

氏名	伊藤佳織
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	乙第559号
学位授与の日付	2021年9月30日
学位論文題名	Influence of R-CHOP Therapy on Immune System Restoration in Patients with B-Cell Lymphoma 「B細胞性リンパ腫患者におけるR-CHOP療法の免疫機能回復への影響」 Oncology. 2016;91:302-310
指導教授	富田章裕
論文審査委員	主査 教授 大宮直木 副査 教授 河田健司 教授 杉浦一充

論文内容の要旨

【緒言】

R-CHOP (リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキシソルビシン+ビンクリスチン+プレドニゾロン)療法は、B細胞性リンパ腫に対する世界的な標準治療であるが、抗CD20抗体治療薬であるRituximabによるBリンパ球の除去に加え、併用化学療法(CHOP)によるT細胞機能の障害により、治療中や治療後の免疫力低下を引き起こし、臨床的には帯状疱疹を含めた感染症の併発が問題となる。治療実施中の有害事象については一定の報告があるが、免疫力や感染症合併についての長期的な観察についての報告はこれまで限局的であった。これらを検討することは帯状疱疹に対する予防投与の必要性などの判断材料ともなり、意義があると考えられた。

【目的】

初発B細胞性リンパ腫に対するR-CHOP療法において、治療終了後2年までの免疫機能の状態変化と感染症発症状況を明らかにすること。

【対象】

2004年4月から2011年4月に藤田医科大学病院にて診断された初発びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(N=138)、濾胞性リンパ腫(N=67)。対象とする治療レジメンはR-CHOP-14、R-CHOP-21、R-CHOP-14×4+R-COP-21×4、6～8コース。

【方法】

臨床情報(年齢、性別、病型、臨床病期、感染症発症情報、レジメン内容、Rituximab投与回数等)、治療前、治療終了後(3、6、9、12、15、18、21、24ヶ月)の血清免疫グロブリンG値(sIgG)、リンパ球サブセット解析(CD20+、CD3+、CD4+、CD8+リンパ球数)、CD4+/CD8+比、について後方視的にカルテ内容を調査した。データは中央値(四分位数)で示し、各パラメーターの化学療法前後の値の比較にはWilcoxonの符号順位検定を用い

た。各時点での有効比率は、 χ^2 検定を用いて比較、 p 値<0.05を有意差ありとした。

【結果】

該当症例205例のうち、sIgG値測定例 89例、リンパ球サブセット解析測定例 43例を解析対象とした。治療法はR-CHOP-14×6 55例、R-CHOP-21×6 12例、R-CHOP-21×8 3例、R-CHOP-21×4+R-COP-21×4 10例、その他 9例であった。治療終了後2年において、治療前値の90%以上に回復していた割合は、血清IgG値、CD4陽性細胞数それぞれ51.9%、45.5%であり、血清IgG値に比べCD4陽性細胞数の回復は遷延する傾向が確認された。治療レジメンごとのIgG値、CD20陽性細胞数、CD4陽性細胞数において、有意差は確認されなかった。帯状疱疹の合併は、化学療法中3例、治療終了後3ヶ月以内に3例確認された。帯状疱疹を合併症例のうち3例でCD4陽性細胞数が検討されており、それぞれ165、113、271 / μ Lといずれも低値であった。治療終了3ヶ月における血清IgG値は感染症非合併例に比し、感染症合併例において有意に低値であった($p=0.048$)。また、治療終了15ヶ月後のCD4陽性細胞数は感染症非合併例に比し合併例において有意に低値が確認された($p=0.045$)。治療終了後、主な免疫機能は経時的に回復傾向となる一方で、治療終了から3ヶ月以降2年に至るまで、CD4陽性細胞数が200 / μ L未満を示す症例も19.2%存在した。

【考察】

R-CHOP療法におけるアシクロビル予防内服は現時点で標準治療ではない。しかし、治療終了後3ヶ月まで、もしくはCD4陽性細胞数が200 / μ L未満で持続するなどの症例に対しては抗ウイルス薬の予防投薬を検討するなど、免疫状態の違いによる補助療法の層別化について今後検討を行ってもよいかもしれない。本研究は後方視的検討であり、その解釈には注意を要する。今後、これらの結果を踏まえた前向き研究の実施が望まれる。

【結語】

初発B細胞性リンパ腫に対するR-CHOP療法による免疫抑制状態は、治療終了後2年においても遷延する症例があり、感染症の発症には注意を要する。

論文審査結果の要旨

B細胞性悪性リンパ腫の標準的治療であるR-CHOP 療法は、BおよびT細胞機能障害により免疫能が低下し、感染症の併発が問題となる。R-CHOP 療法中の有害事象については多くの報告があるが、治療後の長期的な免疫能の推移や合併する感染症に関する報告は少ない。

本研究では、R-CHOP療法を実施したB細胞性悪性リンパ腫患者89例を対象に、治療2年後までの末梢血レベルの免疫能の推移と感染症の合併を後方視的に検討した。治療によりCD20陽性細胞数は0 / μ Lとなるが、半年後より回復に転じ、1年後には前値へ回復した。一方、血清IgG値、CD4陽性細胞数は治療終了2年後に治療前値の90%以上に回復している割合はそれぞれ51.9%、45.5%であり、血清IgG値に比しCD4陽性細胞数の回復は緩徐であった。帯状疱疹や単純疱疹などの感染症合併は治療中に30.3%、治療後に23.6%認められ、感染症合併例は非合併例に比し、治療終了3ヶ月後の血清IgG値、治療終了15ヶ月後のCD4陽性細胞数は有意に低値であった。また、治療終了2年後までCD4陽性細胞数の低値(200 / μ L未満)が遷延している患者の割合は19.2%であった。

本研究は、R-CHOP療法終了後も長期間免疫能が低下し、特にCD4陽性細胞数が低値のハイリスク症例は抗ウイルス薬の予防投薬が望ましいことを提唱した論文であり、学位論文に値するものと評価された。