

＜シンポジウム(4)-10-5＞MG治療の現状を知り、今後を考える

リツキシマブ治療施行経験と提言

紺野 晋吾¹⁾

要旨：リツキシマブはマウス・ヒトキメラ型の抗CD20モノクローナル抗体でCD20陽性リンパ球を特異的に傷害する薬剤で、本邦ではCD20陽性の悪性リンパ腫に対する治療薬として承認されている。近年、既存の免疫療法を組み合わせた治療に対して抵抗性の重症筋無力症の患者に対して、RTXの有効性が欧米を中心に報告されている。しかし、その効果の根拠証拠はほとんどがケーススタディやオープン試験に限定されている。現段階ではRTX投与にともなう副作用のリスクを理解し、投与を承諾した難治性MG患者への使用は考慮されてもよいであろう。今後、本邦におけるRTX投与に関する有効かつ安全なプロトコルの確立や保険適応の獲得が望まれる。
(臨床神経 2013;53:1312-1314)

Key words：重症筋無力症, リツキシマブ, CD20表面マーカー, インフュージョンリアクション

はじめに

重症筋無力症(MG)に対するリツキシマブ(RTX)治療の現状を述べる。RTXはマウス・ヒトキメラ型の抗CD20モノクローナル抗体でCD20陽性Bリンパ球を特異的に傷害する製剤である。CD20陽性悪性リンパ腫の治療にもちいるが、種々の膠原病などにもその有効性が確認されている。

2000年にリンパ腫を合併したMG症例にRTXを使用し、MG症状が改善したという報告¹⁾以来、欧米を中心にレトロスペクティブなケーススタディやオープン試験で有効性が報告されている^{2)~6)}。それをうけて、通常の治療では症状の改善が手詰まりとなったMGに対して状況の打開のために投与を試みる薬剤という位置づけになりつつある。

しかし、本邦ではMGへの本剤の投与は保険適応外であり、各施設での倫理委員会の承認をえて治療費は全額患者負担で行われているのが現状であり、かつその投与例は少数である。

RTXの作用機序

RTXのB細胞傷害作用機序には抗体依存性細胞傷害、補体依存性細胞傷害、アポトーシスの3つが考えられている。主たる機序である補体依存性細胞傷害ではRTXがCD20分子を脂質ラフトへの局在を誘導し、補体を活性化することで膜侵襲複合体が形成し細胞を融解すると考えられている。他の作用の抗体依存性細胞傷害ではFcレセプターを介してNK細胞やマクロファージがCD20陽性細胞に結合することで細胞傷害物質が放出され細胞死が誘導される。アポトーシスは*in vitro*でも弱く誘導されることが報告されている⁷⁾。

RTXの標的となるCD20は、骨髄幹細胞と形質細胞では

発現をみとめないが、pre-B細胞から成熟活性化B細胞までほぼすべてのB細胞に分布している。RTXの作用はCD20陽性の短寿命性の形質細胞や免疫調整B細胞に作用して起こると考えられている。

MGに対する有効性と投与方法

具体的なMGに対するRTXの有効性の報告では、投与後、月単位で症状が改善し始め、徐々に治療内容が軽減され、半年から数年の経過で少量薬剤だけで日常生活に支障のない機能レベルまで寛解を示す報告がもっとも多い^{3)~6)}。一方、投与後、2週間から2カ月以内に症状が改善する早期効果も報告されている^{2)~5)8)}。早期効果は、半減期が長い長寿命形質細胞の周期より短い期間で得られており、短期生存な抗体産生細胞に対する作用、もしくは病態調節にかかわるB細胞に対する作用などが想定される。

総IgG値は変化せず自己抗体の抗体価が減少するが⁸⁾、これは、自己抗体産生であるCD20陽性の短命形質細胞がRTXの影響を受けるためと推測されている。

抗体別にみると抗AChR抗体価にくらべ抗MuSK抗体価の方がより低下したとする報告もあり⁶⁾、自己抗体のサブクラスによりRTXの反応性がことなる可能性も考えられている。一方で抗体価の低下をともなわずに症状が改善している例もあり³⁾⁶⁾、RTXの効果発現の機序は不明な点も多い。いずれも、RTX単剤での治療効果の報告ではなく、各種免疫療法に加えてRTXが併用されており補助的に作用している可能性がある。

報告例でのRTXの投与方法は、悪性リンパ腫に対する治療のプロトコールに準じるものが多く、1回量375mg/m²を1週間間隔で4から6回点滴静注し、これを1クールとし、数カ

¹⁾ 東邦大学医療センター大橋病院神経内科〔〒153-8515 東京都目黒区大橋2丁目17-6〕
(受付日：2013年6月1日)

月から約半年ごとに1から5クールおこなう^{2)~5)}。つぎにRAなどの膠原病に対しておこなう1回量1,000 mgを2から4週間間隔で2回点滴静注し、これを1クールとして、数ヵ月から半年ごとに数クールくりかえすものもある²⁾。その他、初回は1回量375 mg/m²を1週間間隔で1回点滴静注として4から6週おこない、再投与は1,000 mgまたは375 mg/m²を2から4週間隔で2回おこない後者を1クールとして数クール追加するといったバリエーションもある³⁾。

RTXの適応となりうる症例

現在、RTX投与に関して明確な適応基準はないが、各種治療（経口副腎ステロイド剤；PSL、ステロイドパルス療法、免疫抑制剤、血液浄化療法；PP、免疫グロブリン静注療法；IVIg）を組み合わせても症状の改善が乏しい例が投与を考慮されてもよいであろう。具体的にはPSLと免疫抑制剤の併用で（1）長期的に月1回以上の頻度でPP（またはIVIg）とステロイドパルス療法が必要。（2）PP（またはIVIg）とステロイドパルス療法を2週に1回の頻度で1回以上くりかえしていても症状が悪化傾向にあるとき。（3）高用量PSLの減量ができずにいちじるしい副作用を生じているなどの症例が候補となりうる。

RTX投与に関する注意点

RTX投与経験をもとに具体的な投与時の注意点をのべる。副作用として多いものはインフュージョンリアクションで薬剤投与中または投与開始後24時間以内に出現する発熱、頭痛、吐気、掻痒、発疹、咳、血管浮腫などである。これはIgEを介したI型アレルギー反応とはことなりTNF- α 、IL-6などの関与が考えられている⁹⁾。予防として投与30分前に抗ヒスタミン薬と解熱鎮痛薬の投与をおこない、投与量を漸増する方法をとるが症状が出たばあいにはPSLを投与し対処する。通常、2回目以降の投与では軽減する。また腫瘍崩壊症候群は、悪性リンパ腫に対する投与時に腫瘍細胞の崩壊による電解質異常が出現する病態であるが、自己免疫疾患では傷害される細胞数が少ないため発症の可能性は低いと思われる。感染症については、既感染の細菌やウイルスに対する抗体価は維持されるが、免疫抑制剤を多剤併用した例では進行性多巣性白質脳症の発症することがあるとされるが、MGでの重篤な感染症を発症した報告は現在のところない。またHBs抗原陽性例やHBs抗原が陰性でも、HBc抗体またはHBs抗体が陽性であるとRTXとPSL使用によってB型肝炎の増悪のリスクが増加するといわれており¹⁰⁾、RTX投与前にB型肝炎ウイルス関連抗体価の測定は必須である。

提言

RTXは既存の治療に抵抗性のMGに対して効果を期待できる薬剤であり、RTX投与にともなう副作用のリスクを理解され、投与を承諾された患者への使用は許されるべきであろう。今後、RTXの有効かつ安全な投与プロトコルの確立や保険適応の獲得が望まれる。

※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。

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) Stein B, Bird SJ. Rituximab in the treatment of MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2011;12:163-164.
- 3) Lindberg C, Bokarewa M. Rituximab for severe myasthenia gravis--experience from five patients. *Acta Neurol Scand* 2010;122:225-228.
- 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) Lebrun C, Bourg V, Tieulie N, et al. Successful treatment of refractory generalized myasthenia gravis with rituximab. *Eur J Neurol* 2009;16:246-250.
- 6) Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology* 2012;78:189-93.
- 7) Dalakas MC. B cells as therapeutic targets in autoimmune neurological disorders. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008;4:557-567.
- 8) Hain B, Jordan K, Deschauer M, et al. Successful treatment of MuSK antibody-positive myasthenia gravis with rituximab. *Muscle Nerve* 2006;33:575-580.
- 9) Winkler U, Jensen M, Manzke O, et al. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). *Blood* 1999;94:2217-2224.
- 10) Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006;131:59-68. Erratum in: *Gastroenterology* 2006;131:1363.

Abstract**A proposal for rituximab treatment in patients with myasthenia gravis**Shingo Konno, M.D.¹⁾¹⁾Department of Neurology, Toho University Ohashi Medical Center

Rituximab (RTX) is a chimeric murine/human monoclonal antibody directed against the CD20 surface antigen of B cells. RTX has been for the treatment of non-Hodikin lymphoma. Recently, RTX was shown to be effective in treating patients with myasthenia gravis (MG) who did not show improvement with other immunomodulation treatments. However, the evidence of its efficacy is mostly limited to a few case series or open-label trials. At the present stage, RTX may be permitted to be used in patients who understand the risk of its side effects and provide consent for its use in treatment. In future, it will be necessary to establish an effective and safe medication protocol of RTX in Japan.

(Clin Neurol 2013;53:1312-1314)

Key words: myasthenia gravis, rituximab, CD20 surface antigen of B cells, infusion reaction
