2025年6月3日

Local immune effector cell-associated toxicity syndrome in CAR T-cell treated patients with autoimmune disease: an observational study

Melanie Hagen, Fabian Müller*, Andreas Wirsching*, Soraya Kharboutli, Silvia Spoerl, Christina Düsing, Tobias Krickau, Markus Metzler, Simon Völkl, Michael Aigner, Sascha Kretschmann, Ingrid Vasova, Marc Saake, Stefan Schliep, Torsten Kubacki, Nicolas Hunzelmann, Laura Bucci, Jule Taubmann, Christina Bergmann, Andrea-Hermina Györfi, Sascha Dietrich, Jörg H W Distler, Ricardo Grieshaber-Bouyer, Andreas Mackensen, Georg Schett*

膠原病・リウマチ内科　ジャーナルクラブ

岡 秀樹

Local Immune effector Cell-Associated Toxicity Syndrome（LICATS)

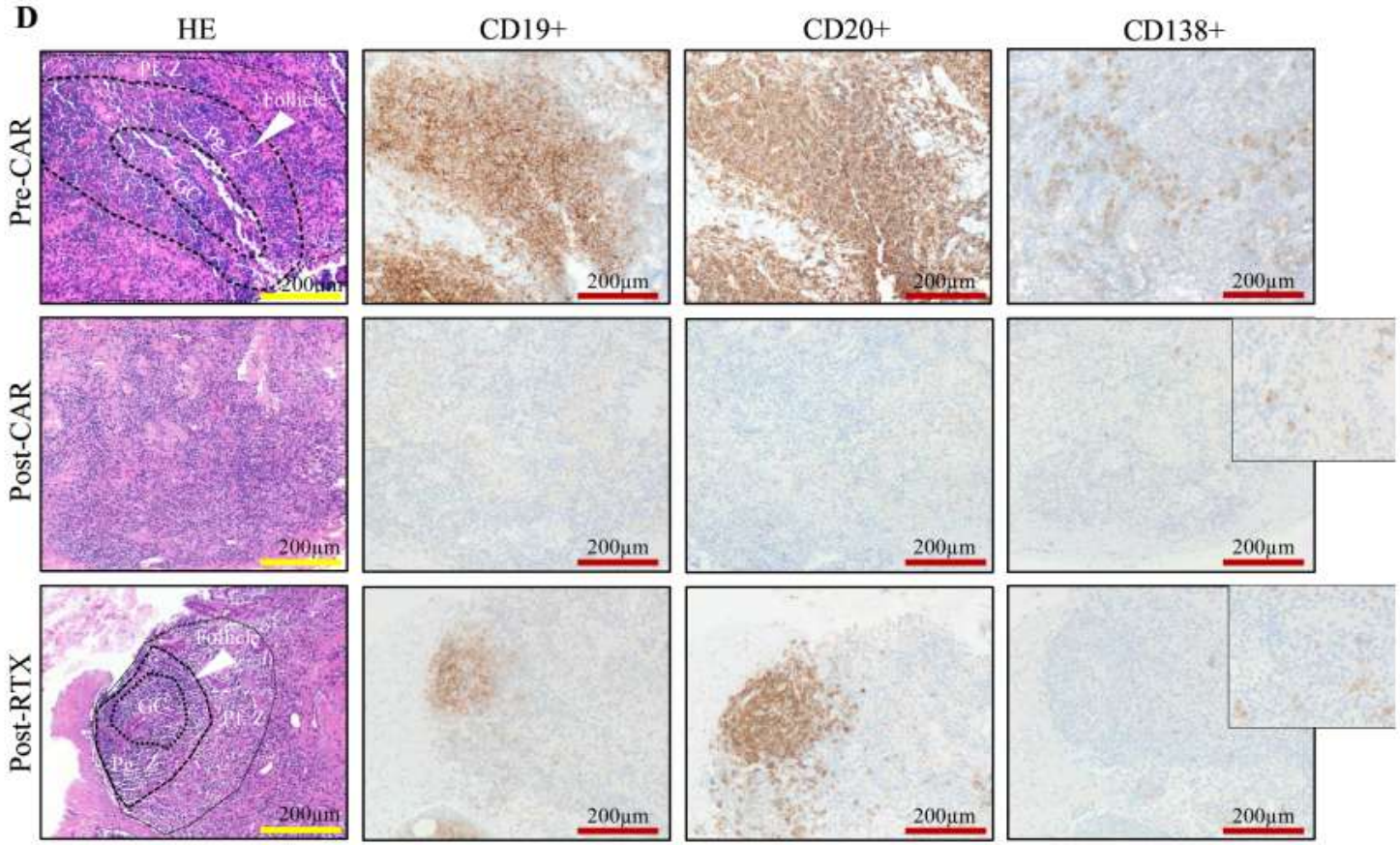
- CAR-T細胞療法後において, サイトカイン放出症候群(CRS)にも, 基礎にある自己免疫性疾患の再発にも類似しない事象が観察.

- 亜急性期に発症し, 時間的に限定された局所的な臓器特異的な病態であり, CAR-T細胞注入後すぐに急性発症する全身性炎症反応ののCRSとは異なる病態.

- 様々な臓器に影響を及ぼす可能性があり, 一時的にB細胞の減少と関連し, 自然に, あるいはGCsによる短期間の治療で消失する.

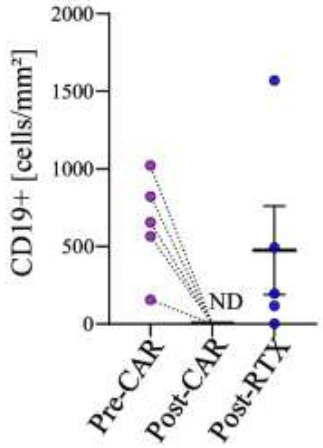
Deep depletion of B cells

- CD19 CAR-T療法後と抗CD19モノクローナル抗体(RTX)の投与前後でリンパ節でのB細胞除去の程度を確認



- CAR T療法後にはリンパ節内でのCD19, 20陽性B細胞は完全に枯渇

- モノクローナル抗体は循環血中のB細胞を枯渇させるのに効果的だが, 組織中のB細胞を枯渇させる効果は弱い



[Ann Rheum Dis. 2025;84(1):106-114]

Deep depletion of B cells

- 組織内の多数のB細胞が死滅することで, 局所的な炎症反応が引き起こされる.
- CAR-T細胞療法後のB細胞の急速かつ完全な除去は, 貪食細胞による
  アポトーシス細胞の効率的な除去が間に合わない可能性.
- アポトーシス細胞の取り込み障害は, SLEにおいてよく報告されている.

Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS)

- CAR-T細胞投与後3〜6日目に出現することが多い.
- CRSの後に合併することが多い.
- ICANSの臨床症状は, 軽症例では頭痛, 振戦, 発語障害など多岐にわたる.
  重症化すると痙攣, 運動失調, 脳浮腫をきたす.
- CRSと同時期, あるいは少し遅れて傾眠, 意識レベル低下などの脳症症状や
  書字障害が出現するのが典型的な経過.
- 治療はDEXA 10mg/日. TCZは血液脳関門を通過しない.

[葉名尻 良. 医学のあゆみ Vol. 289 No. 9. 2024. 6. 1]

Method

- ドイツの2つの施設
- CD19標的CAR-T細胞による治療を受けたSLE, IIM, SSc
- 製剤　　a second generation 4-1BB-based CD19-CAR T-cell product
  a second generation CD28-based CD19-CAR T-cell product
- CRS, ICANS, LICATSを記録

Method

- LICATS：原因が明らかでない以下の症状と定義
  - 50%以上のsCre, UPCRの上昇
  - 新たに出現した皮膚・粘膜病変
  - CKの上昇
  - 関節エコーで確認された新たな関節炎・付着部炎
  - トロポニンIの上昇
  - SpO2低下, 呼吸困難の悪化
  - 腹痛, 下痢
- LICATS: 限られた期間でのみ出現し, 症状が自然に改善するか, GCsの短期投与で消失.

Method

- Outcome

  CD19 CAR-T細胞投与後のすべての臓器特異的変化を記録

  発現時期を, 早期(投与後2週間まで), 中期(投与後2週間から1ヶ月), 晩期(投与後1ヶ月以降)に分類

  重症度: 全ての有害事象をグレード1から4にスコア付け.

  グレード1＝治療なしで自然治癒

  グレード2＝症状が1週間以上持続するか,
  関連する臓器障害が存在するためGCs投与

  グレード3＝長期入院または新たな入院

  グレード4＝集中治療。

Result: baseline

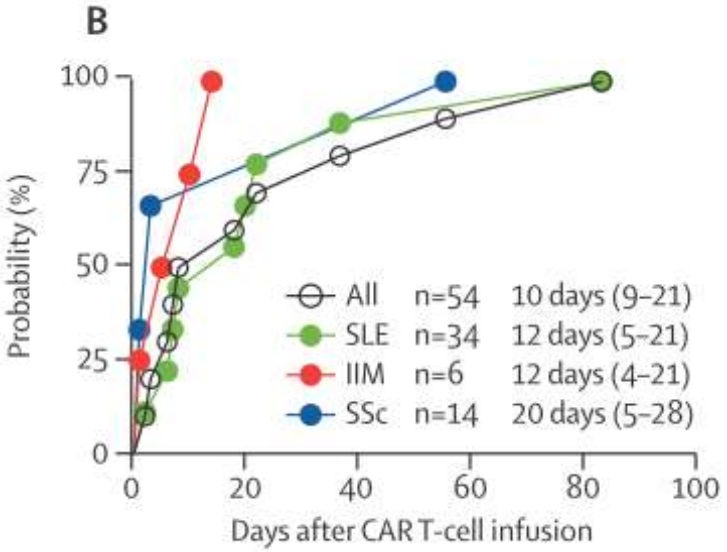
	SLE	Idiopathic inflammatory myopathy	Systemic sclerosis	Total
Patient information				
Number of patients	20/39 (51%)	6/39 (15%)	13/39 (33%)	39
Sex				
Female	15/20 (75%)	5/6 (83%)	5/13 (38%)	25/39 (64%)
Male	5/20 (25%)	1/6 (17%)	8/13 (62%)	14/39 (36%)
Age, years	34 (22–43)	38 (24–45)	38 (24–49)	36 (22–44)
Disease duration, years	3 (1–6)	2 (1–5)	3 (1–5)	3 (1–6)
Number of previous treatments	5 (4–6)	5 (4–6)	5 (3–6)	5 (4–6)
Type of CD19-targeting CAR T-cell treatment				
MB-CART 19.1	20/20 (100%)	6/6 (100%)	12/13 (92%)	38/39 (97%)
KYV-101	0	0	1 (8%)	1 (3%)
Treatment setting				
Named patient programme	13/20 (65%)	3/6 (50%)	6/13 (46%)	22/39 (56%)
CASTLE trial	7/20 (32%)	3/6 (100%)	7/13 (54%)	17/39 (44%)
Number of patients with LICATS	16/20 (80%)	4/6 (67%)	10/13 (77%)	30/39 (77%)

- SLE：20例
- IIM：6例
- SSc：13例
- 97%がCD28-based CD19-CAR T-cell product
- 追跡期間：11m(mean)
- LICATSは全体の77%に出現 SLEは頻度が多く, 複数の症状を認める(67%)

Result: 出現時期と持続期間

	SLE	Idiopathic inflammatory myopathy	Systemic sclerosis	Total
LICATS events				
Overall events	34/54 (63%)	6/54 (11%)	14/54 (26%)	54
Time of onset, days post-CAR T-cell infusion	12 (5–21)	12 (4–21)	20 (5–28)	10 (9–21)
Duration, days	7 (4–14)	14 (14–16)	14 (8–17)	11 (5–14)
Grade 1	21/34 (62%)	3/6 (50%)	11/14 (79%)	35/54 (65%)
Grade 2	12/34 (35%)	2/6 (33%)	2/14 (14%)	16/54 (30%)
Grade 3	1/34 (3%)	1/6 (17%)	1/14 (7%)	3/54 (6%)
Grade 4	0/34	0/6	0/14	0/54
Early event	19/34 (56%)	3/6 (50%)	5/14 (36%)	27/54 (50%)
Intermediate event	8/34 (24%)	3/6 (50%)	5/14 (36%)	16/54 (30%)
Late event	7/34 (21%)	0/6	4/14 (29%)	11/54 (20%)

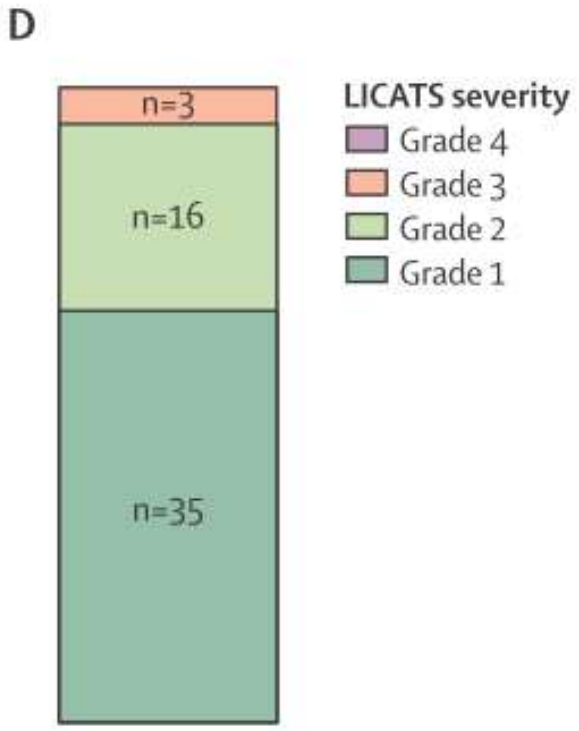
疾患別のLICATS出現時期

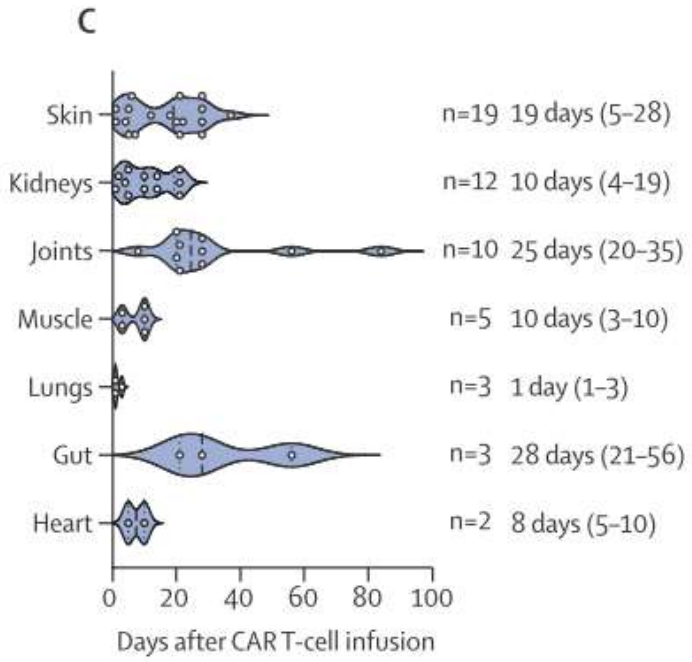


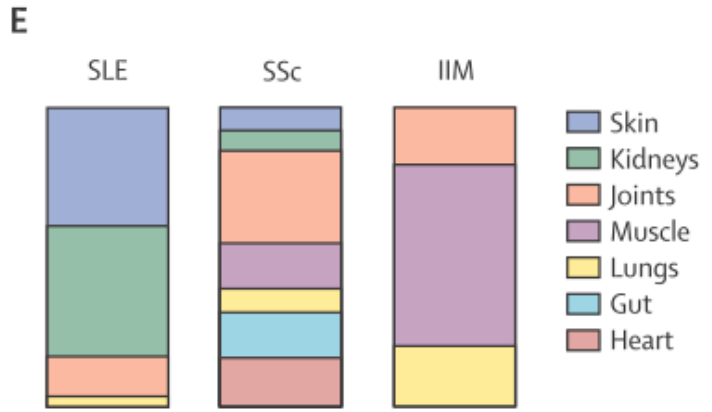
- 50%が2週間以内に出現
- 20%は1カ月以上経過して出現

- LICATSの出現時期： mean 10 days (IQR 9～21 days)
- LICATSの持続期間： mean 11 days (IQR 5～14 days)
- 全てのLICATSは, CAR-T細胞が循環血中に存在するB細胞無形成期に発生.

Result: LICATSの詳細







- 65%は軽症(Grade 1)
- 30%はGCs使用(Grade 2)

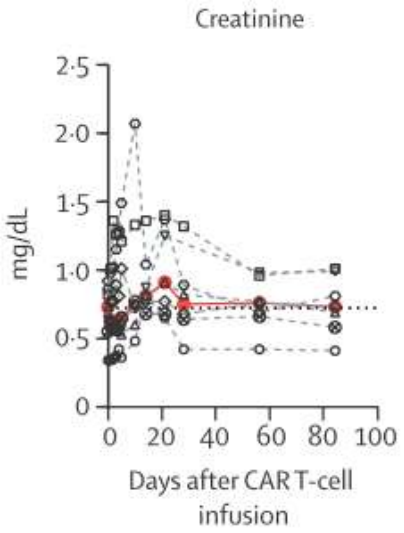
- 一般的なLICATSは, 腎障害, 皮疹, 関節症状

- それぞれの疾患で臓器障害を認めている部位でLICATSは出現

Result: LICATSの詳細

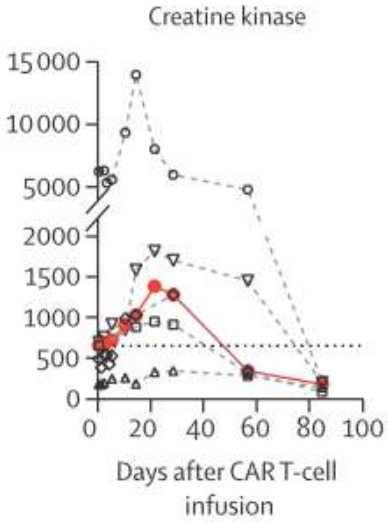
【腎臓】

- 12名が一過性のCreもしくはUPCRの上昇あり.
- 1例以外は完全回復
- 1例は腎生検でTMA(CMV関連疑い)



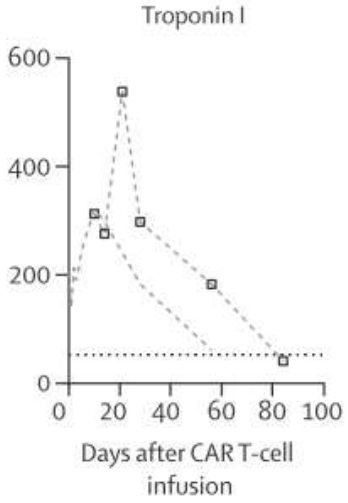
【筋肉】

- 5例でCK上昇したが, 無治療で改善.



【心臓】

- 2例でTnI上昇で心筋炎疑い.
- 1例はGCs投与, もう1例は自然に改善.



【関節】

- 10件の関節痛・付着部痛あり
- 60%がGrade 2

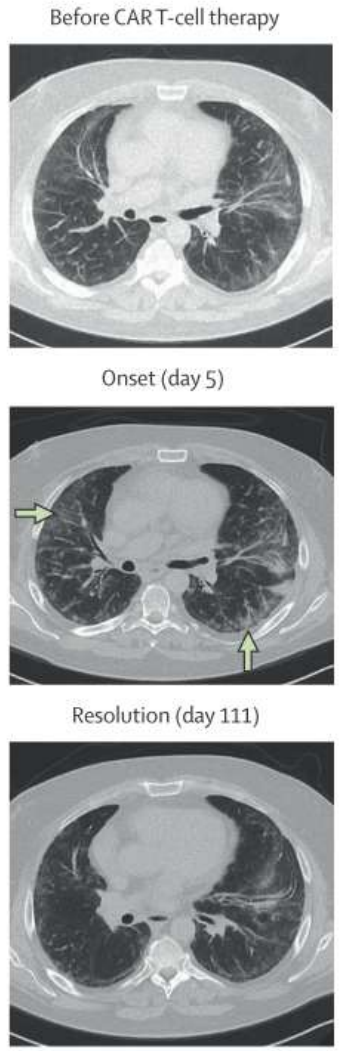
Result: LICATSの詳細

【消化管】

- 3名が下痢
- 全員がGrade 1

【呼吸器】

- 3名で出現.
- 1例はGCs治療, 2例はGrade 3
- 3名とも8w後に酸素は中止.



【皮膚】

Result: LICATSと疾患活動性・治療

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	All grades
Patients with LICATS	18/30 (60%)	9/30 (30%)	3/30 (10%)	30
SLE	10/16 (63%)	5/16 (31%)	1/16 (6%)	16/30 (53%)
Baseline SLEDAI score	14 (10–20)	16 (10–21)	22 (22–22)	15 (10–10)
Multiple organ involvement	10/10 (100%)	5/5 (100%)	1/1 (100%)	16/16 (100%)
Systemic sclerosis	6/10 (60%)	3/10 (30%)	1/10 (10%)	10/30 (33%)
Baseline mRSS	24 (18–27)	24 (16–27)	16 (16–16)	24 (18–28)
Multiple organ involvement	6/6 (100%)	3/3 (100%)	1/1 (100%)	10/10 (100%)
Idiopathic inflammatory myopathy	2/4 (50%)	1/4 (25%)	1/4 (25%)	4/30 (13%)
Baseline MMT8 score	109 (96–121)	143 (143–143)	137 (137–137)	115 (103–137)
Multiple organ involvement	1/2 (50%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	3/4 (75%)
C-reactive protein, mg/L	14 (4–22)	16 (3–31)	14 (38–20)	13 (3–21)
IL-6, pg/mL	8 (4–23)	10 (5–24)	8 (4–22)	8 (4–22)
Ferritin, ng/L	202 (83–387)	210 (108–390)	182 (86–353)	167 (84–310)
Time to maximum CAR T-cell expansion, days	10 (10–10)	10 (10–10)	10 (10–10)	10 (10–10)
Peak CAR T-cell numbers, cells per µL	142 (60–540)	137 (59–490)	135 (57–352)	141 (60–465)
Time of B-cell aplasia, days	140 (87–197)	177 (168–203)	162 (110–214)	161 (87–207)
CRS				
No CRS	6/7 (86%)	1/7 (14%)	0/7	7/30 (23%)
Any grade CRS	12/23 (52%)	8/23 (35%)	3/23 (13%)	23/30 (77%)
Grade 1 CRS	11/19 (58%)	7/19 (37%)	1/19 (5%)	19/23 (83%)
Grade 2 CRS	1/4 (25%)	1/4 (25%)	2/4 (50%)	4/23 (17%)
Tocilizumab treatment for CRS	6/12 (50%)	6/8 (75%)	3/3 (100%)	15/23 (65%)
Maximum prednisolone dose, mg	0	20 (15–67)	67 (28–67)	20 (15–67)
Cumulative prednisolone dose, mg	0	150 (112–200)	222 (134–244)	172 (112–215)

- SLE, IIM, SScの重症度とLICATSの重症度は関連せず.
- CAR-T細胞の増殖期間, B細胞枯渇期間とLICATSは関連せず.
- TCZを使用したCRSとLICATSのGrade 2, 3とは関係している可能性あり.
  →B細胞の多さと関連??
- CRSはmean 1 day(IQR 1～4)で急速に発症.
- LICATSはより亜急性, mean 5 days (IQR 4～15)後に発症.
- LICATS Grade2ならPSL 20mg程度は必要

Discussion

- 自己免疫疾患患者が, CD19 CAR-T細胞の投与後に, 元の疾患に類似した臓器特異的な症状を発現する可能性があることを示した(LICATS).

- これらの症状は通常軽度で, 自然に消失するか, 短期間のGCsで消失する

- LICATSの機序
  - CAR-T細胞による標的B細胞障害による局所的な炎症
  - 自己反応性T細胞の再投与
  - Conditioning Treatment後の骨髄細胞の再増殖

- LICATSを生じた皮膚, 消化管, 腎臓からの生検では, B細胞は存在せず, T細胞はごくわずかしか検出されなかった.

Discussion

- LICATSは, 自己免疫疾患の障害ある臓器に限定されていたため, 疾患の再発または再燃と誤解される可能性がある.

- 再燃との鑑別ポイント
  - 治療を必要とせず自然に消失
  - CAR-T細胞数がピークに達した時期に発生.
  - Conditioning Treatmentの影響が残っている時期
  - SLEに関しては低補体やDNA抗体の上昇は認めず.

- B細胞性悪性リンパ腫の臓器障害の分布が, 自己免疫疾患での臓器障害の分泌とは異なるため, 血液腫瘍領域のCAR-T細胞療法ではLICATSはそれほど発生しないかもしれない.