

血管新生緑内障で初診した転移性眼内悪性リンパ腫の 1 例

松井 敬子¹⁾²⁾, 鎌尾 知行¹⁾³⁾, 安積 淳¹⁾

¹⁾神戸大学大学院医学系研究科器官治療医学講座(眼科)

²⁾小野市民病院眼科, ³⁾兵庫県立こども病院眼科

要 約

背景：眼内に転移した悪性リンパ腫が血管新生緑内障を誘発することは、比較的稀である。

症例：79歳の女性が、血管新生緑内障による霧視を初発症状として眼科に初診した。約3年前に皮膚原発と考えられる悪性リンパ腫(diffuse large B cell lymphoma)の加療を受けており、2か月前に頭蓋内転移病巣に対する放射線治療の既往があった。

所見：超音波生体顕微鏡検査(ultrasound biomicroscopy)：以下、UBM)では毛様体の肥厚が著明であった。前房水を用いた細胞診の結果、悪性リンパ腫の眼内転移と確定診断した。放射線治療を行ったところ、眼

圧は速やかに下降し、前眼部の新生血管や毛様体の肥厚も漸次消退した。

結論：悪性リンパ腫の眼内転移が血管新生緑内障を惹き起こすこと、虹彩毛様体病巣の検出や治療経過観察にUBMが有効なことを示す1例であった。(日眼会誌 109：434-439, 2005)

キーワード：悪性リンパ腫, 眼内転移, 血管新生緑内障, 超音波生体顕微鏡検査, インターロイキン(IL)10/IL-6 比

A Case of Metastatic Intraocular Malignant Lymphoma with Neovascular Glaucoma

Noriko Matsui¹⁾²⁾, Tomoyuki Kamao¹⁾³⁾ and Atsushi Azumi¹⁾

¹⁾Division of Ophthalmology Department of Organ Therapeutics Kobe University Graduate School of Medicine

²⁾Ono Hospital Eye Clinic

³⁾Hyogo Children's Hospital Eye Clinic

Abstract

Background : It is relatively rare to encounter a case of neovascular glaucoma induced by malignant lymphoma metastasized into the eyeball.

Case : A 79-year-old woman initially visited our ophthalmology clinic with the chief complaint of blurring of vision in the left eye which was affected by neovascular glaucoma. She had a history of systemic malignant lymphoma, first diagnosed from skin biopsy and treated to complete remission 3 years previously. A metastatic brain lesion, detected 2 months before her initial visit to our clinic, was cured by radiotherapy.

Findings : By ultrasound biomicroscopy (UBM) we detected abnormal thickening of the temporal half of the ciliary body of her left eye. Cytological examination of the aqueous humor revealed invasion by malignant cells of presumed lymphocyte origin.

Radiation therapy to the left eye normalized the intraocular pressure in a week, followed by a reduction in the neovascularization of the iris and the thickening of the ciliary body.

Conclusion : This case showed that metastatic malignant lymphoma in the eye could result in neovascular glaucoma and that UBM is useful to detect and to observe lesions in the iris and ciliary body.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 109 : 434-439, 2005)

Key words : Malignant lymphoma, Intraocular metastasis, Neovascular glaucoma, Ultrasound biomicroscope, Interleukin (IL) 10/IL-6 ratio

別刷請求先：650-0017 神戸市中央区楠町7-5-2 神戸大学大学院医学系研究科器官治療医学講座(眼科) 安積 淳

E-mail : azumi@med.kobe-u.ac.jp

(平成16年10月27日受付, 平成16年12月1日改訂受理)

Reprint requests to : Atsushi Azumi, M. D. Division of Ophthalmology, Department of Organ Therapeutics, Kobe University Graduate School of Medicine, 7-5-2 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650-0017, Japan

(Received October 27, 2004 and accepted in revised form December 1, 2004)

I 緒 言

眼内に発生する悪性リンパ腫は、臨床病理学的に、①眼を含む中枢神経原発の非ホジキンリンパ腫、②全身性の非ホジキンリンパ腫の眼内転移、③ぶどう膜のリンパ過形成、④血管親和性リンパ腫、⑤ホジキン病と菌状息肉腫、に分類できるといわれる。このうち全身性の悪性リンパ腫が眼内に転移する場合は、前眼部に病変をつくることが多いとされる。Sullivan^らは、このような1例として血管新生緑内障(以下、NVG)を併発し、化学療法によって劇的な改善をみた症例を報告し、文献的にも血管新生緑内障が比較的高頻度に発生していると述べている。しかし、悪性リンパ腫の眼内転移自体は頻度の低い病態であり、NVGの原因疾患として意識されることは少ない。今回、皮膚原発と思われる悪性リンパ腫が眼内に転移し、NVGとなった症例を経験した。超音波生体顕微鏡検査(ultrasound biomicroscope: 以下、UBM)による毛様体病変の評価が臨床的に有効であったので報告する。

II 症 例

患 者：79歳，女性。

初診日：2003年7月7日。

主 訴：左眼視力低下。

現病歴：2000年12月，左肘部の皮膚腫瘤を自覚し近医皮膚科を受診した。皮膚生検の結果は悪性リンパ腫で，神戸大学病院血液・腫瘍内科に紹介された。頭頸部リンパ節，鼻腔粘膜にも悪性リンパ腫病巣がみつきり，非ホジキン悪性リンパ腫(diffuse large B cell lymphoma)と診断され，病期；Ann Arbor stage IVとして加療された。CHOP療法(サイクロフォスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン，プレドニン)6クルの施行によって寛解導入となった。しかし，経過観察中の2003年5月に右顔面神経麻痺を生じ，画像診断の結果小脳病巣がみつかった。経過から悪性リンパ腫の中枢神経再発と診断され，頭蓋内局所に対する放射線療法(全線量40 Gy)を受け，病巣は消失した。その直後の同年7月に入って左眼の視力低下を自覚するようになり，神戸大学病院眼科を受診した。

既往歴：1974年子宮癌に対して子宮，卵巣切除。

家族歴：特記すべきことなし。

初診時所見：視力は右眼0.5(0.7×S+1.0D<C-2.5D Ax 20°)，左眼0.02(矯正不能)で，眼圧は右眼15 mmHg，左眼34 mmHgであった。直接対光反応は，左眼で遅鈍かつ不十分となっていた。細隙灯顕微鏡による観察では，左眼は角膜上皮の浮腫が強く，色素を伴う比較的大きな角膜後面沈着物がびまん性に多数付着していた(図1 A)。前房深度はやや浅く，前房フレアは3+であったが，前房細胞は角膜の浮腫混濁から観察できな

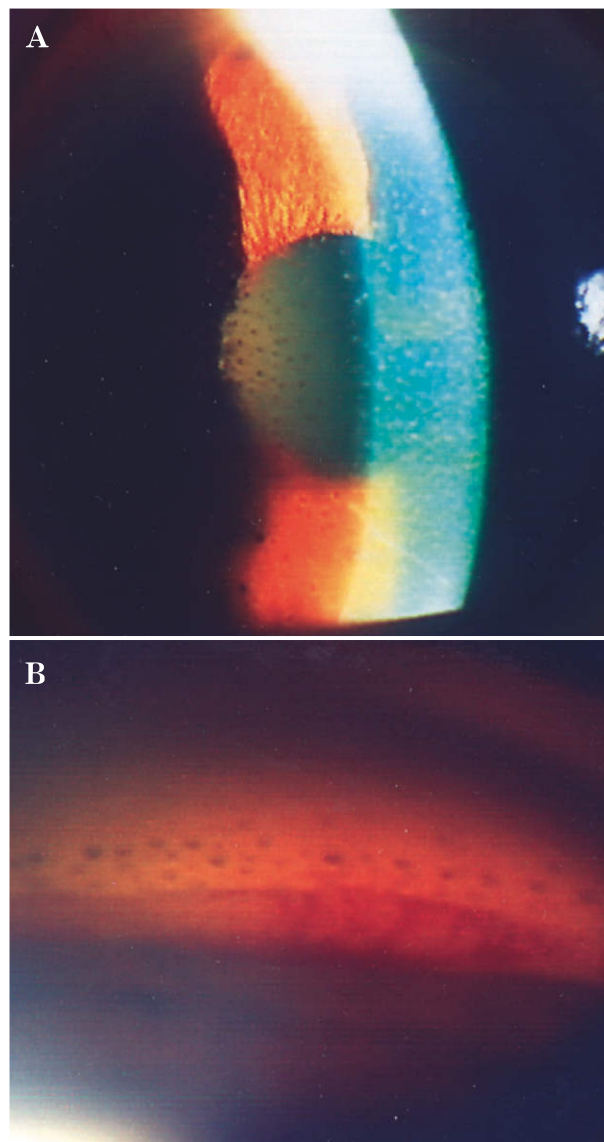


図1 初診時左眼細隙灯顕微鏡所見。
A：前眼部所見 B：下方隅角所見。

かった。虹彩には瞳孔縁を中心にルベオーシスが発生していた。隅角鏡検査では，角膜の透見性が保たれて観察可能であった4～8時の下半分の隅角に，新生血管が隆々とみられたが，線維柱帯は確認できた(図1 B)。虹彩後癒着は高度でなかったが，ミドリンP®を点眼後も散瞳は不良であった。水晶体にはEmery分類grade IIIの核白内障があり，硝子体および後極部の詳細は透見困難であった。なお，右眼は白内障以外に異常がなかった。

画像所見：UBMでは左眼耳側の毛様体扁平部肥厚が明らかで，虹彩も一部不整に隆起していた(図2)。コンピュータ断層撮影(以下，CT)でも，左眼毛様体の肥厚と思われる所見がみられ，わずかに造影効果があった(図3 A, B)。磁気共鳴画像(以下，MRI)では，T2強調画像で肥厚した耳側の毛様体がとらえられていた(図3 C)。また，造影剤を用いたT1強調画像では虹彩毛様

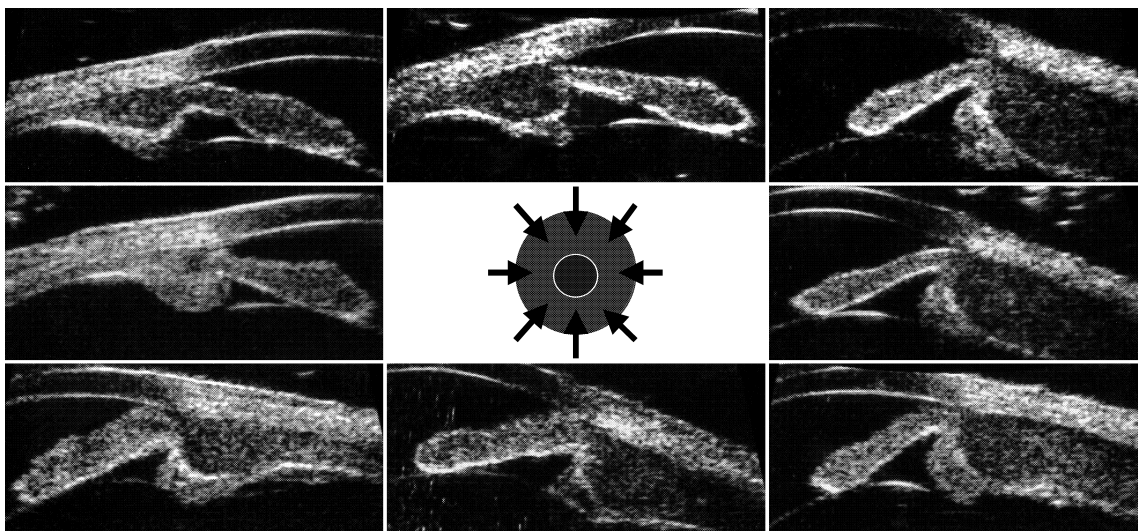


図 2 初診時左眼超音波生体顕微鏡検査(以下, UBM)所見。
虹彩毛様体を 8 方向に分け, 全周性に観察を行った。1 時半から 7 時半にかけての耳側毛様体の肥厚が明らかである。

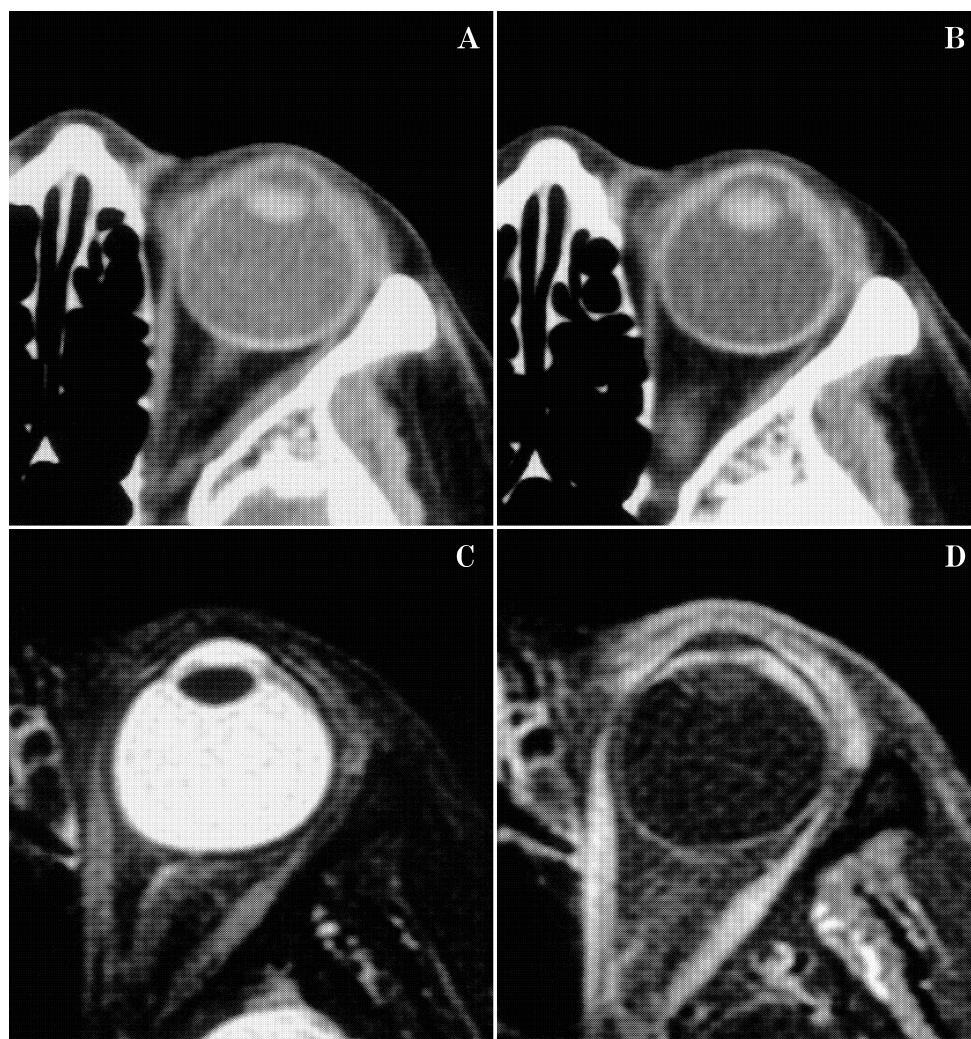


図 3 初期左眼画像所見。
A: コンピュータ断層撮影(以下, CT)所見。耳側毛様体がわずかに肥厚している。B: 造影 CT 所見。肥厚部位には造影効果がみられる。C: 磁気共鳴画像(以下, MRI) T2 強調脂肪抑制画像所見。耳側毛様体の肥厚が描出されている。D: MRI T1 強調脂肪抑制ガドリニウム造影画像所見。肥厚した毛様体は強く造影されている。

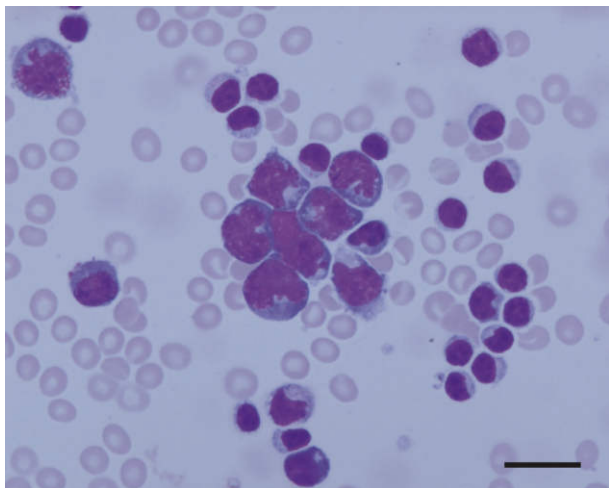


図 4 細胞診所見.

異型リンパ球と考えられる細胞の集簇がみられる。
バーは 25 μm

体が強く描出された(図 3 D)。これらの所見は右眼にはみられなかった。また、陽電子放射物断層撮影 positron emission tomography (PET) でも、左眼窩内前方外側にだけ集積亢進がみられた。眼内の血流を確認する目的でインドシアニングリーン蛍光眼底検査を施行したが、眼底には明らかな循環障害はなく、前眼部でルベオーシスからの蛍光漏出がみられた。なお、眼底の透見性が悪かったためフルオレセイン蛍光眼底検査は行わなかった。

経過：確定診断のため、同年 7 月 17 日に前房水を採取した。約 0.2 ml 採取された前房水に 500 \times g で 3 分間の遠心分離を行い、沈殿物を細胞診に、上清をインターロイキン(以下、IL)-6, IL-10 濃度の測定に使用した。細胞診では、赤血球の背景に大量のリンパ球が出現しており、核小体の目立つ大型の異形細胞が半数以上であったことから Class V と診断された(図 4)。また、IL-6 濃度は 4,070 pg/ml, IL-10 濃度は 578 pg/ml であった。細胞診の結果から非ホジキンリンパ腫の眼内転移と診断し、同年 7 月 25 日から放射線療法(左眼球局所に対して電子線 40 Gy を照射)を施行した。眼内病変は治療に良く反応し、同年 8 月 1 日には眼圧も正常化し、虹彩のルベオーシスは消退した。また、UBM でみられた毛様体の肥厚も急速に減少した(図 5)。

その後現在まで、眼内を含めた全身に悪性リンパ腫の再発をみない。左眼視力は白内障もあって矯正 0.1 である。また、放射線治療の副作用と考えられる表層点状角膜症が続いている。

III 考 按

NVG は視力予後不良の疾患であり、治療に難渋することも多い。一般に、増殖糖尿病網膜症、内頸動脈閉塞症、網膜中心静脈閉塞症といった、眼内に重篤な血流異

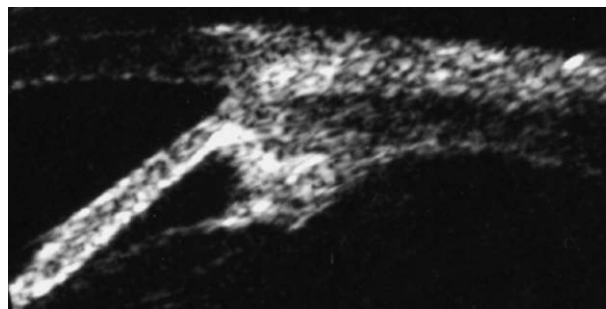


図 5 治療後の左眼 UBM 所見.

放射線治療終了後 3 日目であるが、1 時半の毛様体にみられた肥厚は著明に改善した。

常を生じる疾患の合併症として発生する。眼内腫瘍もその原因疾患であり、悪性黒色腫や網膜芽細胞腫に併発するケースが良く知られている。その他 NVG の原因となる腫瘍の一つとして細網肉腫(reticulum cell sarcoma, 眼内悪性リンパ腫と同意)を挙げる成書もあるが、これは前述の Sullivan ら²⁾の報告を引用している。彼らは過去の英語文献 16 例の眼内細網肉腫症例と合わせて、約 3 分の 2 に続発緑内障があり、4 分の 1 (17 例中 4 例) が NVG であったとしている。しかし、この報告以後、NVG を合併した眼内細網肉腫あるいは眼内悪性リンパ腫の報告は、少なくとも文献上は見当たらない。悪性リンパ腫の眼内転移は文献が散見されるので、前眼部の悪性リンパ腫による NVG の発生は、Sullivan らが指摘するほど頻繁な事象とは思われない。

Sullivan ら²⁾はその論文の中で、超音波 B モード検査を用いてぶどう膜病変の変化を描出し、検査の有用性を示している。1970 年代当時、彼らが使用していた超音波装置は、前眼部を含めた全眼球を一つの画面に収めることが可能であった。掲載された図では、毛様体の肥厚が明らかで、治療後劇的に改善しているのがよくとらえられている。本症例では、近年開発された前眼部観察用超音波 B モード装置、いわゆる UBM を用いて、30 年近く前に Sullivan らが観察した事実を追試検証することができた。今回の病巣は CT や MRI でも観察できたが、その解像力、反復性、簡易性、経済性などの点を総合的に評価すると、UBM による検査が優れていると思われた。虹彩裏面や毛様体といった、通常装置では観察できない部分に発生した眼内腫瘍に対する本装置の有用性を改めて示す事例であった。

本症例では、前房水の細胞診から眼内悪性リンパ腫と確定診断できた。しかし、細胞診で診断を確定できない場合も想定して、眼内液のサイトカイン濃度を測定した。硝子体液の IL-10 濃度や IL-10/IL-6 比は、眼内悪性リンパ腫の補助診断として極めて有用とされ^{3,4)}、本邦でもその事実が追認されている⁵⁻⁸⁾。しかし、検査の有用性を疑問視する意見⁹⁾や硝子体と前房水での結果の食い違いを指摘する報告⁸⁾もある。今回 IL-10/IL-6 比は

表 1 過去の文献にみられたぶどう膜炎前房水のインターロイキン-10(IL-10)濃度

論文	疾患	前房水 IL-10 濃度 (pg/ml)
Ongkosuwito JV, et al ¹²⁾	急性網膜壊死 トキソプラズマ網脈絡膜炎	30, 3,927, 47 <4, <4, 21, <4
Calder VL, et al ¹¹⁾ 平形明人, 他 ⁹⁾	特発性ぶどう膜炎 サルコイドーシス 内因性眼内炎(疑) (眼内悪性リンパ腫)	<1.5, 88.5, <1.5, <1.5, 118.13, <1.5, 79.5 <2, <2, <4 <10 2,080, 4,810, 885)

578/4070 \approx 0.14 と 1 より小さくなっており、転移性の眼内悪性リンパ腫の場合や、検体が前房水の場合には、「IL-10/IL-6 比>1」の有用性に限界があることを支持する結果といえる。

ただし、IL-10 濃度だけに着目すると、前房水での 578 pg/ml というのは異常高値と考えられる。ぶどう膜炎を発症した眼の前房水のサイトカイン濃度を enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) 法で測定し、対照とした白内障術中に得られた前房水と比較した報告では有意差がなかった¹⁰⁾、あるいは有意に低い値であった¹¹⁾としており、前房水 IL-10 濃度が 200 pg/ml 以上になったものはなかった。調べ得る限り、ぶどう膜炎で 1,000 pg/ml を超える前房水の IL-10 濃度が報告されているのは、Ongkosuwito ら¹²⁾が急性網膜壊死の前房水で測定した 3,758 pg/ml という値だけで、それ以外はいずれも 200 pg/ml を超えていない(表 1)。前房水 IL-10 濃度自体の補助診断としての有用性は、前眼部に転移した悪性リンパ腫の特異な所見と合わせて、肯定的にとらえたいが、さらに症例を重ねた検証を要する問題である。

一方、眼内 IL-6 濃度は、特発性のものを含めた内眼炎症で高値となる傾向がある³⁾⁶⁾⁸⁾¹²⁾。内眼炎症の活動性を反映すると考えられ、本症例の高い IL-6 濃度(4,070 pg/ml)は内眼炎症による眼内所見の修飾を想定させる。前眼部にみられた大きな角膜後面沈着物も、眼内悪性リンパ腫の所見として一般的ではなく、炎症の併存を支持する所見と考える。さて、前述の Sullivan らは、その症例経過から、眼内悪性リンパ腫の血管新生能力 angiogenic potential が示されたと記載している。しかし、眼を含めた中枢神経原発の悪性リンパ腫が眼内に新生血管を誘発することは一般的ではなく、悪性リンパ腫細胞それ自体の眼内血管新生能力には疑問が持たれる。彼らの症例も今回の症例も、中枢神経系以外の全身他部位で発生した悪性リンパ腫が眼内に転移したケースである。本症例でみられた高濃度 IL-6 や前眼部所見からは、こうした場合、転移した悪性腫瘍細胞が強い前眼部炎症を誘発することが推察される。その炎症が NVG を発生する血管新生能力を持つと考えたい。高度なぶどう膜炎でしばしば前眼部に血管新生がみられることも、この説を支持するものと考えられる。

以上、中枢神経原発ではない全身性悪性リンパ腫が眼内に転移し、NVG を併発した 1 症例を報告した。UB-M による前眼部の超音波 B モード検査は、毛様体病変の検出やその経時変化を詳細にとらえることが可能であり、その有用性が再確認された。また、NVG には内眼炎症の関与が想定された。

文 献

- 1) **To KW, Rankin GA, Jakobiec FA, Albert DM** : Intraocular lymphoproliferations simulating uveitis. In : Albert DM, et al (Eds) : Principles and practice of Ophthalmology. Saunders, Philadelphia, 1315—1338, 2000.
- 2) **Sullivan SF, Dallow RI** : Intraocular reticulum cell sarcoma : Its dramatic response to systemic chemotherapy and its angiogenic potential. Ann Ophthalmol 9 : 401—406, 1977.
- 3) **Chann 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.
- 4) **Whitcup SM, Stark-Vanes 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.
- 5) **政岡則夫, 松下久美子, 橋田正継, 林 暢紹** : 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.
- 6) **田中麻以, 後藤 浩, 竹内 大, 横井秀俊, 白井正彦** : 悪性リンパ腫診断におけるサイトカイン測定の意義. 眼紀 52 : 392—387, 2001.
- 7) **角 環, 福島敦樹, 林 暢紹, 小浦裕治, 小松文記, 橋田正継, 他** : 過去 4 年間の眼内悪性リンパ腫の検討. 臨眼 57 : 809—813, 2003.
- 8) **平形明人, 稲見達也, 齊藤真紀, 岡田アナベルあやめ, 樋田哲夫, 石田 晋, 他** : 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. 日眼会誌 108 : 359—367, 2004.
- 9) **Akpek EK, Maca SM, Christen WG, Foster S** : Elevated vitreous interleukin-10 level is not diagnostic of intraocular-central nervous system lym-

- phoma. *Ophthalmology* 106 : 2291—2295, 1999.
- 10) **Lacomba MS, Martin CM, Chamond RR, Galera JM, Omar M, Estevez EC** : Aqueous and serum interferon gamma, interleukin (IL) 2, IL-4, and IL-10 in patients with uveitis. *Arch Ophthalmol* 118 : 768—772, 2000.
- 11) **Calder VL, Shaer B, Muhaya M, Mclauchlan M, Pearson RV, Jolly G, et al** : Increased CD 4+ expression and decreased IL-10 in the anterior chamber in idiopathic uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40 : 2019—2024, 1999.
- 12) **Ongkosuwito JV, Feron EJ, van Doornik CEM, Van der Lelij A, Hoyng CB, La Heij EC, et al** : Analysis of immunoregulatory cytokines in ocular fluid samples from patients with uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39 : 2659—2665, 1998.
-