

最新のトピックス

医療機関内において実施される CAR-T 細胞療法の概略について

信州大学医学部附属病院先端細胞治療センター  
柳沢 龍 山中万次郎 中沢洋三

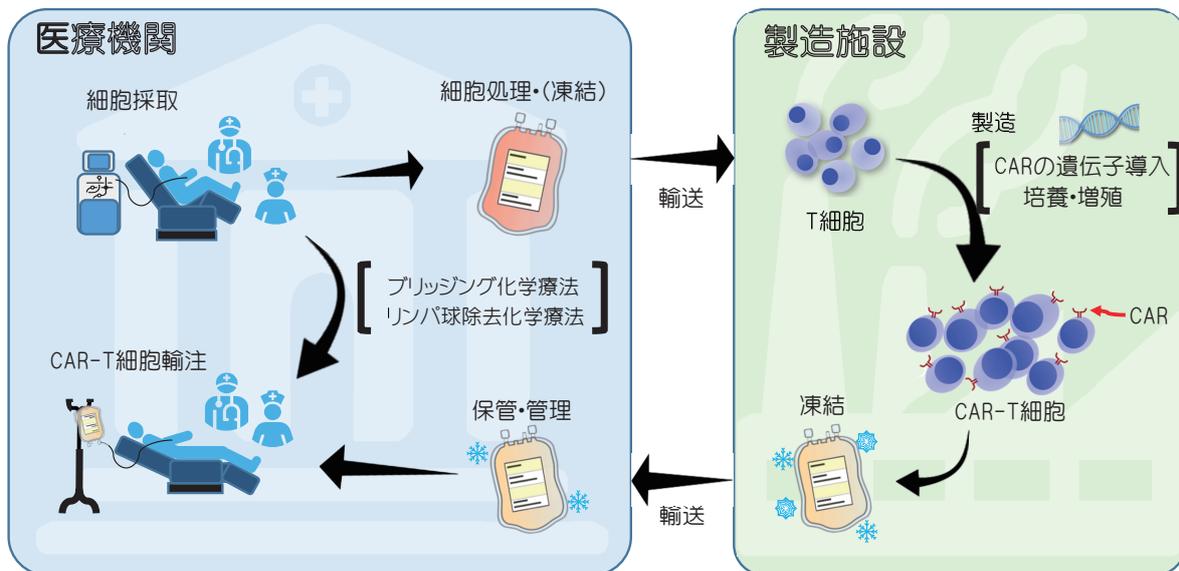
I はじめに

近年, がん診療分野においてはキメラ抗原受容体 (chimeric antigen receptor: CAR) を人工的に発現させた T 細胞を用いた CAR-T 細胞療法が新たな治療法として注目を浴びている。わが国においても2019年3月に CAR-T 細胞療法の一つであるチサゲンレクルユーセル (キムリア®点滴静注) が再生医療等製品として承認され話題となっている。CAR-T 細胞療法は標的となるがん抗原を認識する CAR を T 細胞に遺伝子導入し, 体外で培養し増殖させた後に患者体内に輸注することで抗がん作用が発揮される。キムリア®においては CD19 抗原を CAR の標的としており, 再発又は難治性の CD19 陽性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病, または再発又は難治性の CD19 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫が対象疾患である。現在, 世界各国で様々ながん抗原を標的とした CAR-T 細胞療法が開発されており, 今後の適応疾患の拡大が大変

期待される場所である。信州大学医学部附属病院においては2020年10月に国内で15施設目となるキムリア®治療提供可能施設に認定されるに至った。また現在, わが国では初となる急性骨髄性白血病に対する CAR-T 細胞療法の医師主導治験が小児医学教室において進められている。今後, 先端細胞治療センターにおいても CAR-T 細胞療法を含めた細胞治療に対する役割がますます重要になると考えられる。

II CAR-T 細胞療法の医療機関内における実施の概略について

CAR-T 細胞療法のコンセプトや海外の治療成績等については多くの文献で記述がなされているため, 詳細は別稿を参照されたい。本稿では CAR-T 細胞療法が医療機関内で実際に実施される際に, 細胞の採取から CAR-T 細胞輸注に至るまでに行われる診療の流れの概略について解説したい。なお, CAR-T 細胞療法の実施に際しては治療の原材料となる細胞の採取 (ア



CAR-T 細胞療法実施の流れ

フェレーシス)や細胞処理や製造(プロセッシング)を行う過程と、CAR-T細胞を実際に投与する過程の2つに分かれている特徴がある。

### Ⅲ 細胞の採取および処理・製造

CAR-T細胞療法に必要な細胞の採取は白血球アフエレーシスにより行われる。具体的には患者の末梢血中に含まれているT細胞を血液成分分離装置を用いて遠心分離により採取する。アフエレーシス中は用いられる抗凝固剤によってクエン酸中毒(低カルシウム血症)を発症する可能性があるため、グルコン酸カルシウムの予防的投与を行いながら患者観察を行う。また、血圧低下、血管迷走神経反射等の発生にも注意する必要がある。採取されたT細胞は、そのままの状態または一旦凍結された後、製造施設に輸送される。細胞を凍結する際には細胞損傷が生じうるため、細胞に対するダメージが最小限となるような冷却プログラムでの凍結が可能なプログラムフリーザーが必要となる。CAR-T細胞の製造施設では、ウイルスベクターやトランスポゾンを用いてCARをT細胞に遺伝子導入し、輸注に必要な細胞数を得られるようCAR-T細胞の増幅培養が行われる。品質試験を実施し凍結後に治療を実施する医療機関に輸送された時点でCAR-T細胞投与の準備が整うことになる。なお現在、小児医学教室において準備がすすめられている医師主導治験においては先端細胞治療センターが製造施設としての役割も担う予定となっている。

### Ⅳ CAR-T細胞の投与

CAR-T細胞のプロセッシングの工程は通常、数週間を要するため、患者は必要に応じて橋渡しとなるブリッジング化学療法を受けながら、病勢がコントロールされている必要がある。実際の投与の際には、リンパ球除去化学療法と呼ばれる短期間の化学療法が実施された後にCAR-T細胞が投与される。CAR-T細胞投与後には様々な有害事象が発生しうるが、特に問題となる有害事象として、サイトカイン放出症候群(cytokine release syndrome: CRS)と神経毒性があげられる。CRSは輸注されたCAR-T細胞が活性化した

結果、CAR-T細胞や他の免疫細胞により体内で大量のサイトカインが放出されることによって引き起こされる全身性の炎症反応である。発熱、低酸素血症、血圧低下、腎機能障害、消化器症状、肝機能障害、凝固異常等の様々な症状をきたすことが知られており、投与後から2週間以内に発症することが多い。中には致死的となりうる重症例も含まれるため集中治療室との連携が重要となる。抗IL-6受容体抗体であるトシリズマブやステロイドがCRSに対する治療薬として用いられているが、ステロイドはCAR-T細胞に対しても抑制的な影響を及ぼしうるため、トシリズマブの効果が不十分と判断された場合に使用される。神経毒性はせん妄、意識障害、失見当識、痙攣等をきたすことが報告されており、当初CRSの一症状と考えられていた。しかし、必ずしもCRSに伴って発症するわけではないことから、CRSとは別の機序が関与していることが推測されている。この神経毒性は近年、immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS)という名称で呼ばれている。その他の有害事象として骨髄抑制や抗がん作用の発揮に伴う腫瘍崩壊症候群なども発症しうる。またキムリア®は正常のB細胞にも作用するため低ガンマグロブリン血症をきたすという特徴がある。

### Ⅴ 最後 に

予後不良ながん疾患に対してCAR-T細胞療法は新たな有効な手段として大変期待される治療法である。今後も細胞治療として様々な再生医療等製品が新たに登場することが想定される。先端細胞治療センターは細胞治療の実施に際してはアフエレーシス部門とプロセッシング部門双方の役割が求められる。施設や設備の管理に加えて、製造においても厳密な品質管理や記録が必要となる。また医療機関内においてCAR-T細胞療法のような治療を実際に行おうとした際には、様々な部署と綿密な連携が必要であり、医療機関内全体で診療体制を構築する必要がある。さらに関連学会からは細胞治療の実施に関する認定資格も設けられていることから、携わる人材の教育も併せて重要である。

### 文 献

- 1) 伊藤祥子, 大嶺 謙, 内堀亮介: 白血病に対するキメラ抗原受容体発現T細胞(CAR-T)療法. 医学と薬学 77: 235-245, 2020
- 2) 藤井伸治: キメラ抗原受容体導入T細胞(CAR-T)療法. 岡山医学会誌 132: 34-36, 2020

最新のトピックス

- 3) 平松英文, 加藤 格, 梅田雄嗣, 足立壯一, 滝田順子: 急性リンパ性白血病に対する CAR-T 細胞療法. 日造血細胞移植会誌 9: 93-99, 2020
  - 4) 齋藤章治, 中沢洋三: CAR-T 療法の現状と今後の展望. 信州医誌 66: 425-433, 2018
  - 5) 室井一男: 細胞の採取, 処理, 保存, 輸注の実際. 日造血細胞移植会誌 6: 22-35, 2017
-