

CAR-T 細胞療法後の合併症重症化を予測

—腎機能低下が鍵、重症 CRS を高精度に層別化—

概要

キメラ抗原受容体 (CAR) T 細胞療法は、再発・難治性 B 細胞リンパ腫に対して高い有効性を示す一方で、免疫が関与する合併症が多くみられ、その対策が重要です。なかでも、サイトカイン放出症候群 (CRS) は、CAR-T 細胞、あるいは活性化された他の免疫細胞が放出するサイトカインに起因し、輸注後数時間から数日以内に発生する急性期合併症です。CRS は重症化すると生命に関わることに加え、遷延性血球減少など他の合併症の誘因となることを私たちは報告してきました (Transplant Cell Ther. 2024;30:404)。重症 CRS の治療は改善してきましたが、重症化を予測することは困難でした。

そこで、新井康之 医学部附属病院講師、城友泰 同助教、加藤光次 九州大学准教授、日本造血細胞移植データセンター 熱田由子 日本造血細胞移植データセンター長 (兼: 愛知医科大学 教授) らの研究グループは、日本全国で実施された CAR-T 細胞療法のレジストリに登録された 900 人のデータを用いて、重症 CRS のリスクを CAR-T 輸注前に予測する因子を抽出しました。その結果、CAR-T 細胞輸注前の腎機能低下が重症 CRS リスク因子であることが分かりました。また腎機能低下と、炎症マーカー上昇を組み合わせることによって高い精度で重症 CRS 発症を予測できることを示しました。本研究成果により、CRS 重症化リスクが高い患者群を事前に同定して、モニタリング強化と早期介入することにつながり、CAR-T 細胞療法の安全性向上に貢献することが期待されます。

本研究成果は、2026 年 4 月 15 日に、国際学術誌「British Journal of Haematology」にオンライン掲載されました。

CRS (CAR-T細胞療法後急性期の免疫関連有害事象)



重症CRSはCAR-T後の重要な合併症

重症化リスクに応じた治療が必要

目的

重症CRSを早期に予測できるマーカーは?

本研究 悪性リンパ腫 900症例を検討 全国レジストリ

- 重症CRSのリスク因子を同定
- 腎機能低下
1. 推算糸球体濾過量 (eGFR)
 - 炎症マーカー
2. 血清フェリチン
3. 血清CRP
 - 腫瘍量
4. 血清LDH

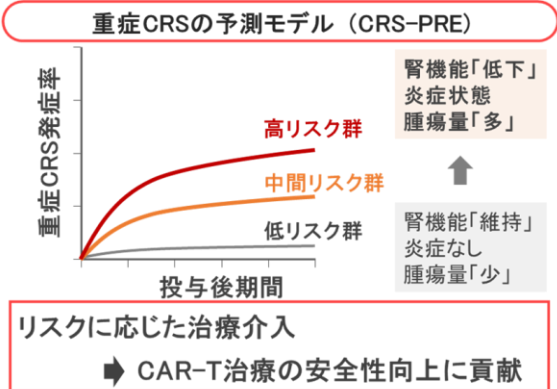


図. 腎機能低下によるCRS重症化リスク

全国レジストリ900症例を検討し、腎機能低下を含む臨床因子により重症CRS予測モデルを作成した

作成: 城友泰

1. 背景

キメラ抗原受容体 (CAR) T 細胞療法^{*1} は、T 細胞に遺伝子導入を行い、がん細胞だけを狙って攻撃させる治療法で、再発・難治性の B 細胞リンパ腫^{*2} に対する重要な治療選択肢となっています。一方で、サイトカイン放出症候群 (CRS)^{*3} に代表される免疫関連有害事象が問題となります。CRS は、活性化した CAR-T 細胞や、他の免疫細胞が放出するサイトカインに起因し、輸注後数時間から数日以内に発生します。発熱、浮腫、血圧低下などが出現し、重症化するとショックや呼吸不全、多臓器不全につながります。また、重症 CRS は、他の合併症の誘因となることが知られており、早急な対応が重要です。

CRS に対する治療としては、重症度 (Grade) に応じて抗 IL-6 受容体抗体 tocilizumab や副腎皮質ステロイドなど、免疫を抑制する治療が選択されますが、過剰な治療は、感染症リスクの増大や CAR-T 細胞治療効果減弱につながる可能性が指摘されていることから、重症化リスクに沿った過不足のない治療が重要です。そのため、日常診療で用いることができる重症化予測マーカーの確立が求められています。

2. 研究手法・成果

本研究では、日本全国のレジストリデータを用いて、2019 年から 2024 年に CAR-T 細胞療法を受けた B 細胞リンパ腫患者 900 例を対象に、CRS の発症および重症化に関連する因子を後方視的に解析しました。

その結果、CAR-T 輸注後 30 日以内に CRS は 75.0% に認められ、Grade 2 以上は 20.8%、Grade 3 以上は 14.0% にみられました。Grade 2 以上の CRS 発症に関連する因子を多変量解析で検討したところ、CAR-T 輸注前の①腎機能低下 (推算糸球体濾過量 [eGFR]^{*4} の低下)、②フェリチン高値、③CRP 高値、④LDH 高値の 4 つの指標が独立した予測因子として同定されました。

これらの結果を基に、4 つの因子を用いた 日常診療で評価可能なリスク評価モデル「CRS-PRE (CRS Pre-Infusion Risk Evaluation)」 を構築しました。このモデルにより、患者さんの Grade2 以上 CRS リスクを 3 つの群に層別化することが可能となり、低リスク群では 2.8%、中間リスク群では 26.0%、高リスク群では 50.0% でした。高リスク群では低リスク群と比べて、Grade 2 以上の CRS を発症するハザード比は 24.8 (95%信頼区間 3.2-194.9) でした。CRS-PRE モデルは Grade3 以上 CRS の予測にも有用で、低リスク群 0.0%、中間リスク群 16.4%、高リスク群 35.0% とリスクが層別化されました。腎機能低下は、体液バランスや循環動態の調節低下を通じて CRS を悪化させる可能性や、血管内皮障害のマーカーとして重症 CRS の病態に関与する可能性があります。腎機能低下を考慮した本モデルが重症 CRS 発症予測に有用であることが示唆されました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究で同定された 4 つの指標はいずれも、CAR-T 輸注前に日常診療で測定可能な検査項目であり、特別な検査を必要としません。このことから、本モデルは臨床現場で即時に応用可能であり、CRS の早期予測およびリスクに応じた管理戦略の構築に有用であると考えられます。腎機能低下を伴う患者では、早期からの治療介入を検討するなど、リスクに応じた個別化管理が可能になると期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、医学部附属病院 細胞療法科、血液内科、検査部・細胞療法センターが、日本造血細胞移植データセンター、日本造血・免疫細胞療法学会、日本全国の CAR-T 細胞療法実施機関との共同研究として、計画して、文部科学省科研費 (若手研究「因果推論を用いた細胞療法の最適化アルゴリズムの開発」) 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**：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。

※2 **B細胞リンパ腫**：B細胞は、抗体 (免疫グロブリン) を産生する免疫細胞で、B細胞リンパ腫は B細胞が、がん化して増殖する悪性リンパ腫の一群です。びまん性大細胞型 B細胞リンパ腫や濾胞性リンパ腫など複数の病型が含まれます。多くの症例は免疫化学療法によって寛解が得られるものの、再発例では治療が困難となる場合があり、CAR-T細胞療法が重要な治療選択肢となっています。

※3 **サイトカイン放出症候群 (CRS)**：CAR-T細胞療法を含む免疫細胞治療後に生じる全身性の炎症反応です。発熱、低血圧、低酸素血症などを主な症状とし、重症例では多臓器不全に至ることもあります。CRSの発症には、活性化した免疫細胞からの炎症性サイトカインの大量放出によって引き起こされると考えられています。重症度 (Grade 0-5 で数値が大きいほど重症) に沿ってトシリズマブや副腎皮質ステロイドで治療される。

※4 **推算糸球体濾過量 (eGFR)**：腎臓の濾過機能 (糸球体濾過量) を血清クレアチニン値、年齢、性別から推算した指標です。腎機能の評価に広く用いられ、数値が低いほど腎機能の低下を示します。薬剤投与量の調整など臨床判断に重要な役割を果たし、広く用いられています。

<研究者のコメント>

「本研究では、腎機能をはじめとする一般的な血液検査項目を組み合わせることで、CAR-T輸注前の時点で CRS重症化リスクを層別化できる可能性を示しました。特に腎機能は、これまで CRSへの影響について十分に注目されてこなかった因子であり、CRSの病態理解にも新たな視点を提供する結果と考えています。CRS重症化のリスクが高い患者さんを早期に把握し、より安全で個別化された CAR-T細胞療法の実現につながる、細胞療法運用学における基盤的なエビデンスとなることが期待されます。」 (城友泰、新井康之)

<論文タイトルと著者>

タイトル：Decreased Renal Function Predicts Severe Cytokine Release Syndrome After CAR-T Cell Therapy for Large B-Cell Lymphoma (腎機能低下は、大細胞型 B細胞リンパ腫に対する CAR-T細胞療法における重症サイトカイン放出症候群のリスク因子である)

著者：新井康之^{1,2,3}、城友泰^{1,2,3}、佐藤貴之⁴、櫻井政寿⁵、梶大介⁶、北脇年雄¹、島田和之⁷、下山達⁸、吉原哲⁹、蒔田真一¹⁰、藤井伸治¹¹、山本豪⁶、片岡圭亮^{5,12}、堺田恵美子¹³、後藤秀樹¹⁴、中嶋康博¹⁵、吉田晶代¹⁶、梅澤佳央¹⁷、金夏倫⁵、加藤元博¹⁸、熱田由子^{19,20}、加藤光次²¹

¹ 京都大学医学部附属病院 血液内科

² 同 細胞療法センター

³ 同 細胞療法科

⁴ 倉敷中央病院 血液内科

⁵ 慶應義塾大学 血液内科

⁶ 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液内科

⁷ 名古屋大学医学部附属病院 血液内科

⁸ 地方独立行政法人 東京都立病院機構 がん・感染症センター 都立駒込病院 血液内科

⁹ 兵庫医科大学病院 血液内科

¹⁰ 国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科

¹¹ 岡山大学病院 血液・腫瘍内科

¹² 国立がん研究センター研究所 分子腫瘍学分野

¹³ 千葉大学医学部附属病院 血液内科

¹⁴ 北海道大学病院 血液内科

¹⁵ 大阪公立大学医学部附属病院 血液内科・造血細胞移植科

¹⁶ 金沢大学附属病院 血液内科

¹⁷ 東京科学大学病院 血液内科

¹⁸ 東京大学医学部附属病院 小児科

¹⁹ 日本造血細胞移植データセンター

²⁰ 愛知医科大学 造血細胞移植・細胞治療情報管理学

²¹ 九州大学大学院 医学研究院 病態修復内科学

掲載誌：*British Journal of Haematology* DOI: 10.1111/BJH.70488