

眼内悪性リンパ腫における硝子体内インターロイキン-10, インターロイキン-6 の診断的価値

平形 明人¹⁾, 稲見 達也¹⁾, 齊藤 真紀²⁾, 岡田アナベルあやめ¹⁾, 樋田 哲夫¹⁾
石田 晋²⁾, 篠田 啓²⁾, 甫守 正史³⁾, 川野 晃一³⁾, 鈴木参郎助²⁾

¹⁾杏林大学医学部眼科学教室, ²⁾慶應義塾大学医学部眼科学教室, ³⁾杏林大学医学部第二内科学教室

要 約

目 的：近年，非ホジキン眼内悪性リンパ腫の硝子体内 interleukin-10 (IL-10) 濃度が interleukin-6 (IL-6) 濃度より高値を示すことが報告され，これらの検査が診断に有用であることが推定された。しかし，反論する報告もあり，その意義については議論の余地がある。今回，眼内悪性リンパ腫とぶどう膜炎の硝子体内 IL-10 と IL-6 濃度を測定し，その有用性を検討した。

対象と方法：硝子体手術を適応とした眼内悪性リンパ腫 5 例とぶどう膜炎 10 例に対し，手術時灌流開始前に硝子体液を採取し IL-10, IL-6 濃度を測定した。この濃度を最終診断や硝子体細胞診と比較検討した。

結 果：眼内悪性リンパ腫で硝子体 IL-10 濃度は

3,040~11,200 pg/ml の高値を示し，5 例全例で IL-6 濃度より大きかった。ぶどう膜炎 10 例中 9 例の IL-10 濃度は 2 以下から 97 pg/ml と低値で，IL-10/IL-6 比は 0.11 以下であった。しかし，残るぶどう膜炎 1 例では IL-10/IL-6 濃度比は 1 以上であった。

結 論：確定診断が難しい眼内悪性リンパ腫において，硝子体の IL-10 と IL-6 の濃度測定は診断の一助になり得る。(日眼会誌 108 : 359—367, 2004)

キーワード：眼内悪性リンパ腫，Interleukin-10 (IL-10)，Interleukin-6 (IL-6)，硝子体手術，網膜生検

Diagnostic Value of Interleukin-10 and Interleukin-6 in the Vitreous of Intraocular Malignant Lymphoma Patients

Akito Hirakata¹⁾, Tatsuya Inami¹⁾, Maki Saito²⁾, Annabelle A. Okada¹⁾
Tetsuo Hida¹⁾, Susumu Ishida²⁾, Kei Shinoda²⁾, Masashi Homori³⁾
Koichi Kawano³⁾ and Saburosuke Suzuki²⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Kyorin University School of Medicine

²⁾Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine

³⁾Department of Hematology, Kyorin University School of Medicine

Abstract

Objective : Recent data suggest that the concentration of interleukin-10 (IL-10) is higher than that of interleukin-6 (IL-6) in the vitreous of eyes of patients with non-Hodgkin's lymphoma. In this study, we evaluated the utility of measuring intra-vitreous IL-10 and IL-6 concentrations in the diagnosis of intraocular lymphoma.

Methods : Specimens of undiluted vitreous were collected at the time of pars plana vitrectomy and IL-10 and IL-6 concentrations were determined. Vitreous specimens were obtained from 5 patients with suspected intraocular lymphoma and 10 patients with uveitis presumed to be unrelated to a neoplasm.

Results : In all 5 patients eventually diagnosed with intraocular lymphoma, the vitreous IL-10 concentration ranged from 3,040 to 11,200 pg/ml, and

was higher than the vitreous IL-6 concentration in all cases. In 9 of the 10 patients with uveitis, the vitreous IL-10 concentrations ranged from less than 2 to 97 pg/ml, with an IL-10/IL-6 ratio of less than 0.11. However, in the remaining case diagnosed as uveitis of unknown etiology, the vitreous IL-10/IL-6 ratio was greater than 1.

Conclusion : Our data suggest that the measurement of vitreous IL-10 concentrations would aid in the diagnosis of intraocular lymphoma.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 108 : 359—367, 2004)

Key words : Intraocular lymphoma, Interleukin-10 (IL-10), Interleukin-6 (IL-6), Vitrectomy, Retinal biopsy

別刷請求先：181-8611 三鷹市新川 6-20-2 杏林大学医学部眼科学教室 平形 明人

(平成 15 年 6 月 2 日受付，平成 15 年 12 月 16 日改訂受理)

Reprint requests to : Akito Hirakata, M. D. Department of Ophthalmology, Kyorin University School of Medicine, 6-20-2 Shinkawa, Mitaka 181-8611, Japan

(Received June 2, 2003 and accepted in revised form December 16, 2003)

I 緒 言

眼内悪性リンパ腫は、眼・中枢神経系原発悪性リンパ腫と全身性の悪性リンパ腫の眼内転移に大別されるが、いずれも視力予後だけでなく生命予後にかかわる重篤な疾患である¹⁾²⁾。眼・中枢神経系原発悪性リンパ腫の診断は、症状を有する脳腫瘍などを合併しない状態では特に難しく²⁾³⁾、眼症状が他の中枢神経系異常に先行することも多く⁴⁾⁵⁾、初発症状出現から確定診断までに平均約2年かかるともいわれる⁶⁾。確定診断のために眼組織の生検が必要となり、前房水や硝子体の細胞診や網脈絡膜生検によって診断された症例の報告^{4)7)~12)}が散見される。しかし、得られる眼組織には量的な制限があり、悪性細胞が融解していたり、反応性リンパ球が多いために悪性細胞の検出率が高いとはいえず、確定診断に再検査を必要としたり、治療が遅れることも少なくない。

近年、Chanら¹³⁾およびWhitcupら¹⁴⁾は眼内悪性リンパ腫に伴うぶどう膜炎において、硝子体中のinterleukin-10(以下、IL-10)濃度が、interleukin-6(以下、IL-6)濃度よりも著明に高値を示し、これが診断の指標となり得ることを推定した。しかし、その後、悪性リンパ腫以外でもIL-10がIL-6より高値を示す症例があり¹⁵⁾、眼内悪性リンパ腫の診断におけるIL-10とIL-6の測定意義が議論されている。

今回、我々は硝子体手術の適応となった眼内悪性リンパ腫とぶどう膜炎症例に対し、灌流前の硝子体を検体として、IL-10、IL-6濃度を測定し、両者の眼内悪性リンパ腫の診断における有用性を検討したので報告する。

II 対象および方法

対象は、1997年から2002年の期間に杏林大学病院眼科あるいは慶應義塾大学病院眼科において、眼内炎症による硝子体混濁あるいは続発性網膜上膜のために診断あるいは治療目的で硝子体手術を施行した症例のうち、灌流開始前に硝子体液を採取して、IL-10、IL-6濃度を測定できた15例16眼である。男性3例、女性12例、手術時の年齢は5~76歳(平均58.6歳)であった。

各症例の硝子体細胞診の結果あるいは最終診断と硝子体のIL-10、IL-6濃度およびIL-10/IL-6比を求め、眼内悪性リンパ腫とぶどう膜炎症例のIL-10/IL-6比を比較した。眼内悪性リンパ腫の最終診断は、細胞診あるいは網膜生検結果を基本に、全身所見、治療経過を参考にして、内科血液専門医によって判定した。硝子体、前房水検体の検査目的については患者および家族にインフォームド・コンセントを実施した。検体は経毛様体扁平部硝子体切除術施行時に、眼内灌流の開始前に硝子体液約1mlを切除吸引し、IL-10、IL-6測定用検体として凍結試料とした。一部の症例では前房水も採取し測定した。硝子体、前房水中のIL-6、IL-10をSRL〔(株)エス

アールエル〕に依頼し、IL-10は酵素免疫測定法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)で、IL-6は化学発光酵素免疫測定法(chemiluminescent enzyme immunoassay, CLEIA)で測定した。本検査によるIL-10の最小検出感度は2pg/ml、IL-6は0.2pg/mlである。また、硝子体原液の一部および灌流後の希釈液を細胞診および免疫組織検査(B細胞マーカー、免疫グロブリンL鎖の κ 、 λ 鎖に対する免疫染色)のために病理細胞診断部に提出した。

III 結 果

1. 術前眼内悪性リンパ腫を疑った代表症例

眼内悪性リンパ腫の診断には苦慮する症例が多いため、術前に眼内悪性リンパ腫を疑った症例ではどのような経過で硝子体手術を施行し、最終診断をしたか、代表例の経過を記載する。

症例1:53歳、男性。

初診:1997年12月18日。

主訴:左眼視力低下。

現病歴:1997年9月29日から左眼の視力低下を自覚し某眼科を受診した。矯正視力は右眼1.0、左眼0.3、左眼に硝子体混濁を伴うぶどう膜炎があり、ステロイドの局所および全身投与が施行されたが軽快しなかった。同年10月31日から黄斑に出血および黄白色滲出斑が出現した。前房水のウイルス検索ではサイトメガロウイルス、ヘルペスウイルス検索は陰性であった。同年12月から黄白色滲出斑が増悪したため、精査加療目的で紹介受診した。

既往歴:1995年2月に松果体腫瘍のため腫瘍摘出術を施行した。非ホジキン悪性リンパ腫(びまん性大細胞型)の診断で、放射線全脳照射(50Gy)および化学療法を施行した。

家族歴:特記すべきことなし。

初診時眼科の所見:視力は右眼1.0(矯正不能)、左眼0.01(矯正不能)。眼圧は右眼14mmHg、左眼9mmHg。左眼には軽度の虹彩毛様体炎と硝子体混濁があり、眼底には広範な黄白色滲出斑を伴う滲出性網膜剝離が存在した(図1A)。蛍光眼底造影では、出血に一致した背景蛍光のブロックと、網膜血管からの蛍光漏出、滲出斑に一致した蛍光貯留があった。右眼は前眼部、中間透光体、眼底のいずれも正常であった。

全身検査所見:血液検査、胸部X線、頭部computed tomography(CT)、頭部および視神経のmagnetic resonance imaging(MRI)ではいずれも異常はなく、内科的には悪性リンパ腫は寛解期にあると考えられていた。

経過:中枢神経系悪性リンパ腫の既往、ステロイド抵抗性ぶどう膜炎の存在、眼内液ウイルス抗体が陰性であったことから眼内悪性リンパ腫を疑い、1997年12月26日、細胞採取目的で硝子体切除術を施行した。術中

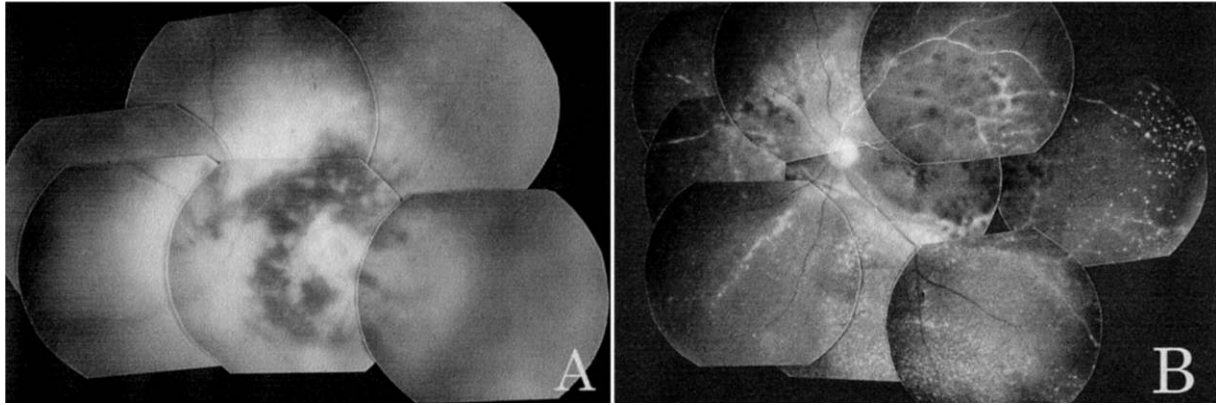


図 1 症例 1 の左眼眼底写真。

初診時、広範な黄白色滲出斑を伴う滲出性網膜剝離が存在した(A)。放射線治療後、滲出性病変は著明に軽減した(B)。

得られた硝子体の細胞には、その約 11% に中型から大型の塩基性の細胞があり、これらは核小体が明瞭で異型性が強く悪性リンパ腫細胞と考えられた。眼内悪性リンパ腫(眼・中枢神経系原発悪性リンパ腫)と診断し、硝子体手術後、左眼への放射線療法(眼局所照射 30 Gy；2 Gy×15 回/3 週間)を施行した。その後、黄白色滲出斑は著明に軽減し、滲出性網膜剝離はほぼ消失した(図 1 B)。放射線照射後約半年間で再発はなく、左眼視力は指数弁であった。その後の経過は転院後不明である。

硝子体切除術施行時の前房水および硝子体液、放射線照射 3 か月後に採取した前房水の IL-10 濃度を測定した。硝子体手術時の硝子体液 IL-10 濃度は 11,200 pg/ml、IL-6 濃度は 316 pg/ml、前房水 IL-10 は 2,080 pg/ml、IL-6 は 215 pg/ml であった。IL-10/IL-6 比は硝子体液が 35.4、前房水が 9.7 であった。放射線治療後 3 か月の前房水 IL-10 は 92 pg/ml と低下していた。

症例 4：46 歳、女性。

本症例の途中経過の概要を以前に報告¹⁶⁾したが、網膜生検例として詳細な経過を説明する。

初 診：2001 年 5 月 17 日。

主 訴：右眼視力低下。

現病歴：2001 年 5 月 12 日、数か月前からの右眼視力低下と中心暗点を主訴に近医受診し、右眼黄斑変性と硝子体混濁と診断された。5 月 15 日頃から霧視が増悪し、紹介受診した。

既往歴：右眼高度近視による弱視。13 歳で貧血に対し輸血。17 歳で胃潰瘍(不詳)で胃切除。2001 年 4 月腸閉塞で入院し、その頃から体重減少。子宮筋腫を疑われ貧血傾向。

初診時眼科所見：視力は右眼 0.02(矯正不能)、左眼 0.09(1.2×-3.75 D)、右眼は、前房に cells(++)、水晶体に異常なし。硝子体腔中に軽度細胞浸潤があり、後極はボール状の混濁を呈していた。黄斑を含む後極に虫食い状の脱色素斑が地図状に広く散在した(図 2 A)。下

方血管アーケード付近に数個の網膜下白色滲出斑があった。乳頭色調は良好で境界は明瞭であった。左眼の前眼部、中間透光体、眼底には異常はなかった。

全身検査所見：貧血(Hb 10.9 g/dl)があり、トキソプラズマ抗体が IgG 20 IU/ml、IgM 287 mg/dl、IgE 748 IU/ml でやや高値、CH 50 が 28.7 U/ml と低値、身長 159 cm、体重 40 kg と瘠せ型であった。

経 過：右眼の網膜色素上皮症関連疾患や内因性真菌性眼内炎などを疑いながら検査を進めたが、原因不明であった。軽度の硝子体混濁に対しトリウムシクロンアセトニドのテノン嚢下注射などの局所治療をしたが反応せず、真菌による日和見感染も鑑別となりフルコナゾール内服も開始した。しかし、同年 7 月 9 日には視力は指数弁に低下し、網膜下白色斑が増加し、それぞれが拡大隆起した(図 2 B)。この時点で日和見感染に加えて仮面症候群を強く疑い、視神経を含む眼内リンパ腫、悪性腫瘍眼内転移を鑑別疾患として、各種画像検査、血液検査、髄液検査、胸部、腹部 CT、ガリウム(Ga)シンチグラフィ、腫瘍マーカーなどの検索を追加した。しかし、全身の悪性疾患を推定する異常はみられなかった。

8 月には網膜下滲出が明瞭になり、生検目的で硝子体手術を予定し、同年 9 月入院時には視力は光覚弁まで低下し、硝子体混濁は軽度であるが網膜下の黄白色塊は後極部を中心に広がった(図 2 C)。同年 9 月 13 日、硝子体手術による硝子体の細菌学的検査(培養)と IL-10、IL-6 濃度の測定の検体採取を行った。硝子体生検後、周辺部まで硝子体を切除し、生検予定部位(乳頭鼻側の黄白色塊部位)に 36 G 針で人工的網膜剝離を作製し、ジアテルミーで網膜切除境界部を凝固した後、剪刀で網膜を切除した。鑷子および能動吸引で網膜下の白色塊および網膜色素上皮細胞層を除去し、病理検体とした。

硝子体標本から反応性リンパ球と破壊されたリンパ球が多数観察されたが、腫瘍細胞は同定できず、網膜と網膜下標本の光学顕微鏡および免疫組織学的検討(LCA

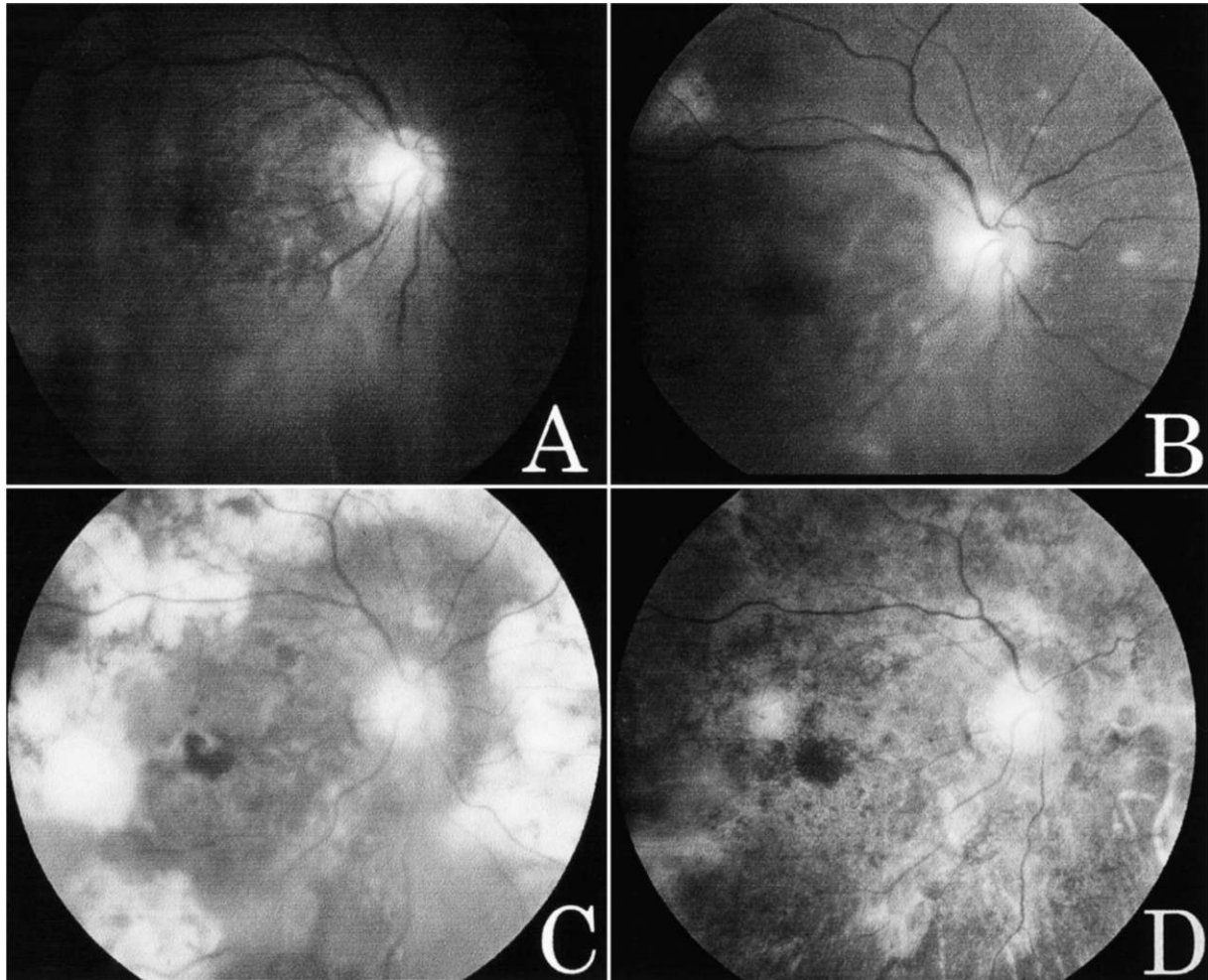


図 2 症例 4 の右眼眼底写真。

初診時、軽度の硝子体混濁と後極に虫食い状の脱色素斑が散在(A)。約 2 か月後、ステロイド治療などで軽快せず、網膜色素上皮の病変は拡大し、網膜下白色斑が増加(B)。約 4 か月後、網膜下黄白色塊が増加、拡大し、眼組織の生検を予定した(C)。放射線治療後、滲出性病変は著明に軽減した(D)。

(+)、L-26(+), Leu 4(CD 3)(-), HMB 45(-), MART-1(-), S 100(-), CK 8/18(-), AE 1/3(-)]でびまん性大細胞型 B リンパ球悪性リンパ腫と診断された。右眼へ 40 Gy の放射線療法を施行し、網膜下滲出病変は消退した(図 2 D)。超音波検査で下顎部リンパ節、鼠径部リンパ節腫大もあり、CHOP 化学療法(3クール)を追加した。左眼および全身検査で現在まで異常所見はみられていない。

硝子体切除術施行時の硝子体液の IL-10, IL-6 濃度を測定した。硝子体手術時の硝子体液 IL-10 は 11,700 pg/ml, IL-6 は 173 pg/ml(IL-10/IL-6 比 67.6)であった。

症例 7: 48 歳, 女性。

初 診: 1997 年 11 月 19 日。

主 訴: 右眼視力低下。

現病歴: 1997 年 7 月から某大学病院内科で、劇症肝炎および非ホジキン悪性リンパ腫に対しステロイドを含めた全身治療を行った。同年 10 月から右眼視力低下を自覚し、同院眼科を受診し、両眼の硝子体混濁を指摘さ

れた。その後、硝子体混濁が増悪したため紹介受診した。

既往歴: 1997 年 1 月、腹腔内リンパ節原発非ホジキン悪性リンパ腫(びまん性大細胞型)のため化学療法。

家族歴: 特記すべきことなし。

初診時眼科的所見: 視力は右眼 0.03(0.4×-2.0 D), 左眼 0.1(0.8×-1.75 D\ominuscyl-0.75 D Ax 170°)。両眼ともに虹彩毛様体炎とびまん性および塊状の硝子体混濁があり、両眼底に黄白色滲出斑が存在した(図 3 A)。

全身検査所見: 血液検査, 頭部 CT, 脊椎 MRI, Ga シンチグラフィを施行したが、いずれも異常はなかった。

経 過: 腹腔内リンパ節原発悪性リンパ腫の既往から眼内悪性リンパ腫や日和見感染を疑い、1997 年 12 月 12 日右眼硝子体切除術を施行した。硝子体細胞診は class I のリンパ球であり異型リンパ球はなかった。その後、両眼ともに局所ステロイド投与で硝子体混濁は消失し、黄白色滲出性病変のみとなった(図 3 B)。同年 12 月 18 日には、両眼とも視力 1.0 と改善し、黄白色滲出性病変

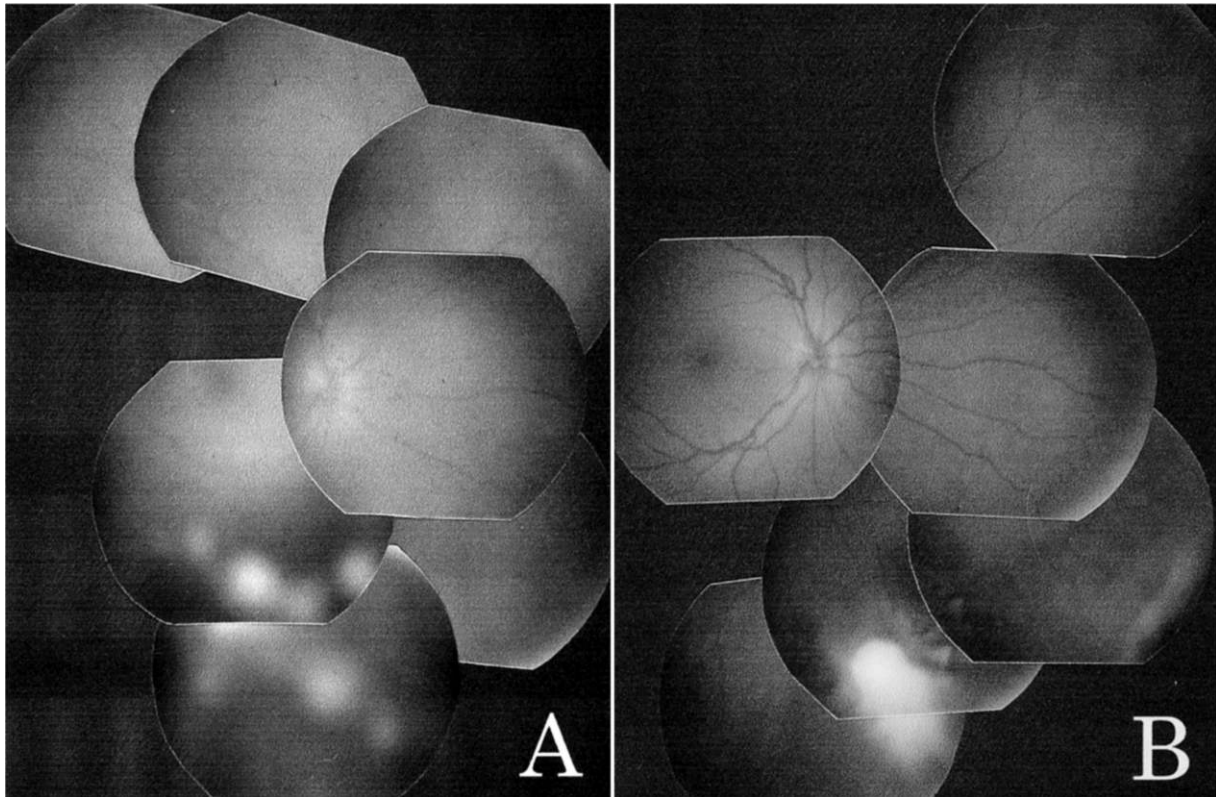


図 3 症例 7 の右眼底写真。

初診時、塊状混濁を伴うびまん性硝子体混濁と黄白色滲出斑が存在した(A)。硝子体手術と局所ステロイド治療で硝子体混濁は消失し、黄白色滲出性病変も軽減した(B)。

は癒痕化した。硝子体細胞診や術後の治療経過から、眼内悪性リンパ腫ではなく、免疫能の低下から何らかの感染性ぶどう膜炎を生じていた可能性が高いと診断された。

硝子体切除術施行時の前房水および硝子体液の IL-10 および IL-6 を測定した。硝子体手術時の硝子体液 IL-10 は 8 pg/ml, IL-6 は 1,410 pg/ml, 前房水の IL-10 は 4 pg/ml, IL-6 は 639 pg/ml であった。IL-10/IL-6 比は硝子体液 0.006, 前房水 0.01 であった。

2. 悪性リンパ腫およびぶどう膜炎症例の IL-10, IL-6 濃度の比較

各症例の術前診断, 硝子体手術の目的, 硝子体細胞診の結果, 最終診断および IL-10, IL-6 濃度の測定結果を表 1 に示す。

15 例のうち 6 例(症例 1~6)で IL-10 濃度が IL-6 濃度より高値, すなわち, IL-10/IL-6 比が 1 以上を示した(表 1)。そのうち症例 1, 3, 5 は硝子体細胞診が class IV 以上の悪性リンパ球であること, これらの腫瘍細胞が免疫組織学的検査で LCA(+), L-26(+), Leu 4(CD3)(-), HMB 45(-), MART-1(-), S 100(-), CK 8/18(-), AE 1/3(-)であり, 眼内悪性リンパ腫(B cell type)と診断された。そのうち症例 1 は前述したように松果体原発の悪性リンパ腫の既往, 症例 5 は頸部原発の悪性リンパ腫の既往があった。症例 3 は眼内リン

パ腫発症後約 10 か月現在, 全身検査で他臓器の悪性リンパ腫はみつかっていない。これら 3 例に対し, 眼局所に放射線療法が施行され有効であった。症例 2 は術前に硝子体混濁, 色素上皮異常から滲出性網膜剥離を合併し, 硝子体細胞診の結果は class III であったが, 頸部原発の悪性リンパ腫の既往もあり, 他眼の虹彩毛様体炎と硝子体混濁も出現したため, 悪性リンパ腫と診断され両眼に放射線治療が施行された。治療後の硝子体混濁, 網膜剥離は消失して約 1 年間に炎症の再燃はなかったが, 骨髄異形性症候群と二次感染のため死亡した。症例 4 は前述した症例で, 硝子体細胞診では細胞の異型性は明らかでなく, 網膜生検結果から悪性リンパ腫と診断, 治療された。このように細胞診や全身検査から眼内悪性リンパ腫と診断された 5 例 5 眼の IL-10 濃度は, 2,000 pg/ml 以上と非常に高値を示し, IL-6 濃度の 3~97 倍であった。

症例 6 は原因不明の硝子体混濁例で, IL-10 濃度が 3,000 pg/ml と高く, IL-10/IL-6 比も 52 と高値であったが, 細胞診や全身検査で悪性リンパ腫は確定できず, 硝子体混濁を硝子体手術で除去後, 局所ステロイド投与(トリアムシノロンアセトニド後部テノン嚢下注射)のみで視力も良好となり, 鎮静化が得られた。したがって, 眼内悪性リンパ腫ではなく, 原因不明のぶどう膜炎と診断した。術後約 1 年の現在まで硝子体混濁などの炎症再

表 1 各症例の臨床的特徴と硝子体内 IL-10, IL-6 濃度測定結果

症例	年齢	性別	術前診断	硝子体手術の目的	細胞診	IL-10 (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	IL-10/ IL-6	眼以外の悪 性リンパ腫 の合併	最終診断
1	53	男	眼内悪性リンパ腫(疑)	細胞診, 硝子体混濁	class IV	11,200 (2,080)	316(215)	35(9.7)	松果体悪性 リンパ腫	眼内悪性リンパ腫
2	65	女	眼内悪性リンパ腫(疑)	細胞診, 硝子体混濁	class III	2,090 (4,810)	630 (6,920)	3(0.7)	頸部悪性 リンパ腫	眼内悪性リンパ腫
3	75	女	眼内悪性リンパ腫(疑)	細胞診, 硝子体混濁	class IV	3,040	242	13	—	眼内悪性リンパ腫
4	46	女	眼内悪性リンパ腫(疑)	細胞診, 硝子体混濁	class V*	11,700	173	68	—	眼内悪性リンパ腫
5	76	女	原因不明の硝子体混濁	細胞診, 硝子体混濁	class IV	8,350 (885)	86(272)	97(3.3)	頸部悪性 リンパ腫	眼内悪性リンパ腫
6	59	男	原因不明の硝子体混濁	硝子体混濁	class II	3,340	64	52	—	原因不明
7	48	女	眼内悪性リンパ腫(疑)	細胞診, 硝子体混濁	class I	8(<4)	1,410 (639)	0.006 (<0.01)	腹部悪性 リンパ腫	原因不明
8	49	女	眼トキソプラズマ(疑)	硝子体混濁	class I	97	863	0.11	—	眼トキソプラズマ
9	5	女	眼トキソカーラ(疑)	細胞診, 硝子体混濁	class II	<20	2,260	<0.01	—	眼トキソカーラ
10	55	男	内因性眼内炎(疑)	細胞診, 硝子体混濁	class II	<7 (<10)	420(640)	<0.02 (<0.02)	—	(右)内因性真菌性 ぶどう膜炎
			内因性眼内炎(疑)	細胞診, 硝子体混濁	class I	<4	50	<0.08	—	(左)内因性真菌性 ぶどう膜炎
11	70	女	サルコイドーシス	硝子体混濁	class I	4(<2)	140(43)	0.03 (<0.05)	—	サルコイドーシス
12	71	女	サルコイドーシス	網膜上膜, 黄斑浮腫	class I	<2	44	<0.05	—	サルコイドーシス
13	72	女	サルコイドーシス	網膜上膜	class I	<2(<2)	42(18)	<0.05 (<0.11)	—	サルコイドーシス
14	63	女	サルコイドーシス	硝子体出血	class I	<4(<4)	14(9)	<0.30 (<0.44)	—	サルコイドーシス
15	72	女	サルコイドーシス	細胞診, 硝子体混濁	class II	14	890	0.02	—	サルコイドーシス

細胞診は硝子体細胞診(*は硝子体細胞診は不確定で網膜生検から判定)
括弧内は前房水の値, 症例 10 は両眼手術例 IL: interleukin

燃はみられていない。

IL-10 濃度が IL-6 濃度より低値, すなわち, IL-10/IL-6 比が 1 以下を示したものは症例 7~15 の 9 例であった(表 1)。症例 7 は前述した腹部原発悪性リンパ腫既往の硝子体混濁例であるが, 症例 8~15 は硝子体混濁あるいは網膜上膜を合併したぶどう膜炎の診断が最終的にされた症例であった。症例 8 は著明な硝子体混濁と網膜赤道部に白色の網膜浸潤を合併した症例で, 特徴的な眼底所見と硝子体液の抗体検査から診断された。症例 9 は著明な硝子体混濁と下方周辺網膜に肉芽腫を合併した症例で, 硝子体液の抗体検査から診断された。症例 10 は硝子体混濁の臨床所見と全身所見から診断された。症例 11~15 は眼科所見と全身検査からサルコイドーシスと診断した。症例 8 以外は, 硝子体手術のみあるいはステロイドの局所投与で治療した。症例 8 は硝子体手術後, 抗体の低下を確認するまで抗トキソプラズマ薬剤としてクリンダマイシンを投与した。ぶどう膜炎症例の IL-10 濃度は悪性リンパ腫の症例より極端に低値を示し, IL-6 との比は 0.3 以下であった。IL-6 濃度は硝子体混濁の強い症例に高い傾向がみられた。

前房水を同時に採取した 8 例(症例 1, 2, 5, 7, 10, 11, 13, 14)での測定では, 眼内悪性リンパ腫の 3 例(症

例 1, 2, 5)の前房水の IL-10 濃度は 2,000 pg/ml 以上の高値を示し, ぶどう膜炎の 5 例が 10 pg/ml 以下であることと大きく異なった。眼内悪性リンパ腫の症例 1, 2, 5 の前房水 IL-10/IL-6 比は, それぞれ 9.7, 0.7, 3.3 で, 症例 2 では 1 以下であった。症例 2 では, 前房水の IL-10 濃度は 4,810 pg/ml と高値を示したが, IL-6 も 6,920 pg/ml と高値であったためである。悪性リンパ腫以外の IL-10/IL-6 比は 0.1 以下であった。

V 考 按

眼内悪性リンパ腫の確定診断には病理組織学的検索が必要であり, 硝子体生検や経強膜の網脈絡膜生検などが有用であることが報告⁷⁻¹²⁾されている。しかし, 硝子体生検の偽陰性率は 30% ともいわれる⁶⁾。硝子体に細胞浸潤が多い症例でも, 反応性リンパ球の浸潤が多く悪性細胞の比率が低かったり, 悪性細胞の安定性が低く採取時に破壊されやすく, 細胞診による検出率は決して高いとはいえない²⁾⁻¹²⁾。特に, 原因不明のぶどう膜炎として長期にステロイド投与が行われている場合には, ステロイドがリンパ球系細胞に対する殺細胞効果を有することから, 硝子体生検の陽性率の低下を引き起こしている可能性がある⁶⁾。硝子体生検の再試行や網膜生検, 場合に

よっては眼球摘出が必要となることもある。神園ら⁹⁾は 3 例の眼内悪性リンパ腫に対し網脈絡膜生検と硝子体生検を同時に施行し、全例で硝子体生検では悪性リンパ腫細胞は検出されなかったが、網脈絡膜生検では検出されたとし、網脈絡膜生検の有用性を報告している。しかし同時に、網脈絡膜生検では手術手技的に生検標本の組織片が小さくなることも多く、その場合、診断が困難になることや、大きな組織片を摘出するために脈絡膜出血や網膜剥離などの合併症の危険性が高くなることなどの問題点も指摘している。今回、悪性眼内リンパ腫と最終診断された 5 例のうち、硝子体細胞診が決め手になったのは 3 例で、残りの 2 例のうち、症例 4 は硝子体細胞診では確定できず、網膜生検で診断が確定できた。症例 4 では硝子体細胞診は陰性であったが、IL-10/IL-6 比は 68 であり、網膜生検結果を反映した。この際の網膜生検は、36 G 針で網膜下に balanced salt solution を注入し人工的に網膜剥離を作製することで、目標として予定した部位の網膜および網膜下組織の生検を安全に確実に施行することができた。野田ら¹⁷⁾や Gass ら¹⁸⁾によれば、眼内悪性リンパ腫では網膜色素上皮と Bruch 膜の間に腫瘍細胞が増殖する病変が主体となる場合が多い。最近の硝子体手術手技の進歩で比較的安全で容易に人工的網膜剥離の作製が可能となり¹⁹⁾、眼内悪性リンパ腫の網膜生検の適応は今後広くなることが考えられる。その適応を検討する参考値としても、悪性疾患の診断率をできるだけ補助する検査が求められる。

近年、Chan ら¹³⁾は眼内悪性リンパ腫の診断における硝子体の IL-10 と IL-6 の濃度測定の有用性を指摘している。その後、症例数を増やした検討から、Whitcup ら¹⁴⁾は眼内悪性リンパ腫 5 例とぶどう膜炎 13 例に対して硝子体中の IL-10, IL-6 濃度を測定し、眼内悪性リンパ腫では 5 例とも IL-10 (14~5,456 pg/ml) が IL-6 (0~284 pg/ml) より著明に上昇しており、その他のぶどう膜炎では全例で逆に IL-10 (0~110 pg/ml) より IL-6 (0~1,750 pg/ml) の方が高値を示したと報告している。また、症例により IL-10, IL-6 の上昇の程度が異なるため、両者の比 (IL-10/IL-6) が 1 以上であることを検出することが眼内悪性リンパ腫の診断に有用ではないかと提言している。また、IL-10 の経時変化をみることも治療に対する反応の予測に有用であると考察している。本検討では、眼内悪性リンパ腫と診断した 5 例の硝子体内 IL-10 濃度は 3,000 pg/ml (3,040~11,700 pg/ml) 以上で IL-6 濃度 (64~630 pg/ml) よりはるかに高値を示し、IL-10/IL-6 比が 1 以上であることが眼内悪性リンパ腫の特徴であることが再確認された。しかも、今回の眼内悪性リンパ腫例の IL-10 濃度は、ほとんどのぶどう膜炎症例 (症例 6 以外) に比べて圧倒的に高い値を示した。測定値の幅は広がったが、この数値の多寡と病態や悪性度の関係は判定できなかった。Whitcup らの症例に比べ

て低値のものが少ないのは、硝子体手術灌流開始前に採取した手技の違いが反映していると考えられた。灌流前の硝子体液のためか、ぶどう膜炎症例でも Whitcup らの報告より高い値を示すものが多かったが、悪性リンパ腫の IL-10 濃度とは桁が異なっていた。IL-10/IL-6 比は悪性リンパ腫例では 3~97 で、症例 6 以外の他のぶどう膜炎では 0.30 以下であった。田中ら²⁰⁾や政岡ら²¹⁾は今回の検討と同様に、非希釈硝子体液中の IL-10, IL-6 を測定し、眼内悪性リンパ腫の非希釈硝子体液中の IL-10 濃度が Whitcup らの結果に比較して極めて高値であることを報告している。田中ら²⁰⁾の報告では、眼内悪性リンパ腫 4 例では IL-10 濃度が 622~15,100 pg/ml で IL-6 濃度は 100 pg/ml 以下であり、ぶどう膜炎では IL-10 はほとんど検出限界以下、IL-6 は 100 pg/ml 以上の高値であった。今回の検討も非常に類似した傾向を示したが、ぶどう膜炎 10 例中 2 例 (症例 6, 8) の IL-10 は高値を示し、それぞれの最終診断は原因不明のぶどう膜炎と眼トキソプラズマ症であった。この 2 例の硝子体混濁は比較的重篤であったが、他のぶどう膜炎でも硝子体混濁の強い症例があり、ぶどう膜炎における IL-10 濃度が高値となる臨床所見の特徴は判定できなかった。

サイトカインである IL-10, IL-6 はいずれも T 細胞, B 細胞, 単球などより産生され、その機能は多岐にわたるが²²⁾²³⁾、特に IL-10 では B 細胞を活性化させ、免疫グロブリンの産生を促進する機能があり、IL-10 は悪性リンパ腫、リンパ球性白血病²⁴⁾、Burkitt リンパ腫²⁵⁾などのリンパ球系悪性新生物の進展における重要な因子として報告されている。Blay ら²⁶⁾は非ホジキン悪性リンパ腫の患者の 46.5% で血清中に IL-10 が上昇したと報告している。さらに、IL-10 はマウスのリンパ腫細胞に働いて細胞障害性 T 細胞に抵抗性の変化を生じたり²⁷⁾、ある種の腫瘍細胞において IL-2 mRNA の発現抑制を促す作用が報告²⁸⁾されており、これらのことから IL-10 は腫瘍の悪性度を高める可能性があると考えられている。しかし、IL-10 値は Epstein-Barr ウイルス感染でも上昇することが知られている²⁵⁾。一方、IL-6 は T リンパ球, B リンパ球, 単球, 上皮細胞, 線維芽細胞など、多くの細胞によって生成され、リンパ腫細胞で特に多く産生されることはなく、悪性腫瘍とは無関係な眼内炎症において眼内液中で上昇するとされている²⁹⁾³⁰⁾。一般に、眼・中枢神経系原発悪性リンパ腫は、B 細胞由来の腫瘍細胞が検出されることが多く報告¹⁾²⁾⁶⁾されており、T 細胞性の悪性リンパ腫は極めて稀であり³²⁾、眼内悪性リンパ腫が IL-10 値に反映される可能性は高くなる。IL-10 産生源の多様性から眼内悪性リンパ腫の特異的マーカーといいきるには無理があっても、今回の検討では、症例 6 以外では悪性リンパ腫とぶどう膜炎の IL-10/IL-6 比の差が著しく、細胞診や臨床像が不確定な症例に参考にするべき検査として十分に考慮する価値があると考えられ

た。

一方, Akpek ら¹⁵⁾は眼・中枢神経系悪性リンパ腫4眼とぶどう膜炎13眼について, 硝子体内IL-10とIL-6あるいはIL-6と同様にぶどう膜炎で上昇するIL-12³²⁾を測定し, 悪性リンパ腫の4眼中1眼でIL-10がIL-6より小さく, ぶどう膜炎例でもIL-10がIL-6あるいはIL-12よりも大きいものがあることを報告し, IL-10/IL-6比を診断補助の参考にすることに注意を促している。しかし, IL-10, 6, 12の測定は希釈硝子体を検体に施行されており, IL-10がIL-6あるいはIL-12より高値を示したぶどう膜炎でのそれぞれの数値が10 pg/ml以下の症例が多いこと, IL-6の代りにIL-12の値を採用している症例が多いこと, 原因不明のぶどう膜炎が多いことなど, IL-10/IL-6比の測定意義を問うにはいくつかの課題も存在する。Buggage ら³³⁾も硝子体のIL-10/IL-6比が1以下の症例で, 腫瘍細胞のマイクロダイセクション法を用いた遺伝子解析ではB細胞由来の悪性腫瘍を推定するIgH遺伝子再構成がみつき, 網脈絡膜生検で悪性リンパ腫が確定した症例を報告している。彼らは, この症例から悪性細胞の硝子体浸潤が少ないものではIL-10の上昇が低いこともあり得ることを推定している。今回の検討で, 症例6はIL-10/IL-6比は52と大きかったが, 硝子体細胞診, 全身検査, 治療経過から悪性リンパ腫は否定された。したがって, IL-10/IL-6比が悪性リンパ腫の絶対的なマーカーといえないことも今回の検討からも推定された。したがって, IL-10/IL-6比は眼内悪性リンパ腫の診断に有用であるが, 疑陽性が出る可能性もあることに十分注意する必要がある。

本検討では症例数は限られるが, 硝子体のみでなく前房水のIL-10やIL-6の測定も行ったところ, IL-10は, ぶどう膜炎ではほとんど測定限界以下であるのに, 眼内悪性リンパ腫では高値を示した。ただし, 症例2では硝子体のIL-10はIL-6より大きいのに, 房水ではIL-10がIL-6よりわずかに低値であった。この点, 症例数を重ねて検討する必要があるが, 房水採取は硝子体採取より簡便であり, 眼内悪性リンパ腫の治療効果, 再発, 再燃を判断する際に有用であるかもしれない。

今回の検討から, 硝子体内IL-10/IL-6比が1以上の6例中5例が悪性リンパ腫であったこと, IL-10/IL-6比が1以下の9例すべてが悪性リンパ腫でないこと, 悪性リンパ腫のIL-10濃度がぶどう膜炎のIL-10濃度よりはるかに高値であること, IL-10/IL-6比が1以上であっても悪性リンパ腫でなかった症例があること(ただしIL-10値は高値)がわかった。眼内悪性リンパ腫での硝子体細胞診の悪性細胞検出率が高いとはいえない現状では, 細胞診が不確定な場合の硝子体内IL-10/IL-6比の測定やIL-10の高値であることが, 網膜生検や全身検査や経過観察の計画を立てる上の重要な指標となり得ると考えられる。今後, 症例6のようにIL-10/IL-6比が1

以上でも悪性リンパ腫でない症例のような例外症例をBuggage ら³³⁾のように追究することも, IL-10/IL-6比の測定意義を検証するために必要である。

本論文の要旨は第107回日本眼科学会総会で発表した。

文 献

- 1) 坂本泰二, 猪俣 孟: 眼内悪性リンパ腫. 臨眼 49 : 1838—1839, 1995.
- 2) Hochberg FH, Miller DC : Primary central nervous system lymphoma. J Neurosurg 68 : 835—853, 1988.
- 3) Qualman SJ, Mendelsohn G, Mann RB, Green WR : Intraocular lymphomas. Natural history-based on a clinicopathologic study of eight cases and review of the literature. Cancer 52 : 878—886, 1983.
- 4) Char DJ, Ljung BM, Miller T, Phillips T : Primary intraocular lymphoma (ocular reticulum cell sarcoma) diagnosis and management. Ophthalmology 95 : 625—630, 1988.
- 5) Rockwood EJ, Zakov ZN, Bay JW : Combined malignant lymphoma of the eye and CNS (reticulum-cell sarcoma). Report of three cases. J Neurosurg 61 : 369—374, 1984.
- 6) Whitcup SM, de Smet MD, Rubin BI, Palestine AG, Martin DF, Burnier M Jr, et al : Intraocular lymphoma. Clinical and histopathologic diagnosis. Ophthalmology 100 : 1399—1406, 1993.
- 7) 立川晶子, 志水一夫, 宇山昌延, 山本起義, 泉春暁 : 脈絡膜生検を行った悪性リンパ腫によるぶどう膜炎の一例. 臨眼 42 : 1208—1209, 1988.
- 8) 神園純一, 松矯正和, 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.
- 9) 高橋京一, 村岡兼光, 得居賢二 : 硝子体混濁と網膜滲出斑で初発した眼内悪性リンパ腫の一例. 臨眼 46 : 533—539, 1992.
- 10) 二宮久子, 小林康彦, 田中 稔, 石 和久, 古谷津純一, 玉城宏一 : 硝子体手術で判明した眼内悪性リンパ腫の一例. 臨眼 49 : 915—918, 1995.
- 11) 南後健一, 西村哲也, 宇山昌延 : 眼・中枢神経系原発悪性リンパ腫の臨床と病理. 臨眼 47 : 1057—1062, 1993.
- 12) Wilson DJ, Brazier R, Rosenbaum JT : Intraocular lymphoma : Immunopathologic analysis of vitreous biopsy specimens. Arch Ophthalmol 110 : 1455—1458, 1992.
- 13) Chan CC, Whitcup SM, Solomon D, Nussenblatt RB : Interleukin-10 in the vitreous of patients with primary intraocular lymphoma. Am J Ophthalmol 120 : 671—673, 1995.
- 14) Whitcup SM, Stark-Vancs V, Wittes RE, Solomon D, Podgor MJ, Nussenblatt RB, et al : Association of interleukin 10 in the vitreous and cerebrospinal fluid and primary central nervous

- system lymphoma. *Arch Ophthalmol* 115 : 1157—1160, 1997.
- 15) **Akpek EK, Maca SM, Christen WG, Foster S** : Elevated vitreous interleukin-10 level is not diagnostic of intraocular-central nervous system lymphoma. *Ophthalmology* 106 : 2291—2295, 1999.
 - 16) 忍足和浩, 岡田アナベルあやめ, 平形明人 : 網膜生検が有用であった眼内悪性リンパ腫の 1 例. *Ophthalmic Surgeons* 1 : 80—81, 2002.
 - 17) 野田航介, 鈴木参郎助, 安藤靖恭, 桂 弘, 神園純一, 宗司西美, 他 : 眼と中枢神経系に原発した悪性リンパ腫の 9 例. *日眼会誌* 102 : 348—354, 1998.
 - 18) **Gass JD, Sever RJ, Grizzard WS, Clarkson JG, Blumenkranz M, Wind CA, et al** : Multifocal pigment epithelial detachments by reticulum cell sarcoma. *Retina* 4 : 135—143, 1984
 - 19) 今井和行, 吉澤豊久 : 中心窩移動術. 田野保雄 (編) : 眼科診療プラクティス 38 黄斑部疾患の外科的治療. 文光堂, 東京, 72—76, 1998.
 - 20) 田中麻以, 後藤 浩, 竹内 大, 横井秀俊, 臼井正彦 : 眼内悪性リンパ腫の診断におけるサイトカイン測定の意義. *眼紀* 52 : 392—397, 2001.
 - 21) 政岡則夫, 松下久美子, 橋田正継, 林 暢紹 : 眼中枢神経系悪性リンパ腫患者における硝子体中のインターロイキン 10 とインターロイキン 6. *臨眼* 54 : 357—360, 2000.
 - 22) **Hoekzema R, Murray PI, van Haren MA, Helle M, Kijlstra A** : Analysis of interleukin-6 in endotoxin-induced uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32 : 88—95, 1991.
 - 23) 浅尾裕信 : サイトカイン. 宮園浩平, 他 (編) : サイトカイン・増殖因子実験医学別冊, 羊土社, 東京, 28—39, 1995.
 - 24) **Fluckiger AC, Dlurand L, Banchereau J** : Interleukin 10 induces apoptotic cell death of B-chronic lymphocytic leukemia cells. *J Exp Medicine* 179 : 91—99, 1994.
 - 25) **Benjamin D, Kuobloch TJ, Dayton MA** : Human B cell interleukin-10 : B cell lines derived from patients with acquired immunodeficiency syndrome and Burkitt's lymphoma constitutively secrete large quantities of interleukin-10. *Blood* 80 : 1289—1298, 1992.
 - 26) **Blay JY, Burdin N, Rousset F, Lenoir G, Biron P, Philip T, et al** : Serum interleukin-10 in non-Hodgkin's lymphoma : A prognostic factor. *Blood* 82 : 2169—2174, 1993.
 - 27) **Matsuda M, Blankenstein T, Karre K, Kiessling R** : IL-10 converts mouse lymphoma cells to a CTL-resistant, NK-sensitive phenotype with low but peptideinducible MHC class 1 expression. *J Immunol* 154 : 6291—6298, 1995.
 - 28) **Bost KL, Bieligm SC, Jaffe BM** : Lymphokine mRNA expression by transplantable murine B lymphocytic malignancies, tumor-derived IL-10 as a possible mechanism for modulating the anti-tumor response. *J Immunol* 154 : 718—729, 1995.
 - 29) **Murray PI, Hoekyama R, van Haren MAC, de Hon FP, Kijlstra A** : Aqueous humor interleukin-6 levels in uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31 : 917—920, 1990.
 - 30) **De Vos AF, Hoekzema R, Kijlstra A** : Cytokines and uveitis, a review. *Curr Eye Res.* 11 : 581—597, 1992.
 - 31) **Goldey SH, Stern GA, Oblon DJ, Mendenhall NP, Smith LJ, Duque RE** : Immunophenotypic characterization of an unusual T-cell lymphoma presenting as anterior uveitis. A clinicopathologic case report. *Arch Ophthalmol* 107 : 1349—1353, 1989.
 - 32) **el-Shabrawi Y, Livir-Rallatos C, Christen W, Baltatzis S, Foster CS** : High levels of interleukin-12 in the aqueous humor and vitreous of patients with uveitis. *Ophthalmology* 105 : 1659—1663, 1998.
 - 33) **Buggage RR, Velez G, Myers-Powell B, Shen DF, Whitcup SM, Chan CC** : Primary intraocular lymphoma with a low interleukin 10 to interleukin 6 ration and heterogeneous IgH gene rearrangement. *Arch Ophthalmol* 117 : 1239—1242, 1999.