

症例報告

治療抵抗性の抗アセチルコリン受容体抗体陽性重症筋無力症に対し rituximab を投与した 1 例

林 隆太郎^{1)2)*} 田原 将行¹⁾²⁾ 大江田知子¹⁾²⁾
小西 哲郎¹⁾³⁾ 澤田 秀幸¹⁾²⁾

要旨：症例は 57 歳女性。抗アセチルコリン受容体抗体陽性の胸腺腫合併全身型重症筋無力症で、胸腺腫摘除後も高度の球麻痺と呼吸筋麻痺を呈し、治療抵抗性で 4 週毎の血漿交換を要した。シクロホスファミドパルス療法にひき続き、rituximab (RTX) を投与したところ、徐々に症候が改善した。CD20 陽性細胞数は低値で推移し、血漿交換施行間隔を 9 週まで延長、併用プレドニゾロン (PSL) を漸減できた。投与後 27 ヶ月目に CD20 陽性細胞数上昇とともに症候も悪化したため RTX を再投与し、16 ヶ月目には PSL を中止できた。今回、治療抵抗性重症筋無力症に対する RTX の適応について考案した。

(臨床神経 2015;55:227-232)

Key words：治療抵抗性重症筋無力症, rituximab (RTX), 血液浄化療法

はじめに

B リンパ球の表面抗原である CD20 に対するモノクローナル抗体である rituximab (RTX) は、B 細胞悪性リンパ腫の治療薬であるが、治療抵抗性重症筋無力症 (refractory myasthenia gravis; MG) に対しても有用とされる。これまでの報告では、治療開始 1 ヶ月程度で効果が発現し、抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体価も低下するとされている^{1)~5)}。わたしたちは、胸腺腫摘除後もステロイド不応性で、血液浄化療法をくりかえし必要とした抗 AChR 抗体陽性全身型 MG 患者に対して、RTX を投与し、抗体価に変化はみられなかったものの、26 ヶ月間にわたり、CD20 陽性リンパ球数が低値をとり続け、緩徐に改善のみられた症例を経験した。投与後 27 ヶ月目から、CD20 陽性細胞数上昇と共に抗 AChR 抗体価も上昇、症候も悪化したため、再投与した結果、最終的に併用プレドニゾロン (PSL) 投与を中止できた。嚥下に関しては昼食のみ経口摂取可能となった。①血液浄化療法の実施間隔、② QMG スコア、③ MG-ADL scale、④ 上肢挙上持続時間、⑤ 嚥下障害、⑥ 抗 AChR 抗体価、⑦ CD20 陽性 B 細胞数を経時的に計測し、治療効果を評価した。また、過去の報告例と対照して報告する。

症 例

患者：57 歳、女性

主訴：嚥下困難。呼吸苦。四肢の脱力

家族歴、既往歴：特記事項なし。

現病歴：生来健康であったが、2007 年 11 月中旬 (55 歳) より、飲み込みにくさを自覚し、構音障害と嚥下障害が徐々に悪化し、複視を自覚するようになった。近医で抗 AChR 抗体陽性 MG と診断され (抗 AChR 抗体価：0.5 nmol/l)、PSL (最大 50 mg/日) による治療が開始された。2008 年 1 月、球麻痺の急速な悪化、呼吸筋麻痺をみとめ、筋無力性クリーゼと診断され、気管切開を施行、人工呼吸器を装着した。胸腺腫大がみられ、同月、拡大胸腺腫摘除術が施行された (病期は正岡分類 I 期、病理組織は胸腺腫 type A)。術後、PSL 50 mg/日およびタクロリムス 3 mg/日の投与と γ グロブリン大量療法 (400 mg/kg \times 5 日間) が施行され、人工呼吸器を離脱したものの、球麻痺は改善せず、筋力低下の範囲が体幹、四肢に拡大した。2008 年 3 月、嚥下障害のため胃瘻を造設した。PSL 20 mg/日、タクロリムス 3 mg/日を投与されていたが、9 月にふたたび、筋無力性クリーゼのため、夜間、人工呼吸器が必要となった。ステロイドパルス療法を実施、PSL を 30 mg/日に増量することにより、人工呼吸器を再離脱した。2008 年 11 月までは、タクロリムス 3 mg/日、その後は、シクロスポリン

*Corresponding author: NHO 宇多野病院神経内科 [〒 616-8255 京都市右京区鳴滝音戸山町 8]

¹⁾ NHO 宇多野病院神経内科

²⁾ NHO 宇多野病院臨床研究部

³⁾ 現：がくさい病院

(受付日：2013 年 5 月 8 日)

200 mg/日へ切りかえ、投与したが、球麻痺は改善せず、体幹・四肢の筋力低下、呼吸苦は徐々に悪化した。このため、2008年12月単純血漿交換（血漿処理量 2,500 ml, 処理回数 5 回）を施行したところ呼吸筋麻痺、球麻痺がいちじるしく改善した。しかし、効果持続は 4 週程度で、以降 4 週ごとの施行が必要であった。2009年3月当院へ転院した。

身体的所見：気管切開のため発声は不能であるが無声音では構音障害をみとめなかった。呼吸は自発呼吸（呼吸数は 18 回/分、分時換気量は 5 l/min）、胸郭の動きは不良で、肺活量は 1,200 ml であった。胃瘻による経管栄養を受けていた。

神経学的所見：意識清明。髄膜刺激症候なし。脳神経では、眼球運動は正常であったが、両側軽度の眼瞼下垂をみとめ、咬筋筋力は軽度低下していた。閉眼時、両側兎眼、口輪筋にも軽度筋力低下をみとめた。軟口蓋の挙上や嚥下時の喉頭挙上はわずかで、嚥下困難をみとめたが、咽頭反射は保たれていた。挺舌では舌尖端が歯列をわずかに越える程度で、舌には萎縮がみられた。運動系では頸部屈筋に中等度の筋力低下をみとめ、四肢筋力は軽度低下し、Gowers 徴候陽性。腱反射正常、独歩可能で片足立ち、継ぎ足歩行も可能。感覚系、協調運動は正常、自律神経系は異常なし。Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) Clinical Classification は Class V, QMG スコアは 25 点（診察時）から 22 点（ベストスコア）、MG-ADL Scale 14 点で、四肢、体幹筋に易疲労性をみとめた。

検査所見：血算・一般血液生化学検査では軽度の脂質異常をみとめるのみ。抗 AChR 抗体価は 0.9 nmol/l, 抗 muscle specific tyrosine kinase (MuSK) 抗体は陰性、動脈血ガス分析では PaO₂ 92.1 mmHg, PaCO₂ 40.2 mmHg, 呼吸機能検査では %VC 46%, テンシロン試験陽性、正中神経および副神経における 3 Hz 反復刺激では、それぞれ、31%と 10%の電位減衰をみとめた。胸部 CT では胸腺腫の残存、再発はなかった。

経過：入院後、単純血漿交換（血漿処理量 2,500 ml × 3 回）により、改善がみられたが、4 週間で徐々に眼瞼下垂、球麻痺が悪化し、四肢・体幹筋の筋力も低下、終日、人工呼吸器管理を要した。入院後、まず、PSL を 46 mg/日まで増量したが、効果が乏しく、また、緑内障の合併がみられたため漸減した。さらに、2009年6月よりシクロスポリンを中止し、アザチオプリン（50 mg~100 mg/日）を開始したが、効果が乏

しく 4 ヶ月で中止した。ついで、血液浄化療法（初回のみ単純血漿交換、2 回目以降は免疫吸着療法（血漿処理量 2,000 ml）を 4 回実施したところ、いずれも施行直後には QMG スコアが 21~23 点まで改善したものの、4 週間後にはスコアが 25~28 点に悪化した。血液浄化療法は、呼吸不全（%VC 50%未満）があり、かつ球麻痺の悪化（唾液の著明な増加）を呈した状態を指標として施行した。

2009年10月よりシクロホスファミドパルス（500 mg/m², 月 1 回、5 コース）を実施し、免疫吸着療法の間隔を 6 週まで延長できたものの、次の 4 週目には免疫吸着療法が必要となった。このため、2010年3月 RTX の投与（1 回 1,000 mg を 2 週あけて 2 回）をおこなった。PSL 30 mg/日は継続した。RTX は倫理審査委員会の承認をえ（承認番号 21-3, 2009年7月承認）、文書による患者の同意のもと投与した。

CD20 陽性 B リンパ球数は RTX 投与後 26 ヶ月間、投与前の 0~26%と低値で推移した。開始後、免疫吸着療法の間隔は徐々に延び、投与 9 ヶ月後には 7 週、19 ヶ月後には 9 週間隔まで延長した（Table 1, Fig. 1）。QMG ベストスコアは入院当初の 22 点から投与後 19 ヶ月では 17 点と改善した（Fig. 1）。投与前 13 点であった MG-ADL scale は、投与後は 12 点で推移した。PSL は 30 mg より 10 mg まで減量できた。一方、抗 AChR 抗体価は RTX 投与前とくらべても変化なく推移した（Table 1）。

RTX 投与 27 ヶ月後、CD20 陽性細胞数が投与前の 43%に上昇、抗 AChR 抗体価も 1.2 nmol/l まで上昇、QMG ベストスコアも 20~22 点まで悪化した。このため、29 ヶ月目に RTX を再投与（1 回 1,000 mg を 2 週あけて 2 回）した。免疫吸着療法（血漿処理量 2,000 ml, 処理回数 3 回）の実施間隔は、9 週程度に延長できる状態であったが、少しでも回復を図るため、以降は 5 週ごとに実施した。投与後 16 ヶ月間、CD20 陽性 B リンパ球数は初回 RTX 投与前の 2~22%で推移した。QMG ベストスコアは 16 点となり、症候は全体に改善した。初回投与後には 300 秒台（Fig. 1）までにしか回復していなかった上肢挙上時間も再投与後には 500 秒を超えるようになった。また、昼食のみミキサー食を経口摂取できるようになった。MG-ADL scale は 12 点で推移し、抗 AChR 抗体価は 0.5~0.7 nmol と低値で安定、併用 PSL を中止できた（Table 1）。

Table 1 Change of the numbers of CD 20+B cells, the titers of the anti-AChR Abs, QMG score, the dosage of the corticosteroid and the intervals of consecutive plasma exchanges, by RTX treatment.

	Before RTX	Just after 1 st RTX	6 M after 1 st RTX	19 M after 1 st RTX	27 M after 1 st RTX	16 M after 2 nd RTX
CD20+B cell (/ μ l)	90*	90	12	1	39	20
QMG score	22	21	21	17	20	16
Prednisolone (mg/day)	45	30	25	10	10	0
plasma exchange interval (days)	29	30	49	63	23	35
Anti-AChR Ab titer (nmol/l)	0.8	0.7	0.7	0.7	1.2	0.5

* blood sample just before rituximab (RTX) administration, AChR Ab = acetylcholine receptor antibody.

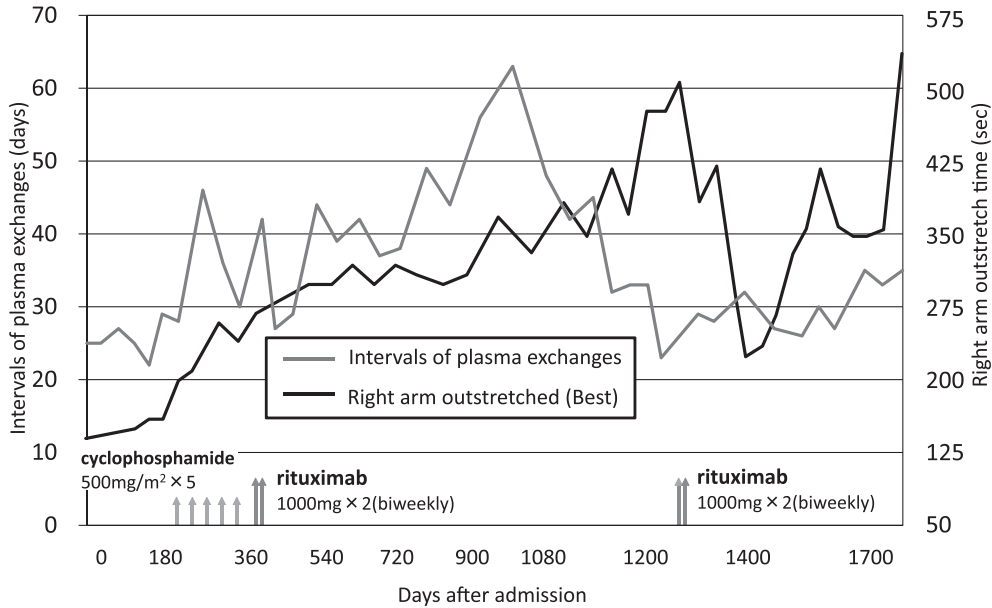


Fig. 1 Time course of the interval of plasma exchange and the right arm outstretch time before and after cyclophosphamide and rituximab 1st therapy.

The dark line indicates changes in the time that the right arm was outstretched (right axis) and the grey line indicates the interval of plasma exchange (left axis). Cyclophosphamide was administered five times (short arrows), and then the interval of plasma exchange was improved from 28 days to 45 days; however, this then soon deteriorated to 30 days. Right arm stretch time was improved from 200 seconds to 260 seconds, but then declined to 240 seconds. Therefore, rituximab (RTX) was administered twice (long arrows). The interval of plasma exchange gradually elongated, and it reached 63 days after treatment. The arm stretch time also gradually improved to 510 seconds. The clinical symptom worsened with the increase of the number of CD20+ B cells in peripheral blood in the 27 month after 1st RTX administration. Therefore, RTX was administered a second time, after which the patient's clinical symptoms again improved gradually.

考 察

本症例は、ステロイドおよび種々の免疫抑制薬の併用療法によってもコントロール不良であり、定期的な血液浄化療法を要する治療抵抗性 MG と判断された。本症例に対して、ステロイド薬のみ継続しながら RTX を投与したところ、抗 AChR 抗体価は不変～軽度の低下であったが、徐々に臨床症候が改善した。RTX は B 細胞を枯渇させるものの、形質細胞は枯渇させないため、抗体価を直接低下させる効果はない。効果発現機序として、末梢血、リンパ組織、中枢神経系に存在するメモリー B 細胞を標的とし、間接的に抗体価の減少させることにより症候が改善する可能性⁶⁾と、抗体価とは関連なく、B 細胞による抗原提示細胞の活性化の阻害や proinflammatory B cell cytokines (IFN- γ , IL 12) を介した T 細胞やマクロファージの活性化の阻害による可能性⁶⁾の二つが考えられる。本症例では、抗体価が低下せず、長期的な臨床症候の改善が示されたことから、とくに後者の機序が考えられよう。RTX による末梢血 B 細胞減少効果は、通常、6～9 ヶ月程度までとされるが⁷⁾、本例では 26 ヶ月持続した。この理由として、先行して投与されたシクロホスファミドの関与が考えられる。ANCA 関連血管炎の患者 55 名に対し、シク

ロホスファミド投与後に RTX を投与したばあい、B 細胞の抑制期間は長期（中央値 20 月）持続したと報告されている⁸⁾。RTX とシクロホスファミドをくりかえし併用したばあい、6、7 年後に重篤な低 γ グロブリン血症を呈した報告⁹⁾¹⁰⁾があり、慎重な経過観察が必要である。

血液浄化療法はくりかえし実施することにより神経筋接合部の状態を改善させる効果が期待され、本例でみられた緩徐な症候の改善もこうした効果である可能性も否定できない。しかし、RTX 投与 27 ヶ月後、CD20 陽性細胞数の上昇とともに、抗 AChR 抗体価が上昇、症候が悪化したことは、この間 RTX が有効であった可能性を支持している。悪化後、5 週間ごとに血液浄化療法をくりかえしたことを考慮しても、再投与後 CD20 陽性細胞の減少とともに抗体価が低下し、ふたたび症候が改善したことは、RTX の効果を支持する所見であろう。

これまでに報告された治療抵抗性 MG に対する RTX の治療成績として、抗 AChR 抗体陽性 MG 47 例^{1)~6)11)~24)}、抗 MuSK 抗体陽性 MG 39 例^{5)11)~28)}の報告がある (Table 2)。抗 AChR 抗体陽性 MG における有効性を MGFA Post-intervention Status²⁹⁾でみると、著効 (Complete Stable Remission, Pharmacologic Remission, および Minimal Manifestations) は 23% で、有効

(improved 以上) は 85%, 無効が 15%であった。一方, 抗 MuSK 抗体陽性 MG では, 著効が 60%, 有効は 98%と抗 MuSK 抗体陽性 MG において有効性が高かった。治療時の罹病期間は抗 AChR 抗体陽性 MG では 11.7 ± 11.3 年 (平均 ± 標準偏差), 抗 MuSK 抗体陽性 MG では 7.6 ± 6.7 年と幅が大きく, 抗 AChR 抗体陽性 MG では, 罹病期間が長い症例で無効例が多い傾向があった。また, RTX の投与から効果発現までの期間は 1 ヶ月以内が 39%, 3 ヶ月以内が 88%で, 1 ヶ月以内に効果が発現したものでは, 治療効果も高い傾向があった。RTX 投与前後での抗 AChR 抗体価の変化は, 22 例中 18 例で低下, 4 例で不変で²⁰⁾²²⁾, 前者にくらべ後者では, 効果発現に時間を要する傾向があった。

RTX の投与量に関しては CD20 陽性 B 細胞性非 Hodgkin リンパ腫の投与量に準じ, 1 回量 375 mg/m² を 1 週間隔で 4 回投与する方法と, 1 回量 1,000 mg を 2 週間隔で 2 回投与する方法⁶⁾があるが, 本症例では, 当初 4 週ごとの血液浄化療法が必要であったため, 後者の方法によった。

RTX の副作用に関して, 抗 AChR 抗体陽性 MG 47 症例^{1)~6)11)~24)}と MuSK 抗体陽性 MG 39 症例^{5)11)~28)}のデータをもとに, 副作用の有無をしらべたが, 重篤な副作用はなかった。

MG に対する RTX の治療選択について日本神経学会重症筋無力症ガイドライン 2014³⁰⁾では, 過去の報告^{1)3)~5)13)~17)20)~22)27)}をもとに, 「他の治療法で効果が不十分な場合」としている。具体的には, 1 回以上 / 月の血液浄化療法(または免疫グロブリン静注療法)とステロイドパルス療法を要するばあい, 血液浄化療法(または免疫グロブリン静注療法)とステロイドパルス療法を頻回(1 回以上 / 1~2 週)にくりかえしているにもかかわらず悪化傾向が続く治療抵抗性のばあい, および副作用のため現状治療を継続できないばあい(高用量経口ステロイドなど)を投与対象としてあげている。本症例は, 治療抵抗性で, 緑内障を合併していることからステロイドの離脱が望まれた。本例のように即効性や顕著な効果がえられないこともあるが, 長期的には血液浄化療法の間隔延長やステロイド離脱が可能となるばあいがあり, 考慮してもよい治療法であろう。

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません。

Table 2 Summary of clinical characteristics of reported patients with anti-AChR Ab+ MG and anti-MuSK Ab+ MG treated with rituximab.

	Anti-AChR Ab+ MG n = 47 ^{1)~5)7)11)~24)}	Anti-MuSK Ab+ MG n = 39 ^{5)11)~28)}	Present case
Age at onset, y mean ± SD	34.3 ± 17.4	36.3 ± 14.6	55
Disease duration, y mean ± SD	11.7 ± 11.3	7.6 ± 6.7	3
Female, n (%)	39/46 (85%) n.d: 1	31/37 (83%) n.d: 2	Female
MGFA PIS, n (%)			
CSR	3/47 (6%)	5/39 (13%)	
PR	1/47 (2%)	8/39 (21%)	
MM	7/47 (15%)	10/39 (26%)	
I	29/47 (62%)	15/39 (38%)	Improved
U	6/47 (13%)	1/39 (2%)	
W	1/47 (2%)	0/39 (0)	
Time to improvement, n (%)			
≤ 1 M	13/33 (39%)	13/21 (62%)	
1 M < ≤ 3 M	16/33 (49%)	8/21 (38%)	
3 M <	4/33 (12%) n.d: 7	0/21 (0) n.d: 18	6 M
Decreased antibody titers, n (%)	18/22 (82%) n.d: 25	10/11 (93%) n.d: 28	unchanged ~decreased

The present case is described in the right end column. n.d = not documented, AChR Ab = acetylcholine receptor antibody, MuSK Ab = muscle-specific tyrosine kinase antibody, MGFA PIS = Myasthenia Gravis Foundation of America Post-intervention Status, CSR = Complete Stable Remission, PR = Pharmacologic Remission, MM = Minimal Manifestations, I = Improved, U = Unchanged, W = Worse, SD = Standard Deviation.

文 献

- 1) Zaja F, Russo D, Fuga G, et al. Rituximab for myasthenia gravis developing after bone marrow transplant. *Neurology* 2000;55: 1062-1063.
- 2) Wylam ME, Anderson PM, Kuntz NL, et al. Successful treatment of refractory myasthenia gravis using rituximab: a pediatric case report. *J Pediatr* 2003;143:674-677.
- 3) Lebrun C, Bourg V, Tieulle N, et al. Successful treatment of refractory generalized myasthenia gravis with rituximab. *Eur J Neurol* 2009;16:246-250.
- 4) Nelson RP Jr, Pascuzzi RM, Kessler K, et al. Rituximab for the treatment of thymoma-associated and de novo myasthenia gravis: 3 cases and review. *J Clin Neuromuscul Dis* 2009; 10:170-177.
- 5) Blum S, Gillis D, Brown H, et al. Use and monitoring of low dose rituximab in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:659-663.
- 6) Ibrahim H, Dimachkie MM, Shaibani A. A review: the use of rituximab in neuromuscular diseases. *J Clin Neuromuscul Dis* 2010;12:91-102.
- 7) Stübgen JP. B cell-targeted therapy with rituximab and autoimmune neuromuscular disorders. *J Neuroimmunol* 2008; 204:1-12.
- 8) Venhoff N, Effelsberg NM, Salzer U, et al. Impact of rituximab on immunoglobulin concentrations and B cell numbers after cyclophosphamide treatment in patients with ANCA-associated vasculitides. *PLoS One* 2012;7:e37626.
- 9) Irie E, Shirota Y, Suzuki C, et al. Severe hypogammaglobulinemia persisting for 6 years after treatment with rituximab combined chemotherapy due to arrest of B lymphocyte differentiation together with alteration of T lymphocyte homeostasis. *Int J Hematol* 2010;9:501-508.
- 10) Walker AR, Kleiner A, Rich L, et al. Profound hypogammaglobulinemia 7 years after treatment for indolent lymphoma. *Cancer Invest* 2008;26:431-433.
- 11) Gajra A, Vajpayee N, Grethlein SJ. Response of myasthenia gravis to rituximab in a patient with non-Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* 2004;77:196-197.
- 12) Lin PT, Martin BA, Weinacker AB, et al. High-dose cyclophosphamide in refractory myasthenia gravis with MuSK antibodies. *Muscle Nerve* 2006;33:433-435.
- 13) Hain B, Jordan K, Deschauer M, et al. Successful treatment of MuSK antibody-positive myasthenia gravis with rituximab. *Muscle Nerve* 2006;33:575-580.
- 14) Díaz-Manera J, Rojas-García R, Gallardo E, et al. Antibodies to AChR, MuSK and VGKC in a patient with myasthenia gravis and Morvan's syndrome. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:405-410.
- 15) Thakre M, Inshasi J, Marashi M. Rituximab in refractory MuSK antibody myasthenia gravis. *J Neurol* 2007;254:968-969.
- 16) Baek WS, Bashey A, Sheehan GL. Complete remission induced by rituximab in refractory, seronegative, muscle-specific, kinase-positive myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:771.
- 17) Illa I, Diaz-Manera J, Rojas-Garcia R, et al. Sustained response to Rituximab in anti-AChR and anti-MuSK positive Myasthenia Gravis patients. *J Neuroimmunol* 2008;201-202:90-94.
- 18) Kerkeni S, Marotte H, Miossec P. Improvement with rituximab in a patient with both rheumatoid arthritis and myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008;38:1343-1345.
- 19) Evoli A, Bianchi MR, Riso R, et al. Response to therapy in myasthenia gravis with anti-MuSK antibodies. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1132:76-83.
- 20) Stieglbauer K, Topakian R, Schäffer V, et al. Rituximab for myasthenia gravis: three case reports and review of the literature. *J Neurol Sci* 2009;280:120-122.
- 21) Zebardast N, Patwa HS, Novella SP, et al. Rituximab in the management of refractory myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2010;41:375-378.
- 22) Lindberg C, Bokarewa M. Rituximab for severe myasthenia gravis—experience from five patients. *Acta Neurol Scand* 2010; 122:225-228.
- 23) Maddison P, McConville J, Farrugia ME, et al. The use of rituximab in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:671-673.
- 24) Nowak RJ, Dicapua DB, Zebardast N, et al. Response of patients with refractory myasthenia gravis to rituximab: a retrospective study. *Ther Adv Neurol Disord* 2011;4:259-266.
- 25) Guptill JT, Sanders DB. Update on muscle-specific tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol* 2010;23:530-535.
- 26) Burusnukul P, Brennan TD, Cupler EJ. Prolonged improvement after rituximab: two cases of resistant muscle-specific receptor tyrosine kinase + myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2010;12:85-87.
- 27) Stein B, Bird SJ. Rituximab in the treatment of MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2011;12: 163-164.
- 28) Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve* 2011;44:36-40.
- 29) Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 2000; 55:16-23.
- 30) 日本神経学会「重症筋無力症ガイドライン」作成委員会. 重症筋無力症ガイドライン 2014. 東京：南江堂；2014. p. 70-72.

Abstract

**A case of refractory generalized myasthenia gravis
with anti-acetylcholine receptor antibodies treated with rituximab**

Ryutaro Hayashi, M.D.¹⁾²⁾, Masayuki Tahara, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾, Tomoko Oeda, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾,
Tetsuro Konishi, M.D., Ph.D.¹⁾³⁾ and Hideyuki Sawada, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾

¹⁾Department of Neurology, Utano National Hospital

²⁾Clinical Research Institute, Utano National Hospital

³⁾Present Address: Gakusai Hospital

We report a case of a 57-year-old woman with thymoma-associated generalized myasthenia gravis (MG) showing severe bulbar and respiratory symptoms, moderate weakness of the neck muscles, and mild weakness of extremity muscles. Corticosteroid treatment with various types of immunosuppressive agents, such as cyclosporine, tacrolimus, and azathioprine, did not improve her symptoms. Plasma exchange transiently improved her symptoms, and she was required to undergo plasmapheresis every 4 weeks. At first, cyclophosphamide pulse therapy was administered, which improved her symptoms transiently. Thereafter, rituximab (RTX) was administered. Six months after RTX administration, respiratory distress and dysphagia improved gradually, and reduction in the dosage of corticosteroids from 30 mg/day to 10 mg/day did not result in symptom deterioration. Therefore, the interval between successive plasmapheresis treatments was increased from 4 to 9 weeks 19 months after the first RTX administration. During a 26-month period from the first administration of RTX, the number of CD20+ B cells in peripheral blood decreased and remained at 0% to 26% of that before RTX treatment. The titer of anti-acetylcholine receptor antibodies did not change during the first course of treatment (0.6–0.9 nmol/l). The clinical symptom worsened with the increase of the number of CD20+ B cells in peripheral blood in the 27 month after 1st RTX administration. Therefore, RTX was administered a second time, after which the patient's clinical symptoms again improved gradually. The titer of anti-acetylcholine receptor antibodies came to be stable with 0.5–0.7 nmol and low level during the 2nd course. Corticosteroids could be discontinued in the 16th month. The findings suggest that RTX can be one of the choices for pharmacological therapy in patients with intractable MG accompanied by the presence of anti-acetylcholine receptor antibodies.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:227-232)

Key words: refractory myasthenia gravis, rituximab (RTX), plasmapheresis
