(diphenhydramineなど)などを投与する。白血化症例など、強いinfusion reactionの発現が予想される場合には副腎皮質ステロイドの予防投与も考慮する。薬剤は1バイアル10 ml中に100 mgを含有する液剤であり、生理食塩水で10倍に希釈し静脈内に点滴投与する。投与量は $375 \text{ mg/m}^2/\text{回}$ で、単剤投与の場合は週1回4~8週反復投与する。初回投与においては、点滴速度は $25 \text{ ml/m}^2/\text{時}$ で開始し、1時間ごとに $100 \text{ mg/m}^2/\text{時}$ 、 $200 \text{ mg/m}^2/\text{時}$ と速度を上げる(図3)。初回投与の有害反応が軽度だった場合には、第2回以降では投与開始速度を $100\sim 200 \text{ ml/m}^2/\text{時}$ と

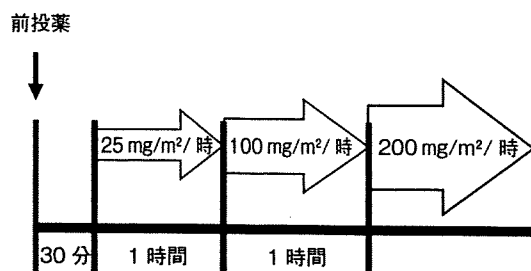


図3 rituximab投与スケジュール

してもよい。薬剤投与中に発熱などの有害反応が発現した場合には、点滴速度を遅くしたり一時的に中断したりして解熱薬の投与など支持療法を行なう。その後、有害反応の回復を待って投与速度を上げたり投与を再開したりする。重篤な有害反応を認めた場合には、ただちに投与を中止し、適切な処置（酸素吸入、昇圧薬、気管支拡張薬、副腎皮質ステロイドの投与など）を行なう。

4

Rituximab 単剤治療

rituximab の臨床開発は、アメリカにおいてまず低悪性度 B 細胞リンパ腫を対象に進められた。アメリカで製造承認のために施行された試験は再発・再燃低悪性度 B 細胞リンパ腫を対象とするものである。375 mg/m² の週 1 回 4 週点滴投与が行なわれ、再発・再燃低悪性度 B 細胞リンパ腫 166 例中完全奏効 (complete response : CR) 割合 6%、部分奏効 (partial response : PR) 割合 42% で奏効割合は 48% で、効果持続期間の中央値は 13 ヶ月であった¹⁾。わが国においても第 I 相試験²⁾ に引き続いて再発・再燃低悪性度 B 細胞リンパ腫およびマンツル細胞リンパ腫を対象とした単剤での第 II 相試験が 1997 年から 1999 年にかけて施行された³⁾。治療効果は低悪性度 B 細胞リンパ腫では適格症例 61 例中 CR 14 例、PR 23 例、奏効割合 60.7%、無増悪期間 (time to progression : TTP) の中央値が 245 日、マンツル細胞リンパ腫では適格 13 例中 PR 6 例、奏効割合 46.2%、TTP 中央値が 111 日と良好な治療成績が示された。

本薬剤はマウス・ヒトキメラ型モノクローナル抗体であるため、マウスモノクローナル抗体と比較して HAMA、HACA が産生されにくく再投与が可能である^{4,5)}。薬物有害反応は初回治療と大きな相違はなく、再投与における安全性は初回投与と大差はない。

5

Rituximab と化学療法の併用

rituximab は薬物有害反応が重複しないため、化学療法との併用が可能であり高い治療効果が得られる。低悪性度 B 細胞リンパ腫に対して rituximab と cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone (CHOP) 療法を併用した R-CHOP 療法により、40 例中 CR 22 例 (55%)、PR 16 例 (40%)、奏効割合 95% という良好な治療効果が報告された⁶⁾。わが国においても R-CHOP の至適投与スケジュールを検討する臨床試験が行なわれた。これは未治療進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫を対象として、rituximab と CHOP の 6 コース同時投与法と CHOP 6 コース完了後に引き続いて rituximab を毎週 6 回投与する連続投与法を比較する第 II 相試験である⁷⁾。69 例が登録され、全奏効割合と CR 割合は同時投与群で 94% と 66%、連続投与群で 97% と 68% であり、共に高い抗腫瘍効果が認められた。

6

維持療法

rituximab による維持療法も、低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する有効な治療方法となることが報告されている⁸⁾。現在わが国においては rituximab 維持療法の保険適用がないため、今後その承認が期待される。

7

微小残存病変消失効果と造血幹細胞移植への応用

rituximab は微小残存病変 (minimal residual disease : MRD) レベルで見つかった場合に高い治療効果を示す。また MRD 消失効果は化学療法との併用によってさらに高められる。rituximab は高い

MRD 消失効果を示すため、*in vivo* purging 効果を利用する自己造血幹細胞移植への応用が試みられている。

8

CD20 陰性化再発

rituximab 治療後の再発時に CD20 陰性化を示す症例が報告されており、rituximab 治療後の薬剤耐性機序を考えるうえで興味深い現象である^{9,10)}。rituximab 治療後の再発時には、可能な場合には積極的に再生検を行ない、CD20 発現について検討することが望まれる。

参考文献

- 1) McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK et al: Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 16: 2825-2833, 1998
- 2) Tobinai K, Kobayashi Y, Narabayashi M et al: Feasibility and pharmacokinetic study of a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8, rituximab) in relapsed B-cell lymphoma, The IDEC-C2B8 Study Group. *Ann Oncol* 9: 527-534, 1998
- 3) Igarashi T, Kobayashi Y, Ogura M et al: Factors affecting toxicity, response and progression-free survival in relapsed patients with indolent B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma treated with rituximab; a Japanese phase II study. *Ann Oncol* 13: 928-943, 2002
- 4) Davis TA, Grillo-Lopez AJ, White CA et al: Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment. *J Clin Oncol* 18: 3135-3143, 2000
- 5) Igarashi T, Ohtsu T, Fujii H et al: Re-treatment of relapsed indolent B-cell lymphoma with rituximab. *Int J Hematol* 73: 213-221, 2001
- 6) Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, White CA et al: Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 17: 268-276, 1999
- 7) Ogura M, Morishima Y, Kagami Y et al: Randomized phase II study of concurrent and sequential rituximab and CHOP chemotherapy in untreated indolent B-cell lymphoma. *Cancer Sci* 97: 305-312, 2006
- 8) Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA 3rd et al: Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 20: 4261-4267, 2002
- 9) Kinoshita T, Nagai H, Murate T et al: CD20-negative relapse in B-cell lymphoma after treatment with Rituximab. *J Clin Oncol* 16: 3916, 1998
- 10) Hiraga J, Tomita A, Sugimoto T et al: Down regulation of CD20 expression in B-cell lymphoma cells after treatment with rituximab-containing combination chemotherapies; its prevalence and clinical significance. *Blood* 113: 4885-4893, 2009

第III章

2

悪性リンパ腫—治療の実際

治療レジメンと治療 遂行上の注意点

A. 非ホジキンリンパ腫

初回治療

1

CHOP ± R 療法

POINT

- CHOP 療法は、非ホジキンリンパ腫に対する標準的な化学療法レジメンである。
- rituximab は、CD20 陽性の B 細胞非ホジキンリンパ腫に対してのみ使用する。
- 血液毒性が認められた場合は薬剤を減量することが一般的であるが、十分量の薬剤を投与することが望ましいと判断する場合は十分な支持療法のもとに通常量の薬剤を使用する。

③ 治療スケジュール

1) 適応患者

1993 年にアメリカで行なわれた大規模な比較試験の結果が公表されて以来、中悪性度の非ホジキンリンパ腫に対する標準的な化学療法レジメンは、CHOP 療法であるとされてきた¹⁾。

etoposide を加えた CHOEP 療法や、治療強度を高めた ACVBP 療法などが CHOP 療法に対し

てアドバンテージが認められたとする比較試験の結果も報告もされているが、毒性、効果対費用などの点から、現在でもやはり CHOP 療法が標準的なレジメンであると考えられている。抗 CD20 抗体である rituximab を CHOP 療法と組み合わせることで、非ホジキンリンパ腫の主な病型である CD20 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) の生存が CHOP 療法に対して 10~20% 程度の上乗せ効果が見込めることが証明されて以来²⁾、同病型に対する標準的治療は rituximab 併用の CHOP 療法 (R-CHOP 療法) であるとされている。よって CHOP 療法は、CD20 が陰性で CHOP 療法が標準的治療と考えられている組織型 (B 細胞性、T 細胞性を問わず CD20 が陰性である中悪性度リンパ腫) が、R-CHOP 療法は、CD20 陽性の B 細胞性の中悪性度リンパ腫が適応患者である。低悪性度 B 細胞リンパ腫やマントル細胞型リンパ腫などの標準的治療が明確でない例に対して R-CHOP 療法を行なう場合には、期待される利益と不利益を十分に吟味したうえでインフォームドコンセントを行ってから導入するべきである。

2) 治療レジメン

R-CHOP 療法の投与スケジュールを表 1 に示す。R-CHOP 療法は、CHOP 療法の各コースに、

表1 R-CHOP療法治療スケジュール

薬剤	投与量	投与方法	投与日
rituximab	375 mg/m ²	点滴静注	day 1
cyclophosphamide	750 mg/m ²	点滴静注	day 1
doxorubicin	50 mg/m ²	点滴静注	day 1
vincristine	1.4 mg/m ² (最大: 2 mg/body)	点滴静注	day 1
prednisolone	100 mg/body	経口	day 1~5

増悪がない限り、3週ごとに計6~8コース繰り返す。

rituximab 375 mg/m²を1回ずつ併用したものである。rituximabをどのタイミングで併用するかであるが、厳密な決まりごとがあるわけではない。海外で行なわれた比較試験においては、CHOP療法のday 1にrituximabも投与し、それを3週ごとに6~8回繰り返すという投与方法が行なわれている^{2,3)}が、最初に報告された、未治療の中悪性度リンパ腫に対するR-CHOP療法の第II相試験では、rituximabをday 1に投与し、day 3からCHOP療法を開始するという投与方法であった⁴⁾。

rituximabの薬物動態は個人差が大きく、長い例では血中半減期が3週間以上であるともされているため、day 1またはday 3に投与することで治療効果に大きな違いが生じるとは考えにくい。また、わが国と海外ではrituximabの投与方法、施設事情などが異なっているため、施設の実情に合わせた投与方法で行なうべきであろう。なお、R-CHOP療法に関する大規模な比較試験にECOGで行なわれたものがあるが、そこで用いられた併用法は、rituximab 375 mg/m²を1コース目のCHOP療法のday -7、-3および3、5、7コース目のCHOP療法の2日前に投与するというものであった。この試験はprimary endpointに差が認められないという結果であったのだが、その理由の1つとして、初回治療に用いられたrituximabの総投与量、pharmacokinetic modelから推測される血中濃度のいずれもが先述の併用法よりも低いことが指摘されており、推奨される投与方法ではないと考えられる。

3) 治療中の投与量・投与間隔の変更規準

rituximabに関しては、投与量を減らすことで有害事象の発現頻度が減るという事実はないため、投与量を変更する必要はないであろう。

CHOP療法に関しては、以下の毒性が見られた場合には、薬剤の減量や中止を考慮する。どの

程度の量を減量するかは、個々の例に応じて決定すべきであろう。

①血液毒性による減量

grade 3以上の血小板減少が認められた場合、次コースのcyclophosphamide (CPA) と doxorubicin (DXR) の減量を考慮する。

②感染による減量

「grade 3の発熱性好中球減少」または「grade 3~4の好中球減少を伴う感染」が認められた場合、次コースのCPAとDXRの減量を考慮する。しかし、薬剤の減量よりも十分量の薬剤を投与するほうが患者にとって利益になると判断された場合は、次コースからはG-CSFの予防的投与も考慮する⁵⁾。

③肝障害による減量

総ビリルビン> 2.0 mg/dlの場合、DXRの減量を考慮する。肝障害が回復した場合、回復後の値が総ビリルビン≤ 2.0 mg/dlであれば再増量も考慮する。

④神経毒性による減量

grade 2の神経障害 - 運動性、神経障害 - 知覚性が認められた場合は、vincristine (VCR) の減量を考慮する。grade 3以上の神経障害 - 運動性、神経障害 - 知覚性が認められた場合は、VCRの中止を考慮すべきである。毒性が改善しても、再増量すべきではない。

⑤イレウスまたは神経性便秘による減量

grade 2のイレウスが認められた場合、VCRの減量を考慮する。grade 3以上のイレウスが認められた場合、以後はVCRの中止を考慮すべきである。減量後に毒性の改善がみられても、再増量はすべきではない。

⑥心毒性による減量

grade 2以上の心臓 - 虚血 / 梗塞、心膜液 / 心膜炎、grade 3以上の「心血管系 (不整脈)」の

いかなる不整脈、左室機能低下が認められた場合、以後は DXR の投与中止を考慮すべきである。

⑦胃、十二指腸潰瘍、糖尿病、精神症状による減量
ヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬あるいはプロトンポンプ阻害薬の予防投与の内服にもかかわらず、X 線または内視鏡により胃・十二指腸潰瘍が確認された場合、インスリン治療が必要とされるような糖尿病が出現した場合、CHOP 療法開始後、メジャートランキライザー、抗うつ薬・抗躁薬の投薬が必要になった場合には、以後は prednisolone (PSL) の投与中止を考慮すべきである。

⑧出血性膀胱炎による減量

grade 2 以上の血尿が出現した場合、以後は CPA の投与中止を考慮すべきである。

次コースについては、表 2 の条件を開始の目安とする。

表 2 次コース開始の条件

<ul style="list-style-type: none"> ・前コース開始日より 3 週間経過 ・白血球数 $\geq 3,000/\text{mm}^3$ ・血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$ ・GOT \leq 施設基準値上限の 5 倍 ・GPT \leq 施設基準値上限の 5 倍 ・総ビリルビン値 $\leq 3.0 \text{ mg/dl}$ ・血清クレアチニン $\leq 2.0 \text{ mg/dl}$ ・grade 2 以上の感染（「感染」カテゴリーのいずれかの有害事象：細菌感染症、ウイルス感染症を問わない）がない
--

b 期待される治療効果— 奏効割合および生存期間

1993 年に公表された、アメリカで行なわれた CHOP 療法と第 2~3 世代のレジメンを比較した大規模な比較試験では、CHOP 療法の 3 年生存割合は 54% と報告されている¹⁾。DXR を含む化学療法レジメンで治療された、中~高悪性度リンパ腫に対する予後予測モデルである IPI で層別化すると、low/low intermediate/high intermediate/high risk における 5 年全生存割合はそれぞれ 73/51/43/26% とされており⁶⁾、CHOP 療法で期待される生存は、組織型や予後因子に依存していることがわかる。フランスで行なわれた、高齢者の CD20 陽性 DLBCL を対象とした CHOP 療法と R-CHOP 療法の比較試験では、2 年生存割合がそれぞれ 57% と 70% であったと報告されている²⁾。その後のフォローアップでも、観察期間中央値 5 年で生存割合がそれぞれ 45% と 58% と、R-CHOP 療法の優位性は変わっていない。欧米を中心に、IPI low risk 群の若年者の CD20 陽性 DLBCL を対象に行なわれた MInT trial については「限局期中悪性度リンパ腫」(157 頁)、「進行期中悪性度非ホジキンリンパ腫」(160 頁)を参照とする。近年、rituximab を加えた治療による予後予測因子を検討したモデルとして revised IPI が提唱されたが、そこでは 4 年全生存割合が

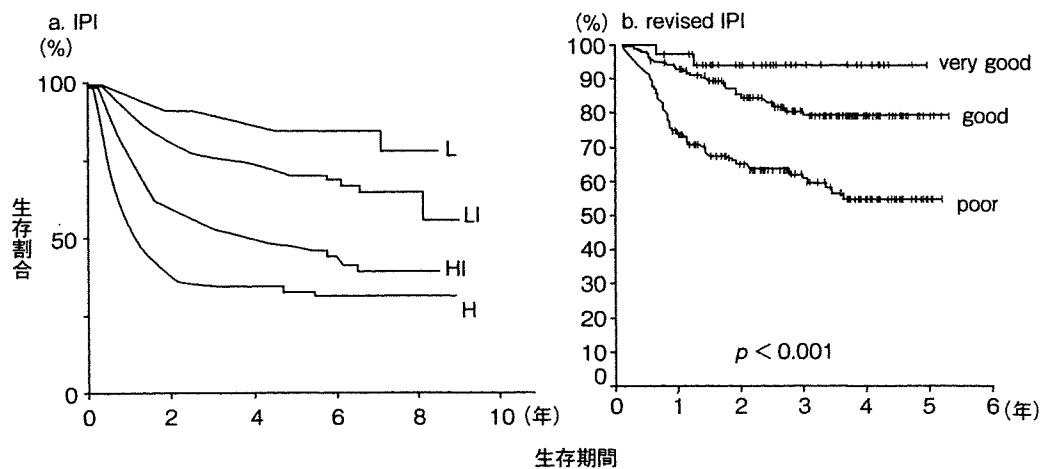


図 1 IPI と revised IPI によるリスク別の生存曲線

(文献 7 より引用)

very good 群で 94%, good 群で 79%, poor 群で 54%とされており⁷⁾(図 1), CD20 陽性 DLBCL では, rituximab を併用することで CHOP 療法に対して 10% 以上の予後の改善が期待される。

c 薬物有害反応とその対策

1) 薬物有害反応

アメリカで行なわれた大規模な比較試験において, CHOP 療法では grade 5 の有害事象が 1%, grade 4 または生命を脅かすような有害事象は 31% であったとされている¹⁾。フランスで行なわれた CHOP 療法と R-CHOP 療法の比較試験にお

けるそれぞれの有害事象は, 表 3 の通りである。

個々の薬剤における重篤な薬物有害反応を記す(表 4)。

2) その予防と対策

- ① ヘモグロビン < 8.0 g/dl の貧血に対しては輸血を考慮し, ヘモグロビン \geq 8.0 g/dl に保つのが望ましい。
- ② 血小板数 < $1 \times 10^4 / \text{mm}^3$ となったら, 適宜血小板輸血を行なう。
- ③ 上部消化管潰瘍の既往者など必要に応じて, ヒスタミン H_2 受容体拮抗薬あるいはプロトンポンプ阻害薬の予防投与を併用する。

表 3 CHOP 療法または R-CHOP 療法で治療を受けた患者における非血液毒性

イベント	いかなる grade		grade 3 または 4	
	R-CHOP 療法	CHOP 療法	R-CHOP 療法	CHOP 療法
	最低 1 コース以上のイベントが認められた患者の割合 (%)			
発熱	64	59	2	5
感染	65	65	12	20
粘膜障害	27	31	3	2
肝毒性	46	46	3	5
心毒性	47	35	8	8
神経毒性	51	54	5	9
腎毒性	11	14	1	2
肺毒性	33	30	8	11
嘔気・嘔吐	42	48	4	8
便秘	38	41	2	5
脱毛	97	97	39	45
その他の毒性	84	80	20	25

(文献 2 より引用)

表 4 重篤な薬物有毒反応

薬 剤	副作用
cyclophosphamide	白血球減少, 貧血, 血小板減少, 出血性膀胱炎, イレウス, 間質性肺炎, 肺線維症, 心筋障害, 心不全など
doxorubicin	心筋障害・心不全, 白血球減少, 貧血, 血小板減少, ショックなど
vincristine	知覚異常, 深部腱反射の減弱・消失, 筋萎縮・筋衰弱・筋疲労, 四肢疼痛, 頸痛, 運動失調・歩行困難, 知覚消失, 末梢神経障害, 筋痛, しびれ感, 手足首の弛緩, 背痛, 痙攣, 神経過敏, 錯乱・言語障害, 視力低下, 抑うつ, めまい, 麻痺性イレウス, SIADH, アナフィラキシー様症状, 心筋梗塞・脳梗塞など
prednisolone	誘発感染症, 感染症の増悪, 続発性副腎皮質機能不全, 糖尿病, 消化性潰瘍, 膵炎, 精神変調, うつ状態, 痙攣, 骨粗鬆症, 大腿骨および上腕骨の骨頭無菌性壊死, ミオパチー, 緑内障, 後囊白内障, 血栓症など
rituximab	infusion-related toxicity (発熱, 悪寒, 悪心, 頭痛, 疼痛, 掻痒, 発疹, 咳, 虚脱感, 血管浮腫など), 腫瘍崩壊症候群, 皮膚粘膜症候群, 白血球減少, 好中球減少, 血小板減少, 心障害, 脳神経症状, 緑内障, B 型肝炎の急性増悪など

- ④ 悪心・嘔吐に対しては、5-HT₃受容体拮抗薬などの制吐薬やステロイドを適切かつ有効に用いる。
- ⑤ neutropenic fever の場合には、細菌学的検索用の検体を採取後、可及的速やかに適切かつ十分量の抗生物質を投与する。
- ⑥ rituximab によるインフュージョンリアクションに対しては、非ステロイド抗炎症薬、抗ヒスタミン薬などの前投薬を予防的に用いる。それでも症状が出現した場合には点滴を中断し、非ステロイド抗炎症薬、ステロイドや抗ヒスタミン薬を使用し、症状が消失した後に点滴速度を遅くして点滴を再開する。
- ⑦ rituximab によるリンパ球減少により *Pneumocystis jiroveci* による間質性肺炎が惹起される可能性があり、ST 合剤の予防的投与が推奨される。
- ⑧ 抗菌薬投与にても解熱をみない発熱時には間質性肺炎を疑い、ただちに胸部 X 線撮影、動脈血ガス分析を行ない、必要あれば胸部 CT 検査を行う。*Pneumocystis jiroveci* など起因微生物に対する治療を開始、あるいは薬剤性肺臓炎と診断した場合には、ステロイド投与を開始するなどの適切な処置を講じる。
- ⑨ rituximab による B 型肝炎ウイルスの再活性化については「肝炎ウイルスキャリアの対策」を参照とする。
- ⑩ G-CSF の使用について
- 予防投与：
 - ① 初回コースからの予防的 G-CSF 投与は原則として行なわないが、65 歳以上の高齢者では初回コースからでも予防的使用を考慮する。
 - ② 前コースにおいて好中球減少に伴う発熱の出現、あるいは遷延する好中球減少が次コース施行の妨げとなった場合には、次コースから予防的 G-CSF 投与を考慮する。
 - 治療的投与：
 - ① 好中球減少があっても発熱がみられない患者に対しては、G-CSF の投与は行なわない。
 - ② 肺炎、蜂巣織炎、膿瘍、静脈洞炎、低血圧、多臓器不全（敗血症候群）、真菌感染症などが存在する場合、あるいは好中球数 100/mm³ 未満が存在する場合は G-CSF を抗生物

質と併用する。

- 投与期間：
 - 通常は化学療法終了後 24~72 時間後より G-CSF の投与を開始し、白血球数が最低でも 2~3,000/mm³ を越えるまでは継続する。

d 保険適用について

上述の CHOP 療法、R-CHOP 療法で使用される薬剤は保険適用のものであり、規定の量、回数内では特に問題はない。しかし、支持療法における抗 HBV 薬、G-CSF の予防的投与に関しては保険適用がないため、注意が必要である。

参考文献

- 1) Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S et al: Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 328: 1002-1006, 1993
- 2) Coiffier B, Lepage E, Briere J et al: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346: 235-242, 2002
- 3) Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A et al: CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma; a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 7: 379-391, 2006
- 4) Vose JM, Link BK, Grossbard ML et al: Phase II study of rituximab in combination with chop chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 19: 389-97, 2001
- 5) Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH et al: 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors; an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 24: 3187-3205, 2006
- 6) A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 329: 987-994, 1993
- 7) Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M et al: The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 109: 1857-1861, 2007

therapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346: 235-242, 2002

- 5) Habermann TM, Weller EA, Morrison VA et al: Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 24: 3121-3127, 2006
- 6) Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A et al: CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 7: 379-391, 2006
- 7) Porsky DO, Unger JM, Spier CM et al: Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol* 26: 2258-2263, 2008

2

進行期中悪性度 非ホジキンリンパ腫

POINT

- CD20 陽性の進行期 DLBCL に対する標準的治療は R-CHOP 療法である。
- T 細胞リンパ腫などの CD20 陰性の進行期中悪性度非ホジキンリンパ腫に対する治療で CHOP 療法にまさるとされた治療レジメンは存在しない。
- 地固め療法としての自家末梢血幹細胞移植併用の大量化学療法は、IPI の高リスク群や T 細胞リンパ腫に対して有用である可能性があるが、試験的治療である。

a 標準的治療

1) 標準的な化学療法レジメン

全身疾患である進行期中悪性度リンパ腫に対する治療の基本は、全身療法すなわち化学療法である。化学療法に高感受性である悪性リンパ腫に対して、これまでに薬剤耐性や薬剤の用量強度を考慮したさまざまな併用療法が考案されてきた。1970年代に開発された CHOP 療法に続いて、より多くの薬剤を組み合わせた第2～3世代と呼ばれるレジメンが開発され、すぐれた治療成績が報告されてきた。しかし1993年に、アメリカで施行された大規模な比較試験の結果、CHOP 療法を対照としてこれらの化学療法は、生存において CHOP 療法を凌駕しなかったことが報告された¹⁾。治療効果が同等であっただけでなく、毒性やコスト面においては CHOP 療法がすぐれていたことから、この報告以降は、進行期中悪性度リンパ腫に対する標準的な化学療法レジメンは CHOP 療法であるとされた。これは2009年現在でも、おおむね変わらない事実として認識されている。

2) CD20 陽性 DLBCL に対する標準的治療

1990年代後半に入り、従来の抗癌剤とはまったく異なる作用機序を有する薬剤の開発が進んだ。B細胞リンパ腫細胞の大半に発現しているCD20抗原に対して特異的に結合するマウス/ヒトキメラ抗体であるrituximabが、その代表である。この薬剤は、従来のアルキル化薬やトポイソメラーゼ阻害薬といった直接的な殺細胞効果により抗腫瘍効果を発揮する薬剤と異なり、主に補体依存性細胞介在性細胞障害反応や補体依存性細胞障害反応といった宿主の免疫を介した抗腫瘍効果を有する薬剤である。

rituximabは、開発治験の段階から単剤でも高い抗腫瘍効果が認められていたが、その作用機序から、毒性が増強することなく効果が高まることが期待され、従来の化学療法との併用法の開発も進められた。

rituximabを用いた大規模な比較試験は、2002年にフランスのGELAから報告されたものが最初のものである。そこでは、高齢者のCD20陽性・未治療進行期びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)を対象にCHOP療法とrituximab併用のCHOP療法(R-CHOP療法)の比較試験が行なわれ、2年無イベント生存割合(event free survival: EFS)、2年全生存割合(overall survival: OS)のいずれもR-CHOP群がまさっていたと報告された²⁾(図1)。サブグループ解析でも、IPIの低リスク群のみでなく高リスク群でもR-CHOP療法が生存においてCHOP療法群を上回っているという結果で、この試験の結果がB細胞性の進行期中悪性度リンパ腫に対する現在の標準的治療のランドマークとなっている。

その他に化学療法とrituximab併用の有無を検討した大規模な比較試験に、欧米を中心に行われた国際的な共同試験(MInT trial)とアメリカのEaster Cooperative Oncology Group (ECOG)で行なわれたものがある。前者は若年者のIPIでlow riskの患者を対象としたもので、CHOP療法類似レジメンにおけるrituximab併用の有無を比較したところ、3年のEFSが79% vs 59%、3年のOSが93% vs 84%と、いずれも有意にrituximab併用群がまさっていたと報告された(131頁、第II章-5、図6参照)³⁾。

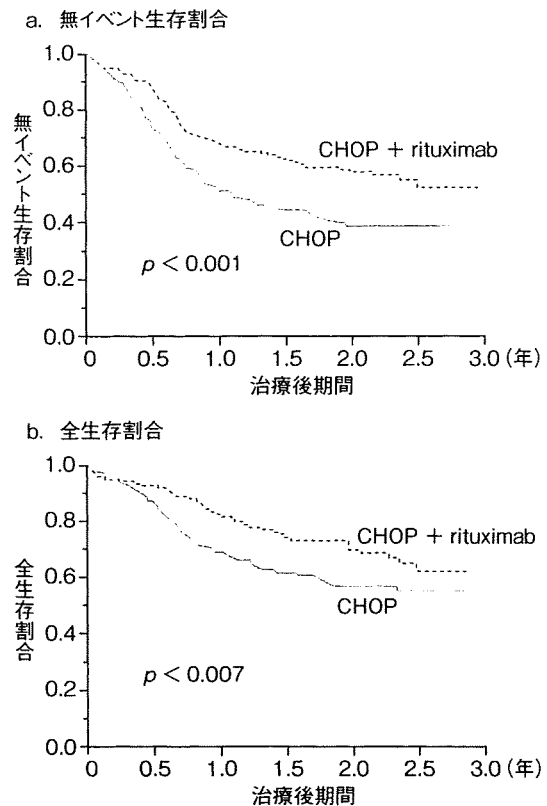


図1 CHOP療法とR-CHOP療法の比較試験における生存曲線

(文献2より引用)

後者の試験はGELAで行なわれた比較試験同様に、高齢者の進行期中悪性度リンパ腫患者を対象に初回(期)治療におけるrituximab併用の有無の比較(CHOP vs R-CHOP)および奏効に至った例では維持療法としてのrituximabの有無を比較(observation vs maintenance rituximab)するという 2×2 の試験デザインであったのだが、初回(期)治療はrituximab併用によりfailure free survival (FFS)は改善されたものの、OSの改善は認められなかったというものであった。しかし、二次的な解析ではrituximabの併用により生存は改善しており⁴⁾、これらの結果からもrituximabを併用することの有用性は間違いないことが確認された。

この試験におけるもう1つの検討事項である維持療法としてのrituximabの有用性については、初回治療がCHOP療法単独で行なわれた場合には維持療法を行うことでFFSが改善されたが、