

## Confused about Confusion

- ・再発性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対して、CD19 を用いたアキシカブタゲン・シロルユーセル点滴による CD19 を用いたキメラ抗原受容体 T 細胞 (CAR-T) 療法を受けるために 5 日前から入院中だった、49 歳の女性患者が錯乱状態を起こしていた。
- ・前日までは普通に会話可能だったが、時間と場所の見当識障害や書字障害や計算障害を認めた
- ・頭痛、嘔吐、局所障害、視覚異常、幻覚、痛み、腸や膀胱の機能の変化、咳、息切れや外傷や発作は認められない
- ・バイタルサインは正常
- ・神経学的検査では、見当識障害と、言葉をまとめるのが難しい遅めの会話が目立っただけで、局所的な異常なし。その他の身体検査は正常。

- ・ CAR-T 療法後、急性脳症に一致する神経学的異常が発現し、幅広い鑑別診断が可能。
- ・ CAR-T 療法を受けた患者は、CAR-T 療法や以前の免疫化学療法によるリンパ球減少、好中球減少、低ガンマグロブリン血症などにより、免疫力が著しく低下しているため、感染症は特に注意が必要

→しかし、この患者には現在、発熱や局所症状がないため、感染の可能性は低い。

- ・リンパ腫による高 Ca 血症などの電解質異常、腎機能障害、肝機能障害、チアミン欠乏症、薬物乱用や禁断症状などの代謝的な原因を除外する必要がある
- ・最も懸念されるのは、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群

→この症候群は、アキシカブタゲン・シロルユーセルによる治療後、3 人の患者のうち 2 人が発症し、平均して注入後 5 日目に、見当識障害や文字を書いたり言葉を見ついたりするのが困難な急性脳症を特徴とする初期症状を呈する。

- ・患者は 2 年前に、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫と診断され、集中的な免疫化学療法にもかかわらず、リンパ腫は 2 回再発した。
- ・彼女には中枢神経系 (CNS) の病歴はなく、併発している疾患はなかった。
- ・今回の発症の 2 年前に喫煙を止め、アルコールや違法薬物は使用していませんでした。
- ・入院の 6 週間前に頭部 MRI が行われたが、その結果は正常だった。
- ・ HIV、梅毒トレポネーマ、B 型および C 型肝炎、トキソプラズマに対する標準的な血清学的スクリーニングは陰性。
- ・白血球除去術を受けた後の 4 週間の CAR-T 製造期間中、リンパ腫の急速な進行を防ぐためにメチルプレドニゾロンを 1 日 2 回、3 日間投与した。
- ・カテーテル関連の深部静脈血栓症のために、アピキサバンを 1 回 5mg、1 日 2 回の投与で

開始。

- その他の薬剤として、パントプラゾール(40mg、1日1回)、バラシクロビル(500mg、1日2回、単純ヘルペスウイルスおよび水痘・帯状疱疹ウイルスの予防)、トリメトプリム・スルファメトキサゾール(80~400mg、1日1回、ニューモシスチス肺炎の予防)を投与。
  - CAR-Tを投与した24時間後に発熱したが、他の徴候や症状はなかった。
  - 臨床検査では、CRP値が6mg/L(正常値は5未満)、全血球計算の結果は、好中球数が1150/ $\mu$ L(正常範囲は1500~7200)と減少した以外は異常なし。
  - LDH値、凝固検査、電解質、Glu、Cr、AST、Bilの値は正常。
  - アセトアミノフェン、サイトカイン放出症候群と推定されるトシリズマブ(IL-6受容体遮断抗体、体重1kgあたり8mgの投与量)、経験的広域抗生物質で治療を受け、血液と尿の培養が陰性になるまで治療を受けた。
- 発熱は48時間後に消失し、急性脳症が発症するまで患者の状態は安定していた。

- Cytokine Release Syndrome(サイトカイン放出症候群)は、in vivoでのCAR-Tの増殖と炎症細胞の活性化によって引き起こされる多臓器の炎症反応であり、アキシカブタゲン・シロルユーセルの注入後の発熱が典型的。
- サイトカイン放出症候群は、輸液後の最初の数日で発症することが多く、トシリズマブによく反応するが、感染症との鑑別が課題。
- この患者では、サイトカイン放出症候群が疑われた直後に脳症が発症したことから、サイトカイン放出症候群にほぼ必ず先行する免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群への懸念がさらに高まった。
- 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群は急速に進行する可能性があるため、この症候群が疑われる場合にはすぐにデキサメタゾンによる治療を行うことが推奨され、急速な解決が得られない場合は、頭部MRIを行うべきである。

- 患者の症状の原因として免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群が考えられたため、デキサメタゾンを10mg投与した。

→徐脈性障害は消失し、文字を書いたり数を数えたりすることが可能に。

- しかし、その12時間後に同じ症状が再発し、意識レベルも低下した。簡単な命令には従えたが、声に反応して目を開けた。頭部MRIでは異常は見られなかった(図1)。

→進行性の免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群が懸念されたため、デキサメタゾンを6時間ごとに10mgに増量し、その用量で2.5日間継続した。レベチラセタム(500mg、1日2回)による発作予防を開始。→彼女の精神状態は急速に正常化。

- デキサメタゾンによる治療開始後、症状が急速に消失することと、症状が早期に再発することは、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群の特徴。

- ・グルココルチコイドは、治療の基本であり、重症の場合は高用量が使用される。頭部 MRI では、脳浮腫、占拠性病変、血管性病変は認められなかった。
- ・もし症状が続いていれば、脳脊髄液 (CSF) を分析して、髄膜リンパ腫、自己免疫性脳炎、感染性の髄膜炎や脳炎などを除外する必要があるが、症状が急速に改善した
- ・免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群では、まれに発作が発生することがあるが、この患者には発作が見られず、レベチラセタムの予防的使用を支持する証拠はない。
- ・症状が正常化し、MRI で病理学的特徴が認められなかったため、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群は再発する可能性があるため、数日以内にデキサメタゾンを漸減し、神経学的状態を注意深く観察する必要がある。

- ・デキサメタゾンの漸減(デキサメタゾン投与開始 3 日後から 10mg を 2 日に 1 回投与)の間、患者は症状を呈さなかった。
- ・デキサメタゾン投与開始から 7 日後、10mg を 1 日 2 回投与し続けていたところ、看護師から錯乱の再発を指摘された。
- ・患者は落ち着きがなく、自分のことを話す声が聞こえると報告した。注意力、方向性があり、会話中に注意を維持することができましたが、興奮していた。
- ・バイタルサインは正常で、発熱があり、局所的な徴候や症状は見られなかった。

- ・現在、落ち着きがなく、興奮状態にあり、幻聴や妄想もあることから、急性精神病を示唆する。
- ・病院で新たに症状が現れたことから、医学的または薬物的な原因が考えられる。
- ・最初に免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群を発症してから 7 日後に、デキサメタゾンの投与量を徐々に減らしている間に、何日も神経症状が出ていない状態で、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群が再発した可能性はありますが、特に精神病は珍しい症状であり、可能性は低い。
- ・グルココルチコイドの使用は精神病を誘発する可能性があり、レベチラセタムの使用もまれに精神神経症状と関連する。
- ・精神病の別の原因を幅広く調べる前に、私ならデキサメタゾンを中止し、精神病が治るかどうかを評価し、精神科医に相談する。

- ・精神鑑定の結果、15 年前に夫を亡くした後、長期にわたる死別に伴う抑うつ状態が見られたが、その後の精神疾患はなかった。
- ・デキサメタゾンを急速に減量し、グルココルチコイドによる精神病が疑われたため、ハロペリドール(2mg を 1 日 2 回投与)を開始した。

→すぐに行動は正常に戻り、CAR-T 注入から 27 日後には元気に退院した。

- ・退院から 1 週間後、彼女は元気に過ごしており、PET-CT でリンパ腫の完全な代謝寛解が

確認された。

- ・この患者の臨床経過は、サイトカイン放出症候群という初期診断に続いて、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群(ほとんどの場合、完全に可逆的)、そしてその後のグルココルチコイド誘発性精神病である
- ・しかし、退院から 2 週間後、患者は錯乱状態が再発して救急外来を受診。彼女は時間、場所、人に対して混乱しており、最近入院したことやリンパ腫の治療を受けたことを覚えていなかったが、娘のことは認識できた。
- ・娘は体調不良を訴えていない。
- ・身体検査では、心拍数は毎分 116 回、血圧、体温、呼吸数は正常。
- ・神経学的検査では、局所的な障害はなく、その他の身体的検査も正常。
- ・CAR-T 注入 6 週間後の急性脳症の新しいエピソードは、記憶喪失を特徴とする。
- ・記憶喪失は大脳辺縁系脳炎の可能性が示唆され、CNS のウイルス感染や自己免疫疾患、腫瘍随伴性の炎症が原因となることがある。
- ・MRI で示される辺縁系構造の炎症は、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群と関連して報告されているが、CAR-T の注入から時間が経過していることから、この症候群の可能性は低い。
- ・免疫不全の状態では、感染症、特にウイルス性脳炎(単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス(CMV)、EB ウイルス、JC ウイルス、ヒトヘルペスウイルス 6(HHV-6)など)の可能性が懸念される。真菌感染(アスペルギルス属やクリプトコッカスなど)や結核、細菌性髄膜炎(リステリア菌など)も考えられるが、これらは通常、発熱、頭痛、局所性障害などの他の症状を伴って現れるが、この患者にはない。
- ・CAR-T スクリーニングで血清検査が陰性だったため、トキソプラズマ症、HIV、梅毒の可能性は低い。
- ・患者の旅行歴、動物や昆虫への暴露を確認し、中枢神経系の感染や炎症(例:側頭葉の高信号)、または再発リンパ腫の証拠を評価するために、画像検査が必要。髄液の分析には、培養、フローサイトメトリー、自己免疫および傍腫瘍性抗体検査などを行うべき。
- ・娘は、トルコで生まれた母親が子供の頃にオランダに移住したと報告。
- ・彼女の旅行歴には目立った特徴はなく、動物、マダニとの接触もなし。
- ・臨床検査では、白血球数  $1700/\mu\text{l}$ (正常範囲 3500~10000)、好中球数  $1000/\mu\text{l}$ 、CRP 値  $0.7\text{mg/L}$ 、フェリチン値  $4639\mu\text{g/L}$ (正常範囲 15~150)であった。Hb、Hp、電解質、Cr、AST、Bil、LDH、チロトロピンは正常値で、血小板数、PT 時間も正常値。
- ・胸部と腹部 CT でも異常なし。

- ・血液培養を行い、定量 PCR 検査を行ったところ、CMV、EB ウイルス、HHV-6、単純ヘルペスウイルス、JC ウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルスの DNA が検出された。
  - ・汎血球減少と高フェリチン血症は急性期反応の結果である可能性が高く、血球貪食性リンパ組織球症ではない。というのも、CAR-T 療法後の後者の基準は、フェリチン値が 10,000  $\mu\text{g/L}$  以上で、AST や Bil 値の顕著な上昇、乏尿や Cr 値の顕著な上昇、肺水腫、血球貪食症の組織学的証拠のうち少なくとも 2 つの所見が必要であるため。
  - ・CRP の低値は、最近のトシリズマブの使用によるものと考えられ、急性期反応を否定するものではない。
- 
- ・頭部 MRI では、両側の海馬の腫脹と大脳辺縁系のわずかな Gd 増強が認められた (図 2)。→ウイルス性脳炎が疑われ、フォスカーネット(1kg あたり 90mg を 1 日 2 回投与)とガンシクロビル(1kg あたり 5mg を 1 日 2 回投与)による治療が開始。
  - ・アピキサバンの投与中止から 24 時間後の腰椎穿刺では、初圧が 10cmH<sub>2</sub>O を示した。髄液は無色透明で、Glu と蛋白質の値は正常であり、白血球は認められなかった。髄液の PCR 検査では、HHV-6 DNA(10,000 コピー/ml, サイクル閾値, 32)が陽性であったが、他の病原体は検出されなかった。
  - ・末梢血では、HHV-6 DNA は陰性で、CMV 負荷は 1200IU/ml だった。血液と CSF の培養は陰性のままだった。
  - ・ロイシンリッチグリオーマ不活性化 1、コンタクチン関連蛋白質様 2、N-メチル-D-アスパラギン酸受容体、8 ジペプチジルペプチダーゼ様蛋白質 6、Hu、Yo、Ri、Tr、アンフィフィシン、抗コラプシン 反応メディエーター蛋白質 5、Ma1、Ma2 に対する自己抗体が血液および CSF 中に存在するかどうかの検査は陰性であった。
- 
- ・MRI 所見は辺縁系脳炎と一致しており、髄液検査では HHV-6 DNA が検出され、自己免疫性脳炎や髄膜リンパ腫の証拠はなく、これらの結果は HHV-6 脳炎の診断を裏付ける。
  - ・CMV 疾患の兆候がない CMV ウイルス血症は、細胞性免疫抑制の結果である可能性があり、HHV-6 脳炎と関連する。
  - ・単純ヘルペスウイルスが最も一般的な原因ウイルスであるため、急性ウイルス性脳炎が疑われる免疫力の高い患者には、アシクロビルを定期的に開始する。しかし、免疫力が低下している患者では、ガンシクロビルによる経験的治療が推奨され、CMV 脳炎が疑われる場合はフォスカーネットを追加する。HHV-6 脳炎では、二重療法の役割は明らかではない
- 
- ・抗ウイルス剤の投与開始後 1 週間、患者の臨床症状は改善せず、焦点性てんかんが発症したが、バルプロ酸により消失しました。
  - ・重度の電解質異常のため、1 週間後にフォスカーネットの投与を中止。髄液培養液中の HHV-6 ウイルス量は 2 週間後に減少したが (1000 コピー/ml 以下、周期閾値 37)、画像

異常は持続。

- 3週間後、髄液中の HHV-6 の存在が検出されなくなったため、治療を中止した。
- 5週間後に記憶障害と見当識障害が持続したため、MRI を再検査したところ、海馬の高輝度病変が消失し、海馬の萎縮により側頭角が広がっていることが確認された(図 3)。
- 入院3カ月後、彼女は前向きになったが、記憶障害は依然として重度であった。
- 精神神経科のリハビリテーションクリニックに転院した。

・効果的な治療により CSF 中の HHV-6 ウイルス量が検出されなかったにもかかわらず、海馬の損傷のため、患者の精神神経症状は発症から数カ月経っても軽度しか改善しなかった。

#### コメントリー

- ・ CD19 を用いた CAR-T 療法は、B 細胞腫瘍の治療にますます使用されています。CAR-T 療法は、再発または難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者の最大 40%に 2 年間の無増悪生存期間をもたらしますが、CAR-T 療法を受けていないこの患者集団の予後は不良 (2 年全生存率 20%)。
- ・ CAR-T 療法の大きな欠点は、重篤な副作用の発生。
- この患者では、サイトカイン放出症候群に続いて免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群が発症し、グルココルチコイドによる治療で解決したが、治療によりグルココルチコイド誘発性精神病を引き起こした。その後、数週間後に再び錯乱症状が現れたため、HHV-6 脳炎と診断された。
- ・免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群の発症メカニズムはまだ十分に解明されていないが、全身の炎症と循環しているサイトカインが内皮細胞の活性化と血液脳関門の破壊を引き起こし、それが CNS に存在する CAR-T や他の免疫担当細胞を巻き込んだ炎症カスケードを引き起こし、皮質と皮質下の機能に影響を与えるという仮説ある。
- ・サイトカイン放出症候群は、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群の補因子と考えられている。
- ・免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群の発生率および重症度は、腫瘍体積が大きいほど、LDH および炎症マーカーの濃度が高いほど、血小板数が少ないほど、サイトカイン放出症候群が先行しているほど、および神経疾患の既往があるほど、ともに高くなる。
- ・また、これらのリスクは、CAR-T 製品の種類やコストミュレーションドメインによっても異なり、キシカブタゲン・シロルユーセルを投与された患者では、重度の神経毒性の発生率が最も高い。
- ・免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群が疑われる場合には、デキサメタゾンまたはメチルプレドニゾロン(重症の場合は 1 日 1~2g)による即時治療が推奨され、トシリズマブはサイトカイン放出症候群を併発している場合にのみ勧められる。

・免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群が急速に治癒しない場合や、グルココルチコイドの強化療法にもかかわらず症状が進行する場合には、脳浮腫やその他の脳症の原因を除外するために、頭部 MRI が適応となる。

→ほとんどの場合、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群の MRI では異常が見られないが、いくつかの非特異的な MRI パターンが報告されている。

・症状が急速に改善しない場合は、髄液分析や脳波検査を検討する必要がある。

→CSF 分析では、低悪性度の多血球症と蛋白質の増加が見られます。脳波モニタリングでは、脳症の非特異的な指標として、一般的にびまん性徐波が認められる。

・免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群のほとんどの症例は可逆的だが、まれに治療にもかかわらず脳浮腫や脳ヘルニアなどの致命的な症例が報告されている。

・HHV-6 はヘルペスウイルス科に属するウイルスで、ほぼすべての幼児が亜急性発疹の原因として感染する。HHV-6 は慢性的な潜伏感染を起こすが、免疫監視機能が働かない場合、特に同種造血幹細胞移植や固形臓器移植の後に再活性化することがある。

・末梢血中の HHV-6 DNA は、再活性化を反映している場合と、遺伝的に染色体上に統合された HHV-6 という稀な状態の場合がある。

・造血幹細胞移植を受けた患者では、末梢血中の HHV-6 が再活性化しても、通常は無症状で、再活性化した患者のわずか 1% で脳炎が発症する。髄液中の HHV-6 DNA が典型的な症状と一致し、他の原因が除外された場合、HHV-6 脳炎の診断とみなされる。

・CAR-T 患者における HHV-6 脳炎の症例は、これまでに 8 例報告されており、HHV-6 脳炎の患者は、急性記憶喪失、精神状態の変化、発作を呈する。発熱はまれ。軽度の CSF リンパ球増加、脳波での側頭異常、MRI での辺縁系の高輝度病変が典型的な所見。

・HHV-6 脳炎に対する好ましい治療法は不明だが、ガンシクロビルまたはフォスカルネットが第一選択とされています。重症の患者には二重治療を検討することができるが、一重治療と比較して二重治療の結果が良好であるという証拠はない。抗ウイルス剤の投与開始が遅れると、脳内での HHV-6 の複製を許してしまい、痙攣や昏睡を伴う疾患が急速に進行する。推奨される治療期間は 3 週間だが、髄液中に HHV-6 の DNA が検出され続ける場合は、治療を 6 週間まで延長する。予防的な抗ウイルス療法は効果がない。

・HHV-6 脳炎を発症し、抗ウイルス療法を受けた造血幹細胞移植の患者では、100 日後の全生存率は約 60% で、生存者の 57% に重度の不可逆的な神経学的後遺症が見られた。

・CAR-T 療法を受けた患者の混乱の原因を特定することは困難であるが、診断が異なれば治療戦略も異なるため、極めて重要。

・今回の症例は、CAR-T 関連の神経毒性を一次的に検討し、症状の性質や時期、治療に対する反応が免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群と一致しない場合は、他の診断を検討する必要があることを示している。