

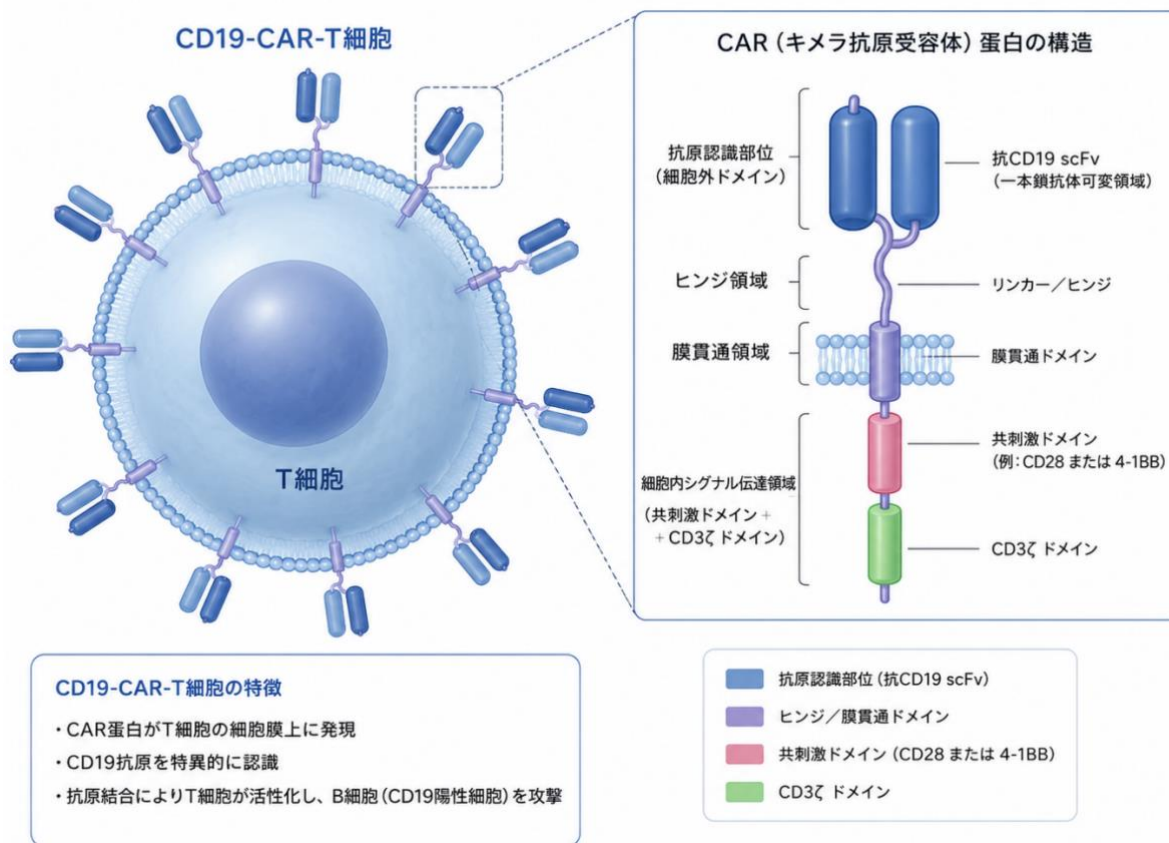
第65回 膠原病におけるCAR-T細胞療法

全身性エリテマトーデス (Systemic Lupus Erythematosus: SLE) などの膠原病は、自分の体に対する免疫が過剰に働き、全身のさまざまな臓器に炎症を引き起こす自己免疫疾患です。現在の治療の中心は免疫抑制薬やB細胞 (抗体やサイトカインを産生する免疫細胞) などを標的とした抗体製剤が中心ですが、根治が望めるものではなく長期にわたる治療期間が必要です。

近年B細胞を標的とする、キメラ抗原受容体 (CAR) を遺伝子導入したT細胞 (CAR-T細胞) が開発され、2010年代後半から癌細胞を異物として徹底的に排除する治療として血液腫瘍 (主にB細胞性悪性リンパ腫) に対して素晴らしい治療成績を挙げています。それまで治らなかったB細胞悪性リンパ腫の約半数がCAR-T細胞療法で治癒したという驚くべき効果です。しかも、1回だけの点滴で治療が終了します。

膠原病でもB細胞が自己抗体の産生や炎症性サイトカインの産生、自己抗原を提示してT細胞を活性化する、など病因に深く関与することから、海外を中心にCAR-T細胞療法が導入され、素晴らしい治療成績が報告されつつあります。日本でも臨床治験が開始されています。悪さをするB細胞を体内から徹底的に除去することで、膠原病における自己免疫反応の悪循環を完全にリセットし、今まで実現困難だった、治療薬の要らない (ドラッグフリー) 寛解状態を目指すことが可能になってきました。今回はこの次世代の画期的な治療法について述べたいと思います。

CD19-CAR-T細胞と細胞膜上のCAR蛋白



1. CAR-T細胞とは

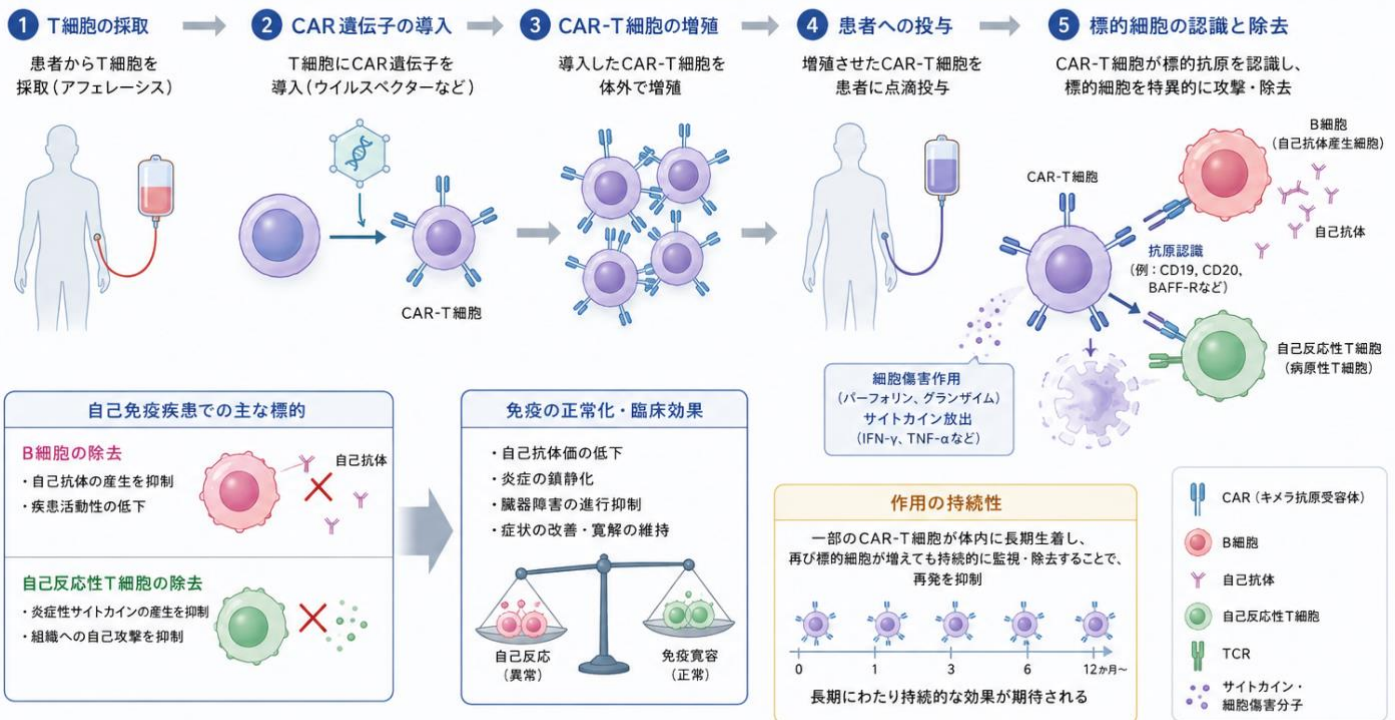
キメラ抗原受容体 CAR は、B 細胞上の CD19 分子を認識する抗 CD19 が細胞の外に突き出しており、細胞内の部分は T 細胞受容体 ζ (ゼータ) と細胞活性化シグナルを強力に補助する共刺激分子の複合体です (上図)。複数の分子が融合しているためキメラ (語源はギリシャ神話に登場するライオン・山羊・蛇が合体した怪物「キマイラ」です) と言います。標的の B 細胞 (B 細胞性リンパ腫あるいは膠原病における B 細胞) に結合すると CAR-T 細胞全体が活性化し、標的の B 細胞を倒します。抗体製剤と違い、生きた T 細胞なので、血管の外に出て、体の隅々まで動いて悪い B 細胞を徹底的に倒します (正常な B 細胞も倒してしまいがちですが)。その結果、免疫がリセットされて有害な自己抗体が減少し、炎症が沈静化します。しばらくしてから再出現する B 細胞は、有害な自己抗体を産生しないタイプ (病原性が無い) B 細胞となり、治療薬が不要となります。

2. CAR-T 細胞を作るには時間がかかっていた

従来は、CAR-T 細胞を作るには、(下図) のように T 細胞を採取してからアメリカの製薬企業に送り、そこで CAR 遺伝子を細胞に導入してから日本に空輸して、患者さんに点滴しますので、治療開始まで 2~3 か月かかっていた。しかし、最近日本にも工場が出来て、今後は時間短縮が期待されます。

自己免疫疾患における CAR-T 療法のメカニズム

自己抗体産生や自己反応性 T 細胞を標的とすることで、免疫の異常な自己反応を抑制する



自己免疫疾患への応用例 全身性エリテマトーデス (SLE)、強皮症、筋炎/皮膚筋炎、自己免疫性血小板減少症 (ITP)、多発性硬化症 など (主に CD19, CD20, BAFF-R, CD7 など を標的とした CAR-T 療法の研究・治療が進行中)

3. 膠原病における CAR-T 細胞療法の効果

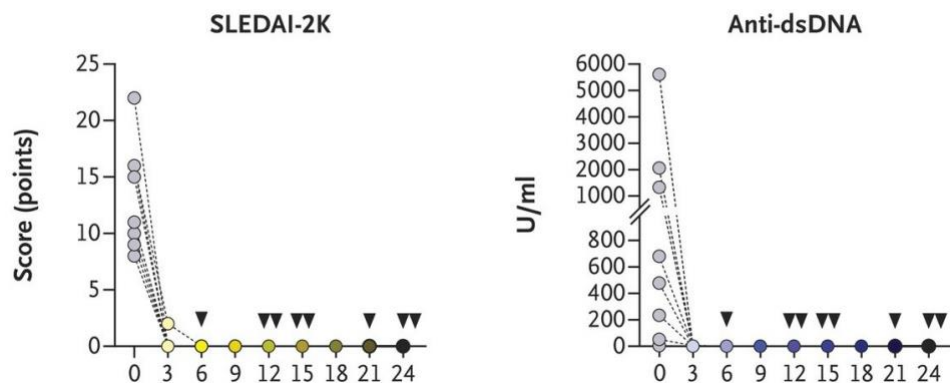
2024年にドイツから、全身性エリテマトーデス (SLE) 8名、特発性炎症性筋炎 3名、全身性強皮症 4名の患者さんに CAR-T 細胞療法を実施した結果が報告されています (N Engl J Med 2024;390:687-700)。追跡機関の中央値は 15 か月でした。

SLE 患者さんは全員が寛解を達成し、最長 29 か月の長期観察で 8 名全員が SLE 活動性が消失したままでした。抗 DNA 抗体は陰性化し、尿蛋白も陰性化しました。特発性炎症性筋炎患者さんは全員が臨床的有効、筋力が正常化しました。全身性強皮症患者さんも全員が疾患活動性が低下し、

皮膚硬化も改善しました。しかも、最終追跡時点（中央値 15 か月）で 15 名全員がステロイド薬や免疫抑制薬の治療を完全に中止していました。治療による死亡例は無く、中等度および重度の副作用は発生しなかった、と報告されています。

B Long-Term Outcomes in Patients with SLE (N=8)

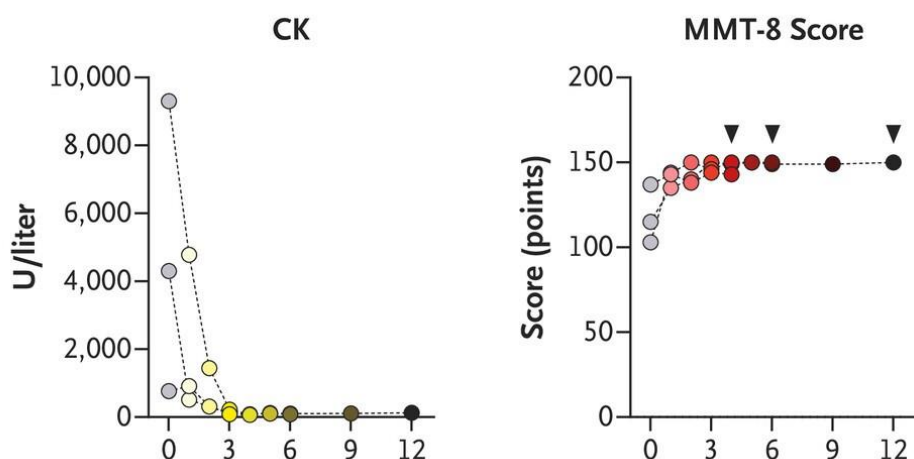
SLE



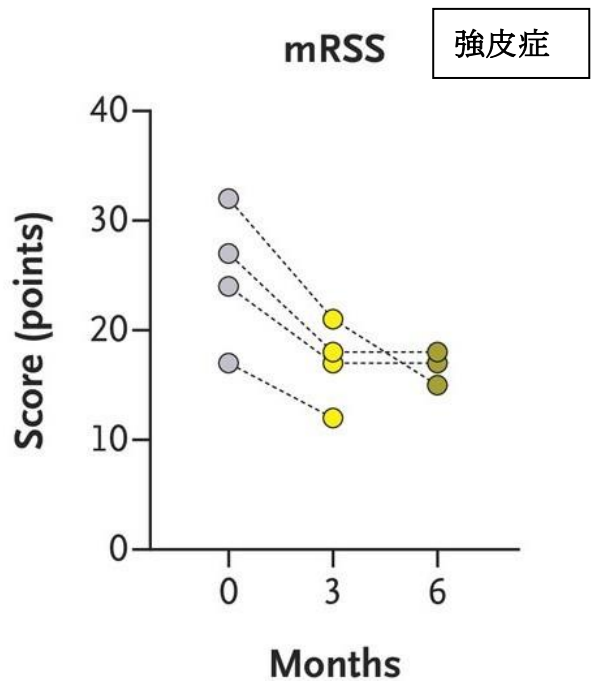
SLE 患者さん 8 名において、治療後に疾患活動性 (SLEDAI-2K) が 0 点、つまり寛解しました。(左図) 右図では、全員の血中抗 DNA 抗体が陰性化しました。

C Long-Term Outcomes in Patients with IIM (N=3)

特発性炎症性筋炎



特発性炎症性筋炎患者さん 3 名では、筋炎による血清酵素 CK が正常化しました。(左図) 右図では、全員が筋力テスト (MMT) が正常化しました。



(左図) 強皮症患者さん 4 名では、皮膚硬化のスコア (mRSS) が全員で改善しました。

4. CAR-T 細胞療法の副作用について

1) サイトカイン放出症候群： CAR-T 細胞の活性化によってサイトカインが放出される結果起こる現象で、発熱や場合によっては血圧低下、臓器不全などが起こることがあります。対応は、関節リウマチ治療で使用される IL-6 阻害薬のトシリズマブ（アクテムラ）やステロイド薬を早めに開始することで軽快します。膠原病の治療におけるこの副作用は、血液腫瘍の場合より軽度であると報告されています。（血液腫瘍の場合、腫瘍細胞が非常に多く、反応が大きくなりやすいからとされています）上記のドイツの報告では、中等度や重度のこの副作用は発生しなかったとのことでした。

2) 神経毒性（ICANS）： CAR-T 細胞が血液脳関門を通して脳内に侵入し、悪さをする B 細胞を倒す時に起こる現象とされています。失語症や意識障害、けいれんなどが起こることがあります。対応はステロイド薬で、多くは一過性で軽快するとされています。膠原病治療におけるこの副作用は、やはり頻度が少ないと報告されています。上記のドイツの報告では、この副作用は 1 名のみ出現し、軽度だったとのことでした。

3) その他の副作用： CAR-T 細胞療法後に一過性または遷延性の血球減少が起こることがあるとのことですが、多くの場合は支持療法で回復するとのことでした。

また、免疫グロブリン（IgG、IgA、IgM）は B 細胞から分化した形質細胞によって産生されます。CAR-T 療法後には、B 細胞前駆細胞が枯渇し、新しい形質細胞が補充されないため、結果として低ガンマグロブリン血症が起こることがありますが、これに対してはガンマグロブリン製剤を点滴して補充します。

CAR-T 細胞療法は免疫抑制療法であるため、感染症の対策が重要で、適切な抗生物質を予防的に使用します。

5. 今後の展望について

2026 年時点で、日本では年間 1200 名ほどの患者さんに CAR-T 細胞療法が実施されているとのことでした。その殆どの対象が血液腫瘍で、膠原病に対しては治験が始まったばかりです。現在国内 90 か所以上の病院で CAR-T 細胞療法が実施されており、今後も施設数は増加していきます。この治療は入院のうえ実施されるもので、血液内科医が実施しています。治療経験が豊富になることで CAR-T 細胞療法の安全性は向上しつつあり、重症の副作用は減少しているとのことでした。

免疫抑制薬をずっと続ける従来の治療と異なり、1 回だけの点滴で病的な B 細胞を徹底的に除去して免疫をリセットし、疾患を寛解に導いて、治療薬剤も不要になるという、「完治」の可能性がある治療法で、今後の知見を見守りたいと思います。