

## 眼窩蜂窩織炎様症状で初発し血球貪食症候群を 伴った悪性リンパ腫の2例

中島 亜子<sup>1)</sup>, 阿部 徹<sup>1)</sup>, 高木 武司<sup>1)</sup>, 佐藤 直樹<sup>1)</sup>, 櫻木 章三<sup>1)</sup>, 三浦偉久男<sup>2)</sup>  
涌井 秀樹<sup>2)</sup>, 大嶋 厚志<sup>2)</sup>, 堀内 高広<sup>2)</sup>, 小野 秀一<sup>2)</sup>, 三浦 亮<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>秋田大学医学部眼科学教室, <sup>2)</sup>秋田大学医学部第三内科学教室

### 要 約

眼窩蜂窩織炎様症状で初発し, 血球貪食症候群(hemophagocytic syndrome, HPS)を合併した悪性リンパ腫の2例を経験した. リンパ腫にHPSが合併したものはリンパ腫関連血球貪食症候群と呼ばれて, 極めて予後不良であるが, 本症の眼科領域における報告は我々の知る限りない. 2例ともに眼窩もしくはその周辺組織が原発と考えられた. 症例1は22歳の男性, 症例2は16歳の女子であった. ともに診断に苦慮し, 確定診断後の化学療法へも反応不良で, 眼症状出現時から半年以内に死亡した.

眼窩蜂窩織炎様所見を示すにもかかわらず, 抗生剤に対する反応に疑問が残る症例ではHPSも念頭におき, まず血清フェリチンを測定してみる必要がある. 早期の生検, 内科専門医への相談が本疾患の診断を早め, 予後改善につながると思われた. (日眼会誌 100: 641-649, 1996)

キーワード: 血球貪食症候群, リンパ腫関連血球貪食症候群, 眼窩悪性リンパ腫, 眼窩蜂窩織炎, フェリチン

## Two Cases of Malignant Lymphoma with Initial Symptoms Like Orbital Cellulitis and Complicated by Hemophagocytosis

Ako Nakajima<sup>1)</sup>, Tohru Abe<sup>1)</sup>, Takeshi Takagi<sup>1)</sup>,  
Naoki Sato<sup>1)</sup>, Shozo Sakuragi<sup>1)</sup>, Ikuo Miura<sup>2)</sup>,  
Hideki Wakui<sup>2)</sup>, Atsushi Oshima<sup>2)</sup>, Takahiro Horiuchi<sup>2)</sup>,  
Shuichi Ono<sup>2)</sup> and Akira B Miura<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Akita University School of Medicine

<sup>2)</sup>Third Department of Internal Medicine, Akita University School of Medicine

### Abstract

We reported 2 patients with malignant lymphoma complicated by hemophagocytic syndrome. Their clinical signs at onset were those of orbital cellulitis. Lymphoma complicated with hemophagocytosis is called lymphoma-associated hemophagocytic syndrome (LAHS) and its prognosis is reported to be very poor. So far as we know, this is the first report in the ophthalmological field. In our patients, we suspected that the lesions occurred from the orbit or skin of this area. The first patient was a 22-year-old man and the second patient a 16-year-old girl. The diagnosis was very difficult at the onset of disease. Within 6 months after the first ophthalmological

examination, both died. When orbital cellulitis is suspected and antibiotic therapy is ineffective, we should suspect hemophagocytic syndrome (HPS) and should examine serum ferritin which is a good marker of HPS. Early biopsy and consultation with a hematologist are very important. (J Jpn Ophthalmol Soc 100: 641-649, 1996)

Key words: Hemophagocytic syndrome (HPS), Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome (LAHS), Orbital malignant lymphoma, Orbital cellulitis, Ferritin

刷別請求先: 010 秋田県秋田市本道1-1-1 秋田大学医学部眼科学教室 中島 亜子  
(平成7年12月18日受付, 平成8年2月20日改訂受理)

Reprint requests to: Ako Nakajima, M.D. Department of Ophthalmology, Akita University School of Medicine,  
1-1-1 Hondo, Akita-shi, Akita-ken 010, Japan

(Received December 18, 1995 and accepted in revised form February 20, 1996)

## I 緒 言

血球貪食症候群(hemophagocytic syndrome, HPS)は、骨髄、肝脾、リンパ節における血球貪食マクロファージの増殖が主な病態で、発熱、汎血球減少、肝障害、凝固障害などの多彩な症状を呈する臨床病理学的疾患単位である<sup>1)</sup>。

HPSでみられる諸症状は、Tリンパ球やマクロファージの増殖・活性化により生じた高サイトカイン血症による。凝固・線溶系の異常も考慮すると、HPSの病態はサイトカイン誘起性播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation, DIC)、多臓器不全(multiple organ failure, MOF)という新しい病態生理による<sup>1)</sup>。

リンパ腫にHPSが合併したものをリンパ腫関連血球貪食症候群(lymphoma-associated hemophagocytic syndrome, LAHS)と呼んでおり、非常に予後不良であるが、本症の眼科領域における報告は我々の知る限りない。今回、我々は眼窩蜂窩織炎様症状で初発、HPSを合併し、予後不良であった眼窩悪性リンパ腫の2例を経験したのでここに報告する。

## II 症 例

### 1. 症例1: 22歳, 男性.

初診: 1992年8月5日.

主訴: 右上眼瞼腫脹.

現病歴: 1992年6月20日頃、右側頭部および眉毛部の疼痛を自覚し、1週間後、右上眼瞼の腫脹を生じた。7月3日に他院の眼科、耳鼻科、皮膚科を、7月14日に当院皮膚科を受診したが、特に異常は指摘されなかった。

7月21日、当院脳外科を受診し、8月4日に眼窩部、頭部 computed tomography (CT) を施行した。軽度の右眼球突出を認め、右眼瞼から側頭部の軟部組織の腫脹がみられたが、球後組織、副鼻腔、頭蓋内には異常を認めなかった(図1)。

8月5日、当科を初診した。

既往歴: 1992年6月1日、福島県のサファリパークで兎との接触歴がある。

初診時所見: 視力は右眼 1.0, 左眼 1.0. 眼圧は右眼 20 mmHg, 左眼 15 mmHg. 前眼部、中間透光体、眼底に両眼とも異常なし。右眼の眼球運動は全方向に障害されていた。

右上眼瞼の腫脹、発赤、圧痛、知覚低下と球結膜の著しい浮腫、充血を認め、耳前部、顎下部のリンパ節の腫脹、圧痛を認めた(図2)。

初診時検査所見(異常値のみ): 白血球  $3,000/\mu\text{l}$  ↓, 異型リンパ球 2% ↑, 血小板  $13.2$  万/ $\mu\text{l}$  ↓, アスパラギン酸アミノ基転移酵素(GOT) 171 U/l ↑, アラニンアミノ基転移酵素(GPT) 367 U/l ↑, 乳酸脱水素酵素(LDH) 569

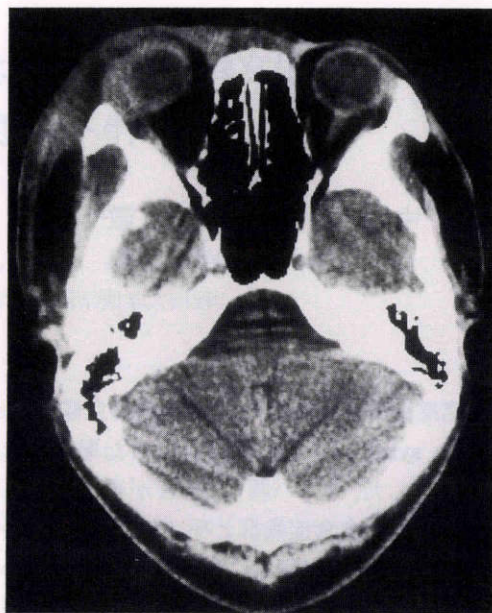


図1 1992年8月4日の眼窩部 computed tomography (CT).

軽度の右眼球突出を認め、右眼瞼から側頭部軟部組織の腫脹が見られたが、球後組織、副鼻腔、頭蓋内には異常を認めなかった。



図2 初診時8月5日の顔の写真.

右上眼瞼の腫脹、発赤、球結膜の著しい浮腫、充血を認め、耳前部、顎下部のリンパ節腫脹を認めた。

U/l ↑, C 反応性蛋白(CRP) 2.3 mg/dl ↑.

初診時検査で赤血球および血小板を認めたため、当院第三内科に紹介し、骨髄穿刺を施行したが、異常所見はなかった。

当科入院後経過: 8月7日当科に入院し、眼窩蜂窩織炎の疑いで、各種抗生剤を投与したが改善せず。8月中旬から38~40度台の高熱が続いた。8月25日、血清学的に野兔病抗体陽性の結果により、野兔病と診断した。8月21日からミノサイクリン 200 mg/日を、8月25日からストレプトマイシン 1.0 g/日の投与を開始したが、反応せず、眼瞼腫脹は著しく増悪した(図3)。

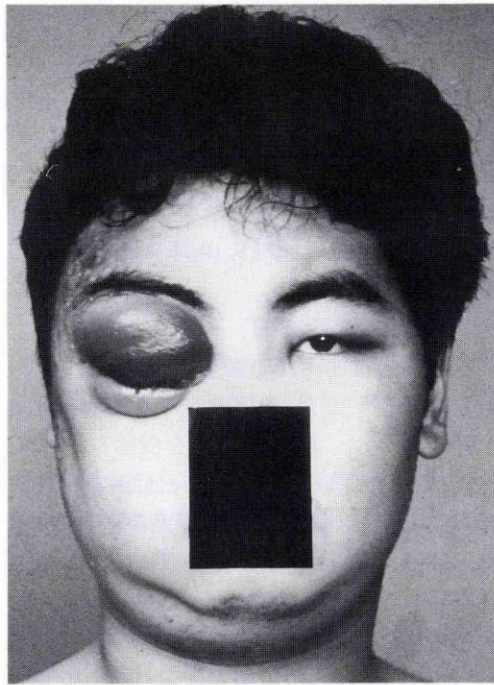


図3 8月26日の顔写真。  
眼瞼腫脹は著しく増悪した。

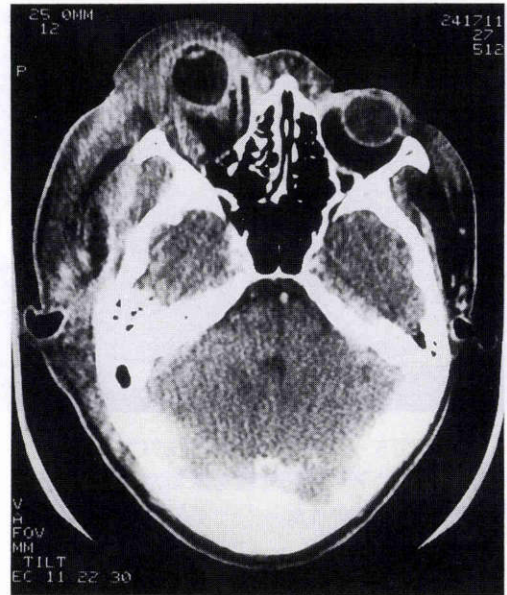


図4 8月27日の眼窩部CT。

右眼瞼、頬部、側頭部にかけて皮下組織や筋肉の腫脹が著明であるが、造影効果は乏しく明らかな腫瘤は認めなかった。

8月27日、不明熱の精査加療目的で当院第三内科に転科した。

第三内科転科時検査成績(表1)：血沈が亢進し、末梢血では白血球減少、異型リンパ球の出現も認めた。凝固線

溶系では活性化部分トロンボプラスチン時間が延長していたが、明らかなDIC傾向は認めなかった。生化学ではGOT、GPT、アルカリフォスファターゼ(ALP)、LDHが上昇し、血清フェリチンが5,500 ng/mlと著しい高値を示した。血清ではCRPが上昇し、免疫グロブリンはIgG

表1 症例1の第三内科転科時検査成績(1992年8月28日)

赤血球沈降速度：24 mm/58 mm ↑	
末梢血：赤血球 406 万/ $\mu$ l	ヘモグロビン 12.0 g/dl
ヘマトクリット 34.8% ↓	血小板 8.2 万/ $\mu$ l ↓
白血球 2,300 / $\mu$ l ↓ (異型リンパ球 3% ↑)	
凝固線溶系：活性化部分トロンボプラスチン時間 54 秒 ↑	
プロトロンビン時間 11.8 秒	トロンボテスト 84.3%
フィブリン分解産物 9.9 $\mu$ g/ml	フィブリノーゲン 160 mg/dl ↓
Dダイマー 809 ng/ml (150 以下) ↑	
$\alpha$ 2 プラスミンインヒビター・プラスミン ( $\alpha$ 2 PI・PM) 複合体 3.0 $\mu$ g/ml (0.8 以下) ↑	
トロンビン・アンチトロンビンIII (TAT) 複合体 35.4 ng/ml (3.0 以下) ↑	
生化学：アスパラギン酸アミノ基転移酵素 (GOT) 153 U/l ↑	
アラニンアミノ基転移酵素 (GPT) 63 U/l ↑	
アルカリフォスファターゼ (ALP) 73 U/l	乳酸脱水素酵素 (LDH) 1,705 U/l ↑
クレアチニンホスホキナーゼ (CK) 302 U/l ↑	アミラーゼ 470 U/l ↑
血清尿素窒素 12 mg/dl	クレアチニン 0.9 mg/dl
トリグリセリド 159 mg/dl	
フェリチン 5,500 ng/ml ↑ (19-233 ng/ml)	
血清：C反応性蛋白 (CRP) 4.0 mg/dl ↑	IgG 1,791 mg/dl
IgA 655 mg/dl ↑	IgM 985 mg/dl ↑
IgE 1,854 U/ml ↑	IFN- $\gamma$ 11.7 U/ml ↑ (0 U/ml)
EBV VCA IgG (FA) 320 倍 (10 未満)	EBV VCA IgM (FA) 10 未満 (10 未満)
EBV VCA IgA (FA) 10 未満 (10 未満)	EBV EA-DR IgG (FA) 10 倍 (10 未満)
EBV EA-DR IgA (FA) 10 未満 (10 未満)	EBV EBNA (FA) 10 倍 (10 未満)
HSV-1 IgG (FA) 10 未満 (10 未満)	HSV-1 IgM (FA) 10 未満 (10 未満)

EBV：Epstein-Bar ウィルス HSV：単純ヘルペスウィルス VCA：viral capsid antigen EA：early antigen  
EBNA：EBV specific nuclear antigen FA：蛍光抗体法

括弧内は正常値 ↑：>正常上限値 ↓：<正常下限値

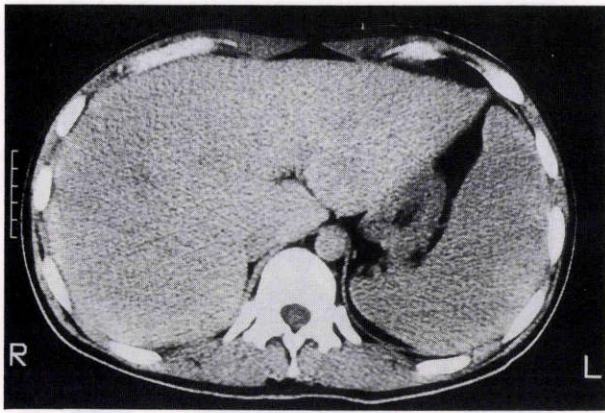


図5 9月11日の胸腹部CT.

胸腹部CTでは著しい肝脾腫を認めた。胸腹部のリンパ節腫脹は認めなかった。

を除く各クラスでポリクローナルに増殖し、インターフェロン・ガンマ (IFN- $\gamma$ ) が高値を示した。

抗生剤に反応せず、野兔病以外の疾患が疑われた。眼窩部CTでは右眼瞼、頬部、側頭部にかけて皮下組織や筋肉の腫脹が著明であったが、造影剤による増強効果は乏しく明らかな腫瘤は認めなかった(図4)。胸腹部CTでは、著しい肝脾腫を認めたがリンパ節腫脹は認めなかった(図5)。

骨髓検査では有核細胞数は15.7万/ $\mu$ lと正常であったが、マクロファージが5.6%と上昇しており、血球貪食像がみられた。悪性リンパ腫細胞の浸潤はみられなかった(図6)。

ガリウムシンチグラフィで右顔面にびまん性の高吸収域がみられ、頸頭部血管造影では右頬部から頸部にかけて血管増生を認め、悪性疾患が強く疑われたため、9月

3日に右頸部腫瘤のリンパ節生検を施行した。脂肪織の中に異型性の強いリンパ球を認め(図7)、表面マーカーでCD3(+),一部CD4(+),UCHL-1(+),lyso(-),S100(-),Ki-1(-)で悪性リンパ腫(diffuse large T cell type stage IV)と診断された。化学療法を試みたが治療抵抗性で、高熱、多臓器不全、局所所見の著明な増悪がみられ、気道閉塞の症状も加わり10月7日死亡した。

## 2. 症例2: 16歳, 女子.

初診: 1995年1月23日.

主訴: 右眼窩腫瘍精査加療目的.

現病歴: 1994年12月25日頃から右眼の充血および右眼瞼腫脹を認めた。同28日近医を受診し、副鼻腔由来の炎症疑いで精査目的のため翌29日他院を紹介された。軽度の眼球突出を認め、眼窩および副鼻腔のCTを施行したが副鼻腔に炎症所見はなく、右眼球鼻側に高吸収域があり、眼窩蜂窩織炎が疑われた。各種抗生剤を点滴静注したが効果なく、1月11日からプレドニゾロン20mgの内服を開始したところ眼瞼腫脹は改善したが、15mgに減量したところ再度増悪した。1月19日に眼窩部核磁気共鳴画像(MRI)を施行し、眼窩偽腫瘍疑いで1月23日精査加療目的のため当科紹介初診、同日入院した。

既往歴: 1994年秋頃から風邪様症状が出るが多くなり、何度か発熱がみられた。

初診時所見: 視力は右眼0.2(矯正不能),左眼0.04(1.0),眼圧は右眼26mmHg(眼瞼圧高め),左眼20mmHg.

右眼は眼球運動制限(-),眼球運動時痛(+),対光反応は正常,複視(-),右上下眼瞼は腫脹し,その鼻側に1cm $\times$ 2cmの弾性硬の腫瘤を触知した(図8)。

前眼部所見では右眼の球結膜の充血および浮腫(+).

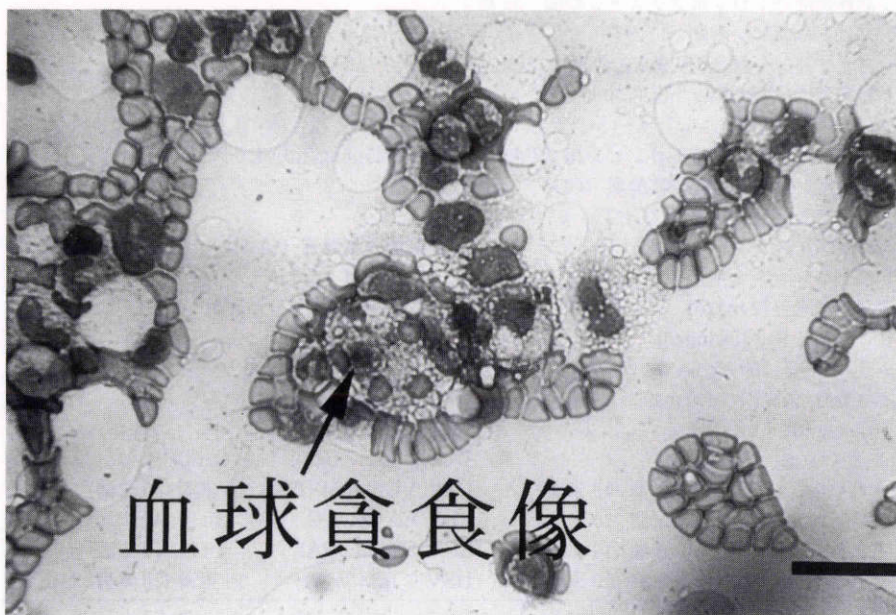


図6 8月31日の骨髓像。  
血球貪食像を認める。バーは5 $\mu$ m

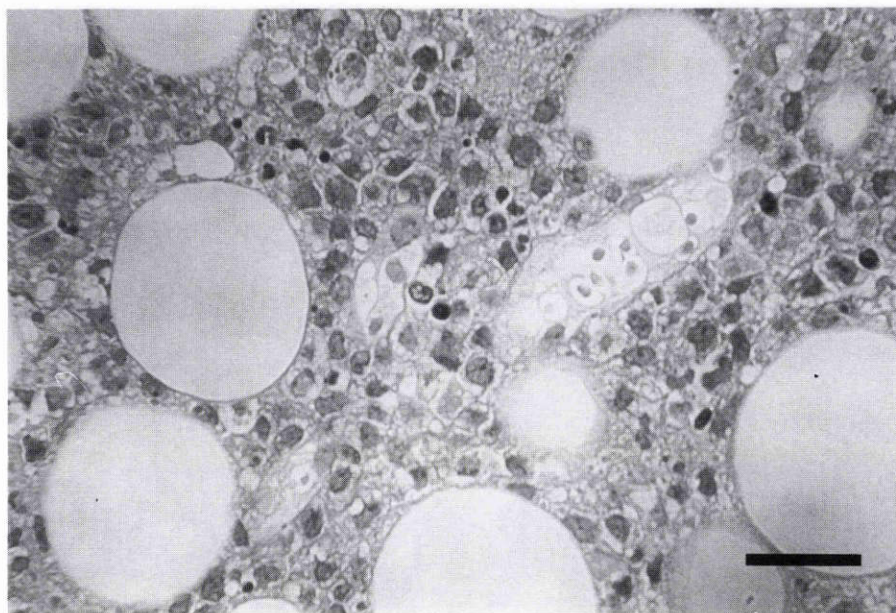


図7 9月3日右頸部腫瘍のリンパ節生検時のヘマトキシリン・エオジン染色。脂肪織の中に異型性の強いリンパ球を認める。バーは5 μm

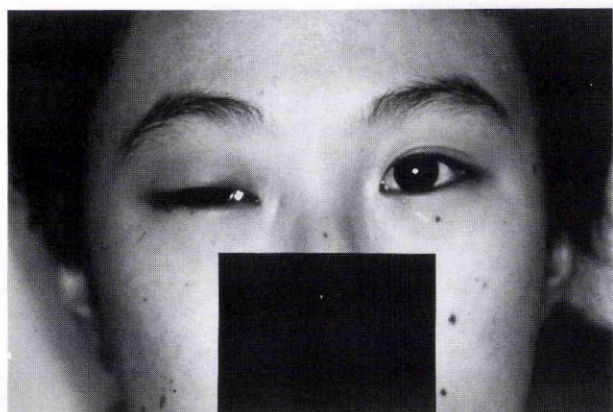


図8 1995年1月24日の顔写真。

右上下眼瞼の腫脹を認め、上下眼瞼の内側に1 cm×2 cmの弾性硬の腫瘤を触知した。

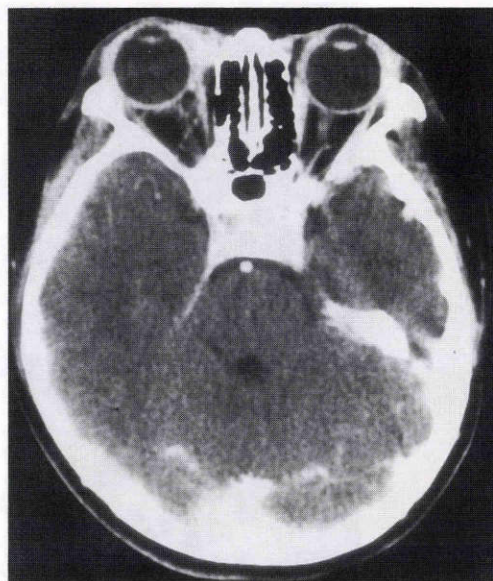


図9 2月7日の眼窩部CT。

2月7日に施行した眼窩部CTにおいて右眼球の内下方に不定型の腫瘤を認めた。

中間透光体および眼底に異常所見なし。眼球突出度は右眼 17 mm, 左眼 14 mm。

初診時検査所見(異常値のみ)：赤血球 527 万/ $\mu$ l  $\uparrow$ , 生化学検査では総タンパク 8.4 g/dl  $\uparrow$ , クレアチニンホスホキナーゼ(CK) 27 U/l  $\downarrow$ , アミラーゼ 426 U/l  $\uparrow$ , 銅 191  $\mu$ g/dl  $\uparrow$ , 血糖 130 mg/dl  $\uparrow$ 。

入院後経過：リン酸ベタメタゾン 20 mg, D-マンニトール 200 ml, イミペネム/シラスタチン 1.0 g から点滴静注開始し, 右上下眼瞼の腫脹は軽快したが, 1月26日から左下眼瞼にも腫瘤を触知するようになった。ステロイドをプレドニゾロン 50 mg 内服まで漸減したところ再度増悪し, 左眼にも右眼と同程度の上下眼瞼の腫脹, 結膜の充血および浮腫を伴ってきた。この頃から 38~39 度台の発熱を伴うようになり, リン酸ベタメタゾン 12 mg の点滴静注を再開した。眼瞼腫脹は軽快し, 発熱も抑えら

れたが, 腫瘤サイズそのものは不変であった。2月7日に施行した眼窩部CTにおいて右眼球の内下方に不定型の腫瘤を認めた(図9)。2月10日の全身検査の末梢血液像で, 白血球減少, 血小板減少, 骨髄性細胞および異型リンパ球の出現, 生化学検査でLDHの上昇および肝機能異常が認められ, 2月13日当院第三内科に依頼し, 骨髄穿刺を施行した。骨髄像に血球貪食像が認められ(図10), 原疾患としてウイルス感染もしくは悪性リンパ腫が考えられた。2月14日に右下眼瞼腫瘤の生検を施行し, 表面マーカー検索でUCHL-1(+), MT-1(+), MB-1(-)で, 悪性リンパ腫(diffuse large T cell type stage IV)と診

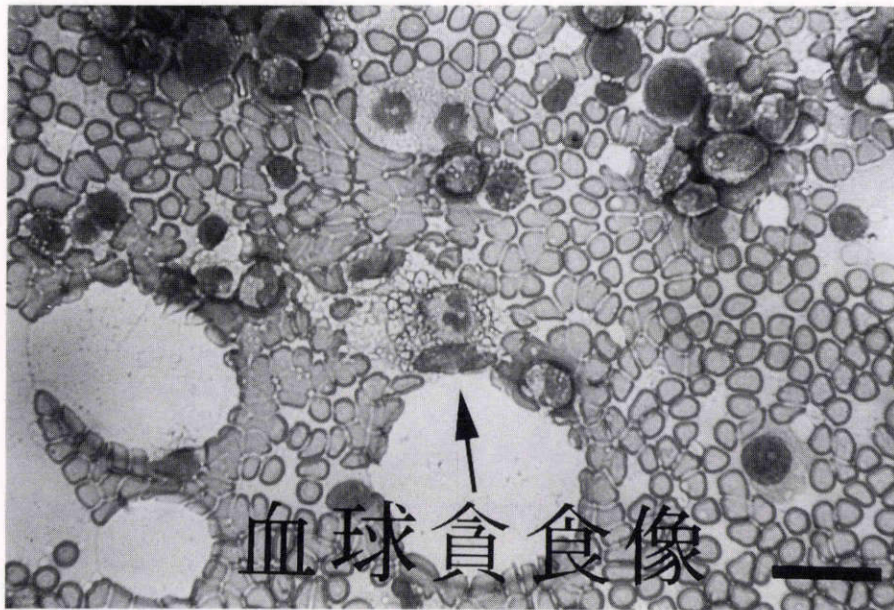


図10 2月13日の骨髓像。  
血球貪食像を認める。バーは5 $\mu$ m

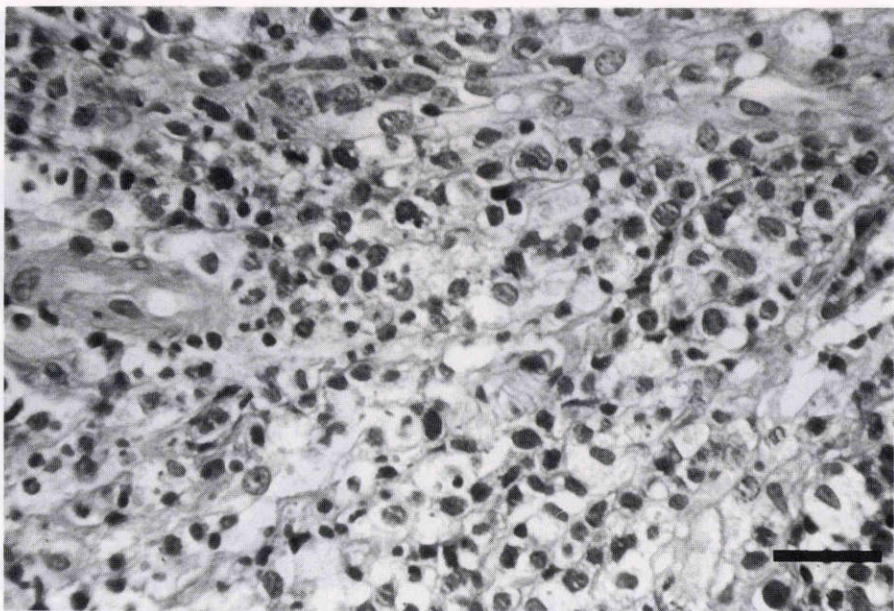


図11 2月14日の右下眼瞼腫瘤生検組織のヘマトキシリン・エオジン染色。

断された(図11)。生検施行後から両側上下眼瞼の腫脹および結膜浮腫は増悪し、右眼は自発閉瞼が不可能となった。左眼浮腫結膜は瞼裂からはみだしていた。2月24日化学療法目的で当院第三内科に転科となった。

2月22日検査成績(表2)：白血球、血小板の減少、凝固線溶系の異常、LDHおよびトリグリセリド、トランスアミナーゼの上昇、血清フェリチン高値、CRPの上昇などを認めた。免疫グロブリンはIgGを除き、ポリクローナルに上昇していた。各種ウイルス抗体価は既感染パターンであった。

第三内科転科後経過：2月25日化学療法を開始した。結膜浮腫および眼瞼腫脹は軽快したが、3月4日頃から

両眼に眼球運動制限を伴い第1眼位以外では複視を認めるようになった。3月26日頃から右眼の外転不良、右眼瞳孔散大、右眼外転神経および動眼神経(瞳孔線維のみ)麻痺と診断された。4月12日頃から右下眼瞼の腫瘤はほぼ触知されなくなったが、4月18日の頭部MRIで頭蓋内への腫瘍の浸潤が確認され、同部位への放射線治療が開始された。しかし、LAHSによる多臓器不全のため6月17日死亡した。眼科初診時から約半年後であった。

### III 考 按

眼瞼腫脹を来す疾患には眼窩蜂窩織炎、細菌やウイルス感染による眼腺症、眼瞼眼窩の腫瘍などがある。

表2 症例2の検査成績(1995年2月22日)

末梢血：赤血球	446万/ $\mu$ l	ヘモグロビン	12.8g/dl
ヘマトクリット	34.8%	血小板	4.3万/ $\mu$ l ↓
白血球	1,800/ $\mu$ l ↓ (異型リンパ球 7% ↑)		
凝固線溶系：活性化部分トロンボプラスチン時間	34.9秒		
プロトロンビン時間	10.2秒 ↓		
トロンボテスト	100.0%	フィブリン分解産物	11.6 $\mu$ g/ml ↑
フィブリノーゲン	120mg/dl ↓	Dダイマー	780ng/ml (150以下)
$\alpha$ 2 PI. PM 複合体	2.2 $\mu$ g/ml (0.8以下) ↑		
TAT 複合体	96.8ng/ml (3.0以下)		
生化学：GOT	188 U/l ↑	GPT	149 U/l ↑
LDH	914 U/l ↑	CK	37 U/l
血清尿素窒素	19mg/dl	クレアチニン	0.7mg/dl
トリグリセリド	299mg/dl ↑		
フェリチン	8,737.2ng/ml ↑ (19-233ng/ml)		
血清：CRP	1.4mg/dl ↑	IgG	1,495mg/dl
IgM	376mg/dl ↑	IgE	188IU/ml ↑
EBV VCA IgG (FA)	160倍 (10未満)	EBV VCA IgM (FA)	10未満 (10未満)
EBV VCA IgA (FA)	10未満 (10未満)	EBV EA-DR IgG (FA)	10倍 (10未満)
EBV EA-DR IgA (FA)	10未満 (10未満)	EBV EBNA (FA)	40倍 (10未満)
HTLV-1 (FA)	5未満 (5未満)		
HSV-1 IgG (FA)	1,280倍 (10未満)	HSV-1 IgM (FA)	10未満 (10未満)
VZV IgG (FA)	160倍 (10未満)	VZV IgM (FA)	10未満 (10未満)
CMV IgG (FA)	40倍 (10未満)	CMV IgM (FA)	10未満 (10未満)
		IgA	141mg/dl ↑

HTLV-1：ヒトTリンパ球好性ウイルスI型 CMV：サイトメガロウイルス VZV：水痘・帯状疱疹ウイルス  
括弧内は正常値 ↑：>正常上限値 ↓：<正常下限値

HPSは骨髄、肝脾、リンパ節における血球貪食マクロファージの増殖が主な病態で、多彩な症状を呈する臨床病理学的疾患単位である<sup>1)</sup>。HPSには悪性組織球症(malignant histiocytosis, MH)の他、家族性血球貪食リンパ組織球症(familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis, FEL)や、ウイルス感染症に伴う血球貪食症候群(virus-associated hemophagocytic syndrome, VAHS)といった組織学的には良性で反応性病変とされる一群の疾患が含まれる<sup>2)</sup>。その臨床症状としては、高熱持続、体重減少、汎血球減少、肝脾腫、DICなどがみられる。HPSでみられるこれらの諸症状は、Tリンパ球やマクロファージの活性化により生じた高サイトカイン血症によるものである<sup>2)</sup>。Tリンパ腫<sup>3)4)</sup>や悪性組織球症<sup>5)6)</sup>(概念が変遷し最近では真のMHは稀で、そのほとんどは悪性リンパ腫とみなされている<sup>7)</sup>)では腫瘍細胞そのものによるサイトカイン<sup>8)</sup>の過剰産生が考えられ、また、基礎に免疫不全を有する際のVAHSなどでは細菌やウイルスの刺激に生体の免疫能がうまく適応しない結果として、高サイトカイン血症の状態に陥ると考えられる<sup>2)</sup>。HPSも免疫不全を惹起するが<sup>7)</sup>、リンパ腫や白血病もそれ自体が免疫不全を惹起し得る疾患であり、その経過中ウイルス感染などを契機にHPSを引き起こす可能性が十分ある。

サイトカインのうち、活性化Tリンパ球由来と考えられるIFN- $\gamma$ <sup>9)10)</sup>、インターロイキン6(interleukin-6: IL-6)<sup>9)</sup>、血清可溶性IL-2受容体(interleukin-2 receptor, IL-2R)の高値<sup>9)10)</sup>、および腫瘍壊死因子(tumor necrosis

factor, TNF)の高値<sup>5)11)</sup>などが報告されている。IFN- $\gamma$ はそれ自身、発熱惹起物質であると同時に、造血能抑制により汎血球減少を惹起するほか、マクロファージの活性化能を有する。TNFは衰弱、臓器不全、ショックを引き起こす。インターロイキン-2(interleukin-2: IL-2)の作用にも発熱、悪寒、貧血、血小板減少、capillary leak syndrome(血圧低下、浮腫、腎不全)、易菌血症などがある。また、一般に血清IL-2Rが高値を示す疾患としては、成人T細胞性白血病、有毛状細胞性白血病(hairy cell leukemia)、CD4+陽性慢性リンパ性白血病などが知られており、これらを考慮すると、HPSはTリンパ球の増殖性疾患の一つとして捕える必要がある<sup>12)</sup>。これらサイトカインやプロスタグランジンE<sub>2</sub>(TNFによりその産生が促進され、種々の免疫抑制作用がある)の種々の作用が相まってHPSの病態を生じていると考えられる。また、HPSの主病態の1つであり、IL-1やTNFを中心としたサイトカインにより引き起こされると考えられる凝固・線溶異常も考慮すると、HPSの病態はサイトカイン誘起性DIC/多臓器不全という新しい病理機序に基づいており、T細胞系の活性化とマクロファージの活性化がその中核を成している<sup>7)</sup>。

検査所見としては、①汎血球減少、②高フェリチン血症、③凝固・線溶異常、④トランスアミナーゼ高値、⑤血中サイトカイン高値(IFN- $\gamma$ 、IL-2ほか)、⑥末梢血リンパ球サブセットCD4/CD8比が高値(>2.0)、⑦高脂血症、低コレステロール血症などが挙げられる<sup>17)</sup>。このうち、血清フェリチン値はHPSの病態を著明に反映する

ため<sup>14)15)</sup>, 今日ではほぼルーチンにマーカーとして利用されている。高フェリチン血症は、HPSの病態を引き起こしている高サイトカイン血症を、サイトカインを直接測定せずとも如実に反映するところに意義がある。これは、現象として捕えられているに過ぎず、高フェリチン血症が起こる明確な機序はまだ解明されていない。一般に、血清中のフェリチンは体内の貯蔵鉄量を反映し、細網内皮系組織の細胞により産生・分泌されると考えられている<sup>16)</sup>。HPSで増加している血清フェリチンは等電点などの性状の違いにより正常人血清中のそれとは違い、腫瘍増殖している組織球のフェリチン産生亢進が主と考えられている<sup>15)17)</sup>が、未だ推論の域を出ていない。また、病因としては、近年VAHSやLAHS合併リンパ腫とEBウイルスの密接な関連が示唆されている<sup>1)</sup>が、本2症例においては血清のEBウイルス抗体価は既感染者のパターンを示しており、両者の関連は不明である。

症例1は、眼局所の所見は眼窩蜂窩織炎を最も疑わせるものであったが、外来初診時、結膜浮腫、眼瞼腫脹など、眼局所所見の強い割には発熱、悪寒などの全身症状を伴わず、白血球が3,400と低下していたことが、典型的な眼窩蜂窩織炎との相違点であった。また、感染によると考えていた後期の発熱は、実は腫瘍熱であった。また、野兎との接触歴があり、野兎病の眼リンパ節型を疑い、野兎病の血清診断(血清凝集反応)で陽性であったことも診断を遅らせた。野兎病の初発症状は、悪寒、戦慄、関節痛、筋肉痛、全身倦怠感などで39~40度の発熱を伴う。発熱と前後して所属リンパ節が腫脹し、早期に膿瘍化し、圧痛が著明である。眼リンパ節型は強い結膜炎症状を呈し、多発性小膿瘍、潰瘍、眼瞼浮腫、流涙とともに耳前、頸部リンパ節が腫脹するもので、野兎病の約5%にみられるとされる<sup>18)</sup>。また、野兎病においては、白血球増加は全例にみられるとされるが、白血球の増加していない症例の報告<sup>19)</sup>もあったため、本症例もこれで確定診断がついたものと思われたが、抗生剤に反応せず、野兎病は否定された。

症例2は、他院で初めに眼窩蜂窩織炎、次に眼窩偽腫瘍を疑われ、ステロイドの投与を受けている。眼窩偽腫瘍もステロイドに反応するが、本症例の場合、抗炎症作用の他、ステロイドの抗腫瘍作用に反応したものである。過去にも今回の2症例に類似した報告があり、初診時、疼痛を伴う眼瞼腫脹、結膜浮腫を認め、2週間後には眼瞼皮膚の壊死を伴い、生検によって悪性リンパ腫の診断がついたが、全身検索前に容体急変により死亡している<sup>20)</sup>。この症例に骨髄穿刺を施行したならば、血球貪食像を伴っていたのではないかとと思われる。

また、眼球突出で初発し、高熱、高度の肝機能障害、肝脾腫、出血傾向の出現、全身症状の極度の悪化を伴ったが、眼窩の試験切除でWeber-Christian病と診断された1例の報告<sup>21)</sup>がある。臨床所見上は症例1に酷似している。HPSはWeber-Christian病および他の疾患と臨床症

状、検査所見とも酷似しており、鑑別診断上留意する必要がある<sup>7)</sup>。

眼窩悪性リンパ腫の主訴として眼瞼腫脹は多い<sup>22)23)</sup>。眼窩悪性リンパ腫の5年生存率が58%との報告<sup>20)</sup>があるが、LAHS診断時からの50%生存期間は1か月未満と非常に予後不良である<sup>1)</sup>。また、LAHS合併リンパ腫の原発部位は一般の非ホジキンリンパ腫と全く異なり、そのほとんどが節外性である<sup>1)</sup>。また、腫瘍細胞が骨髄、肝脾主体の浸潤を示し、原発臓器の特定が困難な症例も多い<sup>1)</sup>。前述したように、HPSはサイトカインの測定値などからTリンパ球の増殖性疾患の一つとして捕えられる必要がある<sup>12)</sup>、LAHSもほとんどがT細胞型である。悪性リンパ腫でもT細胞性ではB細胞性よりも予後不良なことは周知の事実である。眼窩悪性リンパ腫は多くがB細胞性であり比較的予後が良いが<sup>22)24)</sup>、今回の2例はT細胞性であり、予後も不良であった。また、本2例は、ぶどう膜炎様症状も眼底異常所見も伴わず、眼・中枢神経系悪性リンパ腫<sup>25)</sup>とも異なる。眼窩悪性リンパ腫7例の検討において、死亡例3例とも初診時にぶどう膜炎を合併していた報告<sup>26)</sup>もあるが、これらにおいては血清フェリチンの上昇はなく、本症例とは異なる。本2例の急激な経過から、血球貪食症候群を伴う眼窩悪性リンパ腫は、悪性リンパ腫の中でも異なった疾患単位として捕えてもよいように思われる。前述したように血清フェリチンは、HPSの診断、病勢のマーカーとしての有用性がほぼ確立されており<sup>14)15)</sup>、IFN- $\gamma$ 、IL-2Rも病勢を反映するとの報告<sup>9)10)</sup>が出ている。上記のような所見を伴う症例にはLAHSも疑い、まず最も簡便な血清フェリチンを測定してみる必要がある。異常高値を示したならば、内科への相談が必要である。また、LAHSの90%以上の症例で汎血球減少症、血液凝固異常、トランスアミナーゼの上昇を呈したとの報告<sup>1)</sup>があり、これらも診断の一助になると思われる。生検組織像においては炎症所見が主体であり、慎重な判定が必要となる。症例2は生検が確定診断となったが、生検組織からは、当初は偽腫瘍が強く疑われた。症例1は初診時から悪性疾患を疑いながらも生検は施行しなかった。症例2と異なり眼瞼腫脹はびまん性で、明確な腫瘤を認めず、生検を施行しにくい状態であり、剖検未施行のため、今となつては必ずしも眼瞼に腫瘍細胞があったとはいいい切れぬ。しかし、侵襲の少ない内科的検査によって診断困難な場合には、迷わず生検に踏みきることが本疾患の診断を早め、予後改善につながると思われる。

本論文の要旨は第49回日本臨床眼科学会総会で発表した。

#### 文 献

- 1) 中蜂明彦, 三浦 亮: 成人リンパ球関連血球貪食症候群 lymphoma-associated hemophagocytic syndrome. 臨床血液 35: 837-845, 1994.
- 2) 今宿晋作: 血球貪食症候群(Hemophagocytic syndrome, HPS). 日小血会誌 5: 349-360, 1991.



- 3) **Kadin ME, Kamoun M, Lamberg J**: Erythrophagocytic T  $\gamma$  lymphoma; A clinicopathologic entity resembling malignant histiocytosis. *N Engl J Med* 304: 648-653, 1981.
- 4) **Jaffe ES, Costa J, Fauci AS, Cossman J, Tsokos M**: Malignant lymphoma and erythrophagocytosis simulating malignant histiocytosis. *Am J Med* 75: 741-749, 1983.
- 5) **Isaacson P, Wright DH, Jones DB**: Malignant lymphoma of true histiocytic (monocyte/macrophage) origin. *Cancer* 51: 80-91, 1983.
- 6) **Kamesaki H, Koya M, Miwa H, Kita K, Doi S, Tatsumi E, et al**: Malignant histiocytosis with rearrangement of the heavy chain gene and evidence of monocyto-macrophage lineage. *Cancer* 62: 1306-1309, 1988.
- 7) 今宿晋作: Hemophagocytosis をきたす疾患群の病態. *血液・腫瘍科* 24: 213-222, 1992.
- 8) **Peuchmaur M, Emile D, Crevon MC, Brousse N, Gaulard P, D'Agay MF, et al**: Interleukin-2 and interferon-gamma production in follicular lymphomas. *Am J Clin Pathol* 95: 55-62, 1991.
- 9) **Fujiwara F, Hibi S, Imashuku S**: Hypercytokinemia in hemophagocytic syndrome. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 15: 92-98, 1993.
- 10) **Ohga S, Matsuzaki A, Nishizaki M, Nagashima T, Kai T, Suda M, et al**: Inflammatory cytokines in virus-associated hemophagocytic syndrome, interferon-gamma as a sensitive indicator of disease activity. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 15: 291-298, 1993.
- 11) **Ishii E, Ohga S, Aoki T, Yamada S, Sako M, Tasaka H, et al**: Prognosis of children with virus-associated hemophagocytic syndrome and malignant histiocytosis, correlation with levels of serum interleukin-1 and tumor necrosis factor. *Acta Hematol* 85: 93-99, 1991.
- 12) 今宿晋作: 小児にみられる悪性組織球症およびその類縁疾患の臨床. *日網会誌* 30: 293-300, 1990.
- 13) **新名主宏一, 丸山征郎, 納光弘**: Mononuclear phagocyte system 増殖性疾患における凝固・線溶異常—Hemophagocytic histiocytic syndrome を中心に. *日網会誌* 31: 355-371, 1991.
- 14) **Esumi N, Ikushima S, Todo S, Imasuku S**: Hyperferritinemia in malignant histiocytosis and virus associated hemophagocytic syndrome. *N Engl J Med* 316: 346-347, 1987.
- 15) **Esumi N, Ikushima S, Hibi S, Todo S, Imashuku S**: High serum ferritin level as a marker of malignant histiocytosis and virus-associated hemophagocytic syndrome. *Cancer* 61: 2071-2076, 1988.
- 16) **Jakobs A, Worwood M**: Ferritin in serum: Clinical and biological applications. *N Engl J Med* 292: 951-956, 1975.
- 17) 宮澤啓介, 塩田真美, 高桑良夫: 悪性組織球症例における高フェリチン血症の機序. *日血会誌* 53: 575-581, 1990.
- 18) **上野龍夫**: 野兔病. *日本臨床* 43(春季臨時増刊号): 533-535, 1985.
- 19) **岡部俊一, 豊嶋俊光, 菅谷 彪**: マダニによる野兔病. *臨床皮膚科* 35: 1155-1160, 1981.
- 20) **古川晶子, 田代久美子, 日出英子, 荻原正博**: 眼窩蜂窩織炎様の症状を呈した眼窩悪性リンパ腫の1例. *眼臨* 86: 1567, 1992.
- 21) **荻原正博, 松山智昭, 宮本和久, 永江康信, 中川雅史, 麦谷順子, 他**: 眼球突出で初発した Weber-Christian 病の1例. *臨眼* 46: 1235-1239, 1992.
- 22) **大西克尚**: 眼窩悪性リンパ腫の診断と治療. *あたらしい眼科* 8: 35-40, 1991.
- 23) **平野洋子, 櫻木章三**: 秋田大学眼科における悪性リンパ腫症例の観察. *眼紀* 36: 1408-1413, 1985.
- 24) **古嶋 尚, 小野ひろみ, 中塚和夫, 中山俊之**: 治療効果が認められたにもかかわらず片眼失明した両側眼窩悪性リンパ腫の1例. *臨眼* 47: 424-425, 1993.
- 25) **神園純一, 松橋正和, 気賀沢一輝, 小沢博子, 三方淳男, 秋山健一**: 後部ぶどう膜炎を初発症状とする眼・中枢神経系悪性リンパ腫の4例. *臨眼* 40: 455-460, 1985.
- 26) **高橋康子, 前田修司, 中村秀世, 中野美奈, 坂田 優**: 眼窩悪性リンパ腫の7例. *眼紀* 43: 1263-1270, 1992.