

6 B細胞リンパ腫に対する Rituximab 治療

高井 和江

新潟市民病院血液科

Rituximab Treatment for B-Cell Lymphoma

Kazue TAKAI

Division of Hematology, Niigata City General Hospital

要 旨

Rituximab は、可変部領域がマウス由来、定常部領域がヒト由来の、マウス-ヒトキメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体であり、CD20 陽性 B リンパ球を特異的に傷害する。

1997 年米国で FDA に承認され、本邦では 2001 年 6 月「CD20 陽性低悪性度又はろ胞性リンパ腫及びマントル細胞リンパ腫」に保険適用となり、375mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注とされた。投与に伴って発現する infusion reaction を軽減するため、解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤の前投与後、25mg/時から漸増投与する。「再発・再燃または治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞リンパ腫、及びマントル細胞リンパ腫」に対する国内臨床第 II 相試験では、奏功率はそれぞれ 61%、46%であった。

2003 年 9 月保険適用が拡大され、「CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫」すべてに対し、最大 8 回まで使用可能となった。

GELA 試験は 60～80 歳の進行期、未治療のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) に対する CHOP 療法と、rituximab を加えた R-CHOP 療法を比較し、R-CHOP 療法が無イベント生存率及び全生存率で CHOP 療法を上回ることを報告した。British Columbia の進行期 DLBCL の治療における後方視的比較では、rituximab の予後改善効果は高齢者だけでなく、若年者においても認められることが示された。

ろ胞性リンパ腫は、自己末梢血幹細胞移植を行っても治癒困難な疾患であり、寛解後の再発が問題となる。EORTC 試験では、再発ろ胞性リンパ腫を CHOP または R-CHOP 療法で治療し、部分寛解以上の症例を rituximab による維持療法群と無治療群に割付け、維持療法の有効性を報告している。初回寛解後の rituximab 維持療法の有効性を検討する臨床試験も進行中である。

Rituximab は血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) や ITP, SLE などの難治性自己免疫疾患における有効性が報告され、保険適用の拡大が期待される。

キーワード： rituximab, CD20, infusion reaction, B 細胞リンパ腫, R-CHOP 療法

Reprint requests to: Kazue TAKAI

Division of Hematology
Niigata City General Hospital
463-7 Shumoku Chuo-ku,
Niigata 950-1197 Japan

別刷請求先：

〒950-1197 新潟市中央区鐘木 463 番地 7
新潟市民病院血液科 高井 和江

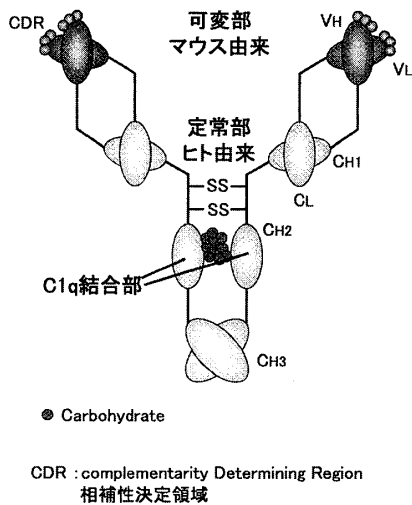


図1 Rituximabの構造

Rituximab (リツキサン) とは

Rituximab は、ヒト B リンパ球表面に存在する分化抗原 CD20 (リンタンパク質) を認識する部位 (可変部領域) がマウス由来、それ以外の部分 (定常部領域) がヒト由来 (IgG1 κ) のマウス-ヒトキメラ型モノクローナル抗体であり、1328 個のアミノ酸から構成されている (図 1)。Rituximab は CD20 抗原に結合し、補体依存性細胞傷害作用 (complement - dependent cytotoxicity; CDC) や抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用 (antibody - dependent cell - mediated cytotoxicity; ADCC), あるいは apoptosis 惹起作用などにより、CD20 陽性 B リンパ球を特異的に傷害する¹⁾²⁾ (図 2)。細胞表面に CD20 抗原が存在しない造血幹細胞には影響を与えない。

Rituximab 適用疾患と用法・用量

米国では 1997 年に FDA の承認をうけており、同年、本邦で臨床第 I 相及び第 II 相試験が開始された。2001 年 6 月厚生労働省より承認され、「CD20 陽性低悪性度又は原胞性 B 細胞リンパ腫及びマンツル細胞リンパ腫」に保険適用となった。この時点での用法・用量は、1 回 375mg/m²

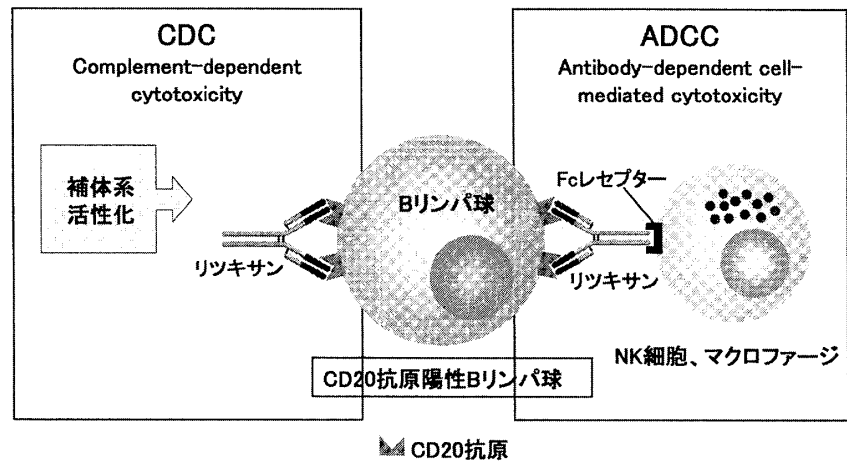


図2 Rituximabの推定作用機序

を 1 週間間隔で 4 回点滴静注とされた。2003 年 9 月保険適用が拡大され、CD20 陽性の B 細胞性非 Hodgkin リンパ腫がすべて適用となった。用量も 1 回 375mg/m² で最大 8 回まで使用可能となった。

Rituximab は生理食塩液または 5% ブドウ糖液で 1mg/mL に調整し、初回投与時は 25mg/時の速度で開始し、患者の状態を十分観察しながら 1 時間輸注した後、100mg/時に増量、その後は 200mg/時まで速度を上げることができる。Rituximab は異種蛋白であり、投与に伴って発現する infusion reaction を軽減するために、点滴静注開始 30 分前に、解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤の前投与を行う。

Infusion reaction とは、rituximab 投与に関連して、投与中から投与開始 24 時間以内に発現する副作用である。アレルギー症状と類似した発熱、悪寒、搔痒等の症状のほか、重度の場合、血管浮腫、低血圧、低酸素血症、肺浸潤、アナフィラキシー様症状が報告されている。特に初回投与時約 90% の症例に発現する。また血液中に大量の腫瘍細胞があるなど腫瘍量の多い患者、脾腫を伴う患者、心機能、肺機能障害を有する患者では特に注意を要する。

発現時には症状に応じて、注入速度を緩め、あ

表1 国内臨床第Ⅱ相試験 奏効率

適格症例	患者数					全奏効率 (95%CI)	
	CR	PR	SD	PD	NE*		
低悪性度 またはろ胞性 B細胞リンパ腫	61	$\frac{14}{37}$	23	22	1	1	61% (47-73%)
マンツル細胞 リンパ腫	13	$\frac{0}{6}$	6	6	1	0	46% (19-75%)

NE*: not evaluation (判定不能)

るいは投与を中断して、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与を行い、患者の状態を観察しながら再開する。重篤な場合は、直ちに投与を中止し、積極的に支持療法（酸素吸入、昇圧剤、副腎皮質ホルモン剤の投与など）を行う。

国内臨床第Ⅱ相試験

再発・再燃または治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性B細胞リンパ腫、およびマンツル細胞リンパ腫に対する rituximab の有効性と安全性が検討された。15歳以上75歳以下、ECOG performance status が0～2で主要臓器機能が保持されている、などの適格基準を満たし、informed consent が得られた患者を対象に、rituximab 375mg/m²を1週間隔で4回点滴静注した。

低悪性度またはろ胞性B細胞リンパ腫（適格症例61例）およびマンツル細胞リンパ腫（適格症例13例）に対する rituximab の奏効率はそれぞれ61%（37/61例）、および46%（6/13例）であり（表1）、腫瘍増殖抑制期間の中央値（範囲）は、それぞれ245日（19～539日+）、111日（20～266日+）であった。

登録全90例における rituximab の非血液毒性の発現率は98%（88/90）と高かったが、grade2以下の発熱（67%）、悪寒（38%）、血圧上昇（29%）、掻痒（28%）、頻脈（26%）、頭痛（23%）、発疹（21%）、血圧下降（12%）などであり、主として初回の輸注中に発現して1～2日で回復した。Grade3の非血液毒性は4例に発現し、脾臓病

巣部の疼痛、多汗、循環不全、帯状疱疹各1例であった。

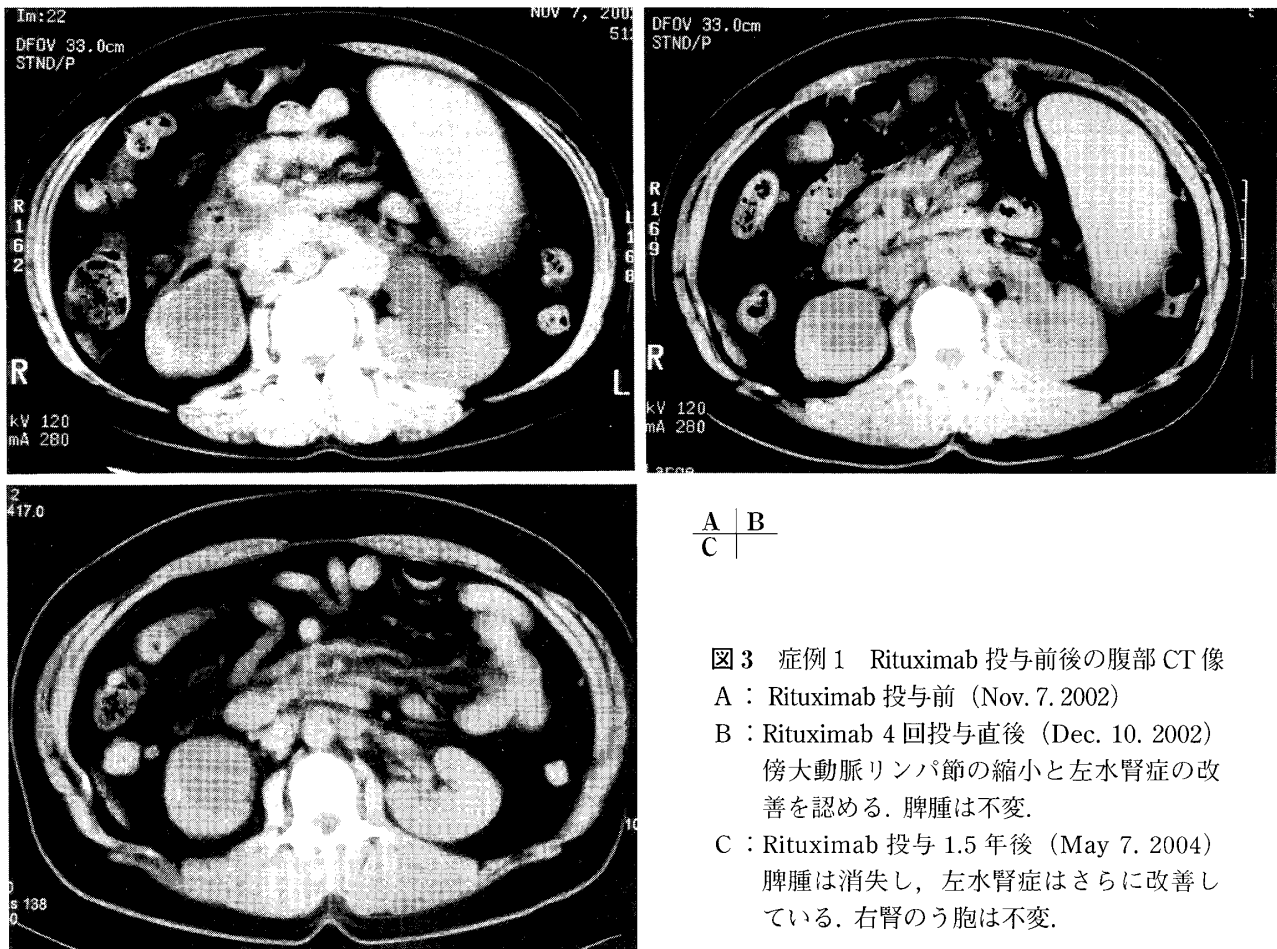
末梢血中のB細胞数は、本剤投与後急激に減少して3か月以上持続し、回復傾向を認めるまで6か月を要したが、血清免疫グロブリン値の減少は認められなかった。ヒト抗キメラ抗体を生じた症例が4例あったが、アナフィラキシーや血清病は発現しなかった。

再発・治療抵抗性ろ胞性リンパ腫に Rituximab が著効した症例

当院で経験した症例を提示する。症例は発症時37歳の女性で、1988年2月初診時、全身リンパ節腫脹、肝脾腫、骨髓浸潤を認め（病期IVA）、リンパ節生検でろ胞性B細胞リンパ腫と診断された。CHOP 6サイクル＋CVP 6サイクルで部分寛解（PR）、1年半後再燃して、1990年12月～T-COP 7サイクル＋CVP 5サイクルでPR、1993年8月～MEVP/T-COP 交替療法各3サイクル施行したが、帯状疱疹のため中止。1995年7月重症B型肝炎（HBsAg陽性化、生検では活動性慢性肝炎）を併発した。リンパ腫の増悪に対し、1995年12月～INF- α を併用しながらT-COP 6サイクル施行し、PRとなり以後無治療経過観察とした。

2002年3月全身リンパ節腫脹著明、肝脾腫、末梢血リンパ腫細胞の増加あり、rituximab 療法を念頭に、lamivudine 100mg 併用下に外来でT-COP 6サイクル施行したが、効果乏しく傍大動脈リンパ節腫脹による水腎症が出現した（図3A）。

2002年11月入院。sIL-2R 7,590 U/mL, HBV-DNA 5.9 LGE/mL, Cr.1.6mg/dL。11/6 rituximab 375mg/m²投与したところ、悪寒、発熱、左季肋部痛など infusion reaction が著明であったが、対症療法で軽快した。1週後に2回目を投与して副作用なく、翌日退院。外来で3,4回目を投与した。Rituximab 4回投与直後（12/10）のCTでは傍大動脈リンパ節腫脹の縮小と左水腎症の改善を認めるが脾腫が残存している（図3B）。本例はその後全く無治療で再燃なく4年経過しているが、2004年5月のCTでは脾腫は消失し、傍大動脈リンパ



A	B
C	

図3 症例1 Rituximab 投与前後の腹部CT像
 A : Rituximab 投与前 (Nov. 7. 2002)
 B : Rituximab 4 回投与直後 (Dec. 10. 2002)
 傍大動脈リンパ節の縮小と左水腎症の改善を認める. 脾腫は不変.
 C : Rituximab 投与1.5 年後 (May 7. 2004)
 脾腫は消失し, 左水腎症はさらに改善している. 右腎のう胞は不変.

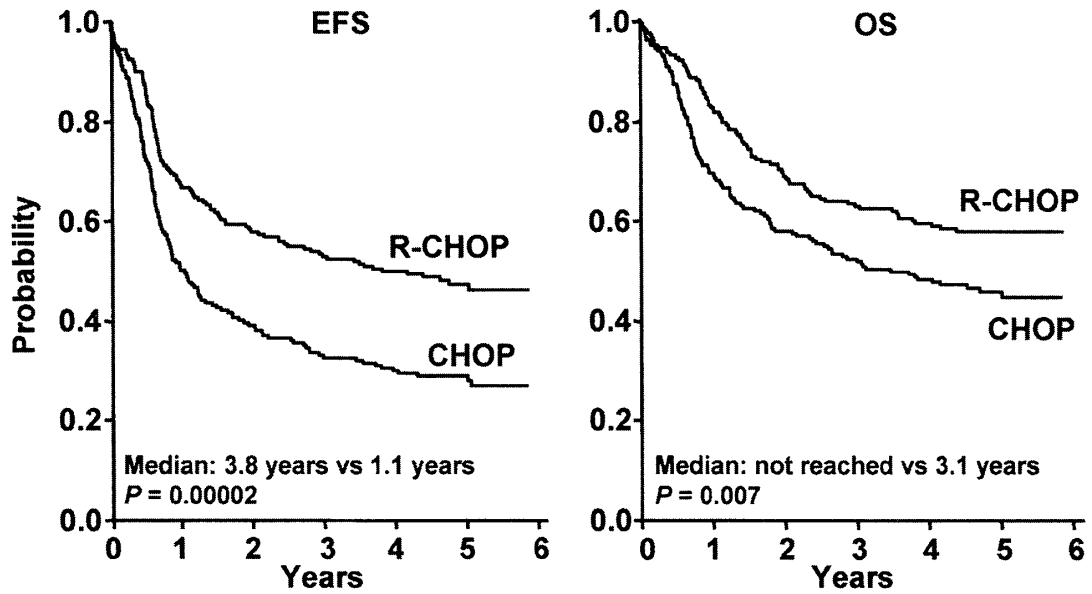
節および左水腎症はさらに改善している. 右腎のう胞は不変である (図3C).

進行期びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 に対する Rituximab の効果

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) は, 全悪性リンパ腫の30~40%を占める最も頻度の高い病型である. 進行期DLBCLに対するSWOGのランダム化比較試験において, 第一世代のCHOP療法が治療強度を高めた第二世代, 第三世代の化学療法と比較して奏効率, 生存率には有意差が認められず, 治療毒性が低いことが1993年に報告されて以来, CHOP療法が標準的治療に位置づけられてきた³⁾.

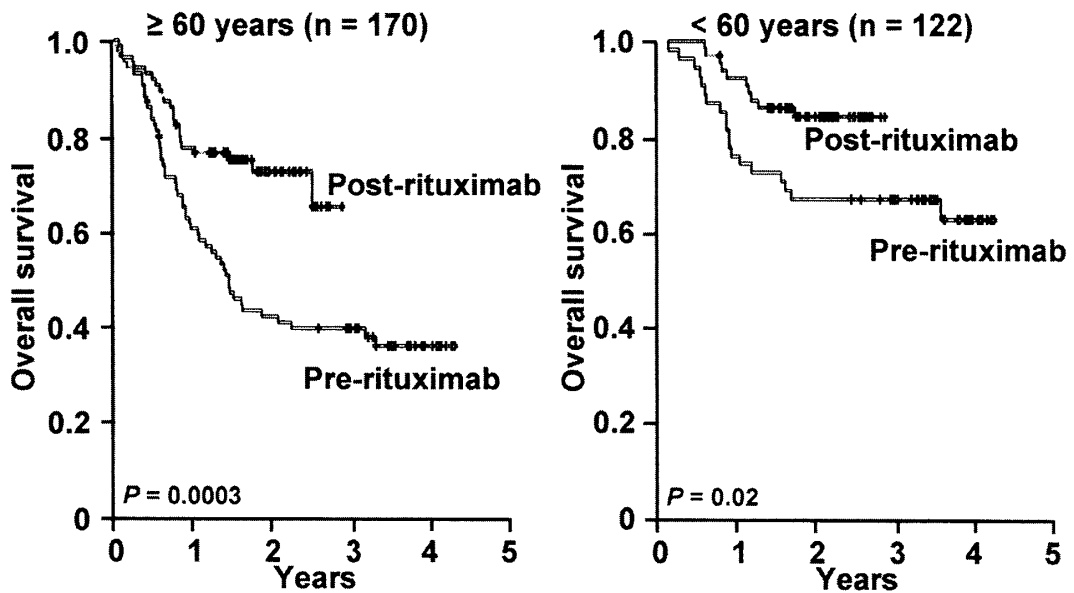
フランスのGELA studyは60~80歳の進行期, 未治療のDLBCL患者399例に対する, CHOP療法とR-CHOP (CHOP + Rituximab) 療法の比較試験である⁴⁾. 5年間観察した結果, R-CHOPが無イベント生存率と全生存率において, CHOPを上回ることを示し (図4), R-CHOP療法がDLBCLの新しい標準的治療として確立された⁵⁾. 高齢者には, 治療強度を高めた化学療法が困難であり, 毒性の少ないrituximabを併用するR-CHOPが予後を改善する治療法として有用であることを示すものである.

British Columbiaの報告は, 進行期DLBCLの全年齢層を対象に, rituximab導入前後各18か月間のCHOP療法とR-CHOP療法の治療成績をレトロスペクティブに比較したものである.



Feugier P, et al. *J Clin Oncol*. 2005; 23:4117-4126.

図4 GELA 98.5study: CHOPとCHOP + rituximabの比較⁵⁾



Sehn LH, et al. *J Clin Oncol* 2005; 23:5027-5033.

図5 びまん性大細胞型B細胞リンパ腫におけるCHOP + rituximabの効果 (British Columbia)⁶⁾

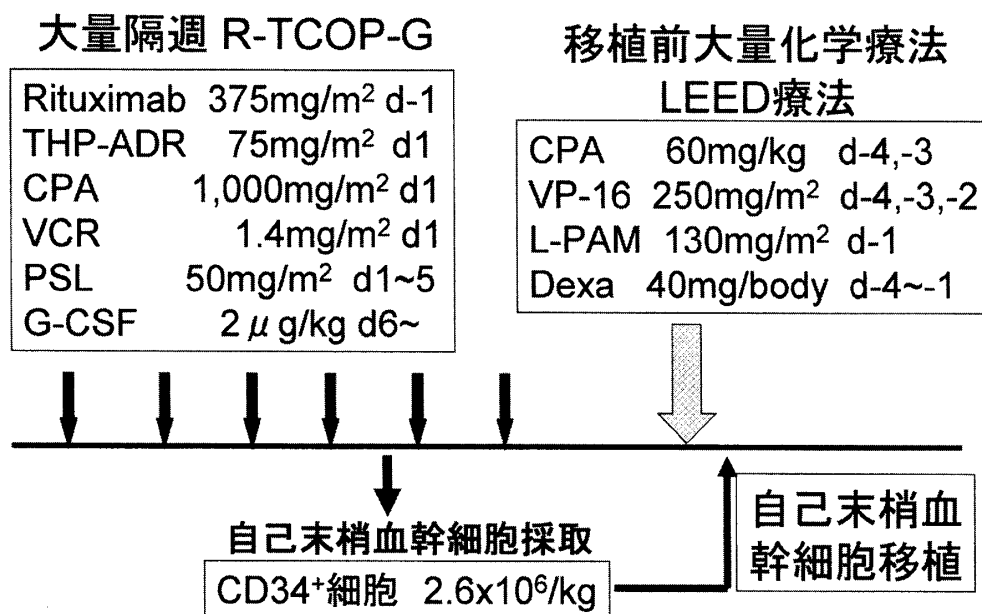


図6 症例2の治療概要

Rituximabの予後改善効果は、高齢者だけでなく、若年者においても有意に認められた(図5)⁶⁾。

新潟悪性リンパ腫研究会における大量隔週 R-T-COP-G療法と症例提示

新潟悪性リンパ腫研究会では、1999年より65歳未満、病期Ⅱ以上の非ホジキンリンパ腫に対して、G-CSFを併用しCHOP療法の治療強度を高めた大量隔週T-COP-G療法を多施設で実施し、良好な成績を報告した⁷⁾。2001年9月から、進行期低悪性度リンパ腫に対してrituximabを併用する大量隔週R-T-COP-G療法を開始し(図6)、さらに保険適用拡大に伴い、低悪性度リンパ腫以外にもrituximabの併用を行っている。治療成績は現在解析中であるが、大量化学療法におけるrituximabの併用効果に興味をもたれるところである。

次に若年進行期ろ胞性リンパ腫でR-T-COP-G療法後、自己末梢血幹細胞移植を施行した症例を提示する。

症例は46歳女性で、2002年3月初診時、両側

頸部、腋窩、鼠径リンパ節腫脹あり、リンパ節生検でろ胞性リンパ腫と診断された。治療を希望せず外来経過観察としたが1年後自己中断し、2004年2月全身リンパ節腫脹が著しくなり、入院となった。入院時高度の肝脾腫、貧血、発熱あり、WBC 59,400/ μ L、リンパ腫細胞が84.5%を占めた。リンパ腫細胞はCD10、CD19、CD20陽性で、染色体分析でろ胞性リンパ腫に特徴的なt(14;18)(q32;q21)を認めた。

病期ⅣB、大量隔週R-T-COP-G療法の適格症例として、前投薬後、rituximab 375mg/m²を25mg/時で開始したところ、1.5時間後悪寒、嘔気、腹痛、収縮期血圧70mmHgに低下あり、直ちに中止した。重度のinfusion reactionとして副腎皮質ステロイド投与、補液を行い、軽快後25mg/時より再開しその後はゆっくり100mg/時まで増量し全量投与可能であった。翌日WBC 6,200/ μ L、リンパ腫細胞7.5%と著明に減少し、rituximabの効果が確認された。2日後より大量T-COP-G療法を施行し、重篤な副作用はみられず、リンパ節腫脹は徐々に縮小した。2回目以降のrituximabの副作用は軽度であった。

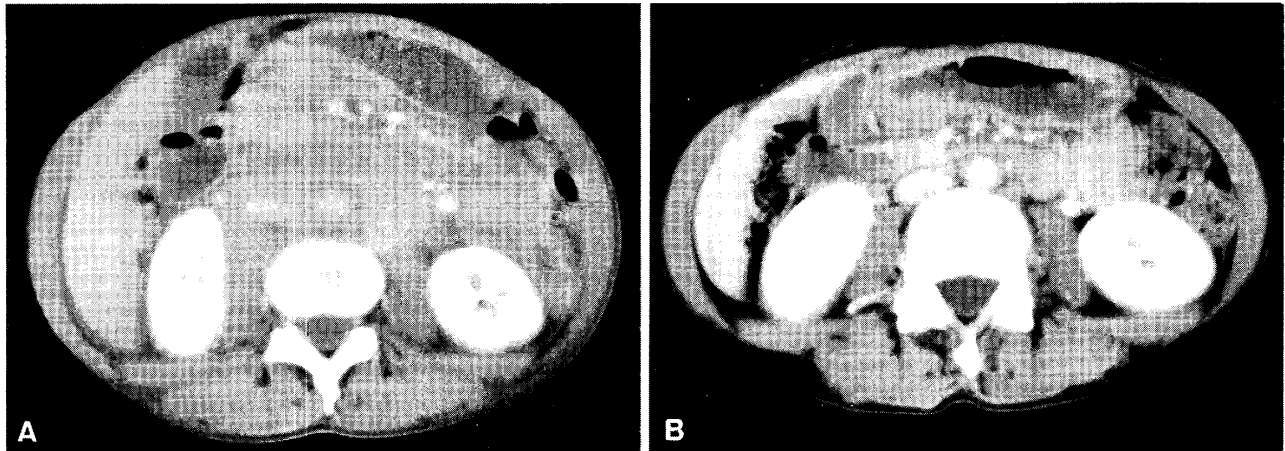


図7 症例2 入院時と自己末梢血幹細胞移植後の腹部CT像

A：入院時 (Feb. 9. 2004)

B：自己末梢血幹細胞移植後 (Jun. 15. 2004) 傍大動脈リンパ節の著明な縮小を認める。

R-T-COP-G 4 サイクル終了後、自己末梢血幹細胞採取を行い、CD34 陽性細胞 $2.6 \times 10^6/\text{kg}$ と十分な幹細胞が採取された。6 サイクル終了後CTにてほぼ完全寛解と診断、移植前大量化学療法としてLEED療法(図6)を施行し、翌日自己末梢血幹細胞移植を施行した。移植前後のCTでは変化はなかったが、入院時と比べてリンパ節腫脹はほぼ消失した(図7)。本症例は2年後、頸部リンパ節に再発し、外来でR-T-COPで寛解後、rituximabによる維持療法を施行中である。

ろ胞性リンパ腫に対する Rituximab 維持療法について

ろ胞性リンパ腫は自己末梢血幹細胞移植を行っても治癒困難な疾患であり、寛解後の再発が問題となる。EORTC20981試験では、初回治療後に再燃したろ胞性リンパ腫を対象に、CHOPまたはR-CHOP療法でPR以上が得られた症例を、2年間のrituximab維持療法群(375mg/m²を3か月ごと)と無治療群に無作為に割り付けた。結果は維持療法群で3年生存率が有意に高く、無進行生存期間も有意に長かった⁸⁾。現在ヨーロッパでろ胞性リンパ腫の初回治療後におけるrituximab維

持療法の有効性を検討する臨床試験が進行中である。

終わりに

Rituximabは、進行期低悪性度B細胞リンパ腫、高齢者DLBCLなど、強力な化学療法に限界があり、必ずしも予後改善に結びつかないタイプのB細胞リンパ腫に対して最も威力を発揮する薬剤である。初回寛解例に対する維持療法の確立が期待される。

RituximabはCD20陽性悪性リンパ腫以外に、モノクローナルIgMを伴う末梢神経障害⁹⁾、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)¹⁰⁾、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)¹¹⁾、慢性関節リウマチ¹²⁾、SLE¹³⁾などさまざまな難治性自己免疫疾患での有効性が報告されている。効果発現機序として自己抗体産生CD20陽性クローンの抑制が推測されているが、TTPでは効果発現はすみやかで、その機序の解明とともに保険適用の拡大が期待される。

文 献

1) Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chambers KS,

- Chinn PC, Leonard JE, Raab R, Newman RA, Hanna N and Anderson DR: Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 83: 435 - 445, 1994.
- 2) Shan D, Ledbetter and Press OW: Apoptosis of malignant human B cells by ligation of CD20 with monoclonal antibodies. *Blood* 91: 1644 - 1652, 1998.
 - 3) Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, Glick JH, Coltman CA and Miller TP: 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.
 - 4) Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, van den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F and Gisselbrecht C: 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.
 - 5) Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Ferme C, Christian B, Lepage E, Tilly H, Morschhauser F, Gaulard P, Salles G, Bosly A, Gisselbrecht C, Reyes F and Coiffier B: 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* 23: 4117 - 4126, 2005.
 - 6) Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Klasa R, MacPherson N, O'Reilly S, Spinelli JJ, Sutherland J, Wilson KS, Gascoyne RD and Connors JM: Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol* 23: 5027 - 5033, 2005.
 - 7) Nikkuni K, Aoki S, Tsukada N, Takizawa J, Takahashi M, Takai K, Sanada M, Nomoto N and Aizawa Y: A phase II multicenter clinical trial of high-dose bi-weekly THP-COP with G-CSF support (HDBW-TCOP (G)) for non-Hodgkin's lymphoma. *ASH* 2001.
 - 8) van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, Jack A, van't Veer M, Vranovsky A, Holte H, van Glabbeke M, Teodorovic I, Rozewicz C and Hagenbeek A: Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 108: 3295 - 3301, 2006.
 - 9) Zivkovic SA: Rituximab in the treatment of peripheral neuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Expert Rev Neurother* 6: 1267 - 1274, 2006.
 - 10) Yomtovian R, Niklinski W, Silver B, Sarode R and Tsai HM: Rituximab for chronic recurring thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review of the literature. *Br J Haematol* 124: 787 - 795, 2004.
 - 11) Stasi R, Pagano A, Stipa E and Amadori S: Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 98: 952 - 957, 2001.
 - 12) Smith KG, Jones RB, Burns SM and Jayne DR: Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: remission, relapse, and re-treatment. *Arthritis Rheum.* 54: 2970 - 2982, 2006.
 - 13) Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Daugados M, Furie RA, Genovese MC, Keystone EC, Loveless JE, Burmester GR, Cravets MW, Hessey EW, Shaw T and Totoritis MC: Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 54: 2793 - 2806, 2006.