

リツキサン治療を受ける患者さんとお家族へ

# 視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) BOOK

**監修** 独立行政法人国立病院機構 宇多野病院

副院長 澤田 秀幸 先生

臨床研究部長 大江田 知子 先生

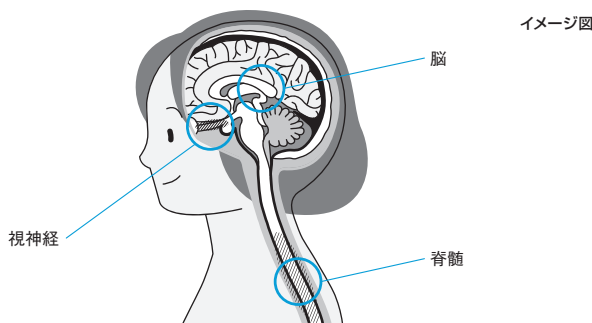
免疫研究室長 田原 将行 先生



# 1 NMOSDとは

## ■ 中枢神経(脳、脊髄や視神経)の炎症疾患のひとつで、神経細胞の障害(軸索障害・脱髄)が免疫学的機序で生じる疾患です。 再発しやすい特徴があります

しんけいせきすいえん  
視神経脊髄炎スペクトラム障害(Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders、NMOSD[エヌ・エム・オー・エス・ディー])とは、主に視神経と脳、脊髄に炎症が起きる自己免疫疾患のひとつで、国の特定疾患に指定されています。



これまでNMOSDは、中枢神経系に炎症が起きる疾患である「多発性硬化症」と合わせて、ひとつの疾患群であると考えられてきました。しかし最近の研究で、NMOSDの患者さんでは、抗アクアポリン-4 (AQP-4)抗体という自己抗体が病態に関与していることが明らかになり、現在では、多発性硬化症とNMOSDとは異なる疾患であると考えられています。

## ■ 再発について

NMOSDは寛解(症状が軽快し、安定すること)と再発を繰り返しやすい特徴があります。

再発時には新たな症状が加わったり、これまでの症状が増悪したりしますが、多くの場合は数日かけて症状が増悪します。一方、数週間ないし数ヵ月間かけて徐々に症状が軽快し、寛解状態になることもあります。

こうした寛解と再発を繰り返す点は多発性硬化症と共通していますが、NMOSDでは再発時に症状がより重篤になりやすい傾向があり、再発予防の重要性が指摘されています。

## ■ 30歳代後半～40歳代前半の女性に多くみられます

NMOSDは、30歳代後半～40歳代前半で発症することが多く、その9割以上が女性です。2017年の疫学調査では全国で約6,500人の患者さんがいると推計されています。

難病情報センター 多発性硬化症／視神経脊髄炎(指定難病13)  
(<https://www.nanbyou.or.jp/entry/3806>)  
2022年8月9日アクセス

## 2 NMOSDの原因

### 抗アクアポリン-4抗体(自己抗体のひとつ)が中枢神経内の細胞を攻撃することで神経細胞の障害が起こると考えられています

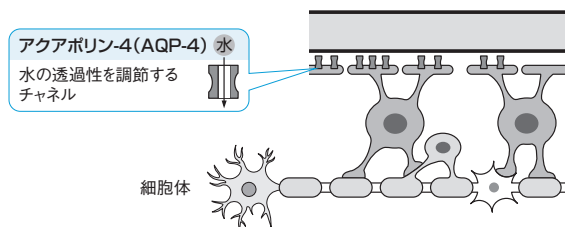
免疫システムは、異物や外敵(ウイルス、細菌やがん細胞など)から身体を守るために作られ、抗体はその主役のひとつです。しかし、自分自身の身体の成分に対する抗体ができることがあり、「自己抗体」と呼ばれます。自己抗体が身体の細胞を攻撃して生じるものが「自己免疫疾患」です。

NMOSDの患者さんでは、中枢神経(脳や脊髄、視神経)にあるアストロサイトという細胞が自己抗体により攻撃されることが病気の本質と考えられています。この自己抗体は「アクアポリン-4」と呼ばれるたんぱく質に対するもので、抗アクアポリン-4抗体と呼ばれます。

アストロサイトは神経細胞ではないものの、神経細胞とともに脳や脊髄、視神経の組織の構築を担う重要な細胞で、その表面にアクアポリン-4が発現していることが知られています。抗アクアポリン-4抗体がアストロサイトを攻撃し、その結果、神経細胞の軸索と呼ばれる突起や突起をとりまく髄鞘が壊れると、麻痺や視力低下、感覚の低下などが生じることになります。

したがって、NMOSDの再発を防ぐには、この抗アクアポリン-4抗体を作らせないようにすることが重要となります。

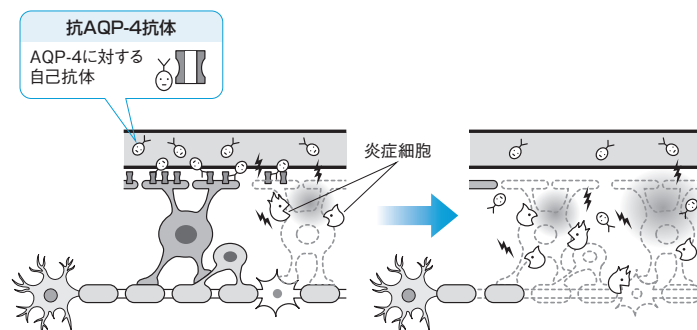
#### 正常な状態



イメージ図

アストロサイトが血管に対して伸ばしている足突起にはAQP-4が発現している。

#### アストロサイトが障害された状態



抗AQP-4抗体が産生されると、AQP-4に結合し、補体や炎症細胞の活性化が起こり、アストロサイトが障害される。

アストロサイトの炎症が髄鞘や神経細胞にも波及する。

## ■ 症状は病変ができた部位によって異なります

NMOSDの症状は、病変ができる部位によってさまざまです。

病変ができる部位	生じる可能性がある症状
視神経	霧がかかったように視野がくもる、視野の一部が欠ける、視力が低下する。
脊髄	身体のしびれや痛みを感じる。運動麻痺や排尿・排便障害。
脳	手足や顔の麻痺や運動バランスの障害(運動失調)、言葉が出ない、意識障害など。 脳幹と呼ばれる部位の病変では、しゃっくりや嘔吐が生じることもあります。

日本神経学会 監修:多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017. p.60-61, p65-66, 医学書院, 2017より引用(一部追記・改訂)

また、入浴などで体温が上昇すると、一時的に症状があらわれたり症状が悪化することがあります(ウートフ現象)。

## ■ 検査では病変の詳細や自己抗体の有無を調べます

NMOSDを診断するためには、血液検査(抗AQP-4抗体)が重要ですが、いろいろな検査で全身をよく調べることが必要です。

種類	目的
問診	これまでの経過(過去に視力低下がないかなど)、現在の症状の内容、治療経過などを伺います。
神経学的検査	動作や感覚異常、反射などを確認します(言葉の明瞭さ、言葉のリズム、視力、視野、眼球運動、顔面、舌、喉の動き、聴力、平衡機能、筋力、運動、反射、感覚、姿勢、歩行)。
血液検査	抗AQP-4抗体が陽性かどうかを調べます。
脳脊髄液検査	腰椎穿刺で脳脊髄液(髄液)を採取し、細胞数や総たんぱく濃度などの値が上昇していないか調べます。
MRI検査	脳や脊髄・視神経に病変がないか、病変と症状との関係はどうか、造影剤を用いることで「血液脳関門」の破綻がないか、新たな病変かどうかなどを調べます。
眼科検査	視力、視野、眼底検査、網膜の厚さを測定する検査などで、視神経の状態を調べます。
誘発電位検査	視覚的刺激、四肢への電氣的刺激、聴覚への刺激を与え、脳や脊髄・視神経内を刺激がうまく伝わっていくかどうかを調べます。

日本神経学会 監修:多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017. p.77-100, 医学書院, 2017より引用(一部追記・改訂)

## ■ 症状をやわらげたり、再発や進行を抑えることを目指します

### 急性期治療

急性期には症状を抑えるために、副腎皮質ステロイド薬(ステロイドバルス療法)の投与を行います。ステロイドのみでは効果が十分に得られない場合は、血液浄化療法や免疫グロブリン療法を行います。症状をやわらげ、後遺症を抑えるために、できるだけ早期から治療を行うことが重要です。

### 再発予防治療

再発予防と進行抑制には、ステロイドやリツキサンなどの分子標的薬を使用します。NMOSDは再発するたびに症状が重くなることが多いため、再発予防の治療を行うことが勧められています。再発予防を行わない場合、年に1~2回再発すると言われていたため、症状がない場合でも再発予防のための治療を行うことは重要です。特に抗AQP-4抗体が陽性の患者さんの場合は早期から実施します。また、症状をやわらげるための薬を使ったり、リハビリテーションを行うこともあります。

治療方法	特徴・治療内容
副腎皮質ステロイド薬(ステロイドバルス療法)	自己抗体の産生を抑えるために使用します。
血液浄化療法	ステロイドでは十分な効果が得られない場合やステロイドを減量する必要がある場合に行います。血液中の自己抗体などを取り除くことで、症状の改善を目指します。
リツキサンなどの分子標的薬	再発を予防したり、進行を抑えるために使用します。リツキサンは自己抗体の産生に関与するB細胞を除去することで、自己抗体を減らします(詳しくは次ページを参照ください)。

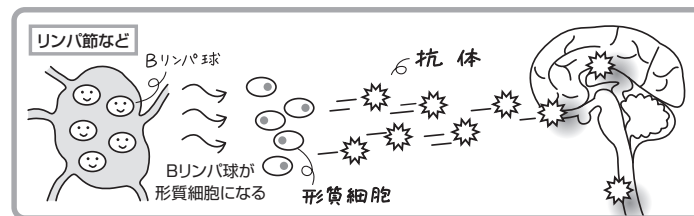
## ■ リツキサンとは

リツキサンは、分子標的薬と呼ばれるお薬のひとつです。分子標的薬とは特定のたんぱく質(リツキサンではCD20というたんぱく質)に結合するように設計されたお薬で、標的とする細胞(リツキサンではBリンパ球)のみに作用し、その結果、抗体が作られにくくなります。NMOSDの患者さんでは、Bリンパ球が活性化することで自己に対する異常な免疫応答が起こり、自己抗体が作られると考えられています。その自己抗体により、中枢神経系(脳、視神経、脊髄)が攻撃されて炎症が起きることによって、視力の低下やしびれなどのさまざまな症状があらわれると考えられています。

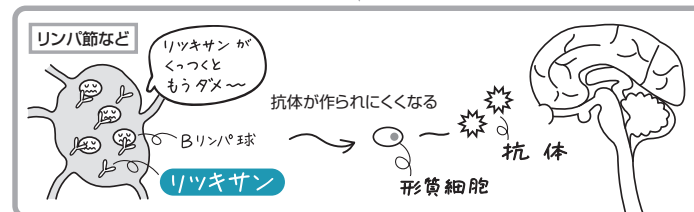
リツキサンを投与することによりBリンパ球が排除され、自己抗体の産生を抑制することにより、NMOSDの再発を予防する効果が期待されます。

次のような方はリツキサンによる治療が受けられます。

### ▶ 抗AQP-4抗体陽性のNMOSDの患者さん



リツキサンを投与すると...



## Q1 モノクローナル抗体とは何ですか？

**A** 特定のたんぱく質と結合するように設計された抗体治療薬で、その結果、病気の原因となっている特定の細胞だけを減らしたり、取り除いたりできると期待されます。

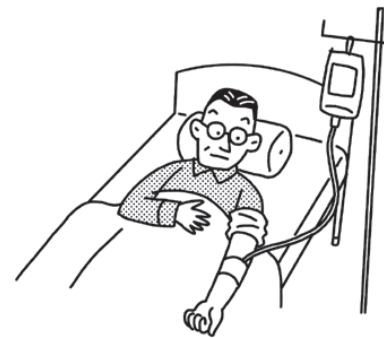
抗体とは、体内で作られるたんぱく質の一種で、わたしたちの身体を感染症などの病原菌から守るために働く防御システム(免疫)のひとつです。細菌などの異物が体内へ入ってくると、抗体がその異物に結合します。すると補体などの免疫系がそれを認識して異物に対して実際の攻撃をします。モノクローナル抗体とは、特定の細胞などと結合するよう、遺伝子工学的に設計された人工の抗体です。特定の細胞(分子)を標的として結合する薬剤であることから、分子標的薬とも呼ばれます。リツキサンはBリンパ球のCD20に結合する分子標的薬ですが、CD20という特定のたんぱく質に結合するように作製された人工の抗体、つまりモノクローナル抗体でもあります。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。



## Q2 リツキサンの投与はどのように行われますか？

**A** 週1回、4週にわたって点滴を行います。その後は6か月ごとに、2週間に1回、計2回点滴を行います。

- 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使います。
- 腕などの静脈に注射針を刺して点滴を行います。



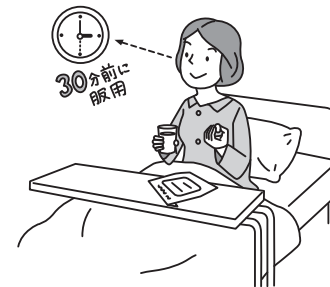
## ■ リツキサンを投与する際に注意していただきたいこと

### 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けます。



### 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

- |        |        |       |
|--------|--------|-------|
| ○ 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  |

**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  
…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、主治医とご相談ください(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)。







心当たりのある方は、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ヶ月のあいだに、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ようなRNAワクチンは、リツキサンの治療中には効果が低下します。

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。

また、これまでの予防接種歴につきましても、医師にお伝えください。

### ● リツキサンの製造に関する注意

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を含む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否定しき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：