

CAR-T 細胞療法後、身体の抵抗力低下が 2 年間は持続

—抗体の低下（低ガンマグロブリン血症）の実態と発症を予測する 3 因子を特定—

概要

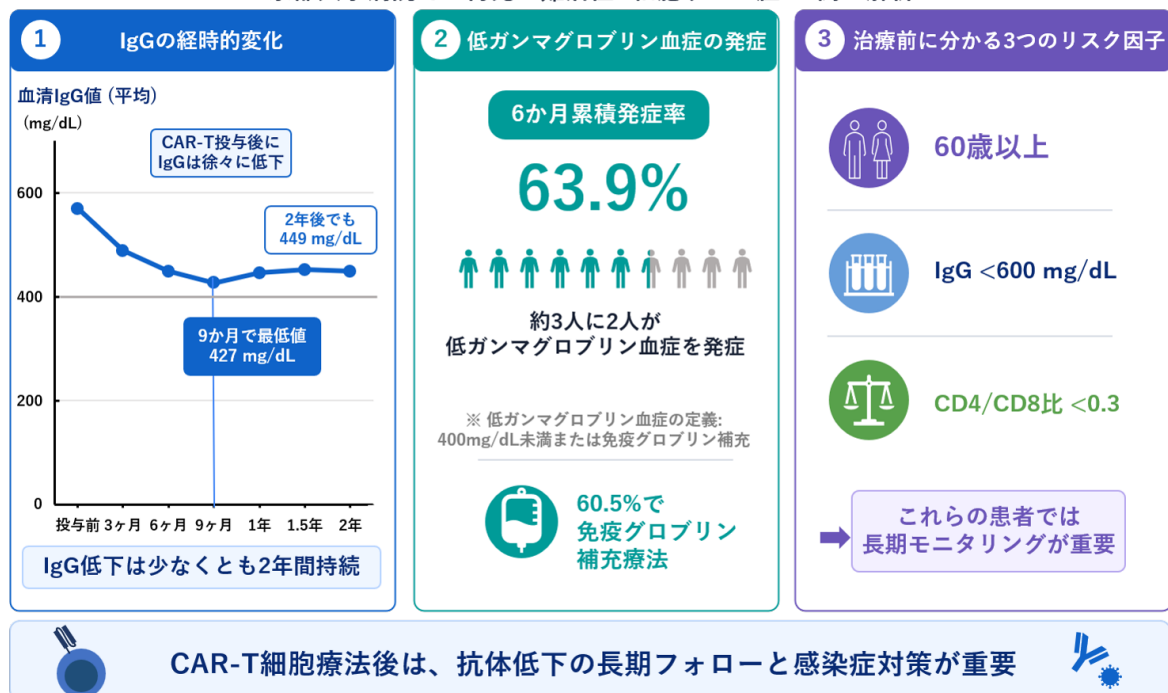
キメラ抗原受容体（CAR）T 細胞療法は、再発・難治性 B 細胞リンパ腫に対する画期的な治療法ですが、腫瘍細胞だけでなく正常 B 細胞も標的になるため、治療後に血液中のガンマグロブリン（抗体）が減少する低ガンマグロブリン血症を生じます。低ガンマグロブリン血症は感染症の発症や重症化と関連する重要な合併症ですが、持続する期間やリスクの高い患者さんについて十分な実臨床データがありませんでした。

そこで、鈴木光太郎 医学研究科大学院生、城友泰 医学部附属病院助教、新井康之 同講師（細胞療法科・診療科長）、長尾美紀 同教授（細胞療法センター・センター長）、山下浩平 同特定准教授（血液内科・診療科長）、高折晃史 同教授（病院長）らの研究グループは、CAR-T 細胞療法を受けた B 細胞リンパ腫の患者さん 76 例を対象に、治療前から治療後 2 年間の血清ガンマグロブリン値の推移を解析しました。その結果、CAR-T 細胞投与後 6 か月までに 64%が低ガンマグロブリン血症を発症し、ガンマグロブリン値は 9 か月後に最低となり、2 年後まで低値が持続することが明らかになりました。さらに、低ガンマグロブリン血症の発症リスクを解析したところ、①60 歳以上、②CAR-T 投与前のガンマグロブリン低値（IgG 値 600 mg/dL 未満）、③CAR-T 投与前の末梢血 T 細胞の CD4/CD8 比 0.3 未満がリスク因子として同定されました。本研究は、CAR-T 細胞療法後には長期間免疫低下が持続することと、リスクが高い患者さんを治療前に予測できる可能性を示したもので、免疫能の長期的観察や、感染症対策の最適化に貢献することが期待されます。

本研究成果は、2026 年 8 月 28 日に国際学術誌「*Blood Immunology & Cellular Therapy*」にオンライン掲載されました。

CAR-T細胞療法後のIgG低下は少なくとも2年間持続

京都大学病院での再発・難治性B細胞リンパ腫 76例の解析



作成：鈴木光太郎 (Layout assisted by ChatGPT 5.6 Sol)

1. 背景

キメラ抗原受容体 (CAR) T 細胞療法^{※1}は、患者さん自身の T 細胞に遺伝子改変を行い、腫瘍細胞を狙い撃ちする治療法です。B 細胞リンパ腫に発現する CD19 分子を標的とする CAR-T 細胞療法は、従来治療で十分な効果が得られなかった再発・難治性 B 細胞リンパ腫に対しても高い治療効果が期待されます。一方、CD19 はリンパ腫細胞だけでなく正常な B 細胞^{※2}にも発現しています。そのため、CAR-T 細胞療法後には正常 B 細胞も減少し、B 細胞の担う ガンマグロブリン (抗体)^{※3}の産生が障害され、低ガンマグロブリン血症が生じることが知られています。

低ガンマグロブリン血症は感染症の発症や重症化に関連するため CAR-T 細胞療法後の重要な課題ですが、これまで治療前から長期間にわたってガンマグロブリンの経過を追跡した実臨床データは限られていました。また、どのような患者さんで低ガンマグロブリン血症を発症しやすいかについても明らかになっていませんでした。そこで本研究では、CAR-T 細胞療法前後の血清ガンマグロブリン（その主要成分である IgG の値）を最長 2 年間にわたり解析し、その推移と低ガンマグロブリン血症の発症率、さらに発症を予測する臨床的リスク因子を検討しました。

2. 研究手法・成果

私たちは京都大学医学部附属病院で、再発・難治性 B 細胞リンパ腫に対して CD19 標的 CAR-T 細胞療法を受けた患者 76 例を対象に、CAR-T 細胞投与前、および投与後最長 2 年間にわたって血清 IgG 値（基準値は 861~1747 mg/dL）を経時的に評価しました。低ガンマグロブリン血症は、血清 IgG 値が 400 mg/dL 未満となった場合、またはガンマグロブリン補充療法が開始された場合と定義しました。

CAR-T 細胞投与後、血清 IgG 値は徐々に低下し、平均 IgG 値は投与後 3 か月で 489 mg/dL、6 か月で 449 mg/dL となり、6 か月時点の低ガンマグロブリン血症累積発症率は 64%でした。9 か月後に 427 mg/dL と最も低い値を示した後は、緩やかに回復傾向を示すものの、1 年後 446 mg/dL、1.5 年後 452 mg/dL、2 年後でも 449 mg/dL と低値が持続し、低ガンマグロブリン血症は、少なくとも 2 年間持続することが示されました。

さらに、治療前の患者背景や血液検査所見から低ガンマグロブリン血症の発症リスクを解析したところ、① 60 歳以上、②CAR-T 投与前の血清 IgG 値が 600 mg/dL 未満、③CAR-T 投与前の末梢血 T 細胞の CD4/CD8 比^{※4}が 0.3 未満の 3 項目が独立したリスク因子として同定されました。特に、CD4/CD8 比低下は T 細胞疲弊を示唆する所見ですが低ガンマグロブリン血症との関連は、これまで認識されていなかった新しい知見です。

これらの結果から、CAR-T 細胞療法後には長期にわたって抗体産生が低下しており、リスク因子を有する症例では、慎重な免疫能のモニタリングと感染症管理が重要であることが示唆されました。

3. 波及効果、今後の展望

本研究は、CAR-T 細胞療法後の抗体産生低下が少なくとも 2 年間にわたり持続することを示し、研究結果から CAR-T 細胞療法後には長期的に免疫能を観察する必要があることが示唆されました。また、治療前の年齢、IgG 値、末梢血 T 細胞の CD4/CD8 比という容易に得られる情報から、低ガンマグロブリン血症のリスクが高い患者さんをあらかじめ把握できる可能性があります。

今後、これらのリスク因子を用いて患者さんごとに適切なフォローアップ方法を検討することで、ガンマグロブリン補充療法を含む低ガンマグロブリン血症の管理や、感染症の早期発見・予防につながることを期待されます。

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 細胞療法科、血液内科、細胞療法センターが計画して、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**：抗体の抗原結合部位と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法です。

※2 **B細胞**：白血球の一種であるリンパ球の一つで、細菌やウイルスなどから体を守る免疫を担う細胞です。刺激を受けると形質細胞へ分化し、ガンマグロブリン（抗体）を産生します。

※3 **ガンマグロブリン（抗体）**：B細胞から分化した形質細胞によって産生され、細菌やウイルスなどから体を守る役割を担います。**ガンマグロブリンが低下した状態を「低ガンマグロブリン血症」といい、感染症の発症や重症化に関連します。**本研究では、その主要な成分であるIgGを評価しました。

※4 **CD4/CD8比**：血液中のCD4陽性T細胞とCD8陽性T細胞の割合を示す指標です。両者はいずれも免疫反応に重要なT細胞であり、CD4/CD8比は免疫系の状態を反映する指標の一つとして用いられます。

<研究者のコメント>

「CAR-T細胞療法によってリンパ腫を長期に寛解状態に維持できる患者さんが増える中、感染症の管理の重要性が増しています。今回の研究では、免疫を支えるガンマグロブリン（抗体）の低下がCAR-T細胞投与後9か月頃に最も強くなり、少なくとも2年後まで持続することが分かりました。また、年齢や治療前のIgG値、CD4/CD8比から、低ガンマグロブリン血症を起こしやすい患者さんをあらかじめ把握できる可能性も示されました。今回の結果をもとに、患者さんごとのリスクに応じた長期合併症管理につなげていきたいと考えています。」（鈴木光太郎、城友泰、新井康之）

<論文タイトルと著者>

タイトル：Incidence and risk factors for hypogammaglobulinemia after CD19-CAR cell therapy（CD19標的CAR-T細胞療法後の低ガンマグロブリン血症の発症率とリスク因子）

著者：鈴木光太郎¹，城友泰^{1,2,3}，北脇年雄¹，吉永則良¹，阪本貴士¹，諫田淳也¹，錦織桃子^{1,4}，山下浩平¹，長尾美紀³，高折晃史^{1,3}，新井康之^{1,2,3}

¹ 京都大学医学部附属病院 血液内科

² 同 細胞療法科

³ 同 細胞療法センター

⁴ 京都大学大学院医学研究科 人間健康科学科

掲 載 誌：Blood Immunology & Cellular Therapy Blood Immunology & Cellular Therapy

DOI: 10.1016/j.bict.2026.100085