

コメンタリ

エイズ関連非ホジキンリンパ腫治療の手引き Ver1.0 における Rituximab の使用について

関 義 信

新潟県立新発田病院 内科

2009年に日本でエイズ関連非ホジキンリンパ腫(ARNHL)治療の手引き Ver1.0¹⁾が発表された。今までわが国ではARNHLに関してまとまった考え方や標準的治療法に関する記述がなかったことから手引きを作成することは大変評価されうる活動であると考えられる。ARNHLの現状から分類、臨床、Highly active antiretroviral therapy (HAART)の必要性、日和見感染症、評価等が順を追って主に海外の文献を参考にしながら記載されている。しかしながらBリンパ球の表面抗原CD20に対するヒト-マウスキメラ抗体であるRituximabの使用法の記載に関しては、引用文献を精読しているとは思えず、エビデンスの取り方の誤解とも思われる箇所が認められるのでここで指摘する。

まずARNHLに対し、KaplanらのAMC trial 010を引用し、CHOPとR-CHOPの比較試験で、R-CHOP群で有意に感染症による死亡が多かった(14%と2%, $P=0.035$)ことと、特に死亡例の60%が $CD4<50/\mu l$ の症例であった²⁾ことから、少なくとも $CD4<50/\mu l$ の場合はRituximabの投与は行わないと記載されている。原著を精読すると、全ての患者群はST合剤によるニューモシスチス肺炎の予防やG-CSFの投与は受けていたが、抗菌薬による腸内滅菌などは受けていないことが明記されている。死因に関してはR-CHOP群で治療関連の感染症死が99例中13人と、CHOP群の51例中1名に比し有意に高かった($p=0.035$)としている。その感染症死は特定できていないが、Grade 3/4の有害事象に関して、CHOP群に比し、R-CHOP群の好中球減少症例数、発熱性好中球減少症(FN)症例の割合が多い傾向(有意差なし)にあったこと、R-CHOP群の16例の治療関連および非関連の感染症死のうち8例(50%)もの症例が血液培養陽性(5例がグラム陰性菌、3例がグラム陽性菌)であったことからあらためてARNHLのような免疫抑制状態患者の治療に際しては、抗菌薬による腸内滅菌や気道感染症予防を可能な限りしっかり行う必要があると考えるのが妥当であろう。最近のわが国での血液内科診療では、急性白血病はもちろん、非HIVのdose intensityの高

い悪性リンパ腫の治療においても、腸内滅菌や気道感染症予防がしっかりと施行されている。B細胞性ARNHLに対する治療反応性で、overall survival, progression free survivalともに有意差は認めなかったものの、Rituximab使用群でCR率が高い傾向にあり、progression率は低い傾向にあることから、感染症対策を十分に行えばその有効性を得る可能性がある。よって、「少なくとも $CD4<50/\mu l$ の場合は、Rituximabの併用は行わない」の記載は折角の治療手段を奪いかねない。せめて、感染症対策をしっかりと施行したデザインでのRituximab併用群と非併用群のRCTの結果がでるまでは「腸内滅菌、気道感染症予防を十分に施行した上で、感染症に十分注意しつつ使用する」などに書き換えた方が良いと思われる。引用文献の患者背景、研究デザインを十分考慮せず、推奨度AでRituximabを併用しないとすることは大きな問題であると思われる。

さらにRituximab使用を支持する論文が多い。 $CD4<50/\mu l$ のリンパ腫にこそ、activated B-cell (ABC) typeのbcl-2陽性腫瘍が多く、Rituximabによる治療を必要とする症例が多いのではないかの指摘、R-CHOP群でのリンパ腫の増悪や腫瘍死亡率の低さからinfection deathを起ささないmanagementをすべきとの指摘が見受けられる³⁾。Kaplan自身もRituximabを使用しないと有益性がないと主張しているのではなく、今後の腸内滅菌の重要性について明確に述べている⁴⁾。またフランスのBuueらは $CD4$ が $100/\mu l$ 未満、AIDSの日和見既感染、パフォーマンスステータス3以上のいずれかの患者群は除外しているものの、R-CHOPで寛解率77%、2年生存率75%という良好な治療成績を報告⁵⁾している。スペインのRiberaらは同様のR-CHOPのフェーズIIトライアルで寛解率69%、3年生存率56%という良好な治療成績を報告⁶⁾している。いずれも患者の条件は似ているが、ジドブジンやリトナビルがHAARTに推奨されなかったなどの細かい配慮があったことがKaplanの報告と異なるところである。ごく最近では、EPOCHに関しても、R-EPOCHの同時投与がEPOCHを施行してからのRituximab投与と比べCR+CRu率が高く、グレード3または4の感染症発生率は同等と報告⁷⁾されている。

以上より、現時点での諸報告の結果からはARNHLに対

著者連絡先：関 義信 (〒957-8588 新潟県新発田市本町1-2-8 新潟県立新発田病院 内科)

2010年6月22日受付、2010年7月26日受理

する Rituximab の効果は十分に期待できそうである。不完全な感染予防対策のために感染症死が多かったという報告から、感染症死を減らす工夫をし成績を向上させるべく治療しているのが世界の趨勢と思われる。いずれにしても効果があると報告されているものを推奨度 A で使用できなくするような手引き中の不適切と思われる記載は直ちに修正して頂きたい。手引きのある著者は学会の答弁で、「あくまでも研修医や治療に慣れていない医師向けである」と言っていたが、研修医らがこの手引きで治療方針を決定することは実際問題として非常に考えづらい問題も多い。この手引きは ARNHL を普段診療している第一線の医師により主に読まれるものと考えられるからである。日本血液学会に外部評価委員会を求めるのも良策であろう。

文 献

- 1) 味澤篤, 永井宏和, 小田原隆, 照井康仁, 上平朝子, 四本美保子, 萩原将太郎, 岡田誠治: エイズ関連非ホジキンリンパ腫 (ARNHL) 治療の手引き Ver1.0. 日本エイズ学会誌 11 : 108-125, 2009.
- 2) Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, Sparano JA, Cesarman E, Chadburn A, Levine AM, Scadden DT : Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma : AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. Blood 106 : 1538-1543, 2005.
- 3) Dunleavy K, Wilson WH : The case for rituximab in AIDS-related lymphoma. Blood 107 : 3014-3015, 2006.
- 4) Kaplan LD : Rituximab, chemotherapy, and HIV-associated lymphoma. Blood 107 : 3015, 2006.
- 5) Boue F, Gabarre J, Gisselbrecht C, Reynes J, Cheret A, Bonnet F, Billaud E, Raphael M, Lancar R, Costagliola D : Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 24 : 4123-4128, 2006.
- 6) Ribera JM, Oriol A, Morgades M, Gonzales-Barca E, Miralles P, Lopez-Gullermo A, Gardella S, Lopez A, Abdlla E, Garcia M : Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma : results of a phase II trial. Br J Haematol 140 : 411-419, 2007.
- 7) Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD, Levine AM, Ramos JC, Ambinder RF, Wachsman W, Aboulafia D, Noy A, Henry DH, Roenn JV, Dezube BJ, Remick SC, Shah MH, Leichman L, Ratner L, Cesarman E, Chadburn A, Mitsuyasu R : Rituximab plus concurrent infusion EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. Blood 115 : 3008-3016, 2010.