

図4 米国第II相試験の無増悪生存曲線 (文献⁷⁾より引用改変)

表3 リツキシマブ併用ベンダムスチン療法の治療効果

	ドイツの第II相試験	米国の第II相試験
全奏効率	90%	92%
CR率	60%	55%
PFS(中央値)	24か月	22.9か月

(文献^{6,7)}より引用改変)

度であったことは、採用された投与方法の妥当性を示したものである。またマンツル細胞リンパ腫に関する、少数例の検討ではあるが高い有効性が示され、その毒性がこれまでのマンツル細胞リンパ腫で広く実施されているhyper-CVAD療法などと比較して軽度であることが注目される。

(2)米国の第II相試験⁷⁾

対象: リツキシマブ抵抗性(リツキシマブを含む化学療法でPR未満、あるいは終了後6か月以内にPD)ではないCD20陽性再発低悪性度リンパ腫、マンツル細胞リンパ腫。前治療は最大3レジメンまでで、放射免疫療法の既往がある症例は除く。

治療法: 投与方法はドイツの第II相試験と同様である。ただし腫瘍縮小が持続している場合は、最大6コースまで投与可能なデザインで実施された。

症例数: 期待奏効率70%、閾値奏効率50%。検出力80%で症例数は60例。

結果: 67名がエントリーしたが1名投与せず、解析対象は66名。年齢の中央値60歳(40~84歳)。前治療歴1,2,3レジメンは、それぞれ56%, 33%, 11%。リツキシマブの投与歴があるのは56%。アルキル化剤、プリンアナログ、アントラサイクリン系の使用歴はそれぞれ85%, 23%, 58%。

92%が4コース完遂。62%は6コースの投与を受けた。6例が4コース完遂できなかったが、その内訳は2例が有害事象、1例は原疾患の進行、2例が担当医の判断、1例が追跡不能のため

であった。また計346サイクル実施され治療遅延12%であったが、そのうち74%は14日以内の遅延であった。Relative dose intensityの平均は、ベンダムスチン93%、リツキシマブ95%であった。

全奏効率は92%、完全寛解率55%。観察期間の中央値が20か月で、治療奏効期間の中央値21か月、PFSの中央値が23か月(図4)。リツキシマブの投与歴の有無では、投与ありの場合、全奏効率87%、完全寛解率35%、投与なしの場合全奏効率100%、完全寛解率48%。マンツル細胞リンパ腫12例に関しては、全奏効率92%、完全寛解率59%、治療奏効期間の中央値19か月であった。

有害事象は血液毒性が中心で、グレード3以上の好中球減少が36%、血小板減少が9%、貧血が2%認められた。非血液毒性では悪心70%、感染64%、倦怠感59%、便秘が44%認められたが大半はグレード2以下であった。グレード3以上は感染の10%が最多で、6例に10エピソード認められた。その内訳は、真菌感染2エピソード、ウイルス感染3エピソード、細菌感染、憩室炎、肺炎1エピソード、発熱性好中球減少2エピソードであった。グレード4のCMV感染が1エピソード認められた。

コメント: ドイツでの第II相試験で得られた高い治療効果(表3)と治療完遂率、単剤での第II相試験の結果と比較して低い感染症の頻度が再確認された試験である。

(3)ドイツでのB-R療法とR-CHOP療法の比較第III相試験⁸⁾

対象: 初発低悪性度リンパ腫、マンツル細胞リンパ腫。

治療法: B-R療法(day 1にリツキシマブ375mg/m², day 1,2にベンダムスチン90mg/m²)を28日ごと、または通常量のR-CHOP療法を21日

表4 B-R療法とCHOP-R療法の治療効果

	B-R療法	CHOP-R療法	
ORR	93.8%	93.5%	
CR率	40.1%	30.8%	$P=0.0323$
PFS (median)	54.8か月	34.8か月	$P=0.0002$
EFS	54か月	31か月	$P=0.0002$
TTNT	Not reached	40.7か月	$P=0.0002$

(文献⁹⁾より引用改変)

ごとに最大6コース実施された。

患者背景：549名が登録。年齢の中央値は64歳(31~83歳)。組織型はB-R療法, R-CHOP療法それぞれ濾胞性リンパ腫55%, 56%, マントル細胞リンパ腫18%, 19%, 他の低悪性度リンパ腫27%, 24%。

結果：6コース完遂率はB-R療法82%, R-CHOP療法86%。全奏効率はB-R療法93.8%, R-CHOP療法63.5%。PFS, EFS, 次治療までの期間の中央値はB-R療法で54.8か月, 54か月, 中央値に達せず, R-CHOP療法で34.8か月, 31か月, 40.7か月と, いずれもB-R療法が上回った(表4)。

毒性に関しても, 血液毒性ではグレード3以上の好中球減少はB-R療法で10.7%, R-CHOP療法で46.5%, グレード3以上の白血球減少がB-R療法で12.1%, R-CHOP療法で38.2%とB-R療法が軽度であった。非血液毒性に関しても脱毛, 感染症, 末梢神経障害, 口内炎のいずれもB-R療法が軽度であった。薬剤関連の皮膚反応のみがB-R療法の方が高頻度であった。

コメント：現在低悪性度リンパ腫に対して広く実施されているR-CHOP療法とB-R療法のはじめの比較試験の結果である。有効性, 安全性ともにB-R療法が上回っており, B-R療法が低悪性度リンパ腫初回治療の第一選択となる可能性を示唆したものとなった。

3. 今後の検討課題

単剤投与での120mg/m²2日間投与, 1コース21日のスケジュールは, 治療完遂率が低いこと, 減量, 遅延の頻度が高いこと, 免疫抑制が強いことが推察され, 一般臨床での使用では少し検討が必要と思われる。

また放射免疫療法実施の既往があると, 血小板減少でベンダムスチン投与完遂が困難であることが示唆されたが, 現在では放射免疫療法は

再発早期の使用が推奨されているため, 放射免疫療法との投与順序が今後問題となる。ベンダムスチン投与既往例における放射免疫療法実施後の血小板減少の程度も現時点で不明であり, ベンダムスチンのポジショニングに関しては, 濾胞性リンパ腫の治療体系全体を考慮した検討が必要である。

マントル細胞リンパ腫に関しては, 治癒を期待する強力な化学療法が実施できない症例, 再発例に関しては, 選択肢の1つとなるが, 初回治療への組み込みに関しては今後の課題である。

慢性リンパ性白血病に対する有効性, 安全性

1. 塩酸ベンダムスチン単剤の治療成績

(1)再発例に対する第I/II相試験⁹⁾

対象：クロラムブシルあるいはフルダラビンの治療歴のあるBinet B, CのCLL。

治療法：開始用量はベンダムスチン100mg/m²で, day 1, 2に投与して3~4週ごとに繰り返す。用量制限毒性(DLT)の有無により10mg/m²刻みで増量, 減量するデザインで実施された。DLTはグレード3以上の非血液毒性, グレード4の原疾患によらない血液毒性と定義された。

結果：16名がエントリーされた。年齢の中央値は67歳(57~83歳)で, Binet Cは10名。前治療レジメン数の中央値は3レジメン。

高尿酸血症, 感染症, 血液毒性などのDLTが複数100mg/m², 90mg/m², 80mg/m²コホートで観察され, MTD, 推奨用量ともに70mg/m²に決定された。奏効率(CR+PR+SD)56%でCR2例であった。

コメント：非ホジキンリンパ腫と異なりCLLでは, 原疾患により骨髓機能が低下していること, また免疫抑制状態にあり易感染性であることより用量の再検討が必要であり, 結果的に再発非ホジキンリンパ腫に対する用量の約6割が推奨用量となった。

(2)初発例に対する第III相試験¹⁰⁾

対象：未治療, CLL。Binet stage B, C。

治療法：ベンダムスチン投与群とクロラムブシル投与群に1:1に無作為化割り付け。ベンダムスチンは100mg/m²をday 1, 2に投与。1コー

スを4週間として、治療効果により最大6コースまで投与。クロラムブシル群は0.8mg/kgをday 1, 15に投与。1コースを4週間として、同様に治療効果により最大6コースまで投与。

結果：ベンダムスチン群162例、クロラムブシル群157例の計319例が登録。Binet stage B, Cの割合は、ベンダムスチン群71.6%, 28.4%。クロラムブシル群70.7%, 29.3%。

全奏効率はベンダムスチン群68% (CR率31%), クロラムブシル群31% (CR率2%)。無増悪生存率の中央値はベンダムスチン群21.6か月、クロラムブシル群8.3か月(図5)。

有害事象の頻度はベンダムスチン群89%, クロラムブシル79%。一般的なものは、好中球減少、発熱、血小板減少、悪心、貧血、白血球減少、嘔吐などで、ベンダムスチン群では9例が過敏反応で治療中止となった。

コメント：ベンダムスチンの有効性はクロラムブシルを上回り、その毒性は管理可能であること、またこれまでのフルダラビン単剤の報告に匹敵する有効性が示された。本試験の結果をもってFDAは2008年3月、CLLに対してベンダムスチンを承認した。

2. リツキシマブ併用の治療成績：初発CLLに対する第II相試験¹¹⁾

対象：治療を要する初発CLL。

治療法：ベンダムスチン90mg/m²をday 1, 2に投与し、28日ごとに最大6コース実施。リツキシマブは1コース目は375mg/m²、2コース目以降は500mg/m²投与。

結果：117名がエントリーされ、合計583コース実施された。Binet A, B, Cは、それぞれ11.1%, 41.0%, 47.9%。全奏効率90.9%, CR率32.7%。主な有害事象は骨髄抑制で、グレード3以上の頻度は、全実施コース数あたり貧血4.9%, 白血球減少14.6%, 好中球減少6.5%, 血小板減少6.1%。グレード3以上の感染症は29エピソード、全実施コース数の5.1%に認められた。

コメント：B-R療法の未治療CLLの有効性を明らかにしたもので、有害事象も懸念された感染症を含めて許容範囲であった。この結果を受けてドイツではB-R療法とFCR療法の比較試験を実施中である。

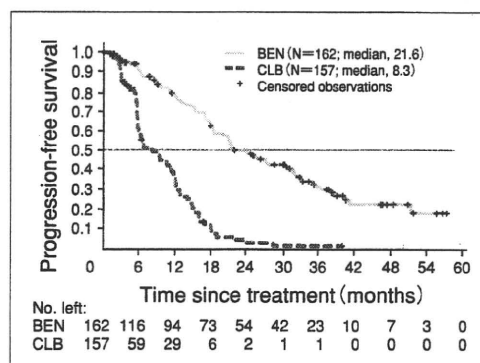


図5 クロラムブシル、ベンダムスチン群の無増悪生存曲線 (文献¹⁰⁾より引用改変)

3. 今後の検討課題

これまでの試験の成績をみる限り、既治療例に対してベンダムスチンが治療選択肢の1つとなるのは明らかである。初発例に関しては、第III相試験はクロラムブシルとの比較である点が議論を呼ぶところであり、B-R療法とFCR療法の比較試験の結果が待たれる。

文 献

- 1) Cheson BD, Rummel MJ. Bendamustine : rebirth of an old drug. J Clin Oncol 2009 ; 27 : 1492.
- 2) Leoni LM, Bailey B, Reifert J, et al. Bendamustine (Treanda) displays a distinct pattern of cytotoxicity and unique mechanistic features compared with other alkylating agents. Clin Cancer Res 2008 ; 14 : 309.
- 3) Friedberg JW, Cohen P, Chen L, et al. Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma : results from a phase II multicenter, single-agent study. J Clin Oncol 2008 ; 26 : 204.
- 4) Kahl BS, Bartlett NL, Leonard JP, et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Cancer 2009 (published online).
- 5) Chow KW, Sommerlad WD, Boehrer S, et al. Anti-CD20 antibody (IDEC-C2B8, rituximab) enhances efficacy of cytotoxic drugs on neoplastic lymphocyte in vitro : role of cytokines, complement, and caspases. Haematologica 2002 ; 87 : 33.

- 6) Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 3383.
- 7) Robinson KS, Williams ME, van der Jart RH, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 1.
- 8) Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab is superior in respect of progression free survival and CR rate when compared to CHOP plus rituximab as front-line treatment of patients with advanced follicular, indolent, and mantle cell lymphoma : final results of a randomized phase III study of the Stil (Study Group Indolent Lymphoma, Germany). *Blood* 2009 ; 114 : abstr405.
- 9) Bergmann MA, Goebeler ME, Herold M, et al. Efficacy of bendamustine in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia : results of a phase I/II study of the German CLL Study Group. *Haematologica* 2005 ; 90 : 1357.
- 10) Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 4378.
- 11) Fisher K, Cramer P, Stilgenbauer S, et al. Bendamustine combined with rituximab (BR) in first-line therapy of advanced CLL : a multicenter phase II trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood* 2009 ; 114 : abstr205.

* * *

初発進行期・低リスク群の びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫に対する治療

大間知 謙

Key words : DLBCL, Advanced stage, Low risk

はじめに

我が国における悪性リンパ腫の粗罹患率は、2003年で男性でがんの粗罹患数の3.5%=20.9人/10万人、女性で3.2%=13.2人/10万人である¹⁾。同報告によると、1980年が男性=5.0人/10万人、女性=3.1人、1990年が男性=9.1人/10万人、女性=6.2人/10万人であり、その数は著しく増加傾向にある。そのなかで diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) は本邦における悪性リンパ腫の半数以上を占める組織型であり、今後ますます遭遇する機会が増えるであろう病型である。

DLBCL に対する化学療法の歴史

悪性リンパ腫の治療について考える場合、病期は治療決定の重要な要素となる。限られた範囲にしか病変が存在しない限局期の場合は、放射線照射を組み合わせた治療法を用いるという選択肢もあるが、4割程度の例で初発時に節外病変を有するといわれている進行期のDLBCLは、全身疾患として治療する必要がある。化学療法に高感受性である非ホジキンリンパ腫 (NHL) の治療の進歩の歴史は、全身への治療すなわち化学療法の進歩の歴史ともいえる。

DLBCLを中心とする、進行期中～高悪性度リンパ腫に対して1970年代に開発された第1世代のCHOP (cyclophosphamide [CPA], doxorubicin [DOX], vincristine [VCR], prednisolone [PSL]) 療法に引き続いて、1980年代には methotrexate (MTX), bleomycin (BLM), etoposide (ETP), cytosine arabinoside (Ara-C), procarbazine (PCZ) などの抗がん剤を追加した m-BACOD 療法, ProMACE-CytaBOM 療法, MACOP-B 療法

法など、第2、第3世代と呼ばれる併用化学療法が開発された。これらは主に単施設の第II相試験として行われ、CHOP療法では長期生存率が30~35%程度であったのに対し、これらの治療により55~65%へ改善したという優れた成績が報告された。しかし、1993年に公表された、米国のSouthwest Oncology Group (SWOG) を中心とする intergroup での、大規模なCHOP療法を対照としたランダム化比較試験の結果、これらの併用化学療法は3年生存率で ProMACE-CytaBOM 療法:50%, MACOP-B 療法:50%, m-BACOD 療法:52%と、CHOP療法の3年生存割合:54%を凌駕しなかった。また、毒性やコスト面ではCHOP療法が優れていることから、進行期中～高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療法であると結論づけられた²⁾。この結果が公表された直後は、試験参加施設に第2、第3世代のレジメンの施行に慣れていない施設も数多く含まれていたため本来の効果が得られず、治療施行者がレジメンに通じ、また対象を選べばこれらの治療法はCHOP療法にも勝ると考える研究者も少なくなかったが、現在、CHOP療法以外の化学療法レジメンを標準治療として開発しているという話は、あまり聞かれなくなってきている。

DLBCLを含めたB細胞性リンパ腫の治療において、1990年代の終わりにひとつの breakthrough が起こった。B細胞性リンパ腫のほとんどに発現している、CD20抗原に対するモノクローナル抗体である rituximab の臨床応用である。腫瘍に対するモノクローナル抗体という発想は古くより存在していたのだが、技術的にマウス抗体しか作成が不可能であったため、期待ほどの効果は得られていなかった。rituximabは、免疫グロブリンの定常部をヒト型、可変部をマウス型としたキメラ抗体であり、この構造により宿主免疫による排除を免

東海大学医学部 血液腫瘍科

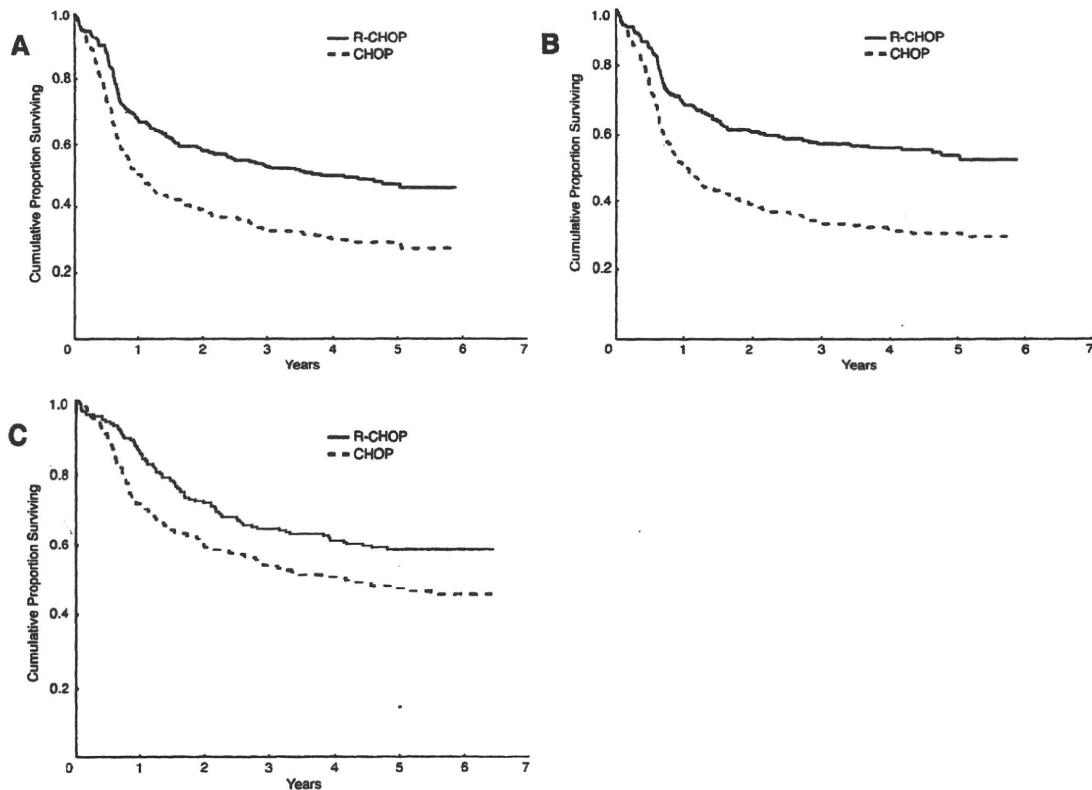


図1 GELAによるCHOP療法とR-CHOP療法の比較試験の長期追跡における生存曲線
(A: 無イベント生存率 B: 無増悪生存率 C: 全生存率)

れ効果を発揮することができた薬剤である。2002年にフランスを中心とする研究グループの Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) により、60歳以上の高齢者のDLBCL患者を対象とした、CHOP療法とCHOPとrituximabの併用療法(R-CHOP療法)の比較試験の結果が公表された。ここでは、CR率だけでなく無イベント生存期間、全生存期間も有意にR-CHOP療法群が勝っていたという結果が報告された³⁾。これは観察期間中央値が2年という短期間での報告であったが、その後の観察期間中央値5年の長期追跡でも、無イベント生存率(47% vs 29%)、無増悪生存率(54% vs 30%)、全生存率(58% vs 45%)のいずれも有意差を保ったままR-CHOP療法が良好であったと報告されている⁴⁾(図1)。他グループで行われたrituximab併用の有無を比較した臨床試験には、欧米を中心に行われた国際的な共同試験(MInT trial)と米国のEastern Cooperative Oncology Group (ECOG)で行われたものがある。前者は若年者の予後不良因子を0~1つしか有さない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年の無イベント生存率が79% vs 59%、3年の全生存率が93% vs 84%と、いずれも有意にrituximab併用群が勝っていたと報告され

た⁵⁾。後者の試験は、寛解導入療法におけるrituximab併用の有無のランダム化で比較するのみでなく、寛解に至った例では更にランダム化し、維持療法としてのrituximabの有無を比較するという2-stageの試験デザインである。そこでは寛解導入におけるrituximabの併用により3年のfailure free survivalは53% vs 46%、維持療法におけるrituximabの使用により更に2年のFFSが76% vs 61%と改善したと報告された⁶⁾。この試験では、寛解導入におけるrituximabの併用の回数が前者やGELAで用いられた投与方法より少なかったことやR-CHOP療法群では維持療法の効果が乏しかったなどの理由から全生率の改善は認められなかったが、二次的な解析では寛解導入療法におけるrituximabの併用により生存は改善しており、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。これらの比較試験の結果から、DLBCLに対する標準的な化学療法レジメンは、R-CHOP療法であるとされている。

リスクによる層別化

NHLの治療の歴史において、1993年のSWOGの比較試験と並ぶ重要な報告として、同時期に公表された

International Prognostic Index (IPI) がある。これは米国、カナダ、欧州で、中悪性度 NHL を対象に行われた DOX を含んだ化学療法の臨床試験に参加した 3,273 人もの患者データの解析により作成された予後予測モデルである。年齢 61 歳以上、臨床病期 III 期以上、節外病変数 2 つ以上、performance status 2 以上、血清 LDH が正常上限を超えるの 5 つの因子を用い、予後因子数が 0~1 を low risk, 2 を low intermediate risk, 3 を high intermediate risk, 4 つ以上を high risk とすると、5 年全生存率がそれぞれ 73%, 51%, 43%, 26% の 4 群に分けられた⁷⁾。それまでは中悪性度 NHL に対して治療戦略を考える場合、限局期・進行期といった病期別に考えられていたものが、これ以降は IPI の low risk, low intermediate risk を合わせた低リスク群, high intermediate risk と high risk 群を合わせた高リスク群の 2 群に分けて考えられるようになった。IPI の low risk と high risk の長期生存率は 50% 近い差があるため、極めて予後不良である高リスク群は予後改善の為により強力な治療を検討する必要があるが、従来の化学療法でも半数以上の例で治癒が見込める低リスク群により強力な治療を行う場合、毒性と治療により期待される予後の間の利益・不利益のバランスを考慮する必要があるためである。

以前より DLCL を中心とした中悪性度 NHL の治療に際しては、耐えられる患者に対しては治癒を目指した強力な化学療法を行うべきという考え方があった。実際に欧米では、中悪性度 NHL を対象とした臨床試験では、より強力な治療が求められる IPI の high risk に対して、十分な治療効果が期待できない CHOP 療法を行うことは適切でない (= 過小治療である) との考えから、CHOP 療法を用いた臨床試験では high risk を対象から除外しているものも少なくなかった。この「治療に耐えられる患者に対しては治癒を目指した強力な化学療法を行うべき→強力な治療に耐えられない患者や十分な治療効果が期待できる患者に対してのみ CHOP 療法は行われるべき」という考えに基づき、先述の R-CHOP 療法を用いた比較試験においても、GELA と ECOG の試験は 60 歳以上の高齢者が、MinT trial は若年者で IPI の low risk, low intermediate risk 相当の患者のみが対象とされていた。治癒指向の強力な化学療法の例として、自家造血幹細胞移植を併用した大量化学療法がある。初回治療としての大量化学療法の適応に関する議論は以前よりあったが、1999 年に公表された「International Consensus Conference on High-Dose Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas」で、IPI の high intermediate, high risk に対しては、初回治療としての大量化学

療法は 1~2 のエビデンスレベルを持って「推奨される」とされたのに対して、low intermediate risk に対しては「推奨されない」とされている⁸⁾。この位置づけは現在でも変わっておらず、低リスク群に対する治療戦略は、R-CHOP 療法を基にして考えられているのが現状である。

低リスク群 DLBCL に対する標準治療

低リスク群 DLBCL に対する標準治療は、先述の通り R-CHOP 療法である。その理由は、R-CHOP 療法が標準治療であると結論づけた臨床試験によっても裏付けされる。MinT trial は、年齢：18~60 歳、臨床病期 II~IV 期または bulky mass を有する I 期、Performance status: 0~3 で、age adjusted IPI で予後不良因子が 0~1 が適格条件とされており、正に「若年者の低リスク群」を対象とした試験である。GELA で行われた比較試験は、年齢：60~80 歳、臨床病期 II~IV 期、Performance status: 0~2 を適格条件としていたため全リスクが登録されているが、内訳をみると登録例の半数近くが低リスク群であった。リスク別のサブグループ解析をみると、無イベント生存率、無増悪生存率、全生存率のいずれも R-CHOP 療法群が CHOP 療法群を上回っているだけでなく、無イベント生存率、無増悪生存率はもちろん、特に全生存率で rituximab の上乗せ効果が高リスク群よりも顕著であった⁴⁾ (図 2)。しかし、IPI は 1990 年代前半に作成された指標であり、rituximab の併用が不可欠となった現在でも IPI による層別化が可能かどうかは検討が必要である。R-CHOP 時代の IPI に関する大規模な検討は、ふたつ報告されている。カナダの British Columbia 大で行われた 365 例の R-CHOP 療法施行例の解析では、IPI のリスクグループ別で生存率をみると、low risk と low intermediate risk, high intermediate risk と high risk の生存率は近接しており、低リスク群と高リスク群の 2 群に分けることはできたが、従来の 4 群には分かれなかった⁹⁾。そこで同グループは、「revised IPI」として、IPI の予後因子数が 0 のものを very good, 1~2 を good, 3~5 を poor とするモデルを提唱した。それによると、それぞれ 4 年無増悪生存率が 94%, 80%, 53%, 4 年全生存率が 94%, 79%, 55% の 3 群に層別化可能であったとしている (図 3)。ドイツのグループは、R-CHOP 療法を行った 3 つの前向き試験の 1,062 例のデータを併合解析し、3 年無イベント生存率、無増悪生存率、全生存率は、IPI の risk 別で見るとそれぞれ、low risk で 81.3%, 87.0%, 91.4%, low intermediate risk で 68.5%, 74.7%, 80.9%, high intermediate risk で 53.2%, 58.6%, 65.1%, high risk で 49.5%, 55.8%, 59.0% であったと報告している¹⁰⁾。また、同報告では

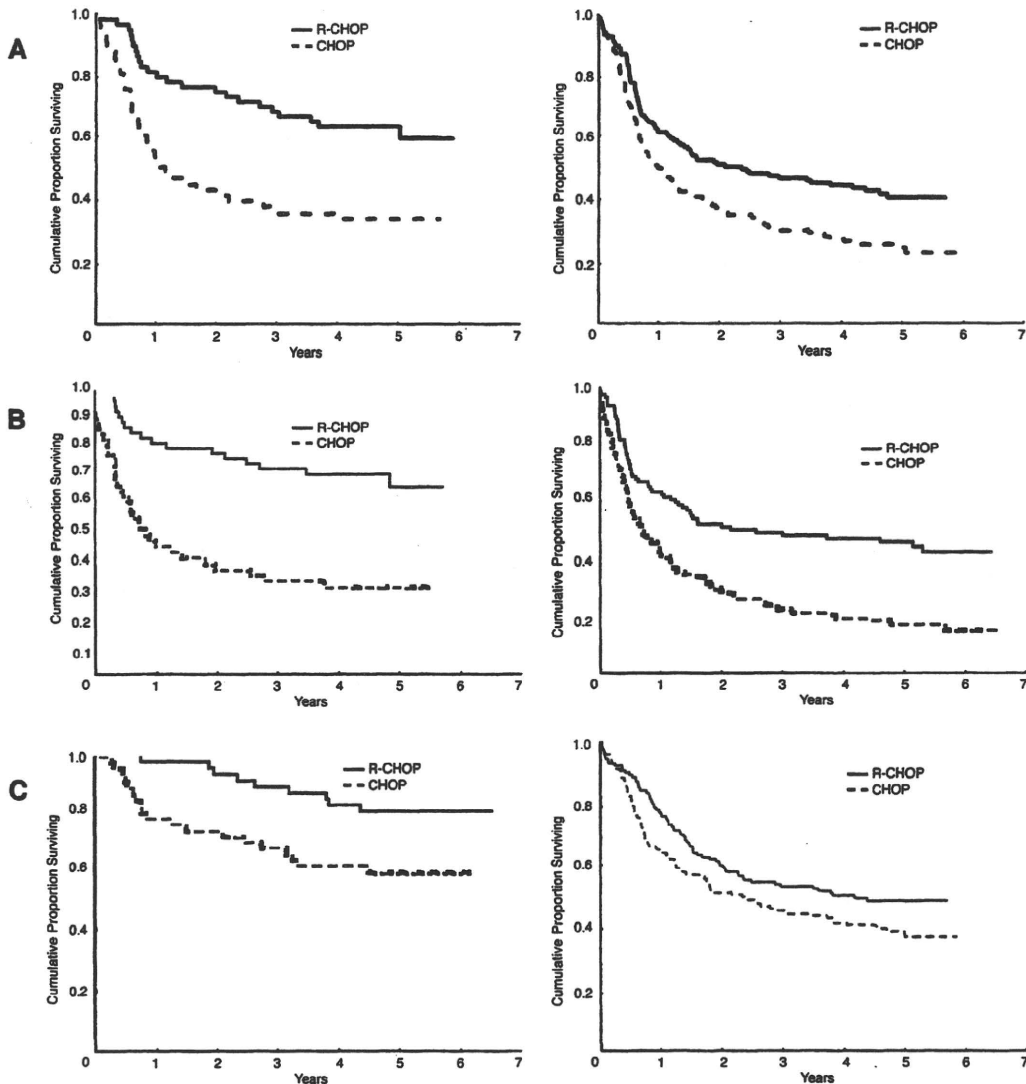


図2 GELAによるCHOP療法とR-CHOP療法の比較試験のリスク別生存曲線
(A: 無イベント生存率 B: 無増悪生存率 C: 全生存率, 左: 低リスク群 右: 高リスク群)

rituximabの有無を比較した試験の1,222例のデータを用いてIPIのrisk別の無イベント生存率を検討しており、いずれのリスクグループでもrituximabの併用により著しい生存の改善が認められている(図4)。rituximab必須の時代において、IPIを従来通り4群に分けるのか3群とするのかは明らかではないが、このように、IPIは現在でもDLBCLの層別化に有用な指標である。R-CHOP療法によるlow risk, low intermediate riskに相当するいわゆる低リスク群の長期生存率は8割程度となっており、R-CHOP療法以外の治療法を適応とするには、効果のみでなく、毒性、費用などの問題を含めて相当の倫理的、科学的な根拠が必要となる。

病期による層別化とリスクによる層別化

DLBCLに対する治療戦略は、低リスク群が高リスク群かといったリスク別の他に、限局期か進行期かといった病期によっても層別化される。これは、1998年にSWOGにより報告された、限局期中悪性度リンパ腫に対しては、CHOP療法8コースよりも、CHOP療法3コースと局所放射線の併用療法の方が無増悪生存率および全生存率のいずれも上回るという比較試験の結果による¹¹⁾。このエビデンスに重きを置く場合、限局期DLBCLに対する治療はコース数を減らした化学療法と局所放射線の併用療法、進行期に対する治療は化学療法と、大きく違う治療法に分けられることとなる。一方で

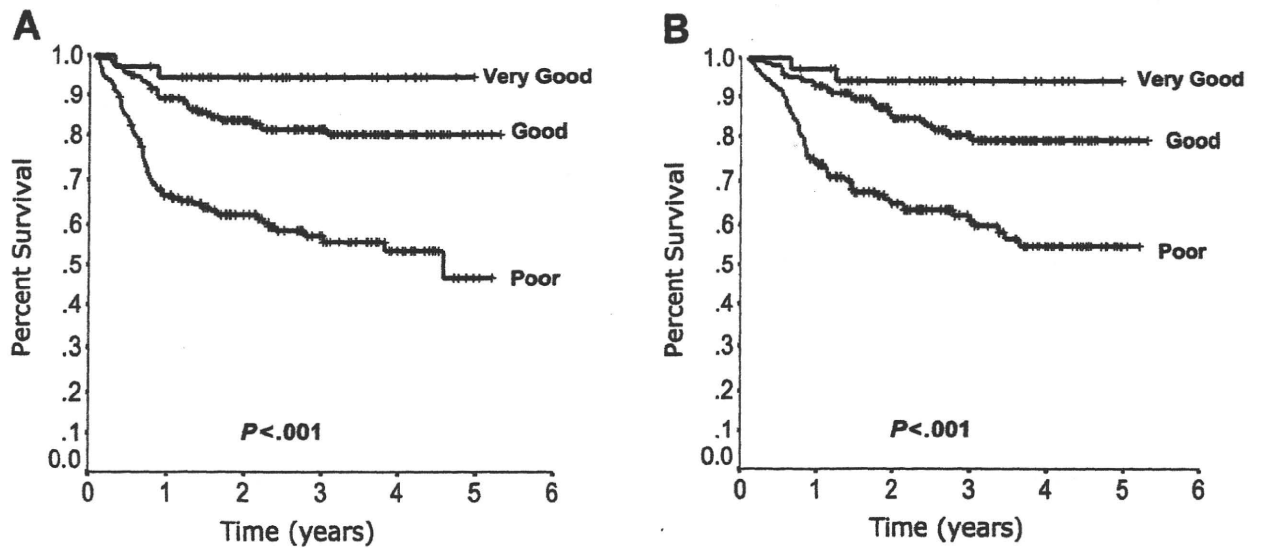


図3 Revised IPIによるリスク別の生存曲線
(A: 無増悪生存率 B: 全生存率)

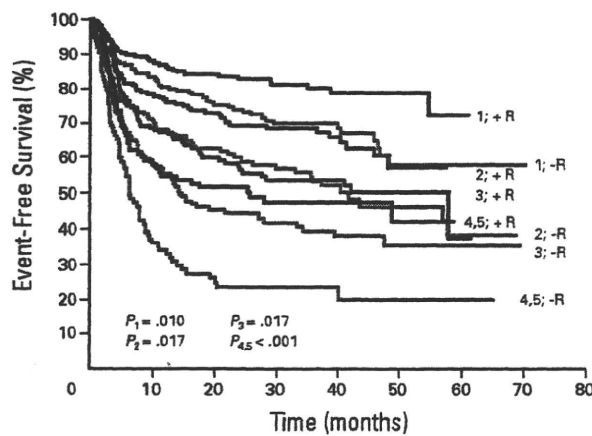


図4 ドイツのグループで行われた、rituximabの有無を比較した試験におけるリスク別の無イベント生存率

リスク別で層別化する場合、低リスク群に対する治療はR-CHOP療法を基にした化学療法、高リスク群に対する治療はより強力な治療を考えることとなる。そこでJapan Clinical Oncology Group - Lymphoma Study Group (JCOG-LSG)では過去のエビデンスに基づき、DLBCLに対する臨床試験を計画する際、限局期は局所放射線照射を併用した化学療法を、進行期は化学療法単独を軸にし、さらに進行期の化学療法を考える際、IPIの低リスク群はR-CHOP療法を軸に、高リスク群はより強力な治療により生存が改善することを期待して、大量化学療法を軸にすることとして治療戦略を考えることとした。そこで、進行期・低リスク群のDLBCLに対しては、「R-

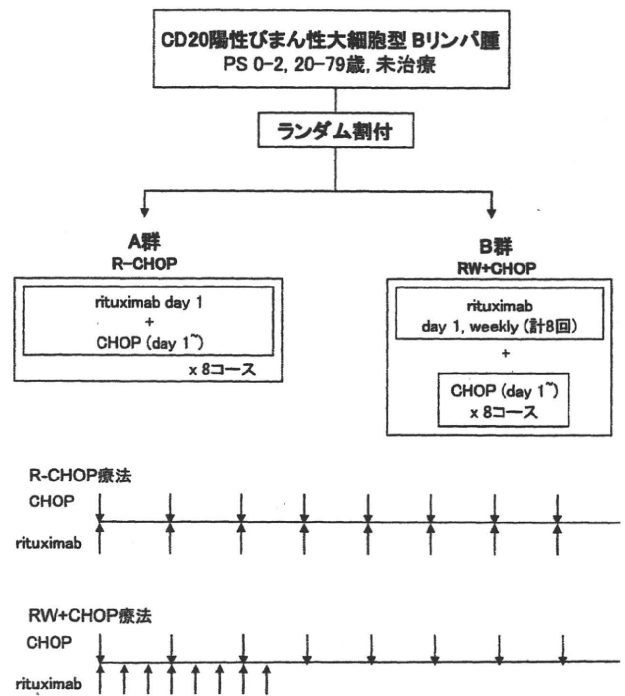


図5 JCOG 0601のシェーマ

CHOP療法におけるrituximabの投与スケジュールの検討を目的とした第II/III相試験「JCOG 0601」を計画した。この試験は、低リスク群のDLBCLに対する標準治療であるR-CHOP療法の改良を目指した比較試験である。R-CHOP療法は、3週毎のCHOP療法にそれぞれrituximabを併用した治療レジメンであるが、この

表 1 各報告における病期, IPI risk の頻度

	JCOG 0601	IPI (文献 7 より)	Seki, et al (文献 13 より引用改変)		ALTSG (文献 14 より)
年	2008	1993	2010		2005
			CHOP	R-CHOP	
病期					
I 期	24.40%	8%			19.70%
II 期	24.80%	27%	45.60%	48.80%	23.80%
III 期	19.60%	21%			18.90%
IV 期	29.20%	45%	54.40%	51.20%	35.60%
IPI					
low risk	32.40%	35%	29.20%	33.20%	
low intermediate risk	22.40%	27%	25.20%	25.60%	
high intermediate risk	21.00%	22%	25.20%	21.10%	
high risk	21.30%	16%	20.40%	20.10%	

rituximab の併用方法には特に科学的な根拠があるわけではなかった。rituximab の開発治験は、rituximab 単剤を週 1 回、4 週連続で投与するというスケジュールで行われてきた。我が国で行われた、低悪性度リンパ腫とマントル細胞型リンパ腫を対象とした rituximab 単剤の第 II 相試験では、治療効果と rituximab の血中濃度に正の相関が認められた¹²⁾。そこで JCOG - LSG では、CHOP 療法と併用する際にも rituximab を週 1 回で連続投与することで血中濃度を高め、それにより治療効果が高まるという仮説をたてて weekly rituximab+CHOP 療法という試験治療を考案し、比較試験を開始した (図 5)。JCOG 0601 は、事前調査により年間 70~100 例程度の登録を見込んでいたが、実際に試験を開始してみると登録が年間 30 例程度と、事前の調査による予想を大きく下回っていた。この理由を解明すべく参加施設を対象に再調査を行ったところ、2007 年 10 月~2008 年 11 月までの間にグループ全体で治療した新規の DLBCL 患者数は 887 人にも上ったが、進行期・低リスク群という本試験の適格例はわずか 63 人、7.1%に過ぎなかった。患者全背景の内訳をみると、病期に関しては、I 期: 24.4%、II 期: 24.8%、III 期: 19.6%、IV 期: 29.2%であった。IPI のリスク別でみると、low risk: 32.4%、low intermediate risk: 22.4%、high intermediate risk: 21.0%、high risk: 21.3%という内訳であった。

IPI の原著の報告では、患者数 3,273 人のうち病期 I 期: 8%、II 期: 19%、II 期 bulky: 8%、III 期: 21%、IV 期: 45%、リスク別の集計では、患者数 2,031 人で

low risk: 35%、low intermediate risk: 27%、high intermediate risk: 22%、high risk: 16%とされている。その他に我が国の病期、リスク別の頻度を集計した大規模な報告としては、九州リンパ腫研究会と成人リンパ腫治療研究会のものがある。前者は 1996 年~2005 年の 1,057 例の集計だが、CHOP 療法が行われた 678 例のうち病期 III、IV 期が 54.4%、高リスク群が 45.6%に対し、R-CHOP 療法が行われた 379 例のうち病期 III、IV 期は 51.2%、高リスク群は 41.2%と報告している¹³⁾。後者は同グループに登録された 629 例の DLBCL のうち、病期 I 期: 19.7%、II 期: 23.8%、III 期: 18.9%、IV 期: 35.6%であったとの報告である¹⁴⁾。これらをまとめると、IPI のリスク別の頻度は IPI の報告当時、すなわち 1990 年台前半と比べてそれほど変わっていないにもかかわらず、病期は年々限局期の割合が増えてきていることがわかる (表 1)。この理由は明らかではないが、近年の悪性リンパ腫の増加傾向やインターネットの普及などにより、医療者、患者とも疾患に対する認識が高まっていることなどが考えられた。DLBCL の治療戦略における層別化は過去のエビデンスに基づき、「限局期と進行期」、「低リスク群と高リスク群」に分けて考えてきた。これらを組み合わせて、「限局期」、「進行期・低リスク群」、「進行期・高リスク群」の 3 群に分けることは一見リーズナブルに思われる。しかし、限局期とは病期 I、II 期のことを指し、当然のことながら節外病変がふたつ以上とはならない。つまり IPI の予後不良因子は多くとも 3 つ、しかし、限局期で Performance status が 2 以上

となる例は稀と思われ、そのほとんどは IPI の低リスク群に属すると考えられる。限局期例が増えているということはすなわち低リスク群が増えているともいえる。過去のエビデンスの多くは rituximab 登場以前のものに依存している。疾患に対する認知度も高まり、治療戦略もいわゆる「抗がん剤」の時代から「分子標的療法」の時代となった現在、我が国でも、治療研究だけでなく大規模な疫学調査などの新たなエビデンスの創造が必要になってきているのだろう。

文 献

- 1) 財団法人がん研究振興財団 がんの統計編集委員会 (編). 部位別がん粗罹患率推移 (1980 年~2003 年). がんの統計 2009 年版 (<http://www.fpcr.or.jp/publication/statistics.html>). Accessed 2010 June 22.
- 2) 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.* 1993; **328**: 1002-1006.
- 3) 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.* 2002; **346**: 235-242.
- 4) Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol.* 2005; **23**: 4117-4126.
- 5) Pfreundschuh M, Trümper 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 Mab Thera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006; **7**: 379-391.
- 6) 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.* 2006; **24**: 3121-3127.
- 7) A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med.* 1993; **329**: 987-994.
- 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.* 1999; **17**: 423-429.
- 9) 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.* 2007; **109**: 1857-1861.
- 10) Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010; **28**: 2373-2380.
- 11) 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.* 1998; **339**: 21-26.
- 12) 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* 2002; **13**: 928-943.
- 13) Seki R, Ohshima K, Nagafuji K, et al. Rituximab in combination with CHOP chemotherapy for the treatment of diffuse large B cell lymphoma in Japan: a retrospective analysis of 1,057 cases from Kyushu Lymphoma Study Group. *Int J Hematol.* 2010; **91**: 258-266.
- 14) 平野正美 (監修). 成人リンパ腫治療研究会 (編集): 悪性リンパ腫 臨床と病理 -ALTSG の研究から-. 東京, 先端医学社; 2005.

特集

リツキシマブ導入後の B 細胞腫瘍治療

リツキシマブ治療における B 型肝炎ウイルスの再活性化*

楠本 茂**
上田 龍三**

Key Words : rituximab, reactivation, lymphoma, hepatitis B virus (HBV)

はじめに

がん化学療法に伴う、B 型肝炎ウイルス (HBV) の再活性化例の大半は HBs 抗原陽性例からの報告であったが、悪性リンパ腫治療にリツキシマブが導入されて以降、HBs 抗原陰性例においても HBV 再活性化が報告されるようになった。

HBV に感染すると、成人例の大半が急性肝炎の経過をたどり、HBs 抗原は数週間で焼失し、HBV-DNA も検出感度以下の状態となる。なんらかの介入がない限り、通常この状態は維持され、HBV-DNA は増えることはないため、“既往感染”または“治癒”したと判断される。しかしながら、HBV は HBs 抗体 (中和抗体) の出現後においても、肝臓や末梢血単核球内に微量ながら存在し、がん化学療法による免疫抑制状態において HBV が再増殖・再活性化する可能性があることがわかってきた。そして、がん化学療法後の免疫抑制状態からの回復に伴い、免疫担当細胞が HBV 感染肝細胞を攻撃することにより B 型肝炎が再燃する。

本稿では、HBs 抗原陰性例における HBV 再活性化とリツキシマブとの関連について、本邦および海外からの報告をまとめ、診療上の注意点

および今後の方向性について論じたい。

HBs 抗原陰性例における HBV 再活性化の特徴

これまでの報告より²⁾⁻⁶⁾、HBs 抗原陰性例における HBV 再活性化の臨床経過の特徴をまとめると、以下の 3 点があげられる。

- (1) 治療前 HBV 血清マーカーは HBe 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性 (既往感染) である。
- (2) 肝障害・肝炎発症の時期は、化学療法終了後が大半であり、肝炎に先行して HBV-DNA が末梢血中に出現する。
- (3) リツキシマブ + ステロイド併用化学療法が重要なリスクファクターである。

HBs 抗原陰性例における HBV 再活性化に関する報告

2001 年にはじめて Dervite らがリツキシマブ併用化学療法において、HBs 抗原陰性例での HBV 再活性化例を症例報告⁷⁾して以来、散発的に報告がなされてきた。2006 年、Hui らは 244 例の悪性リンパ腫に対して全身化学療法を施行し、3.3% (8 例) が HBV 再活性化し、B 型肝炎に至ったことを報告した⁸⁾。8 例全例で HBe 抗体もしくは HBs 抗体陽性であった。香港単施設、5 年間の連続症例を対象とした後方視的研究であるが、リツキシマブ + ステロイド併用化学療法が再活性化の

* Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy containing rituximab.

** Shigeru KUSUMOTO, M.D. & Ryuzo UEDA, M.D.: 名古屋市立大学大学院医学研究科腫瘍・免疫内科学 (〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄 1); Department of Medical Oncology and Immunology, Nagoya City University Graduate School of Medical Science, Nagoya 467-8601, JAPAN

表1 本邦のリツキシマブ投与例における重篤なB型肝炎発症報告111例(全薬工業社内資料:2001年9月から2008年5月)

HBs抗原	発症例	回復・軽快	未回復	死亡	後遺症	不明
陽性	47(10)	27(1)	6	13(9)	0	1
陰性	50(20)	22(1)	1	25(19)	1	1
未測定	1	1	0	0	0	0
未情報	13(4)	7	1(1)	4(2)	0	1(1)

()は再燃例のうち、劇症肝炎となった症例。

(文献⁶より引用)

リスクファクター(併用あり・なしで比較すると12.2% vs. 1.0%)であることが多変量解析ではじめて示された。また、保存血清によりHBV-DNAを測定したところ、HBV-DNAの上昇が肝炎発症に先行しており、平均18.5週(range, 12~28)であった。

2009年、Yeoらは80例のHBs抗原陰性悪性リンパ腫(びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫と診断された連続症例)に対し、全身化学療法(R-CHOPあるいはCHOP-like)を施行し、5例(6.25%)がHBV再活性化したことを報告した⁵⁾。香港単施設による後方視的研究で、再活性化した5例全例がHbc抗体陽性かつHBs抗体陰性であり、R-CHOP施行例であった。再活性化した4例に対し、抗ウイルス薬(ラミブジン)が投与されたが、1例は肝炎にて死亡した。肝炎発症の時期は、5例中1例が化学療法後半(5コース目, day 19)、残りの4例は化学療法終了後(day 78, 85, 110, 170)であった。R-CHOP施行例かつHbc抗体陽性例に限ると、21例中5例(23.8%)においてHBV再活性化したことになる。

本邦においては、全薬工業社内資料⁶⁾によると、2001年9月から2008年5月までの6年8か月間に、リツキシマブ投与例における重篤なB型肝炎発症は111例収集されており、そのうち、50例がHBs抗原陰性例からの発症であり、その要約を以下に示す。

(1)HBs抗原陰性例からの発症は50例であり、大半がHbc抗体あるいはHBs抗体が未測定もしくは情報が無い例であったが、Hbc抗体が測定されていた11例は全例陽性であった。また、HBs抗体が測定されていた11例においては、4例が陽性、7例が陰性であった。

(2)CHOPなどステロイド併用レジメンでの発症が40例、CHO(P)やクラドリピンなどステロイ

ドを含まないレジメンで4例、自家末梢血幹細胞移植療法で3例が発症していた。

(3)劇症肝炎に至ったのは50例中20例(40.0%)、死亡は50例中25例(50.0%)であった。劇症肝炎に至った20例のうち、回復したのは1例のみで、きわめて予後不良であった。一方、HBs抗原陽性47例での劇症肝炎割合、死亡割合はそれぞれ21.3%、27.7%であり、HBs抗原陽性例に比較しHBs抗原陰性例は予後不良であった(表1)。

(4)HBs抗原陰性例において、リツキシマブもしくは化学療法最終から肝炎発症までの期間中央値は約2か月であり、遅発例としては8.5か月が最長であった。HBs抗原陰性例の大半が化学療法完了後の肝炎発症であった。

上述した、HBs抗原陰性悪性リンパ腫例におけるHBV再活性化例の報告を表2にまとめた。

また、最近FukushimaらはHBs抗原陰性/Hbc抗体陽性の悪性リンパ腫24例を対象とし、前方視的コホート研究の結果を報告した⁸⁾。2005年1月から2008年5月までに佐賀大学病院にて診療した、未治療例あるいは再発例のHBs抗原陰性かつHbc抗体陽性の悪性リンパ腫24例に対し、月1回のHBs抗原検査および3か月に1回のHBV-DNA定量検査(カットオフ:2.6 log copies/ml)をモニタリングし、1例(4.2%)においてHBV再活性化を認めた。再活性化例の臨床経過は、R-THP-COP6コース施行後、急性骨髄性白血病を発症し、全身化学療法を施行した後にHBV-DNAが上昇した。HBV-DNA定量値は2.8 log copies/mlであり、HBs抗原は陰性で、肝障害を認めない早期に抗ウイルス薬(エンテカビル)の治療介入が開始された。調べた範囲内では、HBV-DNAモニタリングによる前方視的コホート研究としては世界ではじめての臨床試験であり、単施設での限られた症例数ではあるが、HBV-DNAモニタリングによ

表2 HBs抗原陰性悪性リンパ腫例におけるHBV再活性化報告

	n	頻度	修正頻度*	施設・期間	HBc抗体	HBs抗体	リスク因子	死亡割合
Hui et al. ⁴⁾ (香港)	8	3.3% (8 of 244)	12.2% (8 of 49)	単施設 2001.1~2005.5	7 of 8	4 of 8	リツキシマブ+ ステロイド併用	12.5% (1 of 8)
Yeo et al. ⁵⁾ (香港)	5	6.25% (5 of 80)	23.8% (5 of 21)	単施設 2003.1~2006.12	5 of 5	0 of 5	R-CHOP	20.0% (1 of 5)
全業工業社内 資料 ⁶⁾ (日本)	50	NA	NA	多施設 2001.9~2008.5	11 of 11**	4 of 11**	リツキシマブ+ ステロイド併用*** (80%, 40 of 50)	50.0% (25 of 50)

* 修正頻度は、母集団をHBc抗体陽性あるいはHBs抗体陽性例に限定して算出した。

** HBs抗原陰性50例において、HBc抗体およびHBs抗体の評価可能例はそれぞれ11例であった。

*** HBs抗原陰性50例において、40例はリツキシマブ+ステロイド併用レジメン(R-CHOPなど)であった。

NA: not available, R-CHOP: リツキシマブ, シクロホスファミド, アドリアマイシン, オンコビン, プレドニゾロン

る早期診断・早期治療の可能性を示した。

HBs抗原陰性ハイリスク群(HBc抗体陽性 and/or HBs抗体陽性)の頻度

名古屋市立大学病院受診患者の輸血前検査データによると、2005~2006年の2年間3,874検体において、HBs抗原陽性例は1.5%、HBc抗体陽性 and/or HBs抗体陽性例は23.2%であった⁶⁾。また、前述したFukushimaらの報告によると、HBs抗原陽性例は2.0% (248例中5例陽性)、HBc抗体陽性例は37.8% (127例中48例陽性)であった⁹⁾。従来ハイリスク群であったHBs抗原陽性例に比べて、10倍以上の症例を対象としてHBV再活性化への対策を講じる必要がある。また、HBV感染率は各国あるいは地域によって大きく異なることに留意する必要がある。

HBs抗原陰性ハイリスク群に対するHBV再活性化対策

HBV再活性化による肝炎発症後に、抗ウイルス薬を投与した場合には対策として十分でない可能性がある。Yeoらは、32例のHBV再活性化肝炎に対し、抗ウイルス薬(ラミブジン)投与を行ったところ、5例(16%)は死亡、22例(69%)は全身化学療法を中止もしくは中断せざるを得なかったことを報告した⁹⁾。したがって、肝炎が出現してから治療介入するのではなく、あらかじめハイリスク群を同定し、肝炎が出現する前に抗ウイルス療法を開始する必要がある。

現時点での対策の選択肢として、①抗ウイルス薬の予防投与“prophylaxis”, ②肝炎に先行す

るHBV-DNAをモニタリングし、陽性化した時点で抗ウイルス薬を投与する“preemptive therapy”が考えられる。

2009年1月、厚生労働省研究班による免疫抑制・化学療法に伴うB型肝炎対策ガイドラインが発表された¹⁰⁾。本邦を代表する肝炎専門医が基礎および臨床データを統合し、作成した内容で、欧米のガイドラインに比較し、HBs抗原陰性ハイリスク群への対策がより具体的に記載されている。

詳細はガイドラインに譲るが、HBs抗原陽性例に対する化学療法時には抗ウイルス薬の予防投与を行うことが原則である(図1)。一方、HBs抗原陰性ハイリスク群(HBc抗体陽性 and/or HBs抗体陽性)に対しては、HBV-DNAモニタリング(月1回、化学療法中および化学療法終了後少なくとも1年間)を行い、肝炎に先行するHBV-DNAの上昇をとらえ、陽性化した時点で抗ウイルス薬の投与を開始する(図1)。なお、図1は鹿児島大学:坪内博仁教授の御厚意により掲載させていただいた。

診療上の注意点と今後の方向性

治療前のスクリーニング検査として、HBs抗原だけでなく、HBc抗体およびHBs抗体の測定が重要⁶⁾¹⁰⁾であり、キャリア一例であるのか、既往感染例であるのかを明確にしておく必要がある。ただし、すでに初回治療が施行されている場合においては、抗体価が低下し、既往感染と判別できない例が存在することに留意する必要がある。また、HBs抗原陰性例のHBV再活性化の大

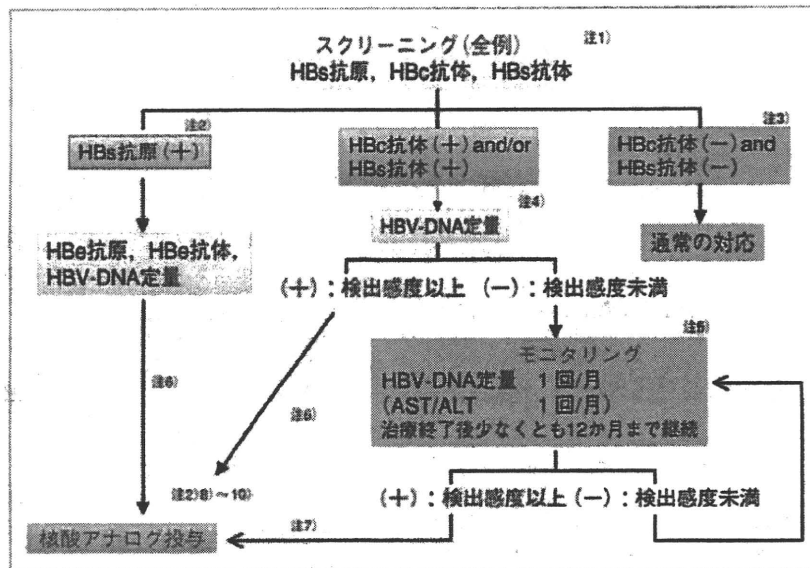


図1 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン*

* 血液悪性疾患に対する強力な免疫・抑制化学療法中あるいは終了後にHBs抗原陽性あるいはHBs抗原陰性例の一部にHBV再活性化によりB型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。その他の疾患においても治療によるHBV再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。また、ここで推奨する核酸アナログの予防投与のエビデンスはなく、劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

^(注1) CLIA法で測定することが望ましい。^(注2) 治療にあたっては肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。^(注3) 初回治療時にHBe抗体、HBs抗体未測定の場合には抗体価が低下している場合があり、HBV-DNA定量検査などによる精査が望ましい。

^(注4) PCR法およびリアルタイムPCR法により実施する。より検出感度の高いリアルタイムPCR法が望ましい。^(注5) リツキシマブ・ステロイド使用例、造血細胞移植例はHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。フルゲラビンは強力な免疫抑制作用を有するが、HBV再活性化のリスクは不明であり、今後注意が必要である。^(注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に投与を開始するのが望ましい。

^(注7) 免疫抑制・化学療法中はHBV-DNA定量検査が検出感度以上になった時点でただちに投与を開始する。^(注8) 核酸アナログはエンテカビルの使用を推奨する。^(注9) 下記の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了を検討してよい。スクリーニング時にHBs抗原(+)例ではB型肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たす場合。スクリーニング時にHBe抗体(+)and/or HBs抗体(+)例では、(1)免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12か月間は投与を継続すること。(2)この継続期間中にALT(GPT)が正常化していること。(3)この継続期間中にHBV-DNAが持続陰性化していること。

^(注10) 核酸アナログ投与終了後12か月間は厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中にHBV-DNA定量検査が検出感度以上になった時点でただちに投与を再開する。(文献⁽⁹⁾より引用改変)

半がHBe抗体陽性例であるが、HBe抗体陰性/HBs抗体陽性例(HBs単独陽性例)からのHBV再活性化が報告⁽⁹⁾されていることからHBe抗体のみによる既往感染の判断には注意が必要である。この点については、HBVワクチン接種歴の有無とあわせて判断することが重要であろう。

おわりに

現時点において、HBs抗原陰性例においては、

HBV-DNA定量検査、抗ウイルス薬ともに保険適用はない。

また、HBV再活性化に関するデータの大半はHBs抗原陽性例におけるものであり、HBs抗原陰性ハイリスク群においては、後方視的研究からのデータに限られている。したがって、正確なHBV再活性化の頻度が不明であることや再活性化に関連するウイルス側あるいは宿主側のリスクファクターの解析は十分できていない。欧米

に比べ、HBVの既往感染患者が比較的多いアジアにおいて再活性化ハイリスク群の同定および肝炎発症予防の標準的対策法を確立することは急務の課題である。

現在、厚生労働省研究班(肝炎等克服緊急対策研究事業:H20-肝炎-若手-014)により、未治療CD20陽性B細胞性リンパ腫を対象とし、リツキシマブ+ステロイド併用化学療法中のHBs抗原陰性ハイリスク群に対するHBV-DNAモニタリングの有効性を評価するための多施設共同臨床研究が進行中である(C-SHOT0802:UMIN000001299)。

文 献

- 1) Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, et al. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med* 1996 ; 2 : 1104.
- 2) Lok AS, Liang RH, Chiu EK, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991 ; 100 : 182.
- 3) Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006 ; 43 : 209.
- 4) Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006 ; 131 : 59.
- 5) Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 605.
- 6) Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, et al. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Int J Hematol* 2009 ; 90 : 13.
- 7) Dervite I, Hober D, Morel P. Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 68.
- 8) Fukushima N, Mizuta T, Tanaka M, et al. Retrospective and prospective studies of hepatitis B virus reactivation in malignant lymphoma with occult HBV carrier. *Ann Oncol*. In press 2009.
- 9) Yeo W, Chan PK, Ho WM, et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 927.
- 10) 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, ほか. 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策:厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告. *肝臓* 2009 ; 50 : 38.

* * *

