

CAR-T 細胞治療引發之常見不良反應： 細胞激素釋放症候群

王雅賢
花蓮慈濟醫院

嵌合抗原受體 (Chimeric antigen receptor ; CAR) T 細胞療法為新一類免疫治療，近期逐漸被使用在難治性或復發性之血液癌症，如非何杰金氏淋巴瘤、急性淋巴性白血病與多發性骨髓瘤。CAR-T 細胞治療透過基因修飾方式，使 T 細胞表面表現出能識別腫瘤表面抗原之受體；透過帶有專一性受體之毒殺型 T 細胞及記憶型 T 細胞，發揮抗腫瘤免疫反應。而在取得治療效果時，亦可能發生嚴重、甚至致命之毒性，最常見之不良反應為細胞激素釋放症候群 (cytokine release syndrome ; CRS)，本文將介紹其病理生理學、風險因子、臨床症狀、分級與處置方式。

CRS 根據美國移植和細胞治療學會 (American Society for Transplantation and Cellular Therapy ; ASTCT) 定義¹，是內源性或輸注的 T 細胞和 / 或免疫作用細胞活化及參與所產生的超生理 (supraphysiologic) 反應。臨床徵狀包含發燒、低血壓、心跳加快、缺氧與寒顫，亦可能導致心臟、肝臟及腎臟功能受損。在 CAR-T 治療下，CRS 的發生率為 30-100%，其中第三級以上之 CRS 佔比為 10-30%²。CRS 通常發生在細胞輸注後 1 至 14 天內 (中位數 2-3 天)，並可能持續 1 至 10 天。

CRS 之病理生理學為免疫作用細胞過度活化，釋出發炎性細胞激素而導致上皮細胞受損與毛細血管滲漏，進而造成血液動力學不穩定及器官功能受損³。CAR-T 細胞活化會釋放細胞激素 IFN- γ 和 TNF- α ，並進一步刺激促發炎性 (pro-inflammatory) 細胞激素釋放，如 IL-6、IL-1、IFN- γ 、IL-10 等。而 CRS 風險因子包含腫瘤負荷、併發感染、CAR-T 細胞劑量及淋巴細胞清除化療 (lymphodepleting chemotherapy) 之強度²。

表一 ASTCT 細胞激素釋放症候群共識分級¹

分級	第一級	第二級	第三級	第四級
發燒	體溫 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ^a			
合併				
低血壓	無	不需使用升壓劑	需要使用升壓劑 (可用或不用血管加壓素)	需要使用多種升壓劑 (不含血管加壓素)
及 / 或 ^b				
缺氧	無	需要以鼻導管或吹氣方式提供低流量氧氣 ($\leq 6\text{L}/\text{min}$)	需要以鼻導管、氧氣罩、非再吸入型面罩或 Venturi 面罩提供高流量氧氣 ($>6\text{L}/\text{min}$)	需要以正壓提供氧氣 (如 CPAP、BiPAP、插管及機械式呼吸輔助)

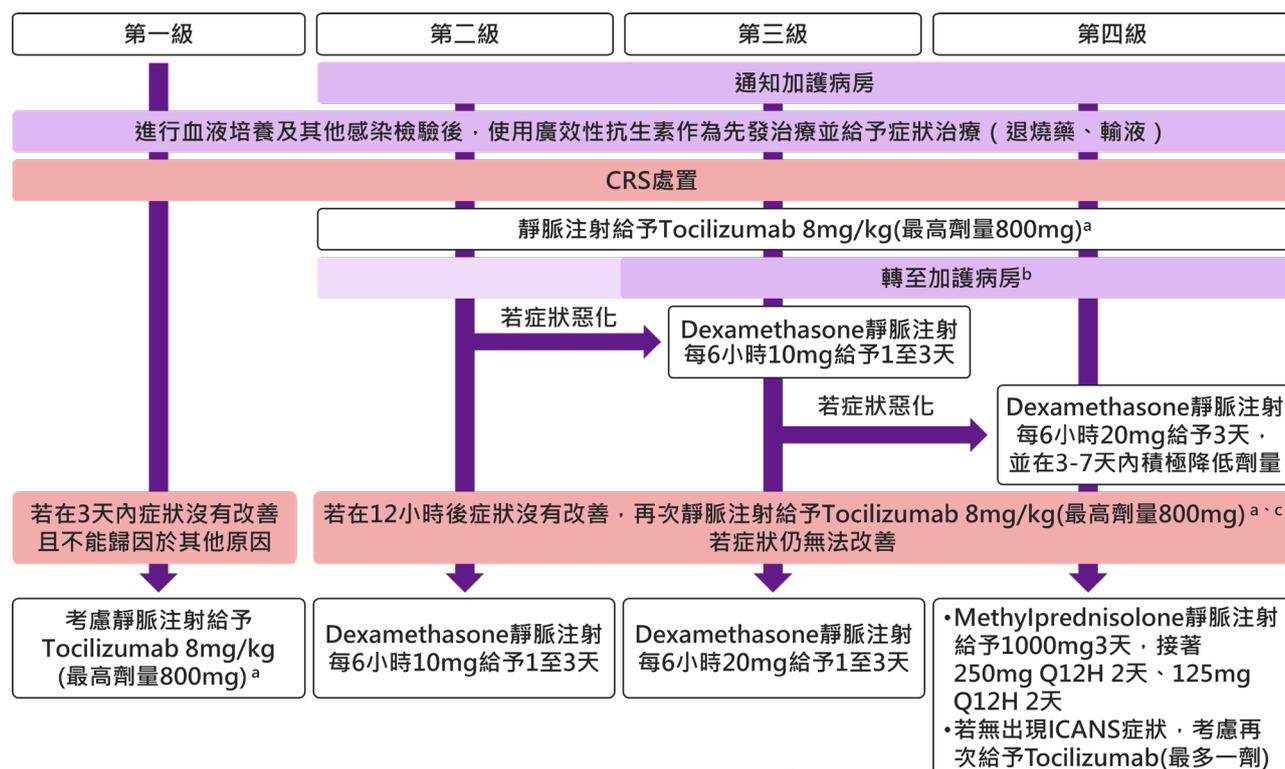
^a 發燒的定義是體溫 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ，且不能歸因於任何其他原因。在接受退燒藥或抗細胞激素療法（如：tocilizumab 或類固醇）治療之 CRS 的病人，發燒將不再作為 CRS 嚴重程度分級的參數，而 CRS 嚴重程度分級會由低血壓及 / 或缺氧來判定。

^b CRS 的等級由更嚴重的事件：不能歸因於任何其他原因的低血壓或缺氧決定。

處置方式

CRS 的處置方式包含症狀治療與 tocilizumab (IL-6 受體拮抗劑) +/- 類固醇。當使用兩劑 tocilizumab (8mg/kg) 仍無法控制時，則建議給予 dexamethasone。當 CRS 症狀控制下來後，應快速降低類固醇劑量。

若使用 tocilizumab 與類固醇仍無法妥善控制，則建議使用 siltuximab 或 anakinra (anakinra 台灣尚未上市) 等其他治療選擇，然而這些藥物的臨床數據仍有限，需更多試驗資料來證實療效與安全性。

圖一 CRS 治療流程²

^a< 30 公斤兒童的 tocilizumab 劑量為 12 mg/kg。

^b 在缺少經驗的醫療中心，建議將 grade 2 的病人轉至加護病房。

^c 對於 grade 2 CRS，若需要時，dexamethasone 可與第二劑 tocilizumab 同時給予。

圖一 CRS 治療流程² (續)

結論

隨著 CAR-T 細胞治療之案例與需求逐漸增多，CRS 的監測、預防與治療便成了十分重要的課題，仰賴多專科團隊的密切合作。目前仍有許多 CAR-T 細胞治療之臨床試驗正在進行中，我們對於 CRS 的認識也逐漸增多，期待未來研究結果能提供更多有效的治療選擇，在降低毒性的同時，不影響短期與長期的治療效益。

◎ 參考文獻：

1. Lee, D.W., et al., *ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells*. Biol Blood Marrow Transplant, 2019. 25(4): p. 625-638.
2. Hayden, P.J., et al., *Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA)*. Ann Oncol, 2022. 33(3):p. 259-275.
3. Morris, E.C., et al., *Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy*. Nat Rev Immunol, 2022. 22(2):p. 85-96.