

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 一般社団法人 日本造血細胞移植学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>4 位 (全 14 薬剤 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>リツキシマブ (遺伝子組換え)</p>
	<p>販売名</p>	<p>リツキサン注 10mg/mL</p>
	<p>会社名</p>	<p>全薬工業株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>(選定理由)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>造血細胞移植後の CD20 陽性 EB (Epstein-Barr) ウイルス関連リンパ増殖性疾患</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>小児患者を対象としてリツキシマブ 375 mg/m² を週 1 回、4 週間投与する。症状により適宜増減するが、投与回数上限は 8 回とする。</p>
	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>Epstein-Barr ウイルス (EBV) は、B 細胞に感染し、ほとんどの</p>	

<p>(該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>人に感染しているウイルスである。細胞性免疫機能が正常であれば特に問題とはならないが、免疫機能が低下する同種造血細胞移植（骨髄移植、末梢血幹細胞移植、臍帯血移植、以下 HSCT と略）後の移植後リンパ増殖性疾患（post-transplantation lymphoproliferative disease または disorder : PTLD）の発症率はそのリスクによって約 1%と報告されており^{参考文献(1)}、発熱などの全身状態症状とともに扁桃や頸部リンパ節の急激な腫大をきたし、全身の多臓器に病変が及び、時に敗血症様の症状を示す。HSCT 後の PTLD の死亡率は 80~90%ともいわれている^{参考文献(2)}。</p> <p>以上より、生命に重大な影響がある疾患（致命的疾患）と考えられる。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>免疫抑制剤投与中の PTLD では免疫抑制剤の減量が検討されるが、HSCT 後では免疫抑制剤の減量によって移植片対宿主病（graft versus host disease, GVHD）の増悪が認められる。EBV 特異的細胞傷害性 T リンパ球（CTL）を補う細胞療法は、限られた施設で研究的治療として行われているのが現状である^{参考文献(2)}。</p> <p>B 細胞性の PTLD に対しては、リツキシマブが有効であると報告されており、癌の代表的なガイドラインである米国における National Comprehensive Cancer Network の臨床診療ガイドラインにおいて、PTLD に対するリツキシマブ単剤又はリツキシマブと化学療法の併用療法が推奨されている^{参考文献(3)}。</p> <p>リツキシマブの標的は B 細胞表面に発現している CD20 抗原であり、作用機序から PTLD に対する国内外の医療環境の相違はないと考えられる。</p> <p>また、PTLD 高リスク患者を対象に、subclinical な段階で EBV 感染細胞の増殖を検出し、侵襲性の小さい介入により PTLD を阻止しようとする試みがなされており、real time PCR によって末梢血 EBV DNA 定量を行い、これが上昇した時点でリツキシマブの先制治療（preemptive therapy, 早期介入治療）を行うことによって PTLD の発症を予防できる可能性がある。</p> <p>以上より、国内において既存の治療法が無い EBV 関連 PTLD に</p>
---	--

	対するリツキシマブの有用性は十分に期待できる。
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
	米国	販売名 (企業名)	RITUXAN [®] (Genentech, Inc.) 参考文献(4)
		効能・効果	承認なし
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	MabThera 100 mg/500mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited) 参考文献(5)
		効能・効果	承認なし
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	MabThera 100 mg/500 mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)
		効能・効果	中央審査方式による承認のため、英国と同様
		用法・用量	中央審査方式による承認のため、英国と同様
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	MabThera 100 mg/500 mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)
		効能・効果	中央審査方式による承認のため、英国と同様
		用法・用量	中央審査方式による承認のため、英国と同様
		備考	
	加国	販売名 (企業名)	RITUXAN [®] (Hoffmann-La Roche Ltd.) 参考文献(6)
		効能・効果	承認なし
		用法・用量	
		備考	
豪州	販売名 (企業名)	MABTHERA [®] (Roche Products Pty Limited) 参考文献(7)	
	効能・効果	承認なし	

	用法・用量										
	備考										
欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等 6 か国での標準的使用内容]	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="762 472 986 517"></td> <td colspan="2" data-bbox="986 472 1394 517"> 欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線) </td> </tr> <tr> <td data-bbox="762 517 986 663"> 米国 </td> <td data-bbox="986 517 1209 663"> ガイドライン名 </td> <td data-bbox="1209 517 1394 663"> National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Non-Hodgkin's Lymphomas Practice Guidelines v3.2011 参考文献(3) </td> </tr> <tr> <td data-bbox="762 663 986 2004"></td> <td data-bbox="986 663 1209 2004"> 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) </td> <td data-bbox="1209 663 1394 2004"> <p>Post-transplantation lymphoproliferative disorders Treatment</p> <p>While guidelines have been published, the optimal treatment for PTLD is not defined due to lack of randomized controlled trials.⁷⁰⁴ Reduction in immunosuppression (RIS) remains the first step in the management of nearly all cases of PTLD. ^{693, 705, 706} The role of antiviral therapy has been controversial since the majority of PTLD are associated with latent EBV. Replicating EBV DNA has been reported in about 40% of EBV-associated lymphoproliferative disorders in immunocompromised patients.⁷⁰⁷ Antiviral drugs targeting EBV replication may be beneficial in this subset of patients with early or polymorphic PTLD.⁷⁰⁸</p> <p><u>Several phase II studies and retrospective analyses have confirmed the efficacy of rituximab monotherapy in the treatment of patients with PTLD.⁷⁰⁹⁻⁷¹⁴ In a prospective multicenter study, rituximab induced responses 44% of patients with an overall survival rate of 67% at one year.⁷⁰⁹ Another prospective multicenter phase II study demonstrated that extended treatment with rituximab induced a high rate of CR in patients with PTLD after solid organ transplantation without increasing toxicity.⁷¹⁵</u></p> </td> </tr> </table>		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	ガイドライン名	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Non-Hodgkin's Lymphomas Practice Guidelines v3.2011 参考文献(3)		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>Post-transplantation lymphoproliferative disorders Treatment</p> <p>While guidelines have been published, the optimal treatment for PTLD is not defined due to lack of randomized controlled trials.⁷⁰⁴ Reduction in immunosuppression (RIS) remains the first step in the management of nearly all cases of PTLD. ^{693, 705, 706} The role of antiviral therapy has been controversial since the majority of PTLD are associated with latent EBV. Replicating EBV DNA has been reported in about 40% of EBV-associated lymphoproliferative disorders in immunocompromised patients.⁷⁰⁷ Antiviral drugs targeting EBV replication may be beneficial in this subset of patients with early or polymorphic PTLD.⁷⁰⁸</p> <p><u>Several phase II studies and retrospective analyses have confirmed the efficacy of rituximab monotherapy in the treatment of patients with PTLD.⁷⁰⁹⁻⁷¹⁴ In a prospective multicenter study, rituximab induced responses 44% of patients with an overall survival rate of 67% at one year.⁷⁰⁹ Another prospective multicenter phase II study demonstrated that extended treatment with rituximab induced a high rate of CR in patients with PTLD after solid organ transplantation without increasing toxicity.⁷¹⁵</u></p>
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)										
米国	ガイドライン名	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Non-Hodgkin's Lymphomas Practice Guidelines v3.2011 参考文献(3)									
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>Post-transplantation lymphoproliferative disorders Treatment</p> <p>While guidelines have been published, the optimal treatment for PTLD is not defined due to lack of randomized controlled trials.⁷⁰⁴ Reduction in immunosuppression (RIS) remains the first step in the management of nearly all cases of PTLD. ^{693, 705, 706} The role of antiviral therapy has been controversial since the majority of PTLD are associated with latent EBV. Replicating EBV DNA has been reported in about 40% of EBV-associated lymphoproliferative disorders in immunocompromised patients.⁷⁰⁷ Antiviral drugs targeting EBV replication may be beneficial in this subset of patients with early or polymorphic PTLD.⁷⁰⁸</p> <p><u>Several phase II studies and retrospective analyses have confirmed the efficacy of rituximab monotherapy in the treatment of patients with PTLD.⁷⁰⁹⁻⁷¹⁴ In a prospective multicenter study, rituximab induced responses 44% of patients with an overall survival rate of 67% at one year.⁷⁰⁹ Another prospective multicenter phase II study demonstrated that extended treatment with rituximab induced a high rate of CR in patients with PTLD after solid organ transplantation without increasing toxicity.⁷¹⁵</u></p>									

		<p><u>In a recent multicenter retrospective analysis, rituximab significantly improved PFS and OS in patients with PTLD.⁷¹¹ With a median follow-up of 40 months, the 3 year PFS and OS rates were 70% and 73% respectively for patients who received rituximab-based therapy as part of initial treatment. The corresponding survival rates were 21% and 33%, respectively, for patients who received initial treatment without rituximab. This study identified hypoalbuminemia, CNS and bone marrow involvement as prognostic indicator for progression and survival. The 3-year PFS rates were 84%, 66% and 7%, respectively for patients with 0, 1 and 2 or more adverse factors. The corresponding 3-year OS rates were 93%, 68% and 11%, respectively.</u></p> <p><u>Athracycline-based chemotherapy with or without rituximab has also been effective in the treatment of patients with PTLD.^{710, 716-720}</u></p> <p><u>In a retrospective analysis, CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and predonisone) induced an overall response rate of 65%, with a median follow-up of 9 years.⁷¹⁸ Median overall and progression-free survivals were 14 and 42 months, respectively. Chemotherapy and RIS, with or without rituximab has also been reported to induce durable complete remission with reduced the risk of graft impairment, when used as first-line treatment.^{721,722}</u></p> <p>Adoptive immunotherapy using autologous or allogeneic EBV-specific cytotoxic T-lymphocytes (EBV-CTL) has been investigated.⁷²³⁻⁷²⁵ In a long-term follow-up study, EBV-CTL therapy was very effective as a prophylaxis or treatment of patients with</p>
--	--	---

		<p>PTLD following HSCT.⁷²⁵ In a recent retrospective analysis, the use of EBV-CTL significantly reduced the risk of death due to EBV-PTLD in HSCT recipients.⁷²⁴ Partially HLA-matched allogeneic EBV-CTL therapy has also been reported to be a safe and effective option for PTLT.^{726,727} However, further studies are needed to confirm these findings.</p> <p>NCCN Recommendations</p> <p>Primary Treatment</p> <p>Treatment options for PTLT depend on the histological subtype and should be individualized. RIS is the primary treatment for patients with early lesions. EBV-positive patients could be treated with ganciclovir.</p> <p><u>For patients with localized polymorphic PTLT, options include surgery, RT or rituximab, whereas chemoimmunotherapy or rituximab is recommended for patients with systemic polymorphic PTLT.</u> Alternatively, this group of patients can be treated with RIS or with ganciclovir, if EBV-positive.</p> <p>RIS or chemoimmunotherapy are recommended for patients with monomorphic PTLT. <u>However, response to RIS is variable and patients should be closely monitored. Patients unable to tolerate chemotherapy could be treated with single agent rituximab.</u></p> <p>Second-line treatment</p> <p>Treatment options are dependent on response to primary treatment and histological subtype. <u>The guidelines recommend continuation of RIS for patients with early lesions achieving complete response to primary treatment, whereas those with persistent or progressive disease should be</u></p>
--	--	---

		<p><u>treated with rituximab.</u> Monitoring viral load with EBV-PCR is recommended for all patients receiving second-line therapy.</p> <p><u>Continuation of RIS and monitoring viral load with EBV-PCR or maintenance rituximab are recommended for patients with polymorphic PTLD achieving complete response to primary treatment.</u></p> <p>Chemoimmunotherapy or EBV-CTL infusion (if EBV-positive) are included as options for patients with persistent or progressive disease.</p> <p>Patients with monomorphic lesions achieving complete response to primary treatment should be managed according to the specific treatment guidelines based on their histology. For patients with persistent or progressive disease, second-line treatment options are dependent on prior therapy. <u>Rituximab or chemoimmunotherapy are options for patients who received RIS as primary treatment, whereas patients who received rituximab alone as initial therapy should be treated with chemoimmunotherapy.</u> EBV-CTL infusion is an option for EBV-positive patients.</p> <p>The guidelines recommended clinical trial as an option for patients with persistent or progressive polymorphic and monomorphic lesions following initial treatment.</p>
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>
		<p>ガイドラインの根拠論文</p> <p>下線が造血細胞移植の症例を含んでいる。 709 Choquet S, Leblond V, Herbrecht R, et al. Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective</p>

			<p>multicenter phase 2 study. Blood. 2006;107(8):3053-3057. ⇒ 後述「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の報告1) 参考文献(8)</p> <p><u>710 Elstrom RL, Andreadis C, Aqui NA, et al. Treatment of PTLD with rituximab or chemotherapy. Am J Transplant. 2006;6(3):569-576.</u> 参考文献(9)</p> <p>711 Evens AM, David KA, Helenowski I, et al. Multicenter analysis of 80 solid organ transplantation recipients with post-transplantation lymphoproliferative disease: outcomes and prognostic factors in the modern era. J Clin Oncol. 2010;28(6):1038-1046. 参考文献(10)</p> <p>712 Jain AB, Marcos A, Pokharna R, et al. Rituximab (chimeric anti-CD20 antibody) for posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation in adults: long-term experience from a single center. Transplantation. 2005;80(12):1692-1698. 参考文献(11)</p> <p><u>713 Milpied N, Vasseur B, Parquet N, et al. Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in post transplant B-lymphoproliferative disorder: a retrospective analysis on 32 patients. Ann Oncol. 2000;11 Suppl 1:113-116.</u> ⇒ 同報告5) 参考文献(12)</p> <p>714 Oertel SH, Verschuuren E, Reinke P, et al. Effect of anti-CD 20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). Am J Transplant. 2005;5(12):2901-2906. 参考文献(13)</p> <p>715 González-Barca E, Domingo-Domenech E, Capote FJ, et al. Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell</p>
--	--	--	---

			<p>post-transplant lymphoproliferative disease. Haematologica. 2007 Nov;92(11):1489-1494. <small>参考文献(14)</small></p> <p>716 Buadi FK, Heyman MR, Gocke CD, et al. Treatment and outcomes of post-transplant lymphoproliferative disease: a single institution study. Am J Hematol. 2007;82(3):208-214. <small>参考文献(15)</small></p> <p>720 Orjuela M, Gross TG, Cheung YK, et al. A pilot study of chemoimmunotherapy (cyclophosphamide, prednisone, and rituximab) in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder following solid organ transplantation. Clin Cancer Res. 2003;9(10 Pt 2):3945S-3952S. ⇒ 同報告 3) <small>参考文献(16)</small></p> <p>722 Trappe R, Hinrichs C, Appel U, et al. Treatment of PTLN with rituximab and CHOP reduces the risk of renal graft impairment after reduction of immunosuppression. Am J Transplant. 2009;9(10):2331-2337. <small>参考文献(17)</small></p>
		<p>備考</p>	<p>添付の「1. NCCN Non-Hodgkin’s Lymphomas Practice Guidelines v3.2011 より PTLN 治療」を参照</p> <p>公的医療保険の適用状況について Medicare</p> <p>(1) Contractor Name: Pinnacle Business Solutions, Inc. (Article ID number: A45248) ICD-9 Codes that are Covered: 238.77 POST-TRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDER (PTLN) <small>参考文献(18)</small></p> <p>(2) Contractor Name: National Government Services, Inc. (Article ID number: A49636) 238.77 POST-TRANSPLANT</p>

			LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDER (PTLD) 参考文献(19)
英国	ガイドライ ン名	不明	
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)		
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)		
	ガイドライ ンの根拠論文		
	備考		Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. Parker A. et al Bri J Haematol 2010 (固形臓器移植のガイドライン、HSCT 対象外) 参考文献(20)
独国	ガイドライ ン名	不明	
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)		
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)		
	ガイドライ ンの根拠論文		
	備考		
仏国	ガイドライ ン名	不明	
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)		
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)		
	ガイドライ ンの根拠論文		

		備考	
	加国	ガイドライ ン名	不明
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	不明
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
備考			

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

2011年8月4日に、PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) におい

て、“PTLD”と“rituximab”の2つのキーワードを用いて検索を行った。その結果、171報の文献が得られた。その中より、Epstein-Barr virus関連の移植後リンパ増殖性疾患に対する治療、及び臨床研究・臨床試験の内容、及び症例報告に関わる文献を選定し、特にHSCT（骨髄移植、末梢血幹細胞移植、臍帯血移植）後PTLD発症の症例があればそれを優先的に選択し、小児患者が対象とされている15報（うち7報は成人患者含む）を得た。なお、造血細胞移植（骨髄移植、末梢血幹細胞移植、臍帯血移植）後のEBV関連PTLDに関する公表文献は限られているため、他の（固形）臓器移植後に発症したEBV関連PTLDに対する治療成績も含めて記す。

<海外における臨床試験等>

1. 前方視的多施設共同試験

1) Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study

参考文献(8)

「B細胞性の移植後リンパ増殖性疾患に対するリツキシマブの有効性と安全性:多施設共同前方視的臨床第2相試験(フランス・ベルギー、多施設共同前方視的臨床試験)」

Choquet S, Leblond V, Herbrecht R, et al. Blood 2006; 107: 3053-3057.

B細胞性移植後リンパ増殖性疾患(B-PTLD)は、稀ではあるが臓器移植に合併する重篤な疾患であり、最善の治療法に関するコンセンサスは得られていない。今回実施した前方視的臨床試験は、固形臓器移植(solid organ transplantation, SOT)後に発症したB-PTLDに対するリツキシマブの有効性と安全性を評価するために計画したPTLDの治療法に関する最初の臨床試験である。

免疫抑制剤の減量療法に反応しない未治療のB-PTLD患者46例が登録され、そのうち43例(平均年齢47.8歳、範囲13-73歳)が解析対象とされ2例が18歳未満であった。リツキシマブは、1回の投与量が375 mg/m²であり、1週間間隔で4回投与された。80日目(day 80)の評価において37例(86%)の患者が生存しており、奏効率は44.2%であった。また、完全寛解(complete response, CR)と未確定完全寛解(unconfirmed complete response, CRu)は12例(28%)であった。80日目(day 80)における有効性に関連する予後因子は、正常LDH値であった(P=.007、オッズ比6.9)。360日目(Day 360)でも68%の患者に効果は継続しており、56%の患者が生存していた。1年時の全生存率は67%であった。

リツキシマブは、PTLDに対して1年間に及ぶ安定した効果を示しており、PTLDに対する有効かつ安全な治療法である。リツキシマブを他の治療法と組み合わせることにより、奏効率及び生存期間の改善が期待できる。

2) Rituximab is Effective Therapy for Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD) not Responding to Reduction in Immunosuppression: a Prospective Trial In Adults and Children

参考文献(22)

「リツキシマブは免疫抑制剤の減量に反応しない移植後リンパ増殖性疾患の効果的な治療剤である。:成人及び小児における臨床試験(米国、前方視的施設共同試験)」
Horwitz SM, Tsai D, Twist C, et al. Proc of ASCO Ann Meet 2001; Abstract 1134.

移植後リンパ増殖性疾患(PTLD)は、臓器移植の普及に伴って、その発生率が増加している。PTLDのおよそ三分の一の患者は、免疫抑制療法を減じることにより完全寛解する。それ以外の患者に対しては、化学療法などが施行されるが、非常に毒性が強く、生存率は50%程度にとどまっている。殆どのPTLDはCD20陽性のB細胞で構成されている。前方視的臨床試験成績は公表されていないが、リツキシマブの

PTLD に対する有効性を示唆する幾つかの成績が公表されている。

今回の我々の前方視的臨床試験においては、免疫抑制剤減量療法が無効（奏効しない状態が最低 4 週継続、又は病状の増悪）の CD20 陽性 PTLD に対するリツキシマブ投与（375 mg/m²×週 1 回 4 回）の有効性を検討した。

被験者は 14 例登録され、年齢中央値は 40 歳（範囲 4 - 65 歳）であった（小児患者数は不明）。被験者の移植片は、心臓 4 例、肺 3 例、肝 3 例、心・肺同時 2 例、腎臓 2 例であった。PTLD の組織型は、monomorphic 11 例、polymorphic 3 例であり、14 例中 11 例が Epstein-Barr ウイルス関連性であった。また、病期は I-II 期 2 例、III-IV 期 12 例であり、全身状態（performance status）が 2 の症例が 6 例であった。LDH は 12 例の被験者で上昇が認められており、13 例には節外病変が認められた。先行の免疫抑制剤減量療法に対する反応の状況は、増悪が 8 例、4 週以上無反応継続が 5 例であった。また、1 例には急性の拒絶反応が認められているため免疫抑制剤の減量ができなかった。リツキシマブに対して 13 例中 8 例が奏効（完全寛解 3 例、部分寛解 5 例）し、全奏効率は 62% であった。13 例中 1 例は 1 ヶ月時点で不変（stable disease, SD）であり、13 例中 4 例は増悪したため、化学療法に移行したが、そのうち 2 例が敗血症により死亡した。14 例中 1 例については現在治療中であるため評価できていない。

追跡期間中央値 10 ヶ月（範囲 1 - 21 ヶ月）の時点で奏効した全 8 例が無病生存しており、全生存率は 86%（12 例/14 例）であった。治療関連死は、肺病変を有する被験者に認められた可逆性の低酸素症、及び小児の被験者 2 例に認められた可逆性の肺浮腫及び末梢性浮腫であった。リツキシマブによる治療中に感染症及び移植片の拒絶は認められなかった。

本前方視的臨床試験の結果、成人及び小児の PTLD に対してリツキシマブ療法は忍容性あり、初期には高い有効性が得られることがわかった。有効性の持続期間を評価するため、長期間の追跡調査が必要とされる。

3) A pilot study of chemoimmunotherapy (cyclophosphamide, prednisone, and rituximab) in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder following solid organ transplantation 参考文献 (16).

「固形臓器移植後リンパ増殖性疾患（PTLD）患者の化学免疫療法（cyclophosphamide、prednisone、rituximab）についてのパイロットスタディ（米国、前方視的多施設共同試験）」

Orjuela M, Gross TG, Cheung YK, et al. Clin Cancer Res. 2003; 9(10 Pt 2): 3945S-3952S.

目的： 固形臓器移植後に発生した移植後リンパ増殖性疾患（PTLD）に対するシクロホスファミド/プレドニゾン（Cy/Pred）療法は、80%を超える完全寛解率を示しているが、2 年無イベント生存率は 58%に過ぎなかった。一方、免疫療法（リツキシマブ）の奏効率は僅か 46%であり、54%の症例が再発又は増悪している。本臨床研究では Cy/Pred にリツキシマブを併用する治療法につき検討した。

デザイン： 患者には、シクロホスファミド（各コースの day 1 に 600 mg/m²）とプレドニゾン（1 mg/kg を 12 時間毎に 10 回投与）の併用療法を、3 週間毎に 2~6 コース施行した。最初の 2 コースにはリツキシマブ（1 回 375 mg/m²、静注）を 1 週間間隔で 4 ~ 6 回上乗せ投与した。有効性を確認するための画像診断は 2 ヶ月毎に実施した。

結果： 6 例の PTLD 患者（2 例は劇症）を評価した。年齢範囲は 4 - 23 歳、男性 3 女性 3 例であった（小児は、4 歳が 2 例、16 歳が 1 例、18 歳が 1 例）。移植臓器は心臓と肝臓及び腎臓で各 2 例であった。PTLD 発症までの期間中央値は 39 ヶ月（範囲: 10 - 144 ヶ月）であり、患者 3 例の PTLD が polyclonal 型であった。全例の CD20 が陽性であり、6 例中 5 例（83%）は EBV 陽性であった。

全奏効率は100%（完全寛解5例、部分寛解1例）であり、完全寛解した5例には、追跡期間中央値は12.5ヶ月（範囲：4-29ヶ月）時点で、病変が認められていない。部分寛解した1例には病変の増悪が認められ、劇症の疾患を呈して死亡している。全生存例の移植片が機能している。Grade 3-4の毒性は出現しておらず、感染も認められていない。

結論：本予備的試験の結果は、Cy/Pred療法にリツキシマブを上乗せする治療法が忍容性に優れ、固形臓器移植後に発生したPTLDに対する有効性を示唆している。長期間追跡する前方視的大規模試験により本パイロット試験の成績を確認する必要がある。

4) Prevention of Epstein-Barr virus-lymphoproliferative disease by molecular monitoring and preemptive rituximab in high-risk patients after allogeneic stem cell transplantation 参考文献(23)

「同種造血幹細胞移植後に発生する Epstein-Barr ウイルス関連性リンパ増殖性疾患の分子学的モニタリング及びハイリスク患者に対するリツキシマブによる先制治療 (preemptive-rituximab) (米国、前方視的多施設共同試験)」

van Esser JWJ, Niesters HGM, van der Holt B, et al. Blood 2002; 99: 4364-4369.

同種造血幹細胞移植 (allo-SCT) を受けた後、免疫抑制剤の使用により T 細胞減少状態 (TCD) に陥っているレシピエントには、Epstein-Barr ウイルス (EBV) の再活性化が認められることがあり、その再活性化が、EBV-DNA 定量値として 1,000 genome equivalents/milliliter (geq/mL) を超える状態にある場合は、EBV 関連性のリンパ増殖性疾患 (EBV-LPD) を発症する可能性の高い EBV-LPD ハイリスク患者といえる。

今回、我々は、リツキシマブによる先制治療 (preemptive therapy) が、EBV-LPD 発症を予防するかどうか、LPD による死亡を減らすかどうか、更に、ハイリスク患者の EBV 再活性化を鎮静することができるかどうか等について検討した。49 例 (年齢中央値 38 歳、範囲 16-56 歳) の T 細胞減少-同種造血幹細胞レシピエントについて、定量的リアルタイム PCR (real-time polymerase chain reaction) により、再活性化が 1,000 geq/mL 以上になっているかどうかについて 1 週間間隔で前方視的に検査した。

リツキシマブによる先制治療は、375 mg/m² の 1 回投与とし、EBV 再活性化が 1,000 geq/mL 以上になった場合に投与した。結果は、同一のインターバルで EBV 再活性化を検査している症例を後方視的に調べ、それをヒストリカルコントロールとして比較した。

前方視的検査により EBV 再活性化が 1,000 geq/mL 以上になっている患者は 17 例であり、リツキシマブによる先制治療を受けた症例は 15 例であった。Allo-SCT から先制治療実施までの期間中央値は 113 日 (範囲 41 - 202 日) であった。EBV-DNA が血漿から除去され、EBV-LPD の発症を予防することができた場合を完全反応 (CR) と定義すると、14 例の患者が中央値として 8 日後 (範囲 1 - 46 日) に CR に達した。患者 1 例がリツキシマブによる先制治療にも拘わらず EBV-PTLD を発症したが、リツキシマブを 2 回投与しドナーのリンパ球を輸注することにより CR に到達した。2 例の患者はリツキシマブによる先制治療を開始する前に EBV-PTLD を発症したが、リツキシマブの 2 回投与により CR に到達した。

EBV-DNA 1,000 geq/mL 以上を検出した 6 ヶ月後に、この前方視的検討成績をヒストリカルコントロールの成績 (後方視的に調査したハイリスク患者のデータ) と比較すると、EBV-LPD の発生率の低下 (18%±9% 対 49%±11%) と LPD 関連死の防止 (0% 対 26%±10%、P=0.04) が認められた。

EBV 再活性化を頻繁かつ定量的にモニターし、リツキシマブによる先制治療を施行することは EBV-LPD ハイリスク患者の予後を改善する。

2a. 後方視的多施設共同調査

5) Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in post transplant B-lymphoproliferative disorder: A retrospective analysis on 32 patients 参考文献(12).

「ヒト化抗 CD20 モノクローナル抗体 (リツキシマブ) の移植後 B 細胞性リンパ増殖性疾患:32 症例の回顧的解析 (フランス、後方視的多施設共同調査)」

Milpied N, Vasseur B, Parquet N, et al. Ann Oncol 2000; 11(suppl): S113-S116.

背景: B 細胞性リンパ増殖性疾患 (B-lymphoproliferative post-transplant disorder, BLPD) は臓器移植及び骨髄移植に伴う重篤な合併症である。免疫療法の軽減や局所病巣の外科的処置によって一部の BLPD は治癒する。化学療法や抗ウイルス剤投与による治療には毒性が伴い、有効性は限定的である。ドナー T 細胞の輸注による 養子免疫療法 (adoptive immunotherapy) は有望ではあるが、現時点では骨髄移植の場合のみ容易に適用できる方法である。

以下ヒト化抗 CD20 モノクローナル抗体リツキシマブ (rituximab-MABTHERA®, Roche) の活性についての、Chu Hotel-Dieu などフランスの 14 施設における使用成績の調査結果を示す。

患者と方法: 1997 年 11 月から 1998 年 9 月までの間、32 例の患者が BLPD と診断された。26 例は固形臓器移植を受けた患者 (肝 8 例、腎 8 例、心 4 例、肺 3 例、心肺 1 例、腎臓 1 例、肝腎 1 例) であり、6 例は骨髄移植を受けた患者であった。

年齢中央値は 34 歳 (範囲 3 - 67 歳) であり (小児患者数不明)、移植から腫瘍発生までの期間の中央値は 5 ヶ月 (範囲 1 - 156 ヶ月) であった。臓器移植を受けた患者の腫瘍は、polymorphic 型が 10 例で monomorphic 型が 15 例であった。骨髄移植を受けた 6 例中 4 例は、EBV ロード、発熱、リンパ節肥大の上昇が認められたため、病理組織型が記述されていなかった。腫瘍は試験を行っていた 26 例中の 22 例が EBV 関連性であった。リツキシマブは 30 例において初回治療法 (first-line therapy) として使用され、そのうち 27 例は免疫抑制療法を減じた後で使用されていた。また、2 例には化学療法が失敗した後の救援療法 (salvage therapy) として使用されていた。BLPD の診断からリツキシマブ投与開始までの期間中央値は 14 日 (範囲 1 - 110 日) であった。リツキシマブの投与量は 375 mg/m² であり、2 例の患者が 8 回投与、26 例の患者が 4 回投与、1 例の患者が 1 回投与、3 例の患者が 2 回投与であった。

結果: リツキシマブの忍容性は良好であった。全奏効率は 69% であり、20 例が完全寛解、2 例が部分寛解であった。固形臓器の移植においては、有効率が 65% であった (完全寛解 15 例、部分寛解 2 例) が、骨髄移植においては、83% の奏効率であった (完全寛解 5 例)。追跡調査期間中央値が 8 ヶ月 (範囲 1 - 16 ヶ月) の時点で、24 例が生存しており、1 年生存率は 73% である。奏効した 22 例のうち 15 例 (固形臓器移植 11 例、骨髄移植 4 例) は BLPD 症状の再発を認めることなく生存している。4 例が中央値 7 ヶ月 (範囲 3 - 10 ヶ月) で再発し、3 例が合併症で死亡した。リツキシマブが奏効しなかった 10 例のうち 5 例に救援療法 (salvage therapy) が施行され、5 例が BLPD 無症状で生存している。

結論: リツキシマブは BLPD に安全で有効な治療法と考えられる。多施設共同による前方視的試験により確認することが必要である。

6) Chimaeric anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in post-transplant B-lymphoproliferative disorder following stem cell transplantation in children 参考文献(24).

「小児の幹細胞移植後の移植後 B リンパ増殖性疾患における抗 CD20 キメラ抗体リツキシマブ (フランス、後方視的多施設共同調査)」

Faye A, Quartier P, Reguerre Y, et al. Br J Haematol 2001; 115: 112-118.

同種造血幹細胞移植 (haemopoietic stem cell transplantation, HSCT) 後の移植後リンパ増殖性疾患 (post-transplant lymphoproliferative disorder, PTLD) は重篤な合併症であり、高リスク因子を有する患者の 8-22%に発症する。B 細胞由来 PTLD を発症した 12 例の小児患者に、ファーストラインとして抗 CD20 モノクローナル抗体、リツキシマブを用いた場合の忍容性と治療効果について、後方視的調査を行った。1997-1999 年にフランス Robert Debre 病院他において HSCT を受けた 187 例の小児患者のうち、12 例 (6.4%) が PTLD を発症した。年齢中央値は 5 歳 (11 ヶ月-16 歳) で、血液癌 6 例 (AML 3 例、ALL 1 例、T-NHL 1 例、その他 1 例)、ファンconi 症候群 3 例、副腎白質ジストロフィー (ALD) 1 例、代謝性疾患 1 例、先天性免疫不全症候群 1 例であった。診断時、8 例の患者が癌の浸潤 (頸部リンパ節等複数箇所) を伴っていた。他の 4 例の患者は、Epstein Barr ウイルス (EBV) の血中濃度の上昇に関連する発熱や、モノクローナルな免疫グロブリン異常症を呈していた。患者に対し、リツキシマブの 375mg/m²/週の静注投与が 1~9 回行われた。グレード 2 の有害事象が、計 48 回の投与中 1 回のみ生じた。12 例のうち 8 例 (66%) で効果が見られ、完全寛解 (Complete Remission) を達成した。癌の浸潤を有さない 4 例は全員が CR となった。1 週間以内の短期間での急激な解熱が全ての奏効例に観察された。無効だった患者は、最初の 1 週目にいかなる臨床反応も示さなかった。癌の浸潤部位数及び B 細胞数を奏効例と無効例で比較すると、浸潤部位数中央値 1 (0-4) vs 3.5 (1-5)、血中 B 細胞数中央値 100/μL (0-472) vs 65.5/μL (0-200) となっており、癌の浸潤と免疫抑制は、無効症例の患者においてより顕著であると思われた。リツキシマブは、B 細胞由来の PTLD 治療に対して有効であり、忍容性も非常に良好であった。癌が浸潤する以前の早期投与が、最も効果的なアプローチであると思われる。急激な治療応答性が得られない場合は、PTLD 治療をより強化すべきである。先制治療 (preemptive therapy) もまた検討されるべきであり、さらなる長期の多施設研究において評価が行われるべきである。

2b. 単一の施設による後方視的調査

7) Treatment of B-lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplantation. Role and immunological follow-up of Rituximab 参考文献(25).

「造血幹細胞移植後のリンパ増殖性疾患の治療法 (フランス、Saint-Louis 病院、単一施設による後方視的調査)」

Ferry CK, Maillard A, Agbalika F, et al. Blood 2002; 100: Abstract 420.

同種造血幹細胞移植 (haemopoietic stem cell transplantation, HSCT) 後の PTLD は稀ではあるが、化学療法や免疫抑制剤減量 (RI) にもかかわらず 85-100%の高い死亡率を有する。他の治療法は毒性 (ドナーリンパ球投与法) や有用性 (抗 EBV 特異的細胞殺傷性 T リンパ球投与法) の点で問題となる。以下は B 細胞抗原 CD20 を標的とするヒト-マウスキメラ抗体リツキシマブの使用例報告 (単一施設における後方視的調査) である。

フランス Saint Louis 病院にて 1991 年から 2001 までに実施された同種 HSCT864 例中、EBV 関連 PTLD 発症は 33 例 (3.8%) であった。患者年齢中央値は 22 歳 (2-56 歳) で (小児患者数不明)、うち 14 例 (42.4%) は癌以外の要因による移植であった。全例が抗胸腺細胞抗体 (ATG) を投与され、PTLD は臨床症状、生物学的検査/イメージング等により診断された。また末梢血中の EBV 量がモニタリングされた。

26 例にリツキシマブ 375mg/m²/週が 4 回投与された。投与例の全生存 (overall survival, OS) は 46% (180 日目)、一方リツキシマブを投与しなかった 7 例では 0% であった (p<0.001)。EBV 定量 PCR は 21 例にて実施され、診断時ウイルスコピー数が 10⁵/mL 以下だった 10 例は全て CR を達成、報告時点で生存中であった。コピー数が 10⁵/mL 以上の 11 例のうち 5 例が PTLD の進行により死亡した (p=0.02)。リツ

キシマブ投与群での死亡率は、病態の進行していることを示す各症状（脾腫、呼吸逼迫症候群 RDS、LDH>1,030）を持った症例ではより高かった（82%vs 症状無し 7%, p<0.05）。大部分の投与患者で EBV 量減少と特異的 T 細胞検出状況は症状の改善度に相関していた。リツキシマブの投与は忍容性が高く、問題点は免疫 B 細胞系の再構築が遅れるということにあった。

本研究は EBV 関連 PTLD に対するリツキシマブの効果を見たものであり、その結果疾病の進行度が低くウイルス量が少ない患者ほど、良好な治療効果を示すことがわかった。この結果は、PTLD 高リスク患者に対する先制治療（preemptive therapy）的なリツキシマブ投与及び定量 PCR による EBV のモニタリングを行うことについての強力な論拠となる。

8) Marked increased risk of Epstein-Barr virus-related complications with the addition of antithymocyte globulin to a nonmyeloablative conditioning prior to unrelated umbilical cord blood transplantation 参考文献(26).

「非血縁臍帯血移植歴を持つ患者に対する骨髄非破壊的前処置による抗胸腺細胞グロブリン投与に伴う EBV 関連合併症の顕著に増大する危険性（米国、ミネソタ大学、単一施設の後方視的調査）」

Brunstein CG, Weisdorf DJ, DeFor T, et al. Blood 2006; 108: 2874-2880.

臍帯血移植の普及につれ、EBV-PTLD が増加する事は知られていた。その EBV 関連合併症頻度と危険因子について、臍帯血移植 335 例をもとに検討した。EBV 関連合併症頻度は骨髄破壊的前処置（marrow ablative, MA）によると 3.3%、一方、骨髄非破壊的前処置（NMA、ミニ移植）では 7%。危険因子として抗胸腺細胞グロブリン（ATG）を併用した場合 21%、併用しなければ 2%であった。EBV-PTLD 合併の 11 例中（小児患者数は 3 例）、9 例はリツキシマブにて治療され（小児患者数では 2 例）、5 例が生存していた（小児患者数は 1 例が生存）。ATG 使用のミニ移植では、EB ウイルスのモニタリングと迅速なリツキシマブ投与が必要であることが判明した。

9) Delay in B-lymphocyte recovery and function following rituximab for EBV-associated lymphoproliferative disease early post-allogeneic hematopoietic SCT 参考文献(27).

「早期の同種造血幹細胞移植後 EBV 関連リンパ増殖性疾患におけるリツキシマブ投与後の B リンパ細胞回復と機能の遅れ（ドイツ、ミュンスター大学子供病院、単一施設の後方視的調査）」

Masjosthusmann K, Ehlert K, Eing BR, et al.. Bone Marrow Transplant 2009; 43: 679-684.

小児の同種造血幹細胞移植（haemopoietic stem cell transplantation, HSCT）後の PTLD に際して、リツキシマブ投与後血中の CD19+B 細胞が正常値まで戻る時間を比較した。ドイツ Muenster 大学病院骨髄移植センターにて 1999-2006 年に造血細胞移植を受けた小児 101 例中 6 例が EBV 関連 PTLD を発症し、リツキシマブ 375mg/m²/週の 1-4 回投与を受けた。年齢中央値は 12.5 歳（1-18 歳）、もとの疾病は急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia, AML）3 例、骨髄異形成症候群/難治性血球減少（myelodysplastic syndrome/refractory cytopenia, MDS-RC）2 例、ムコ多糖症（mucopolysaccharidosis, MPS）3 例、ウイルス最大量中央値は 10,614/mL（範囲 1,000-59,777）であった。また PTLD は全例 B 細胞性、5 例が血液浸潤（含リンパ節 2 例・小腸 1 例）、1 例が肺浸潤であった。リツキシマブ投与後ウイルスは投与 9 日から 92 日で消失し（中央値 19 日）、患者は全て CR となった。5 例は移植後 538 日～1,546 日の現在も生存中である。1 例は PTLD 寛解後の移植後 149 日目に肺アスペルギルス症で死亡した。1,546 日生存の 1 例は低ガンマグロブリン血症が

3年以上継続し、幹細胞追加投与 (stem cell boosts) を2回実施した。一方血中 CD19陽性 B 細胞が正常値まで戻る時間は、リツキシマブ投与 6 例が平均 353 日±142 (S.D.) であるのに対して、リツキシマブ非投与の場合は平均 139 日±42 日であった。また IgG を 400mg/100mL 以上維持するために静注イムノグロブリン (IVIG) が必要な期間はそれぞれ平均 647 日±320 と平均 122 日±45 であった。以上、リツキシマブは小児 HSCT 患者の救命的治療法ではあるが、B 細胞の回復遅延の原因となりうる。

3. 症例報告

1 0) Sustained response to intrathecal rituximab in EBV associated Post-transplant lymphoproliferative disease confined to the central nervous system following haematopoietic stem cell transplant ^{参考文献(28)}.

「造血幹細胞移植後に中枢神経系に限定して発症した EBV 関連 PTLD へのリツキシマブ髄腔内投与の継続的治療効果 (英国、マンチェスター子供病院、症例報告)」
Bonney DK, Htwe EE, Turner A, et al. *Pediatr Blood Cancer* 2011 [Epub ahead of print].

中枢神経系における移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) は、非常に稀な造血性幹細胞移植 (HSCT) 後の合併症であり、予後は極めて悪い。HSCT 後 CNS 孤発 PTLD が進行した 2 例の小児患者に対して、髄腔内へのリツキシマブ投与を行い疾病の治療に成功した。これらの小児患者たちは、標準的な化学療法、静注によるリツキシマブ投与、及び EBV 特異的細胞療法に対しては無効であった。(文献未入手につき用量不明)

1 1) Lymphocyte data in Epstein-Barr-virus induced post-transplant lymphoproliferative disorder treated by rituximab ^{参考文献(29)}.

「リツキシマブにより治療された Epstein-Barr ウイルス関連性移植後リンパ増殖性疾患のリンパ球情報 (フランス、ストラスブール病院、症例報告)」
Entz-Werle N, Cojean N, Barats A, et al. *Pediatr Transplantation* 2003; 7: 277-281.

同種臓器移植後のウイルス感染症は、病状増悪及び死亡の主な原因となっている。近年、Epstein-Barr ウイルス (EBV) により引き起こされる移植後リンパ増殖性疾患に対して、リツキシマブを用いた新しい治療法が試みられている。

単一施設にて、小児 3 例の EBV 関連移植後リンパ増殖性疾患に対するリツキシマブ (375 mg/m²/週×4 回) の有効性について検討し、PTLD を発症している期間内及び PTLD 治療中の生物学的データを評価した。PTLD の治療を開始する前の血液学的所見では、CD8 陽性細胞の増加を伴う高度の T リンパ球減少症、ならびに B 細胞減少症が認められた。また、PTLD 治療中には EBV 関連 PTLD において T 細胞の反応性及び B 細胞減少症の改善がみられた。EBV 関連性 PTLD に対してリツキシマブ単剤による治療は有効であり、特に早期治療を開始する場合に有効であると考えられる。

1 2) Treatment of Epstein-Barr Virus-associated lymphoproliferative disorder (EBV-PTLD) and pure red cell aplasia (PRCA) with Rituximab following unrelated cord blood transplantation: A case report and literature review ⁽³⁰⁾.

「リツキシマブによる非血族間臍帯血幹細胞移植後に発生した Epstein-Barr ウイルス関連リンパ増殖性疾患 (EBV-PTLD) 及び赤芽球癆 (PRCA) の治療: 症例報告及び文献レビュー (中国、JiNan 大学、症例報告)」
Zhu I, Chen J, Chen S. *Hematology* 2005; 1: 365-370.

目的：リツキシマブ投与に奏効した非血族間臍帯血幹細胞移植後の Epstein-Barr 関連性移植後リンパ増殖性疾患 (EBV-PTLD) 及び赤芽球癆 (PRCA) についての中国における症例報告。

方法：症例報告及び文献のレビュー

結果：5歳女児の CiML 患者が、2003年1月に ABO 血液型不適合・HLA 適合・血族間の臍帯血幹細胞移植 (U-CBT) を受けた。移植後に赤芽球癆 (PRCA) を合併した。患者は、75日目 (day 75) に発熱し、その後急速に扁桃リンパ節が肥大し、更に、頸部及び顎下部のリンパ節が肥大した。頸部リンパ節の生検所見では PTDL の病理組織型であった。免疫芽球の PCR 検査により、EBV ゲノム DNA を有していることが判明した。潜在膜蛋白 1 (latent membrane protein 1, LMP-1) の免疫細胞化学及び Epstein-Barr をエンコードしている RNA1 (EBER) の in situ hybridization は何れも陽性であった。患者はリツキシマブ (375 mg/m² を1週間間隔で4回投与) に迅速に奏効し、EBV-PTLD 及び赤芽球癆 (PRCA) が完全に消失した。

結論：移植レシピエント数の増加に伴い、EBV-PTLD の数も増える可能性がある。移植に携わる医師は、PTLD という致命的疾患の発生に留意する必要がある。Rituximab 単剤療法は U-CBT に EBV-PTLD 及び PRCA を発現した患者に対する有効な治療戦略となる可能性がある。

13) Post-Transplant Complications Pre-emptive therapy with rituximab for prevention of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease after hematopoietic stem cell transplantation 参考文献(31).

造血幹細胞移植後の EBV 関連リンパ増殖性疾患の阻止のためのリツキシマブ先制治療【単一施設の後方視的調査】(ドイツ-イエーナ大学)

Gruhn B, Meerbach A, Häfer R, Zell R, Wutzler P, Zintl F. Bone Marrow Transplant. 2003 Jun; 31(11): 1023-1025.

Epstein-Barr ウイルス (EBV) 関連リンパ増殖性疾患 (LPD) は造血幹細胞移植 (HSCT) 後の致命的な合併症である。それゆえ、EBV 再活性化の早期診断と先制治療 (preemptive therapy: 早期介入治療) は臨床上有用である。以下に、EBV としての疾病の兆候が見られないにもかかわらず、末梢血単核球 (PBMC) と血清中において非常に高い EBV 量を呈した 3 例への投与例を報告する。患者①14歳女子、HLA 一致の家族から同種造血幹細胞移植を受けた骨髄異形成症候群 (MDS) 患者、移植から 3 週間後急性 GVHD を呈しメチルプレドニゾロンとシクロスポリンにて治療、56日後、EBV 量 80,000 ゲノムコピー/10⁵PBMC となったが EBV 活性化による臨床症状は観察されなかった。PCR により IGH 遺伝子にモノクローナルな遺伝子変異が検出された。60日目、リツキシマブ 375mg/m² による単回投与を行ったところ、IGH 遺伝子変異は消失した。GVHD のために、この患者は移植後 8 ヶ月にわたり免疫抑制療法が必要であったが、リツキシマブ投与後 EBV 関連 LPD を発症することは無かった。患者②2歳男子、骨髄単球性白血病にて同種造血幹細胞移植を受けた後、47日目でウイルス量が 600,000 ゲノムコピー/10⁵PBMC となったが、こちらも臨床症状は示さなかった。49日目にリツキシマブ 375mg/m² の単回投与を受け、以後 EBV 関連 LPD を発症することはなかったが、5ヶ月後に白血病が再発し、ドナーリンパ球投与を受けたが重篤な GVHD となり、結局 7ヶ月後に死亡した。患者③9歳女子、重篤な全身性の若年性慢性関節炎により造血幹細胞移植を受けたが、移植後 42日目に疾病の症状を示すことなく EBV ウイルス量が 80,000 ゲノムコピー/10⁵PBMC を示した。リツキシマブ 375mg/m² の単回投与を受け、以後 EBV 関連リンパ腫を発症することなく経過し、8ヶ月後も寛解状態を維持している。以上いずれの場合も、リツキシマブ単剤の先制治療により EBV ゲノムと B リンパ球の減少が同時に観察され、3例とも EBV 関連 LPD は発症しなかった。以上によりリツキシマブの先制治療

は HSCT 後の EBV 関連 LPD 発症を阻止する効果があることが示された。

<国内における臨床試験等>

1. 症例報告

1 4) Prolonged hypogammaglobulinemia following rituximab treatment for posttransplant Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease.

「移植後 EBV 関連リンパ増殖性疾患のリツキシマブ投与後に長期に渡り続いた低ガンマグロブリン血症 (京都市衛生公害研究所他、症例報告)」参考文献(32)

Imashuku S, Teramura T, Morimoto A, et al. Bone Marrow Transplant 2004; 33: 129-130.

20 歳再生不良性貧血にて同種骨髄移植後 EBV-PTLD を発症した患者へリツキシマブ 375mg/m²×4 回の 2 コースを投与し、寛解を得た。ただし 2.5 年にわたり低ガンマグロブリン血症が続いた。

1 5) Epstein-Barr Virus-Associated Posttransplant Lymphoproliferative Disorder After a Cord Blood Stem Cell Transplantation Presenting with Pulmonary Nodules 参考文献(33)

「臍帯血幹細胞移植後に肺結節病変を提示して発症した Epstein-Barr ウイルス関連移植後リンパ増殖性疾患 (慶應大学、症例報告)」

Shimazaki N, Mori T, Shimada H, et al. J Periatr Hematol Oncol 2004; 26: 124-127.

慢性骨髄性白血病により臍帯血幹細胞移植 (CBSCT) を受けた 6 歳女児が、臍帯血幹細胞移植 23 日後に急性の移植片対宿主病 (GVHD) を発症、プレドニゾロンとタクロリムスが投与されていたが、移植 53 日後に GVHD が grade IV に増悪、プレドニゾロンパルス療法とウサギ抗胸腺グロブリン (ATG) 療法が施行され、発症から 2 ヶ月後に GVHD が寛解したため、プレドニゾロンとシクロスポリンの経口投与に切り替えられた。

臍帯血幹細胞移植 12 ヶ月後の CT 像上で左肺に結節を認め、更にその 2 ヶ月後、右肺に 2 つの結節を確認した。肺の結節は次第に大きくなり、肺結節の存在確認 4 ヶ月後に行った肺結節生検により、CD20、CD79a、EBV 核抗原 2 (EBNA2) 及び latent membrane protein 1 (LMP-1) 陽性の大型未熟細胞の瀰漫性浸潤が確認され、EBV 関連型 PTLD (EBV-PTLD) と診断された。しかし、リンパ節腫脹やその他の病変は認められなかった。生検採取病変の病理組織学的診断は、瀰漫性大細胞型 B 細胞リンパ腫又は EBV 関連性 monomorphic PTLD であった。リアルタイム PCR で測定した末梢血中 EBV ロードは 42 コピー/10 μ L であった。

そこで、プレドニゾロンを徐々に減量し、リツキシマブ (375 mg/m²×週 1 回 4 週) を投与したところ、リアルタイム PCR による末梢血中 EBV DNA の定量値はリツキシマブ 1 回投与後にゼロとなり、4 ヶ月後には CT 画像上の肺結節が著しく縮小、完全寛解した。リツキシマブ投与後 8 ヶ月の時点で、EBV-PTLD は寛解を継続しており、患者の GVHD は安定している。

本症例報告により、肺結節に関しては鑑別診断が必要であること、及び臍帯血幹細胞移植後の EBV-PTLD に対してリツキシマブが有効であることが示唆された。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

HSCT (骨髄移植、臍帯血移植含む) 後の PTLD に対するリツキシマブ投与についての Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告は無いが、総説の一部として当該疾病へのリツキシマブ使用に触れているものから、3 報が得られたため、以下に示す。

うち1)と2)にはPTLDへのリツキシマブ投与例を含む臨床研究一覧表を別途添付資料中に掲載、また1)と3)については特に関連する部分の抜粋を示す。

1) Management of patients with post-transplant lymphoproliferative disorder: the role of rituximab^{参考文献(34)}.

「移植後リンパ増殖性疾患患者の治療：リツキシマブの場合」

Svoboda J, Kotloff R and Donald E. Tsai European Society for Organ Transplantation 2006; 19: 259–269.

移植後リンパ増殖性疾患は、固形臓器移植及び骨髄移植における重篤な合併症である。リツキシマブ（リツキサン、マブセラ）、すなわちB細胞リンパ腫細胞の表面抗原であるCD20に対するキメラモノクローナル抗体は、年を追って数多くPTLD治療に使用されるようになってきている。リツキシマブは当初非ホジキンリンパ腫の治療に適応されていたが、複数の症例研究、レトロスペクティブな分析、そして臨床第II相試験の結果から、PTLDでの有用性が示されるようになった。本報告はPTLD治療におけるリツキシマブの最近の治療結果とその有望性について総覧したものであり、小児のPTLDについても報告されている。（添付資料の「2. Svobodaらのレビュー（Transplant International 2006）よりリツキシマブ臨床研究一覧」を参照）

PTLDの発症リスクは移植から1年以内にあり^{参考文献(35,36)}、固形臓器移植移植の場合発症期間中央値は約6ヶ月、骨髄移植の場合は同2ヶ月となっている^{参考文献(36,37)}。死亡率は高く、固形臓器移植で60%、骨髄移植で80%とされる^{参考文献(38)}。多変量解析の結果から、生存率に悪影響を及ぼす因子はパフォーマンスステータス(PS)の貧弱度、monomorphicな疾病であること、移植臓器への浸潤である。

複数の異なるグループから構成されているということ、及び頻度が稀であるという理由により、PTLDの治療に関して大規模なプロスペクティブ比較試験は実施されておらず、利用可能なデータはほとんどレトロスペクティブな分析から得られたものである。

2) Post-transplantation lymphoproliferative disorders: diagnosis, prognosis, and current approaches to therapy^{参考文献(39)}.

「移植後リンパ増殖性疾患：診断、予後、治療法の現状について」

Evens AM, Roy R, Sterrenberg D, et al. Curr Oncol Rep 2010; 12: 383-94.

（添付資料の「3. Evensらのレビュー（Curr Oncol Rep 2010）よりリツキシマブ-PTLD関連臨床研究一覧」を参照）

3) Strategies to prevent EBV reactivation and posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after allogeneic stem cell transplantation in high-risk patients^{参考文献(40)}.

「高リスク患者における同種幹細胞移植後のEBV再活性化及び移植後リンパ増殖性疾患(PTLD)の防止戦略」

Reddy N, Rezvani K, Barrett AJ, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17:

591-597.

EBV 関連同種幹細胞移植 (SCT) 後リンパ増殖疾患 (PTLD) はしばしば致死的である。EBV の再活性化のリスクは、高齢患者、T 細胞枯渇状態での SCT (ビトロもビボもともに)、関連の無いドナー、あるいはミスマッチドナーからの SCT である。EBV 再活性化及び PTLD 患者の数は、同種 SCT を受ける EBV 再活性化及び PTLD 発症のリスクが高い患者が増加するに従って増大している。世界全体で、高リスクな SCT 患者がますます増えていく状況下で、EBV 再活性化と PTLD を防ぐための新規の、しかしながら簡易な治療戦略が必要とされている。

抗 CD20 モノクローナル抗体リツキシマブは、同種 SCT 後の PTLD に対して予防目的 (同種 SCT 後の EBV 再活性化に対する先制治療) でも、治療目的でも使用され、いくつかの小規模の症例報告において初回の治療効率は 55%から 100%となっている^{参考文献 (23, 41-45)}。CD20 の発現は癌細胞のみに限定されてはいないので、正常 B 細胞も同様に破壊される。この点がすでに免疫不全状態にある患者に対してリツキシマブを使用する場合に重大な関心事となっており、投与後のウイルス感染による死亡例が現に報告されている^{参考文献 (8)}。リツキシマブは、免疫抑制状態にある患者において (ドナーであれホストであれいづれも)、6~9 ヶ月間にわたり B 細胞を枯渇させることができる^{参考文献 (46, 47)}。治療に用いた場合のまた別の関心事は、リツキシマブは、EBV を介する B 細胞の増殖を長期に渡りコントロールするためには極めて重要な働きである、細胞の EBV への免疫応答を回復させることは無い、ということである^{参考文献 (48)}。加えて、抗 CD20 抗体は脳血管関門を通過出来ないために、CNS 疾病に対してはほとんど効果が無い。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) CANCER, Principles & Practice of Oncology, 8th Edition (2008).

Chapter 51.2 Lymphomas, Biologic Therapy ^{参考文献 (49)}.

<抜粋>

Chapter 61.2 Stem Cell Transplantations, Epstein-Barr Virus Lymphoproliferative Disorder

Posttransplant EBV-associated lymphoproliferative disorder (LPD) represents an aggressive and potentially fatal B-cell lymphoid proliferation that occurs after 5% to 30% of allogeneic transplants. This lymphoma originates from EBV-infected B cell, typically of donor origin, and usually stems from a deficiency of EBV-specific cytotoxic T cells associated with the use of immunosuppressive drugs or T-cell depletion of the allograft. EBV LPD can be successfully treated by infusing unmanipulated leukocytes from the donor or donor lymphocytes that have been sensitized *in vivo* to irradiated EBV-transformed B cell lines ^{参考文献 (50)}. Prophylactic infusion of *ex-vivo*-generated

EBV-specific T cells have been shown to prevent EBV LPD without causing acute GVHD in children receiving T cell-depleted transplants from HLA-mismatched donors ^{参考文献(51)}. B-cell depletion of the allograft is another strategy that has been used to prevent this disorder. **More recently, rituximab, a monoclonal antibody to the B-cell antigen CD20, has proven to be effective in treating established LPD.** Quantitative real-time PCR monitoring for EBV DNA can be used to identify patients at high risk for the development of posttransplant LPD. Furthermore, preemptive withdrawal of immunosuppression and/or therapy with rituximab in patients reactivating EBV by PCR may significantly reduce the risk of development of LPD ^{参考文献(23)}.

2) Williams Hematology 8th Edition (2010) ^{参考文献(52)}.

Part XI: Malignant Lymphoid Diseases, Chapter 100: Diffuse Large B-cell Lymphoma, Posttransplant Lymphoproliferative Disorders, Treatment. p.1559.

Management of PTLD is not uniform. A wide variety of approaches, including decrease in immunosuppressive drugs, antiviral therapy, interferon, intravenous immunoglobulin, adoptive therapies with EBV-specific cytotoxic T lymphocytes, chemotherapy, radiation, and rituximab therapy, have been reported. If feasible, reduction of immunosuppressive therapy is the first step in the treatment of the patients. Many cases of polyclonal PTLD may resolve completely with a reduction immunosuppressive therapy.¹⁴⁷ Patients with late PTLD and more aggressive monoclonal PTLD are less likely to respond ^{参考文献(53)}. Rituximab has shown promising results in the treatment of CD20+ PTLD. In a multicenter prospective trial, 43 patients with previously untreated B-cell PTLD, not responding to tapering of immunosuppression, were treated with 4 weekly injections of rituximab at 375mg/m² ^{参考文献(8)}. The overall response rate was 44 percent, whereas the overall survival was 86 and 67 percent at 80 days and 1 year, respectively. The only baseline factor predicting response at day 80 was a normal level of serum LDH. A retrospective study evaluated the efficacy and safety of chemotherapy salvage therapies in adult recipients of solid-organ transplants with a second progression of PTLD after initial therapy with rituximab ^{参考文献(54)}. CHOP therapy achieved a favorable overall response rate of 70 percent in this setting, indicating that PTLD generally remains chemotherapy-sensitive after progression following the initial use of rituximab.

A prospective trial evaluated a stepwise treatment approach beginning with reduction of immunosuppression, then interferon- α , and finally chemotherapy with Pro MACE-CytaBOM plus granulocyte-monocyte colony-stimulating factor.

^{参考文献(55)} Sixteen eligible patients began treatment with reduced

immunosuppression. The response rate to reduced immunosuppression was 0 of 16 CR and 1 of 16 PR (6%). Six of the 16 patients (38%) had documented rejection of the transplanted organ during the period of reduced immunosuppression. Eight of the 16 patients had documented progressive disease during the period of reduced immunosuppression. Thirteen patients underwent treatment with interferon. The response rate was 2 of 13 (15%) CR and 2 of 13 (15%) PR. Seven eligible patients proceeded to ProMACE-CytaBOM chemotherapy. The response rate to chemotherapy was 5 of 7 (67%) CR. Four of the five CRs had remission durations of more than 2 years. The median survival for the treatment cohort as a whole was 19 months, with a range of 5 days to 60+ months. Overall survival was 50 percent at 2 years, 44 percent at 4 years, and 24 percent at 8 years.

The following sequence is generally recommended. If possible, the first step is reduction in immunosuppression, followed by four weekly cycles of rituximab if reduction of the immunosuppression is ineffective, if both steps are ineffective are ineffective, then six cycles of R-CHOP is recommended.

- 3) HARRISON'S PRINCIPLES of INTERNAL MEDICINE 18th Edition (2011)^{参考文献(56)}.

Part 8 Infectious Disease, Chapter 132 Infections in Transplant Recipients, Epstein-Barr virus. p.1124-1125.

Primary EBV infection can be fatal to HSC transplant recipients; EBV reactivation can cause EBV-B cell lymphoproliferative disease (EBV-LPD), which may also be fatal to patients taking immunosuppressive drugs. Latent EBV infection of B cells leads to several interesting phenomena in HSC transplant recipients. The marrow ablation that occurs as part of the HSC transplantation procedure may sometimes eliminate latent EBV from the host. Infection can then be reacquired immediately after transplantation by transfer of infected donor B cells. Rarely, transplantation from a seronegative donor may result in cure. The recipient is then at risk for a second primary infection.

EBV-LPD can develop in the recipient's B cells (if any survive marrow ablation) but is more likely to be a consequence of outgrowth of infected donor cells. Both lytic replication and latent replication of EBV are more likely during immunosuppression (e.g., they are associated with GVHD and the use of antibodies to T cells). Although less likely in autologous transplantation, reactivation can occur in T cell-depleted autologous recipients (e.g., patients being given antibodies to T cells for the treatment of a T cell lymphoma with marrow depletion). EBV-LPD, which can become apparent as early as 1-3 months after engraftment, can cause high fevers and cervical adenopathy resembling the

symptoms of infectious mononucleosis but more commonly presents as an extranodal mass. The incidence of EBV-LPD among allogeneic HSC transplant recipients is 0.6-1%, which contrasts with figures of ~5% for renal transplant recipients and up to 20% for cardiac transplant patients. In all cases, EBV-LPD is more likely to occur with high-dose, prolonged immunosuppression, especially that caused by the use of antibodies to T cells, glucocorticoids, and calcineurin inhibitors (e.g., cyclosporine, tacrolimus). Ganciclovir, administered to preempt CMV disease, may reduce EBV lytic replication and thereby diminish the pool of B cells that can become newly infected and give rise to LPD. Increasing evidence indicates that replacement of calcineurin inhibitors with m-Tor inhibitors (e.g., rapamycin) exerts an antiproliferative effect on EBV-infected B cells that decreases the likelihood of developing LPD or unrelated proliferative disorders associated with transplant-related immunosuppression.

PCR can be used to monitor EBV production after HSC transplantation. High or increasing viral loads predict an enhanced likelihood of developing EBV-LPD and should prompt rapid reduction of immunosuppression and search for nodal or extra nodal disease. **If reduction of immunosuppression does not have the desired effect, administration of a monoclonal antibody to CD20 (rituximab or others) for the treatment of B cell lymphomas that express this surface protein has elicited dramatic responses and currently constitutes first-line therapy for CD20-positive EBV-LPD.** However, long-term suppression of new antibody responses accompanies therapy, and recurrences are not infrequent. Additional B cell-directed antibodies, including anti-CD22, are under study. The role of antiviral drugs is uncertain because no available agents have been documented to have activity against the different forms of latent EBV infection. Diminishing lytic replication and virion production in these patients would theoretically produce a statistical decrease in the frequency of latent disease by decreasing the number of virions available to cause additional infection. In case reports and small animal studies, ganciclovir and/or high-dose zidovudine(AZT), together with other agents, has been used to eradicate EBV-LPD and CNS lymphomas, another EBV-associated complication of transplantation. Both interferon and retinoic acid have been employed in the treatment of EBV-LPD, as has IVIg, but no large prospective studies have assessed the efficacy of any of these agents. Several additional drugs are undergoing preclinical evaluation. Standard chemotherapeutic regimens are used if disease persists after reduction of immunosuppressive agents and administration of antibodies. EBV-specific T cells generated from the donor have been used experimentally to prevent and to treat EBV-LPD in allogeneic recipients, and efforts are under way to increase the activity and specificity of ex vivo-generated T Cells. For further discussion, see

Chap. 181.

Part 8 Infectious Disease, Chapter 181 Epstein-Barr Virus Infections, including Infectious Mononucleosis, Treatment EBV-Associated Disease. 1471p 参考文献(57).

Therapy for IM (mononucleosis) consists of supportive measures, with rest and analgesia. Excessive physical activity during the first month should be avoided to reduce the possibility of splenic rupture, which necessitates splenectomy. Glucocorticoid therapy is not indicated for uncomplicated IM and in fact may predispose to bacterial superinfection. Prednisone (40-60mg/d for 2-3 days, with subsequent tapering of the dose over 1-2 weeks) has been used for the prevention of airway obstruction in patients with severe tonsillar hypertrophy, for autoimmune hemolytic anemia, for hemophagocytic lymphohistiocytosis, and for severe thrombocytopenia. Glucocorticoids have also been administered to a few selected patients with severe malaise and fever and to patients with severe CNS or cardiac disease.

Acyclovir has had no significant clinical impact on IM in controlled trials. In one study, combination of acyclovir and prednisolone had no significant effect on the duration of symptoms of IM.

Acyclovir, at a dosage of 400-800 mg five times daily, has been effective for the treatment of oral hairy leukoplakia (despite common relapsed). The posttransplantation EBV lymphoproliferative syndrome (Chap. 132) generally does not respond to antiviral therapy. When possible, therapy should be directed toward reduction of immunosuppression. **Antibody to CD20 (rituximab) has been effective in some cases.** Infections of donor lymphocytes are often effective for stem cell transplant recipients, although graft-versus-host disease can occur. Infusions of EBV-specific cytotoxic T cells have been used to prevent EBV lymphoproliferative disease in high-risk setting as well as to treat the disease. IFN- α administration, cytotoxic chemotherapy, and radiation therapy (especially for CNS lesions) have also been used. Infusion of autologous EBV-specific cytotoxic T lymphocytes has shown promise in small studies of patients with nasopharyngeal carcinoma and Hodgkin's disease. **Treatment of several cases of XLPD (X-linked lymphoproliferative disease) with antibody to CD20 resulted in a successful outcome of what otherwise would probably have been fatal acute infection.**

<日本における教科書等>

1) 浅野茂隆、池田康夫、内山卓. 三輪血液病学 第3版 参考文献(58).

Ⅲ. 治療総論、d. 移植後後期の感染症対策、2) ウイルス感染症、b) Epstein-Barr

ウイルス (EBV) . 782p.

T細胞除去 HSCT (CD34 陽性細胞選択移植を含む) 患者や前処置に抗胸腺細胞グロブリン (ATG) が投与された患者では EBV 関連リンパ増殖性疾患の発症のハイリスクとなる。発症予防のためには PCR 法を用いた末梢血の EBV をモニターしリツキシマブ (抗 CD20 モノクローナル抗体) を投与する試みや、ドナー由来の EBV 特異的細胞傷害性 T 細胞を輸注する試みなどの有効性が報告されている^{参考文献(52)}。

VI. 造血器腫瘍、j 免疫不全関連リンパ腫、3) 移植後免疫不全に合併するリンパ増殖性疾患、f) 治療. p.1594-1595

免疫抑制剤投与中の PTLD では、減量によって 25%から 50%の患者が奏効すると報告されており、まず検討すべき治療である。移植後 1 年以内の PTLD では、80%以上が奏効するのに対して、1 年以上の例では奏効例はきわめて少ない^{参考文献(59)}。免疫抑制剤減量の奏効不良を予測する因子は、他にも組織型 (免疫芽球リンパ腫、T 細胞リンパ腫)、正常の 2.5 倍以上の LDH 上昇、臓器傷害、多臓器病変を持つ例、EBV 陰性例などが挙げられる。免疫抑制剤の減量に伴い、SOT の場合には拒絶、HSCT の場合には移植片対宿主病の増加が問題となる。移植臓器によっては、免疫抑制剤は減量してでも再開せざるをえないことが多い。

B 細胞性の PTLD に対して、CD20 抗体 rituximab の有効性が報告されている。SOT 後 PTLD の免疫抑制剤減量無効例に対して標準的な rituximab 投与により、約半数に長期間の奏効が得られ、重大な毒性はみられなかったとされている^{参考文献(60, 61)}。

EBV 特異的細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) を補うことを目的とした細胞療法も行われている。造血幹細胞移植後に生じた PTLD では、ドナーリンパ球輸注 donor lymphocyte transfusion/ infusion (DLT, DLI)が有効である^{参考文献(52)}。造血器腫瘍の再発に対して用いられる場合よりも少ない量のリンパ球の輸注によって効果が得られる。固形臓器移植後の PTLD の場合には、レシピエントの血液から体外で EBV 特異的 CTL を誘導し、輸注することも試みられている。HSCT 後 PTLD に対しても、ドナー血液から同様の CTL が誘導でき、これを用いると GVHD のリスクが軽減できるとされる。しかし、現段階では限られた施設で研究的治療として行われているのみである^{参考文献(61)}。

上記のように PTLD がいったん発症した場合には、その死亡率は高い。このため、特に PTLD 高リスク患者を対象に、subclinical な段階で EBV 感染細胞の増殖を検出し、侵襲の小さい介入により PTLD の進展を阻止しようとする試みがなされている。Real time PCR によって末梢血 EBV DNA 定量を行い、これが上昇した時点で免疫抑制剤減量や、rituximab などの先制治療を行うことによって PTLD の発症を予防できる可能性がある^{参考文献(23)}。

神田善伸. 造血幹細胞移植後のウイルス感染症. p.328.

その他のウイルス

<抜粋>

EB ウイルスは造血幹細胞移植の 2~3 ヶ月後に好発する移植後リンパ増殖性疾患 (post-transplant lymphoproliferative disorder ; PTLD) の原因ウイルスである。T 細胞除去移植、ATG など高度な免疫抑制状態が危険因子となる。発症例には免疫抑制剤の減量・中止、放射線照射、化学療法、リツキシマブなどによる治療が行われるが、血漿中の EB ウイルス量を real-time PCR でモニターしてウイルス量が増加したら リツキシマブを投与するという pre-emptive therapy も試みられている^{参考文献(23)}。

3) 押尾和夫編. みんなに役立つ悪性リンパ腫の基礎と臨床 改訂版 ^{参考文献(63)}.

5. 免疫不全関連リンパ増殖性疾患 1) 移植後リンパ腫増殖性疾患、6. 治療、2 リツキシマブ. p517-518.

EB-LPD の治療においては EBV 感染 B 細胞そのものの除去が重要であり、抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブは、現時点における EB-LPD に対する最も一般的でかつ有効な治療であり、広く臨床に用いられている。これまで EB-LPD 発症後の治療として用いられた場合の報告として、造血細胞移植が施行された 85 人中 8 人に EB-LPD が発症した際に、5 例はリツキシマブ単独で、1 例は細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T lymphocyte : CTL) との併用で治癒したとあり^{参考文献(43)}、また、臓器移植後では EB-LPD を発症した 43 人中 19 人がリツキシマブで治療に反応したとある^{参考文献(8)}。

従来、リツキシマブは EB-LPD 発症後に用いられていたが、移植後の EBV コピー数の定量が定期的に行われるようになってからは、EB-LPD 発症前であってもコピー数が増加した時点で先制攻撃的に投与して、発症を未然に防ぐ対応も一般化しつつある^{参考文献(64)}。しかしながら、臨床症状出現前の投与が出現後の投与に勝るとのデータは現時点で得られていない^{参考文献(65)}。具体的なリツキシマブの投与方法としては、一般的には 375 mg/m²を毎週 1 回、最大 4 回まで投与されることが多い。しかし多くの場合、1 回の投与で症状の急速な改善が認められる場合が多いので、複数回投与を必要とする場合は少ない。投与後の問題としては、長期にわたって CD20 陽性細胞が消失するため、低γグロブリン血症をきたす可能性があることである。いずれにしても、免疫抑制剤の減量が困難、もしくは減量に反応しない場合に本剤投与の適応となる。

4) 豊島崇徳編. ガイドラインパースペクティブ・造血幹細胞移植 ^{参考文献(66)}.

13. 移植後リンパ増殖性疾患、1 移植後リンパ増殖性疾患、3 治療、②抗 CD20 モノクローナル抗体：リツキシマブ. p141.

抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブは、B 細胞性悪性リンパ腫に対する分子標的治療薬として開発された薬剤である。PTLD に対する有効性の報告が相次

いだことから、リツキシマブ投与は LDI（ドナーリンパ球輸注）に代わって第一選択の治療として位置づけられるようになった。Faye らは、PTLD を発症した 12 例の小児にリツキシマブを 375mg/m² を週 1 回投与（計 1~9 回）し、8 例（66%）が寛解を維持していると報告した^{参考文献(24)}。リツキシマブに反応しなかった 4 例はいずれも腫瘤形成型 PTLD であった。Ocheni らの後方視的解析^{参考文献(67)}によると、治療が行われた 9 例の PTLD は、2 例がリツキシマブ単独投与、7 例がリツキシマブに化学療法、抗ウイルス薬、DLI などが併用されたが、他の合併症の影響もあって生存例は 2 例のみである。一方、リツキシマブの投与を受けた 5 例の EBV 再活性症例は、全例 EBV-DNA 量が検出されなくなった。このような背景から、EBV-DNA 量をモニタリングしながら、早期にリツキシマブを投与する preemptive therapy（早期介入治療）に期待がよせられている。Weinstock らのレビュー^{参考文献(65)}によると、少数例の報告がほとんどであるが、EBV-DNA 量が増加した時点でリツキシマブを投与すれば、90% 以上の症例で EBV-DNA は検出感度以下に減少し、PTLD を阻止できている。

5) 正岡徹編. 最新医学別冊 新しい診断と治療の ABC^{参考文献(68)}.

血液疾患合併感染症（改訂第 2 版）、血液 1、第 4 章、管理・治療、B 細胞を標的とした抗体療法、p213.

抗体療法は DLI などの細胞免疫療法に比べて準備が容易で重篤な副作用も少なく、また、昨今急速に増加しつつある臍帯血移植患者の PTLD に対しても投与可能であることから、現在では PTLD に対する第 1 選択に位置づけられている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 上記、「欧米等 6 か国での標準的使用状況 米国」の記載のとおり。

<日本におけるガイドライン等>

1) EBV 関連 PTLD の治療に関してリツキシマブ投与方法の標準化されたものはない。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 本邦における臨床試験成績

本邦において、リツキシマブのリンパ増殖性疾患を対象とした臨床試験が実施されているかどうかは、確認できていない。

また、臨床研究（試験）情報検索（国立保険医療化学院、<http://rctportal.niph.go.jp/index>）において、「リンパ増殖性疾患」をキーワードに検索を実施した結果、リツキシマブのリンパ増殖性疾患に対する臨床試験は検索できなかった。

2) 本邦における臨床使用実態

系統的な調査結果は存在しないが、リツキシマブ上市以降複数の投与報告例があり、各医療機関の裁量により、適応外で小児患者を対象としたリツキシマブによる PTLD 治療が実施されていることを確認している。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

PTLD の多くは EBV に関連している。今回の要望は、造血細胞移植後の PTLD を対象としていることから、「造血細胞移植後の EB (Epstein-Barr) ウイルス関連リンパ増殖性疾患」は妥当であると考ええる。

<要望用法・用量について>

小児に対する確立された用法・用量はないが、これまでに報告された文献等から、小児を対象とする国内外の臨床研究のほとんどにおいてリツキシマブ 375mg/m²を週 1 回、4 回投与する方法が採用されている。それらの中で有効性については投与後速やかなウイルスの消失と臨床症状の改善が認められ、また本剤に起因する重篤な有害事象は見られないことから、安全性についての忍容性も確認されていると考えられる。したがって、PTLD の治療における用法・用量として、妥当であると考ええる。

<臨床的位置づけについて>

B 細胞性の PTLD に対しては、リツキシマブ単剤又はリツキシマブと化学療法との同時または逐次併用療法が有用であるとの報告がある。NCCN ガイドラインにもリツキシマブによる治療法は記載されている。リツキシマブ治療は、HSCT 後の PTLD に対して唯一積極的に適用できる治療法であると考えられることから、臨床的に有用であると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) HSCT 実施医療機関や対象患者を指定することは可能であるが、HSCT 後に PTLD を発症した患者を選択することは困難である。HSCT 後の PTLD 発生件数は、集計方法により 4~5 例/年または 6 例/年~40 例/年 (5. 備考<その他>の推定患者数を参照) と推定されることから、臨床試験の実施は困難である。よって、公知申請による対応が望ましいと考える。

5. 備考

<その他>

1) 推定患者数

日本造血細胞移植学会が集計した平成 22 年度全国調査報告書の「表 4 1991 年から 2009 年までに実施された造血幹細胞移植の県別報告件数の年次推移。」から 2005 年から 2009 年 (最近 5 年間) におこなわれた造血細胞移植件数を集計すると 21,077 件であり、自家造血幹細胞移植の 7,481 件を除くと 13,596 件となる^{参考文献(69)}。すなわち、年間約 3,000 件の同種造血

細胞移植が実施されていることになる。

このうち 19 歳以下の症例は約 20%と推測できることから (同表 5)、小児の同種造血細胞移植は年間約 600 例と推測できる^{参考文献(69)}。

骨髄移植後の PTLD の累積発症率は 10 年間に 1%であったという大規模な多施設協同の調査報告があり^{参考文献(1)}、その一方で、同種造血細胞移植での検討では骨髄破壊移植において 3.3%、骨髄非破壊移植において 7.7%の PTLD の発症があったという報告もあることから、小児の造血細胞移植後の PTLD の発症例数は集計の方法にもよるが、年間 6 例程度、または年間 50 例程度と推定される。

6. 参考文献一覧

1. Curtis RE, Travis LB, Philip A, Rowlings PA, et al. Risk of Lymphoproliferative Disorders After Bone Marrow Transplantation: A Multi-Institutional Study. *Blood* 1999; 94: 2208-2216.
2. 浅野茂隆、池田康夫、内山卓. 三輪血液病学 第 3 版. 文光堂 2006. p1594.
3. Non-Hodgkin's Lymphoma version 3.2011. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2011.
4. Food and Drug Administration. Rituxian, Label and Approval History, Action date 04/19/2011, Supplement Number #5344. Food and Drug Administration.
5. European Medicines Agency. Mabthera, rituximab, Product Information. 20/12/2010 MabThera -EMEA/H/C/000165 -II/0070/G.
6. Health Canada. RITUXAN, product monograph.
7. Australian Government, Department of Health and Ageing Therapeutic Goods Administration. Rituximab, Product and Consumer Medicine Information.
8. Choquet S, Leblond V, Herbrecht R, et al. Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2006; 107: 3053-3057.
9. Elstrom RL, Andreadis C, Aqui NA, et al. Treatment of PTLD with rituximab or chemotherapy. *Am J Transplant* 2006; 6: 569-576.
10. Evens AM, David KA, Helenowski I, et al. Multicenter analysis of 80

- solid organ transplantation recipients with post-transplantation lymphoproliferative disease: outcomes and prognostic factors in the modern era. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1038-1046.
11. Jain AB, Marcos A, Pokharna R, et al. Rituximab (chimeric anti-CD20 antibody) for posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation in adults: long-term experience from a single center. *Transplantation* 2005; 80: 1692-1698.
 12. Milpied N, Vasseur B, Parquet N, et al. Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in post transplant B-lymphoproliferative disorder: a retrospective analysis on 32 patients. *Ann Oncol* 2000; 11 Suppl 1: 113-116.
 13. Oertel SH, Verschuuren E, Reinke P, et al. Effect of anti-CD 20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). *Am J Transplant* 2005; 5: 2901-2906.
 14. González-Barca E, Domingo-Domenech E, Capote FJ, et al. Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease. *Haematologica* 2007; 92: 1489-1494.
 15. Buadi FK, Heyman MR, Gocke CD, et al. Treatment and outcomes of post-transplant lymphoproliferative disease: a single institution study. *Am J Hematol* 2007; 82: 208-214.
 16. Orjuela M, Gross TG, Cheung YK, et al. A pilot study of chemoimmunotherapy (cyclophosphamide, prednisone, and rituximab) in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder following solid organ transplantation. *Clin Cancer Res* 2003; 9(10 Pt 2): 3945S-3952S.
 17. Trappe R, Hinrichs C, Appel U, et al. Treatment of PTLD with rituximab and CHOP reduces the risk of renal graft impairment after reduction of immunosuppression. *Am J Transplant* 2009; 9: 2331-2337.
 18. Contractor Name: Pinnacle Business Solutions, Inc. (Article ID number: A45248) ICD-9 Codes that are Covered: 238.77 POST-TRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDER (PTLD)
 19. Contractor Name: National Government Services, Inc. (Article ID number: A49636) 238.77 POST-TRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDER (PTLD)
 20. Parker A. et al Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. *Br J Haematol* 2010; 149: 693-705.
 21. Trappe R, Choquet S, Oetel SHK, et al. Sequential Treatment with

- Rituximab and CHOP Chemotherapy in B-Cell PTLD - Moving Forward to a First Standard of Care: Results From a Prospective International Multicenter Trial. *Blood* 2009; 14: 46 abstract 100.
22. Horwitz SM, Tsai D, Twist C, et al. Rituximab is Effective Therapy for Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD) not Responding to Reduction in Immunosuppression: a Prospective Trial In Adults and Children. *Proc of ASCO Ann Meet 2001*; abstract 1134.
 23. van Esser JWJ, Niesters HGM, van der Holt B, et al. Prevention of Epstein-Barr virus-lymphoproliferative disease by molecular monitoring and preemptive rituximab in high-risk patients after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002; 99: 4364-4369.
 24. Faye A, Quartier P, Reguerre Y, et al. Chimaeric anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in post-transplant B-lymphoproliferative disorder following stem cell transplantation in children. *Br J Haematol* 2001; 115: 112-118.
 25. Ferry CK, Maillard A, Agbalika F, et al. Treatment of B-lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplantation. Role and immunological follow-up of Rituximab. *Blood* 2002; 100: abstract 420.
 26. Brunstein CG, Weisdorf DJ, DeFor T, et al. Marked increased risk of Epstein-Barr virus-related complications with the addition of antithymocyte globulin to a nonmyeloablative conditioning prior to unrelated umbilical cord blood transplantation. *Blood* 2006; 108: 2874-2880.
 27. Masjosthusmann K, Ehlert K, Eing BR, et al. Delay in B-lymphocyte recovery and function following rituximab for EBV-associated lymphoproliferative disease early post-allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43: 679-684.
 28. Bonney DK, Htwe EE, Turner A, et al. Sustained response to intrathecal rituximab in EBV associated Post-transplant lymphoproliferative disease confined to the central nervous system following haematopoietic stem cell transplant. *Pediatr Blood Cancer* 2011 May 16 [Epub ahead of print].
 29. Entz-Werle N, Cojean N, Barats A, et al. Lymphocyte data in Epstein-Barr-virus induced post-transplant lymphoproliferative disorder treated by rituximab. *Pediatr Transplantation* 2003; 7: 277-281.
 30. Zhu I, Chen J, and Chen S. Treatment of Epstein-Barr Virus-associated lymphoproliferative disorder (EBV-PTLD) and pure red cell aplasia (PRCA) with Rituximab following unrelated cord blood

- transplantation: A case report and literature review *Hematology* 2005; 1: 365-370.
31. Gruhn B, Meerbach A, Häfer R, et al. Pre-emptive therapy with rituximab for prevention of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 1023-1025.
 32. Imashuku S, Teramura T, Morimoto A, et al. Prolonged hypogammaglobulinemia following rituximab treatment for posttransplant Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 129-130.
 33. Shimazaki N, Mori T, Shimada H, et al. Epstein-Barr Virus-Associated Posttransplant Lymphoproliferative Disorder After a Cord Blood Stem Cell Transplantation Presenting with Pulmonary Nodules *J Periatr Hematol Oncol* 2004; 26: 124-127.
 34. Svoboda J, Kotloff R and Donald E. Management of patients with post-transplant lymphoproliferative disorder: the role of rituximab. *Tsai European Society for Organ Transplantation* 2006; 19: 259–269.
 35. Trofe J, Buell JF, Beebe TM, et al. Analysis of factors that influence survival with post-transplant lymphoproliferative disorder in renal transplant recipients: the Israel Penn International Transplant Tumor Registry experience. *Am J Transplant* 2005; 5: 775.
 36. Tsai DE, Hardy CL, Tomaszewski JE, et al. Reduction in immunosuppression as initial therapy for posttransplant lymphoproliferative disorder: analysis of prognostic variables and long-term follow-up of 42 adult patients. *Transplantation* 2001; 71: 1076-1088.
 37. Nalesnik MA. Posttransplantation lymphoproliferative disorders (PTLD): current perspectives. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 8: 139. 7.
 38. Harris NL, Swerdlow SH, Frizzera G, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* Lyon: IARC Press, 2001: pp264.
 39. Evens AM, Roy R, Sterrenberg D, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorders: diagnosis, prognosis, and current approaches to therapy. *Curr Oncol Rep* 2010; 12: 383-394.
 40. Reddy N, Rezvani K, Barrett AJ, et al. Strategies to prevent EBV reactivation and posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD)

- after allogeneic stem cell transplantation in high-risk patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17: 591-597.
41. Styczynski J, Einsele H, Gil L, et al. Outcome of treatment of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in hematopoietic stem cell recipients: a comprehensive review of reported cases. *Transpl Infect Dis* 2009; 11: 383-392.
 42. Heslop HE. How I treat EBV lymphoproliferation. *Blood* 2009; 114: 4002-4008.
 43. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43: 757-770.
 44. Wagner HJ, Cheng YC, Huls MH, et al. Prompt versus preemptive intervention for EBV lymphoproliferative disease. *Blood* 2004; 103: 3979-3981.
 45. Kuehnle I, Huls MH, Liu Z, et al. CD20 monoclonal antibody (rituximab) for therapy of Epstein-Barr virus lymphoma after hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood* 2000; 95: 1502-1505.
 46. Arai S, Sahaf B, Jones C, et al. 283: Rituximab infusion two months after total lymphoid irradiation-antithymocyte globulin (TLI-ATG) nonmyeloablative transplantation maintains B-cell disease control with minimal GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 103.
 47. Sahaf B, Chen G, Boiko J, et al. 391: Rituximab infusion after allogeneic HCT prevents donor B cell reconstitution and alloimmunity one year post transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 142.
 48. Savoldo B, Rooney CM, Quiros-Tejeira RE, et al. Cellular immunity to Epstein-Barr virus in liver transplant recipients treated with rituximab for post-transplant lymphoproliferative disease. *Am J Transplant* 2005; 5: 566-572.
 49. Devita VT Jr., Lawrence TS, Rosenberg SA. *CANCER, Principles & Practice of Oncology*. 8th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2008. *CANCER, Principles & Practice of Oncology*, 8th Edition. 2008, 2554p.
 50. Papadopoulos EB, Ladanyi M, Emanuel D, et al. Infusions of donor leukocytes to treat Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1994; 330: 1185-1191.
 51. Rooney CM, Smith CA, Ng CY, et al. Infusion of cytotoxic T cells for the prevention and treatment of Epstein-Barr virus-induced lymphoma

- in allogeneic transplant recipients. *Blood* 1998; 92: 1549-1555.
52. Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, et al. *Williams Hematology*. 8th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2010. p1559.
53. Fischer K, Cramer P, Stilgenbauer S, et al. Bendamustine Combined with Rituximab (BR) in First-Line Therapy of Advanced CLL: A Multicenter Phase II Trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood* 2009; 114: abstract 205.
54. Trappe RU, Choquet S, Reinke P, et al. Salvage therapy for relapsed posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) with a second progression of PTLD after Upfront chemotherapy: the role of single-agent rituximab. *Transplantation* 2007; 84: 1708-1712.
55. Swinnen LJ, LeBlanc M, Grogan TM, et al. Prospective study of sequential reduction in immunosuppression, interferon alpha-2B, and chemotherapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Transplantation* 2008; 86: 215-222.
56. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc; HARRISON'S PRINCIPLES of INTERNAL MEDICINE 18th Edition, 2011, p1124-1125.
57. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc; HARRISON'S PRINCIPLES of INTERNAL MEDICINE 18th Edition, 2011, 1471p.
58. 浅野茂隆、池田康夫、内山卓. 三輪血液病学 第3版. 文光堂 2006. p782, p1594-1595.
59. Armitage JM, Kormos RL, Stuart RS, et al. Posttransplant lymphoproliferative disease in thoracic organ transplant patients: ten years of cyclosporine-based immunosuppression. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 877-886; discussion 886-887.
60. Choquet S, Herbrecht R, Socie G. Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-lymphoproliferation disorders (B-PTLD). Preliminary results of multicenter, open label, phase II trial (M9037 trial). *Blood* 2002; 100: abstract 1811.
61. Straathof KC, Savoldo B, Heslop HE, Rooney CM. Immunotherapy for post-transplant lymphoproliferative disease. *Br J Haematol*. 2002; 118: 728-740.
62. 特集 造血幹細胞移植. 血液・腫瘍科. 2009; 58: 328.
63. 押尾和夫編. みんなに役立つ悪性リンパ腫の基礎と臨床 改訂版. 大阪

- : 医薬ジャーナル社, 2011; p517-518.
64. Cesaro S, Murrone A, Mengoli C, et al. The real-time polymerase chain reaction-guided modulation of immunosuppression enables the pre-emptive management of Epstein-Barr virus reactivation after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2005; 128: 224-333.
 65. Weinstock DM, Ambrossi GG, Brennan C, et al. Preemptive diagnosis and treatment of Epstein-Barr virus-associated post transplant lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant : an approach in development. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 539-546.
 66. 豊島崇徳編. ガイドラインパースペクティブ・造血幹細胞移植 2009; p141.
 67. Ocheni S, Kroeger N, Zabelina T, et al. EBV reactivation and post transplant lymphoproliferative disorders following allogeneic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42: 181-186.
 68. 正岡徹編. 最新医学別冊 新しい診断と治療のABC 血液疾患合併感染症 (改訂第2版) . 2008; p213.
 69. 平成22年度全国調査報告書. 日本造血細胞移植学会.
 70. Webber S, Harmon W, Faro A, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for refractory PTLD after pediatric solid organ transplantation: multicenter experience from a registry and from a prospective clinical trial. *Blood* 2004; 104: Abstract 746.
 71. Morrison VA, Bartlett N, Dunn DL, et al. Rituximab therapy for post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD): preliminary outcome results. *Proc of ASCO Ann Meet* 2001; abstract 1177.
 72. Ghobrial IM, Habermann TM, Ristow KM, et al. Prognostic factors in patients with post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) in the rituximab era. *Leuk Lymphoma* 2005; 46: 191-196.