

リツキサン治療を受ける患者さんとお家族へ

血栓性血小板減少性 紫斑病 (TTP) BOOK

監修 埼玉医科大学病院 血液内科 教授
宮川 義隆 先生



1 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)とは 3

- TTPとは血栓が増える病気
- 後天性TTPは40歳代、60歳前後に多くみられます

2 TTPの症状と診断 4

- 出血・貧血のほか、血栓によりさまざまな症状があらわれます
- 後天性TTPの診断ではADAMTS13検査が必要

3 TTPの特徴 6

- 後天性TTPの発症には免疫の異常がかかっています
- 後天性TTPが起こる仕組み

4 後天性TTPの治療 8

- 血小板数の正常化と血漿交換療法の中止を目指します
- 後天性TTPの治療

5 リツキサンによる後天性TTPの治療 9

- リツキサンとは

6 治療の注意点 10

- リツキサンを投与する際に注意していただきたいこと
- リツキサン投与後の注意点
- そのほか、覚えておいていただきたいこと

7 Q & A 14

- Q1. TTPと診断されたらどのような治療が選択されますか？
Q2. モノクローナル抗体とは何ですか？
Q3. リツキサンによる治療はどのように行われますか？

▶ 次のような方は、あらかじめ医師に 裏表紙
相談してください

TTPとは血栓が増える病気

血栓性血小板減少性紫斑病(けっせんせい・けっしょうばん・げんしょうせい・しはんびょう)。

難しい病名を聞いて、驚かれたかもしれません。とても長い名前なので、ここではTTP(ティー・ティー・ピー)と呼びます。

TTPは、全身の細い血管が詰まり、血小板減少、貧血、腎障害、発熱、精神神経症状を示します。国の難病に指定されています。

後天性TTPは40歳代、60歳前後に多くみられます

TTPは、先天性と後天性とに分けられますが、先天性は非常にまれです。

日本における後天性TTP患者の発症年齢の中央値は54歳です。患者全体の男女比は4.5:5.5と女性がやや多くなっています。

先天性TTPと後天性TTP

	先天性TTP	後天性TTP
発症原因	血小板をくっつける糊(フォンビルブラント因子:VWF)を切断する酵素ADAMTS13(アダム・ティーエス・サーティン)の遺伝子異常(詳しくはP6を参照ください)	ADAMTS13を攻撃する抗体(自己抗体)が産生される(詳しくは次ページを参照ください)
発症年齢	生後間もなく発症(学童期や、まれに成人以降に発症することもある)	発症年齢の中央値:54歳

【参考】血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)診療ガイド2020
(<https://www.narmed-u.ac.jp/~trans/news/pdf/ttp.pdf>)2022年10月4日アクセス
松本雅則:日本血栓止血学会用語集、後天性血栓性血小板減少性紫斑病(後天性TTP)
(https://www.jstth.org/glossary_detail/?id=308)2022年10月4日アクセス

■ 出血・貧血のほか、血栓により さまざまな症状があらわれます

血小板には、血液を固める働きがあります。出血した時、しばらくするとカサブタができて出血が止まるのは、血小板の働きです。TTPでは、血小板同士がくっついて多くの血栓ができるため、血小板自体が少なくなり、いったん出血すると止まりにくくなります。さらに血栓が細い血管に詰まり、血液の流れが悪くなります。主な自覚症状としては、次のようなものがあります。

出血 ▶ 皮膚出血のあと(紫色の斑点)があらわれる

溶血性貧血 ▶ 赤血球が壊れたことによる貧血

その他

- ▶ 尿に血液が混じる
- ▶ 発熱
- ▶ 精神神経症状(頭痛、せん妄、意識障害、運動麻痺、けいれん など)

■ 後天性TTPの診断では ADAMTS13検査が必要

ADAMTS13検査では、ADAMTS13活性(VWFをどのくらい切断できるか)と抗ADAMTS13自己抗体があるかを調べ、以下の点を満たした場合、後天性TTPと診断されます。

ADAMTS13活性 ▶ 10%未満

抗ADAMTS13自己抗体 ▶ 陽性

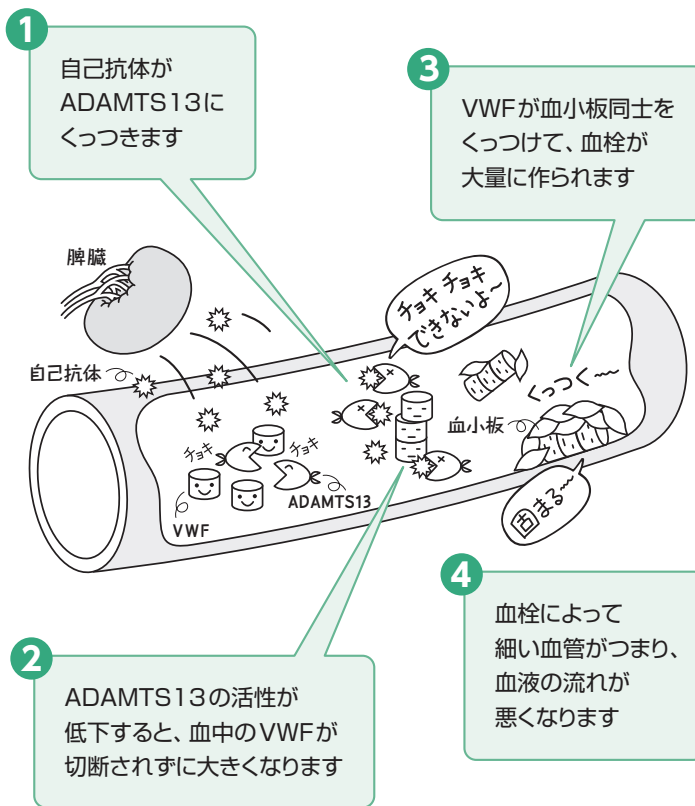
【参考】血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)診療ガイド2020
(<https://www.naramed-u.ac.jp/~trans/news/pdf/ttp.pdf>)
2022年10月4日アクセス

■ 後天性TTPの発症には免疫の異常がかかっています

TTPでは、血小板をくっつける糊(フォンビルブランド因子:VWF)を切断するADAMTS13(アダム・ティーエス・サーティン)の活性が低下しており、多くの血栓ができます(血小板の消費が亢進します)が、後天性TTPでは免疫の異常が関係しています。

免疫は、ウイルスなどの敵を攻撃する際、「抗体」と呼ばれる武器を使います。後天性TTPでは、免疫の異常によりADAMTS13を攻撃する抗体(抗ADAMTS13自己抗体)が作られるようになり、ADAMTS13活性が低下します。その結果、血小板による血栓が大量に作られ、血小板が減ってってしまうのです。

■ 後天性TTPが起こる仕組み



血小板数の正常化と血漿交換療法の中止を目指します

無治療では2週間以内に約9割が血栓症のため死亡するといわれていますが、血漿交換療法を速やかに開始すれば、約8割は救命可能と考えられています。

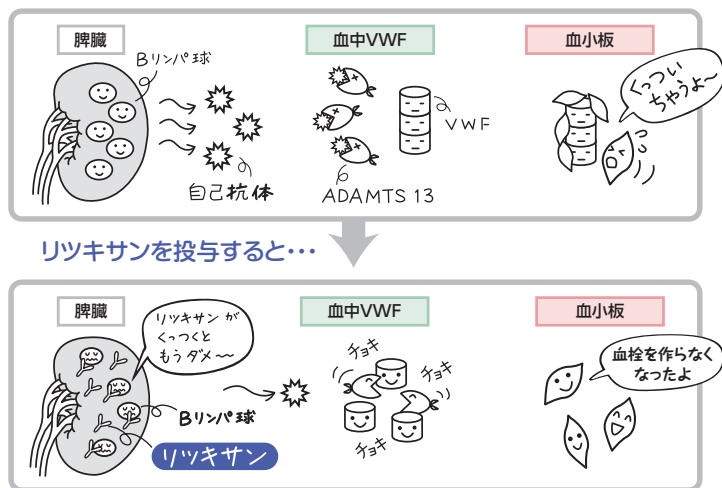
【参考】難病情報センター 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP) (指定難病64)
(<https://www.nanbyou.or.jp/entry/246>)
2022年10月4日アクセス

後天性TTPの治療

治療方法	特徴・治療内容
血漿交換療法	<ul style="list-style-type: none"> 患者さんの血液中で足りなくなっているADAMTS13を補充したり、抗ADAMTS13自己抗体を取り除く治療
副腎皮質ステロイド療法	<ul style="list-style-type: none"> 抗ADAMTS13自己抗体の産生を減らして、ADAMTS13活性を高める
リツキサン療法	<ul style="list-style-type: none"> 抗体を作るBリンパ球に作用することで、抗ADAMTS13自己抗体の産生を減らして、ADAMTS13を活性化させるお薬 (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、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。



次のような方はリツキサンによる治療が受けられます

- 後天性TTPの患者さん

6 治療の注意点

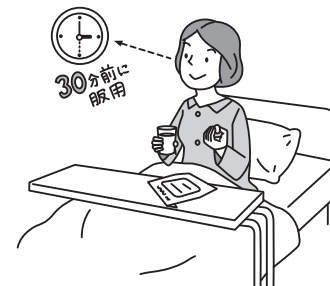
■ リツキサンを投与する際に注意していただきたいこと

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。
- 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
- 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。

■ 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)。



Q1 TTPと診断されたらどのような治療が選択されますか？

- A**
- TTPと診断されたら、まずは血漿交換療法を行います。
 - 血漿交換を5回以上行っても血血小板数が5万/ μL 以上に回復しない難治例の場合、もしくは15万/ μL 以上に回復しても再度血血小板数が5万/ μL 未満に低下した再発例には、血漿交換に加えてリツキシマブ治療が検討されます。

Q2 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。



Q3 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。
 - 治療期間中と終了後しばらくは、血血小板数を測定します。





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：