

細胞リンパ腫(DLBCL)1例, 不明(非Hodgkinリンパ腫:NHL)4例であった(図3)。また, リンパ腫の発症部位別では胸腺・前縦隔発症例10例で発症部位に胸腺が含まれない症例は14例であった。組織型と発症部位それぞれについて, 治療反応性や相互の対応関係には一定の傾向を認めなかった。

また, 両疾患のうち重症筋無力症が1年以上先行した症例が6例(先行期間は8~36年), リンパ腫が1年以上先行した症例が3例(同1~13年), 同時期発見例が15例であった(図4)。いずれか一方が先行した症例では, 先行した疾患に対する治療がもう一方を誘発した可能性や両疾患が偶然に合併した可能性がある。このため, 同時期発見15例に限って検討すると, 重症筋無力症症状の転帰は化学療法で寛解したものが10例, 胸腺切除で寛解したものが1例, 抗ChE薬・ステロイドのみで寛解したものが1例, 安静のみで寛解したものが1例, 治療抵抗性を示したものが2例であった(図5-A)。また, リンパ腫の転帰をみると, CR9例, PR2例, 改善2例, 治療困難2例であり, 概して良好な経過を示した(図5-B)。リンパ腫の転帰がCR, PR, 改善のいずれかであった症例では, 重症筋無力症が寛解に至っているのに対し, 治療困難であった2例では重症筋無力症も治療抵抗性を示している。すなわち, 同時期発見例ではリンパ腫の予後が重症筋無力症の予後に関連している可能性がある。この場合, 重症筋無力症が悪性リンパ腫の腫瘍随伴症候として発症していることが疑われるが, 両者の関係を直接証明した報告はない。

重症筋無力症とリツキシマブ

リツキシマブはCD20に対する分子標的治療薬であり, B細胞を減少させることによりCD20(+)B細胞リンパ腫のみならず種々の自己免疫疾患で有用であることが明らかになりつつある²⁶⁾²⁷⁾。

検索し得た範囲では, 重症筋無力症と悪性リンパ腫の合併例にリツキシマブを使用した報告が自験例を含めて5例あり, いずれも重症筋無力症の症状の改善とリンパ腫の寛解を得ている(症例16・17・18・23・自験例)^{2)18)~20)25)}。5例の臨床経過はさまざま, 重症筋無力症の発症か

ら長期間を経てリンパ腫を発症したのものも含まれていた。5例のうち4例は濾胞性リンパ腫であり, 自験例以外では胸腺への浸潤は認められなかった。また, 自験例のようにクリーゼ発症中に使用した報告は認めなかった。

リツキシマブの重症筋無力症に対する効果については, 合併の記載のある症例では少なくとも一時的には症状が消失するようである。とくに重症筋無力症とリンパ腫がおおむね同時期に診断されたMasroujehらの報告²⁵⁾や自験例では, リツキシマブ投薬終了から1年以上にわたり重症筋無力症の寛解を維持している。

リツキシマブは重症筋無力症単独例においても有効とする報告がある^{28)~30)}ので, これら5例における重症筋無力症の改善がリツキシマブによる直接作用かリンパ腫の改善による間接作用によるかについては, 今後の症例の蓄積が必要である。

おわりに

悪性リンパ腫と重症筋無力症合併の自験例および既報告例について検討した。悪性リンパ腫と重症筋無力症の合併は稀であるが, 悪性リンパ腫の治療の成否が併存する重症筋無力症の予後を左右する場合があります。集学的治療が必要となる。

文 献

- 1) Davis S, Schumacher MJ. Myasthenia gravis and lymphoma. A clinical and immunological association. JAMA 1979; 42: 2096-7.
- 2) 松尾 皇, 小久保康昌, 佐々木良元, ほか. リツキシマブが奏効した, 悪性リンパ腫に合併した重症筋無力症の1例[会]. 臨床神経 2010; 50: 118.
- 3) Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood 2004; 104: 1258-65.
- 4) Simpson JA. Myasthenia gravis as an autoimmune disease: clinical aspects. Ann N Y Acad Sci 1966; 135: 506-16.
- 5) Silberstein EB. Myasthenia gravis, haemolytic anaemia, and lymphoreticular malignancy. Br Med J 1970; 3: 445-6.
- 6) Levo Y, Kott E, Atsmon A. Association between my-

- asthenia gravis and malignant lymphoma. *Eur Neurol* 1975 ; 13 : 245-50.
- 7) Null JA, Livolsi VA, Glenn WW. Hodgkin's disease of the thymus (granulomatous thymoma) and myasthenia gravis : a unique association. *Am J Clin Pathol* 1977 ; 67 : 521-5.
 - 8) Hansen BA, Sorensen PS, Lauritzen MJ, et al. A case of malignant lymphoma and myasthenia gravis. *Scand J Haematol* 1983 ; 31 : 155-60.
 - 9) Bowen JD, Kidd P. Myasthenia gravis associated with T helper cell lymphoma. *Neurology* 1987 ; 37 : 1405-8.
 - 10) Liu KL, Herbrecht R, Tranchant C. Malignant thymic lymphoblastic lymphoma and myasthenia gravis : an exceptional association. *Nouv Rev Fr Hematol* 1992 ; 34 : 221-3.
 - 11) Tranchant C, Racamier E, Warter JM. Seronegative myasthenia gravis and familial Hodgkin's disease. *Eur Neurol* 1993 ; 33 : 17-9.
 - 12) Padua L, Palmisani MT, Di Trapani G, et al. Myasthenia gravis and thymic Hodgkin's disease associated in one patient with familial lymphoproliferative disorders. *Clin Neuropathol* 1994 ; 13 : 292-4.
 - 13) Abrey LE. Association of myasthenia gravis with extrathymic Hodgkin's lymphoma : complete resolution of myasthenic symptoms following antineoplastic therapy. *Neurology* 1995 ; 45 : 1019.
 - 14) Mohri H, Harano H, Okubo T. Concomitant association of myasthenia gravis and pure red cell aplasia after chemotherapy for Hodgkin's disease. *Am J Hematol* 1997 ; 54 : 343.
 - 15) Gabrielli GB, Codella O, Capra F, et al. Pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and myasthenia gravis. A case report. *Haematologica* 1998 ; 83 : 381-2.
 - 16) Strauchen JA. Indolent T-lymphoblastic proliferation : report of a case with an 11-year history and association with myasthenic gravis. *Am J Surg Pathol* 2001 ; 25 : 411-5.
 - 17) Üner AH, Abali H, Engin H, et al. Myasthenia gravis and lymphoblastic lymphoma involving the thymus : a rare association. *Leuk Lymphoma* 2001 ; 42 : 527-31.
 - 18) 青木賢樹, 新保淳輔. 悪性リンパ腫の発症をきっかけに重症筋無力症症状を呈した1例[会]. *臨床神経* 2004 ; 44 : 405.
 - 19) Gajra A, Vajpayee N, Grethlein SJ. Response of myasthenia gravis to rituximab in a patient with non-Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* 2004 ; 77 : 196-7.
 - 20) Takagi K, Yoshida A, Iwasaki H, et al. Anti-CD 20 antibody (Rituximab) therapy in a myasthenia gravis patient with follicular lymphoma. *Ann Hematol* 2005 ; 84 : 548-50.
 - 21) Manckoundia P, Martin-Pfitzenmeyer I, Pfitzenmeyer P. Myasthenia gravis associated with a B-cell, non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Intern Med* 2006 ; 17 : 146.
 - 22) Ferro MT, Riccardi T, Montanelli A, et al. Myasthenia gravis remission and anti-AchR ab reduction after immunosuppressive and anti-neoplastic therapy in a patient with thymic Hodgkin's disease. *J Neurol* 2006 ; 253 : 1241-2.
 - 23) Ayadi-Kaddour A, Mlika M, Kilani T, et al. A primary mediastinal Hodgkin's lymphoma with asymptomatic myasthenia gravis : a rare association. *Pathologica* 2008 ; 100 : 170-2.
 - 24) Simon Z, Ress Z, Toldi J, et al. Rare association of Hodgkin lymphoma, Graves' disease and myasthenia gravis complicated by post-radiation neurofibrosarcoma : coincidence or genetic susceptibility? *Int J Hematol* 2009 ; 89 : 523-8.
 - 25) Masroujeh R, Otroock ZK, Yamout B, et al. Myasthenia gravis developing in a patient with CNS lymphoma. *Int J Hematol* 2010 ; 91 : 522-4.
 - 26) Rastetter W, Molina A, White CA. Rituximab : expanding role in therapy for lymphomas and autoimmune diseases. *Annu Rev Med* 2004 ; 55 : 477-503.
 - 27) Silverman GJ, Weisman S. Rituximab therapy and autoimmune disorders : prospects for anti-B cell therapy. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 : 1484-92.
 - 28) Wylam ME, Anderson PM, Kuntz NL, et al. Successful treatment of refractory myasthenia gravis using rituximab : a pediatric case report. *J Pediatr* 2003 ; 143 : 674-7.
 - 29) Zaja F, Russo D, Fuga G, et al. Rituximab for myasthenia gravis developing after bone marrow transplant. *Neurology* 2000 ; 55 : 1062-3.
 - 30) Stieglbauer K, Topakian R, Schaffer V, et al. Rituximab for myasthenia gravis : three case reports and review of the literature. *J Neurol Sci* 2009 ; 280 : 120-2.

