

コメンタリ

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」への返信

味澤 篤^{*1}, 永井 宏和^{*2}, 小田原 隆^{*3}, 照井 康仁^{*4},
上平 朝子^{*5}, 四本美保子^{*6}, 萩原将太郎^{*7}, 岡田 誠治^{*8}

HAART時代の長期予後を脅かす治療抵抗性エイズリンパ腫に関する多面的治療戦略開発に関する研究班

^{*1} 都立駒込病院感染症科, ^{*2} 名古屋医療センター臨床研修センター, ^{*3} 東京大学医科学研究所感染症免疫内科, ^{*4} 癌研究会有明病院癌化学療法センター, ^{*5} 大阪医療センター免疫感染症科, ^{*6} 東京医科大学臨床検査医学科, ^{*7} 国立国際医療センター血液内科, ^{*8} 熊本大学エイズ学研究センター

「エイズ関連非ホジキンリンパ腫治療の手引き Ver1.0」(以下手引き)へのコメントありがとうございました。Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)の治療の推奨として「少なくともCD4<50/ μ Lの場合は, rituximabの併用は行わない」に関して, 不適切ではないかという点に対して意見を述べさせていただきます。

手引きは2008年に作成を開始し同年の日本血液学会と日本エイズ学会総会・学術集会で頒布し広くご意見をうかがって出来上がったものです。2008年の時点でわれわれが参照としたBritish HIV Association (BHA)の「HIV Associated Malignancies」, National Cancer Institute (NCI)のホームページ「AIDS-Related Lymphoma Treatment」およびNational Comprehensive Cancer Network (NCCN)の「Non Hodgkin's Lymphoma」を参考にし, 「少なくともCD4<50/ μ Lの場合は, rituximabの併用は行わない」としました。

その後の議論でもCD4<50/ μ Lの場合にrituximabを併用すべきかどうかの結論はでていないと考えています。UpToDateの「AIDS-related lymphomas : Treatment of systemic lymphoma; Last literature review version 18.3 : 9月2010」のSUMMARY AND RECOMMENDATIONSをみると, DLBCLの治療として, ①CD4>50/ μ LではR-CHOPを推奨(Grade 2B), ②CD4<50/ μ Lでは個々の症例で検討が必要であるが, 多くの場合CHOPを推奨(Grade 2B), ③悪性度が高く, CD4>50/ μ Lの場合はR-daEPOCHを推奨(Grade 2C), その際は十分な1次予防を行う。と記載されています。BHAの「HIV Associated Malignancies」¹⁾では2008年以降ガイドラインは改定されていませんので「少なくともCD4<50/ μ Lの場合は, rituximabの併用は行わない」に変わりはありません。NCIのホームページ「AIDS-Related Lymphoma Treatment」²⁾では, rituximabの併用に関しては, コ克蘭の

メタアナリシス³⁾をあげて, CD4数と関係なく結論は出ていないとしています。NCCNの「Non Hodgkin's Lymphoma Version 1.2011」⁴⁾では, HAART使用にもかかわらずCD4<100/ μ Lの症例では, rituximabの併用で感染死が高くなるということが記載されています。「EPOCHに関して, 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されている。」⁵⁾とコメントされていますが, 両群でover allの生存率(OS)は変わりがないこと, rituximab同時投与群におけるCD4<50/ μ Lの感染死が高いことも併記されている点に注意しておく必要があります。

「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。」とのコメントに関してですが, UpToDateの「Prophylaxis of infection during chemotherapy-induced neutropenia ; Last literature review version 18.3 : 9月2010」によれば抗菌薬による腸内滅菌はある一定の状況でのみ使用することになっています。確かに腸内滅菌をすると好中球減少発熱の頻度は減少しますがOSは変わりありません。最新のInfectious Diseases Society of America (IDSA)のガイドライン⁶⁾では好中球が100個/ μ L未満が7日以上続くことが予測される場合にフルオロキノロンなどの抗菌薬を予防薬として使用することが推奨されています。また腸内滅菌を行った際には耐性菌の出現が高率にみられるので, 適切にモニターすることが要求されています。日本国内ではバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)に有効なdaptomycin, 多剤耐性緑膿菌(MDRP)や多剤耐性アシネトバクター(MDRAB)および肺炎桿菌カルバペネマーゼ産生菌(KPCs)に有効な

著者連絡先: 味澤 篤 (〒113-8677 東京都文京区本郷駒込3-18-22 都立駒込病院感染症科)

2011年2月12日受付, 2011年4月1日受理

polymyxin-colistin あるいは tigecycline もありません。各種新聞報道をみても、血液疾患関連の病棟を中心に VRE, MDRP および MDRAB のアウトブレイクがおきているのが現状です。

欧米から、「感染症対策をしっかり施行したデザインでの rituximab 併用群と非併用群の RCT の結果」がでることは、CHOP に関していえば、上記の IDSA のガイドラインがあることから否定的と考えられますが、本研究班では十分な感染症対策の上 R-CHOP の有効性と安全性を検証する目的で CD4 にかかわらず「未治療の HIV 関連 CD20 陽性非ホジキンリンパ腫に対する抗レトロウイルス療法併用 R-CHOP 療法の有用性に関する多施設共同臨床第 II 相試験」を行って、国内のエビデンス確立に努めているところなので引き続き協力をお願いします。

最後に、現在手引きの Version 2.0 を作成中で来年の発行を目指しています。いろいろなご意見を参考にしてよりよいものを作っていきたいと思っています。

文 献

- 1) Bower M, Collins S, Cottrill C, et al. : British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2008. HIV Medicine 9 : 336-388, 2008.
- 2) National Cancer Institute : AIDS-Related Lymphoma Treatment. [http : //www.cancer.gov/cancertopics/types/non-hodgkin](http://www.cancer.gov/cancertopics/types/non-hodgkin)
- 3) Martí-Carvajal AJ, Cardona AF, Lawrence A : Interventions for previously untreated patients with AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma. Cochrane Database Syst Rev (3) : CD005419, 2009.
- 4) National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Non Hodgkin's Lymphoma Version 1. 2011. [http : //www.nccn.org/clinical.asp](http://www.nccn.org/clinical.asp)
- 5) Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD, et al. : Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. Blood 115 : 3008-3016, 2010.
- 6) Alison G, Freifeld, 1 Eric J, et al. : Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer : 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. CID 52 : e56-e93, 2011.