

メトトレキサート硝子体内投与により網膜に有害事象がみられた 眼内悪性リンパ腫の 1 例

黒岩 宣宏, 精松 徳子, 松尾由紀子, 中尾久美子, 坂本 泰二

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科先進治療学専攻感覚器病学講座眼科学分野

要 約

背 景：眼内悪性リンパ腫に対するメトトレキサート (MTX) 硝子体内投与後に黄斑浮腫と綿花様白斑を生じた症例を報告する。

症 例：56 歳女性。中枢神経悪性リンパ腫と診断され、MTX 大量療法と全脳照射で寛解していたが、12 か月後に両眼の視力低下を自覚して当科を受診した。両眼に硝子体混濁、網膜下病巣がみられ、硝子体生検で眼内悪性リンパ腫と診断した。MTX 硝子体内投与を開始して網膜下病巣は消退したが、角膜上皮障害、黄斑浮腫、綿花様白斑が両眼に出現した。MTX 硝子体内投与中止により角膜上皮障害はすみやかに改善したが、黄斑浮腫

と綿花様白斑は改善せず、トリアムシノロン後部テノン嚢下注射により徐々に消失した。その後 16 か月間眼内悪性リンパ腫の再発はみられなかったが、中枢神経悪性リンパ腫の再発のため死亡した。

結 論：放射線治療後に MTX 硝子体内投与すると、放射線網膜症と思われる網膜の有害事象を誘発する可能性がある。(日眼会誌 115 : 611—616, 2011)

キーワード：メトトレキサート硝子体内投与、眼内悪性リンパ腫、綿花様白斑、黄斑浮腫、放射線網膜症

A Case of Intraocular Lymphoma Having Retinal Adverse Events Associated with Intravitreal Methotrexate

Nobuhiro Kuroiwa, Noriko Abematsu, Yukiko Matsuo, Kumiko Nakao and Taiji Sakamoto

Department of Ophthalmology, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

Abstract

Background : We report a case of intraocular lymphoma that developed macular edema and cotton wool spots after treatment with intravitreal methotrexate.

Case : A 56-year-old woman presented with blurred vision OU. Twelve months prior, she had been diagnosed with primary central nervous system lymphoma. She was in remission after high-dose methotrexate therapy and whole brain radiation therapy. Fundus examination demonstrated bilateral vitreous opacities and subretinal lesions and she was diagnosed with intraocular lymphoma by vitreous biopsy. After treatment with intravitreal methotrexate the subretinal lesions disappeared, but corneal epitheliopathy, macular edema, and cotton wool spots appeared in both eyes. After stopping the intravitreal methotrexate, the corneal epitheliopathy resolved

rapidly, but the macular edema and cotton-wool spots remained. These findings disappeared gradually after a posterior sub-Tenon injection of triamcinolone acetonide. Although there was no recurrence of the intraocular lymphoma for 16 months, the patient died from a relapse of the central nervous system lymphoma.

Conclusions : The use of intravitreal methotrexate after radiation therapy may be associated with adverse events in the retina, including possible radiation retinopathy.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 115 : 611—616, 2011)

Key words : Intravitreal methotrexate, Intraocular lymphoma, Cotton wool spots, Macular edema, Radiation retinopathy

別刷請求先 : 890-8520 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科先進治療学専攻感覚器病学講座眼科学分野 黒岩 宣宏 E-mail : nobuhiro@m3.kufm.kagoshima-u.ac.jp

(平成 22 年 9 月 24 日受付, 平成 23 年 1 月 13 日改訂受理)

Reprint requests to : Nobuhiro Kuroiwa, M. D. Department of Ophthalmology, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima-shi 890-8520, Japan

(Received September 24, 2010 and accepted in revised form January 13, 2011)

I 緒 言

眼内悪性リンパ腫の治療として、1997年にFishburneらがメトトレキサート(MTX)硝子体内投与の有効性と安全性を報告して以降¹⁾、MTX硝子体内投与は眼内悪性リンパ腫の治療の選択肢の一つとなっており、特に放射線治療後に再発した眼内悪性リンパ腫に有効な治療と考えられている^{2)~5)}。MTX硝子体内投与の合併症として、白内障の進行、角膜上皮障害、黄斑症、硝子体出血、血管新生緑内障、無菌性眼内炎などが報告されているが^{6)~13)}、我々はMTX硝子体内投与の有害事象として、これまで報告されていない網膜綿花様白斑と黄斑浮腫がみられた症例を経験したので報告する。

II 症 例

症例：56歳、女性。

主訴：両眼の視力低下。

既往歴・家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：2007年6月に脳腫瘍が発見され、生検によりびまん性大細胞型B細胞悪性リンパ腫と診断された。同年6月10日に眼科的精査のため当科を初診したが、視力は両眼とも矯正1.0で、眼科的には異常所見を認めなかった。脳神経外科で7月2日からMTX大量療法を3クール施行し、8月22日から全脳照射(40 Gy/20回/4週)を施行し、画像検査上、中枢神経悪性リンパ腫の病巣は消失した。中枢神経悪性リンパ腫が発見されてから約1年後の2008年6月に両眼の視力低下を自覚し、徐々に増悪してきたため7月1日に当科を再診した。

再診時所見：視力は右(0.03×+2.00 D<cyl-0.75 D Ax 100°)、左(0.05×+1.75 D<cyl-0.50 D Ax 50°)で、眼圧は両眼とも正常範囲であった。両眼に軽度の角膜後面沈着物と前房混濁、微塵状硝子体混濁があり、右眼底は硝子体混濁のため詳細不明で、左眼底には見える範囲に異常所見を認めなかった(図1A)。前房水を採取してインターロイキン(IL)-10とIL-6を測定した結果、両眼ともIL-10が上昇しており、右眼のIL-10は285 pg/ml、IL-6は82 pg/mlで、IL-10/IL-6は3.5であり、左眼のIL-10は250 pg/ml、IL-6は92.8 pg/mlで、IL-10/IL-6は2.7であった。

経過：眼内悪性リンパ腫を疑い、7月15日に右眼、7月29日に左眼の診断的硝子体切除術を施行した。左眼は手術終了時にMTX 400 μgを硝子体に注入した。術後視力は右(0.02)、左(0.06)で、右眼底には点状、小斑状の網膜下黄白色病巣が多数散在し、左眼には周辺部に少数の小斑状網膜下病巣と軽度の黄斑浮腫を認めた(図1B)。手術時に採取された硝子体には、核に軽度異型のある大小のリンパ球がみられ、polymerase chain reaction(PCR)法により免疫グロブリンH鎖遺伝子再構成が認められた。右眼硝子体中のIL-10は1,180 pg/ml、IL-

6は141 pg/mlで、IL-10/IL-6は8.4、左眼硝子体中のIL-10は3,180 pg/ml、IL-6は316 pg/mlで、IL-10/IL-6は10.1と、IL-10が上昇していた。以上の結果より眼内悪性リンパ腫と診断した。全身的には悪性リンパ腫の所見は認められず、頭部MRI検査で中枢神経悪性リンパ腫の再発も認めなかった。以前施行した全脳照射では眼は照射野に含まれていなかったが、照射範囲が一部重なって脳や視神経に障害を起こす可能性があったため、眼に放射線治療を行うことができず、MTX硝子体内投与で治療する方針とし、8月12日から両眼に週2回MTX 400 μg硝子体内投与を開始した。MTX硝子体内投与により両眼とも網膜下病巣は消退して視力右(0.15)、左(0.2)に改善し、前房水のIL-10も低下したが(図2)、治療開始2週間後から黄斑浮腫が徐々に増悪し、角膜上皮障害が出現したため、9月3日からMTX硝子体内投与を週1回に減量した。しかしその後、さらに角膜上皮障害が増悪して広範囲の角膜上皮欠損となり、眼底には綿花様白斑も出現したため、MTX硝子体内投与は9月16日に9回目を施行して中止した。MTX硝子体内投与中止後、角膜上皮障害はすみやかに改善して消失したが、両眼の黄斑浮腫や綿花様白斑は改善せず、網膜動脈の狭細化も認めるようになり(図1C)、視力は右(0.15)、左(0.06)に低下した。フルオレセイン蛍光眼底造影検査では後極部の広範囲にまだら状の過蛍光と漏出、網膜血管からの漏出や血管壁の染色がみられた(図1D)。黄斑浮腫に対して、9月25日に右眼、9月26日に左眼のトリアムシノロン 20 mg 後部テノン嚢下注射を施行した。その後、徐々に黄斑浮腫は減少して2か月後に右眼、3か月後に左眼の黄斑浮腫は完全に消失し、視力は右(0.4)、左(0.2)に改善した。2008年11月に地固め療法としてCARE療法(カルボプラチン、エトポシド)が施行されたが、2009年3月6日に左後頭葉と右レンズ核に中枢神経悪性リンパ腫の再発が発見された。3月16日から5月11日までCARE療法とリツキシマブ治療を施行して部分寛解したが、10月右尾状核頭に再発し、11月2日死亡した。眼科的には最終診察の2009年10月21日まで眼内悪性リンパ腫の再発所見は認めなかった(図1E)。

III 考 按

本症例では硝子体手術後2~4週間までは両眼とも著変はみられず、MTX硝子体内投与開始後に角膜上皮障害、黄斑浮腫、綿花様白斑が出現しており(図2)、これらの所見はMTX硝子体内投与が契機になって発症したと考えられる。これまでにMTX硝子体内投与の合併症として角膜上皮障害は報告されているが、黄斑浮腫や綿花様白斑などの網膜障害は報告されていない。眼底の異常として黄斑部の網膜色素上皮の変化が「黄斑症」として報告されているが¹⁴⁾、本症例にみられた眼底所見は黄斑症の所見とは異なる。また、黄斑症を発症した症例はす

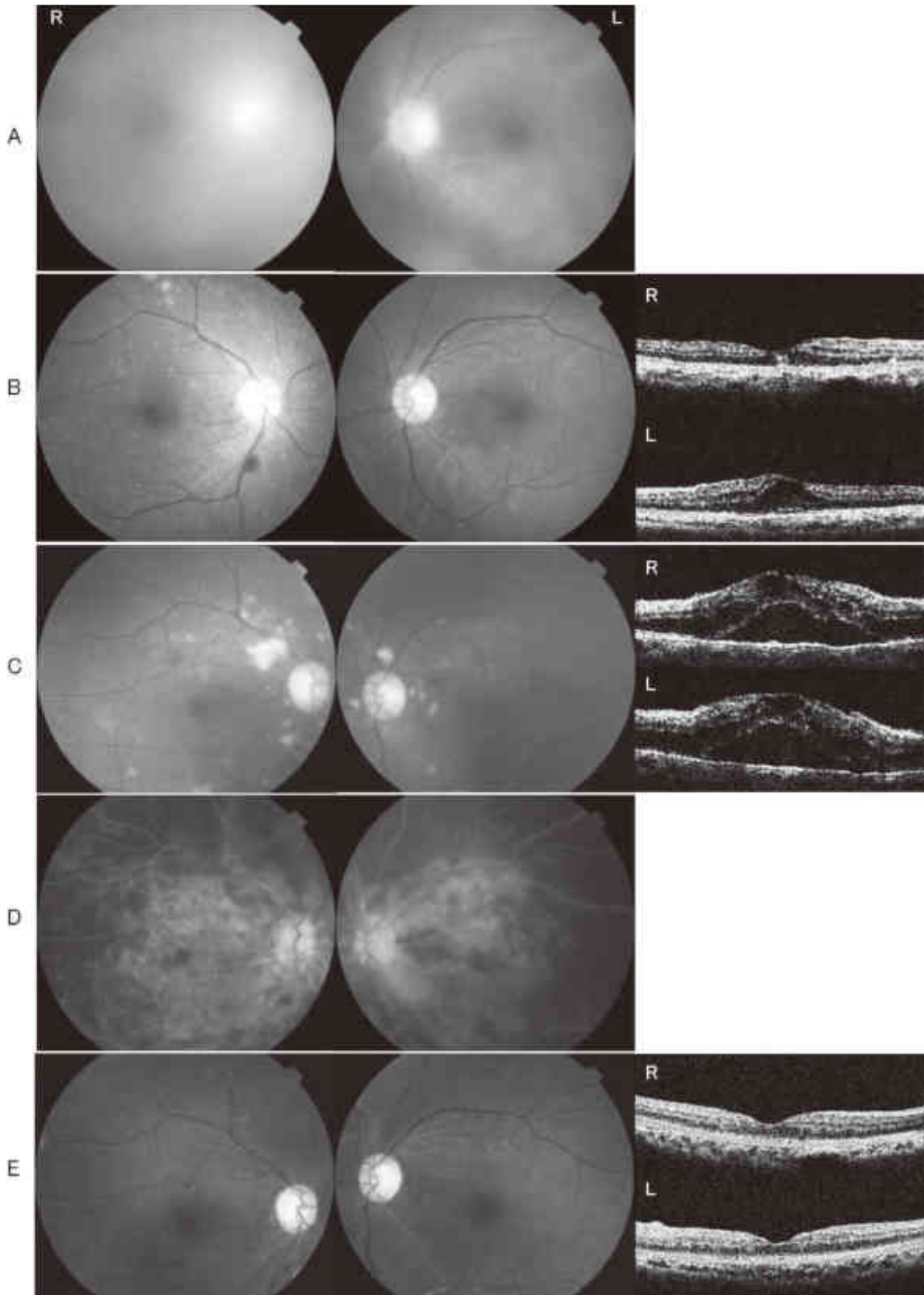


図 1 症例の眼底所見.

- A : 2008 年 7 月 1 日の眼底写真. 両眼に硝子体混濁 (R>L) があり, 眼底は詳細不明である.
- B : 2008 年 8 月 4 日 (硝子体手術後右眼 24 日目, 左眼 6 日目) の眼底写真と光干渉断層計像. 右眼に網膜深層の黄白色斑が多数散在し, 左眼に軽度の黄斑浮腫を認める.
- C : 2008 年 9 月 24 日 (メトトレキサート硝子体内投与中止 7 日後) の眼底写真と光干渉断層計像. 両眼に黄斑浮腫と綿花様白斑を認める.
- D : 2008 年 9 月 24 日の右眼フルオレセイン蛍光眼底造影写真. 後極部広範囲にまだら状の過蛍光・蛍光漏出, 網膜血管からの色素漏出や血管壁の染色を認める.
- E : 2009 年 9 月 2 日の眼底写真と光干渉断層計像. 黄斑浮腫および綿花様白斑は消失したが, 網膜の色調は粗造である.

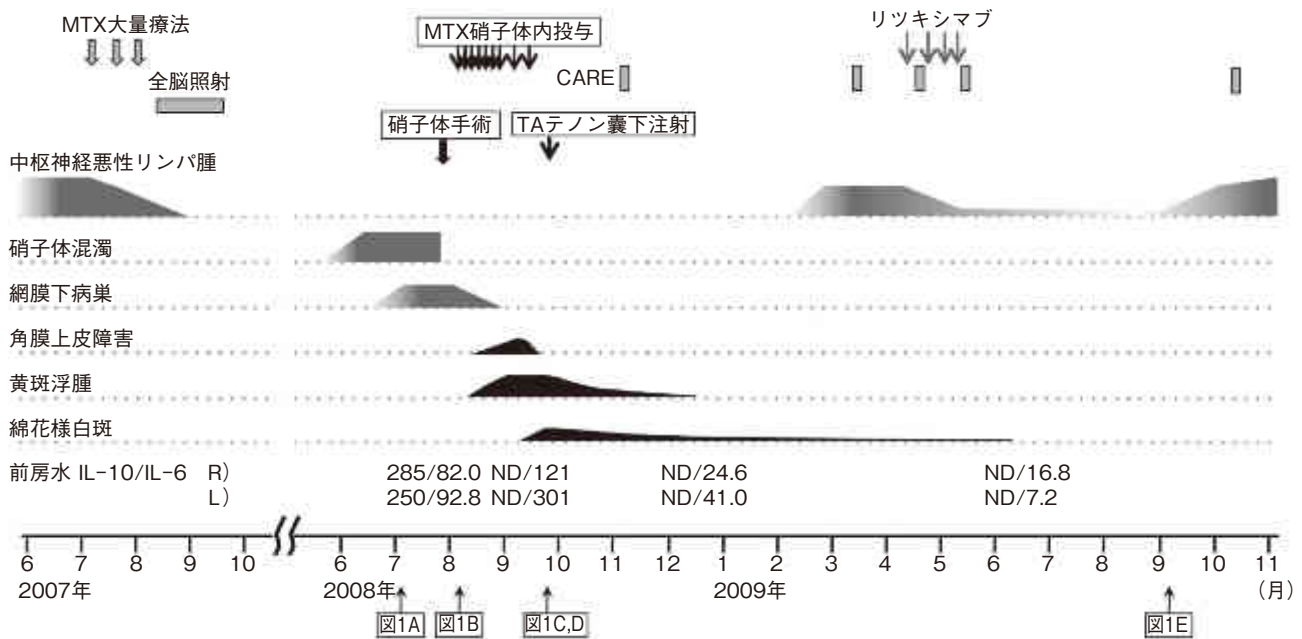


図 2 症例の経過図。

MTX：メトトレキサート，TA：トリアムシノロン，IL：インターロイキン，CARE：化学療法(カルボプラチン+エトポシド)，ND：検出限界以下。

べて、血液脳関門を一時的に開放することによって中枢神経系に対する化学療法を効果的に行う blood-brain barrier disruption (BBBD) を併用した MTX 全身投与後の症例であり、BBBD 後には MTX 硝子体内投与していない症例でも黄斑症が発症していることから、黄斑症は BBBD の合併症と考えられている^{14)~16)}。本症例では中枢神経悪性リンパ腫に対する MTX 大量療法時に BBBD を使用しておらず、これによる合併症でもない。

MTX 硝子体内投与が契機となって網膜障害が発症したと考えられる一方で、ウサギによる実験で 400 μg の MTX 硝子体内投与で網膜電図上および組織学的に網膜毒性はなかったと報告されていることや¹⁷⁾、ぶどう膜炎による嚢胞様黄斑浮腫の治療として MTX 硝子体注射が有効であるというパイロットスタディが報告されていることから¹⁸⁾、MTX 硝子体内投与が網膜障害の単独の原因であるとは考えにくい。本症例は全脳照射後 11 か月で網膜障害が発症しており、眼底所見が放射線網膜症の所見に類似していることから、放射線網膜症を発症した可能性が推測される。放射線網膜症は、眼部に直接照射しない脳への照射でも発症することが報告されており¹⁹⁾、放射線照射後 1~6.5 年(中央値 2.5 年)に発症し、眼底所見として綿花様白斑、黄斑浮腫、網膜血管炎などがみられるものである。その発症頻度は放射線の総照射量や 1 回照射量に応じて高くなる。総照射量 45 Gy 未満で 1 回照射量 1.8~2 Gy では網膜症の発症はほとんどみられないが、糖尿病のような網膜血管の異常を来す疾患がある場合や、化学療法を併用している場合は放射線網膜症発症のリスクが高くなることが報告されている²⁰⁾。

本症例の全脳照射は総量 40 Gy、1 回照射 2 Gy で照射量は安全域であり、糖尿病や高血圧、膠原病などの網膜血管に異常を来すような全身疾患はなかったが、化学療法として MTX 大量療法が施行されており、さらに MTX 硝子体内投与が加わったことが契機となって放射線網膜症を発症した可能性が考えられる。放射線網膜症に副腎皮質ステロイド薬の硝子体注入や後部テノン嚢下注射が有効であるという報告があるが²¹⁾²²⁾、本症例も、MTX 硝子体内投与中止では改善がみられなかった網膜障害が、トリアムシノロンの後部テノン嚢下注射により改善した。

我々が調べた範囲では、今までに報告された眼内悪性リンパ腫に対する MTX 硝子体内投与症例 81 例のうち^{1)~13)23)~29)}、16 例が眼部あるいは脳への放射線治療後に MTX 硝子体内投与されていたことが確認できたが、MTX 硝子体内投与中に放射線網膜症を発症した症例はなかった(表 1)。ただし、眼内悪性リンパ腫に対して眼と脳に放射線治療を施行し、1 年後に眼内悪性リンパ腫が再発して MTX 硝子体内投与を両眼に施行した症例で、MTX 硝子体内投与中には角膜上皮障害がみられ、MTX 硝子体内投与 2 年後に両眼の放射線網膜症や放射線視神経症を発症したことが報告されており、この症例において放射線網膜症や視神経症の発症に MTX 硝子体内投与が関与した可能性を否定できないと考察されていた⁶⁾。また、本症例の角膜上皮障害は角膜全体に及ぶほどの広範囲の上皮欠損となり、MTX 硝子体内投与の合併症として通常報告されている角膜上皮障害より重篤であった。表 1 に示す MTX 硝子体内投与症例のうち、放射線治療をし

表 1 眼内悪性リンパ腫に対するメトトレキサート硝子体内投与症例の眼合併症

著者	MTX 硝子体内投与前 RT	症例数(照射部位)	眼合併症(症例数)
Fishburne ¹⁾	+	1(眼)	角膜上皮障害(1)
	-	3	白内障(2), 黄斑症(1)
de Smet ²⁾	+	1(眼+脳)	緑内障(1), 硝子体出血(1)
de Smet ³⁾	+	1(脳)	白内障(1)
Smith ⁴⁾	+	4(眼 1, 脳 3)	白内障(3), 角膜上皮障害(2), 黄斑症(1)
	-	12	白内障(8), 角膜上皮障害(7), 黄斑症(5), 硝子体出血(2), 無菌性眼内炎(1)
Frenkel ⁵⁾	不明	26	結膜充血(26), 角膜上皮障害(26), 帯状角膜変性(1), 血管新生緑内障(2), 炎症反応(2), 白内障増強
Velez ⁶⁾	+	1(眼+脳)	角膜上皮障害(1)
Hoffman ⁷⁾	+	1(脳)	白内障(1)
Wang ⁸⁾	-	1	角膜上皮障害(1)
Goldberg ⁹⁾	-	2	血管新生緑内障(2)
木村 ¹⁰⁾	+	1(眼+脳)	角膜上皮障害(1), 虹彩後癒着(1)
Sou ¹¹⁾	+	2(脳 1, 脳+眼 1)	角膜上皮障害(2)
	-	4	角膜上皮障害(4), 白内障(1), 視神経症(1)
Kim ¹²⁾	+	1(脳)	角膜上皮障害(1)
Grimm ¹³⁾	+	2(眼)	MTX 硝子体内投与例の 36% に眼合併症. 合併症の詳細は不明だが, 角膜上皮障害はなし
	-	9	
Tourville ²³⁾	-	1	合併症なし
Silvana ²⁴⁾	+	1(脳)	合併症なし
Nakauchi ²⁵⁾	-	3	合併症なし
Itty ²⁶⁾	-	1	網膜に異常なし
Sen ²⁷⁾	-	1	記載なし
渡邊 ²⁸⁾	-	1	記載なし
金海 ²⁹⁾	-	1	記載なし

MTX:メトトレキサート, RT:放射線治療

ていない 35 例中 12 例(34%)が角膜上皮障害を発症したのに対し, 放射線治療後に MTX 硝子体内投与した 16 例中 8 例(50%)が角膜上皮障害を発症しており, 有意差はないが, 放射線治療後の方が角膜上皮障害を発生しやすい傾向がみられるようである. これは放射線治療による涙液の減少が影響している可能性が考えられる.

以上, MTX 硝子体内投与は眼内悪性リンパ腫の有効な治療法であり, 特に放射線治療後に再発した眼内悪性リンパ腫の治療として有用であると考えられているが, 放射線治療後の症例に施行した場合, 黄斑浮腫や綿花様白斑など網膜に有害事象を起こす可能性があることに注意する必要がある.

利益相反: 利益相反公表基準に該当なし

文 献

1) Fishburne BC, Wilson DJ, Rosenbaum JT, Neu-

welt ED: Intravitreal methotrexate as an adjunctive treatment of intraocular lymphoma. Arch Ophthalmol 115: 1152—1156, 1997.

2) 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.

3) de Smet MD: Management of non Hodgkin's intraocular lymphoma with intravitreal methotrexate. Bull Soc Belge Ophthalmol 279: 91—95, 2001.

4) 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.

5) Frenkel S, Hendler H, Siegal T, Shalom E, Pe'er J: Intravitreal methotrexate for treating vitreoretinal lymphoma: 10 years of experience. Br J Ophthalmol 192: 383—388, 2008.

6) Velez G, Boldt HC, Whitcup SM, Nussenblatt RB, Robinson MR: Local methotrexate and dexam-

- thasone phosphate for the treatment of recurrent primary intraocular lymphoma. *Ophthalmic Surg Lasers* 33 : 329—333, 2002.
- 7) **Hoffman PM, Mckelvie P, Hal AJ, Stawell RJ, Santamaria JD** : Intraocular lymphoma : a series of 14 patients with clinicopathological features and treatment outcomes. *Eye* 17 : 513—521, 2003.
 - 8) **Wang JK, Yang CM, Lin CP, Shan YD, Lo AY, Tien HF** : An asian patient with intraocular lymphoma treated by intravitreal methotrexate. *Jpn J Ophthalmol* 50 : 474—478, 2006.
 - 9) **Goldberg S, Frenkel S, Blumenthal EZ, Solomon A, Pe'er J** : Intraocular lymphoma. *Ophthalmology* 114 : 1236—1237, 2007.
 - 10) **木村圭介, 後藤 浩** : 放射線治療後に再発した原発性眼内悪性リンパ腫に対しメトトレキサートの硝子体腔内投与が有効であった 1 例. *眼臨* 101 : 433—436, 2007.
 - 11) **Sou R, Ohguro N, Maeda T, Saishin Y, Tano Y** : Treatment of Primary Intraocular lymphoma with intravitreal methotrexate. *Jpn J Ophthalmol* 52 : 167—174, 2008.
 - 12) **Kim E, Kim C, Lee J, Cho Y** : A case of primary intraocular lymphoma treated by intravitreal methotrexate. *Korean J Ophthalmol* 23 : 210—214, 2009.
 - 13) **Grimm SA, Pulido JS, Jahnke K, Schiff D, Hall AJ, Shenker TN, et al** : Primary intraocular lymphoma : an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Report. *An Oncol* 18 : 1851—1855, 2007.
 - 14) **Millay RH, Klein ML, Shults WT, Dahlborg SA, Neuwelt EA** : Maculopathy associated with combination chemotherapy and osmotic opening of the blood-brain barrier. *Am J Ophthalmol* 102 : 626—632, 1986.
 - 15) **Galor A, Ference SJ, Singh AD, Lee MS, Stevens GHJ, Perez VL, et al** : Maculopathy as a complication chemotherapy of blood-brain barrier disruption in patients with central nervous system lymphoma. *Am J Ophthalmol* 144 : 45—49, 2007.
 - 16) **Vicuna-Kojchen J, Frenkel S, Siegal T, Shalom E, Chowers I, Pe'er J** : Maculopathy in patients with primary CNS lymphoma treated with chemotherapy in conjunction with blood-brain barrier disruption. *Br J Ophthalmol* 92 : 231—235, 2008.
 - 17) **Velez G, Yuan P, Sung C, Tansey G, Reed GF, Chan CC, et al** : Pharmacokinetics and toxicity of intravitreal chemotherapy for primary intraocular lymphoma. *Arch Ophthalmol* 119 : 1518—1524, 2001.
 - 18) **Taylor SR, Habot-Wilner Z, Pacheco P, Lightman SL** : Intraocular methotrexate in the treatment of uveitis and uveitic cystoid macular edema. *Ophthalmology* 116 : 797—801, 2009.
 - 19) **Amoaku WM, Archer DB** : Cephalic radiation and retinal vasculopathy. *Eye* 4 : 195—203, 1990.
 - 20) **Maguire AM, Schachat AP** : Radiation retinopathy. In : Ryan SJ (Ed) : *Retina*, 4th ed. Elsevier Mosby, St. Louis, 1483—1489, 2006.
 - 21) **Sutter FK, Gillies MC** : Intravitreal triamcinolone for radiation-induced macular edema. *Arch Ophthalmol* 121 : 1491—1493, 2003.
 - 22) **Horgan N, Shields CL, Mashayekhi A, Teixeira LF, Materin MA, O'regan M, et al** : Periocular triamcinolone for prevention of macula edema after iodine 125 plaque radiotherapy of uveal melanoma. *Retina* 25 : 987—995, 2008.
 - 23) **Tourville E, Tardif Y** : Intravitreal methotrexate injections for intraocular involvement in primary central nervous system lymphoma. *Can J Ophthalmol* 38 : 598—601, 2003.
 - 24) **Silvana G, Ciraci L, Santorsola D** : Primary central nervous system lymphoma presenting as bilateral uveitis in an immunocompetent hepatitis C virus + patient : a case report. *Cases J* 2 : 152, 2009.
 - 25) **Nakauchi Y, Takase H, Sugita S, Mochizuki M, Shibata S, Ishiwata Y, et al** : Concurrent administration of intravenous systemic and intravitreal methotrexate for intraocular lymphoma with central nervous system involvement. *Int J Hematol* 92 : 179—185, 2010.
 - 26) **Itty S, Olson JH, O'Connell DJ, Pulido JS** : Treatment of primary intraocular lymphoma (PIOL) has involved systemic, intravitreal or intrathecal chemotherapy and/or radiotherapy. *Retina* 29 : 415—416, 2009.
 - 27) **Sen HN, Can CC, Byrnes G, Fariss RN, Nussenblatt RB, Buggage RR** : Intravitreal methotrexate resistance in a patient with primary intraocular lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm* 16 : 29—33, 2008.
 - 28) **渡邊 健, 新井文子, 高瀬 博, 高橋任美, 岩永洋一, 菅本良治, 他** : 眼病変に methotrexate 硝子体内注入が著効したが早期に中枢神経へ進展した原発性眼内悪性リンパ腫. *臨床血液* 50 : 182—186, 2009.
 - 29) **金海美和, 吉川 洋, 園田康平, 石川桂二郎, 石橋達朗** : メトトレキサート治療に抵抗した原発性眼内悪性リンパ腫の 1 例. *眼臨紀* 2 : 411—415, 2009.