

症例報告

化学療法抵抗性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対して

CAR - T 細胞療法が著効した一例

畑田達哉¹⁾ 高橋稚奈¹⁾ 齋藤千鶴¹⁾ 村田了一¹⁾ 吉田晶代²⁾ 宮本敏浩²⁾

¹⁾恵寿金沢病院 内科 ²⁾金沢大学附属病院 血液内科

【要旨】

CD19 標的キメラ抗原受容体 T (chimeric antigen receptor, CAR - T) 細胞療法は再発・難治性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) に対して長期寛解をもたらす可能性のある新規治療である。今回、皮下腫瘤など多数の節外病変を有した 69 歳女性の再発・難治性 DLBCL に対して、当院および CAR - T 細胞療法実施施設である A 病院と連携して tisagenlecleucel (tisa - cel) による CAR - T 細胞療法を実施した症例を提示する。初期治療後に早期再発をきたし、自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法を行ったが、移植 3 か月後に第二再発をきたした。従来の化学療法に抵抗性があると考えられ、A 病院と治療方針を協議し、tisa - cel による加療を計画した。R - GDP 療法、ポラツズマブ・ベドチン、リツキシマブ、プレドニゾロンの投与、放射線治療と複数のブリッジング治療を行い、再発病変の改善が得られた状態で tisa - cel を輸注したところ、寛解を得ることができた。CAR - T 細胞療法は再発・難治性 DLBCL に対する有効な治療手段として、本邦でも適応が広がっている。ただし、現状では実施可能施設数は非常に限られている。CAR - T 細胞療法の治療効果を高めるためには、CAR - T 細胞の輸注に至るまでの病勢コントロールが極めて重要であり、リンパ球採取、ブリッジング療法、CAR - T 細胞輸注、その後のフォローアップを一連の治療としてスムーズに進めることが必要である。よって、紹介元施設と CAR - T 細胞療法実施施設の緊密な連携が求められる。

Key Words : びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫, 再発・難治性, CAR - T 細胞療法

【はじめに】

CD19 標的キメラ抗原受容体 T (chimeric antigen receptor, CAR - T) 細胞療法は、従来の治療に抵抗性を示す再発・難治性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) の一部に長期寛解をもたらす可能性のある新規治療である^{1) 3)}。今回、初回治療および第一再発後の自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法 (自家移植) 後に早期再発をきたし、tisagenlecleucel (tisa - cel) による CAR - T 細胞療法を行って寛解を得られた DLBCL の症例を提示する (図 1)。

【症例】

患者 : 69 歳 (第二再発時), 女性
 既往歴 : 左黄斑円孔
 嗜好歴 : 喫煙歴なし, 飲酒歴なし
 内服薬 : エソメプラゾール (20 mg) 1C / 朝食後, フルコナゾール (100 mg) 1C / 朝食後, アシクロピル (200 mg) 1T / 朝食後, スルファメトキサゾール・トリメトプリム (400 mg / 80 mg) 1T / 朝食後
 病歴 : X 年 4 月 (当時 67 歳) に左下腿に皮疹, 同年 7 月に右大腿部の疼痛と右臀部の皮下硬結が出現した。近医整形外科で撮像された MRI で右脛骨骨幹部の腫瘤を指摘された。A 病院に紹介され, 骨腫瘤,

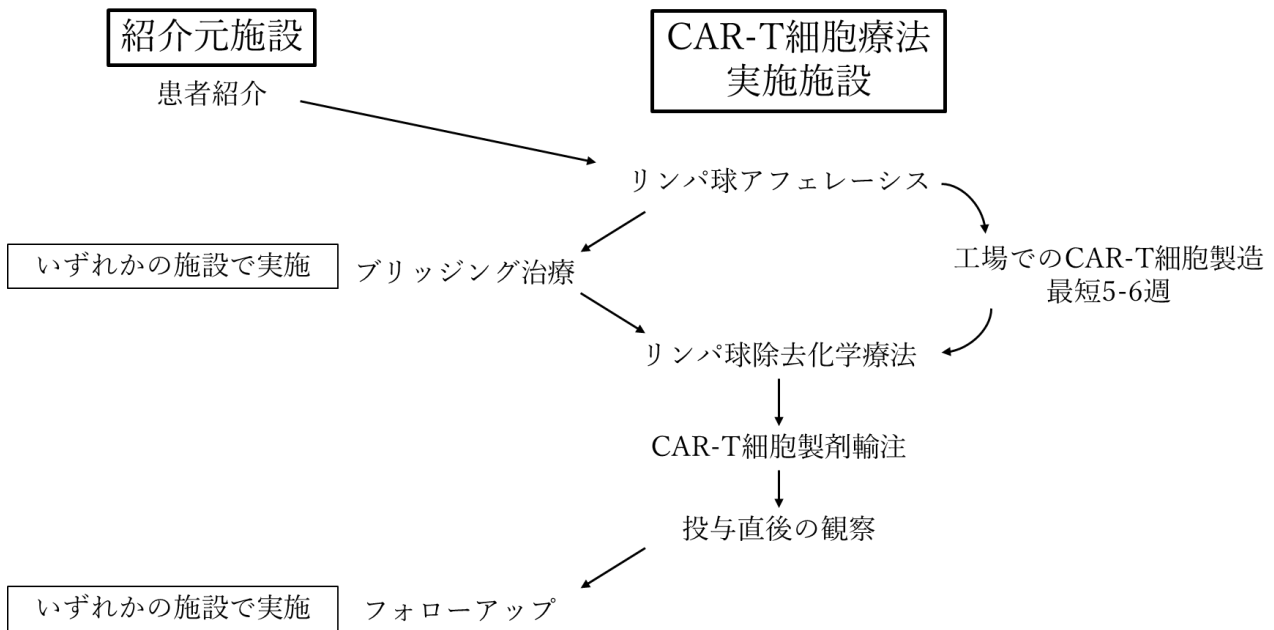


図1 一般的な CAR-T 細胞療法の流れ⁹⁾

紹介元施設で CAR-T 細胞療法の適応と考えられる難治性 DLBCL など悪性リンパ腫症例がいた場合、実施施設と相談の上、患者へ治療の概要を説明し、実施施設へ紹介となる。実施の方針となった場合、実施施設でリンパ球アフェレーシスが行われる。採取したリンパ球は工場へ送られ、CAR-T 細胞製剤が製造される。最短で5～6週の期間を要する。その間、リンパ腫病変が残存する場合、紹介元施設または実施施設でのブリッジング治療を検討する。製剤が完成し実施施設に届いたら、リンパ球除去化学療法に続いて製剤の輸注が行われる。投与直後の有害事象の観察の後に退院となり、以降は紹介元または実施施設のいずれかで長期的なフォローアップが必要である。

左下腿の皮疹の生検が行われ、DLBCL と病理診断された。FDG-PET/CT でリンパ節病変は認めず、節外病変が多数見られ、ステージ IV であった。PEARL5 study⁴⁾ に基づき、X 年 9 月～ X+1 年 3 月に DA-EPOCH-R 療法 (エトポシド, ビンクリスチン, シクロホスファミド, ドキソルビシン, プレドニゾロン, リツキシマブ) 4 コース (3 コース目より当院に転院), 大量メトトレキサート (HD-MTX) 療法 2 コース, DA-EPOCH-R 療法 4 コースが行われ、X+1 年 5 月に FDG-PET/CT で complete metabolic remission (CMR) が確認された。しかし、同年 7 月に右上腕, 両下肢, 左臀部に皮下腫瘍が出現し、生検の結果、DLBCL の第一再発と診断された。同年 9～12 月に CHASER 療法 (シタラビン, エトポシド, シクロホスファミド, デキサメタゾン, リツキシマブ) 4 コースが行われ、X+2 年 1 月に再度 CMR となった。同月、地固め療法として自家移植が実施され、同年 4 月の FDG-PET/CT でも CMR を維持していた。しかし、FDG-PET/CT 終了後の同月末より左下腿皮下腫瘍, 左鼠径リンパ節腫脹が出

現し、第二再発と診断された。化学療法抵抗性の経過であり、CAR-T 細胞療法の適応と判断された。

第二再発時の身体所見：血圧 121/83 mmHg, 脈拍 94 回 / 分, 体温 35.9°C。頭部 結膜の蒼白・黄染なし。呼吸音, 心音に異常なし。腹部は平坦軟, 圧痛なし。四肢の浮腫なし。左下腿前面に小豆大の硬い複数の腫瘍が散在する。左鼠径部に可動性のある弾性軟のリンパ節を触知する。

初発時検査所見：左下腿皮膚生検の病理診断は DLBCL。免疫染色で CD5, CD10, CD20, CD79 α , bcl-2, bcl-6, c-Myc 陽性。Ki-67 index は 100%。骨生検の病理診断において、免疫染色所見は皮膚生検検体と同様。表面抗原解析で CD19 陽性。G バンド分染法で 14 細胞に 52,-X,add(X)(q22),+add(3)(p11),+7,t(8;14)(q24;q32),+der(14)t(8;14),+18,+18,add(19)(p13.1),+21,+mar1 を認め、6 細胞でこれに由来した異なる染色体異常を認めた。FISH で t(14;18) 転座, t(8;14) 転座, 3q27 領域の転座は認めない。FDG-PET/CT において右脛骨病変, 鼻腔, 副鼻腔, 両側乳房, 右房・左房近傍,

右臀部・左下腿の皮下に FDG の異常集積を認めた。頭部 MRI において異常所見なし。骨髄生検においてリンパ腫細胞の浸潤なし。

第二再発時検査所見：血液検査において、白血球 4900/μL (好中球 63.0%, リンパ球 24.0%, 単球 8.0%, 好酸球 5.0%), Hb 11.1 g/dL, MCV 107.0 fL, 血小板 6.5 万 /μL, CRP 0.15 mg/dL, TP 5.7 g/dL, Alb 4.1 g/dL, T-Bil 0.5 mg/dL, LDH 214 U/L, AST 12 U/L, ALT 8 U/L, ALP 74 U/L, γ-GTP 33 U/L, Na 139 mEq/L, K 3.5 mEq/L, Cl 106 mEq/L, Ca 9.0 mg/dL, BUN 14.7 mg/dL, Cr 0.46 mg/dL, sIL-2R 355 U/mL。

治療経過：A 病院と協議し、tisa-cel による CAR-T 細胞療法を計画する方針となった。5 月 29 日に A 病院でリンパ球アフェレーシスを行い、6 月 7 日より当院でブリッジング療法として R-GDP 療法（リツキシマブ、ゲムシタピン、シスプラチン、デキサメタゾン）を 2 コース実施したが、7 月 25 日の FDG-PET/CT で左下腿皮下腫瘍、左鼠径リンパ節に FDG 集積は残存していた。2 コース終了後に造血回復が遅延している間、左下腿の病変が悪化した。A 病院に転院し、追加のブリッジング療法として 8 月 18 日よりポラツズマブ・ベドチン (Pola)、リツキシマブ (R)、プレドニゾロン (PSL) を投与し、残存病変に対する放射線照射（左下腿、左鼠径リンパ節の各々に総線量 20 Gy）を併用したところ、病変の改善が得られた。8 月 30 日よりリンパ球除去化学療法（フルダラビン 25 mg/m², シクロホスファミド 250 mg/m², 3 日間）を開始し、9 月 5 日に tisa-cel の輸注を行った。Day 3 にサイトカイン放出症候群と考えられる発熱を認めたが、アセトアミノフェンの投与により解熱を得られ、grade 1 であった。Day 15 より G-CSF 製剤の投与し、好中球数は回復した。輸注後 1 か月後の FDG-PET/CT の結果は CMR であった（図 2, 3）。輸注 6 か月後も CMR の維持を確認できている。

【考察】

CAR-T 細胞療法はキメラ抗原受容体を遺伝子導入した T 細胞による免疫療法であり、DLBCL に対

する CAR-T 細胞は CD19 を標的とする。キメラ抗原受容体が CD19 に結合すると、CAR-T 細胞内にシグナル伝達が生じて CAR-T 細胞によるサイトカイン分泌、CD19 陽性腫瘍細胞への細胞傷害活性、CAR-T 細胞の増殖が誘導され、抗腫瘍効果を発揮する⁶⁾。2023 年 11 月時点で本邦では、再発・難治 DLBCL に対して tisa-cel, axicabtagene ciloleucel (axi-cel), lisocabtagene maraleucel (liso-cel) の 3 種類が使用可能である。当初は再発・難治 DLBCL に対する三次治療以降において、JULIET 試験で tisa-cel¹⁾, ZUMA-1 試験で axi-cel²⁾, TRANSCEND 試験で liso-cel³⁾ が、優れた 1 年 progression free survival (PFS), 1 年 overall survival (OS) を示し、持続的な効果を有する可能性があるとして報告された。

しかし、初回治療に抵抗性を示した症例や初回治療終了後 12 か月以内の再発症例は、晩期再発に比べて PFS, OS が非常に不良である⁷⁾。このような症例に対して、CAR-T 細胞による二次治療の有効性が報告された。ZUMA-7 試験で axi-cel⁸⁾, TRANSFORM 試験で liso-cel⁹⁾ が、自家移植を含む標準治療群に比べて治療効果が優れることが報告され、2022 年 12 月より本邦でも両剤が二次治療として使用可能となった。本例は初回治療終了から 4 か月後の第一再発であったが、当時は CAR-T 細胞療法の二次治療の適応は承認されていなかったため、二次治療として自家移植を行った。今後は本例のような症例に対して、二次治療に CAR-T 細胞療法を第一に検討する必要があると考えられる。

CAR-T 細胞療法後の早期病状悪化のリスク因子として、輸注前の 2 つ以上の節外病変やリンパ腫の腫瘍量などが報告されており¹⁰⁾, CAR-T 細胞輸注前における病勢コントロールが重要と考えられる。よって、CAR-T 細胞療法の治療効果をより良好とするには、アフェレーシスを適切なタイミングで行い、効果良好なブリッジング療法を選択して CAR-T 細胞輸注前に良好な病勢コントロールを得ることが求められる。輸注前の治療をどのように進めるかは、症例毎の経過や紹介元・実施施設の特性などに影響すると考えられ、症例に応じた対応が必要である。

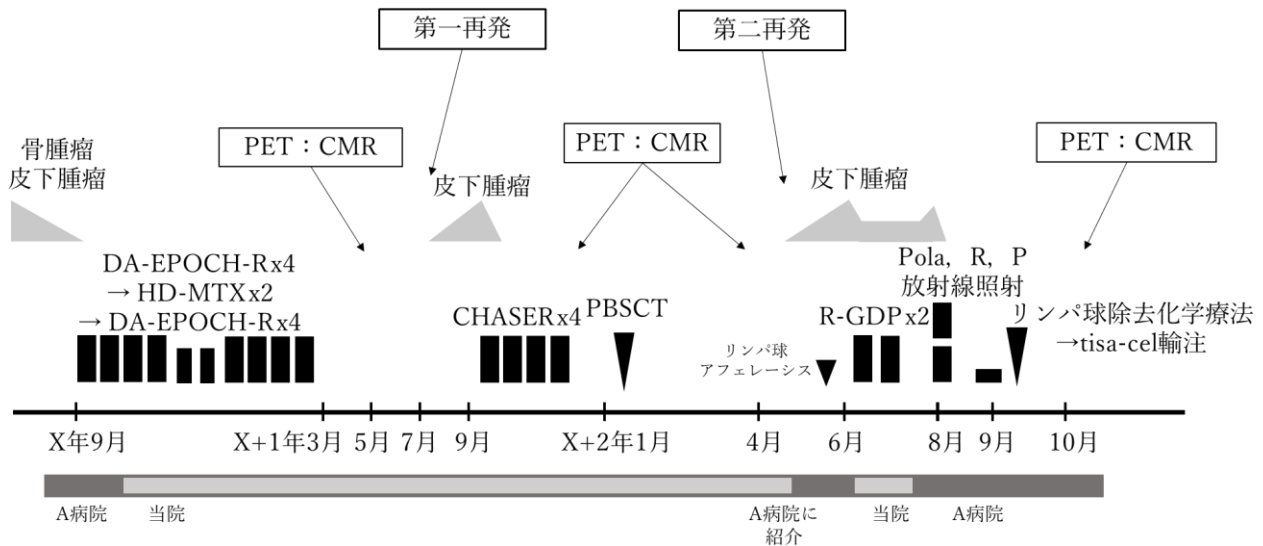


図2 全体経過

初発時、骨腫瘍、皮下腫瘍を認めた。DA - EPOCH - R 療法と HD - MTX 療法による初回治療で CMR となったが、約 4 か月で皮下腫瘍が出現して第一再発を生じた。CHASER 療法により第一寛解となり、自家移植を行ったが、移植 3 か月後に再度皮下腫瘍が出現して第二再発に至った。リンパ球アフェレーシスの後、R - GDP 療法 2 コースを行ったところ、一時的に皮下腫瘍は縮小したものの、造血回復を待つ間に増悪した。Pola, R, P の投与と放射線照射を追加したところ、皮下腫瘍は消失し、引き続きリンパ球除去化学療法、tisa - cel 輸注を行った。輸注後に実施した FDG - PET / CT で CMR であった。

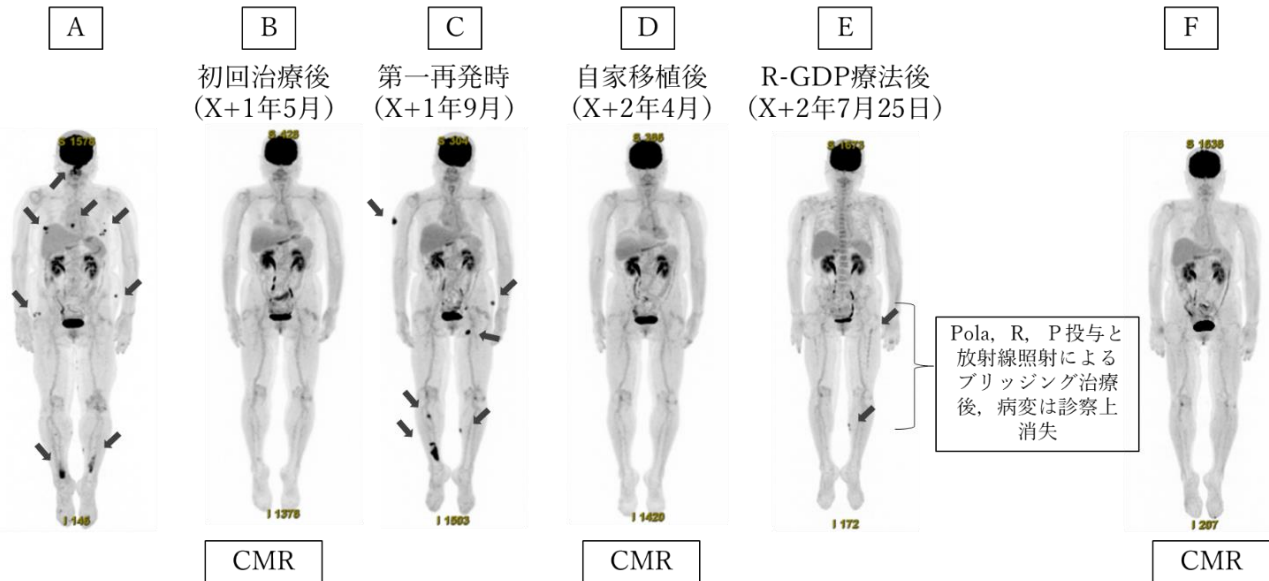


図3 FDG - PET / CT 所見

初発時は右脛骨病変、鼻腔、副鼻腔、両側乳房、右房・左房近傍、右臀部・左下腿の皮下に FDG の異常集積を認めた (A)。初回治療で CMR となった (B) が、第一再発時には左鼠径リンパ節と全身の皮下結節に FDG 集積を認めた (C)。自家移植後、再度 CMR となるも (D)、移植 3 か月後に左下腿皮下腫瘍、左鼠径リンパ節腫脹が出現し、第二再発と診断した (第二再発時は FDG - PET / CT は未施行)。CAR - T 細胞療法に向けたブリッジング治療として R - GDP 療法を行ったが、病変は残存し (E)、Pola, R, PSL の投与と放射線照射を行ったところ、病変は消失した。CAR - T 細胞輸注後に CMR を得られた (F)。

本例では、ブリッジング治療に選択した R - GDP 療法が部分奏効に留まり、血液毒性の回復を待つ間に病変が悪化したため、別のブリッジング治療の選択に難渋した。A 病院と協議し、血液毒性の回復に

合わせた強度のブリッジング治療を行い、病変の改善の推移を見て tisa - cel の輸注のタイミングを判断しやすいよう、ブリッジング治療の途中から転院となった。

悪性リンパ腫に対する CAR-T 細胞療法の実施は施設数が非常に限られ、2023年11月現在で北陸3県内では1施設に留まる。本例は唯一の実施施設と密に連携し、一連のブリッジング治療で良好な病状コントロールを得て CAR-T 細胞療法を実施できた。輸注に至るまでのブリッジング治療だけでなく、二次治療以降の治療方針の選択の判断や輸注後に長期に遷延しうる血球減少、低ガンマグロブリン血症などの継続的なフォローアップにおいても、施設間の密な連携が重要である。

【文献】

- 1) Schuster SJ, Bishop MR, Tam C, et al.: Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 380: 45-56, 2019.
- 2) Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA et al.: Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 20(1): 31-42, 2019.
- 3) Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al.: Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet* 396(10254): 839-852, 2020.
- 4) Miyazaki K, Asano N, Yamada T, et al.: DA-EPOCH-R combined with high-dose methotrexate in patients with newly diagnosed stage II-IV CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma: a single-arm, open-label, phase II study. *Haematologica* 105(9): 2308-2315, 2020.
- 5) ノバルティス：【公式】キムリア.jp-医療関係者向け情報サイト
<https://www.kymriah.jp/hcp/treatment/flow.html> (2023年12月1日閲覧)
- 6) 大西康：CAR-T 細胞療法の基礎知識. 日本造血・免疫細胞療法学会雑誌 12(3): 148-156, 2023.
- 7) Ayers EC, Li S, Medeiros LJ, et al.: Outcomes in patients with aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma after intensive frontline treatment failure. *Cancer* 126(2): 293-303, 2020.
- 8) Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al.: Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 386(7): 640-654, 2022.
- 9) Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, et al.: Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 399(10343): 2294-2308, 2022.
- 10) Vercellino L, Di Blasi R, Kanoun S, et al.: Predictive factors of early progression after CAR T-cell therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 4(22): 5607-5615, 2020.