

## Neuromyelitis optica への Rituximab 治療の試み

今村 久司<sup>1)3)</sup> 田中 正美<sup>1)\*</sup> 北川 尚之<sup>1)4)</sup> 田原 将行<sup>1)</sup>  
大野 美樹<sup>1)3)</sup> 田中 恵子<sup>2)</sup> 小西 哲郎<sup>1)</sup>

要旨：再発を抑制しきれない neuromyelitis optica (NMO) 3 例に対して、抗 CD20 ヒトマウスのキメラモノクローナル抗体である rituximab の投与をおこなった。年間再発率は 3 例ともに減少し (4.8 回/年→1.1 回/年), EDSS も改善 (8.7→8.0) した。有害事象はみとめなかった。効果の検証にはより多くの症例の蓄積や長い観察期間が必要ではあるが、ステロイド持続内服に抵抗性の難治例に対しては試みても良い治療法と考えられた。

(臨床神経, 49 : 457—462, 2009)

Key words : 視神経脊髄炎, リツキシマブ, 多発性硬化症, モノクローナル抗体, 抗CD20抗体

たので報告する。

## はじめに

neuromyelitis optica (NMO) は、視神経、脊髄を中心に広範に障害し、抗 aquaporin 4 (AQP4) 抗体や脊髄中心部に 3 椎体以上の連続する長い脊髄病変を呈する特徴があり、再発寛解をくりかえす疾患である<sup>1)</sup>。NMO は、抗 AQP4 抗体<sup>2)</sup>以外にも各種の自己抗体が高率に検出されたり、病変部に免疫グロブリンや補体が沈着していることなどから B 細胞との関連が示唆されている<sup>3)4)</sup>。

rituximab は B 細胞に発現する CD20 に対するヒトマウスのキメラ抗体であり、抗体依存性の細胞傷害作用、補体依存性の細胞傷害活性で B 細胞を除去する<sup>5)</sup>。CD20 陽性の非ホジキンリンパ腫に対して日本では医療保険の適応があるが、FDA は抗 TNF- $\alpha$  抗体 (レミケード) で十分に治療効果のえられない関節リウマチに対して認可した。また、SLE でも著明な効果があり、米国で第 3 相試験、日本でも第 2 相試験がおこなわれ、血管炎などもふくめ様々な膠原病をふくめた自己免疫疾患に対する大きな効果が期待されている。再発寛解型の多発性硬化症 (MS) でも造影病変の減少や再発の減少が第 1 相試験<sup>6)</sup>と第 2 相試験<sup>7)</sup>とが報告されている。NMO でも B 細胞を除去する本剤の効果が期待され、8 例中 6 例で再発が 0 になり<sup>8)</sup>、expected disability status scale (EDSS)<sup>9)</sup>の平均も 7.5 から 5.5 に改善したことが報告された<sup>8)</sup>。

当院での倫理委員会での承認の下、他の治療法で再発を抑制しきれない重症の NMO 3 例に説明し、書面での同意をえた上で rituximab の投与をおこない、再発が著明に抑制され

## 対象と方法

対象：患者は Table 1 に示すようにさまざまな治療にても再発が抑制できない NMO 3 例である。いずれも Wingerchukらの診断基準<sup>1)</sup>を満足している。

投与方法：rituximab 投与日に塩酸プロメタジン 1 錠 (25 mg) を朝と昼に、アセトアミノフェン 400mg をあらかじめ朝、内服投与した。rituximab (375mg/m<sup>2</sup>) を生食 500ml に溶解し、アナフィラキシーショック予防のために、最初の 1 時間は 25ml/時の点滴速度で滴下し、血圧に問題がなければ 50ml/時に増量し、30 分後に血圧を測定した後に 100ml/時へ、さらに 30 分後の血圧測定後に 200ml/時に増量した。これを週に 1 回投与し、4 回連続でおこなうことを 1 コールとした。

再発の定義：「先行した増悪のエピソードから回復が始まったか、あるいは安定している期間が少なくとも 30 日以上経過しており、48 時間以上持続し、新しい神経学的異常をとまなう、MS によると考えられる新しい症状が出現するか、古い症状が増悪したばあい」<sup>10)</sup>を再発の定義とした。

## 結 果

症例 1 56 歳女性 (Fig. 1)

X 年 11 月、両下肢のビリビリ感で発症し、左または右視神経炎や一側上下肢あるいは左または右下肢筋力低下などを反

\*Corresponding author: 国立病院機構宇多野病院 MS センター [〒616-8255 京都市右京区鳴滝音戸山町 8]

<sup>1)</sup>国立病院機構宇多野病院 MS センター

<sup>2)</sup>金沢医科大学神経内科

<sup>3)</sup>現 京都大学医学部神経内科

<sup>4)</sup>現 厚生中央病院総合内科

(受付日：2009 年 1 月 30 日)

Table 1 Clinical characteristics of patients treated by rituximab.

Case	age	sex	EDSS	LCL	anti-AQP4	IFN $\beta$ 1b	IVIg	MTX	MITX	CP	PSL	PP
1	56	F	9.0	+	+	+	+	+	-	-	-	ND
2	31	F	8.0	+	+	+	+	-	+	+	-	+
3	42	F	9.0	+	+	+	-	-	-	-	+	ND

EDSS: Kurtzke's EDSS, LCL: centrally located long spinal cord lesion, anti-AQP4: anti-aquaporin4 antibodies in their sera, IFN $\beta$ 1b: interferon  $\beta$ 1b, IVIg: intravenous immunoglobulin therapy, MTX: methotrexate, MITX: mitoxantrone, CP: cyclophosphamide, PSL: oral glucocorticoid, PP: plasmapheresis (plasma exchange), F: female, ND: not done

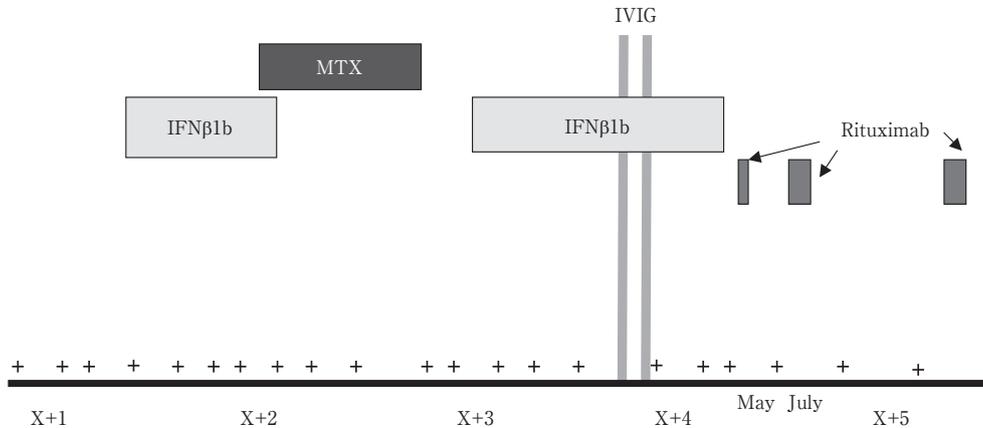


Fig. 1 Clinical course of patient 1. IVIG: intravenous immunoglobulin therapy (400 mg/kg for 5 days), MTX: methotrexate (7.5 mg/week p.o.), + : relapse.

復し, IFN $\beta$ 1b, 免疫グロブリン療法(400mg/kgを5日間)などを施行したが再発予防に効果なく, 視神経と脊髄に3年間で12回の再発をくりかえした。

抗AQP4抗体が陽性で, 脊髄には頸髄病変のほかに, 最長で胸椎1から6までの長い脊髄病変を有した。大脳症状はなく, 脳MRIでも病変はみとめられなかった。X+2年9月, EDSSは9.0であった。11月, 右手のこわばりが出現し, 頸髄MRIで椎体レベルでC3~4に造影病変がみとめられた。12月, 背部痛(C3と4に持続する造影病変およびTh7, 8に造影病変。), X+3年3月, 頸部の硬い感じ(C4~5に新造影病変, 以下同様に記す), 5月に右視力低下, 9月に肩の疼痛(C3~4), X+4年1月に背部痛(C6~Th2), 3月に頸部の硬い感じ(C4~5), 4月に右視力低下が出現した。

X+4年5月にrituximab 375mg/m<sup>2</sup>を患者の希望により2回のみ投与した。7月に375mg/m<sup>2</sup>を4回追加投与した。9月に肩の疼痛(C3~4)とX+5年2月に左視神経炎, 7月には頸部痛が出現し, 頸髄に再発病変(C3)をみとめた。いずれの再発もステロイドパルスによりすみやかに改善し, 後遺症を残さず従来の再発に比して軽症であった。CD19が0.4%, CD20が1.8%と増加していたこと, 前回のrituximab投与から一年以上たつことなどから, 2クール目を8月13日, 20日, 27日, 9月3日に投与した。その後, 10カ月以上経過したが明らかな再発はない。EDSSは本剤投与前は9.0, 現在は8.5である。

#### 症例2 31歳女性 (Fig. 2)

X年視力低下で発症した。免疫グロブリン療法や血漿交換がおこなわれ, cyclophosphamideも投与されたが, その後, 右視神経(視力低下), 小脳(失調症状), 頸髄から胸髄(背部痛や上下肢の運動感覚障害, 排尿困難)に合計6回再発した。

X+2年7月に米国でrituximabを投与され(投与法は当院と同じ1クール分), その後, 自覚症状をとまなう再発は約半年間なかった。帰国後, 無症候性大脳白質造影病変があり, 長期間, 再発を充分には抑制できないと考えられ, X+3年1月にmitoxantrone (MITX) (12mg/m<sup>2</sup>)の投与を開始した。MITXはX+4年6月までで7回, 総量82mg/m<sup>2</sup>投与されたが, X+3年5月に右下肢脱力, 次いで右視力低下, 8月はじめと9月末にはそれぞれ右, 左下肢脱力, 11月, 構音障害と右視力低下, X+4年2月, 右下肢脱力, 3月, 左下肢感覚低下増悪(EDSS 8.0), 6月に両下肢脱力と頻回の再発をくりかえすため, X+4年7月からrituximabを開始した。2カ月後に両下肢の軽度のさらなる脱力が出現し, 頸髄MRIで造影病変がみとめられたが, 1日で回復した。その後, 現在まで2年間, 再発をみとめていない。X+5年6月とX+6年5月に当院での2クール目と3クール目の投与をおこなった。EDSSは導入前8.0, 現在7.5である。

#### 症例3 42歳女性 (Fig. 3)

X年1月胸部のピリピリ感で発症した。血漿交換やプレドニゾロン(15~20mg/日)の持続内服やIFN $\beta$ 1bを試みたが,

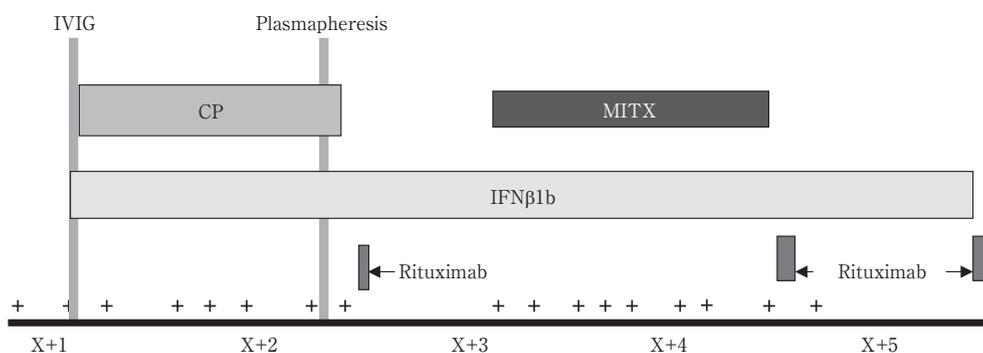


Fig. 2 Clinical course of patient 2. IVIG: intravenous immunoglobulin therapy (400 mg/kg for 3 days and 1,750 mg/kg for 2 days), CP: cyclophosphamide pulse therapy (800 mg div  $\times$  8 times), plasmapheresis (plasma exchange), MITX: mitoxantrone (total dose: 94 mg/m<sup>2</sup>), + : relapse.

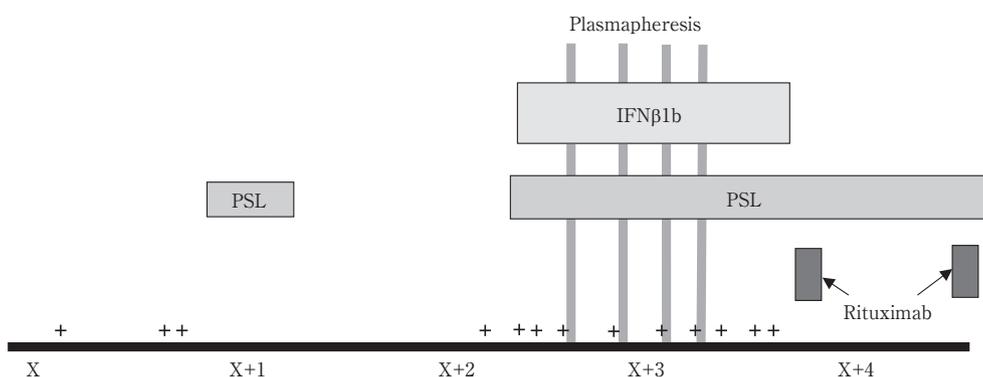


Fig. 3 Clinical course of patient 3. plasmapheresis (double filtration plasmapheresis), PSL: prednisolone (dose: unclear in X + 1, 20 mg/day from March X + 2, 17.5 mg/day from Nov X + 4, 15 mg/day from Oct X + 5), + : relapse.

3年8カ月に13回の再発(両側視神経、胸部の締めつけ感や対麻痺を呈する脊髄病変)を抑制できず、X+3年10月に1回目の rituximab を投与し、X+4年11月に2クール目の投与をおこなった。EDSSはX+2年7月に9.0に達した後、9月、胸部締めつけ感が出現(Th11)、11月に両下肢ビリビリ感(Th9~10)、X+3年1月に左胸腹痛(Th6, 7)、3月、5月、8月にそれぞれ胸部のヒリヒリ感が出現し、それぞれC7, Th6~7, Th7に造影病変がみとめられた。これ以外にも再発の定義に合致する6月の時期にも同様な症状が出現しているが、造影病変はなかった。現在は8.0である。

様々な治療にもかかわらず再発を抑制できない3例に対して、rituximabを投与した。3例とも投与に関連する副作用はなく、投与後も本剤による合併症は出現していない。症例1では投与後、3回再発があり、症例2でも投与直後に1回出現しているが、いずれの再発も1クール(1g/日、連続3~5日間点滴投与)のステロイドパルスによりすみやかに軽快した。

投与直前1年間の年間再発率は、それぞれ4, 5, 6で(症例2では連続投与されていないので、米国での投与を除外した)、投与1年後はそれぞれ3, 1, 0で、2年目以降はすべて0であった(症例1, 2は1年とさらに6カ月間、症例3は9カ

間、再発はない)。年間再発率は投与前1年間の5.0から投与後1年9月から2年6カ月間(平均2年3カ月間)は0.6と著減した。EDSSも3例ともに改善をみとめた。

3例とも投与9カ月程度で、血中のB細胞が検出可能となった時点で追加投与した。

血液中のIgGをふくめた免疫グロブリンは、3例ともに過去の度重なる免疫抑制療法のため低値であったが、本剤投与前後では明らかな差をみとめなかった。Fig. 4に症例2での2回目の投与前後の免疫グロブリンの変化を示すが、投与後3カ月の変動は、投与前6カ月間の変動の範囲内であった。

## 考 察

著者らは、3例の難治性のNMOで、rituximabにより再発率の低下やEDSSの改善をみとめた。この3例に投与を始めた頃、NMOへのステロイド持続内服の有効性は十分に証明されておらず、2例では投与されていない。今日、ほとんどのNMO患者ではステロイドの持続内服で再発が十分に抑制できているが、一部で再発が抑制できない患者もいる(未発表)。今後、ステロイドの長期投与にともなう問題も生じてくると思われる。

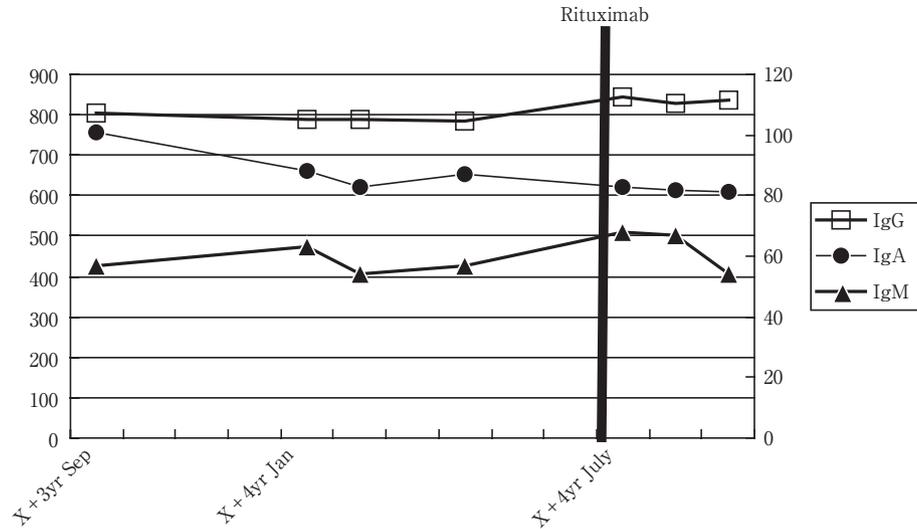


Fig. 4 Serum immunoglobulins in patient 2 before and after the second course of rituximab treatment. The concentrations of serum immunoglobulins were not decreased after treatment.

Table 2 Comparison of published and our results on rituximab therapy of patients with neuromyelitis optica (NMO).

	Number of patients	Dosage	annualized relapse rate			EDSS		
			before	after	after/ before	before	after	
Cree et al (2004)	8	375 mg/m <sup>2</sup> /week for 4 weeks	2.6	0	0	7.5	5.5	
Genain et al (2007)	9	1 g, 2 weeks apart				0.32	5	4
Jacob et al (2008)	25	375 mg/m <sup>2</sup> /week for 4 weeks or 1 g, 2 weeks apart	1.7 (0.5-5)	0 (0-3.2)	0			
Present cases	3	375 mg/m <sup>2</sup> /week for 4 weeks	4.8	1.1	0.23	8.7	8.0	

Annualized relapse rates and EDSS scores are shown as median in the published results and as mean in ours.

NMOへのrituximabによる治療効果が欧米で報告されている (Table 2)。Creeらの報告の後、Genainらは1,000mgを2回投与する方法で、年間再発率を1/3に減少させ、EDSSも5から4に低下させたと報告した<sup>11)</sup>。JacobらはCreeらの患者もふくめて25例の効果を報告し、年間再発率を中央値で1.7から0に低下させたと報告した<sup>12)</sup>。今回、これらの効果が日本人でもみとめられ、とくにEDSSが高く、他の治療でも再発の抑制ができない難治性NMO患者でも証明できた。EDSSが高いばあい、小さな再発はあってもわからないと思われるが、今回はそれぞれ投与前後でEDSSの大きな増悪はないので、投与前後での再発頻度の比較は可能と思われる。自験3例ではインターフェロンβ1b (IFNβ1b) 投与中に再発頻度が多くなっているようにみえるが、これらの患者をふくめた自験NMO35例での検討では、IFNβ1b投与後1年間の再発回数は投与前1年間とは有意な変化はなく ( $p > 0.05$ )、個々の例では増悪するばあいもあるが、IFNβ1bはNMOグルー

プ全体としては再発頻度には影響をおよぼさないと考えている<sup>13)</sup>。

抗AQP4抗体がみとめられるNMOだけでなく、MSでも最近、B細胞の役割が注目されている<sup>14)</sup>。本剤投与8週後も脳MRIでの疾患活動性の指標である造影病変数や新T<sub>2</sub>高信号病変が減少し<sup>6)</sup>、投与24週後と短期間でも再発率の低下がみとめられた<sup>7)</sup>。その機序は必ずしも明らかとはいえないが、B細胞によるT細胞への抗原提示やproinflammatory cytokines/regulatory cytokines産生バランス、抗原提示細胞の活性化への影響が想定されている<sup>15)</sup>。自験例でも末梢血のB細胞は消失しても免疫グロブリンはほとんど減少しておらず、これはCD20が免疫グロブリン産生細胞である形質細胞には発現していないためと考えられる。投与4週後には効果がみとめられる<sup>6)</sup>ことから、B細胞の抗原提示細胞としての役割を介したT細胞への影響とは考えにくく、B細胞からのサイトカイン分泌への影響などが想定される。

rituximab の投与方法には 1g を 14 日あけて 2 回投与する方法<sup>7)11)12)</sup>や著者らのように 375mg/m<sup>2</sup>/週を連続 4 回投与する方法<sup>8)12)</sup>があって一定しておらず、いつまで反復投与するかなど、未確定な点が多く、今後の課題である。

9 カ月経過すれば B 細胞数に関係なく再投与したという報告もあるが<sup>8)11)</sup>、投与 7 カ月を経過した後は毎月 1 回末梢血中 B 細胞を測定し、Jacobs ら<sup>12)</sup>のように、自験 3 例では末梢血中の CD19 陽性細胞が検出されればあいに再投与をおこなった。

rituximab の有害事象としては、とくに初回投与時に発熱や寒気などの infusion reaction がおこる確率が高いが、これは投与速度を遅くすることにより重症でないかぎりは回避が可能である。

本剤はすでに世界で 9 万名以上の患者に投与され 2 年以上観察されているが、もっとも大きな問題は、免疫抑制剤の併用か過去に投与歴のある 3 名の全身性エリテマトーデス (SLE) 患者で進行性多巣性白質脳症 (PML) が発症したことである<sup>5)</sup>。PML では JC ウイルス特異的細胞傷害性 T 細胞が予後に影響する<sup>16)</sup>ことが知られており、作用機序のことなる薬剤を併用することで、とくに T リンパ球の機能をいちじるしく抑制すると PML 発症のリスクが高くなると思われる。rituximab が投与された SLE での PML 発症例は免疫抑制剤の併用が指摘されており、過去に MITX 投与歴のある自験例もあるので、現在は大変良好な状態を維持しているが、今後慎重に経過を観察してゆきたい。IFNβ と natalizumab (anti-VLA4) を投与された MS 患者の中で 3 名が PML を発症し<sup>17)</sup>、一時発売が中止されたことは記憶に新しい。natalizumab では IFNβ の併用が禁止されて発売が再開された。再発売 2 年半経過して 35,500 名に投与され、単独例でも 3 例の PML の発症が報告されている (Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS), Kuala Lumpur, 21-22, Nov, 2008 での Dr Bates D の講演)。SLE ほどではないにしても、MS や NMO でも複数の治療を併用して強力に T リンパ球機能を抑制すると、PML 発症の危険性がありえることは留意しておく必要がある。また、本邦での約 16,000 例の悪性リンパ腫患者への投与では 18 例で肝炎キャリアからの再燃が報告され、9 例が劇症肝炎となり、8 例が死亡しているという<sup>18)</sup>。本剤の適応を考える際、投与後のモニタリングには感染症への配慮を充分におこなうべきである。MS や NMO 自体は致死性疾患ではないので、悪性腫瘍への化学療法のような chemotherapy death は避けるべきで、リンパ球をたたきすぎて重篤な免疫不全に陥らないようにするべきであると思われる。Jacob ら 25 例中 1 例が敗血症により死亡しており<sup>12)</sup>、日和見感染とはいえなかったようであるが、一般の感染症にも注意するべきであろう。

NMO での再発予防としては、ステロイド<sup>19)</sup>や azathioprine との併用療法<sup>21)</sup>、MITX<sup>22)</sup>がもちいられるが、rituximab はステロイド持続内服抵抗性の NMO に対する画期的な治療法となる可能性があると考えられた。ただ、Jacob らは NMO の第 1 選択薬としても本剤を投与しているが<sup>12)</sup>、生命にかかわるよ

うな重篤な有害事象が存在することは、安易な投与を戒めるものと考えられる。高価な薬剤でもあり、適応の決定には十分な配慮が望まれる。

本研究は、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「免疫性神経疾患に関する調査研究」からの研究費の援助をえた。

## 文 献

- 1) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al: Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66: 1485—1489
- 2) Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al: IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005; 202: 473—477
- 3) Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, et al: A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 2002; 125: 1450—1461
- 4) Misu T, Fujihara K, Kakita A, et al: Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain* 2007; 130: 1224—1234
- 5) Waubant E: Spotlight on anti-CD20. *Int MS J* 2008; 15: 19—25
- 6) Bar-Or A, Calabresi PAJ, Arnold D, et al: Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 72-week, open-label phase I trial. *Ann Neurol* 2008; 63: 395—400
- 7) Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et al: B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 676—688
- 8) Cree BAC, Lamb S, Morgan K, et al: An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005; 64: 1270—1272
- 9) Kurtzke JF: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444—1452
- 10) Khan OA, Hebel JR: Incidence of exacerbations in the first 90 days of treatment with recombinant human interferonβ-1b in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998; 44: 138—139
- 11) Genain C, Elena K, Ross M, et al: An open label clinical trial of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology* 2007; 68 (Suppl 1): A205
- 12) Jacob A, Weinshenker BG, Violich I, et al: Treatment of neuromyelitis optica with rituximab. Retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol* 2008; 65: 1443—1448
- 13) 田中正美, 田原将行, 大野美樹ら: Neuromyelitis optica での IFNβ1b 治療効果 (会). *臨床神経* 2008; 48: 1114
- 14) Racke MK: The role of B cells in multiple sclerosis: rationale for B-cell-targeted therapies. *Curr Opin Neurol* 2008; 21 (supple 1): S9—S18
- 15) McFarland HF: The B cell-old player, new position on the team. *N Engl J Med* 2008; 358: 664—665

- 16) Du Pasquier RA, Clark KW, Smith PS, et al: JCV-specific cellular immune response correlates with a favorable clinical outcome in HIV-infected individuals with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol* 2001; 7: 318—322
- 17) Kappos L, Bates D, Hartung HP, et al: Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 2007; 6: 431—441
- 18) 田中良哉: 抗 CD20 抗体による全身エリテマトーデスの治療. *Neuroimmunology* 2008 ; 16 : 165—170
- 19) Watanabe S, Misu T, Miyazawa I, et al: Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: a retrospective analysis. *Mult Scler* 2007; 13: 968—974
- 20) Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE: Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology* 1998; 51: 1219—1220
- 21) 小森美華, 田中正美, 村元恵美子ら: 日本人多発性硬化症患者に対するミトキサントロン治療の検討. *臨床神経* 2007 ; 47 : 401—406
- 22) 田中正美, 小森美華, 今村久司: 多発性硬化症におけるミトキサントロン治療の留意点. *神経内科* 2007 ; 67 : 309—310

### Abstract

#### Trial of rituximab in three patients with neuromyelitis optica

Hisaji Imamura, M.D.<sup>1)</sup>, Masami Tanaka, M.D.<sup>1)</sup>, Naoyuki Kitagawa, M.D.<sup>1)</sup>, Masayuki Tahara, M.D.<sup>1)</sup>, Miki Oono, M.D.<sup>1)</sup>, Keiko Tanaka, M.D.<sup>2)</sup> and Tetsuro Konishi, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>MS Center, National Utano Hospital

<sup>2)</sup>Department of Neurology, Kanazawa Medical University

Patients with relapsing neuromyelitis optica (NMO) showing contiguous long spinal cord lesions extending over three vertebral segments on the MRI and with positive anti-aquaporin 4 antibodies in sera are usually treated with glucocorticoids or azathioprine. However, some NMO patients even after adequate treatments show relapses. Rituximab (anti-CD 20) therapy has recently been reported to inhibit relapses. We used rituximab to treat three NMO patients defined by the revised NMO criteria of Wingerchuk et al, with rituximab for 2 years and 3 months (mean) at an intervals of about nine months.

The annualized relapse rate for the 3 patients during the year before rituximab therapy was 4, 5, and 6, respectively, and this decreased to 3, 1, and 0 in the year after therapy. Case 1 showed three relapses after therapy: however, the symptoms and signs of each of the relapses were milder and the patient showed good responses to steroid pulse therapy. One year after therapy, relapses had disappeared in all cases (observation periods; 18, 18, and 9 months, respectively).

After rituximab therapy, these NMO patients showed a decreased mean annualized relapse rate (from 5.0 to 0.6) and EDSS score (from 8.7 to 8.0) after rituximab therapy. No adverse effects were seen. We recommend rituximab therapy for NMO patients resistant to other immunosuppressive therapies such as oral glucocorticoid administration introduced after a severe relapse. However, during long term rituximab treatment, attention needs to be given to infections such as progressive multifocal leukoencephalopathy.

(*Clin Neurol*, 49: 457—462, 2009)

**Key words:** neuromyelitis optica, rituximab, multiple sclerosis, monoclonal antibody, anti-CD20 antibody