

網脈絡膜病変を呈さない転移性虹彩悪性リンパ腫(natural killer 細胞型)の 1 例

中西 頼子¹⁾, 宮本 和明¹⁾, 菊地 雅史¹⁾, 近藤 武久¹⁾
高橋 隆幸²⁾, 藤井 公男³⁾, 大郷 典子³⁾, 埴岡 啓介⁴⁾, 白根 博文⁴⁾

¹⁾神戸市立中央市民病院眼科, ²⁾神戸市立中央市民病院免疫血液内科

³⁾神戸市立中央市民病院皮膚科, ⁴⁾神戸市立中央市民病院臨床病理科

要 約

背 景：眼内悪性リンパ腫は比較的稀な疾患で，前眼部症状のみを呈することは極めて稀である。

症 例：左眼の霧視を主訴とした 38 歳，男性。既往に鼻腔悪性リンパ腫があり，完全寛解を得ていた。初診時両眼とも中間透光体，眼底は正常であったが，左眼に虹彩炎様症状がみられた。初期には局所のステロイド療法に反応していたが，次第にステロイドに抵抗性を示すようになり，ついに虹彩腫瘤を生じた。超音波生体顕微鏡検査で虹彩の全体的な腫脹と複雑に隆起した異常な形態がとらえられた。生検により悪性リンパ腫と診断され，放射線療法を開始したところ，虹彩炎様症状，虹彩

腫瘤とも速やかに消失した。後に生じた皮膚病変と虹彩生検試料の免疫組織化学の結果から，本リンパ腫の最終病理診断は natural killer 細胞型であった。

結 論：本症例は脈絡膜病変を呈さずに虹彩に転移した悪性リンパ腫であった。ステロイドに抵抗する虹彩炎の原因として悪性腫瘍も念頭におく必要がある。(日眼会誌 107 : 273—278, 2003)

キーワード：悪性リンパ腫，虹彩炎，虹彩腫瘤，Natural killer 細胞型，超音波生体顕微鏡

Natural Killer-cell Lymphoma of the Iris with a Normal Fundus

Yoriko Nakanishi¹⁾, Kazuaki Miyamoto¹⁾, Masashi Kikuchi¹⁾, Takehisa Kondo¹⁾
Takayuki Takahashi²⁾, Kimio Fujii³⁾, Noriko Ogo³⁾
Keisuke Hanioka⁴⁾ and Hirofumi Shirane⁴⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Kobe City General Hospital

²⁾Department of Hematology and Immunology, Kobe City General Hospital

³⁾Department of Dermatology, Kobe City General Hospital

⁴⁾Department of Pathology, Kobe City General Hospital

Abstract

Background : Intraocular lymphoma is a relatively uncommon malignancy, rarely presenting with exclusively anterior segment findings in a normal fundus.

Case : A 38-year-old male, previously diagnosed with nasal lymphoma, currently in complete remission after chemotherapy and radiotherapy, presented with blurring of vision in his left eye, which initially responded to local steroid therapy. However, the patient developed resistance to steroid therapy and developed nodular masses in the left iris. Ultrasound biomicroscopy revealed diffuse thickenings leading to a complex and uneven shape of the left iris. An iris biopsy was done which led to the diagnosis of natural killer (NK) -cell lymphoma. Ra-

diation therapy was instituted which led to rapid resolution of both the nodular masses and iritis.

Conclusion : This is a case of malignant lymphoma presenting as metastasis to the iris without involvement of the chorioretinal tissues. When encountering a patient with iritis resistant to the steroid therapy, clinical ophthalmologists should consider metastatic malignancy in the differential diagnosis.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 107 : 273—278, 2003)

Key words : Iritis, Iris tumor, Malignant lymphoma, Natural killer-cell, Ultrasound biomicroscope

別刷請求先：650-0046 神戸市中央区港島中町 4—6 神戸市立中央市民病院眼科 中西 頼子
(平成 14 年 3 月 8 日受付，平成 14 年 9 月 24 日改訂受理)

Reprint requests to : Yoriko Nakanishi, M. D. Department of Ophthalmology, Kobe City General Hospital, 4-6 Minatojima-nakamachi, Chuo-ku, Kobe 650-0046, Japan

(Received March 8, 2002 and accepted in revised form September 24, 2002)

I 緒 言

眼内悪性リンパ腫の典型的な臨床所見は、腫瘍細胞の網脈絡膜浸潤による硝子体混濁、網膜血管周囲炎、滲出性網脈絡膜炎、網膜色素上皮剝離などの後眼部症状が主で、前眼部を冒すことはあっても後眼部症状の二次的なものであることが多く、前眼部症状のみを呈することは稀である^{1)~7)}。今回、著者らは既往に鼻腔悪性リンパ腫を有し、その治療中に脈絡膜病変を呈することなく虹彩腫瘍を生じた転移性虹彩悪性リンパ腫の1例を経験したので報告する。

II 症 例

症 例：38歳，男性。

初 診：2000年8月21日。

主 訴：左眼霧視。

既往歴：2000年5月から両側鼻閉感あり，同年7月近医耳鼻科で両側鼻腔底の悪性リンパ腫と診断され，全身化学療法(CHOP：塩酸ドキシソルビシン，硫酸ビンクリスチン，シクロフォスファミド，コハク酸プレドニゾロン)を受け，当科初診時には完全寛解が得られていた。

現病歴：2000年8月20日，左眼の霧視を自覚し，当科を受診した。

初診時所見：視力は右眼0.04(1.0×S-9.0D)，左眼0.03(0.9×S-9.0D)，眼圧は右眼12mmHg，左眼24mmHg，眼位異常や眼球運動障害，眼球の突出はなかった。右眼は前眼部，中間透光体，眼底に異常はなかった。左眼には結膜充血があり，角膜後面沈着物と前房内細胞(2+)，フレア(2+)がみられた。中間透光体および眼底に検眼鏡的異常所見はなかった。隅角は広く，5時と11時の方向の虹彩根部に白色塊が付着している。他は癒着や結節などはなかった。Bモードエコー上も網膜および脈絡膜に腫瘍性病変はなかった。

全身所見：血液一般検査，血液生化学検査上異常はな

かった。

臨床経過：以上から悪性リンパ腫の虹彩浸潤を疑い，前房水採取などを行いたかったが患者から了解が得られないため，確定診断がつかないまま注意深く経過観察した。同時に免疫血液内科で行われていた鼻腔悪性リンパ腫に対する地固め療法(CHOP 9/14, 10/6, 10/26, 11/26, 計4クール施行)と放射線療法(2 Gy×15回, 計30 Gy)で両側鼻腔底の悪性リンパ腫は完全寛解を維持した。画像診断学的にも両側鼻腔底の腫瘍は消退し，ガリウムシンチグラフィで異常取り込みはなかった。表在リンパ節腫大もみられなかった。当科ではリン酸ベタメタゾンとミドリンP[®]による点眼治療を行った。眼圧は再診時には正常範囲内に下がっており，その後も無治療で経過観察したが常に正常範囲内であった。途中虹彩炎が増悪した時はリン酸デキサメタゾンの結膜下注射を行い，これにより視力・炎症症状は改善した。虹彩炎は増悪寛解を繰り返していたが，徐々にステロイドの結膜下注射を行っても症状の改善がみられなくなり(図1)，初診時から第100日目，左眼の虹彩に隆起性病変を呈した(図2)。超音波生体顕微鏡(以下，UBM)による観察では左眼虹彩は全体に腫脹し，複雑に隆起した異常な形態と粗雑で深部に行くほど減衰する内部エコーを呈しており，悪性リンパ腫の腫瘍細胞がびまん性に虹彩に浸潤していることを強く疑わせる所見であった(図3, 4)。この時点で悪性リンパ腫の虹彩転移と判断し，また患者からの了解が得られたので虹彩生検を行った。

切除虹彩の病理組織像生検では，核/細胞質比(N/C比)の大きい異形リンパ球がみられ，メラノーマとの鑑別のために行ったS-100染色は陰性で，その結果虹彩悪性リンパ腫と判断された。組織学的には腫瘍細胞は血管に集積する様相を呈しており，angiocentric lymphomaを強く疑わせるものであった(図5)。免疫組織学的検索の結果はL26染色(汎B細胞系表面マーカー)には陰性を呈し(図6)，LCA染色(汎リンパ球系表面マーカー)

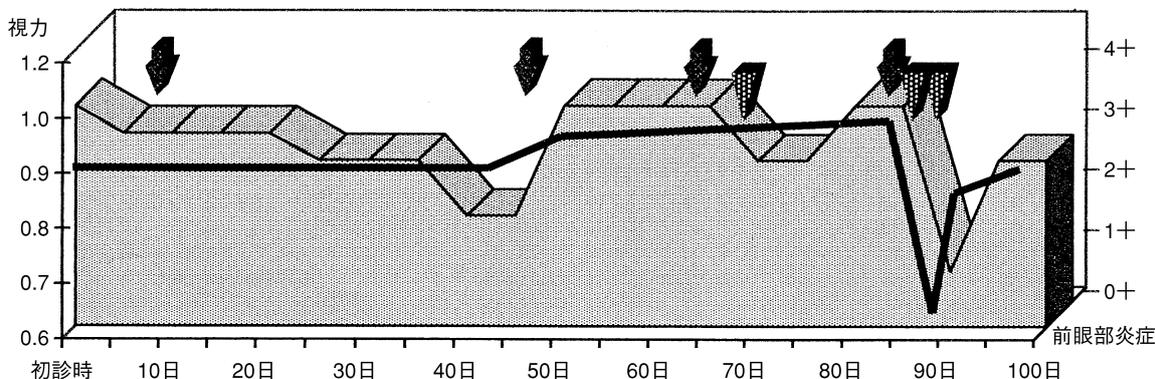


図1 初診時から急性増悪するまでの臨床経過(前眼部炎症)。

一時的に視力の低下や前房内細胞の増加がみられたが，その都度行われていたステロイドの結膜下注射によって回復がみられていた。図中，折れ線は視力を，矢印は全身化学療法を，矢じりはステロイドの結膜下注射を示す。

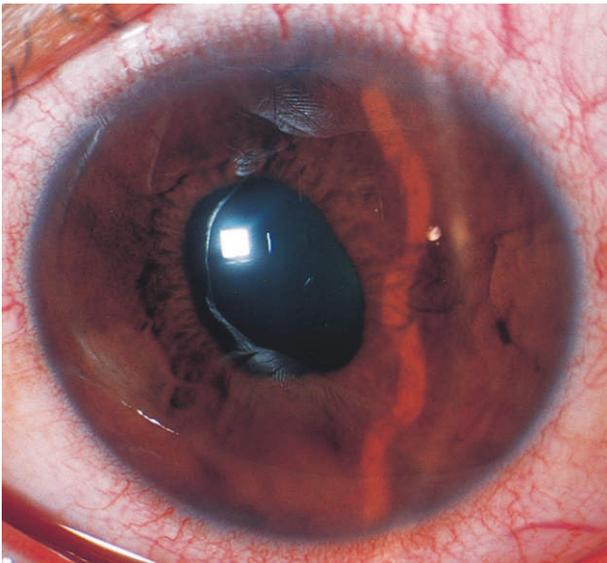


図 2 急性増悪時の前眼部細隙顕微鏡写真。全周性に虹彩の膨隆がみられる。右は虹彩生検後であるが、11 時の部位の虹彩欠損も判然としない。

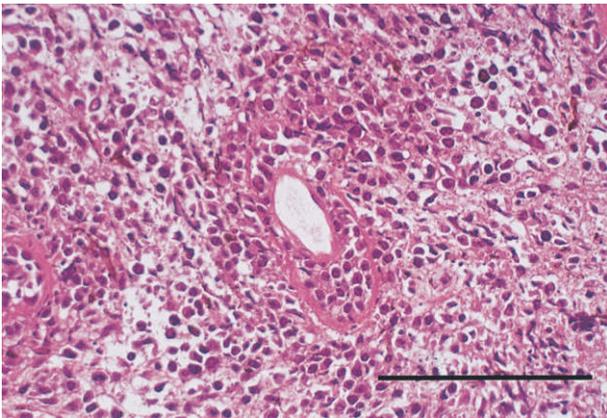


図 5 虹彩切除片のヘマトキシ・エオジン(以下, HE)染色。

核細胞質比(N/C比)の大きい異型細胞のびまん性に虹彩浸潤している。腫瘍細胞が血管壁に集積する、angiocentric lymphoma を疑わせる組織像を呈している。バーは 40 μ m

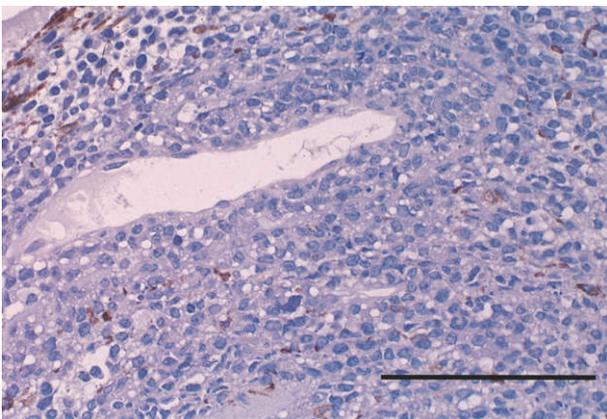


図 6 虹彩組織片の L26 染色。陽性に染色された細胞はみられない。バーは 40 μ m

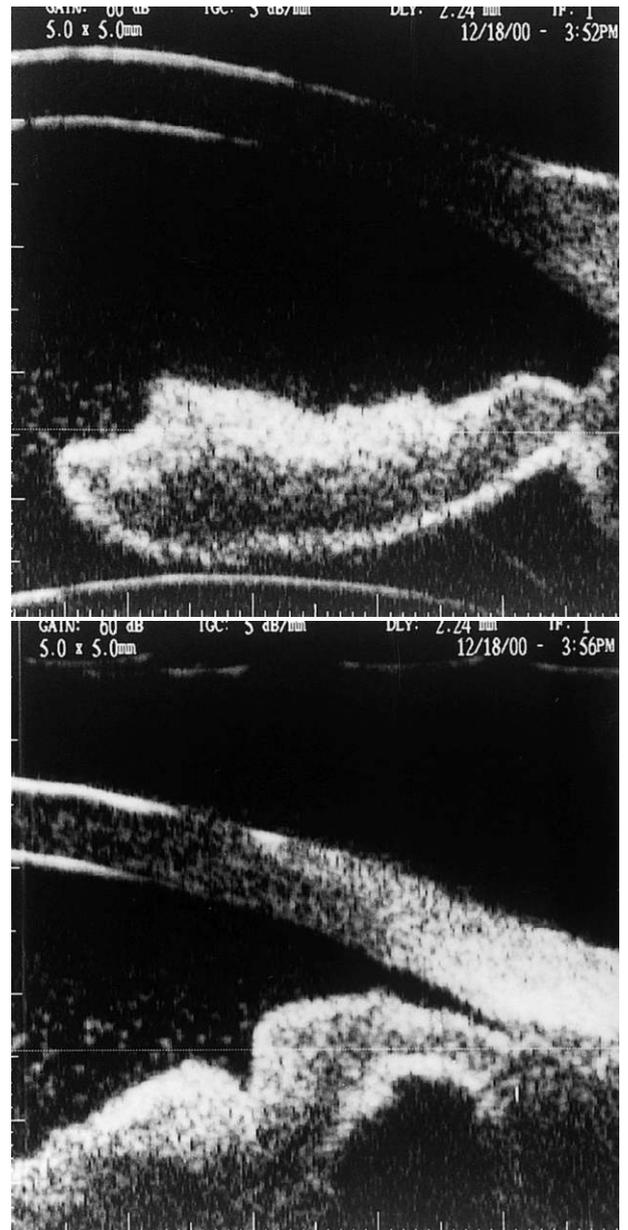


図 3, 4 急性増悪時の超音波細隙顕微鏡(以下, UBM)所見。

虹彩は肥厚し複雑に隆起している。また、内部エコーは粗雑で深部に行くに従い減衰しており、内部の質的異常がよくわかる。びまん性に悪性リンパ腫細胞が浸潤していることを強く疑わせる所見である。炎症の程度に反して虹彩後癒着はみられない。

には陽性を呈し(図 7), T/natural killer(NK)細胞型が疑われた。また NK 細胞型を疑い, Epstein-Barr(EB)ウイルスに対する検索がなされ、血清学的にウイルスの再活性化がみられた(表 1)。

直ちに、左全眼球を照射野に含んだ放射線療法(2 Gy \times 20 回, 計 40 Gy)を開始したところ、虹彩炎様の症状、虹彩の隆起性病変とも速やかに消退し、UBM による観察でも正常化した虹彩が確認された(図 8, 9)。さらに、レジメを変えた化学療法(エトポシド, シタラビン,

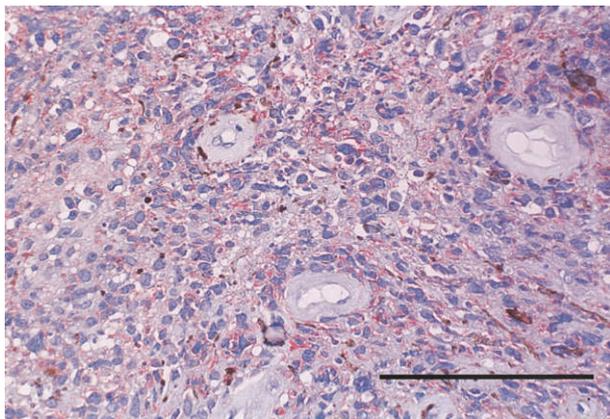


図 7 虹彩組織片の LCA 染色。
陽性に染色されている。バーは 40 μm

表 1 Epstein-Barr ウイルス (EBV)
に対する検索

	抗体価
EBV 抗 VCA IgG 抗体	320 倍
EBV 抗 EADR IgG 抗体	40 倍
EBV 抗 EBNA 抗体	160 倍

EADR: 早期抗原 VCA: ウイルスカプシ
ド抗原 EBNA: EB ウイルス特異核抗原

コハク酸メチルプレドニゾロン)が追加された。

経過中、右大腿部に皮下腫瘤を触れるようになり、その生検材料のフローサイトメトリーによる表面マーカー検索の結果、CD 56 に 96% 陽性を示した(図 10, 表 1)。初発が鼻腔であったこと、初発巣に出血・壊死が多かったこと(図 11)、CD 56 陽性、血液検査で EB ウイルスの再活性化がみられたことから、一連の腫瘍は鼻腔原発悪性リンパ腫 NK 細胞型と結論付けられた。さらに、CD 56 に関して生検された虹彩切片を CD 56 で染色したところ、陽性所見が得られたため(図 12)、虹彩のリンパ腫も NK 細胞型と判明した。NK 細胞型の悪性リンパ腫は一般的に aggressive であり、また本症例は Ann Arbor 分類によると臨床病期が stage IV であることから、末梢血幹細胞移植を併用した超強力化学療法を追加し、患者は現在も生存中であり、虹彩炎も再発していない。

III 考 按

眼内悪性リンパ腫は比較的稀な疾患であり、浸潤する部位によって種々の眼症状を呈する^{1)~5)}。その特徴として、中枢神経を含む眼原発の悪性リンパ腫の場合は視神経や網膜に病変を来すことが多く、一方、全身の悪性リンパ腫の一病変としての眼病変はぶどう膜炎を呈することが多い^{6)~8)}。しかし、腫瘍がぶどう膜炎を惹き起こした症例報告の中で虹彩に局限した炎症や腫瘤を呈したと



図 8 放射線療法後の前眼部の UBM 写真。
虹彩は平坦化しており、放射線照射前はみられなかった生検時の虹彩欠損の部分もよくわかる。

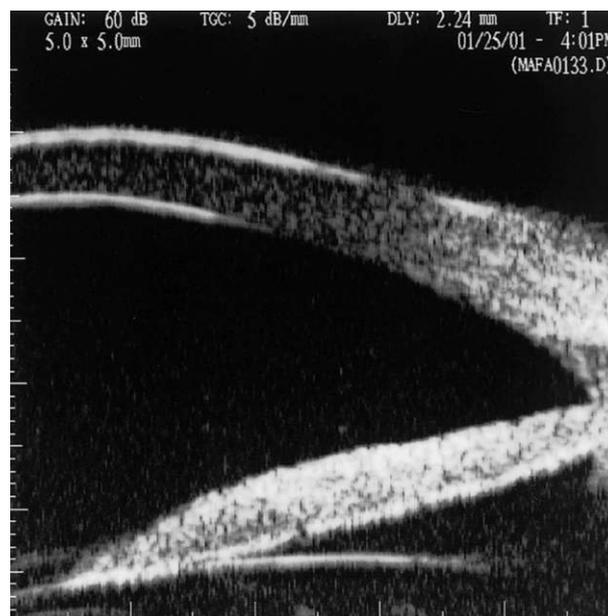


図 9 放射線照射後の虹彩の UBM 写真。
虹彩は全く正常化している。

いう報告例は非常に少なく、その細胞起源がわかっているものは我々の調べ得た限りでは 7 例しかない(表 3)^{8)~13)}。さらに、本症例の組織診断は NK 細胞型であったが、虹彩に転移した悪性リンパ腫が NK 細胞型であると確定診断された報告は、我々の調べ得る限り、国内外に存在しない。本症例は極めて貴重な症例であると考えられる。

以前に報告された症例と自験例を併せて虹彩悪性リンパ腫の特徴を考察すると、①本症例は最終病理診断は NK 細胞型であり、一般的な悪性リンパ腫の考え方では

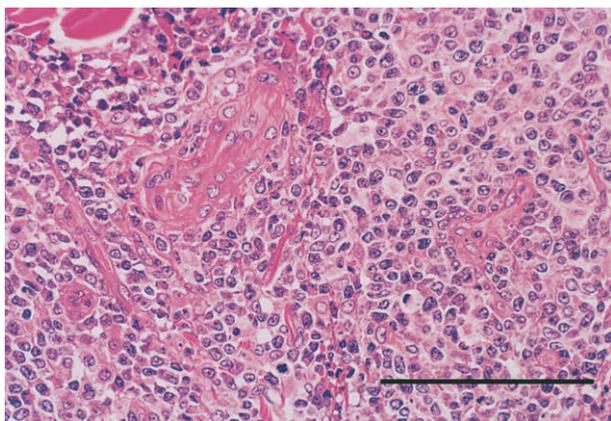


図 10 大腿部皮膚生検の HE 染色.

Angiocentric lymphoma の形態を呈している。フローサイトメトリーの結果 CD 56 に 96% 陽性であった。バーは 40 μm

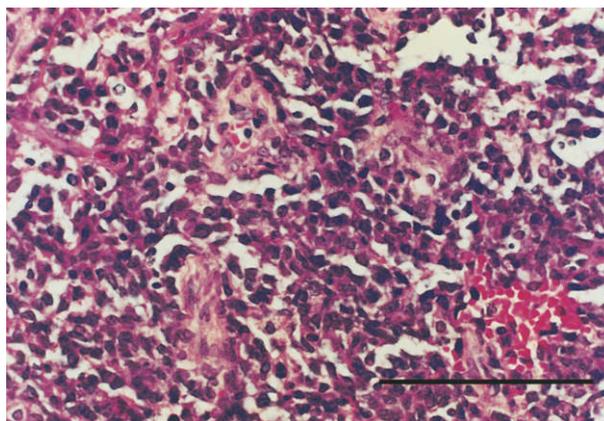


図 11 初発の鼻腔粘膜生検の HE 染色.

鼻腔は出血・壊死巣が多かった。機械的ダメージが強くなりわかりにくいだが、少なくとも angiocentric lymphoma を疑わせる所見はなかった。バーは 40 μm

表 2 皮下腫瘍生検のフローサイトメトリーの結果

項目	陽性率(%)	項目	陽性率(%)
CD 3	9	CD 10	0
CD 19	5	CD 25	2
CD 4	5	CD 57	4
CD 8	4	CD 34	4
CD 13	15	CD 14	4
CD 7	4	HLA-DR	92
CD 33	8	CD 2	5
CD 16	23	CD 5	3
CD 56	96	κ	1
CD 20	1	λ	2

CD：細胞表面形質 HLA-DR：ヒトリンパ球抗原 DR

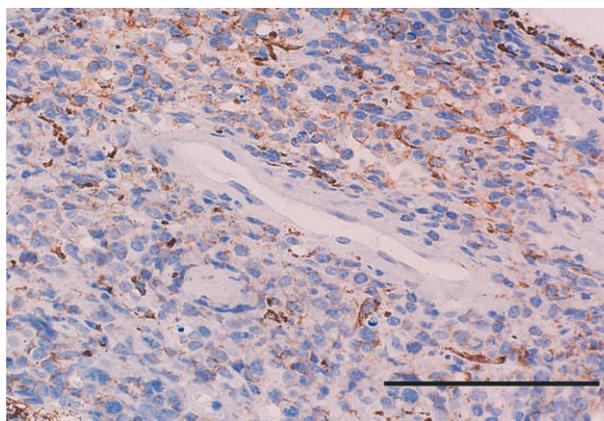


図 12 虹彩組織片の CD 56 染色.

陽性に染色されている。バーは 40 μm

表 3 虹彩リンパ腫の報告例

症例	患者 (年齢/性別/罹患眼)	細胞型	ステロイド への反応	報告者(著者/年/掲載雑誌)
1	45 歳, 男性 左眼	Peripheral T-cell	有効	Saga T et al/1984/Arch Ophthalmol
2	28 歳, 男性 右眼	Peripheral T-cell	有効	Saga T et al/1984/Arch Ophthalmol
3	37 歳, 女性 右眼	B-cell	無効	Corriveau C et al/1986/Can J Ophthalmol
4	54 歳, 女性 右眼	T-cell	無効	Goldey SH et al/1989/Arch Ophthalmol
5	51 歳, 女性 左眼	T-cell	使用せず	Jensen OA et al/1994/Graefes Arch Ophthalmol
6	25 歳, 女性 左眼	Large B-cell	使用せず	Hykin PG et al/1996/Br J Ophthalmol
7	68 歳, 女性 左眼	Diffuse Large B-cell	無効	小坂祥子他/1994/眼科

特殊なリンパ腫の範疇に入るが、全体として虹彩リンパ腫に T 細胞系が多いこと、② 他病変としては皮膚に病変を持つことが多い、③ 全身は寛解期に入っていたこと、④ 初期のみステロイドが有効であったことがあげられる。

①、②に関しては、鼻腔・副鼻腔に元来 T 細胞系の悪性リンパ腫が多く、そこからの直接浸潤が多いため、また発生的な要因により、虹彩は皮膚・粘膜系の組織

であり、T 細胞がそれに対して親和性を持つためではないかと考えられる。いずれにせよ、まだ症例数も極めて少なく、さらなる検討が必要な点である。③に関しては虹彩がその解剖学的な理由から全身化学療法が施行されてもその薬剤が到達しにくい点、また、放射線療法が施行されていたとしてもほとんどの場合眼球を照射野から保護して照射されるため、腫瘍細胞が残存・増殖しやすい点と考えられる。④については一般的なぶどう

う膜炎と腫瘍が惹き起こすぶどう膜炎の鑑別点としてステロイドの有効性が提唱されているが、特に初期にはステロイドが有効であることもあり、悪性腫瘍も念頭において注意深く観察することが必要であると思われる⁶⁾¹⁰⁾。自験例でも初期はステロイドに反応していたが、このステロイドの作用機序は腫瘍細胞による血液・房水柵の破綻による前房内への淡白の透過性亢進のための細胞やフレアの出現を抑制したためであろう。ただし、リンパ腫細胞に対して殺細胞的に作用した可能性も否定できない。

また、本症例ではUBMによる観察を行ったが、虹彩悪性リンパ腫のUBM像を呈示した報告としては、国内外を通じて初めてのものである。UBMでは形態的な異常だけでなく、虹彩内部の質的異常まで観察することができ、虹彩悪性リンパ腫の診断・治療効果の判定に大変有用であった。

悪性リンパ腫の中の特異な病型として、angiocentric lymphoma という疾患概念がある¹⁵⁾。これは、多くはT細胞系、一部がNK細胞系に属し、予後不良例が多く独特の臨床像を呈する。今回の虹彩生検のヘマトキシリン・エオジン染色(以下、HE染色)は、この病型を疑わせる腫瘍細胞が血管周囲に浸潤している像を呈している。本症例は、初発部位である鼻腔の生検結果は出血・壊死巣が多く、また、機械的ダメージが強く診断困難であったが、angiocentric lymphomaの確定診断はつかなかった。最終的には後の皮膚生検のフローサイトメトリーの結果からCD56陽性が判明し、虹彩の生検試料もCD56陽性所見を示したことから、NK細胞型の悪性リンパ腫と結論付けられた。

NK細胞は、その表面の接着性によるのもかまたは多剤耐性を呈するその性質ゆえか化学療法には抵抗性である¹⁶⁾。しかし、放射線療法が比較的効果的といわれており、本症例でも放射線療法施行し速やかに虹彩の腫瘍は消失した。以後、虹彩炎の再発もみられていない。

文 献

- 坂本泰二, 猪俣 猛, 他: 眼科学大系 8B 眼腫瘍. 中山書店, 東京, 108—111, 1994.
- 荻野晴義, 吉原 睦, 斎藤紀子, 加島陽二, 石川 弘: 過去 16 年間における眼科腫瘍 94 例の検討. 臨眼 54: 923—928, 2000.
- 大西克尚, 石橋達朗, 坂本泰二: 眼窩悪性リンパ腫 14 症例の臨床的研究. 臨眼 45: 1615—1618, 1991.
- 塚原康友, 森野以知朗, 山本 節: 神戸大学眼科 10 年間における眼窩腫瘍 101 例の検討. 臨眼 42: 844—845, 1988.
- Lazzarino M, Morra E, Rosso R, Brusamolino E, Pagnucco G, Castello A, et al: Clinicopathologic and immunologic characteristics of non-Hodgkin's lymphomas presenting in the orbit. Cancer 55: 1907—1912, 1985.
- 鈴木参郎助: 造血器腫瘍と眼. 眼科 42: 159—165, 2000.
- 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・中枢神経系原発悪性リンパ腫の 4 例. 臨眼 40: 455—460, 1986.
- Goldey SH, Stern GA, Oblon DJ, Mendelhall NP, Smith LJ, Duque RE: Immunophenotypic characterization of an unusual T-cell lymphoma presenting as anterior uveitis. Arch Ophthalmol 107: 1349—1353, 1989.
- Jensen OA, Kiss K, Johansen S: Intraocular T-cell lymphoma mimicking a ring melanoma. First manifestation of systemic disease. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 232: 148—152, 1994.
- Saga T, Ohno S, Matsuda H, Ogasawara M, Kikuchi K: Ocular involvement by a peripheral T-cell lymphoma. Arch Ophthalmol 102: 399—402, 1984.
- Hykin PG, Shields JA, Shields CL, Ehya H, Siderides E: Recurrent systemic B cell lymphoma of the iris. Br J Ophthalmol 80: 929, 1996.
- Corriveau C, Easterbrook M, Payne D: Lymphoma simulating uveitis. Can J Ophthalmol 21: 144—149, 1986.
- 小阪祥子, 小竹 聡, 笹本洋一, 田川義継, 松田英彦, 有賀浩子, 他: 虹彩悪性リンパ腫の 1 例. 眼科 36: 1427—1430, 1994.
- Weisenthal R, Frayer WC, Nichols CW, Eagle RC: Bilateral ocular disease as initial presentation of malignant lymphoma. Br J Ophthalmol 72: 248—252, 1988.
- 森 茂郎: Angiocentric lymphoma. 病理と臨床 12: 150—153, 1994.
- Chan MM, Chan JK, Low WH, Foo W, Chan PT, Ng CS, et al: Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nose and nasopharynx: Clinical features, tumor immunophenotype, and treatment outcome in 113 patients. J Clin Oncol 16: 70—77, 1998.