

リツキサン治療を受ける患者さんご家族へ

臓器移植時の抗体関連型 拒絶反応BOOK

監修 独立行政法人 労働者健康安全機構
浜松ろうさい病院 院長
江川 裕人 先生



臓器移植^{1,2)}

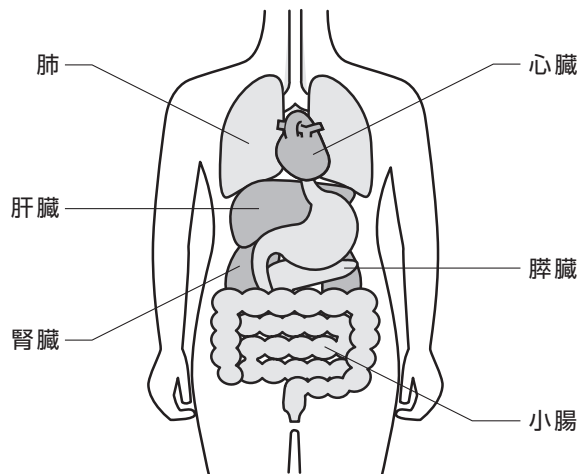
ヒトの臓器は、事故や病気によって機能が低下したり、機能が失われたりすることがあります。臓器は一度機能を失うと、お薬や手術によって回復させることが難しくなります。

臓器移植とは、臓器の機能が低下した時に、他の方から提供いただいた健康な臓器を移植し、回復をはかる医療です。

臓器移植により新しい臓器をもらう患者さんを「レシピエント」、臓器を提供してくれる方を「ドナー」と呼びます。

わが国では、臓器移植法等により心臓、肺、肝臓、膵臓、腎臓、小腸などの移植が認められています。

移植を行える主な臓器



イメージ図

臓器移植の種類¹⁻³⁾

臓器提供には、亡くなった方からの「脳死下の臓器提供」、「心停止後の臓器提供」、「健康な方からの臓器提供(生体移植)」の3つの方法があります。

「脳死下」と「心停止後」では、提供できる臓器が異なります。

これは、血液の流れが止まった状況から移植後に血液の流れを再開して機能を発揮できる能力が臓器によって異なるためです。

● 脳死下の臓器提供

心臓 肺 肝臓 膵臓 腎臓 小腸

脳死判定を受けた方は血液の流れがあることから、血圧や脈拍などが安定した状態で臓器を摘出します。

● 心停止後の臓器提供

膵臓 腎臓

心臓が停止し、血液の流れが止まった状態で臓器を摘出します。

● 健康な方からの臓器提供

肺 肝臓 膵臓 腎臓 小腸

■ 移植の対象となる疾患・状態は臓器ごとに定められています³⁾

臓器移植は、臓器を移植することしか有効な治療法がない時に対象となります。

しかし、感染症や悪性腫瘍などが認められた方では、臓器移植を行えない場合があります。

臓器移植の対象になる主な疾患・状態



心臓

補助人工心臓を装着している方

- ▶ 拡張型心筋症
- ▶ 拡張相の肥大型心筋症
- ▶ 虚血性心筋症

など



肺

酸素療法などを受けている方

- ▶ 肺高血圧症
- ▶ 特発性間質性肺炎
- ▶ 肺炎腫

など



肝臓

肝臓が悪い方

- ▶ 肝細胞がん
- ▶ 急性肝不全昏睡型
- ▶ 先天性肝・胆道疾患

など



膵臓

インスリン注射などをしている方

- ▶ 慢性腎不全となった糖尿病
- ▶ 治療を行っても改善しない1型糖尿病



腎臓

人工透析を受けている方

- ▶ 慢性腎臓病



小腸

食事ができない方

- ▶ 短腸症や腸管運動障害による腸管不全

■ 免疫と拒絶反応にはいくつかの種類があります⁴⁾

私たちの身体には、体内に入ってくる異物(自分とは異なるもの)を排除する“免疫”という仕組みが備わっています。免疫の種類には、大きく分けて次の2つがあります。

免疫の種類

液性免疫	Bリンパ球が、異物を認識した際に「抗体」と呼ばれるたんぱく質を産生し、病原体を中和したり、排除したりすること。
細胞性免疫	Tリンパ球が、病原体そのものやウイルスなどに感染した細胞、がん細胞などを排除すること。

免疫は身体を守るためにとても大切ですが、他人から移植した臓器は患者さんにとっては異物なので、免疫が移植した臓器を攻撃し、排除しようとします。これが拒絶反応で、起こる時期によって分けられます。

拒絶反応の種類

急性拒絶反応	移植後1週間から3か月に起こる反応で、血液中にあるリンパ球、特にTリンパ球による攻撃が中心となります。
慢性拒絶反応	移植3か月以降に発症し、何ヵ月、時には何年もかけてゆっくりと進行します。移植後に作られた抗体によって起こります(抗体関連型拒絶反応)。慢性拒絶反応を抑制するお薬はなく、予防が最も重要です。

今井直彦編：腎臓内科医のための腎移植の診かた。中外医学社、2015、129-138p.

2. 免疫と拒絶反応

■ 抗体関連型拒絶反応は、HLAという白血球の血液型やABO血液型が異なることで起こると考えられています⁵⁾

抗体関連型拒絶反応は、レシピエントとドナーのHLAという遺伝子や血液型が異なることで、レシピエントの体内にある抗体が移植された臓器の抗原に反応することで起こります。

また、移植後に抗体が新しく作られることもあります。

原因となる抗体にはいくつか種類があり(抗HLA抗体や血液型抗体など)、抗体によって拒絶反応が起こる時期や強さが異なります。

■ 抗体関連型拒絶反応を予防・治療するため、移植前・移植後に検査を行います⁵⁾

抗体関連型拒絶反応を予防するため、移植を行う前にレシピエントの体内にある抗体、ドナーのHLAなどを検査します。

また、移植後も早期に診断し治療するために定期的な検査を行います。移植した臓器によって検査の内容は異なりますが、全身状態の診察に加えて移植臓器の機能検査や血液検査、移植した臓器の細胞を少量採取して行う組織検査などが行われます。



■ 抗体関連型拒絶反応の予防・治療には、免疫抑制薬の投与や原因となる抗体を除去する治療が行われます⁵⁾

抗体関連型拒絶反応の予防・治療では、移植前から体内にある抗体や移植後に新しく作られる抗体の働きを抑えるため、免疫抑制薬や体内から抗体を除去するための治療が行われます。

免疫抑制薬は生涯服用し続けることが基本ですが、日数の経過とともに量を減らすことがあります。

臓器移植では一般的に、以下のような治療を単独または併用して行います。

■ 抗体関連型拒絶反応の治療例

副腎皮質ステロイド薬	免疫細胞の活性化を抑制するために使用します。抗体関連型拒絶反応では、注射薬を大量に投与するステロイドパルス療法という治療が行われます。
血漿交換療法	血液を体外に取り出して、抗体関連型拒絶反応の原因となる抗体を除去した血液を再び体内に戻す治療法です。
高用量免疫グロブリン療法	抗体の機能を持ったたんぱく質(免疫グロブリン)をお薬にしたものを投与することで免疫機能を調節します。
抗ヒト胸腺細胞グロブリン療法	免疫細胞である T細胞や白血球と結合して、分解や除去を誘導します。T細胞がなくなることで、臓器障害を抑制します。

日本移植学会臓器移植抗体陽性診療ガイドライン策定委員会 編：臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2023. ばーそん書房, 2023, 46-52, 146-160p.

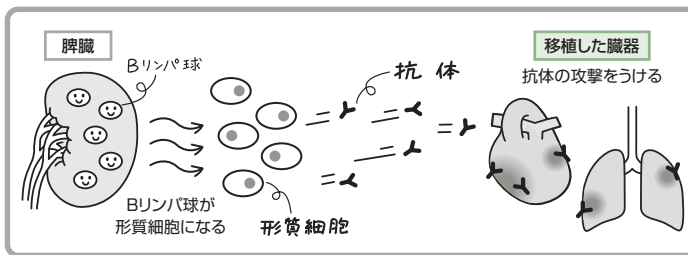
このほかにも、臓器によって代謝拮抗薬、カルシニューリン阻害薬などのお薬を使用する場合があります。

■ リツキサンは抗体関連型拒絶反応を抑制するとされています

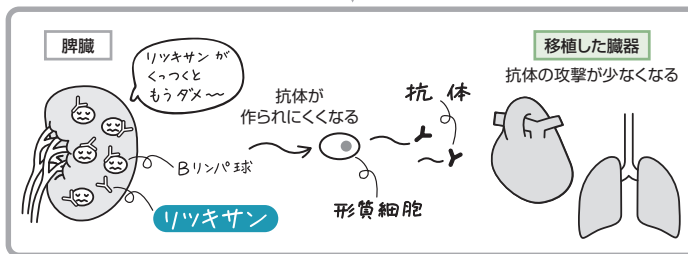
リツキサンは、モノクローナル抗体というお薬の一つです。

モノクローナル抗体とは特定の細胞などに結合するように設計されており、分子標的薬とも呼ばれます。リツキサンはBリンパ球にあるCD20というたんぱく質に結合します。リツキサンが結合し、Bリンパ球を排除するために補体系と言われる免疫系が作用して抗体を作る形質細胞になるもとのBリンパ球が排除され、その結果、抗体が作られにくくなります。

リツキサンを投与することで抗体関連型拒絶反応の発生を抑制し、抗体関連型拒絶反応が発生した患者さんでは症状をやわらげることが期待されます。



リツキサンを投与すると…



イメージ図

Q1 モノクローナル抗体とは何ですか？

A 特定の細胞と結合するよう設計された抗体です。

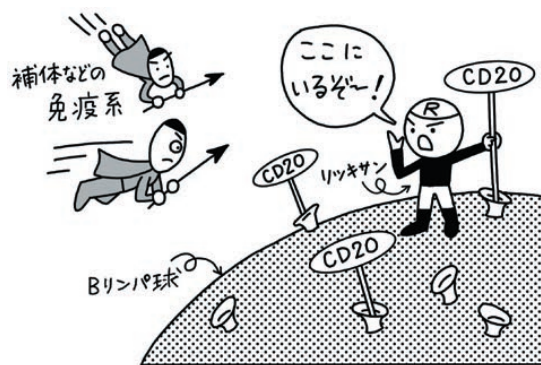
抗体とは、体内で作られるたんぱく質の一種で、私たちの身体を感染症などの病原菌から守るために働く防御システム(免疫)のひとつです。

抗体が体内に入った異物(細菌など)と結合することで、補体などの免疫系が異物を認識して攻撃します。

モノクローナル抗体とは、特定の細胞(分子)などに結合するように遺伝工学的に設計された抗体で、分子標的薬と呼ばれるお薬の一つです。

リツキサンはCD20というたんぱく質に結合するように作成されたモノクローナル抗体であり、Bリンパ球のCD20を標的とする分子標的薬です。

リツキサンが結合したBリンパ球は補体などに攻撃されて消失します。



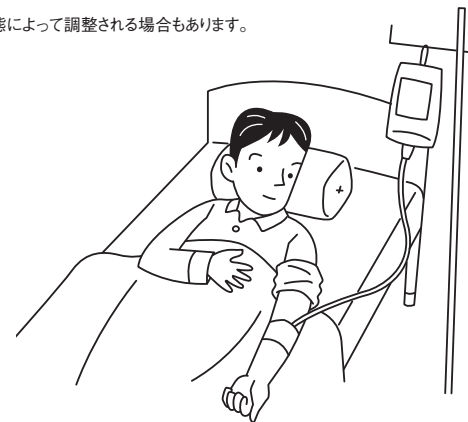
イメージ図

Q2 リツキサンの投与はどのように行われますか？

A 移植14日前、1日前に2回点滴で投与します*。移植後に抗体関連型拒絶反応が認められた場合、1回または2回点滴で投与します*。

- 初回の投与は、原則として入院して行います。
- リツキサン投与前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤などの前投与を行います。
- 腕などの静脈に注射針を刺して点滴を行います。
- 免疫抑制剤や副腎皮質ステロイド薬などを併用することがあります。

※患者さんの状態によって調整される場合もあります。



5 治療の注意点

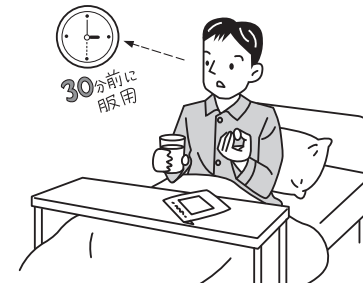
■ リツキサンを投与する際に注意していただきたいこと

点滴前

降圧薬を使用している方へ

リツキサンによる治療が血圧に影響を与えることがあります。高血圧に対するお薬を服用されている場合は、あらかじめ医師や看護師、薬剤師にご相談ください。

- 点滴前の飲食などに特に制限はありません。
- 点滴する30分程前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤などを服用していただきます。



点滴中

- 腕などの静脈に注射針を刺してリツキサンを点滴します。
- リツキサンの点滴開始直後や点滴速度を上げた後、投与開始24時間以内に次のような症状があらわれる傾向があります。
- 患者さんの状態を観察しながら、リツキサンの点滴速度を少しずつ調整します。症状があらわれた場合は、点滴速度を遅くすることや、点滴を中止することがあります。

副作用の主な症状

- | | | |
|----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| <input type="radio"/> 発熱 | <input type="radio"/> 悪寒 | <input type="radio"/> 悪心 |
| <input type="radio"/> 頭痛 | <input type="radio"/> 疼痛 | <input type="radio"/> そう痒 |
| <input type="radio"/> 発疹 | <input type="radio"/> 咳 | <input type="radio"/> 虚脱感 |
| <input type="radio"/> 血管浮腫 | <input type="radio"/> 口内乾燥 | <input type="radio"/> 多汗 |
| <input type="radio"/> めまい | <input type="radio"/> 倦怠感 | …など |

気になる症状があらわれたり、何か異常を感じた場合には、
医師・看護師・薬剤師にご連絡・ご相談ください。



5. 治療の注意点

■ リツキサン投与後の注意点

リツキサンの投与後に注意していただきたいことがあります。

- リツキサンの投与後に時間を置いて副作用があらわれることがあります。
ご自宅や学校・職場などで以下のような症状が認められた場合は、担当の医師にご連絡ください。
また、インフルエンザなど学校・職場で流行することの多い感染症には十分注意しましょう(最終ページの「最近ワクチンを接種した方、今後接種予定のある方へ」もご参照ください)。

こんな症状があらわれたら医師に連絡を!

- 発熱
- 息切れや呼吸困難
- 喉の腫れ、咳、発赤や炎症、排尿痛などの感染症の兆候
- 食欲不振
- 白目や皮膚が黄色くなる
- 尿の色が濃くなる
- 身体の異常なだるさ
- 発疹などの皮膚の異常
- 激しい腹痛、吐き気
- 歩く時にふらつく
- ろれつが回らないなど、上手く話せなくなる
- 物忘れがひどい、ぼんやりしたり意識がなくなる
- 身体の一部または全身がけいれんする
- 激しい頭痛
- ものが見えづらい、見えない
- 音が聞きづらい、聞こえない
…など

息切れや
呼吸困難



激しい頭痛



上記以外にも気になる症状があるようでしたら、
医師・看護師・薬剤師にご相談ください。

■ そのほか、覚えておいていただきたいこと

- 初めてリツキサンによる治療を行う日は、副作用に注意しながら慎重に治療を行うため時間がかかります。また、副作用の出かたを入念にチェックする必要があることから、原則入院していただきます。
- ワクチン接種が完了していない場合は、感染症の予防について、主治医にご相談ください(最終ページの「最近ワクチンを接種した方、今後接種予定のある方へ」もご参照ください)。



参考文献

- 1) 日本移植学会：臓器移植 Q&A (<http://www.asas.or.jp/jst/general/qa/>) (2023年9月29日アクセス)
- 2) 日本臓器移植ネットワーク：臓器移植解説集 (<https://www.jotnw.or.jp/explanation/>) (2023年9月29日アクセス)
- 3) 日本移植学会：ファクトブック 2022 (<http://www.asas.or.jp/jst/pdf/factbook/factbook2022.pdf>) (2023年9月29日アクセス)
- 4) 今井直彦編：腎臓内科医のための腎移植の診かた。中外医学社、2015、129-138p.
- 5) 日本移植学会臓器移植抗体陽性診療ガイドライン策定委員会 編：臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2023。ばーそん書房、2023、6-8、18-59、87-173、182-221p
- 6) Ljungman P, et al. Br J Haematol. 2005; 130: 96-98
- 7) Prendecki M, et al. Ann Rheum Dis. 2021; 80: 1322-1329
- 8) Jyssum I, et al. Lancet Rheumatol. 2022; 4: e177-e187



次のような方は、あらかじめ医師に相談してください

● B型肝炎にかかっている方、かかったことのある方へ

B型肝炎にかかっている方、かかったことのある方では、リツキサンによる治療で、ウイルス性肝炎が悪化したり、再発することがあります。悪化や再発の危険性を下げるために、定期的にB型肝炎ウイルスの検査を行うことが推奨されています。

B型肝炎にかかっている方、または過去にかかったことのある方は、あらかじめそのことを医師にお伝えください。

● 心臓や肺の病気をしたことがある方、降圧薬服用中の方、感染症にかかっている方へ

心臓や肺に病気のある方、感染症にかかっている方は、リツキサンの投与がこれらの病気に影響を与える場合があります。また、降圧薬を服用中の方は、血圧に影響を与える場合があります。これらの方は、リツキサンによる治療を受ける前に医師にお伝えください。

● リツキサン治療後に発熱した方へ

リツキサンによる治療では、投与中から投与開始24時間以内に発熱することがあります。また、排除されたBリンパ球が回復するまでの数カ月のあいだに、ウイルスや細菌などの感染から身を守るうえで重要な好中球が減少することがあります。好中球減少時には感染症が重症化する恐れがありますので、リツキサン治療後に発熱した方は医師にお伝えください。

● 最近ワクチンを接種した方、今後接種予定のある方へ

リツキサンによる治療で、ワクチンを接種しても期待する予防効果が得られなかったり、予防すべき感染症にかかったりする恐れがありますので、最近ワクチンを接種された方や今後接種の予定がある方は、あらかじめそのことを医師にお伝えください。

インフルエンザワクチンのような不活化ワクチン、新型コロナウイルスワクチンのmRNAワクチンなどは、リツキサンの治療中に効果が低下することが報告されています⁶⁻⁸⁾。

リツキサン投与後の生ワクチン接種に関する安全性のデータはありませんが、生ワクチン(風疹、はしか、帯状疱疹など)を接種される場合は、接種したワクチンが原因となり感染症が発症する可能性がありますので、接種する前に医師に相談してください。



リツキサンの製造に関する注意：伝達性海綿状脳症

このお薬は遺伝子を組み換えた細胞を培養して作られています。この細胞を作る際に、カナダ、米国またはニュージーランド産ウシの血清由来成分を使用していますが、これらは一定の安全性が確保される目安に達していることを確認しています。しかしながら、伝達性海綿状脳症(TSE)の伝播の危険性を完全に排除することはできません。なお、これまでに、このお薬によってTSEがヒトに伝播したという報告はありません。

医療機関名：

担当医師名：

