リツキサン治療を受ける患者さんとご家族へ

悪性リンパ腫 BOOK

監修 国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科 科長
伊豆津　宏二 先生

Contents

1 悪性リンパ腫と B細胞性非ホジキンリンパ腫 …… 4

悪性リンパ腫とは …… 4
悪性リンパ腫の診断と病期 …… 5
B細胞性非ホジキンリンパ腫のタイプ …… 7
B細胞性非ホジキンリンパ腫の治療 …… 8
B細胞性非ホジキンリンパ腫の再発 …… 9

2 リンパ増殖性疾患 …… 10

リンパ増殖性疾患とは …… 10
免疫抑制状態下のリンパ増殖性疾患 …… 10
リンパ増殖性疾患の治療 …… 11

3 リツキサン治療 …… 12

リツキサンとは …… 12
リツキサンの治療について …… 14
リツキサンの併用療法 …… 15
リツキサンの主な副作用とその対策 …… 16
R-CHOP療法の主な副作用 …… 18
BR療法の主な副作用 …… 19
治療期間中に気をつけたいこと …… 20

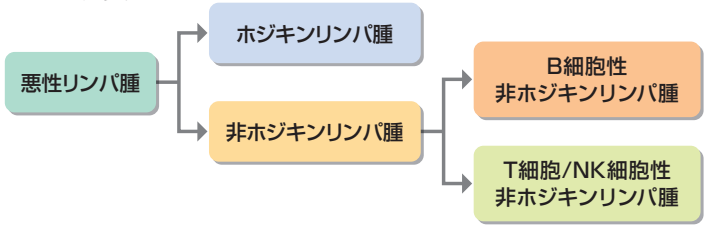
● ダイアリー …… 22

悪性リンパ腫とは

悪性リンパ腫は、白血球のうちのリンパ球ががん化し、リンパ節や臓器に腫瘤ができる病気です。悪性リンパ腫はホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、リンパ増殖性疾患などに分類されます。日本人では非ホジキンリンパ腫が、悪性リンパ腫全体の95%程度を占めています。
悪性リンパ腫は、リンパ節にあらわれることが多い病気ですが、皮膚、脳、眼、鼻腔、咽頭、甲状腺、肺、胃腸、肝臓、脾臓、精巣、卵巣、骨など、リンパ節以外のさまざまな部位に発生することもあります。主な症状はリンパ節の腫れや圧迫感です。頸部、わきの下、足のつけ根のリンパ節が腫れることが多く、通常、痛みはありません。
全身的な症状として原因不明の体重減少、38℃以上の発熱、激しい寝汗などがあらわれることもあります。

悪性リンパ腫の分類

- 悪性リンパ腫はがん化するリンパ球の形態によってホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫に分類されます。B細胞というリンパ球が増殖する非ホジキンリンパ腫を、B細胞性非ホジキンリンパ腫といいます。



日本血液学会 編. 血液専門医テキスト 改訂第3版. p.211-214, 南江堂, 2019

悪性リンパ腫の診断と病期

悪性リンパ腫の診断

悪性リンパ腫と診断されるまでには、血液検査、生検などさまざまな検査が行われます。生検では、リンパ節やリンパ節外の病変の一部を試験的に切除して、病理診断を行います。病理診断では、顕微鏡で組織や細胞の形を調べたり、抗体を使ってがん化しているリンパ球がT細胞であるか、B細胞であるか、あるいはNK細胞であるかなどを調べて、悪性リンパ腫であるかどうか、どのタイプの悪性リンパ腫(「組織型」と表現します)かを判定します。悪性リンパ腫は、組織型やがん化している細胞の種類によって治療方針が異なりますので、この検査は重要です。
このほかに、染色体や遺伝子の検査が診断に役立つことがあります。また、病気の「広がり」の程度(「病期」と表現します)によっても治療方針が異なりますので、この「病期」を調べることも重要になります。
(悪性リンパ腫の病期は、6ページをご参照ください。)

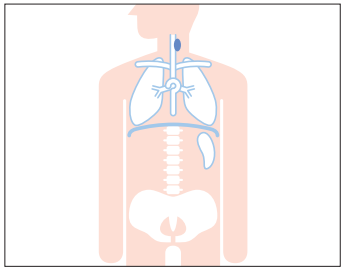
悪性リンパ腫の診断

血液検査	白血球数、白血球分画、ヘモグロビン値、血小板数、LDH(乳酸脱水素酵素)、β_2ミクログロブリン、sIL-2R(可溶性インターロイキン2レセプター)、尿酸値など
生 検	リンパ節やリンパ節外の病変の一部を切除して、病理診断を行います。病理診断では、顕微鏡で組織や細胞の形を調べたり、抗体を用いてB細胞リンパ腫であるか、T細胞リンパ腫であるかなど、リンパ腫細胞の性質を詳しく調べて、リンパ腫「組織型」を決めます。
画像検査	X線検査、CT検査、MRI検査、PET検査

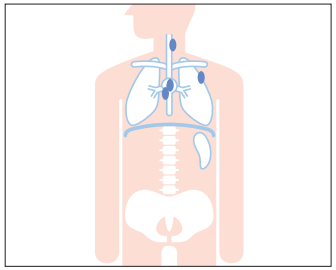
悪性リンパ腫の病期

悪性リンパ腫と診断された場合、身体のどの部位に病気が広がっているか（病期：ステージ）を診察や画像診断、骨髄検査などを行って決定します。
病期はⅠ～Ⅳ期の4つに分けられています。

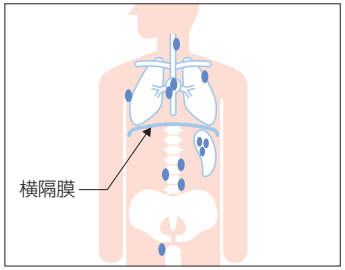
●**Ⅰ期…** 1つのリンパ節領域（例：右の頸部、左のわきの下など）でリンパ節が腫れている。または、リンパ節領域以外の病変（「節外病変」と表現します）が1つの臓器（胃など）のみの場合。



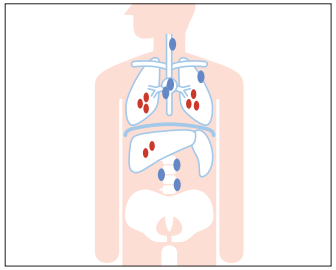
●**Ⅱ期…** 横隔膜を境に上半身もしくは下半身のどちらか一方で、2つ以上のリンパ節領域が腫れている（例：右の鎖骨の上と左右のわきの下）。または、節外病変が1つの臓器（胃など）とリンパ節領域が1つ以上の場合。



●**Ⅲ期…** 横隔膜を境に上半身と下半身にまたがって、リンパ節領域が腫れている場合（例：右のわきの下、右足のつけ根）。



●**Ⅳ期…** 肝臓などの大きな臓器が侵されていたり、骨髄や血液中に腫瘍細胞が広がっている場合。



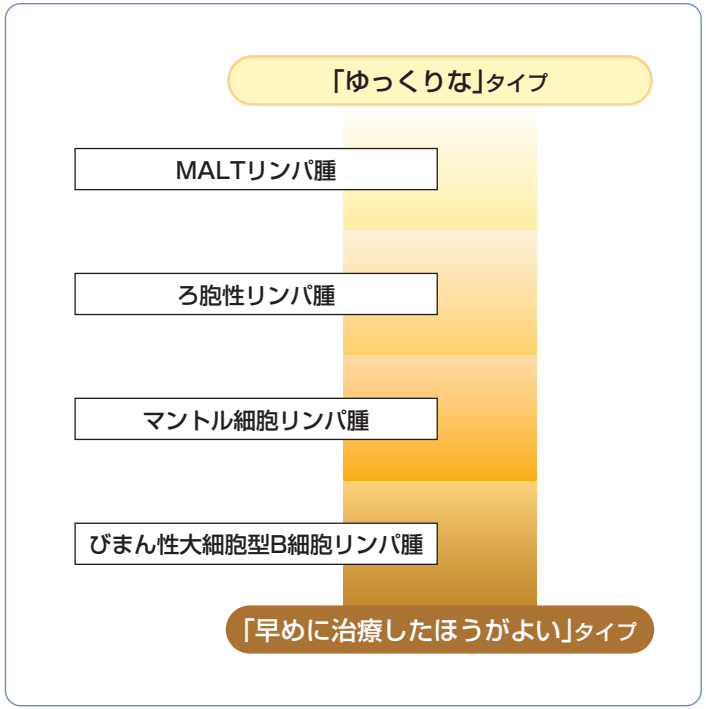
● リンパ節病変　● 臓器病変

Cheson BD, et al. J Clin Oncol. 2014; 32: 3059-68

B細胞性非ホジキンリンパ腫のタイプ

非ホジキンリンパ腫には、数多くのタイプ（組織型）があり、そのタイプごとに治療法が大きく分かれます。治療方針を決める上では、非ホジキンリンパ腫の「組織型」が、「ゆっくりな」タイプなのか、「早めに治療したほうがよい」タイプなのかを判断することが重要となります。

非ホジキンリンパ腫のタイプ*



*非ホジキンリンパ腫のうち、B細胞性非ホジキンリンパ腫のみを掲載しています。

B細胞性非ホジキンリンパ腫の治療

B細胞性非ホジキンリンパ腫の治療法としては、化学療法、放射線療法、モノクローナル抗体療法、造血幹細胞移植などがあります。非ホジキンリンパ腫のタイプや病気の進行状況などにより、これらの治療法を組み合わせて治療することもあります。
「ゆっくりな」タイプの非ホジキンリンパ腫では、初めは治療を行わず、定期的に経過観察を行い、病気が進行したり、症状が出てから治療を始める場合もあります。

B細胞性非ホジキンリンパ腫の再発

悪性リンパ腫は、薬の効果が得られやすい悪性腫瘍です。薬物療法を行った後には、治療の効果が続いているかを確認するため、一定の期間、定期的に検査を行います。
初回治療が無効であったり、いったん効果が認められても再発してしまった場合には、これまで使用していない化学療法剤を組み合わせた治療が一般的に行われています。

B細胞性非ホジキンリンパ腫の治療法

薬物療法	放射線療法	造血幹細胞移植
● **化学療法** 化学療法剤をいくつか組み合わせて投与することが多いです。 代表的な化学療法として、3種類の化学療法剤（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン）に副腎皮質ホルモン（プレドニゾロン）を組み合わせるCHOP療法やベンダムスチン療法があります。 ● **抗体療法** 非ホジキンリンパ腫の細胞表面にある特殊なたんぱく質に結合するモノクローナル抗体を用いて腫瘍細胞を殺し、腫瘍を縮小させます。リツキサンはB細胞性非ホジキンリンパ腫に対するモノクローナル抗体と呼ばれる薬の1つです。	腫れている部位を中心に高エネルギーの放射線をかけて、腫瘍細胞を殺し、腫瘍を縮小させます。 放射線療法は、約3～4週間にわたって毎日（休日を除く）連続して行います。ただし、放射線をかける時間は、毎回、非常に短い時間です。	大量の化学療法剤による強い治療を行い、骨髄の中の造血細胞を減少させます。その後に、患者さんご自身または他の人の造血幹細胞（正常な白血球の元になる細胞）を移植します。 B細胞性非ホジキンリンパ腫では、疾患のタイプや患者さんの状態などによって移植を行うか検討されます。

2 リンパ増殖性疾患

リンパ増殖性疾患とは

リンパ増殖性疾患とは、リンパ節やその他の臓器でリンパ球が増えて腫れたりする疾患です。悪性リンパ腫とよく似た症状や病理所見を示すものの、悪性リンパ腫とは言い切れないような状態で、ウイルスなどが原因となっておきることがあります。悪性リンパ腫も含めてリンパ増殖性疾患と呼ぶこともあります。

免疫抑制状態下のリンパ増殖性疾患

免疫抑制状態下のリンパ増殖性疾患は、「免疫抑制」となった原因別に分類されます。この免疫抑制の原因によって、治療方針も異なります。

リンパ増殖性疾患の治療

免疫抑制状態下のリンパ増殖性疾患の治療法としては、「免疫抑制」となった原因から治療方針が考えられます。
例えば、免疫抑制剤投与後に発症した場合には、可能であれば、まず免疫抑制剤の投与量の減量・中止・薬剤の変更が検討されます。その後、軽快がみられない場合や、症状が重い場合には、患者さんの状態に応じて、リツキサンによる単独治療や、リツキサンと化学療法の併用治療が行われます。

免疫抑制状態下のリンパ増殖性疾患のタイプ

移植後リンパ増殖異常症	関節リウマチなどの治療中に発生する リンパ増殖性疾患／リンパ腫
● 造血幹細胞移植や臓器移植で、免疫抑制剤の使用中に発症することが多い ● 免疫抑制剤の減量により軽快することもあるが、リンパ腫治療が必要なこともある	● リウマチなどの自己免疫系疾患に対する免疫抑制作用のある薬物治療後に発症することがある ● B細胞性非ホジキンリンパ腫が多い ● 一部の方では、免疫抑制作用のある薬剤を中止にすることにより軽快することが知られています

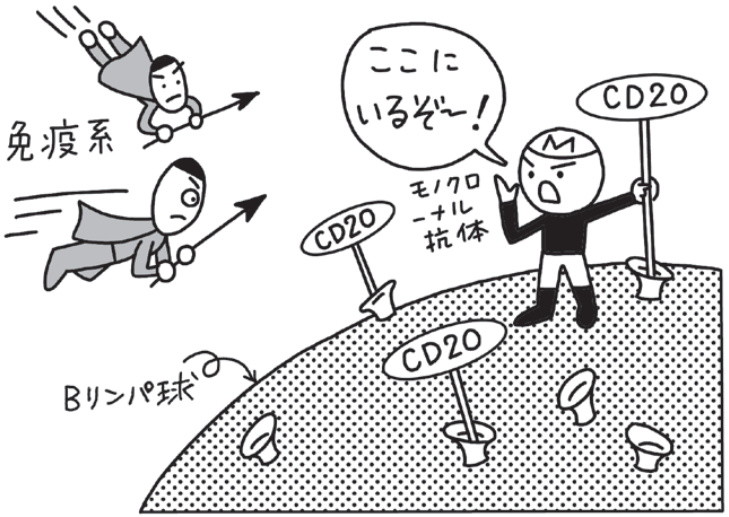
Swerdlow SH, et al eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th ed. p.453-456, p.462-464, World Health Organization, 2017

3 リツキサン治療

リツキサンとは

リツキサンとは、モノクローナル抗体と呼ばれる薬の1つで、悪性リンパ腫のなかのある特定の型のリンパ腫に対する薬です。
抗体は、わたしたちの身体に備わっている防御システムの一部を担っています。抗体は細菌など身体にとっての異物を認めると、その異物と結びつき、免疫系がそれらを身体から排除するのを助ける働きをします。

モノクローナル抗体とは、がん細胞などを標的として結びつくよう、遺伝子工学的に設計された抗体です。リツキサンは、がん化したBリンパ球と特定の成熟段階にある正常Bリンパ球の表面にだけ存在しているCD20というたんぱく質の目印に結びつくモノクローナル抗体です。
CD20という目印があるものにだけ結合するので、正常細胞への攻撃が少ないと考えられています。



リツキサンの治療について

リツキサンによる治療には、①腫瘍を縮小させることを目的に治療する場合と、②腫瘍が縮小した状態を維持することを目的に治療する場合（維持療法）があります。維持療法の対象は、腫瘍が縮小した「ろ胞性リンパ腫」「マントル細胞リンパ腫」の患者さんです。
どちらの目的でも、リツキサンの治療では腕の静脈に注射針を刺して、点滴を行います（点滴静注）。リツキサンの投与量は、患者さんの体表面積から1回あたりの治療に必要な量を計算します。患者さんの状態や悪性リンパ腫のタイプ（組織型）、部位、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。
また、すべての患者さんに効果があらわれるわけではありません。リツキサンのみで治療する場合や、化学療法などと一緒に治療する場合では効果が異なります。

リツキサンの併用療法

リツキサンは、化学療法剤とは異なるメカニズムで腫瘍細胞に作用するため、化学療法と組み合わせて治療する場合があります。CHOP療法と併用した治療法（薬物療法）はR-CHOP療法、ベンダムスチンという薬と併用した治療法はBR療法と呼ばれています。

リツキサンによる治療

① 腫瘍を縮小させることを目的に治療する場合	② 腫瘍が縮小した状態を維持することを目的に治療する場合（維持療法）
● リツキサンによる治療法としては、リツキサンによる単独治療と、CHOP療法*など他の治療法との組み合わせによる治療があります。 *8ページをご参照ください。 ● 悪性リンパ腫のタイプ（組織型）に合わせて、リツキサンは最大8回点滴します。 ● 初めて点滴する日（1回目）は、2～8時間かかります。場合によっては、1日かかることもあります。 ● リツキサン単独で治療する場合は、通常1週間に1回点滴を行いますが、他の治療法と組み合わせて治療する場合は、投与の間隔が1週間より長くなることがあります。	● ろ胞性リンパ腫およびマントル細胞リンパ腫では、①の治療で腫瘍が縮小した場合、その効果を維持することを目的に、①に続けて維持療法を行います。 ● リツキサンの投与間隔は8週間を目安に1回、最大12回点滴します。 ● 点滴時間は2～3時間程かかります。場合によっては、それより長くなることもあります。

リツキサンの主な副作用とその対策

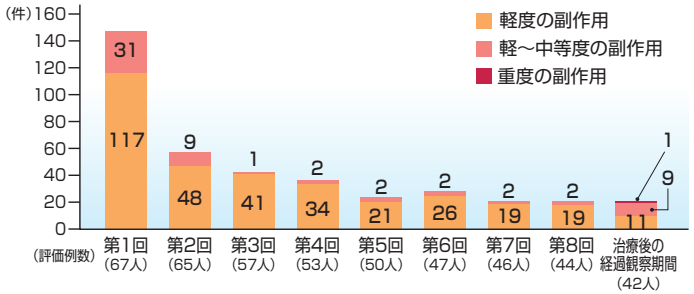
- リツキサンによる治療では、投与中から投与開始24時間以内に次のような副作用があらわれることがあります。
- 点滴する30分程前に、副作用を軽くするためのお薬を服用していただきます。

副作用の主な症状

○ 発熱	○ 悪寒	○ 悪心
○ 頭痛	○ 疼痛	○ そう痒
○ 発疹	○ 咳	○ 虚脱感
○ 血管浮腫	○ 口内乾燥	○ 多汗
○ めまい	○ 倦怠感	…など

- 副作用の多くは、初めての治療中に起こります。また2回目以降の治療では、副作用は減少しますが、2回目以降に初めて副作用があらわれる場合や、それまでとは違う副作用があらわれる場合があります。

副作用の治療回別発現件数（日本で行われた試験：67人の集計）



IDEC-C2B8 CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫 国内臨床試験の概要（全薬工業社内資料）（承認時評価資料）

- リツキサンによる治療を継続的に受けている時期や治療が終了した後に、次のような重大な副作用があらわれることがあります。

リツキサンの重大な副作用

○アナフィラキシー	○肺障害
○腫瘍崩壊症候群	○肝機能障害、黄疸
○皮膚粘膜症状	○骨髄抑制
○感染症	○進行性多巣性白脳症
○間質性肺炎	○心障害
○腎障害	○消化管穿孔、閉塞
○血圧下降	
○B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪	
○可逆性後白室脳症症候群等の脳神経症状	

- 気になる症状があらわれたり、症状を強く感じた場合には、医師・看護師・薬剤師にご相談ください。

R-CHOP療法の主な副作用

リツキサンと他の治療法を併用する場合、リツキサンの単独療法と異なる副作用があらわれることがあります。
非ホジキンリンパ腫の標準的な治療であるCHOP療法と併用するR-CHOP療法では、血液に関連する副作用として好中球減少、その他の副作用としては吐き気・嘔吐、手足のしびれ、便秘などがあります。

R-CHOP療法の主な副作用

- 注入に伴う反応
- 脱毛
- 貧血
- 全身のだるさ
- 便秘
- 手足のしびれ
- 膀胱炎
- 感染症
- 出血
- 吐き気、嘔吐
- 食欲不振
- 味覚の変化
- 口内炎
- 心臓に対する影響

BR療法の主な副作用

ベンダムスチンという薬と併用するBR療法では、血液に関係する副作用としてはリンパ球減少症、その他の副作用としては吐き気・嘔吐、皮膚障害、血管の痛みや炎症などが特徴的です。リンパ球減少症により日和見感染症を起こしやすくなるので、これを予防する薬を使うことがあります。

BR療法の主な副作用

- 注入に伴う反応
- 出血
- 吐き気、嘔吐
- 便秘
- アレルギー反応
- 皮膚障害
- 感染症
- 貧血
- 全身のだるさ
- 血管の痛みや炎症
- 肝機能障害

上記以外にも、まれな副作用が発生することもあります。不安なこと、わからないことがあれば、医師・看護師・薬剤師に相談ください。

悪性リンパ腫とB細胞性非ホジキンリンパ腫
リンパ増殖性疾患
リツキサン治療

治療期間中に気をつけたいこと

- 治療を継続的に受けている時期や治療が終了した後にも、副作用が出ることがあります。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。

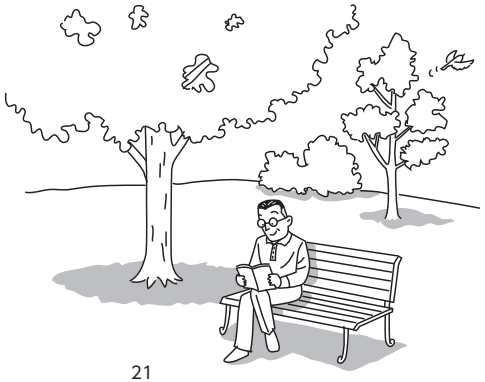
こんな症状があらわれたら医師に連絡を！

- 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

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。

- 悪性リンパ腫の治療は、入院するよりも、外来で行われることが多くなっています。なお、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。
- 通常、点滴を行う日以外は、仕事や家事を含め普段と変わらない生活を送ることができる場合があります。
- 他の治療法と組み合わせて治療する場合は、組み合わせる治療法についての注意事項がありますので主治医にご相談ください。
- 化学療法剤使用開始から10～14日目の患者さんは、骨髄抑制（好中球減少）から感染症を起こしやすくなります。また、その他の副作用にも注意が必要です。具合が悪くなったらどのようにするか、かかりつけの病院にあらかじめご相談ください。



ダイアリー

腫瘍を縮小させることを目的に行うリツキサン治療について

- リツキサンによる治療法には、リツキサンのみで治療する場合と、リツキサンと他の治療法を併用する場合があります。

併用治療の一例

R-CHOP療法	リツキサン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン
BR療法	ベンダムスチン、リツキサン

- あなたの受ける治療法

☐ **リツキサンのみで治療**

☐ **リツキサンと他の治療法との併用**

治療のスケジュール

- このおくすりによる治療は、あなたの体表面積から治療に必要なおくすりの量を計算します。計　　回 静脈に点滴することで行います。
- 初めて点滴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しますので、場合によっては1日かかることもあります。
- 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、短くなることも長くなることもあります。

■ リツキサン

計　　回 点滴

1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目
投与日（月日）							
／	／	／	／	／	／	／	／

リツキサンによる維持療法について

- B細胞性非ホジキンリンパ腫の患者さんでは、リツキサンを含む治療で腫瘍が縮小した場合、続けてリツキサンによる維持療法を行う場合があります。

- あなたが受けるリツキサン維持療法のスケジュール

  [　　] **週ごとに1回投与（最大12回）**

- リツキサンを点滴する日の点滴時間は2〜3時間程かかります。

■ リツキサン

計　　回 点滴

1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目	9回目	10回目	11回目	12回目
投与日（月日）											
／	／	／	／	／	／	／	／	／	／	／	／

MEMO

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ヵ月のあいだに、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：

全薬工業株式会社
ZENYAKU

2022年12月改訂
RIT.05M_2212