クラドリビン抵抗性ヘアリー細胞白血病に対して リツキシマブを投与した 1 例

社会保険小倉記念病院血液内科

大中 貴史 小住奈津子 米澤 昭仁 今田 和典

概要 症例は 82 歳，男性．2003 年にヘアリー細胞白血病（HCL）と診断．クラドリビン（2CdA）による治療を 5 コース実施するも効果は一過性であった．治療抵抗性 HCL に対して，腫瘍細胞が著増していたため 2CdA による cytoreduction の後，リツキシマブを投与した．軽度の infusion reaction（IR）を認めたが，腫瘍細胞は著明に抑制され脾腫も改善し，同治療の治療抵抗性 HCL に対する有効性が示唆された．

〔日内会誌 98：1987～1989，2009〕

Key words：ヘアリー細胞白血病，クラドリビン，リツキシマブ

症 例

患者：82 歳，男性．**主訴**：全身倦怠感，皮下出血斑．**既往歴・家族歴**：特記事項なし．**現病歴**：2003 年に発症した HCL（hairy cell leukemia）．自覚症状見られず，貧血や血小板減少の進行も認めなかったため経過観察とされていた．しかし，2006 年 1 月より白血球の増加とともに，貧血，血小板減少が出現．肝脾腫も 3 横指認め，2006 年 6 月より HCL に対して 2CdA 単剤での治療（0.14 mg/kg×5 日間）を開始した．治療後速やかに白血病細胞が減少するも，効果は一過性でしばらくすると白血球が増加傾向となり，3～5 カ月毎に同治療を計 5 コース繰り返した（図 1）．2008 年 3 月に白血球 131,700/μl まで上昇し治療方針を再検討する目的にて入院となった．**現症**：眼瞼結膜は重度の貧血を認め，肝を 3 横指，脾を 4 横指触知した．末梢血検査で，Hb 8.2 g/dl，Plt 2.1 万/μl と血球減少を認め，白血球分画では異常リンパ球を 98.5% 認めた．同細胞

は自然乾燥標本で辺縁に毛様の突起を認め（図 2），細胞表面マーカー解析で CD11c（91.2%）CD19（98.1%），CD20（98.3%），CD22（98.1%），CD103（66.1%），FMC-7（97.7%），表面免疫グロブリン λ が陽性であった．

治療経過

HCL が 2CdA に耐性となっていると考えリツキシマブの投与を検討したが，白血球が著増していたため IR（infusion reaction）のリスクを考慮し，2CdA 投与による cytoreduction を実施した後，リツキシマブの投与を行った．治療開始前の白血球数は 131,700/μl であったが，2CdA の投与にて投与後 14 日目には 13,100/μl まで低下し，この時点でリツキシマブ 375 mg/m² を投与した．治療直後，発熱とともに SpO₂ の低下を認めた．リツキシマブに伴う IR と診断し，リツキシマブ投与速度を下げ，メチルプレドニゾロンの投与を実施したところ，速やかに症状は改善した．その後，リツキシマブを 1 週間ごとに計 3 回投

〔第 283 回九州地方会（2008/11/16）推薦〕〔受稿 2009/03/12，採用 2009/03/22〕

Successful treatment of refractory hairy cell leukemia with rituximab.

Takashi Onaka, Natsuko Ozumi, Akihito Yonezawa and Kazunori Imada : Department of Hematology, Kokura Memorial Hospital, Kitakyushu.

図 1. クラドリビン単剤 5 コース目とクラドリビン+リツキシマブ投与での治療経過

図 2. 末梢血白血病細胞 自然乾燥標本

与したところ、肝脾腫は触知しなくなり、末梢血中の白血病細胞はほぼ消失し抗腫瘍効果は持続した。なお、リツキシマブのIRについては2回目投与以降には認められなかった(図1)。

考 察

HCLは、細胞に突起を有する白血病細胞が末梢血に出現し、脾臓、骨髄に浸潤傾向を有するB細胞性腫瘍である^{1,2)}。同疾患に対する治療法としてインターフェロンやデオキシコルホマイシンなどの投与が行われるも、十分な治療成績が

得られなかった。Esteyらにより 2CdA単剤投与が約 80% の完全寛解率を有することが報告³⁾されて以来、2CdAが本疾患の第一選択薬に位置づけられている。その後、2CdA投与後、およそ 20~30% の症例に再発が認められることが報告され⁴⁾、2CdA単剤での治療の限界が示された。一方Ginaldiらは他の慢性リンパ性白血病 (CLL) と比較してHCLにCD20が高発現することを報告し⁵⁾、HCLに対するリツキシマブ治療の可能性が示唆された。実際、Thomasらは再発難治性HCLに対してリツキシマブ単剤を投与して、80% の奏効率と 53% の寛解率の高い治療効果を示したが、頻度の高い副作用としてIRを報告した⁶⁾。悪性リンパ腫におけるIRの発症危険因子として白血化、著明な脾腫などが知られており、HCLでIRの危険性を下げるためにはリツキシマブ投与前に十分にcytoreductionを図る必要がある。最近、2CdA投与後にリツキシマブを投与することで、高い有効性と安全性が示された報告が散見され^{7,8)}、本症例においても2CdAを投与して白血病細胞を減らした後にリツキシマブ治療を行った。結果

的にはIRが出現したが制御可能なレベルであり、その後十分に病勢をコントロールできたことを考慮すると、本治療法は再発難治性HCLに対する治療戦略として有望であると考えられた。

文 献

- 1) Bouroncle BA, et al: Leukemic reticuloendotheliosis. *Blood* 13: 609-630, 1958.
- 2) Golomb HM, et al: Hairy cell leukemia: a clinical review based on 71 cases. *Ann Intern Med* 89: 677-683, 1978.
- 3) Estey EH, et al: Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA). *Blood* 79: 882-887, 1992.
- 4) Tallman MS, Zakarija A: Hairy cell leukemia: survival and relapse: long-term follow-up of purine analog-based therapy and approach for relapsed disease. *Transfus Apher Sci* 32: 99-103, 2005.
- 5) Ginaldi L, et al: Levels of expression of CD19 and CD20 in chronic B cell leukemias. *J Clin Pathol* 51: 364-369, 1998.
- 6) Thomas DA, et al: Rituximab in relapsed or refractory hairy cell leukemia. *Blood* 102: 3906-3911, 2003.
- 7) Ravandi F, et al: Eradication of minimal residual disease in hairy cell leukemia. *Blood* 107: 4658-4662, 2006.
- 8) Farina G, et al: Rituximab and 2-chlorodeoxyadenosine in hairy cell leukemia as first line treatment: a faster way to remission. Report of five cases. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 110: Abstract 4721, 2007.

「今月の症例」の投稿について

今月の症例は、地方会で発表された演題の中から、教育的に優れた臨床報告の演題を各支部ごとに推薦を受け、それをさらに日本内科学会雑誌編集委員会で審査し、口演者（連絡責任者）に投稿を勧誘しております。よって、一般投稿は受理していません。