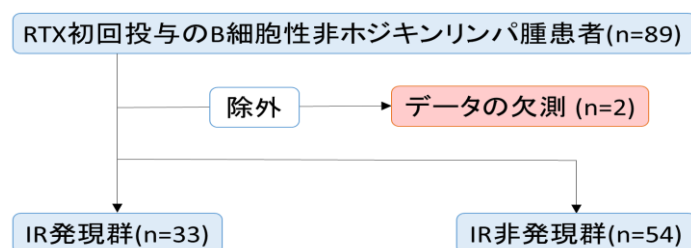


## B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する rituximab 投与による infusion reaction 発現のリスク因子の解析

分子標的薬である rituximab (RTX)は従来の抗がん剤治療よりも副作用が少ないとされていますが、モノクローナル抗体特有の症状である infusion reaction (IR)を高頻度で引き起こします。臨床検査値を対象に IR 発現のリスク因子を探索し、評価している例は少ない。そこで、本研究では、主に臨床検査値を対象として IR 発現のリスク因子について検討しました。

2010年2月から2013年3月の間に岐阜市民病院において初めて RTX を投与した B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者 89 人を対象としました。データの欠測があった 2 人を除外した解析対象患者 87 人のうち、IR 発現群は 33 人(37.9%)、IR 非発現群は 54 人(62.1%)でした。(図 1)

図 1 対象患者の抽出と解析対象数



解析対象患者 87 人の患者背景を表 1 に示します。

表 1 患者背景

	n	Mean±SD (Median)
Total patients	87	
Gender (male/female)	54/33	
Age (years)	87	67.5±13.3 (69)
Height (cm)	87	159.3±9.1 (160.6)
Weight (kg)	87	54.6±10.6 (52.6)
Diagnosis		
Diffuse large B cell lymphoma	51	58.6%
Follicular lymphoma	13	14.9%
Mucosa-Associated Lymphoid Tissue	11	12.6%
Burkitt's lymphoma	1	1.1%
Mantle cell lymphoma	1	1.1%
Lymphoblastic Lymphoma	1	1.1%
B cell lymphoma	5	5.7%
Non-Hodgkin lymphoma	4	4.6%
Multiagent regimen		
R-CHOP <sup>a)</sup>	53	60.9%
R-THP-COP <sup>b)</sup>	21	24.1%
Rituximab only	9	10.3%
R-COP <sup>c)</sup>	1	1.1%
R+CODAX-M/IVAC <sup>d)</sup>	1	1.1%
R+ETP+PSL <sup>e)</sup>	1	1.1%
R+PSL <sup>f)</sup>	1	1.1%

IR 発現群と IR 非発現群における単変量解析の結果を表 2 に示します。IR 発現群と IR 非発現群の間において、sIL-2R>2,000U/mL と Hb<基準下限値 (LSL) で有意な差が認められました。(それぞれ p=0.026、p=0.019)

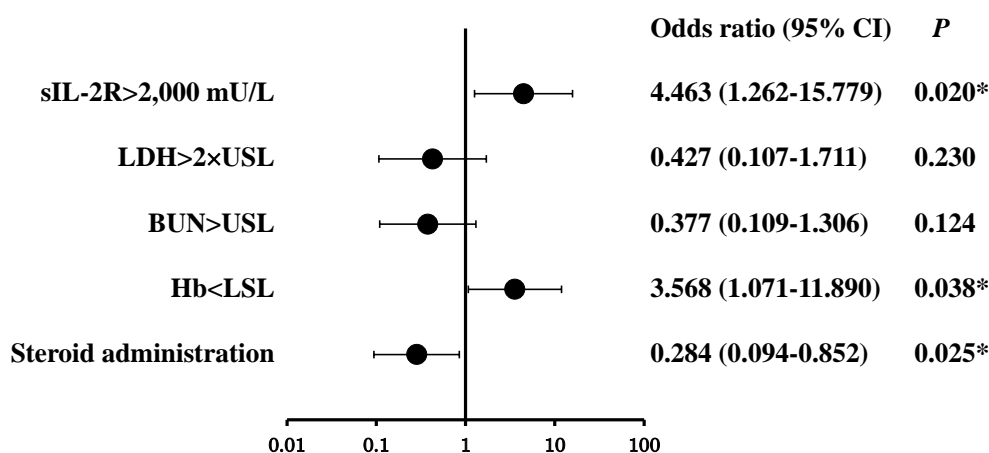
表 2 IR 発現群と IR 非発現群における単変量解析の結果

Total patients (n=87)		Non-IR n=54 (62.1%)	IR n=33 (37.9%)	p value
Gender	male	22 (40.7%)	11 (33.3%)	0.490
Age	≥65 years	36 (66.7%)	21 (63.6%)	0.773
sIL-2R	>2000 U/L	15 (27.8%)	17 (51.5%)	0.026*
AST	>33 U/L	11 (20.4%)	10 (30.3%)	0.293
ALT	>42 U/L (male) >27 U/L (female)	11 (20.4%)	6 (18.2%)	0.803
ALP	>338 U/L	8 (14.8%)	6 (18.2%)	0.678
LDH	>422 U/L	11 (20.4%)	7 (21.2%)	0.925
T-BIL	>1.2 mg/dL	5 (9.3%)	3 (9.1%)	0.979
BUN	>20 mg/dL	14 (25.9%)	5 (15.2%)	0.238
SCr	>1.0 mg/dL (male) >0.8 mg/dL (female)	11 (20.4%)	5 (15.2%)	0.542
WBC	<3.8 ×10 <sup>3</sup> /μL	9 (16.7%)	8 (24.2%)	0.387
Hb	<13.0 g/dL (male) <12.0 g/dL (female)	31 (57.4%)	27 (81.8%)	0.019*
PLT	<14.0 ×10 <sup>4</sup> /μL	12 (22.2%)	9 (27.3%)	0.593
Steroid	premedication	26 (48.1%)	10 (30.3%)	0.101

\*p<0.05

IR の発現を目的変数とし、単変量解析で p<0.25 の変数である sIL-2R>2000U/mL、Hb<基準下限値、BUN>基準上限値、ステロイド投与、安田らの論文で IR 発現との関連性が指摘されている LDH>基準上限値 2 倍を独立変数とし、多変量ロジスティック回帰分析を行いました。その結果を図 2 に示します。sIL-2R>2,000U/mL[オッズ比(OR); 4.463、95%信頼区間(CI); 1.262-15.779、p=0.020]、Hb<基準下限値[OR; 3.568、95%CI; 1.071-11.890、p=0.038]、ステロイド投与[OR; 0.284、95%CI; 0.094-0.852、p=0.025]において有意な差が認められました。

図 2 多重ロジスティック回帰分析の結果



以上より、sIL-2R>2,000mU/L、Hb>基準下限値は、B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対

する RTX 投与による IR 発現のリスク因子であり、ステロイド投与が RTX 投与による IR 発現の抑制因子であることが明らかとなりました。

【発表論文】

安田昌宏，館知也，梅田道，臼井一将，長屋雄大，大澤友裕，市橋厚司，後藤英子，笠原千嗣，高橋健，寺町ひとみ，後藤千寿，Rituximab 初回投与時における Infusion Reaction 発現時に影響を与える因子の解明，癌と化学療法，41，975-979，2014.

Tomoya Tachi, Masahiro Yasuda, Kazumasa Usui, Katsuhiko Nagaya, Tomohiro Osawa, Atsuhiko Ichihashi, Yoshihiro Noguchi, Hideko Goto, Senji Kasahara, Takeshi Takahashi, Chitoshi Goto, Hitomi Teramachi, Risk factors for developing infusion reaction after rituximab administration in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma, Pharmazie, 70, 674-677, 2015.