

リツキサン治療を受ける患者さんご家族へ

ANCA関連血管炎

(顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症)

BOOK

監修 国立大学法人 岡山大学 学長

槇野 博史 先生



血管炎症候群と ANCA関連血管炎

血管炎症候群とは血管壁に炎症を起こす病気であり、炎症の起こる血管の大きさ別に大型血管炎、中型血管炎、小型血管炎に分類されます。血管炎症候群は原因不明で難治性であることが多く、発症頻度が低い疾患です。

血管炎症候群の一つであるANCA(アンカ:抗好中球細胞質抗体)関連血管炎は、自分の免疫が自分を攻撃する膠原病の一種で、特に細動脈、毛細血管、細静脈などの細い血管に起こる小型血管炎に分類されます。炎症が起きている血管壁に免疫複合体の付着が認められない、またはわずかに認められ、ANCAという自己抗体の発現が多くみられるのが特徴です。

血管炎症候群の種類

大型血管炎	大動脈とその主要分枝	高安動脈炎 巨細胞性動脈炎
中型血管炎	内臓臓器に向かう主要動脈とその分枝	結節性多発動脈炎 川崎病
小型血管炎	細動脈、毛細血管、 細静脈(まれに小動脈も含む)	ANCA関連血管炎 <ul style="list-style-type: none"> ● 顕微鏡的多発血管炎 ● 多発血管炎性肉芽腫症 ● 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 免疫複合体性小型血管炎 <ul style="list-style-type: none"> ● 抗糸球体基底膜抗体病 ● クリオグロブリン血症性血管炎 ● IgA血管炎 ● 低補体血症性蕁麻疹様血管炎

Jennette JC, et al.: Arthritis Rheum. 2013; 65: 1-11

ANCA関連血管炎のタイプ

ANCA関連血管炎は、全身の臓器に血管炎を発症する「全身型」と、腎臓にのみ血管炎を発症する「臓器限局型」に分類されます。「全身型」には顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症があります。日本人で多いのは顕微鏡的多発血管炎です。本冊子では、ANCA関連血管炎のうち、顕微鏡的多発血管炎と多発血管炎性肉芽腫症について解説します。

ANCA関連血管炎のタイプ

- **全身型**
 - 顕微鏡的多発血管炎
 - 多発血管炎性肉芽腫症
 - 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
- **臓器限局型**
 - 腎限局型血管炎
- **分類不能ANCA関連血管炎**
 - いずれの疾患分類にも分類されない

参考: ANCA関連血管炎の診療ガイドライン2017年

ANCA関連血管炎の症状と診断

小型血管炎の発症早期には、発熱、倦怠感、体重減少などの全身性の症状があらわれます。また、血管炎の起きた付近に手足のしびれ、痛み、筋力低下などの末梢神経障害がみられます。さらに、障害された臓器や疾患毎にさまざまな症状が出現します。ANCA関連血管炎では、これらの多彩な症状がみられ、感染症、悪性腫瘍、他の膠原病が除外された場合に、免疫複合体の有無や炎症の起きている血管を検査して診断されます。

【小型血管炎に共通の症状】

- 全身の症状 …… 発熱、倦怠感、体重減少、関節炎、筋肉痛

【顕微鏡的多発血管炎の症状】

- 肺への影響 …… びまん性肺泡出血、間質性肺炎
- 腎臓への影響 …… 高血圧、糸球体腎炎、急速な腎障害

【多発血管炎性肉芽腫症の症状】

- 上気道の症状 …… 副鼻腔の痛み、後鼻漏、鼻汁（膿性、血性）など
- 肺への影響 …… 咳、喀血、呼吸困難、肺結節、肺の空洞病変など
- 腎臓への影響 …… 血尿、蛋白尿、急速な腎障害、浮腫、高血圧

ANCA関連血管炎の病型

ANCA関連血管炎と診断された場合、どの臓器まで病気が広がっているのか、その臓器の種類、数、障害の程度から、重症度(病型)を決定します。病型は軽症例、重症例、最重症例の3つに分けられています。

ANCA関連血管炎の病型分類

重症度	病型	
軽症例	腎限局型 肺線維症型 その他型	急速進行性腎炎型は除外 肺出血型は除外 ● 筋・関節型 ● 軽症全身型 ● 末梢神経炎型など
重症例	全身血管炎型 肺腎型 急速な腎障害(RPGN)型	3臓器以上の障害 限局性肺出血または広範囲間質性肺炎と腎炎の合併 血清クレアチニン値が1ヵ月以内に2倍以上に増加
最重症例	びまん性肺出血型 腸管穿孔型 脾炎型 脳出血型 抗基底膜抗体併存陽性型 重症例の治療抵抗性症例	

参考：ANCA関連血管炎の診療ガイドライン2017年

ANCA関連血管炎*1の治療法

ANCA関連血管炎*1の治療では、まず血管の炎症を抑える「寛解導入療法(初期治療)」が行われます。寛解導入療法の方法は、重症度に合わせて決定します。また、標準の治療が難しい場合、新しい治療法として、モノクローナル抗体療法も行われるようになりました。

一般的な治療に対して、十分な効果が得られなかった場合にモノクローナル抗体(リツキサン)を単剤で投与、もしくは他の薬剤と併用します。



ANCA関連血管炎*1の治療法

寛解導入治療	寛解維持治療
<p>免疫抑制剤(シクロホスファミド)と副腎皮質ホルモン(プレドニゾロン)を併用します。</p> <p>免疫抑制剤(シクロホスファミド)の代わりに、副腎皮質ホルモン(プレドニゾロン)とモノクローナル抗体(リツキサン)を併用する場合があります。</p> <p>重い腎障害がある場合は、血漿交換療法も一緒に行われます。</p>	<p>寛解維持治療として副腎皮質ホルモン(プレドニゾロン)単独、または免疫抑制剤(アザチオプリン)を併用します。</p> <p>寛解維持治療に用いる他の薬剤として葉酸代謝拮抗薬(メトトレキサート)*2などが使用される場合もあります。</p>

*1 顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症 *2 保険適応外

参考: ANCA関連血管炎の診療ガイドライン2017年

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、副作用を軽くするためのお薬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。
- アレルギー様反応を予防する薬により、点滴中や点滴終了後にめまいや眠気を生じることがあります。
- リツキサンの点滴開始直後や点滴速度を上げた後に、次のような症状があらわれる傾向があります。

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。**



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(裏表紙の「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！

- 息切れや呼吸困難
- 発疹などの皮膚の異常
- 白目や皮膚が黄色くなる
- 喉の腫れ、咳、発赤や炎症、排尿痛などの感染症の兆候
- 発熱
- 激しい腹痛、吐き気、食欲不振
- 濃い色の尿が出る
- 身体の異常なだるさ
- 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



これ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(裏表紙の「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)。



リツキサンに関するQ&A

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人工の抗体です。

抗体とは、体内で作られるたんぱく質の一種で、わたし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。細菌などの異物が体内へ入ってくると、抗体がその異物に結合します。すると補体などの免疫系がそれを認識し異物に対して攻撃します。モノクローナル抗体とは、特定の細胞などと結合するよう、遺伝子工学的に設計された人工の抗体です。特定の細胞(分子)を標的として結合する薬剤であることから、分子標的薬とも呼ばれます。リツキサンはBリンパ球のCD20に結合する分子標的薬ですが、CD20という特定のたんぱく質に結合するようにつくられた人工の抗体、つまりモノクローナル抗体でもあります。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。

ただし、ANCA関連血管炎にどのように作用するのか、そのメカニズムはわかっていません。



Q2 リツキサンによる治療はどのように行われますか？

A 1週間間隔で4回投与します。

- 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、副作用の症状を軽くするためのお薬を投与します。
- 腕などの静脈に注射針を刺して点滴を行います。
- 他の治療法と組み合わせて治療することもあります。この場合、投与の間隔が1週間より長くなる場合があります。



Q3 効果はどのくらいあらわれますか？

A 患者さんの状態、病気の部位や広がりなどにより、リツキサンの効果は異なります。これまでの治療成績では、効果があらわれるタイミングが、治療終了直後や数ヵ月後などさまざまであり、一概にいいきれません。リツキサンのみで治療する場合や、他の薬剤と併用する場合は効果が異なります。

あなたの受ける治療法

リツキサンによる治療について

- リツキサンによる治療は、あなたの体表面積から治療に必要な量を計算して、4回静脈に点滴することで行います。
- あなたの場合、1回の治療に必要な量は mg です。
- 初めてリツキサンによる治療を行う日(1回目)は、副作用に注意して時間をかけて点滴するので、場合によっては1日かかることもあります。また、原則入院していただきます。

治療スケジュール

月/日	/	/	/	/	/
リツキサン					
検査など					

- 点滴にかかる時間は2回目以降、少し短くなります。ただし、個人差があるため、長くなることがあります。



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、細菌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。

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：

