

眼内悪性リンパ腫 28 例の臨床像と生命予後の検討

木村 圭介, 後藤 浩

東京医科大学眼科学教室

要 約

背景：眼内悪性リンパ腫は診断方法の向上などに伴い、治療成績も徐々に向上しつつあるが、その病型は多彩であり、生命予後についても不明な点が多い。

症 例：過去 20 年間に東京医科大学病院眼科で診断、治療を行い、経過観察が可能であった眼内悪性リンパ腫 28 例を対象に検討した。初診時年齢は平均 63.3 歳で、男性 6 例、女性 22 例であった。平均観察期間は 33.5 ± 28.5 か月(平均値 \pm 標準偏差)である。初発症状では視力低下、霧視が、眼所見では硝子体混濁が最も多かった。病型は眼内に加え中枢神経系にリンパ腫を合併した

症例が 46.4%、眼内のみに変化が限局した症例が 25.0%、発症様式は眼症状が先行したものが 78.6%、中枢神経系病変が先行したものが 14.3% であった。中枢神経系病変合併例に死亡例が多く、5 年生存率は 63.1% であった。

結 論：限られた症例数であるが、本邦における眼内悪性リンパ腫の臨床像および予後を明らかにすることができた。(日眼会誌 112 : 674—678, 2008)

キーワード：眼内悪性リンパ腫、臨床症状、生命予後

The Clinical Findings and Prognosis of 28 Cases of Intraocular Lymphoma

Keisuke Kimura and Hiroshi Goto

Department of Ophthalmology, Tokyo Medical University

Abstract

Background : Although the prognosis of intraocular lymphoma has improved due to the recent progress in diagnosis, the survival prognosis of this disease remains unclear.

Subjects and Results : We reviewed the records of 28 patients (male/female ratio, 6/22) with intraocular lymphoma diagnosed and treated at Tokyo Medical University Hospital during the past 20 years. The mean age at presentation was 63.3 years. The mean follow-up period was 33.5 ± 28.5 months (mean \pm SD). The most frequent presenting symptom was visual loss or blurred vision. On ophthalmological examination, the most common sign was vitreous opacity. Ocular disease concurrent with central nervous system (CNS) involvement was observed in 46.4%,

while localized ocular disease was found in 25.0% of the patients. Intraocular lymphoma occurred as the primary lymphoma in 78.6%, and as ocular relapse of the primary CNS lymphoma in 14.3% of the cases. The 5-year survival rate was 63.1% and most of the deaths were in patients with CNS involvement.

Conclusion : Although the number of cases was limited, we were able to clarify the clinical manifestations and prognosis for Japanese patients with intraocular lymphoma.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 112 : 674—678, 2008)

Key words : Intraocular lymphoma, Clinical manifestations, Survival prognosis

I 緒 言

眼内悪性リンパ腫は非典型的なぶどう膜炎様症状を呈する比較的多発な疾患であるが、最近増加傾向にあることが指摘されている¹⁾。その背景には本症の認知度の向上とともに、検眼鏡の所見に加え、主に硝子体生検に

よって得られた検体を用いた細胞診、インターロイキン-10 を中心としたサイトカインの測定、フローサイトメトリーによるモノクロナリティーの評価、免疫グロブリンの遺伝子再構成の検索といった診断技術の向上が挙げられる。

眼内悪性リンパ腫はしばしば中枢神経系 (central ner-

別刷請求先：160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学病院眼科医局 木村 圭介
(平成 19 年 11 月 6 日受付, 平成 20 年 3 月 3 日改訂受理)

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

(Received November 6, 2007 and accepted in revised form March 3, 2008)

vous system : CNS) 病変を合併することが知られ, 眼内に初発した症例においても, その経過中に CNS 病変を発症することが少なくない. この CNS 病変が眼内悪性リンパ腫の生命予後を不良にしている主因であり, 未治療の場合の生存率は 3 か月未満という報告もある²⁾³⁾. 眼症状の発症から 1~2 年以内に死亡するケースが多いことも報告されており^{4)~6)}, 眼科領域では最も悪性度の高い疾患の一つと考えられる.

眼内悪性リンパ腫については近年, 診断や治療指針が徐々に確立されつつあるが, 本邦では多数例の臨床経過, 予後について検討している報告は少ない. 今回著者らは, 同一施設で診断, 治療を行い, 一定期間の経過観察が可能であった眼内悪性リンパ腫 28 例の臨床像, 経過, および生命予後について検討したので報告する.

II 対象と方法

1988 年 7 月から 2007 年 6 月までの 20 年間に, 東京医科大学病院眼科で眼内悪性リンパ腫と診断された 38 例のうち, 一定期間にわたって経過観察が可能であった 28 例を対象に, 患者背景, 臨床所見, 経過, および生命予後について検討を行った.

III 結 果

患者背景は男性が 6 例, 女性が 22 例, 初診時年齢は 42~90 歳 (63.3 ± 10.0 歳; 平均値 \pm 標準偏差) で, 男性 48~67 歳 (平均 57.7 歳), 女性 42~90 歳 (平均 64.5 歳) であった. 経過観察期間は 7 か月~9 年 3 か月 (33.5 ± 28.5 か月; 平均値 \pm 標準偏差) であった. 眼科受診の動機となった初発症状は, 視力低下および霧視が 19 例 (67.9%) と最も多く, 次いで飛蚊症が 5 例 (17.9%), 羞明, 視野異常が 1 例 (3.6%) ずつ, 定期検査中に眼底の異常所見, すなわち網膜下浸潤病巣を指摘された症例が 2 例 (7.1%) であった. 経過観察中, 片眼発症例は 13 例 (46.4%), 両眼発症例は 15 例 (53.6%) であった. 初診時の眼所見は重複を含めると, 硝子体混濁が 23 例 (82.1%) と最も多く, 次いで網膜下浸潤病変が 17 例 (60.7%), 網膜血管炎が 6 例 (21.4%), 角膜後面沈着物 4 例 (14.3%), 硝子体出血が 2 例 (7.1%) であった.

悪性リンパ腫病変の所在は, 眼内に加えて CNS 病変合併例が 13 例 (46.4%) と最も多く, 眼内に病変が限局していたのは 7 例 (25.0%) であった. 眼内と CNS に加え他臓器, すなわち精巣, 副鼻腔, 頸部リンパ節に病変を合併した症例が各 1 例で計 3 例 (10.7%), 眼内に加え CNS 以外の他臓器, すなわち眼窩, 副鼻腔, 頸部リンパ節, 腋窩リンパ節に病変を合併した症例が各 1 例で計 4 例 (14.3%), その他が 1 例 (3.6%) であった. 発症様式は眼内病変が先行した症例 (眼先行型) が 22 例 (78.6%) と最も多く (眼内限局型 7 例を含む), 次いで CNS 病変が先行した症例 (CNS 先行型) が 4 例 (14.3%), CNS

表 1 病変別にみた生存例と死亡例

眼内病変のみ	生存例 5 例 (100%)	死亡例 0 例 (0%)
眼内 + CNS*	生存例 7 例 (50%)	死亡例 7 例 (50%)
眼内 + CNS* 以外	生存例 3 例 (75%)	死亡例 1 例 (25%)

*CNS : 中枢神経系

表 2 生存例と死亡例の比較

	生存例	死亡例	p 値*
初診時年齢 (歳)	63.5 \pm 12.2 (n=15)	64.3 \pm 8.6 (n=8)	>0.05
生存期間 (月)**	49.7 \pm 29.7 (n=15)	24.4 \pm 23.1 (n=8)	0.02
眼症状出現から CNS 病変発症までの期間 (月)	39.2 \pm 27.4 (n=5)	18.5 \pm 12.3 (n=4)	>0.05
眼症状出現から眼部への放射線照射までの期間 (月)	19.3 \pm 31.5 (n=7)	38.3 \pm 54.6 (n=4)	>0.05

平均値 \pm 標準偏差.

* : Mann-Whitney U test, ** : 2007 年 6 月現在.

以外の他臓器先行型が 2 例 (7.1%) であった. 眼先行型で CNS 病変が発症するまでの期間は 7~84 か月 (平均 36.7 か月, 計 12 例), CNS 先行型で眼病変が発症するまでの期間は 4~18 か月 (平均 9.3 か月, 計 4 例) であった.

最終的な転帰の確認が可能であった症例について検討したところ, 生存が確認できた症例は全 28 例中 15 例, 死亡が確認された症例は 8 例で, 死亡率は 34.8% であった. 病変の所在別にみた生存例と死亡例の数と割合を表 1 に示した. 眼内に加え, CNS 病変を発症した症例の死亡例は 7 例 (50%) と多くみられた.

生存例 15 例と死亡例 8 例の比較検討を行った結果を表 2 に示した. 初診時年齢は両群に明らかな差はみられなかったが, 眼症状出現から CNS 病変発症までの期間は生存例が平均 39.2 か月に対し, 死亡例が平均 18.5 か月と生存例で期間が長い傾向にあった. 当院ではこれまで原則として眼内悪性リンパ腫の確定診断が得られた時点で, 眼部あるいは眼部を含めた CNS に対する放射線治療を実施してきたが, 眼部への放射線照射までの期間については, 生存例が平均 19.3 か月, 死亡例が平均 38.3 か月と, 生存例では眼部への治療が迅速に行われていた傾向にあった. なお, この 23 例を対象に Kaplan-Meier 生存曲線を用いると, 2 年生存率は 73.7%, 5 年生存率 63.1% となり (図 1), 生存期間の中央値は 72 か月であった.

次に眼先行型で後に CNS 病変を発症した 11 例のうち, 転帰が確認できた 9 例 (生存例 5 例, 死亡例 4 例) を対象に治療内容を検討した (表 3, 4). 生存例で眼部および全脳に放射線照射が施行された症例が 2 例, 高用量メトトレキサート (High-dose methotrexate, HD-MTX)

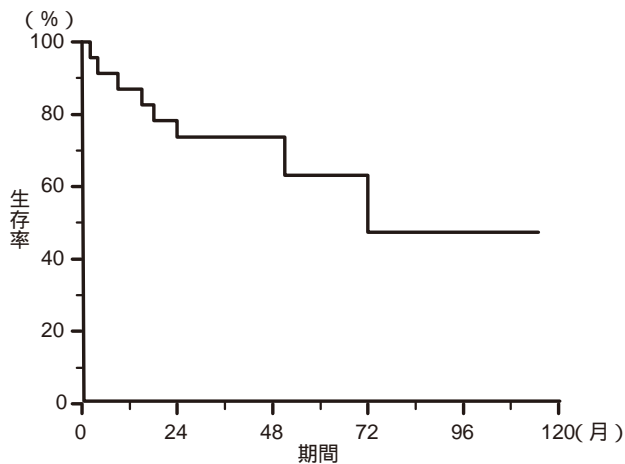


図 1 眼内悪性リンパ腫 23 例の Kaplan-Meier 生存曲線。

療法施行例が 4 例であった。その他、抗 CD 20 抗体であるリツキシマブ(Rituxan®)併用例が 1 例、MTX の硝子体内注射施行例が 1 例あった。死亡例 4 例は全例に眼部および全脳に放射線照射が施行されており、化学療法施行例は CHOP(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone)療法 1 例と HD-MTX 療法 1 例の計 2 例であった。

眼所見の差異による予後の検討については症例数が限られており、統計学的な差異を証明するには至らなかった。ただし、生存が確認できた 15 例のうち、硝子体混濁を伴っていたのは 11 例(73.3%)であったが、死亡例は 8 例全例(100%)に硝子体混濁を認めた。

IV 考 按

眼内悪性リンパ腫の大半を占める非ホジキンリンパ腫は病態が多様な疾患として知られている⁷⁾。眼症状についても一般的にはぶどう膜炎様の症状を示すとされるが、その所見は多彩である。今回検討した 28 例では、自覚症状としては霧視、視力低下、飛蚊症が多く、眼所見では硝子体混濁、網膜下浸潤病変がほとんどを占め、既報⁷⁾と同様であった。本症では性差はなく、初発時は片眼であっても経過観察中に多くが両眼に発症するという報告もある⁸⁾が、今回の検討では女性が男性の 4 倍近く多く、3 年弱の経過観察期間内の検討では、片眼発症例が 13 例と約半数を占めた。ただし、片眼発症例が多くみられた背景には発症眼に対する早期診断ならびに治療の影響も考えられる。

Whitcup ら⁹⁾は眼所見の出現が中枢神経症状に先行するものが 82% と報告しており、今回の検討においても 28 例中 22 例(78.6%)と、やはり眼先行型が多くを占めた。一方、中枢神経原発の悪性リンパ腫が眼病変を合併する割合は 12~25%¹⁰⁾¹¹⁾とされ、自験例でも 4 例(14.3%)であった。霧視や視力低下などの眼症状が先行すれば眼科に、頭痛や四肢の脱力などの CNS 症状が先行す

表 3 生存例のうち眼先行型で CNS 病変を発症した症例の治療内容

症例	放射線治療の有無 眼部	放射線治療の有無 全脳	全身化学療法 の有無	その他の治療
66 歳 女性	(-)	(+)	(-)	(-)
61 歳 女性	(+)	(+)	HD-MTX*	(-)
66 歳 女性	(+)	(-)	HD-MTX*	リツキシマブ
51 歳 女性	(+)	(+)	HD-MTX*	MTX 眼内注
60 歳 女性	(+)	(-)	HD-MTX*	(-)

* : 高用量メトトレキサート

表 4 死亡例のうち眼先行型で CNS 病変を発症した症例の治療内容

症例	放射線治療の有無 眼部	放射線治療の有無 全脳	全身化学療法 の有無	その他の治療
67 歳 男性	(+)	(+)	CHOP*	(-)
57 歳 女性	(+)	(+)	(-)	(-)
76 歳 女性	(+)	(+)	HD-MTX**	(-)
50 歳 女性	(+)	(+)	(-)	(-)

* : シクロフォスファミド、ドキシソルピシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン

** : 高用量メトトレキサート

れば脳神経外科などを受診するため、眼内と CNS のどちらが先に発症しているのかの判断は難しいものの、眼科医が本疾患を発症時から治療に当たる機会は決して少なくない。表 1 に示すように死亡例 8 例のうち 7 例(87.5%)に CNS 病変を合併しており、表 2 に示すように死亡例では眼症状出現から CNS 病変出現までの期間が短い傾向にあり、生存期間に有意な差を認めていることから、その後の生命予後を決定する CNS 病変の有無の確認は可能な限り早期に行われるべきであることが分かる。また、CNS 先行型では CNS 病変発症から眼症状出現までは平均 9.3 か月と比較的短いことから、脳神経外科や神経内科などで CNS 悪性リンパ腫の確定診断が得られている症例については、何らかの眼症状があれば直ちに眼科的精査が施行される体制を確立すべきである。また、眼部への放射線照射の有無と生命予後との因果関係は不明であるが、表 2 より放射線照射などによる眼局所に対する治療を早期に行うことが生命予後の向上のためにも重要と考えられる。

一般に悪性リンパ腫は放射線の感受性が高く、眼部への局所放射線療法は従来から行われてきた治療法である¹²⁾が、再発を来した際の追加照射は角膜上皮障害、白内障、網膜症^{13)~18)}などの副作用を生じる可能性が高く、実施すべきではない。最近では再発時の治療として、MTX を用いた眼局所への化学療法^{19)~23)}が一定の治療効果を示すことが明らかにされており、眼病変に対する初回治療としても MTX が使用されることもある。一方、局所化学療法を施行した症例では CNS 病変の再発が多

表 5 CNS 病変を発症した眼内悪性リンパ腫の治療の比較

治療内容	生存例		死亡例	
	自験例 (n=5)	自験例 (n=4)	角ら (n=4)	中村ら (n=5)
眼部放射線照射	4(80%)	2(50%)	3(75%)	3(60%)
全脳放射線照射	3(60%)	3(75%)	1(25%)	4(80%)
化学療法	4(80%)	2(50%)	3(75%)	5(100%)
MTX 療法	4(80%)	1(25%)	2(50%)	不明

いと報告²²⁾²⁴⁾もある。

悪性リンパ腫に対して一般に行われている全身化学療法は血液・眼関門の影響もあり、眼内病変に対する効果は不十分と考えられ、特に眼内病変のみの症例に対する使用については議論の分かれるところである。一方、放射線療法単独では 12~20 か月²⁵⁾²⁶⁾とされる生存期間が、放射線療法と全身化学療法を併用することにより 33~44.5 か月²⁶⁾に延長することが報告されており、生命予後の改善に寄与していることが示唆されている。CNS 悪性リンパ腫に対しては血液・脳関門を通過するとされる MTX、特に HD-MTX 療法を行うことによって生命予後の改善効果が報告²⁷⁾されているが、我々の検討でも眼先行型で CNS 病変を発症した症例のうち、生存例の多くが MTX 療法施行例であった。また、原発性眼内悪性リンパ腫の 50~90% は CNS にも悪性リンパ腫が発症するとされるが、MTX 療法には CNS 病変の発症予防効果がある報告²⁸⁾や、化学療法で寛解した非ホジキンリンパ腫に対して MTX と副腎皮質ステロイド薬を予防的に髄腔内投与したところ、非投与例に比べ有意に CNS 病変の発症を抑え、生命予後を改善したとする報告²⁹⁾もみられる。今回の検討でも、眼症状発症から CNS 病変発症までの期間は長期生存例において長い傾向にあり、さらに表 3 や表 5 に示すように生存例で MTX 施行例が多いことは、本治療法が生命予後の改善に寄与している可能性がある。

過去の本邦における眼内悪性リンパ腫複数例の検討では、2003 年の角ら³⁰⁾、2006 年の中村ら³¹⁾の報告がある。これらのうち、経過観察中に CNS 病変を発症した原発性眼内悪性リンパ腫症例と、同じく眼先行型で CNS 病変を発症した自験例 9 例(生存例 5 例、死亡例 4 例)とを比較検討した結果を表 6 に示した。なお、角ら、中村らの報告は全例死亡例であった。全 18 例をみると、男性 5 例、女性 13 例と女性に多い傾向あり、片眼性が 4 例、両眼性が 14 例であった。自験例における死亡例および角ら、中村らの報告、すなわち死亡例では全例(100%)に硝子体混濁がみられた。眼症状出現から CNS 病変出現までの期間、および生存期間については生存例の方が長い傾向にあった。一部詳細が不明な点はあるものの、表 5 に示すように治療内容には大きな差はなかったが、生存例においては MTX における治療例が多くみられ

表 6 経過観察中に CNS 病変を発症した原発性眼内悪性リンパ腫の過去の報告との比較

	生存例		死亡例	
	自験例 (n=5)	自験例 (n=4)	角ら (n=4)	中村ら (n=5)
年齢(歳)	60.8	65.0	69.3	55.4
男/女比	0/5	2/2	1/3	2/3
片眼/両眼	2/3	1/3	1/3	0/5
硝子体混濁	4(80%)	4(100%)	4(100%)	5(100%)
網膜下浸潤病巣	4(80%)	4(100%)	2(50%)	2(40%)
診断までの期間(月)	9.0	16.5	10.5	11.2
眼症状出現から CNS 病変発症 までの期間(月)	39.2	18.5	23.3	5.5
平均生存期間(月)	64.0*	38.5	34.3	5.9

* : 2007 年 6 月現在

た。これらの過去の報告と自験例を総合すると、CNS 病変合併の眼内悪性リンパ腫では、① 中高年での発症が多く、② 女性に多く、③ 両眼性が多く、④ 死亡例では全例に硝子体混濁がみられ、⑤ 生存例では MTX 療法施行例が多い、などの共通点が挙げられた。

眼内悪性リンパ腫の生命予後については、CNS 病変の合併が重要な因子であることは明白である。ただし、同じ眼内悪性リンパ腫でも眼先行型、CNS 病変先行型、あるいは他臓器先行型などの違いによって、生命予後は大きく異なる可能性があるうえに、治療の開始時期や内容の違いによる影響も加わるため、生命予後の評価は非常に難しいのが現状である。今回の我々の検討では、生死の確認できた眼内悪性リンパ腫 23 例(CNS 病変合併 14 例)の 2 年生存率は 73.7%、5 年生存率は 63.1%であった。1987 年の Freeman ら³²⁾の報告によれば、眼内悪性リンパ腫 32 例(CNS 病変合併 18 例)の 5 年生存率は 30% 弱であり、2006 年の Jahnke ら²⁴⁾の報告では 22 例(CNS 病変合併 6 例、全身性リンパ腫合併 3 例を含む)の 2 年生存率は 40% 弱と、最近は生命予後が改善してきていることも事実であるが、これがどのような影響によるものであるのか明らかにしていくことも今後の課題であろう。

限られた症例数であるが、今回我々は眼内悪性リンパ腫の臨床像および予後について現状を明らかにすることができた。しかし、もともと症例数の多い疾患ではないため、単独の施設における調査には限界もあり、今後は多施設における前向き共同研究調査を進めていく必要がある。

文 献

- 1) Chan CC, Wallace DJ: Intraocular lymphoma. Update on diagnosis and management. Cancer Control 11: 285-295, 2004.
- 2) Coté TR, Manns A, Hardy CR, Yellin FJ, Hartge

- P : Epidemiology of brain lymphoma among people with or without acquired immunodeficiency syndrome. *Aids/Cancer Study Group. J Natl Cancer Inst* 88 : 675—679, 1996.
- 3) **Jellinger K, Radaskiewicz TH, Slowik F** : Primary malignant lymphomas of the central nervous system in man. *Acta Neuropathol Suppl (Berl)* 6 : 95—102, 1975.
 - 4) **Shields JA** : Diagnosis and management of intraocular tumors. CV Mosby, St Louis, 634—640, 1983.
 - 5) **Miller NR** : Walsh and Hoyt's clinical neuro-ophthalmology, 4th ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1596—1608, 1988.
 - 6) **Lewis H, Schachat AP** : Non-Hodgkin's ("reticulum cell") lymphoma. In : Ryan S (Ed) : *Retina*. CV Mosby, St Louis, 795—804, 1989.
 - 7) 大田正流, 竹下岩男, 松本健一, 松岡士郎, 池田公明 : Methotrexate 大量療法にて寛解後, 乳房転移を来した中枢神経原発悪性リンパ腫の1例. *脳神経外科* 33 : 263—268, 2005.
 - 8) 瀬口次郎, 松尾信彦, 小山鉄郎, 正岡史子, 藤原由延, 中山 正 : 網脈絡膜悪性リンパ腫の臨床像. *臨眼* 40 : 1313—1319, 1986.
 - 9) **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.
 - 10) **DeAngelis LM, Yahalom J, Heinemann MH, Cirincione C, Thaler HT, Krol G** : Primary CNS lymphoma : Combined treatment with chemotherapy and radiotherapy. *Neurology* 40 : 80—86, 1990.
 - 11) **Hochberg FH, Miller DC** : Primary central nervous system lymphoma. *J Neurosurg* 68 : 835—853, 1998.
 - 12) 坂本泰二 : 眼科領域の悪性リンパ腫. *あたらしい眼科* 13 : 1495—1501, 1996.
 - 13) **Brown GC, Shields JA, Sanborn G, Augsburger JJ, Savino PJ, Schatz NJ** : Radiation retinopathy. *Ophthalmology* 89 : 1494—1501, 1982.
 - 14) **Archer DB, Amoaku WM, Gardiner TA** : Radiation retinopathy—clinical, histopathological, ultrastructural and experimental correlations. *Eye* 5 : 239—251, 1991.
 - 15) **Chee PH** : Radiation retinopathy. *Am J Ophthalmol* 66 : 860—865, 1968.
 - 16) **Char DH, Ljung BM, Miller T, Phillips T** : Primary intraocular lymphoma (ocular reticulum cell sarcoma) diagnosis and management. *Ophthalmology* 95 : 625—630, 1988.
 - 17) **Chan RC, Shukovsky LJ** : Effects of irradiation on the eye. *Radiology* 120 : 673—675, 1976.
 - 18) **Merriam GR Jr, Szecher A, Focht EF** : The effects of ionizing radiations on the eye. *Front Radiation Ther Onc* 6 : 346—385, 1972.
 - 19) **de Smet MD, Stark-Vancs V, Kohler DR, Pharm D, Smith J, Wittes R, et al** : Intraocular levels of methotrexate after intravenous administration. *Am J Ophthalmol* 121 : 442—444, 1996.
 - 20) **Fishburne BC, Wilson DJ, Rosenbaum JT, Neuwelt EA** : Intravitreal methotrexate as an adjunctive treatment of intraocular lymphoma. *Arch Ophthalmol* 115 : 1152—1156, 1997.
 - 21) **de Smet MD, Vancs VS, Kohler D, Solomon D, Chan CC** : Intravitreal chemotherapy for the treatment of recurrent intraocular lymphoma. *Br J Ophthalmol* 83 : 448—451, 1999.
 - 22) **Smith JR, Rosenbaum JT, Wilson DJ, Doolittle ND, Siegal T, Neuwelt EA, et al** : Role of intravitreal methotrexate in the management of primary central nervous system lymphoma with ocular involvement. *Ophthalmology* 109 : 1709—1716, 2002.
 - 23) **Velez G, Boldt HC, Whitcup SM, Nessenblatt RB, Robinson MR** : Local methotrexate and dexamethasone phosphate for the treatment of recurrent primary intraocular lymphoma. *Ophthalmic Surg Lasers* 33 : 329—333, 2002.
 - 24) **Jahnke K, Korfel A, Komm J, Bechrakis NE, Stein H, Thiel E, et al** : Intraocular lymphoma 2000—2005 : results of a retrospective multicentre trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 244 : 663—669, 2006.
 - 25) **Coupland SE, Heimann H, Bechrakis NE** : Primary intraocular lymphoma : a review of the clinical, histopathological and molecular biological features. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 242 : 901—913, 2004.
 - 26) **Buggage RR, Chan CC, Nussenblatt RB** : Ocular Manifestations of central nervous system lymphoma. *Oncology* 13 : 137—142, 2001.
 - 27) **Igor TG, Adilia H, Joachim Y, Lisa MD, Lauren EA** : Long-term follow-up of high-dose methotrexate-based therapy with and without whole brain irradiation for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 24 : 4570—4574, 2006.
 - 28) **Quentin AH, Roger GO** : CNS prophylaxis in lymphoma : Who to target and what therapy to use. *Blood Rev* 20 : 319—332, 2006.
 - 29) **Naoto T, Fumio K, Heiwa K, Shigeki M, Yoshiaki I** : Prophylactic intrathecal methotrexate and hydrocortisone reduces central nervous system recurrence and improves survival in aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 95 : 576—580, 2002.
 - 30) 角 環, 福島敦樹, 林 暢紹, 小浦裕治, 小松丈記, 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.
 - 31) 中村宗平, 田口千香子, 浦野 哲, 河原澄枝, 吉村浩一, 疋田直文, 他 : 原発性眼内悪性リンパ腫の8例. *眼紀* 57 : 678—682, 2006.
 - 32) **Freeman LN, Schachat AP, Knox DL, Michels RG, Green WR** : Clinical features, laboratory investigations, and survival in ocular reticulum cell sarcoma. *Ophthalmology* 94 : 1631—1639, 1987.