

## 視神経乳頭炎と網膜血管炎を主徴とした眼内リンパ腫の1例

石井 茂充, 白井 嘉彦, 松永 芳径, 後藤 浩

東京医科大学眼科学教室

### 要 約

**背 景**：視神経乳頭の発赤，腫脹と網膜血管炎を初発症状として発症し，診断に苦慮した眼内リンパ腫の1例を報告する。

**症 例**：53歳の女性で，左眼の視力低下を主訴に近医を受診した。左眼の眼底には視神経乳頭の発赤，腫脹と網膜血管炎がみられ，副腎皮質ステロイド薬（以下，ステロイド）の全身投与による治療が行われた。しかし，眼所見の改善なく，東京医科大学病院眼科を紹介受診となった。当院受診時には左眼の軽度の前眼部炎症とともに，眼底には動脈を主体とする白鞘化と視神経乳頭の発赤，腫脹を認めた。ステロイド療法にほとんど反応しなかったこと，その後，乳頭周囲の網膜に滲出病変が出現

したことから眼内リンパ腫の可能性を疑い，硝子体切除術を施行した。硝子体の細胞診はclass IIIで，polymerase chain reaction法による免疫グロブリンの遺伝子再構成は認めなかったが，interleukin (IL)-10が4,290 pg/ml，IL-6が94 pg/mlであったことから眼内悪性リンパ腫と診断し，放射線治療を行ったところ，まもなく視神経乳頭炎と網膜血管炎は消失し，視力も改善した。

**結 論**：眼内リンパ腫の非典型的な所見として視神経乳頭炎と網膜血管炎があり，本症を念頭におく必要がある。（日眼会誌 115：910—915，2011）

**キーワード**：眼内リンパ腫，視神経乳頭炎，網膜血管炎

## A Case of Intraocular Lymphoma with Papillitis Optica and Retinal Vasculitis

Shigemitsu Ishii, Yoshihiko Usui, Yoshimichi Matsunaga and Hiroshi Goto

Department of Ophthalmology, Tokyo Medical University

### Abstract

**Background** : We report a case of intraocular lymphoma with presenting symptoms of hyperemia and swelling of the optic disc, and retinal vasculitis, which was difficult to diagnose.

**Case** : A 53 year-old woman visited a local doctor because of decreased vision OS. Fundus examination of the left eye revealed hyperemia and swelling of the optic disc as well as retinal vasculitis. She was treated with systemic corticosteroids. However, since there was no improvement in the ocular findings, she was referred to the Department of Ophthalmology of Tokyo Medical University Hospital. At presentation, mild anterior segment inflammation was observed, together with sheathing mainly of the veins as well as hyperemia and swelling of the optic disc in the fundus. Because the patient did not respond to corticosteroid treatment and the subretinal exudative lesion around the optic disc subsequently worsened, intraocular

lymphoma was suspected. Diagnostic vitrectomy was performed. The vitreous cytology was class III. Although polymerase chain reaction detected no immunoglobulin gene rearrangement, interleukin (IL)-10 was 4290 pg/ml and IL-6 was 94 pg/ml in the vitreous fluid. Based on these data and the clinical course, the diagnosis of intraocular lymphoma was made. Shortly after radiotherapy to the eyeball, the optic disk findings improved and the retinal vasculitis was resolved ; visual acuity improved as well.

**Conclusion** : Intraocular lymphoma may present with atypical findings of optic disk inflammation and retinal vasculitis.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 115 : 910—915, 2011)

**Key words** : Intraocular lymphoma, Papillitis, Retinal Vasculitis

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 後藤 浩  
(平成22年11月5日受付，平成23年5月25日改訂受理)

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

(Received November 5, 2010 and accepted in revised form May 25, 2011)

## I 緒 言

眼内リンパ腫は多彩な眼所見を呈することが知られ<sup>1)~6)</sup>、しばしば原因不明のぶどう膜炎として副腎皮質ステロイド(以下、ステロイド)による治療が行われてしまうことがある<sup>7)~10)</sup>。このような背景もあって、以前より眼内リンパ腫の診断に苦慮した症例が数多く報告されている<sup>11)~15)</sup>。また、眼内リンパ腫の診断には細胞診などに加え、補助診断として硝子体液中の interleukin(IL)-10 の測定が有用であり<sup>16)</sup>、広く定着しつつある。

今回我々は、視神経乳頭炎と網膜血管炎を主徴とし、眼所見としては非典型的であったが、眼内液の検索と局所化学療法ならびに放射線治療に対する反応から眼内リンパ腫と考えられた 1 例を経験したので報告する。

## II 症 例

症例：53 歳，女性。

主訴：左眼の視力低下。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2009 年 3 月より左眼の視力低下を自覚したため、近医を受診し、視神経乳頭炎の診断のもと、前医を紹介受診となった。前医では視神経乳頭炎と網膜血管炎などの眼所見から、サルコイドーシスの疑いのもと、ステロイドパルス療法が施行されたが眼所見ならびに視

力の改善がみられず、原因不明のぶどう膜炎として精査加療目的で 2009 年 5 月に東京医科大学病院眼科(当科)を紹介受診となった。

初診時所見：当科初診時の視力は右(1.5×-1.50 D⊂cyl-1.0 D Ax 80°)、左(0.06×-1.75 D⊂cyl-1.25 D Ax 90°)、眼圧は右 17 mmHg、左 17 mmHg であった。前眼部所見は左眼前房内に軽度の細胞がみられ、中間透光体所見は左眼硝子体中に中等度の炎症細胞がみられた。眼底には左眼の視神経乳頭の発赤、腫脹、出血および網膜血管の拡張、黄斑部網膜の雛壁のほか、検眼鏡的に乳頭耳側を中心とした 1 乳頭径大の網膜滲出病巣、さらに眼底下耳側の広範囲にわたる網膜動脈周囲および一部静脈周囲に白鞘がみられた(図 1)。右眼には前眼部、中間透光体、眼底ともに異常はみられなかった。

フルオレセイン蛍光眼底造影検査(fluorescein angiography)では左眼の視神経乳頭に蛍光漏出と組織染による過蛍光、後極部下方の網膜血管に網膜血管炎を思わせる組織染と蛍光色素の漏出がみられた(図 2 A, B, C)。胸部 X 線検査では肺門部リンパ節腫脹や肺野に異常所見はみられなかった。症状発症より約 2 か月後に撮像した頭部磁気共鳴画像法(magnetic resonance imaging: MRI)では頭蓋内に異常はみられず、視神経にも明らかな異常所見は認められなかった。

末梢血液像では、赤血球は 446 万/ $\mu$ l、白血球は 4,800/ $\mu$ l、リンパ球 33%、血小板は 24 万/ $\mu$ l、免疫グロブリン

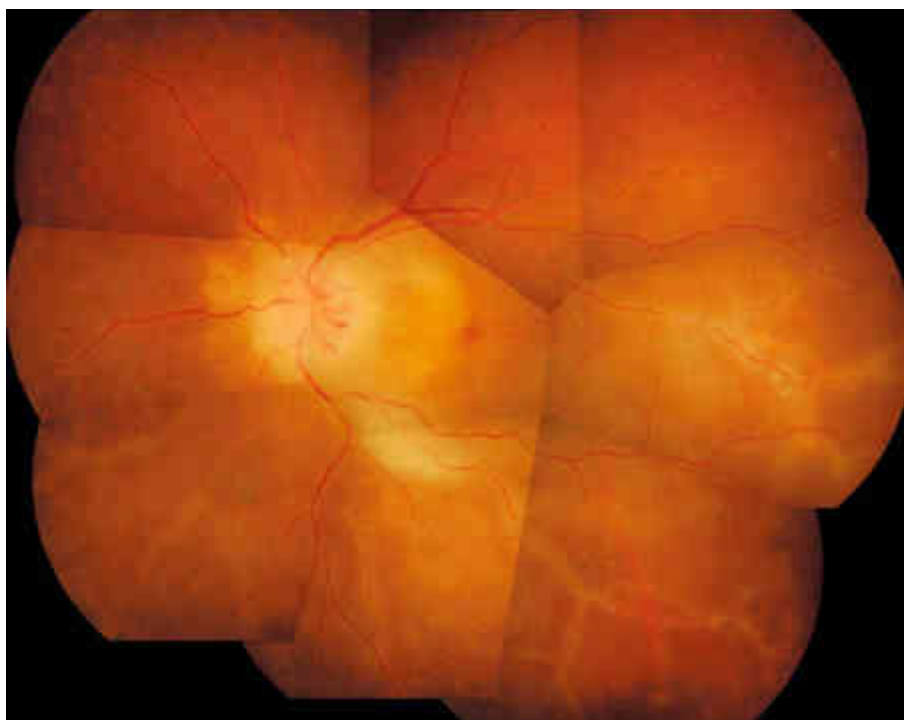
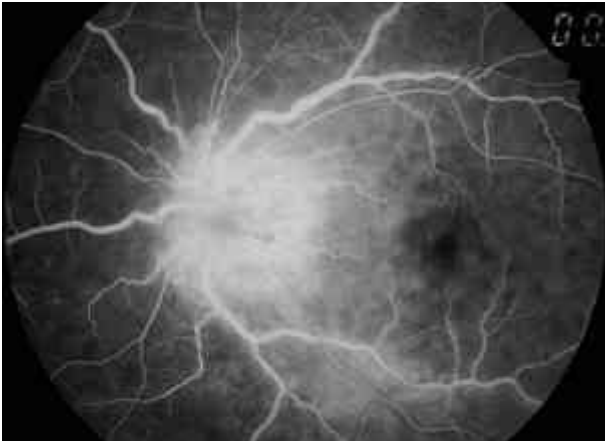


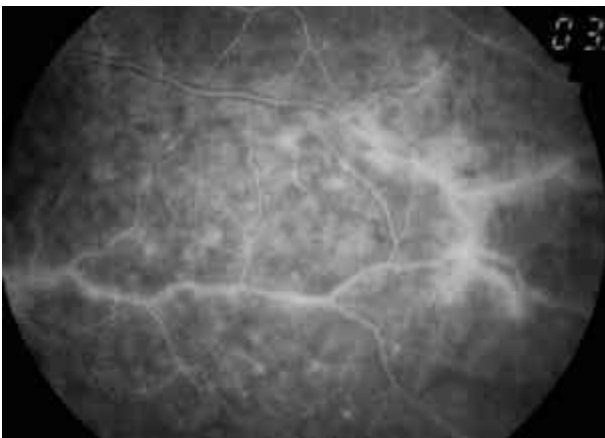
図 1 当院初診時における左眼底写真。

視神経乳頭の発赤、腫脹、出血と網膜血管の拡張に加え、下耳側を中心に網膜動脈周囲および一部静脈周囲に白鞘がみられる。

A



B



C

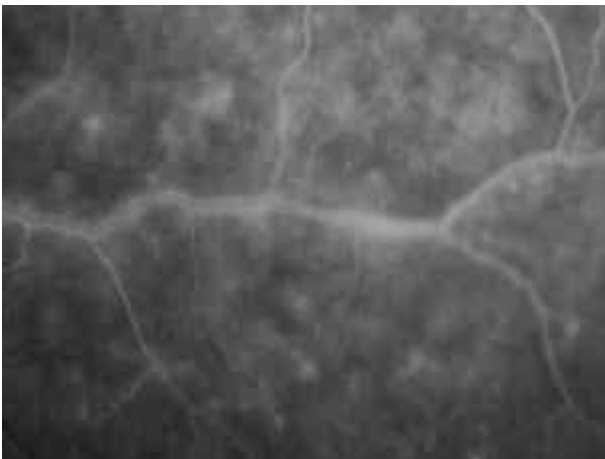


図 2 初診時のフルオレセイン蛍光眼底造影写真.

A : 造影早期に視神経乳頭の過蛍光がみられる.

B, C : 網膜動脈周囲の白鞘に一致した組織染と蛍光色素の漏出がみられる.

IgG は 872 mg/dl, IgA は 278 mg/dl, IgM は 50 mg/dl と特に異常所見はみられなかった. 免疫血清学的検査では, リウマトイド因子 < 3.0 IU/ml, アンギオテンシン変換酵素は正常, 抗 DNA 抗体 < 2.0 IU/ml, IL-2 レセプター抗体 179 U/ml, 単純ヘルペスウイルス < 4 倍, 帯状疱

疹ウイルス < 4 倍, サイトメガロウイルス < 4 倍, トキソプラズマ < 160 倍. 梅毒血清学検査 (ガラス板法), 特異的梅毒抗原 (treponema pallidum latex agglutination : TPLA 法) は陰性, サイトメガロウイルス pp65 抗原陰性, ツベルクリン皮内反応は陰性, クオンティフェロン® TB-2G は陰性であった.

経過 : 前医ならびに当院で行った諸検査により, 感染性ぶどう膜炎は否定的であった. 視神経乳頭炎と網膜血管炎の原因を明らかにすることができないまま, 左眼の視神経乳頭の腫脹と網膜動脈周囲および静脈周囲の白鞘が拡大し, さらに硝子体混濁も増強, 網膜の滲出性病変も短期間のうちに拡大していき (図 3), 視力はさらに低下していった. 前医で行われたステロイドパルス療法ならびに, 当院で継続, 漸減していったステロイド薬による治療に反応しない視神経乳頭炎および網膜血管炎に加え, 網膜滲出病変が拡大してきたことから眼内リンパ腫による仮面症候群の可能性を疑い, 前医である眼科を初診してから約 4 か月後, 当院初診後から 13 日目に診断を目的とした硝子体手術を施行した. また, 既に視機能が著しく低下していたため, 十分なインフォームドコンセントのもと, 手術終了時にメトトレキサート (methotrexate : MTX) 400  $\mu$ g の硝子体内投与を行った. 硝子体手術時に採取した硝子体を用い, 細胞診および polymerase chain reaction (PCR) 法による免疫グロブリンの遺伝子再構成, ELISA 法によるサイトカインの測定 (IL-10, IL-6) を行った. 術後 3 日目には, 左眼の視神経乳頭の発赤や腫脹は劇的に軽快し, 視力も術前の手動弁から 0.03 へと改善した (図 4). 硝子体生検の結果, 細胞診ではクラス III で大小不同のリンパ球系と思われる細胞がみられ, その他には好中球が散見された. 免疫グロブリン遺伝子再構成も陰性であったが, 硝子体中のサイトカインは IL-10 が 4,290 pg/ml と異常高値を示し, IL-6 は 94 pg/ml であった. 以上の検査結果と臨床経過から, 本症を眼内リンパ腫と診断した.

その後, リンパ腫細胞による視神経浸潤の可能性も考慮し, 左眼に対して 40 Gy の放射線照射 (2 門照射, Linac X-ray) を行ったところ, 4 か月後には視神経乳頭の発赤, 腫脹, および網膜下滲出病巣はほぼ消失し (図 5), 左眼矯正視力は 0.3 まで改善した. なお, 中枢神経系病変の検索目的に初診時から 3 か月ごとに頭部 MRI 検査を施行しているが, これまでのところ中枢神経における病変は確認されていない. 術後 21 か月経過した現在まで眼病変の再発もなく, 経過は良好である.

### III 考 按

眼内リンパ腫は, 眼・中枢神経系原発リンパ腫と全身性リンパ腫からの眼内転移に分類される<sup>7)</sup>. 典型的な眼所見として, オーロラ様と形容される独特な硝子体混濁や黄白色の網膜下滲出病変が知られている<sup>7)</sup>. このよう

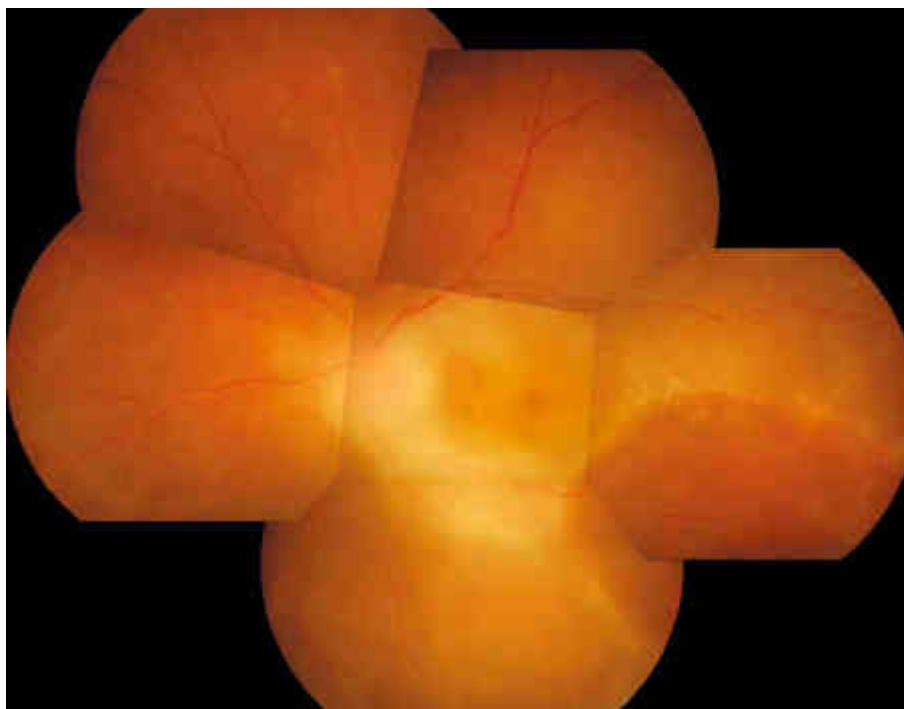


図 3 初診から 13 日後の眼底写真。  
視神経乳頭の腫脹と網膜動脈の白鞘化が顕著となり、硝子体混濁の増強とともに網膜の滲出病変も拡大している。

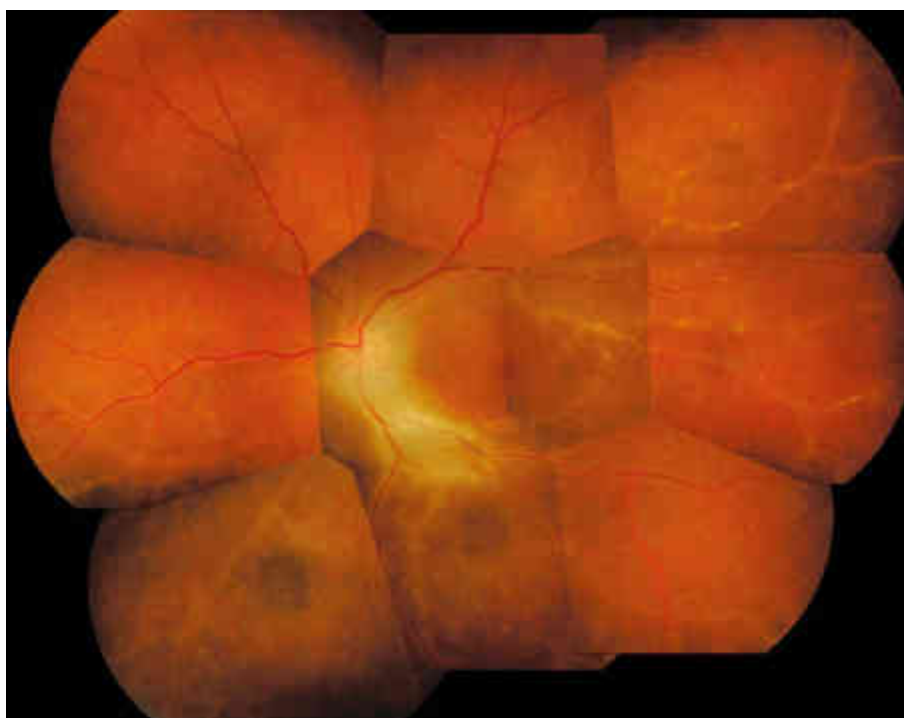


図 4 硝子体手術後 3 日目(メトトレキサート硝子体内注射後 3 日目)の眼底写真。  
視神経乳頭と網膜の滲出病変の明らかな改善がみられる。

にしばしばぶどう膜炎,あるいはぶどう膜網膜炎様の症状を呈することから,原因不明の眼内炎症の診断のもと,発症後しばらくはステロイドによる治療が行われることが多いが,治療に反応しない,あるいは反応しても

限定的であることが特徴とされている<sup>15)</sup>。このように悪性腫瘍であるにもかかわらず,ぶどう膜炎様の症状を呈することから代表的な仮面症候群の一つとして知られ,その眼所見も多彩であることが報告されている<sup>8)11)~15)</sup>。

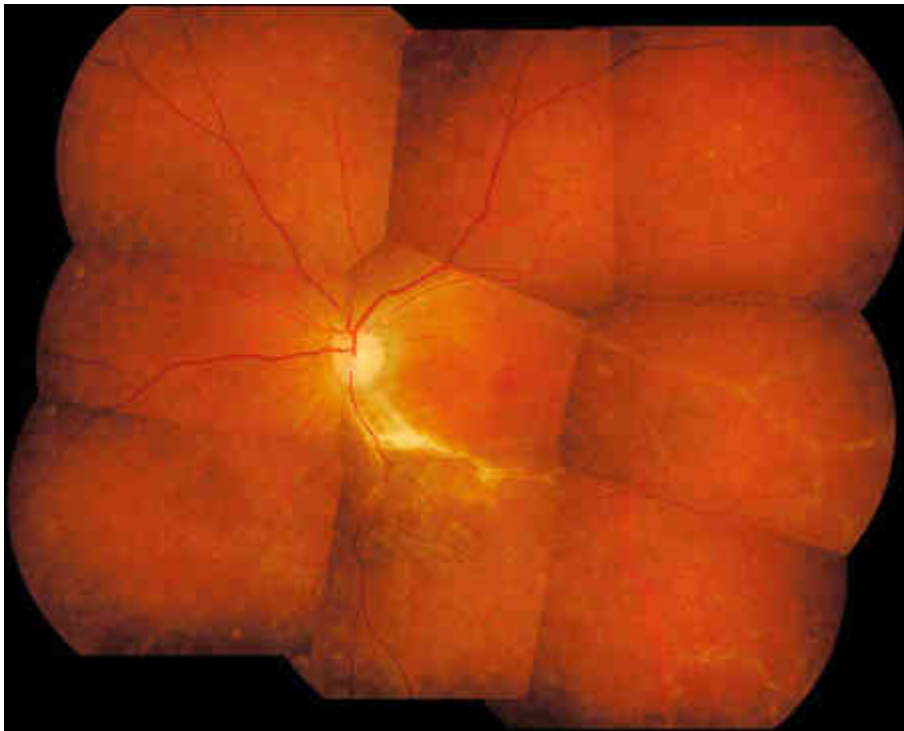


図 5 放射線照射後の眼底写真。

視神経乳頭の発赤、腫脹および網膜下渗出病変は消失している。網膜動静脈周囲には器質化を思わせる白鞘がみられる。

眼・中枢神経系リンパ腫は Whitcup ら<sup>6)</sup>や木村ら<sup>17)</sup>によれば、眼所見が中枢神経症状に先行する症例が多くを占め、眼所見が非典型的なぶどう膜炎症状を呈するため早期診断が困難なことが多い。本症例では視神経乳頭炎と網膜血管炎が主たる眼所見であったことから、前医ではサルコイドーシスもしくは類縁疾患によるぶどう膜炎の疑いとしてステロイドの全身療法が施行されていた。眼内リンパ腫にみられる網膜血管炎の発症機序は不明であるが、Ormerod ら<sup>18)</sup>や Gass ら<sup>19)</sup>は、硝子体や網膜へ浸潤した異型リンパ球もしくは炎症細胞による反応性の血管炎の可能性、あるいは網膜血管への異型リンパ球の直接浸潤による血管炎などの可能性を推察している。眼内リンパ腫における視神経乳頭炎や網膜血管炎を呈する報告は比較的少なく<sup>11)12)</sup>、今回の症例も非典型的な眼所見を呈したことから、前医における治療期間も含めて診断が遅れる結果となった。

眼内リンパ腫の診断は病巣の生検により確定するが、網膜剝離や脈絡膜出血などの術中および術後合併症を生じる可能性がある。そのため、臨床所見とともに、①硝子体中に十分な細胞浸潤がみられる場合には、硝子体を用いた細胞診、②免疫グロブリンの遺伝子再構成、さらには③眼内液中のサイトカイン(IL-10、IL-6)の測定が補助診断として有用であることが広く知られている<sup>20)~23)</sup>。しかし、本症例では細胞診、免疫グロブリン遺伝子再構成、IL-10/IL-6 比高値の3項目のうち、IL-10/IL-6 比のみが診断に矛盾しない結果となった。当教

室の木村らによる246例に及ぶ全国多施設の症例の解析によれば、眼内悪性リンパ腫のうち、これらの3項目がすべて陽性であった割合はわずか21.7%、2項目が陽性であった割合は56.7%、1項目が陽性であった割合は18.3%であった。また、すべて陰性であった症例も3.3%あり、3項目の中ではIL-10/IL-6比が補助診断として最も有用であった(未発表データ)。本症例のように硝子体生検で細胞診と免疫グロブリン遺伝子再構成が検出されにくい理由として、腫瘍細胞に対して反応性に浸潤する炎症細胞の影響や、硝子体採取時における硝子体カッターによる腫瘍細胞の破壊、さらにはステロイドによる治療歴のある症例では腫瘍細胞のviability低下などの可能性が考えられる<sup>7)</sup>。一方、サイトカイン測定の意義については、国外でも硝子体液中のIL-10高値のみの検査結果から眼内リンパ腫と診断できる感度は89%と合わせて高いことが報告されている<sup>16)</sup>。本症例もステロイド治療に抵抗を示したことに加え、MTXの硝子体内注射に対する速やかな眼底所見の改善と、硝子体液中のIL-10が異常高値を示したことから眼内リンパ腫と診断し、さらには引き続き行われた放射線治療に対する反応ならびに臨床経過からも診断が裏付けられた形となった。

眼内リンパ腫に対する放射線照射の総線量は50 Gyまでとするよう提唱があり<sup>24)</sup>、網膜障害については35 Gyまでなら回避できると報告されている<sup>25)</sup>。我々の施設では通常30 Gyの照射で治療を行うことを基本としている

が、本症例では視神経乳頭への浸潤もみられたことと、視機能の低下が著しかったことから 40 Gy という線量を選択した。なお、眼内リンパ腫の治療法として最近では MTX の硝子体内注射も行われるようになってきているが、現状では従来どおり放射線照射を第一選択としている施設が多い(未発表データ)。我々も眼内リンパ腫の局所療法としては、まず放射線照射を行い、再発例に対しては MTX の硝子体内注射を行うことを原則としている。しかし、左眼視力が眼前手動弁まで低下してしまった今回の症例では、硝子体生検による診断確定後に放射線治療を計画している視機能の回復は困難と考え、即効性を期待して硝子体手術施行時に MTX の硝子体内注射を行った。結果としてこの単回の処置は著功し、視機能的には最悪の事態を回避することができた。

以上、視神経乳頭炎と網膜血管炎を主徴とした眼内リンパ腫の 1 例を報告した。ステロイド抵抗性の視神経乳頭炎と網膜血管炎がみられた場合、眼内リンパ腫を鑑別診断の一つとして考慮し、必要に応じて硝子体生検などによる積極的な検索を行うことの重要性が再確認された。

利益相反：利益相反公表基準に該当なし

## 文 献

- 1) Wakefield D, Zierhut M : Intraocular lymphoma : More questions than answers. *Ocular Immunol Inflamm* 17 : 6—10, 2009.
- 2) 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.
- 3) 杉原倫夫, 児山 工, 長谷川雅子 : 眼症状を来した悪性リンパ腫の 5 例. *眼臨* 90 : 443—447, 1996.
- 4) 宇山昌延, 山下秀明, 加賀典雄, 大熊 紘, 越生晶 : 眼内悪性リンパ腫によるぶどう膜炎. *臨眼* 36 : 1166—1171, 1982.
- 5) 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.
- 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) 後藤 浩 : 眼内悪性リンパ腫—Intraocular lymphoma—. *眼科* 50 : 161—170, 2008.
- 8) 後藤 浩 : 仮面症候群. *臨眼* 63 : 401—408, 2009.
- 9) 西村知久, 沖波 聡, 星合 繁, 齋藤伊三雄, 大野新治, 吉田光一, 他 : 仮面症候群を呈した眼・中枢神経系悪性リンパ腫の 1 例. *眼紀* 51 : 687—691, 2000.
- 10) 寺島和人, 山口克宏, 佐藤武雄, 山下英俊 : 仮面症候群を呈した眼悪性リンパ腫の蛍光眼底像. *臨眼* 55 : 679—684, 2001.
- 11) 手島靖夫, 田口千香子, 末田 順, 棚成都子, 黒瀬眞一, 吉村浩一, 他 : 網膜血管炎症状を呈した眼内悪性リンパ腫の 1 例. *眼紀* 51 : 475—479, 2000.
- 12) 大木孝太郎, 蒲山俊夫, 畠山 信, 鈴木 光 : 乳頭血管炎・絶対緑内障を呈した眼内悪性リンパ腫の 1 例. *臨眼* 37 : 518—519, 1983.
- 13) 松井敬子, 鎌尾知行, 安積 淳 : 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. *日眼会誌* 109 : 434—439, 2005.
- 14) 矢野 統, 伊比健児, 秋谷 忍, 永田一彦 : 後部ぶどう膜炎を呈した眼内悪性リンパ腫の 1 例. *眼臨* 88 : 553—557, 1994.
- 15) 木下房之, 古賀市郎, 岡村良一, 野田勝生, 武藤宏一郎 : ぶどう膜炎症状を呈した悪性リンパ腫 (Masquerade Syndrome) の 1 例. *眼紀* 40 : 1377—1382, 1989.
- 16) Coupland SE, Chan CC, Smith J : Pathophysiology of retinal lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm* 17 : 227—237, 2009.
- 17) 木村圭介, 後藤 浩 : 眼内悪性リンパ腫 28 例の臨床像と生命予後の検討. *日眼会誌* 112 : 674—678, 2008.
- 18) Ormerod LD, Puklin JE : AIDS-associated intraocular lymphoma causing primary retinal vasculitis. *Ocul Immunol Inflamm* 5 : 271—278, 1997.
- 19) Gass JDM, Trattler HL : Retinal artery obstruction and atheromas associated with non-Hodgkin's large cell lymphoma. *Arch Ophthalmol* 109 : 1134—1139, 1991.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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味. *眼紀* 52 : 392—397, 2001.
- 23) 岩本 剛, 竹田宗泰, 宮野良子, 今泉寛子 : 硝子体生検により診断が確定した眼内悪性リンパ腫の 1 例. *眼紀* 54 : 820—826, 2003.
- 24) Char DH, Ljung BM, Miller T, Phillips T : Primary intraocular lymphoma (ocular reticulum cell sarcoma) diagnosis and management. *Ophthalmology* 95 : 625—630, 1988.
- 25) Zamber RW, Kinyoun JL : Radiation retinopathy. *West J Med* 157 : 530—533, 1992.