

眼内悪性リンパ腫の自然消退が疑われた 1 例

後藤 浩, 村瀬 耕平, 臼井 正彦

東京医科大学眼科学教室

要 約

目 的：眼底所見，網膜下組織の生検，ならびに臨床経過から，眼内悪性リンパ腫の自然寛解が示唆された症例を経験したので報告する。

症 例：症例は 64 歳の女性。左眼眼底には網膜下に黄白色の斑状病巣が複数みられ，右眼には網膜色素上皮の萎縮所見が観察された。両眼とも前房や硝子体中に細胞はみられなかった。蛍光眼底造影や光干渉断層計検査の結果と併せ，臨床的に眼内悪性リンパ腫が強く疑われたため，診断確定目的に硝子体切除術と網膜下組織の生検を行った。組織学的に網膜下の病巣はリンパ球様の構造がみられるものの，ほとんどが壊死組織から構成され，網膜色素上皮以外に細胞成分はみられなかった。硝

子体中のインターロイキン-10 は 9 pg/ml と低値であった。術後，重篤な合併症はなく，残存していた網膜病巣は徐々に自然消退していった。術後 1 年経過した現在まで中枢神経系を含めた全身検査では異常は認められていない。

結 論：本症例は臨床所見と経過から，眼内悪性リンパ腫の自然寛解例と考えられた。今後も中枢神経系病変の出現と併せて厳密な経過観察が必要と考えられる。(日眼会誌 110 : 226-231, 2006)

キーワード：眼内悪性リンパ腫，網膜下生検，壊死，自然寛解

A Case of Spontaneous Regression of Intraocular of Lymphoma Demonstrated by Subretinal Biopsy

Hiroshi Goto, Kouhei Murase and Masahiko Usui

Department of Ophthalmology, Tokyo Medical University

Abstract

Purpose : To report a case of intraocular lymphoma suspected of spontaneous regression based on ocular fundus findings, subretinal biopsy, and observation of clinical course.

Case : A 64-year-old woman presented at our clinic with multiple yellowish-white patchy lesions in the left fundus and focal atrophy of the retinal pigment epithelium in the right fundus. No inflammatory infiltrates were observed in either eye. Intraocular lymphoma was suspected based on the clinical manifestations including fluorescein angiography and optical coherence tomography. Vitrectomy and subretinal biopsy were subsequently performed for diagnostic purposes. Histological examination showed that the subretinal lesion was composed mostly of necrotic tissue derived from the lymphoid corpuscle and that there was no cellular component except the retinal pigment epithelium.

Interleukin-10 in the vitreous humor was low at 9 pg/ml. No serious postoperative complications were observed after surgery and the residual retinal lesions gradually regressed spontaneously. Laboratory data and whole body evaluation including the central nervous system (CNS) showed no remarkable findings for 1 year after surgery.

Conclusions : It is suggested that the present case was an intraocular lymphoma which regressed spontaneously. However, careful follow-up including the possible occurrence of CNS lesions is required in such cases.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 110 : 226-231, 2006)

Key words : Intraocular lymphoma, Subretinal biopsy, Necrosis, Spontaneous regression

別刷請求先：160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学眼科学教室 後藤 浩

(平成 17 年 4 月 27 日受付，平成 17 年 7 月 4 日改訂受理) E-mail : goto1115@tokyo-med.ac.jp

Reprint requests to : Hiroshi Goto, M.D. Department of Ophthalmology, Tokyo Medical University, 6-7-1 Nishi-shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, Japan

(Received April 27, 2005 and accepted in revised form July 4, 2005)

I 緒 言

眼内悪性リンパ腫は主に全身性の悪性リンパ腫に随伴する場合と、眼・中枢神経系悪性リンパ腫として発症する場合がある¹⁾。眼・中枢神経系悪性リンパ腫は近年、欧米を中心に増加傾向にあることが指摘されている²⁾。眼・中枢神経系悪性リンパ腫にみられる眼内悪性リンパ腫の多くは、ぶどう膜炎の診断のもとに長期にわたって加療、経過観察されていることが多く、診断の確定までに時間を要することが多いが、最近では眼科領域における臨床報告例の蓄積によって本邦においてもその認知度は高まりつつある。

実際、副腎皮質ステロイド薬などの薬物療法に反応し難い眼内炎症所見をみた際には、仮面症候群の一つとして悪性リンパ腫を鑑別疾患の一つとして念頭に置くことは重要である。しかし、臨床的に眼内悪性リンパ腫が疑われたとしても診断を確定して放射線療法や化学療法を実施するためには、一般に眼内組織を用いた細胞学的あるいは組織学的な裏付けが求められる。

今回我々は、眼底所見から眼内悪性リンパ腫が強く疑われ、診断確定目的に硝子体切除術と網膜下組織の生検を行ったにもかかわらず、眼内からは壊死組織のみが検出され、診断に苦慮した症例を経験した。その術中所見、生検組織所見、および術前後の眼底所見の変化を報告するとともに、眼内悪性リンパ腫の自然寛解例としての可能性について考察した。

II 症 例

患者：症例は 64 歳の女性で、2004 年 3 月中旬から左眼の視野に暗点の存在を自覚するようになった。近医

眼科を受診したところ、左眼の眼底に腫瘍性病変があることを指摘され、国立がんセンター眼科を紹介された。眼内悪性リンパ腫の疑いのもと、2004 年 5 月 19 日に東京医科大学病院眼科を紹介受診となった。

既往歴として 2002 年に両眼の白内障に対して超音波水晶体乳化吸引術と眼内レンズ挿入術が行われている。また、2003 年には特発性難聴に罹患している。

初診時眼所見：視力は右眼 0.3(1.2×-2.0 D<cyl-0.50 D Ax 120°)、左眼 0.5(0.9×-0.5 D<cyl-1.25 D Ax 10°)、眼圧は両眼とも 20 mmHg であった。前眼部は両眼に異常なく、中間透光体は両眼に眼内レンズが挿入されており、前房および硝子体中に細胞は一切みられなかった。眼底は、右眼は鼻側に限局性の網膜色素上皮の萎縮様所見があり、左眼にはわずかな隆起を伴った境界の比較的鮮明な約 3 乳頭径大と 6 乳頭径大の黄白色の斑状病巣と、その周囲に散在性に同様の小病巣が観察された(図 1 A)。斑状病巣の表層には黒色の顆粒状色素斑が観察された。蛍光眼底造影検査(fluorescein angiography, FA)では、造影中期以降、乳頭寄りに存在する 3 乳頭径大の病巣は均一な過蛍光を呈し、6 乳頭径大の病巣では辺縁が顆粒状の過蛍光を示した。インドシアニングリーン赤外蛍光眼底造影(indocyanine green angiography, IA)では、造影早期から後期にかけて両病巣とも一貫して低蛍光を呈した(図 2 A)。光干渉断層計(optical coherence tomography, OCT)では、眼底の斑状病巣部ではやや菲薄化した網膜が色素上皮ごとドーム状の隆起を示し、主たる病巣は網膜色素上皮より深層にあることが推察された(図 4 A)。

前医および当院で行われた末梢血および生化学検査、胸部 X 線などの全身検査では異常所見はなく、頭部の

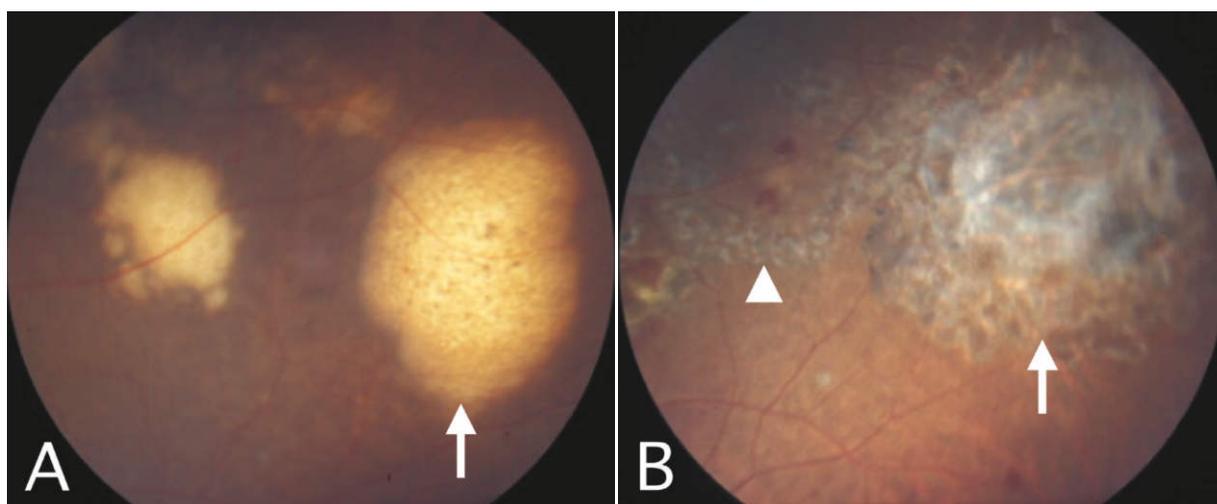


図 1 生検の前(A)と後(B)の左眼底写真。

- A：眼底後極部のわずかに隆起を伴った黄白色の斑状病巣。耳側の病巣(矢印)には黒色の顆粒状色素沈着がみられる。
- B：生検から 3 か月後の眼底所見。光凝固斑の内側の生検部位は癒痕化し、脈絡膜血管が透見できる(矢印)。生検を行わなかった鼻側の網膜斑状病巣は消失している(矢頭)。

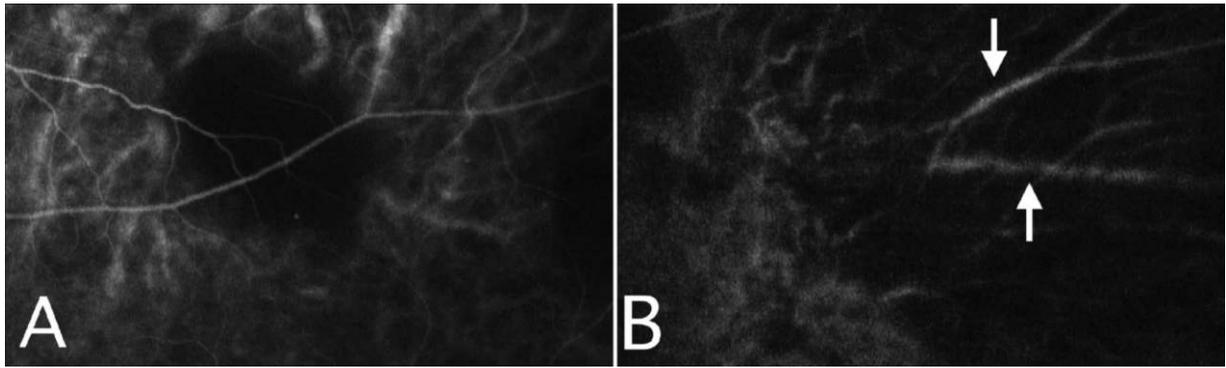


図 2 生検の前(A)と後(B)のインドシアニングリーン赤外蛍光眼底造影。

- A：初診時には初期から後期にかけて低蛍光を示す病巣の上に網膜血管が造影されている。
 B：生検後も病巣部は全体に低蛍光を示したが、術前には観察されなかった脈絡膜血管が造影されている(矢印)。

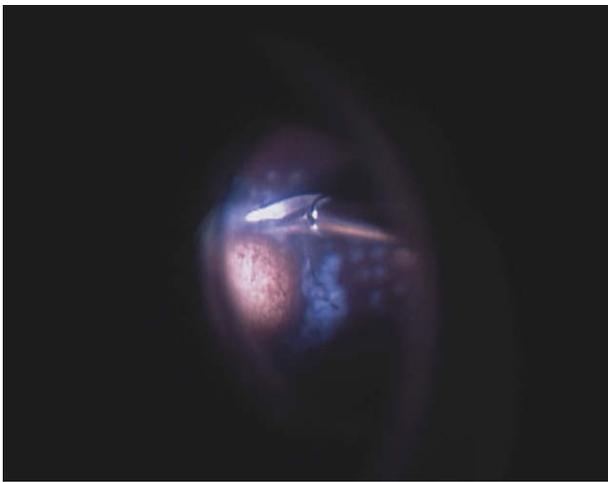


図 3 術中写真。

ジアテルミーで凝固した部位に沿って網膜を切開しているところ。

magnetic resonance imaging (MRI) では、造影後の所見を含めて異常はみられなかった。

臨床的には前医の診断通り、眼内悪性リンパ腫に全く矛盾しない眼所見と考えられたが、診断の確定と治療方針決定のため、十分な説明のもとに同意を得た上で 2004 年 6 月 10 日に左眼の硝子体切除術と、網膜および網膜下組織の生検を行った。

網膜生検手技：生検には 2 つ存在した主病巣のうち、黄斑部から離れた耳側の斑状病巣を選択した。生検施行の 2 週間前には予め病巣周囲に 2 から 3 列のアルゴンレーザー光凝固術を施行した。手術に際して、まずは眼内灌流液を流入させる前に硝子体腔の中心部における硝子体を吸引切除し、細胞診ならびにサイトカイン測定用の試料とした。引き続き、硝子体を基底部まで可及的に切除した後、斑状病巣部周囲の光凝固斑より内側の網膜に眼内ジアテルミーを行い、このジアテルミーの凝固斑に沿って病巣部を網膜ごと剪刀で全周切開し(図 3)、網

膜および網膜下組織を一塊として切除した。切除された組織塊を鉗子で把持し、0.5 mm ほど拡張した強膜切開創から眼外に摘出した。その際、網膜と網膜下組織が分離したため、各々を 10% ホルマリン緩衝液に入れて固定した。最後に sulferhexafluoride (SF-6) ガスによる液-ガス置換を行い、手術を終了した。

術後経過：術後、生検施行部位の周囲にはわずかな網膜出血がみられたが、徐々に吸収していった。網膜および網膜下組織を切除した部分は脈絡膜血管が透見され、やがて癒着化していった(図 1 B)。IA では生検前には観察されなかった脈絡膜血管が描出され(図 2 B)、OCT では生検前にみられた隆起は消失し、網膜色素上皮と考えられる反射のみが観察された(図 4 B)。術後 9 か月の時点で左眼矯正視力は 0.6、視野に一部欠損を生じたが、重篤な合併症などはなく経過している。なお、網膜光凝固術のみ行った視神経乳頭寄りの病巣と周囲の散在性病巣はその後、徐々に縮小し、術後 3 か月目には完全に消失した。右眼の眼底にはその後も全く変化はみられず、術後に行った頭部 MRI 検査でも術後 1 年経過した現在まで異常所見は現れていない。

病理組織学的検索：摘出された組織は型通り固定、包埋され、ヘマトキシリン-エオジン染色標本作製し、光学顕微鏡で観察した。摘出された 2 つの組織のうち、網膜組織はやや菲薄化していたが、視細胞を含め全体の構造は比較的良好に保たれており(図 5 A)、細胞の浸潤などは認められなかった。採取時に網膜から分離した白色の網膜下組織は一部に球形のリンパ球様の形態を残している部分が観察されたが、細胞核はなく、そのほとんどは壊死組織から構成され、わずかに変性した網膜色素上皮細胞を含んでいた(図 5 B)。なお、サイトカインの測定に用いた硝子体の中に細胞成分はほとんど認められなかった。

硝子体中のサイトカインの測定：硝子体液中のインターロイキン(interleukin, IL)-10 は酵素免疫測定法で、

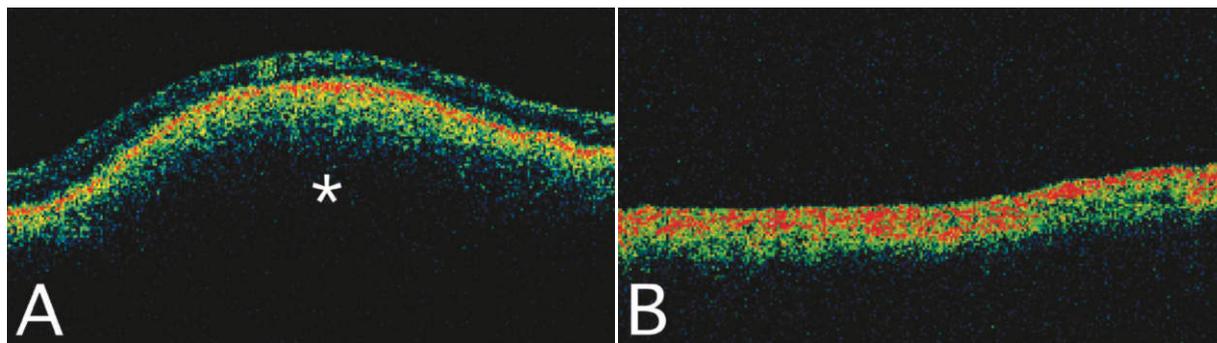


図 4 網膜斑状病巣の生検の前(A)と後(B)の光干渉断層計所見。
 A：網膜色素上皮下における病巣の存在が伺える。
 B：生検後は網膜色素上皮と思われる反射のみが描出されている。

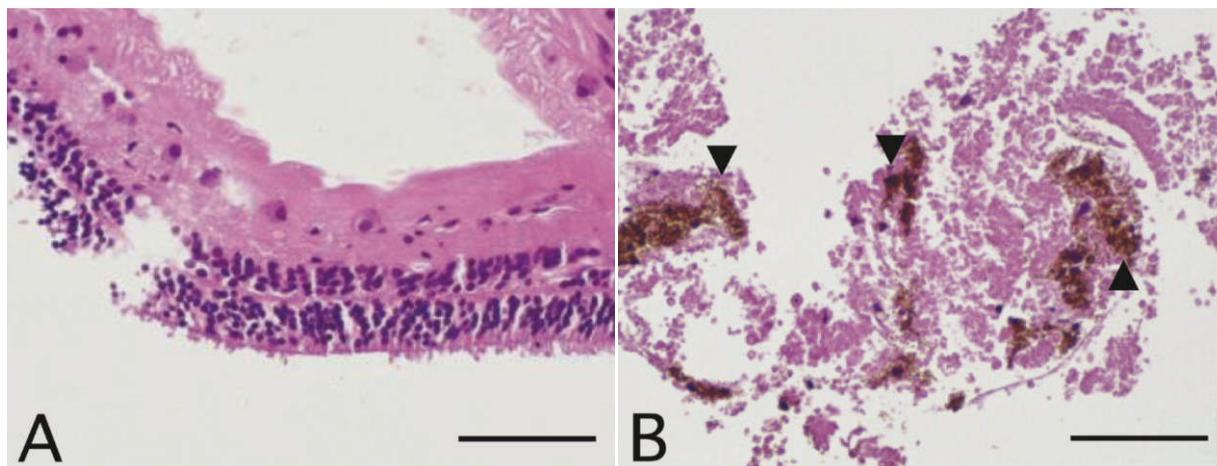


図 5 切除された病巣の組織像。
 A：網膜は全体に菲薄化しているが、ほぼ正常な構造を示している。
 B：網膜下の白色塊は一部に変性した網膜色素上皮を含んだ小円形、好酸性の壊死組織であった(バーは 100 μm, ヘマトキシリン-エオジン染色, ×66)。

IL-6 は化学発光酵素免疫測定法で測定した。その結果、IL-10 は 9 pg/ml, IL-6 は 170 pg/ml であった。

III 考 按

一般に眼内悪性リンパ腫は、その特徴的な眼所見に加え、副腎皮質ステロイド薬の治療に対する反応に乏しいといった臨床経過が診断のきっかけとなることが多い。眼所見としてはリンパ腫細胞の浸潤による硝子体混濁が主体となる場合と、網膜下に黄白色の斑状病巣を形成する場合があるが、今回の症例では硝子体中に細胞は全く観察されず、後者(眼底型)の特徴を兼ね備えていた。すなわち、眼底には比較的境界の明瞭な黄白色のやや隆起を伴った斑状病巣が存在し、その表層には本症に特徴的な黒褐色の顆粒状色素斑が観察された。FA では window defect による過蛍光と不規則な低蛍光³⁾を、IA では一貫して低蛍光を示し、OCT では眼底の斑状病巣が網膜色素上皮よりも深層にあることが確認された。

眼底病変を主徴とする眼内悪性リンパ腫では病期によって多少の違いもあろうが、主に網膜色素上皮と Bruch

膜の間にリンパ腫細胞が浸潤することが知られ⁴⁾⁵⁾、今回の症例における IA 所見や OCT 所見はこの組織学的特徴を反映した結果と思われる。網膜および網膜下組織の生検の際には、剪刀の先が比較的硬い膜様組織に触れる感触があり、おそらくこれは Bruch 膜に相当するものと考えられた。すなわち、生検時には Bruch 膜より上方の網膜色素上皮を含んだ組織塊を切除したものと推察された。

このように本症例は、臨床的には眼内悪性リンパ腫として矛盾のない眼底所見、術中所見を呈しながらも、生検組織ならびに硝子体中のサイトカインの測定結果からは診断を確定することはできなかった。術後もとくに副腎皮質ステロイド薬の全身投与を行わなかったにもかかわらず、残存していた他の眼底病巣も徐々に縮小、消退し、発症から 1 年以上経過した現在まで再発の兆候がみられていないことも、典型的な眼内悪性リンパ腫とは異なるようであった。

一般に眼内悪性リンパ腫の確定診断には、硝子体中の細胞の生検、網膜下組織の生検、網膜下液中の細胞の生

検などが行われる。すなわち、得られた細胞もしくは組織を用いて異型リンパ球の存在を形態学的に証明するほか、免疫組織化学染色⁶⁾やフローサイトメトリー⁷⁾などによる細胞表面マーカーの検索、さらに遺伝子再構成を確認⁸⁾することによって、リンパ球の単クローン性増殖を証明することが求められる。今回の症例では、少なくとも採取された硝子体中には細胞成分が全く存在しなかったことから、このような検索は一切行うことができなかった。一方、硝子体中のサイトカインの測定も補助診断方法として有用なことが確認されている。すなわち、眼内悪性リンパ腫では多くの症例で硝子体液中のIL-10が、代表的な炎症性サイトカインの一つであるIL-6よりも高値となる特性を診断に利用する考えである^{9)~11)}。我々はこれまで眼内悪性リンパ腫15例18眼に対して硝子体液中のIL-10およびIL-6の測定を行ってきたが、IL-10の値は平均6,679.8 pg/ml(123~26,800 pg/ml)、IL-6は平均211.4 pg/ml(3.5~641 pg/ml)という結果を得ており、IL-10の値がIL-6よりも下回ったケースはHodgikin病の眼・中枢神経系浸潤例の1例のみであった。一方、対照としてのぶどう膜炎ではIL-10の平均値は20.1 pg/ml、IL-6は1177.2 pg/mlであり、硝子体中のIL-10とIL-6の測定値は、明らかに眼内悪性リンパ腫とぶどう膜炎では異なるパターンを示すことが確認されている。今回の症例では硝子体中のIL-10はIL-6よりも極めて低い値を示し、眼内悪性リンパ腫の診断を支持する結果とはならなかったが、硝子体切除時、すなわち生検施行時には網膜下組織に異型リンパ球が存在せず、壊死組織から構成されていたことを勘案すれば、これは当然の結果であったと考えられる。

過去には今回の症例のように、臨床的に仮面症候群が疑われたため網膜下腫瘍の生検を行ったところ、様々な炎症細胞を含んだ非特異的な慢性炎症の病理組織像が得られた症例¹²⁾や、臨床的に網膜壊死病巣が疑われた16例についてレトロスペクティブに検討したところ、最終的には眼トキソプラズマ症をはじめ、梅毒、真菌性眼内炎などの感染性ぶどう膜炎の診断に至った症例の報告¹³⁾などがみられる。しかし、今回の症例の生検組織では、網膜下病巣および隣接する網膜組織中にも炎症細胞は全く検出されなかったこと、術前後に副腎皮質ステロイド薬などの薬物療法を行わなかったにもかかわらず、残りの斑状病巣が数か月の経過で消退していった経緯から考えても、炎症性疾患の可能性は否定的であった。

一方、全身性の悪性リンパ腫では経過中に自然寛解を示す例のあることが知られている。極めて稀ながら悪性度の高いdiffuse large B cellリンパ腫の自然消失例の報告¹⁴⁾もある。眼科領域では眼付属器に発生する比較的悪性度の低いリンパ腫として知られるmucosa associated lymphoid tissue(MALT)リンパ腫などでは、経過中に腫瘍が縮小、消退することが経験される。眼・

中枢神経系悪性リンパ腫のほとんどはnon-Hodgikinリンパ腫で、かつ悪性度の高いdiffuse large B cellリンパ腫に分類されるが、過去にはやはり頭蓋内病変が自然消失した症例¹⁵⁾や、比較的短期間に網膜下滲出病巣の出現と消退を繰り返した眼内悪性リンパ腫の報告¹⁶⁾などもみられる。このように悪性度の高い全身性あるいは眼・中枢神経系悪性リンパ腫の中にも病巣の自然消退があり得ることを考え併せると、今回の症例も同様の臨床経過をたどり、少なくとも現時点では完全に寛解した状態に至った可能性が高いと考えられた。壊死に陥った組織の中には細胞核は存在しないものの、球形のリンパ球様の形態を残している部分が観察された。残念ながら採取された生検材料の量的な問題もあり、細胞表面マーカーに関する追加の検索は実施不可能であったため、これらの壊死組織が真に異型リンパ球に由来したとする確証は組織学的には得られていないが、今後も眼局所ならびに中枢神経系におけるリンパ腫の再発の可能性を念頭に置きつつ、注意深く経過観察を継続していく予定である。

文 献

- 1) Char DH, Ljung BM, Miller T, Phillips T: Primary intraocular lymphoma (ocular reticulum cell sarcoma) Diagnosis and management. *Ophthalmology* 95: 625-630, 1988.
- 2) Chan CC, Wallace DJ: Intraocular lymphoma: update on diagnosis and management. *Cancer Research* 11: 285-295, 2004.
- 3) Cassoux N, Merle-Beral H, Leblond V, Bodaghi B, Milea D, Gerber S, et al: Ocular and central nervous system lymphoma: clinical features and diagnosis. *Ocular Immunology Inflammation* 8: 243-250, 2000.
- 4) Gass JD, Sever RJ, Grizzard WS, Clarkson JG, Blumenkranz M, Wind CA, et al: Multifocal pigment epithelial detachment by reticulum cell sarcoma. *Retina* 4: 135-143, 1984.
- 5) 後藤 浩: 眼科領域の悪性黒色腫と悪性リンパ腫のマネージメント: 眼と全身の連携. *あたらしい眼科* 19: 593-602, 2002.
- 6) Whitcup SM, de Smet MD, Rubin BI, Palestine AG, Martin DF, Burnier M, et al: Intraocular lymphoma, clinical and histopathologic diagnosis. *Ophthalmology* 100: 1399-1404, 1993.
- 7) Wilson DJ, Brazier R, Rosenbaum JT: Intraocular lymphoma. Immunopathologic analysis of vitreous biopsy specimens. *Arch Ophthalmol*: 1455-1458, 1992.
- 8) White VA, Gascoyne RD, Paton KE: Use of polymerase chain reaction to detect B- and T-cell gene rearrangements in vitreous specimens from patients with intraocular lymphoma. *Arch Ophthalmol* 117: 761-765, 1999.
- 9) Whitcup SM, Stark-Vancs V, Wittes RE, So-

- lomon 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.
- 10) 羽田麻以, 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.
 - 11) 平形明人, 稲見達也, 斉藤真紀, 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.
 - 12) 野田康子, 桜庭知己, 関根美穂, 水谷英之, 小堀和子, 鎌田義正 : 悪性腫瘍が疑われ網膜下腫瘤を施行した網膜ぶどう膜炎の 1 例. *眼紀* 51 : 652—656, 2000.
 - 13) **Balansard B, Bodaghi B, Cassoux N, Fardeau C, Romand S, Rozenberg F, et al :** Necrotising retinopathies simulating acute retinal necrosis syndrome. *Br J Ophthalmol* 89 : 96—101, 2005.
 - 14) **Grem JL, Hafez GR, Brandenburg JH, Carbone PP :** Spontaneous remission in diffuse large cell lymphoma. *Cancer* 57 : 2042—2044, 1986.
 - 15) **Al-Yamany M, Lozano A, Nag S, Laperriere N, Bernstein M :** Spontaneous remission of primary central nervous system lymphoma : report of 3 cases and discussion of pathophysiology. *J Neuro-oncol* 42 : 151—159, 1999.
 - 16) 金井 光, 佐藤修一, 上野里加, 桑原哲夫, 五味聖二, 金野義紀, 他 : 網膜下滲出班の出現と自然消退を繰り返した眼内悪性リンパ腫の 1 例. *臨眼* 56 : 25—30, 2002.
-