

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 15 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591057

研究課題名（和文） リツキシマブ投与後の低免疫グロブリン血症とB細胞形質変化

研究課題名（英文） Hypogammaglobulinemia after rituximab administration and phenotypic change of B lymphocytes

研究代表者

西尾 充史（NISHIO MITSUFUMI）

北海道大学・大学院医学研究科・非常勤講師

研究者番号：10322801

研究成果の概要（和文）：

未治療悪性リンパ腫 16 例に対して R-CHOP を施行した際の免疫グロブリン値を連続的に検討し、低免疫グロブリン血症は IgG 800mg/dl 以下、と定義した。治療開始前の IgG 値は 1312±391 mg/dl（平均±SD）であった。R-CHOP 療法後、11 人（69%）の患者が中央値 3 ヶ月（2-7 ヶ月）低免疫グロブリン血症を発症した。末梢血解析では低免疫グロブリンが持続している症例でも CD20/CD27 陽性 IgD 陰性の記憶 B 細胞の回復遅延は見られなかった。自家移植を併用しない R-CHOP 療法でも低免疫グロブリンの合併は高い頻度で見られるが、それらは一時的、かつ自家移植併用時よりも軽度であり、自家移植後の持続する低免疫グロブリンは特異的な現象であることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：

We investigated the serum IgG levels in a total 16 of non-treated non-Hodgkin lymphoma before and after R-CHOP therapy. When hypogammaglobulinemia is defined as the levels lower than 800 mg/dl, 11 patients developed hypogammaglobulinemia after median 3 months of R-CHOP. However, the delayed recovery of surface CD20/CD27 positive and IgD negative cells were not seen in the patients who had hypogammaglobulinemia. Hypogammaglobulinemia with abnormal B cell recovery is specific for the case underwent stem cell transplantation plus rituximab.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・血液内科学

キーワード：rituximab、低免疫グロブリン血症

1. 研究開始当初の背景

申請者は自家移植にリツキサンを併用した患者で低ガンマグロブリン血症を発症する患者では、クラススイッチをしたメモリーB細胞の回復遅延があることを見出し、報告してきた。この現象が、もっと多数例に施行される R-CHOP においても見られる現象であるのかは不明である。

2. 研究の目的

R-CHOP を施行した非ホジキンリンパ腫でも免疫グロブリンの回復遅延が見られるのか、また見られるとすればその頻度はどの程度か、自家移植後の B 細胞回復異常と同じ現象が見られるのかを明らかとすることを目的とした。

3. 研究の方法

- (1) 未治療非ホジキンリンパ腫の治療前後の免疫グロブリンを定量する。
- (2) 治療前、治療後の末梢血から単核球を分離し、その表面マーカーを検討する。その方法は既報 (Eur J Haematol 2006, Nishio et al.) に準じる

4. 研究成果

未治療悪性リンパ腫 16 例に対して R-CHOP を施行した際の免疫グロブリン値を連続的に検討した。男性 8 例、女性 8 例で年齢中央値は 68.5 歳 (45-92 歳) であった。低免疫グロブリン血症は IgG 800mg/dl 以下、と定義した。治療開始前の IgG 値は 1312 ± 391 mg/dl (平均 \pm SD) であった。R-CHOP 療法後、11 人 (69%) の患者が低免疫グロブリン血症を発症した。これら 11 人が低免疫グロブリン血症を発症するまでの期間は R-CHOP 開始後中央値 3 ヶ月 (2-7 ヶ月) であった。一名は急性腸炎を発症し、免疫グロブリンの補充を要した。R-CHOP 終了後、中央値 9 ヶ月 (2-14 ヶ月) の段階で全症例の IgG は 914 ± 265 mg/dl と開始前と比較し、有意に低下していた。しかし、これまで申請者が報告してきた様な自家移植にリツキサンを併用した際の、持続する低免疫グロブリンと異なり、11 人の低免疫グロブリン症例のうち、7 名は IgG 800mg/dl 以上に回復した。末梢血解析では R-CHOP 症例では CD20 陽性細胞の回復が観察期間が短いため、見られていない症例が多く、CD27 や IgD 陽性細胞の細かい検討には至らない症例

が多かったが、解析可能な8例では低免疫グロブリンが持続している症例が2例あったが、CD20/CD27陽性IgD陰性の記憶B細胞の回復遅延は見られなかった。自家移植を併用しないR-CHOP療法でも低免疫グロブリンの合併は高い頻度で見られるが、それらは一時的、かつ自家移植併用時よりも軽度であり、自家移植後の持続する低免疫グロブリンは特異的な現象であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計4件)

- ① Kurosawa M, Yonezumi M, Hashino S, Tanaka J, Nishio M, Kaneda M, Ota S, Koda K, Suzuki N, Yoshida M, Hirayama Y, Takimoto R, Torimoto Y, Mori A, Takahashi T, Iizuka S, Ishida T, Kobayashi R, Oda T, Sakai H, Yamamoto S, Takahashi F, Fukuhara T. Epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. Int J Hematol. 査読有 2012 Dec;96(6):748-57. doi:10.1007/s12185-012-1210-y. Epub 2012 Oct 31.
- ② Kashiwazaki H, Matsushita T, Sugita J, Shigematsu A, Kasashi K, Yamazaki Y, Kanehira T, Kondo T, Endo T, Tanaka J, Hashino S, Nishio M, Imamura M, Kitagawa Y, Inoue N. A comparison of oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation between conventional and reduced-intensity regimens. Support Care Cancer. 査読有 2012 May;20(5):933-9. doi:10.1007/s00520-011-1164-2. Epub 2011 Apr 15.
- ③ Sugita J, Matsushita T, Kashiwazaki H, Kosugi M, Takahashi S, Wakasa K, Shiratori S, Ibata M, Shono Y, Shigematsu A, Obara M, Fujimoto K, Endo T, Nishio M, Kondo T, Hashino S, Tanaka J, Asaka M, Imamura M. Efficacy of folinic acid in preventing oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients receiving MTX as prophylaxis for

GVHD. Bone Marrow Transplant. 査読有
2012 Feb;47(2):258-64. doi:
10.1038/bmt.2011.53. Epub 2011 Mar 21.
④Kashiwazaki H, Matsushita T, Sugita J,
Shigematsu A, Kasashi K, Yamazaki Y,
Kanehira T, Yamamoto S, Kondo T, Endo T,
Tanaka J, Hashino S, Nishio M, Imamura
M, Kitagawa Y, Inoue N. Professional oral
health care reduces oral mucositis and
febrile neutropenia in patients treated
with allogeneic bone marrow
transplantation. Support Care Cancer. 査
読有 2012 Feb;20(2):367-73. doi:
10.1007/s00520-011-1116-x. Epub 2011 Feb
15.

[学会発表] (計 1 件)

Nishio M : The absolute number of
lymphocyte/monocyte do not predict
survival of patients in DLBCL after
PBSCT

日本血液学会総会 2012 年 10 月 19 日～2012
年 10 月 21 日京都国際会議場(京都市)

6. 研究組織

(1)研究代表者

西尾 充史 (NISHIO MITSUFUMI)

北海道大学・大学院医学研究科・非常勤講師

研究者番号 : 10322801