

原発性マクログロブリン血症に対する rituximab の治療効果： 当科 4 例での検討

尾崎 敬治¹⁾ 原 朋子¹⁾ 近藤 絵里¹⁾ 藤野 修²⁾ 後藤 哲也¹⁾

1) 徳島赤十字病院 血液科

2) 藤野内科クリニック

要 旨

原発性マクログロブリン血症に対する rituximab の効果を未治療患者 4 例で検討した。いずれの症例も血清中のモノクローナル IgM の存在と骨髄でのリンパ形質細胞の浸潤を確認し、診断した。Rituximab は標準容量 (375mg/m²) 4 回の単独投与を 2 例、cladribine との併用投与を 2 例に施行した。治療効果は 50% 以上 M 蛋白の減少を認めた partial response は単独投与の 1 例、25% 以上 50% 未満の減少を認めた minor response は単独投与の 1 例と併用投与の 1 例、25% 以上増加を認めた progressive disease が併用投与の 1 例であった。症例ごとに投与方法や期間は異なるものの、rituximab はマクログロブリン血症に対して有効であった。しかし単独投与による治療効果は限定的で効果の持続期間は約 8 ヶ月であった。今後、化学療法との併用や維持療法の検討が望まれる。

キーワード：原発性マクログロブリン血症，rituximab，anti-CD20モノクローナル抗体

はじめに

原発性マクログロブリン血症 (Waldenström's macroglobulinemia: WM) は、単クローン性 IgM を産生する B リンパ球の腫瘍性増殖とその骨髄浸潤を特徴とする疾患である¹⁾。低悪性度リンパ腫に属し、進行は緩徐であるが、貧血や発熱、体重減少、リンパ節腫大、肝脾腫、単クローン性 IgM による過粘稠度症候群や寒冷凝集素症などを合併し、これらの症状が進行した場合に治療を必要とする。

従来からの治療として、アルキル化剤やプリンアナログ^{2), 3)}などの薬剤が使用されてきたが、近年では rituximab 投与が試みられ、その有用性がしめされつつある⁴⁾⁻⁶⁾。今回、当科で経験した 4 例において rituximab の治療効果を検討した。

症 例

症例は 2003 年 12 月より 2007 年 4 月の期間に当科で新たに診断された原発性マクログロブリン血症患者 4 例である。年齢は 63 歳から 74 歳、男性 3 例、女性 1 例である。いずれの症例においても免疫電気泳動により血

清中に単クローン性 IgM を認め、骨髄におけるリンパ形質様細胞の存在を確認し、診断した (表 1)。また、骨髄単核細胞のフローサイトメトリーにより腫瘍細胞の表面抗原が CD20 陽性かつ表面免疫グロブリン IgM (smIgM) 陽性であることを確認した。治療効

表 1 症例の臨床的特徴

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4
年齢性	64F	63M	74M	69M
Performance status (PS)	0	1	1	1
血清粘稠度上昇	+	+	-	+
リンパ節腫大	-	-	+	-
脾腫	-	-	-	+
Hb (g/dl)	9.8	10.8	11.2	9.8
血清 IgM 濃度 (mg/dl)	4470	6280	1779	6099
免疫グロブリン軽鎖	κ	κ	κ	κ
血清アルブミン (g/dl)	4.3	3.7	4.1	2.7
β2-ミクログロブリン (μg/ml)	ND	2.6	1.8	4.0
骨髄中の単クローン性 B 細胞 (%) [*]	ND	14.9	39.7	10.6

^{*}フローサイトメトリーでの細胞表面 CD20, IgM 陽性細胞の検出による。ND は not done の略。

果は Dimopoulos⁷⁾らの基準に準じて判定した。

症例1：64歳女性。1996年より全身性エリテマトーデス（Systemic lupus erythematosus:SLE）にて通院し、ステロイド少量投与による維持療法により安定した状態であった。2003年12月に鼻出血を頻回にきたし、貧血が進行、Raynaud 症状、手指のこわばりが増強した。血清免疫電気泳動で IgM-κ 型 M 蛋白を認め、血清 IgM 値は4,470mg/dl と高値で、血清粘稠度の上昇がみられた。過粘稠度症候群に対して血漿交換を行ったが、IgM の低下は一時的で臨床症状の改善はみられなかった。このため rituximab 600mg 週1回計4回の投与を施行したところ、Raynaud 症状や手指のこわばりが改善し、IgM は約5ヶ月の経過で1,295 mg/dl まで低下した。徐々に貧血の改善も認められた。Partial response (PR) の臨床効果であった。IgM 値はその後、緩徐な上昇傾向をしめし、2004年10月には3,180mg/dl まで増加した。貧血も再度増悪したため、rituximab 600mg をさらに4回投与した。これにより IgM 値は797mg/dl まで低下し、Hb の回復も得られた。以降の経過においても、同様の再燃を繰り返したため、2005年9月および2006年11月にも再投与を行った（図1）。

症例2：63歳男性。2003年9月、M 蛋白血症を指摘されたが、無症状で、リンパ節腫脹や肝脾腫はみられなかった。血清 IgM 濃度3,042mg/dl、IgM-κ 型 M 蛋白で、骨髄では成熟リンパ球様細胞が増加しており、フローサイトメトリーで CD19、20、smIgM-κ 陽性の B 細胞集団を認めた。経過観察中に IgM 値は緩徐に上昇し、貧血が進行した。2006年5月に IgM は6,280mg/dl まで上昇した。Rituximab 600mg 計4回投与を行い、IgM 値は3,470mg/dl まで低下した。Minor response (MR) の治療効果であった（図2）。

症例3：74歳男性。2006年3月、IgM-κ 型 M 蛋白血症を指摘された。自覚症状は特に認めなかった。血清 IgM 濃度1,791mg/dl、骨髄中に成熟リンパ球様細胞の増多を認め、CD19、20、smIgM、D、-κ 陽性であった（図3A）。胸腹部 CT 検査で傍大動脈領域にリンパ節腫脹を認めた。徐々に貧血が進行し、2006年5月に白血球数は21,170/μl まで増加、末梢血中に腫瘍細胞と思われる異常リンパ球が出現し、CD20、smIgM 陽性であった。可溶性 IL-2 レセプター値（sIL-2R）は急激に5,280U/ml にまで上昇した。Cladribine 6mg 5日間先行投与後に rituximab 600mg を計4

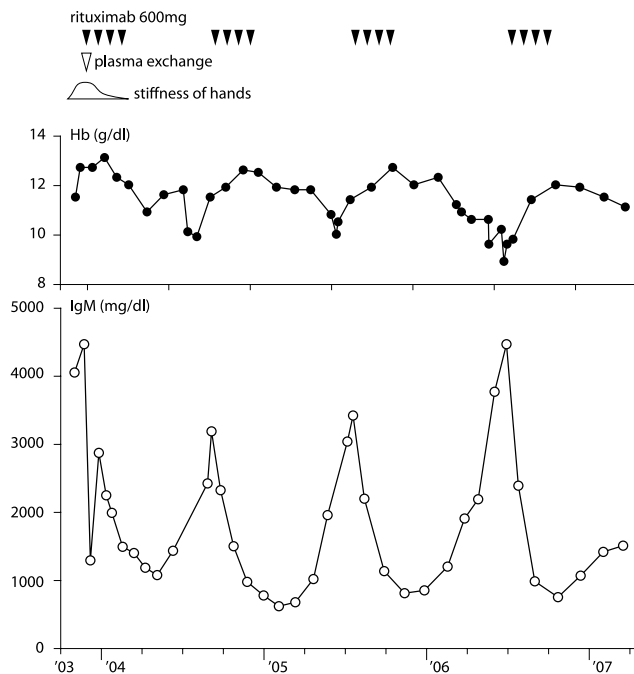


図1 症例1の臨床経過

Rituximab 投与により血清 IgM 値は50%以上低下し、関節のこわばりも軽減した。約8ヶ月後に症状は再燃し、IgM 値の再上昇がみられたため、繰り返し4コースの投与を行った。

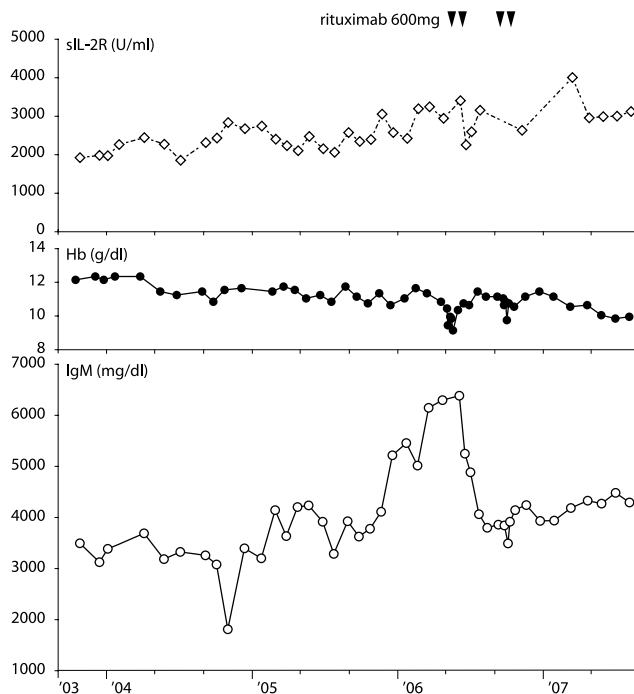


図2 症例2の臨床経過

経過観察中に IgM が上昇し、貧血が増悪した。Rituximab 投与により、IgM の減少がみられた。

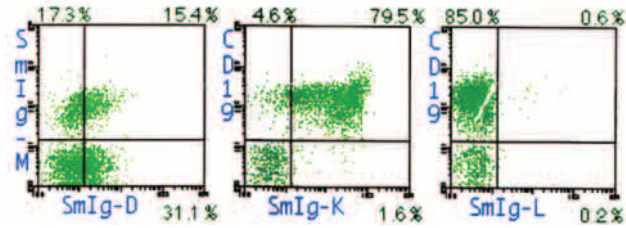
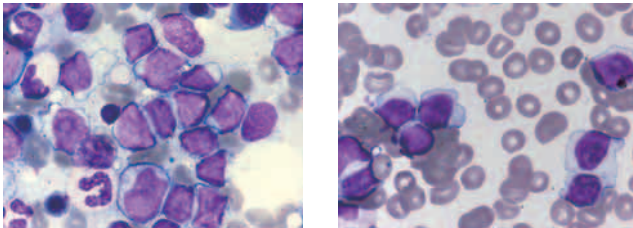


図 3 A 症例 3 の骨髄所見

骨髄中に成熟リンパ球様細胞の増多を認めた。
CD19, 20, smIg M, D-κ 陽性の B 細胞と考えられた。

回投与し、末梢血の異常リンパ球は消失し、白血球数は正常化した。IgM 値は3ヶ月後に924mg/dlまで低下した。sIL-2R 値は治療前のレベルまで下がり、貧血も改善した。2007年1月にsIL-2R 値が再度上昇傾向をしめたため、rituximab を再投与し、経過観察している (図 3 B)。

症例 4 : 69歳男性。2007年4月、腹部大動脈瘤術後の経過観察中に、全身倦怠、下腿浮腫を認めた。網膜静脈の拡張および蛇行、脾腫、IgM-κ 型 M 蛋白血症を認めた。血清 IgM 濃度6,099mg/dl で、貧血が進行した。Rituximab 600mg を4回投与したが、IgM 値は増加を続けた。引き続き6月に cladribine 7.2mg を5日間投与したが、IgM はさらに増加傾向をしめし、progressive disease (PD) の治療効果であった。7月にメルファラン・プレドニン (MP) 内服療法を追加し、IgM の低下と貧血の改善が得られた (図 4)。

考 察

これらの症例はいずれも未治療で経過観察中に腫瘍の進行による貧血の増悪や IgM の上昇を認め、治療を開始した。治療効果は症例 1 では PR, 症例 2, 3 では MR, 症例 4 は PD であった (表 2)。

症例 1, 2 は rituximab 単独投与例である。症例 1 では約4年間の経過を観察し、rituximab 投与により徐々に IgM が低下して貧血が改善したのちに、IgM

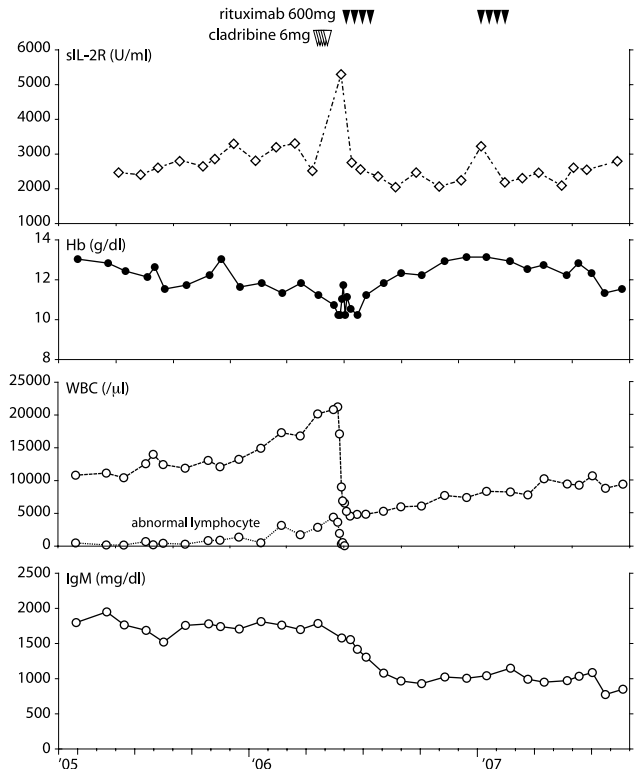


図 3 B 症例 3 の臨床経過

経過中に CD20, smIgM 陽性の腫瘍細胞と思われる異常リンパ球が末梢血中出现し、急激な可溶性 IL-2 受容体の上昇が認められた。Cladribine および rituximab 投与により末梢血所見の改善、IgM 低下を認めた。

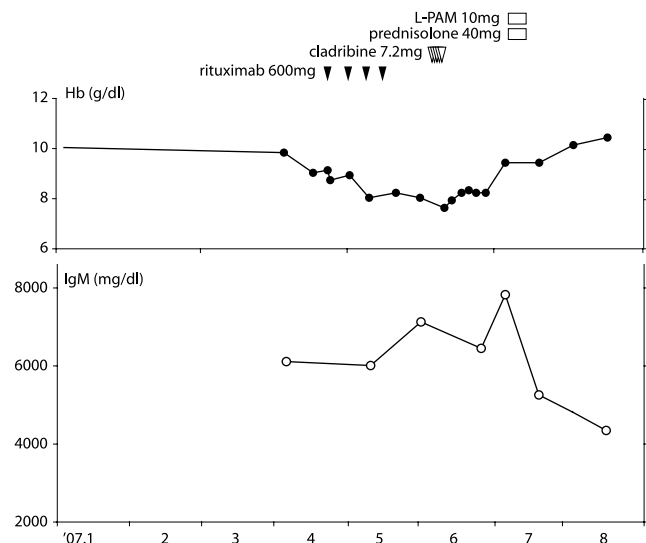


図 4 症例 4 の臨床経過

Rituximab 単独投与を行った後に、cladribine を投与したが、IgM はさらに増加し、貧血も進行した。MP 療法の追加により改善が得られた。

表2 治療効果

	症例1	症例2	症例3	症例4
治療の内容	R	R	R+2CdA	R+2CdA
治療効果				
M蛋白減少の程度からみた治療効果	PR	MR	MR	PD
貧血の改善	あり	あり	あり	なし
その他の効果	手のこわばりが 軽快		末梢血中の 腫瘍細胞が消失	
以後の治療	反復投与	経過観察	経過観察	MP療法を追加

R, rituximab ; 2CdA, cladribine ; PR, partial response ; MR, minor response ; PD, progressive disease

が再び増加し、8～12ヶ月後に治療前のレベルに戻る経過が観察された。以後も同様の経過をとり、再燃を繰り返したが、rituximab投与により再度にわたり安定した状態を維持することが可能であったことは注目すべき点と思われた。

症例3, 4はrituximabに化学療法を併用した症例である。症例3では末梢血に腫瘍細胞と思われるB細胞の著明な増多を認めたことより、症例4ではIgM値が6,000mg/dlを超える高値であったことにより、rituximabにcladribineを併用した治療を行った。症例3の治療効果はMRであったが、腫瘍細胞の末梢血からの消失と病勢の安定が得られた。症例4ではrituximabとcladribineを投与した後もIgM値が増加したため、MP療法を追加した。Rituximab投与後にみられるIgMの一過性の上昇^{1),7)}の可能性も考えられたが、本例では早急に病勢のコントロールをする必要があり、化学療法を併用した。

Dimopoulosらは27例のWM患者にrituximab投与を行い、部分寛解率44%、median time to responseは3.3ヶ月、median time to progressionは16ヶ月で⁴⁾、M蛋白が多い症例では反応不良であったと報告している^{5),6)}。その他の報告も含めるとrituximab単独療法でcomplete response (CR)が得られることは少なく、PRの治療効果が30～50%と考えられる^{1),4),5)}。さらに治療成績を向上するためにプリンアナログとの併用療法^{1),2),5)}やR-CHOP療法⁸⁾、自家末梢血幹細胞移植⁹⁾を念頭に置いたDRC療法⁷⁾などが試みられている。これらの化学療法とrituximabの併用は、今後さらに検討されるべきと思われる。一方、症例1のようにrituximab単剤で臨床的に安定した状態を年余にわたって維持できる例もあることから、rituximabに

よる維持療法の有用性と最適な投与法を検討することも必要と考えられる。

WMにおいては進行の緩慢な症例や急速な増悪傾向をしめす症例など、臨床症状や経過には症例ごとの差異が存在しており、実際の臨床においては、個々の患者の状態に応じた治療法の選択が望ましい¹⁰⁾。これらに関連する予後因子を明らかにし、リスクに応じた治療法を行うことが今後の課題と思われる。

文 献

- 1) Dimopoulos MA, Kyle RA, Anagnostopoulos A et al: Diagnosis and management of Waldenström's macroglobulinemia. J Clin Oncol 23: 1564-1577, 2005
- 2) Weber DM, Dimopoulos MA, Delasalle K et al: 2-Chlorodeoxyadenosine alone and in combination for previously untreated Waldenström's macroglobulinemia. Semin Oncol 30: 243-247, 2003
- 3) Dimopoulos MA, Hamilos G, Efstathiou E et al: Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with the combination of fludarabine and cyclophosphamide. Leuk Lymphoma 44: 993-996, 2003
- 4) Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A et al: Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with rituximab. J Clin Oncol 20: 2327-2333, 2002
- 5) Dimopoulos MA, Alexanian R, Gika D et al: Treatment of Waldenström's macroglobuline-

- mia with rituximab: prognostic factors for response and progression. *Leuk Lymphoma* 45 : 2057–2061, 2004
- 6) Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Zervas C et al: Predictive factors for response to rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma* 5 : 270–272, 2005
- 7) Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsonis MC et al: Primary treatment of Waldenström's macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 25 : 3344–3349, 2007
- 8) Treon SP, Hunter Z, Branagan AR: CHOP plus rituximab therapy in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma* 5 : 273–277, 2005
- 9) Anagnostopoulos A, Hari PN, Pérez WS et al: Autologous or allogeneic stem cell transplantation in patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 12 : 845–854, 2006
- 10) Treon SP, Gertz MA, Dimopoulos M et al: Update on treatment recommendations from the Third international Workshop on Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 107 : 3442–3446, 2006
- 8) Treon SP, Hunter Z, Branagan AR: CHOP plus

Therapeutic efficacy of rituximab in patients with Waldenström's macroglobulinemia: A single institution experience of four cases

Keiji OZAKI¹⁾, Tomoko HARA¹⁾, Eri KONDO¹⁾, Osamu FUJINO²⁾, Tetsuya GOTO¹⁾

1) Division of hematology, Tokushima Red Cross Hospital

2) Fujino Naika Clinic

We report clinical experience of rituximab for four cases of previously untreated Waldenström's macroglobulinemia (WM). All cases were diagnosed by the presence of monoclonal IgM in the serum and bone marrow infiltration of lymphoplasmacytoid cells. Rituximab were administered at standard dose (375mg/m²) once a week for 4 weeks in two cases, in combination with cladribine in two cases. Clinical response was as follows: partial response defined as a 50% reduction of serum monoclonal protein was achieved in one patient, minor response (25% but less than 50% reduction) in two patients, progressive disease (25% increase) in one patient. Although these patients were not treated in prospective study, it is suggested that rituximab is an active agent for the treatment of WM. However the time to progression was relatively short, monoclonal IgM was restored to previous level for almost eight months. Further investigation about combination with chemotherapeutic agents and optimal maintenance is required.

Key words: Waldenström's macroglobulinemia, rituximab, anti-CD20 monoclonal antibody

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 14:12–16, 2009
