

CAR-T細胞療法の質改善に向けリハビリテーションが果たす役割を発見

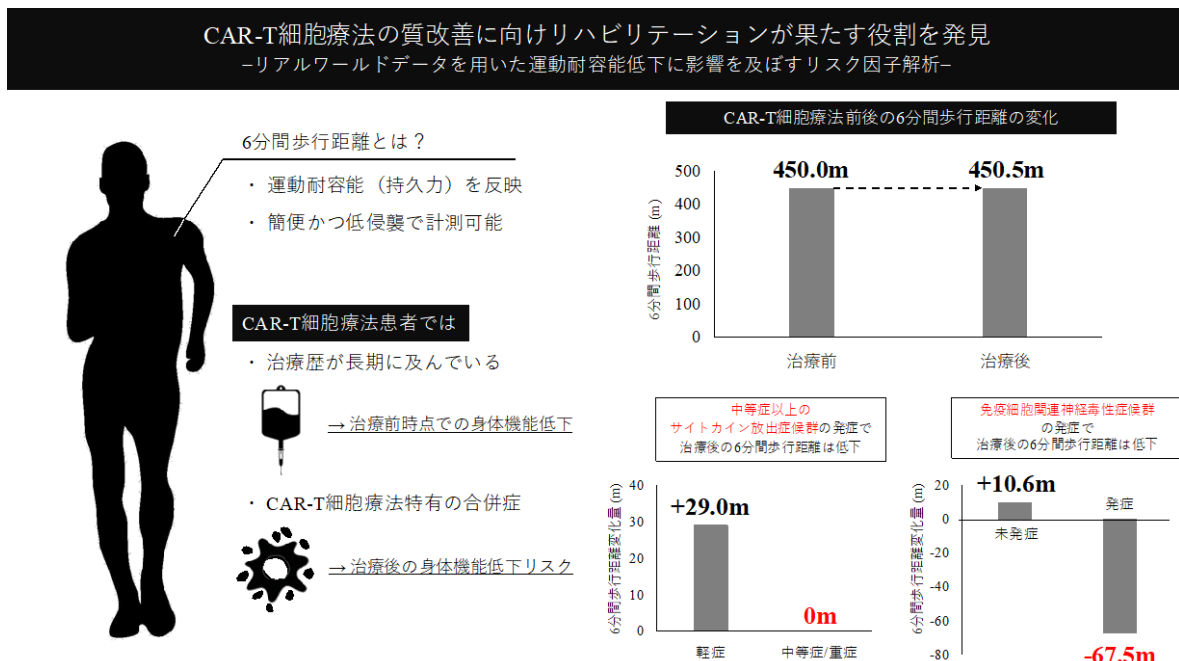
—リアルワールドデータを用いた運動耐容能低下に影響を及ぼすリスク因子解析—

概要

再発難治性の造血器腫瘍疾患（悪性リンパ腫・急性白血病・多発性骨髄腫）に対する革新的な治療としてキメラ抗原受容体（CAR）T細胞療法が登場し、全国におけるCAR-T細胞療法の治療施設は増えてきています。CAR-T細胞療法の適応となる患者さんは長期にわたる治療歴のために身体機能が低下していることに加えて、CAR-T細胞療法後早期に生じる特有の合併症の影響によってさらに身体機能が低下する可能性が指摘されています。そのため、移植治療と同様、CAR-T細胞療法においてもリハビリテーションの必要性が示唆されていますが、これまでのところ実臨床におけるCAR-T細胞療法患者さんの治療前後の身体機能の変化や身体機能の低下に影響を及ぼすリスク因子は同定されていませんでした。

京都大学医学部附属病院リハビリテーション部の濱田 涼太 理学療法士、検査部の新井 康之 講師（細胞療法センター 副センター長）、血液内科の高折 晃史教授（病院長）、リハビリテーション部の池口 良輔 教授らの研究グループは、同院で実施されたCAR-T細胞療法患者さん77人のデータから、治療期間中の身体機能の変化を運動耐容能の指標である6分間歩行距離を用いて評価し、低下に影響を及ぼすリスク因子の解析を行いました。その結果、リハビリテーションを導入することで、治療前から治療後にかけて6分間歩行距離の低下を抑制できることが明らかになりました。また、CAR-T細胞療法後の特有の合併症であるサイトカイン放出症候群（中等症以上）や免疫細胞関連神経毒性症候群、血球減少（貧血）が治療期間中の運動耐容能を低下させるリスク因子であることを明らかにしました。本結果は、CAR-T細胞療法早期よりリハビリテーションを導入することが重要であることを示唆するとともに、とりわけ身体機能の変化に注意すべき患者群が抽出できたことを意味します。これらの成果は、今後本療法の質の改善に寄与すると考えられます。

本成果は、2024年11月4日に英国血液学会の学術誌「*eJHaem*」にオンライン掲載されました。

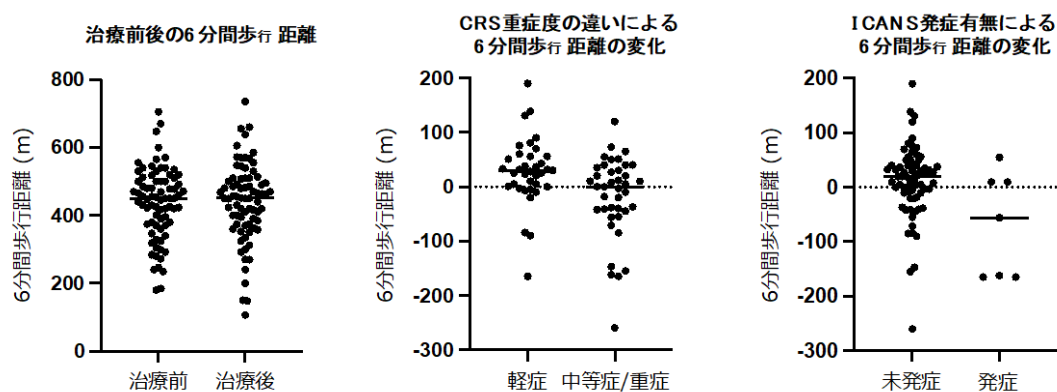


1. 背景

キメラ抗原受容体 (CAR) T 細胞療法^{*1} は、再発難治性造血器腫瘍疾患に対する最も効果的な治療戦略の 1 つです。急性リンパ性白血病や悪性リンパ腫および近年では多発性骨髄腫など治療適応となる疾患が拡大され、実施症例数は急激に増加しています。CAR-T 細胞療法の適応となる患者さんの治療歴が長期にわたっていることで身体機能の低下が治療前の時点で生じていることや CAR-T 細胞療法特有の合併症であるサイトカイン放出症候群 (CRS)^{*2} や免疫細胞関連神経毒性症候群 (ICANS)^{*3} によって中等度から重度の倦怠感を呈することが報告され、リハビリテーションの必要性が主張されていますが、CAR-T 細胞療法前後の身体機能を定量的に評価した報告はありません。本研究ではリハビリテーション介入を受けている CAR-T 細胞療法患者における治療前後の運動耐容能の変化を調査するとともに、身体機能の低下に影響を及ぼすリスク因子を特定するために、年齢や CAR-T 細胞療法特有の合併症に焦点をあててリアルワールド解析^{*4} を行いました。

2. 研究手法・成果

本研究は京都大学医学部附属病院で CAR-T 細胞療法を受けた患者さん 77 人の治療前後の運動耐容能の変化に関して 6 分間歩行距離 (6MWD)^{*5} を用いて評価しました。その結果、リハビリテーションを導入することで、治療前から治療後にかけて 6MWD の低下を抑制できる可能性が示唆されました。この結果は、性差や年齢 (65 歳以上、65 歳未満) など様々な視点で分類し検討を行っても同様の傾向でした。一方で、治療後に運動耐容能の低下を呈した患者さんを少数例で認めたため、治療期間中の運動耐容能に影響を及ぼす因子の解析を行ったところ、CAR-T 細胞療法後の特有の合併症である CRS (中等症以上) や ICANS、血球減少 (貧血) が治療期間中の運動耐容能の低下に影響を及ぼすリスク因子であることが明らかになりました。これらの結果から、CAR-T 細胞療法においても早期よりリハビリテーションを導入することが重要であることが示唆されました。



3. 波及効果、今後の予定

本研究の結果より、CAR-T 細胞療法の治療期間中にリハビリテーションを導入することで、運動耐容能の低下を抑制できる可能性が示唆されました。この結果に基づいて CAR-T 細胞療法の適応となる年齢基準を拡大する際の有用な判断基準の 1 つになることが期待されます。また、治療期間中の運動耐容能の低下に影響を及ぼすリスク因子も明らかになり、これらのリスク因子に該当する患者さんに合わせたリハビリテーションの介入戦略の開発が期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、京都大学医学部附属病院 リハビリテーション部、血液内科、細胞療法センターによる共同研究として実施され「日本学術振興会 科学研究費助成」「公益財団法人ロッセ財団」より資金的支援を受けて実施されました。

<用語解説>

※1 キメラ抗原受容体（CAR）T細胞療法：B細胞由来の抗体抗原結合部位と T細胞受容体シグナル領域を人工的に融合させたキメラ抗原受容体（chimeric antigen receptor: CAR）を、遺伝子改変技術によって T細胞に発現させた CAR-T細胞を投与することで、腫瘍細胞などの標的細胞に対する免疫応答を誘導する治療です。

※2 サイトカイン放出症候群（CRS）：CAR-T細胞療法を含む免疫療法において、活性化した免疫細胞から放出される大量のサイトカインによって、発熱、頭痛、嘔吐、呼吸困難、血圧低下、血液凝固障害、多臓器不全を惹き起こし、時に生命を脅かす可能性がある合併症です。

※3 免疫細胞関連神経毒性症候群（ICANS）：CRSで産生されたサイトカインが中枢神経に作用、投与した CAR-T細胞を含めたリンパ球や単球が直接脳内に入り込み、血管を刺激することで振戦（ふるえ）、書字障害（字が書けない）などの症状を惹き起こし、中等症以上では意識レベルや認知機能の低下なども生じる合併症です。

※4 リアルワールドデータ：実臨床から得られる医療データを収集・分析したものです。医療機関で得られたリアルワールドデータを活用することで、医療の質の向上に寄与できます。

※5 6分間歩行距離（6MWD）：心肺機能や運動耐容能を評価する方法。測定方法は30mの平地を最大努力で6分間往復してもらい、6分間で歩いた合計の歩行距離を記録します。

<研究者のコメント>

CAR-T細胞療法は難治性の血液疾患に対する有効な治療法であり、全国において治療施設は増加しています。これまでCAR-T細胞療法の治療期間中にリハビリテーションを導入することの必要性が主張されておりましたが、身体機能の変化を含めたリハビリテーションに関する報告はありませんでした。

本研究の結果から、治療期間中にリハビリテーションを導入された患者さんは運動耐容能の低下が抑制されることが明らかになりました。さらに、運動耐容能の側面から評価した場合のCAR-T細胞療法の侵襲性や治療期間中の運動耐容能の低下に影響を及ぼすリスク因子も明らかにすることができました。本研究がCAR-T細胞療法領域のリハビリテーションの発展やエビデンス構築につながることを期待しています。（濱田 涼太、新井 康之）

<論文タイトルと著者>

タイトル：Fluctuation of physical function during chimeric antigen receptor T-cell therapy during rehabilitation intervention: Real-world data and risk factor analyses（キメラ抗原受容体 T細胞療

法中のリハビリテーション介入における身体機能の変化：リアルワールドデータとリスク因子分析)

著者：濱田涼太¹，新井康之^{2,3}，北脇年雄²，中村直和²，村尾昌信¹，松下路子¹，宮坂淳介¹，浅野伝美¹，城友泰^{2,3}，錦織桃子²，諫田淳也²，水本智咲²，山下浩平²，池口良輔¹，高折晃史^{2,3}

掲載誌：*eJHaem* DOI：10.1002/jha2.1043