

# CAR-T 細胞療法後に発熱が持続するとその後に血球減少が高率に起こる

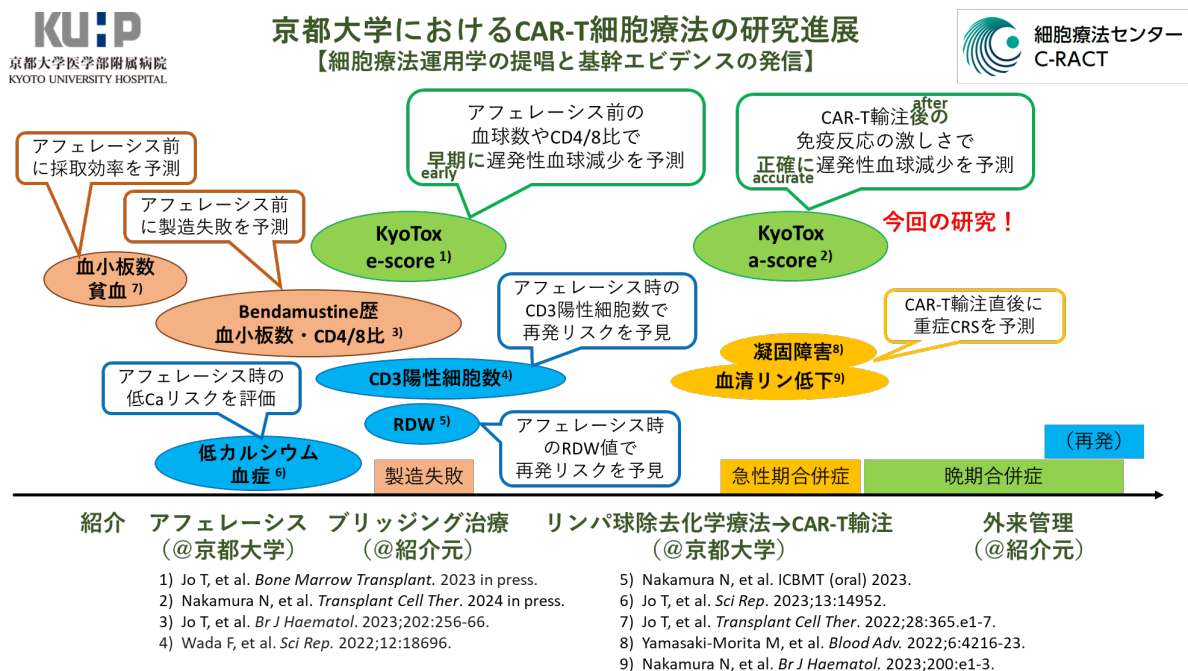
## —最先端の治療における悩みの種を KyoTox モデルで解決—

### 概要

キメラ抗原受容体 T (CAR-T) 細胞療法が臨床でひろく実施されるようになり、投与後の遅発性血球減少が問題になっています。この合併症は、重症感染症や出血リスクの増加、入院日数の延長による CAR-T 施設への負担増加、輸血や顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 製剤投与の可否を決定するための通院による紹介元施設への負担増加を引き起こします。

そこで、京都大学医学部附属病院血液内科の中村直和医員、検査部・細胞療法センターの城友泰助教、新井康之同助教 (病院講師、副センター長)、長尾美紀教授 (センター長)、血液内科の高折晃史教授 (病院長) らの研究グループは、悪性リンパ腫に対して CAR-T 細胞療法を受けた 90 症例を対象に、CAR-T 細胞輸注後のサイトカイン放出症候群 (CRS) の発症や持続期間および炎症マーカーで遅発性血球減少の発症を予測できないか検討を行いました。その結果、CRS の重症度ならびに持続期間と遅発性血球減少の発症に相関が認められました。また、CAR-T 輸注後に経時的に採血で測定する炎症マーカーの中で、C 反応性ペプチド (CRP) のピーク値および持続期間、ならびに血清リン低下の有無も、遅発性血球減少の発症および持続期間と関連があることがわかりました。これらの因子を用いて、KyoTox-a score モデルを作成したところ、遅発性血球減少の発症や持続期間を精度高く予測できることが確認されました。

本成果は、2024 年 1 月 26 日に、米国移植細胞治療学会 (ASTCT) の学会誌「Transplantation and Cellular Therapy」にオンライン掲載されました。事前に正確に遅発性血球減少の発症およびその期間を予測することで、より適切な CAR-T 治療の実現が期待できます。



## 1. 背景

キメラ抗原受容体 T 細胞 (CAR-T) 療法<sup>\*1</sup>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。臨床の現場でサイトカイン放出症候群 (CRS) などの急性期合併症の管理は徐々に向上しつつある一方で、遅発性血球減少<sup>\*2</sup>を筆頭とする晩期合併症に対しては未だ課題が多い現状があります。CAR-T 療法において遅発性におこる血球減少は、重症感染症や出血リスクの増加、入院日数の延長による CAR-T 施設への負担増加、輸血や顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 製剤投与の可否を決定するための通院による紹介元施設への負担増加を引き起こします。その為、事前に正確に遅発性血球減少の発症およびその期間を予測することで、より適切な CAR-T 治療を実現することができます。既存の予測マーカー (CAR-HEMATOTOX スコア) は、予測タイミングと正確性の問題で課題がありました。今回、「正確性」という点に重点を置き、CRS の発症および炎症マーカーと遅発性血球減少の関連性について調査することとしました。

## 2. 研究手法・成果

我々は、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<sup>\*3</sup>、リソカブタゲンマラルユーセル<sup>\*4</sup>、アキシカブタゲンシロルユーセル<sup>\*5</sup>を投与されたびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)<sup>\*6</sup>、濾胞性リンパ腫 (FL)<sup>\*7</sup>の 90 例を対象に、CAR-T 細胞輸注後の CRS の発症および炎症マーカーと遅発性血球減少の発症や期間の関連性について調査しました。全体での輸注後 100 日時点の遅発性血球減少累積発症率は、好中球減少 57.5%、貧血 36.7%、血小板減少 49.8%でした。サイトカイン放出症候群 (CRS)<sup>\*8</sup>の重症度と遅発性血球減少に相関が認められました。より詳細に臨床症状の期間で CRS の重症度を細分化した m-CRS grade (grade1 のうち発熱期間 5 日以内のものを grade 1a、6 日以上のを grade 1b と評価)を用いると、さらに正確に遅発性血球減少を予測できることが分かりました。また、CAR-T 輸注後の炎症マーカーの中で、C 反応性タンパク (CRP)<sup>\*9</sup>ピーク値、CRP 上昇の期間、血清リン低下の有無が、遅発性血球減少の発症および持続期間と関連があることも示されました。これら 4 因子 (m-CRS grade、CRP ピーク値、CRP 上昇の期間、血清リン低下の有無)を用いて、KyoTox-a score モデルを作成しました (下表参照)。KyoTox-a score モデルを用いると、全系統の遅発性血球減少 (好中球、赤血球、血小板) の発症および持続期間・入院期間の層別化が可能で、また、既存の CAR-HEMATOTOX score モデルと比べ、より予測能が高いことも示されました。

	0 point	1 point	2 points
m-CRS	≤ Grade 1a	-	≥ Grade1b
ピーク CRP 値	< 10 mg/dL	≥ 10 mg/dL	-
CRP 上昇 (≥1mg/dL) の期間	10 日未満	10 日以上	
血清リン低下	なし	はい	

(\* KyoTox-a score ≤ 2 点 : 低リスク、KyoTox-a score ≥ 3 点 : 高リスク)

## 3. 波及効果、今後の予定

KyoTox-a score モデルを実際に臨床現場で活用することで、血球減少が発症を事前に予測できるため、CAR-T 細胞療法後の感染症対策や輸血の準備などが行いやすくなるだけでなく、CAR-T 施設における入院病床のよ

り効率的な運用や、紹介元施設への逆紹介後のより適切な副作用マネージメントが可能となり、治療を受ける患者さんをはじめ、医療従事者全てにとっての恩恵につながる可能性があります。

CAR-T 細胞療法後の遅発性血球減少に関しては、欧州のグループが投与前の血球数と炎症マーカーに着目した予測スコア（CAR-HEMATOTOX モデル）を 2021 年に報告しています。このモデルは、臨床現場でしばしば用いられていますが、予測タイミングや精度の点で不十分で、改善に向けて我々のグループでは新しいモデルの開発を進めてきました。その一つが今回の KyoTox-a スコアで、正確性の向上に主眼を置いています（a は after/accurate の頭文字）。一方で、原料となるリンパ球アフェレーシスの時点で予測する早期マーカーについては、すでに、KyoTox-e score モデル（e=early の頭文字）として、2023 年に報告いたしました（Jo T, Arai Y, Nakamura N, Nagao M, Takaori-Kondo A, et al. KyoTox-e score; prediction of post-CAR-T prolonged thrombocytopenia using peripheral blood data before apheresis. Bone Marrow Transplant. 2023, in press）。これらのモデルを合わせて、さらに柔軟かつ精密な予測が可能になることを期待しています。

京都大学血液内科では全国でもトップクラスの CAR-T 経験症例数を誇っています。それらの経験を踏まえ、CAR-T 治療をより多くの患者様へより安全に提供できますよう、臨床・研究両面において今後も尽力して参ります。

#### 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 血液内科、検査部・細胞療法センターが前向き研究として計画して、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）」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 遅発性血球減少：CAR-T 細胞療法実施後 1 ヶ月～半年程度経過した後に、好中球減少・貧血・血小板減少が見られる現象のことです。CAR-T 細胞療法における晩期合併症の中で最も多い合併症として知られています。好中球減少に伴う感染症のリスク、貧血に伴う息切れや倦怠感、心不全のリスク、血小板減少に伴う出血のリスクとなりえます。血球減少が半年から一年近く続くこともあります。

※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、濾胞性リンパ腫（FL）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 リソカブ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 アキシカブ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）等に適応があります。米国および本邦で 2022 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 びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）：血液細胞の一種である B 細胞の腫瘍です。大きな細胞核をもつ B 細胞が“びまん性”に（組織全体にはびこるように）増殖して広がるタイプです。病気の進行が月単位で進む中悪性度のリンパ腫であり、本邦で最も発生頻度の高い病型です。化学療法で 60-65%が治癒しますが、治療抵抗例や再発症例では治療が難しく、CAR-T 細胞療法による予後改善が期待されています。

※7 濾胞性リンパ腫（FL）：血液細胞の一種である B 細胞の腫瘍です。病気の進行が年単位で進む低悪性度のリンパ腫の代表格で、本邦のリンパ腫のうち 2 番目に発生頻度の高い病型です。治療抵抗例や難治症例が多く存在し、CAR-T 細胞療法による予後改善が期待されています。

※8 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。

※9 C 反応性蛋白（CRP）：体内で炎症が起きたり組織細胞が起きたりすると血中に現れる環状五量体蛋白質のことです。急性期反応蛋白の一つとして知られています。

#### <研究者のコメント>

CAR-T 療法の実施件数が全国で増えるとともに、CRS などの派手な急性期合併症の管理は徐々に向上しつつあります。その一方で、遅発性血球減少に代表される晩期合併症は、未解決な部分が多く、重症感染症や出血リスクの増加、入院日数の延長による CAR-T 施設への負担増加、輸血や G-CSF 製剤投与の可否を決定するための通院による患者および紹介元施設への負担増加を引き起こしています。今回得られた知見は、CAR-T 細胞療法後のより安定した管理に貢献し、我々が提唱する「細胞療法運用学」の屋台骨のエビデンスの一つになるものと期待しております。（京都大学医学部附属病院 血液内科 中村直和 医員、検査部・細胞療法センター 新井康之 助教（院内講師））

#### <論文タイトルと著者>

タイトル：Clinical impact of CRS on prolonged hematotoxicity after CAR-T cell therapy: KyoTox a-score, a novel prediction model. (CRS 重症度をもとに CAR-T 細胞療法後の遅発性血球減少を予測する新しいモデル「KyoTox-a」)

著者：中村直和<sup>1</sup>, 城友泰<sup>1,2</sup>, 新井康之<sup>1,2</sup>, 北脇年雄<sup>1</sup>, 錦織桃子<sup>1</sup>, 水本智咲<sup>1</sup>, 諫田淳也<sup>1</sup>, 山下浩平<sup>1</sup>, 長

尾美紀<sup>2</sup>, 高折晃史<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 京都大学医学部附属病院 血液内科

<sup>2</sup> 同 検査部・細胞療法センター

掲 載 誌 : *Transplant Cell Ther.* DOI : 10.1016/j.jtct.2024.01.073.