

リツキサン治療を受ける患者さまとご家族へ

# 難治性ネフローゼ 症候群BOOK





# ネフローゼ症候群とは

ネフローゼ症候群とは、蛋白質が尿中に大量に漏れ出てしまい、血液中の蛋白質の濃度が低下し、尿の量が減り、身体がむくむ病気です。症候群とは病気の状態を示す言葉で、ある共通の症状を示す病気はすべて含まれますので、決して一つの病名ではありません。したがって、高度の蛋白尿と血液中の蛋白質濃度の低下という診断基準を満たせば、原因となる腎臓の病気の種類が何であれ、「ネフローゼ症候群」ということになります。

小児期に発症するネフローゼ症候群の90%は、原因不明な「特発性ネフローゼ症候群」であり、中でも「微小変化型ネフローゼ症候群」が90%を占めます。小児のネフローゼ症候群は、日本では年間約1,000人が新たに発症し、小児10万人あたり5～6人の頻度となります。小児の微小変化型ネフローゼ症候群は、幼児期に発症することが多く、全体の80%は6歳未満に発症します。男女比は2:1～3:1と、男の子に多い傾向があります。

## ネフローゼ症候群の種類

### 特発性ネフローゼ症候群

\* 一次性ネフローゼ症候群、  
原発性ネフローゼ症候群とも  
呼ばれる

糸球体自体の病気によって発症する

- 微小変化型ネフローゼ症候群
- 巣状分節性糸球体硬化症
- びまん性メサンギウム増殖性糸球体腎炎 など

### 続発性ネフローゼ症候群

\* 二次性ネフローゼ症候群  
とも呼ばれる

慢性糸球体腎炎、膠原病、糖尿病などの  
病気が原因で発症する



# ネフローゼ症候群の症状と診断

ネフローゼ症候群の主な症状は、全身がむくむ「浮腫」や尿量減少です。血液・尿検査では、低アルブミン血症、高コレステロール血症、蛋白尿を認めます。

なお、ネフローゼ症候群を初めて発症した年齢によって「小児期発症」と「成人期発症」に分けられ、それぞれ診断基準や治療方針は異なります。

本冊子では、小児期発症の特発性ネフローゼ症候群について解説します。

## ネフローゼ症候群の症状

- **身体にあらわれる症状** …… 全身のむくみ(浮腫)、尿量の減少
- **尿検査の異常** …………… 蛋白尿、血尿(稀)
- **血液検査の異常** …………… 血液中のアルブミンの低下(低アルブミン血症)、血液中のコレステロールの増加(高コレステロール血症)

## 小児期発症のネフローゼ症候群の診断基準

### 小児期発症の ネフローゼ 症候群

- 高度蛋白尿(夜間蓄尿: 40 mg/hr/m<sup>2</sup>以上)  
または早朝尿の尿蛋白/クレアチニン比: 2.0 g/gCr以上
- 低アルブミン血症  
(血清アルブミン値: 2.5 g/dL以下)

小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2013より抜粋・改変



## 小児期発症の ネフローゼ症候群の特徴

小児特発性のネフローゼ症候群の90%を占める微小変化型ネフローゼ症候群の患者さんのほとんどは、副腎皮質ホルモン剤（ステロイド剤）の治療によく反応し、平均1週間程度で蛋白尿は陰性になり寛解します。たとえ何回再発を繰り返しても、治療に抵抗的で蛋白尿が持続する状態にならないければ、末期腎不全（透析や腎移植が必要な状態）に進行することはありません。その一方で、小児期発症のネフローゼ症候群では、ステロイドの減量や中止に伴い再発する患者さんが多いことが大きな問題です。これらの患者さんではステロイドの副作用が大きな問題となります。また、一度も再発しない患者さんは30%程度にすぎません。

### 小児期発症のネフローゼ症候群の治療効果判定

|       |   |
|-------|---|
| 完全寛解  | 以下のいずれかを3日連続して示す <ul style="list-style-type: none"><li>試験紙法：早朝尿蛋白 陰性</li><li>早朝尿の尿蛋白/クレアチニン比:0.2 g/gCr未満</li></ul>    |
| 不完全寛解 | <ul style="list-style-type: none"><li>試験紙法：早朝尿蛋白 1+</li><li>早朝尿の尿蛋白/クレアチニン比:0.2 g/gCr以上かつ血清アルブミン値2.5 g/dL以上</li></ul> |
| 再発    | <ul style="list-style-type: none"><li>試験紙法：早朝尿蛋白 3+以上を3日連続して示す</li></ul>  |

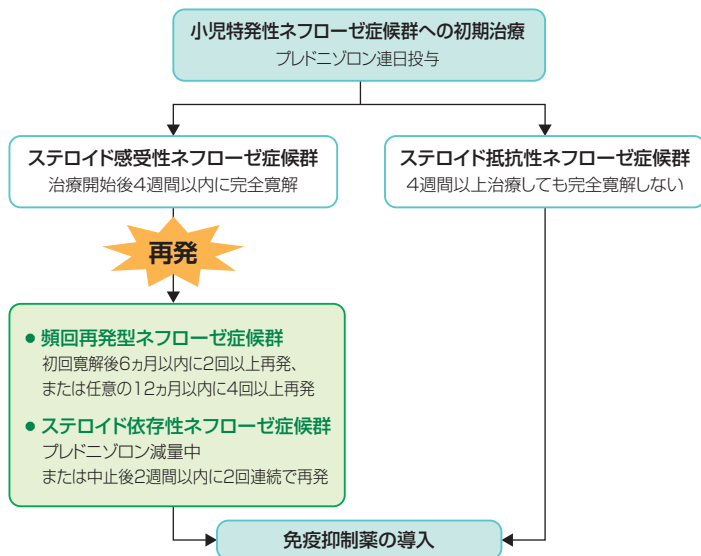
小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2013より抜粋・改変



# 小児期発症の ネフローゼ症候群の治療

小児期発症のネフローゼ症候群は、最初のステロイド治療に対する効果のあらわれ方(反応性)によって、「ステロイド感受性」と「ステロイド抵抗性」に分類されます。ステロイド抵抗性の場合や、ステロイド治療で寛解しても頻回に再発する場合(頻回再発型)や、ステロイド治療を減量・中止するとすぐに再発する場合(ステロイド依存性)には、再発を防止し、ステロイドの副作用を防止するために免疫抑制薬を導入します。

## 小児期発症のネフローゼ症候群の治療反応と分類



※ 免疫抑制薬を導入しても寛解しない、再発する場合は「難治性ネフローゼ症候群」と診断



# 小児期発症の「難治性ネフローゼ」

ネフローゼ症候群に対して、免疫抑制薬を導入しても寛解しない場合や再発する場合、また副作用により治療できない場合があります。これらは「難治性ネフローゼ症候群」と呼ばれ、新しい治療法が検討されます。その一つにモノクローナル抗体療法があります。

## ステロイド抵抗性および頻回再発型／ステロイド依存性のネフローゼ症

|  | 標準療法 <sup>1)</sup>   |  |
|--|--|--|
|  | 免疫抑制薬  | タクロリムス <sup>*3</sup>                                 |
| ステロイド抵抗性<br>ネフローゼ症候群 <sup>*1</sup>           | シクロスポリン<br>シクロホスファミド<br>他剤との併用治療(ステロイドパルス療法、アンジオテンシン系阻害薬)    | シクロスポリンの使用によって、外見の変化(多毛症、歯肉の腫れ)などの副作用がみられる場合に用いられます。 |
| 頻回再発型／<br>ステロイド依存性<br>ネフローゼ症候群 <sup>*2</sup> | シクロスポリン<br>シクロホスファミド <sup>*3</sup><br>高用量ミゾリピン <sup>*3</sup> |  |

1) 治療法については小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2013をご参照ください。

# 症候群」の治療



## 候群に対する治療法

### 難治性ネフローゼ症候群の治療法

| LDL*4 吸着療法<br>血漿交換療法   | ミコフェノール酸<br>モフェチル*3           | モノクローナル<br>抗体療法                               |
|--|-------------------------------|---|
| <b>LDL吸着療法:</b> 血液の中にあるLDLを取り除きます。<br><b>血漿交換療法:</b> 血液の中にある血漿を、健康な人の血漿と交換します。 | —                             | —   |
| —  | 副作用によって免疫抑制薬を使用できない場合を選択されます。 | モノクローナル抗体と呼ばれる薬である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。 |

\*1 標準的な免疫抑制薬治療では完全寛解しないもの

\*2 免疫抑制薬治療では寛解を維持できず、ステロイド治療を中止できないもの

\*3 シクロホスファミド錠剤・原末を除き本邦未承認(2014年8月現在)

\*4 LDL:LDLコレステロール

# 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** 抗体とは体内で作られる蛋白質の一種で、わたしたちの身体を感染症などから守るために働く防御システムの一つです。抗体は細菌などの異物と結合します。異物と結合した抗体は、わたしたちの免疫系により体内から排除されます。ちなみに、ワクチンを打つと目的とする病原体に対する抗体が作られ、わたしたちの身体をその病原体から守ります。
- モノクローナル抗体とは、特定の細胞などを標的に結合するよう、遺伝子工学的に設計された人工の抗体です。リツキサンは、リンパ球の一種であるBリンパ球の表面だけに存在しているCD20という蛋白質に結合するモノクローナル抗体です。リツキサンの結合したBリンパ球は排除されます。





Q2

## リツキサンはなぜ ネフローゼ症候群に効くのですか？

A

実は小児特発性ネフローゼ症候群がなぜ起きるのかということは今なおわかっていません。しかし、仮説としては、異常なリンパ球が蛋白尿を発生させる物質を産生するためと考えられています<sup>1,2)</sup>。

そのため、リンパ球を抑制する薬剤であるステロイド剤や免疫抑制薬がネフローゼ症候群に有効であると推定されています。Bリンパ球を排除する効果があるリツキサンが小児特発性ネフローゼ症候群にどのように作用するのか、その詳しいメカニズムはわかっていません。しかし、小児の難治性の頻回再発型あるいはステロイド依存性の特発性ネフローゼ症候群の患者さんの多くで、リツキサンにより再発が減り、ステロイド剤を減量・中止できることが知られています<sup>3,4)</sup>。また、リツキサンは欧米でも小児の難治性ネフローゼ症候群への治療選択肢として認識され始めています。

Q3

## リツキサンによる治療は どのように行われますか？

A

リツキサンによる治療は、点滴による静脈注射により行います。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、1週間間隔で4回点滴するのが標準的な投与方法です。

- 腕や手の静脈に注射針を刺して点滴を行います。
- 初めて点滴する日(1回目)は、2～8時間ほどかかります。場合によっては、1日かかることもあります。
- 他の治療薬と組み合わせて使用することもあります。



1) Savin VJ, et al. N Engl J Med. 1996; 334(14): 878-83.

2) Sharma M, et al. J Am Soc Nephrol. 1999; 10(3): 552-61.

3) Iijima K, et al. Lancet. Published online June 23, 2014

4) Ito S, et al. Pediatr Nephrol. 2013; 28(2): 257-64.



# リツキサン投与時、こんなことに

## 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にご相談ください。

## 点滴中

- 腕または手の静脈に注射針を刺して、そこから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

- |                              |                                |                              |
|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| <input type="radio"/> 発熱     | <input type="radio"/> 疼痛       | <input type="radio"/> ほてり    |
| <input type="radio"/> 頭痛     | <input type="radio"/> 頻脈・心悸亢進* | <input type="radio"/> 血管浮腫** |
| <input type="radio"/> 咳・呼吸困難 | <input type="radio"/> そう痒(かゆみ) | <input type="radio"/> 悪心     |
| <input type="radio"/> 虚脱感    | <input type="radio"/> 悪寒(震え)   | <input type="radio"/> 発疹 …など |

\*心拍数が著明に亢進すること \*\*舌・喉の腫れとして認められることもあります

# ご注意ください

- 点滴中や点滴終了後：めまい感や眠気を生じることがあります。治療終了後帰宅される際に自分で車を運転される場合は、十分注意するようにしてください。
- 点滴前の飲食などにとく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。



**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、  
医師や看護師にご連絡・ご相談ください。**

このような  
症状が…



## ご自宅や学校・職場などで

- 治療が終了した後も、副作用が出ることがあります。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)。

- 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、医師にご相談ください。

通常、治療後は学校生活や仕事、家事を含め普段と変わらない生活を送ることができます。

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。他の治療薬と組み合わせて治療する場合は、組み合わせる治療薬についての注意事項がありますので主治医とよくご相談ください。

なお、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。家庭内感染の予防として、ご家族にワクチン接種をお願いする場合があります。



# 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  になります。
- 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、2~8時間程かかります。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、短くなることも長くなることもあります。

## ● 肝炎にかかっている方、かかったことのある方へ

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するために、定期的に肝炎ウイルスの検査を行うことが推奨されています。肝炎にかかっている方、または過去に肝炎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。

また、小児の患者さんがリツキサンによる治療を受ける際には、ご家族の罹患歴についてもご注意ください。

## ● 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後にBリンパ球が回復するまでの数ヶ月のあいだに、5%程度の患者さんにおいて、細菌感染から身を守るうえで重要な好中球という白血球が減少するという副作用が発生することが知られています。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。

特に、生ワクチン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：

監修 横浜市立大学大学院医学研究科  
発生成育小児医療学 教授

伊藤 秀一 先生

 全薬工業株式会社  
ZENYAKU

2014年11月作成  
NZNOK020