

リツキサン治療を受ける患者さんとお家族へ

難治性の尋常性天疱瘡及び 落葉状天疱瘡BOOK

監修 慶應義塾大学医学部 皮膚科 教授

天谷 雅行 先生



1 てんぼうそう 天疱瘡とは

2 天疱瘡の原因

■ 粘膜や皮膚にみずぶくれやびらんができる病気です

天疱瘡とは、粘膜や皮膚にみずぶくれ(水疱)やびらん(ただれ)ができる病気で、国の難病に指定されています。

口の中などの粘膜や全身の皮膚にみずぶくれやびらんができる「尋常性天疱瘡」、頭や顔面、胸、背中などに赤い発疹ができて皮膚がはがれ落ちる「落葉状天疱瘡」など、いくつかの型に分類されます。「尋常性天疱瘡」と「落葉状天疱瘡」の患者さんが天疱瘡全体の約8割を占めています。

■ 40～60歳代の女性に多くみられます

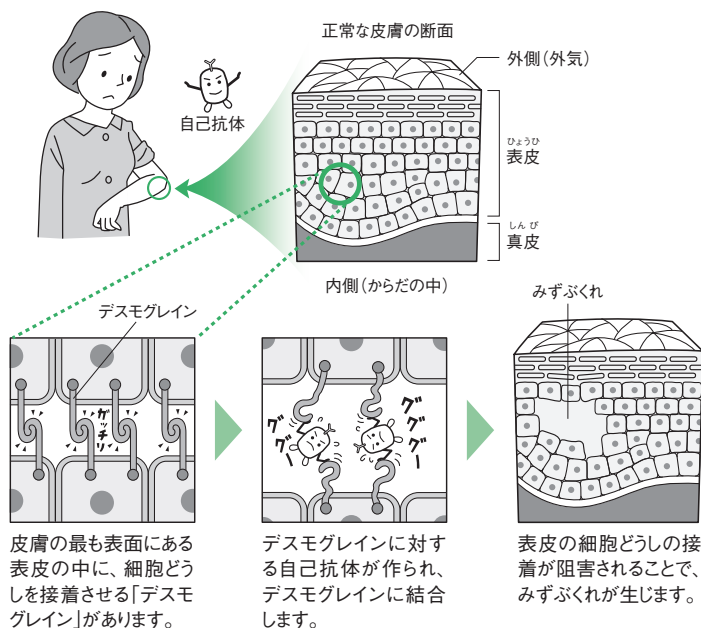
天疱瘡は、40～60歳代で発病することが多く、やや女性に多くみられます。日本では、全国で約6,000人の患者さんがいることが確認されています。

難病情報センター 天疱瘡(指定難病35) (<https://www.nanbyou.or.jp/entry/300>).
2022年10月5日アクセス

■ 自己抗体の産生によって起こる自己免疫疾患です

自己抗体とは、本来異物に対して攻撃をする抗体が、自分の身体の成分に反応して攻撃してしまうものです。粘膜や皮膚では、細胞どうしが「デスマグレイン」というたんぱく質で強く接着して、身体を保護しています。

しかし、天疱瘡の患者さんでは、このたんぱく質に対する自己抗体が作られていることがわかっています。この自己抗体がデスマグレインに結合することにより、粘膜や皮膚の接着を阻害することで、みずぶくれなどが生じると考えられています。



一般社団法人 日本血液製剤機構 免疫グロブリン療法を受ける患者さんご家族へ 天疱瘡・類天疱瘡 (<https://www.jbpo.or.jp/vg/index.html>) より改変。
2022年10月5日アクセス

■ 粘膜や皮膚にみずぶくれやびらんがあらわれます

天疱瘡の症状としては、次のようなものがあります。

尋常性天疱瘡

- 口の中の痛みを伴うびらん
- 口の中以外の粘膜や皮膚の痛みを伴うみずぶくれ、びらん

一見正常に見える皮膚でも、圧力をかけると表皮がはがれ、びらんを生じることが特徴です(ニコルスキー現象)。

主に粘膜に症状があらわれる「粘膜優位型」と、粘膜と皮膚に症状があらわれる「粘膜皮膚型」にわけられます。

落葉状天疱瘡

- 頭や顔面、胸、背中などの皮膚が薄くはがれたものを伴う赤い皮疹(紅斑)、みずぶくれ、びらん

ニコルスキー現象も認められますが、口の中などの粘膜に症状があらわれることはほとんどありません。

■ 皮膚の状態や自己抗体の有無を調べます

天疱瘡を診断するためには、粘膜や皮膚に生じるみずぶくれやびらんなどの症状を確認し、水疱がどのようにできているかを確認するために皮膚の一部を採取して顕微鏡で調べる「皮膚生検」を行います。

血液検査では、自己抗体の有無や種類を調べる検査を行います。尋常性天疱瘡の患者さんでは抗デスマグレイン3(Dsg3)抗体、または抗Dsg3抗体と抗デスマグレイン1(Dsg1)抗体、落葉状天疱瘡の患者さんでは抗Dsg1抗体がみられます。

■ 天疱瘡の治療では、寛解が維持されることを目指します

天疱瘡の治療では、症状が鎮静化された状態である寛解が維持されることを目標とします。完全寛解とは、症状を全く認めない状態をいいます。部分寛解とは、ほんの一部症状が残っているものの、生活に支障をきたさない状態をいいます。初期の治療をきちんと行い、副腎皮質ホルモン薬(ステロイド)である少量のプレドニゾロン(0.2mg/kg/日または10mg/日以下)による治療のみで寛解が維持できることを目指して、治療を進めていきます。

天疱瘡診療ガイドライン作成委員会: 天疱瘡診療ガイドライン. 日皮会誌: 120(7), 1443-1460, 2010

ステロイドの内服は、病気の原因となっている自己抗体の産生を抑えるために行います。ステロイドのみでは効果が十分に得られない場合は、免疫抑制薬や大量γ-グロブリン療法、血漿交換療法、リツキサンなどを併用します。

また、みずぶくれやびらんのある部位に、抗生物質やステロイドが入った軟膏などを使用します。

治療方法	特徴・治療内容
副腎皮質ホルモン薬(ステロイド)	自己抗体の産生を抑えるために使用します。
免疫抑制薬	ステロイドと併用して使用し、免疫を抑制します。
大量γ-グロブリン療法	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。広く免疫を抑制することなく効果が期待できることが特徴です。
血漿交換療法	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。血液中の自己抗体を取り除くことで、症状の改善を目指します。
リツキサン	自己抗体の産生に関与するBリンパ球を除去することで、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)。

5 リツキサンによる天疱瘡の治療

リツキサンとは

リツキサンは、モノクローナル抗体というお薬のひとつです。モノクローナル抗体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CD20と結合することで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。

天疱瘡の患者さんでは、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ことで、粘膜や皮膚に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、天疱瘡の症状を鎮静化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。

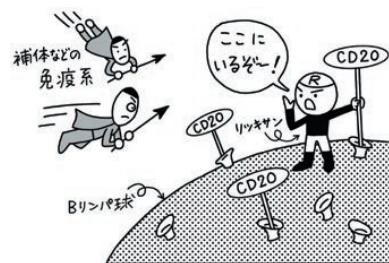
- 重症の尋常性 / 落葉状天疱瘡の患者さん
- ステロイドによる治療で効果不十分な尋常性 / 落葉状天疱瘡の患者さん



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。



Q2 リツキサンの投与はどのように行われますか？

A 2週間間隔で2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、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤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。

6 治療の注意点

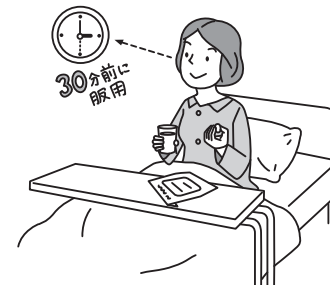
■ リツキサンを投与する際に注意していただきたいこと

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、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。
- 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
- 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)。





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：