

キメラ抗原受容体 T 細胞投与後の合併症を新たに報告 — 頭頸部浮腫 (NEC) の発症頻度算出とバイオマーカーの発見 —

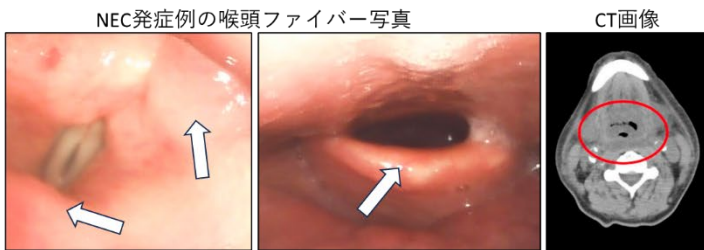
概要

キメラ抗原受容体 T 細胞 (CAR-T) 療法^{*1}において、サイトカイン放出症候群 (Cytokine Release Syndrome, CRS)^{*2} の発症直後に頭頸部浮腫を来す症例がまれにあります。重症例では窒息に至り人工呼吸管理を要するなど、極めて重要な合併症ですが、この現象は少数例の症例報告に留まっており、認知度が低い合併症です。

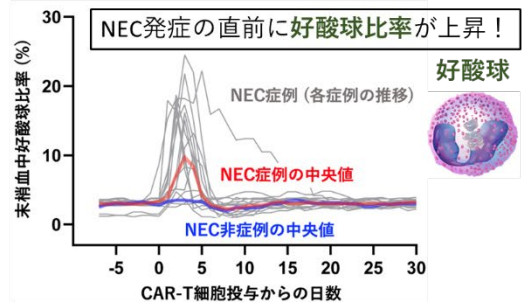
京都大学大学院医学研究科 血液内科学の中村直和 大学院生、京都大学医学部附属病院 高折晃史 教授 (病院長)、細胞療法科の新井康之 講師 (診療科長)、城 友泰 助教らの研究グループは、この合併症を CAR-T 後頭頸部浮腫 (Neck Edema after CAR-T cell therapy, NEC) と命名し、発症頻度の算出と、リスク因子の探索に取り組みました。その結果、NEC は 13.5% でみられ、発症中央値は CAR-T 輸注 3 日目であり、多くの症例で NEC 発症の 1-2 日前に CRS を発症していることが分かりました。さらに、NEC 発症例と非発症例の血液検査成績を比較したところ、発症例では NEC 発症の 1-2 日前から末梢血中の好酸球比率が上昇しており、発症予測バイオマーカーとなることが判明しました。

本研究成果は、NEC を正しく理解し、適切な治療を行うために有用であり、好酸球比率のモニタリングが NEC 管理の大きな助けになる可能性を示しました。また、NEC は発症メカニズムが未解明ですが、今回の研究成果は、CRS とは異なる免疫反応が発症に関わっていることを示唆しています。本成果は、英国血液学会の国際学術誌「*British Journal of Haematology*」に 2025 年 1 月 6 日にオンライン掲載されました。

CAR-T細胞投与後3日目ごろにみられる頭頸部浮腫 Neck Edema after CAR-T cell therapy (NEC)



発症頻度：133例中18例 (13.5%)
治療：トシリズマブ無効 (ステロイドが有効)



1. 背景

キメラ抗原受容体 T 細胞 (CAR-T) 療法は、再発難治性悪性リンパ腫の有力な治療法の一つであり、本邦では 2019 年に承認後、実施件数が増加しています。発症頻度の高い CRS 等に対する合併症管理は徐々に向上してきていますが、CRS 発症直後に時々見られる頭頸部浮腫 (NEC) についてはあまり認知されておらず、適切な管理法が確立していません。NEC を正しく理解し適切な管理を行うために、発症頻度やタイミングなど基本的な疫学調査が必要であるとともに、NEC 発症を予見できるバイオマーカーの同定も待たれていました。

2. 研究手法・成果

我々の研究グループは、京都大学医学部附属病院血液内科で、CAR-T 細胞療法としてチサゲンレクルユーセル (tisagenlecleucel, tisa-cel) ^{※3}、リソカプタゲンマラルユーセル (lisocabtagene maraleucel, liso-cel) ^{※4}、アキシカプタゲンシロルユーセル (axicabtagene ciloleucel, axi-cel) ^{※5} を投与された再発難治性 B 細胞リンパ腫 133 例を対象に疫学調査を行いました。その結果、18 例 (13.5%) で NEC を発症し、発症中央値は CAR-T 輸注 3 日目であり、うち 16 例で NEC 発症の 1-2 日前から CRS を発症していました。また、NEC に対しては、CRS の特効薬であるトシリズマブ^{※6} は無効であり、ステロイドホルモンが極めて有効であることも分かりました。さらに、NEC 発症例と非発症例の血液検査データを比較したところ、発症例では NEC 発症の 1-2 日前から末梢血中の好酸球比率が上昇していることがわかりました。

3. 波及効果、今後の予定

日本国内でも CAR-T 細胞療法の実施経験が増加する中、比較的発症頻度の高い CRS 等の合併症管理の習熟度は上がってきています。一方で、NEC は CAR-T 施設の専門医であっても認知度が低く、適切な治療介入が行われていない可能性があります。本研究で得られた知見が、CAR-T 細胞療法におけるより適切な合併症管理の一助になるだけでなく、未解明の NEC 発症メカニズムを解き明かす鍵になるものと考えています。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、医学部附属病院 血液内科、検査部・細胞療法センター・細胞療法科が主体となり、文部科学省「世界視力を備えた次世代トップ研究者育成プログラム (L-INSIGHT)」や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 T 細胞 (CAR-T) 療法：キメラ抗原受容体 (CAR) は、抗原を特異的に認識する抗体由来の部分と、T 細胞受容体由来の細胞傷害性機能部分を結合させて人工的に作製された、がん抗原を特異的に認識できる受容体です。患者さん自身の T 細胞を取り出し、遺伝子改変技術により CAR を発現させた T 細胞 (CAR-T 細胞) を患者さんに投与することで、難治性のがんを治療するのが CAR-T 細胞療法です。

※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。CRS の制御は、CAR-T 細胞療法を効果的に実施するために重要な要素です。

※3 チサゲンレクルユーセル (tisagenlecleucel, tisa-cel) : CD19 を標的とした CAR-T 細胞製剤で、再発・難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病とびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に適応があります。米国では 2017 年に、本邦では 2019 年に CAR-T 細胞製剤として初めて承認され、ました。商品名はキムリア® (ノバルティスファーマ株式会社) です。

※4 リソカプタゲンマラルユーセル (lisocabtagene maraleucel, liso-cel) : CD19 を標的とした CAR-T 細胞製剤で、再発・難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)、原発性縦隔 B 細胞リンパ腫 (PMBCL)、濾胞性リンパ腫 (FL) 等に適応があります。米国および本邦で 2021 年に承認されました。商品名はブレヤンジ® (ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社) です。

※5 アキシカプタゲンシロルユーセル (axicabtagene ciloleucel, axi-cel) : CD19 を標的とした CAR-T 細胞製剤で、再発・難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)、原発性縦隔 B 細胞リンパ腫 (PMBCL)、濾胞性リンパ腫 (FL) 等に適応があります。米国および本邦で 2021 年に承認されました。商品名はイエスカルタ® (ギリアド・サイエンシズ株式会社) です。

※6 トシリズマブ: 炎症性サイトカインの一つであるインターロイキン 6 の受容体に結合することにより、体内で起こる免疫反応を鎮める分子標的薬。商品名はアクテムラ® (中外製薬) です。CAR-T 細胞療法において細胞投与後に体内で激しく起こる免疫反応を抑える特効薬としてしばしば使用されます。

<研究者のコメント>

「CAR-T 細胞療法が始まった頃は、NEC という概念は全く知られておらず、初めて頭頸部に著明な浮腫を合併した症例を経験した際は、対処に試行錯誤したものでした。症例を重ねるにつれ、徐々に対処法がわかり、本研究によって正確な発症頻度と早期バイオマーカーをも同定することができました。今回の発見が、今後さらに件数が増加することが予想される CAR-T 細胞療法を、より安全に提供することに一役買うとともに、謎に包まれた NEC 発症のメカニズムを解き明かす一歩になるものと期待しております。」(中村直和、新井康之)

<論文タイトルと著者>

タイトル : Increased relative eosinophil counts portend neck oedema after chimeric antigen receptor-T therapy (CAR-T 細胞療法後の末梢血好酸球増加は、頭頸部浮腫のリスク因子となる)

著者 : 中村直和、城友泰、新井康之、北脇年雄、錦織桃子、水本智咲、諫田淳也、山下浩平、長尾美紀、高折晃史

掲載誌 : *British Journal of Haematology*

DOI : 10.1111/bjh.19992