

多彩な眼所見を示した悪性リンパ腫の一例

古屋 徹*, 山林 茂樹*, 奥山美智子, 今井 雅仁*, 田野倉正臣**

*山梨医科大学眼科学教室

**山梨医科大学内科学教室

要 約

多彩な眼所見を示した悪性リンパ腫の一症例を報告した。症例は65歳の男性で、後腹膜原発と思われる悪性リンパ腫 (stage IV) の経過中に右眼の前房蓄膿を伴ったぶどう膜炎様症状と続発緑内障及び左眼の視神経炎を起こした。剖検にて入手した病理組織標本と臨床所見を比較検討したところ、本症例の続発緑内障の発生機序として腫瘍細胞による線維柱帯への直接閉塞が示唆され、また視神経炎としては視神経への腫瘍細胞の直接浸潤によるものである事がわかった。(日眼会誌 94: 231-237, 1990)

キーワード: 悪性リンパ腫, 続発緑内障, 視神経炎, 前房蓄膿, ぶどう膜炎

A Case of Malignant Lymphoma with Various Ocular Manifestations

Toru Furuya*, Shigeki Yamabayashi*, Michiko Okuyama*

Masahito Imai* and Masaji Tanokura**

*Department of Ophthalmology, Yamanashi Medical College

**Department of Internal Medicine, Yamanashi Medical College

Abstract

A case of malignant lymphoma with a variety of ophthalmological findings was reported. The patient was a 65-year-old man with malignant lymphoma in retro-peritoneum (stage IV). Uveitis with hypopyon and secondary glaucoma appeared in his right eye, optic neuritis in his left eye. We compared clinical observations with histopathological findings and found that glaucoma was due to direct obstruction in the trabecular space by tumor cells and optic neuritis was due to the tumor cell infiltration into optic nerve. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 94: 231-237, 1990)

Key words: Malignant lymphoma, Secondary glaucoma, Optic neuritis, Hypopyon, Uveitis

I 緒 言

1951年に Cooper 及び Riker が網膜・ぶどう膜の悪性リンパ腫を報告¹⁾して以来、眼科領域でも多数の報告²⁾³⁾を認める。全身に発生した悪性リンパ腫について1949年に Gall & Mallory が non-Hodgkin Malig-

nant Lymphoma の4病型分類⁴⁾を示し、また構成する細胞成分と増殖の態度によって細分化した Rappaport 分類⁵⁾が1966年に報告され数多くの新しい分類が提案されてきた。欧米ではB細胞系リンパ腫が90%を占めるのに反し我国ではTリンパ腫とBリンパ腫がほぼ半数ずつであるため、我国でも1978年に悪

別刷請求先: 409-38 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東1110 山梨医大眼科 古屋 徹
(平成元年12月15日受付, 平成元年12月15日受理)

Reprint requests to: Tohru Furuya, M.D. Dept. Ophthalmol., Yamanashi Medical College
Shimokato 1110, Tamaho, Yamanashi 409-38, Japan

(Received December 15, 1989 and accepted December 15, 1989)

性リンパ腫研究班により光顕の分類に免疫学的側面を加えた Lymphoma Study Group の LSG 分類⁶⁾が提案され一般に活用されている。さらに近年においての AFIP 分類⁷⁾は眼内リンパ性腫瘍を 3 型に分類し、Type 1 として眼・中枢神経系原発悪性リンパ腫、Type 2 として全身の悪性リンパ腫の経過中に発症した眼内悪性リンパ腫、そして Type 3 として reactive lymphoid hyperplasia の 3 つに分類している。この分類が提案されてから Type 1 は比較的稀なため、報告例も増加しているが、一般的によく見られる Type 2 での眼科臨床像と病理所見を比較検討した症例^{8)~10)}は少ない。今回我々は、後腹膜に原発したと思われる全身性悪性リンパ腫 (non-Hodgkin, diffuse, medium cell type; stage IV) の経過中に右眼の前房蓄膿を伴ったぶどう膜炎症状と続発緑内障及び左眼の視神経炎を起こした症例を経験し、剖検により入手した病理組織標本と臨床所見を対比して検討し若干の知見を得たのでここに報告する。

II 症 例

症例：65歳，男性，ID：585450

主訴：右眼の霧視。

初診日：1988年3月19日

現病歴：1987年1月頃より腹部腫瘤と発熱が出現し、当院内科にて後腹膜原発と思われる悪性リンパ腫 (non-Hodgkin, diffuse, medium cell type; stage IV) と診断され入院し、化学療法：Cyclophosphamide 750 mg/m²/iv/1th, Adriamycin 50mg/m²/iv/1th, Vincristine 1.4mg/m²/iv/1th, Predonison 100mg×5day (以下 CHOP と略す) を 5 クール、CHOP + Bleomycin 15mg/body×5day (以下 CHOP-bleo と略す) を 2 クールを受けていたが、1988年3月上旬より右眼の霧視を自覚し当科受診となった。

既往歴・家族歴としては特記すべきことなし。

初診時眼科所見：視力；右=0.6 (n.c.)，左 0.6 (1.5×+2.0D)，眼圧；右=36mmHg，左=13 mmHg，右前眼部に角膜後面沈着物，前房は深く，多数の細胞と前房蓄膿及び虹彩結節隆起を認め (図 1a)，右眼視神経乳頭に C/D 比 80%×80% の緑内障陥凹及び黄斑部下耳側の網膜に約 2 乳頭径大の海绵状の色調変化を認めた (図 2)。左眼では前眼部，中間透光体，眼底とも異常はなかった。全身所見として悪性リンパ腫は、後腹膜を原発として左右頸部・左鎖骨上窩・左腋下・左右鼠径リンパ節と骨髄及び上・下消化管へ浸

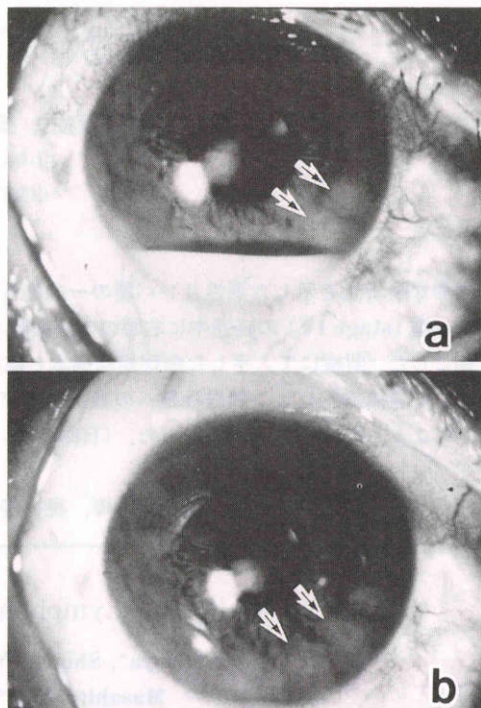


図 1 右前眼部写真

a：虹彩中間部まで至る前房蓄膿と虹彩周辺部に約 2～3mm 径の結節 (矢印) を多数認める。b：化学療法で前房蓄膿は消失しているが，結節 (矢印) は依然として残っている。

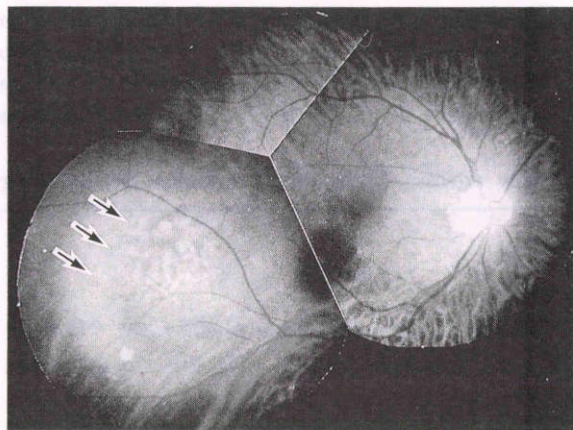


図 2 右眼底写真 (初診時から 1 週間以内)，黄斑部下耳側に約 2 乳頭径大の海绵状色調変化部 (矢印) を認める。視神経乳頭は C/D 比 80%×80% の緑内障陥凹をしめしている。

潤していた。翌日施行した前房穿刺にて各分化過程の多形性の腫瘍細胞が多数認められ (図 3) 悪性リンパ

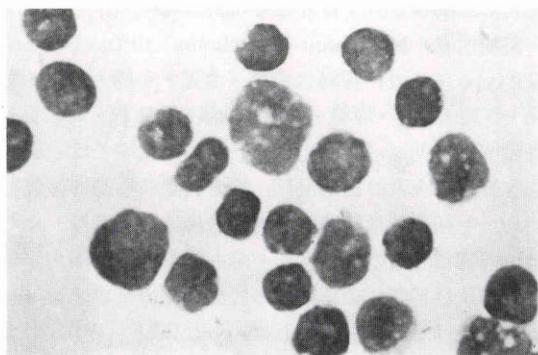


図3 右前房穿刺標本。大小不同で多形性を示す異型リンパ細胞が多数認められる。塗抹標本，ギムザ染色， $\times 300$ 。

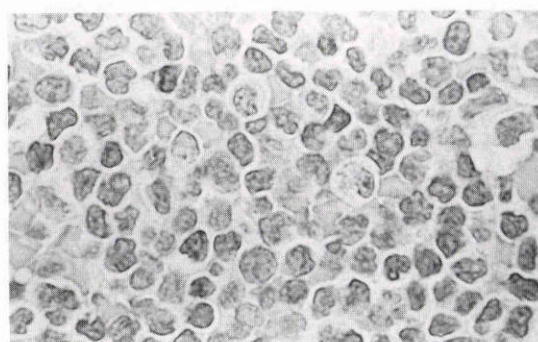


図4 骨髄生検標本。多形性の異型リンパ細胞のびまん性浸潤が認められる。中性ホルマリン固定，H-E染色， $\times 300$ 。

腫の眼転移と診断した。また、末梢血塗抹標本でも異型リンパ球が多数認められた。骨髄生検標本では、未分化なくびれのある中等大のリンパ球が結節状に増殖しており、その強拡大では、多形性に富み、異型性のある細胞が多数びまん性に浸潤していた（図4）。

経過：同年3月26日、悪性リンパ腫の眼浸潤の診断のもとに化学療法（CHOP-bleo 3クール目）を再開したところ、治療に反応し右眼視力0.6から1.0に、眼圧36mmHgから19mmHgに、前房内細胞数低下（図1b）、眼底変化の消失などが認められた。前房の炎症が無くなった時点で、蛍光眼底検査を施行したところ、初診時に見られた眼底の海綿状色調変化部に一致した過蛍光像が認められた（図5）。左眼には特に異常は認めなかった。また、視野にて右眼では典型的な鼻側ステップを検出したが、左眼に異常はなかった。右隅角検査では圧迫によっても線維柱帯から隅角底にかけて

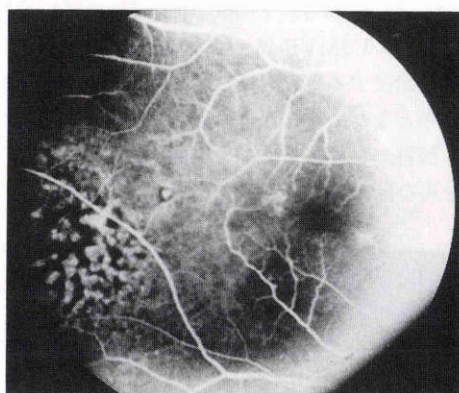
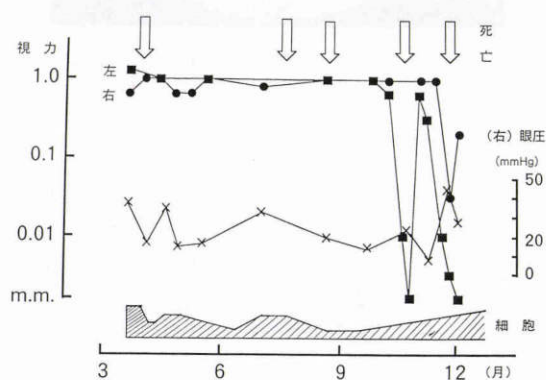


図5 右眼蛍光眼底写真（初診から1週間以内）。黄斑部近傍と海綿状色調変化部に一致して過蛍光像を認める。

表1 臨床経過表

↓：化学療法（CHOP-bleo, IMVP-16），●：右眼視力，■：左眼視力，×：右眼圧，斜線：右眼前房細胞数，細胞数，眼圧，視力は化学療法によく反応している。



は観察不可能で虹彩周辺部から根部にかけて2mmから3mm大の結節性隆起が認められた。その後、治療が終ると各症状の再燃が見られた。眼底変化は前房の炎症細胞のため詳細に観察できなかったが、右眼底に見られた海綿状色調変化はその後観察されなくなった。右眼視力・眼圧・ぶどう膜炎症状は表1に示すように化学療法に反応して改善し再発時に悪化した。左眼は表1に示すように右眼の症状発現時には特に異常はなかったが、10月5日ごろ突然、左眼の視力が矯正1.2より0.8（n.c.）に低下し、前眼部・中間透光体には異常を認めなかったが、視神経乳頭浮腫（図6）及び視野検査にて中心暗点が検出された。その後、経過観察中に視力手動弁となったため、腫瘍浸潤による視神経炎

と考え、化学療法：Etoposido, Ifomide, Methotrexate (以下IMVP-16と略す)を開始したところ、一時視力回復するも11月11日両眼視力ともに再度低下し手動弁となり、それと共に全身状態が悪化したため内科へ転科、11月26日より化学療法IMVP-16(2クール)を再び開始したが肺炎を併発し全身状態がさらに

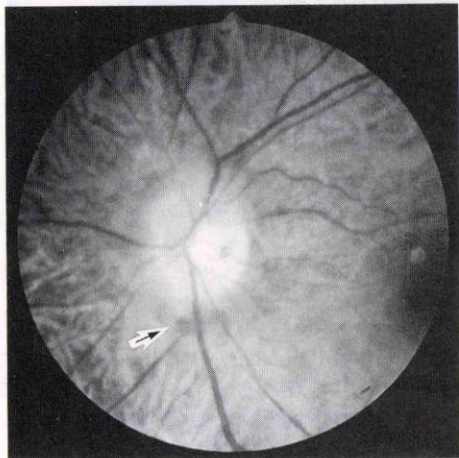


図6 左眼視力低下時の視神経乳頭。出血(矢印)を伴い鼻側を中心に乳頭浮腫を認める。

悪化し1989年1月4日死亡した。

剖検所見：Malignant Lymphoma, diffuse, small cell type であり、腫瘍は両肺・食道・小腸・大腸・盲腸・肝臓・両腎・膵臓・脾臓・胸膜・前立腺・両副腎・骨髄・全身リンパ節に認められた。眼領域では右眼虹彩実質への多数の細胞浸潤、虹彩表層の結節性隆起を認め、毛様体では筋層から内結合織層(血管層)にかけて同様に多数の異型リンパ球を観察した。隅角線維柱帯では柱帯間に腫瘍細胞の浸潤を認めたが、シュレム管内には細胞は観察されなかった(図7)。PAS形成は全ての隅角において認められなかった。左眼では外眼筋・視神経内には多数の腫瘍細胞を認め、各神経線維間は拡大し、視神経の腫脹を認めた(図8)。線維柱帯の走査電子顕微鏡像では線維柱帯の細網及び細孔内に多数の突起をもった直径約10ミクロンの腫瘍細胞が存在し(図9, 10)、形態学的にはB-cell系のリンパ腫と考えられた(図10)が、細網自体の浸潤による変化は認められなかった。

III 考 按

悪性リンパ腫は、リンパ組織を構成する細胞に由来する悪性腫瘍の総称であり、その大半はリンパ節原発

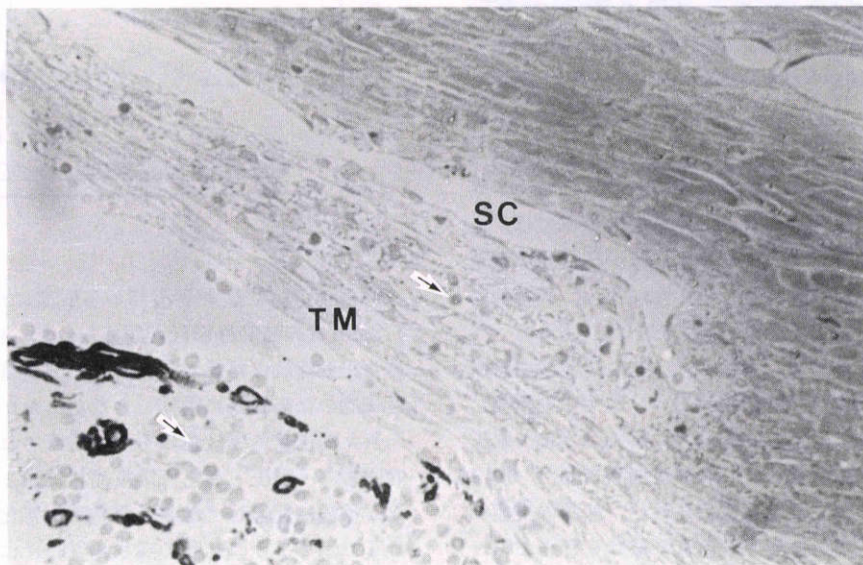


図7 隅角組織光顕像。腫瘍細胞はび漫性に虹彩実質、毛様体筋層・血管層に浸潤し、虹彩表面では結節を形成している。隅角線維柱帯(TM)間には腫瘍細胞(矢印)が認められるが、シュレム管(SC)にはない。また虹彩根部の線維柱帯への癒着は認められない。パラホルムアルデヒド固定、Luveak 包埋、トルイジンブルー染色、×150。

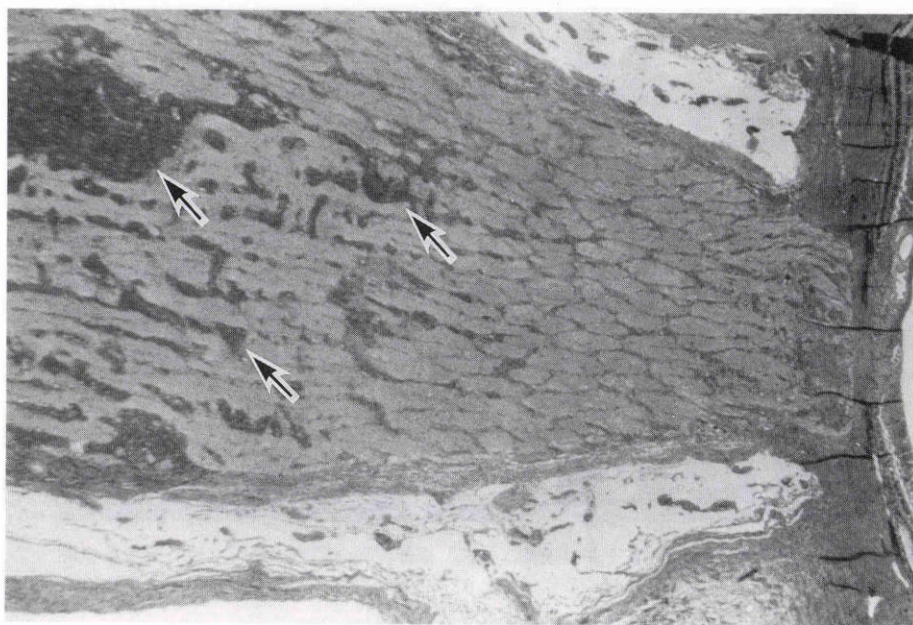


図8 左眼視神経乳頭部組織像。腫瘍細胞は視神経に直接浸潤(矢印)し、神経束間は拡大している。視神経乳頭は線維間が拡大し浮腫状を呈している。また小血管の閉塞像も観察される。パラホルムアルデヒド固定、H-E染色、 $\times 150$ 。

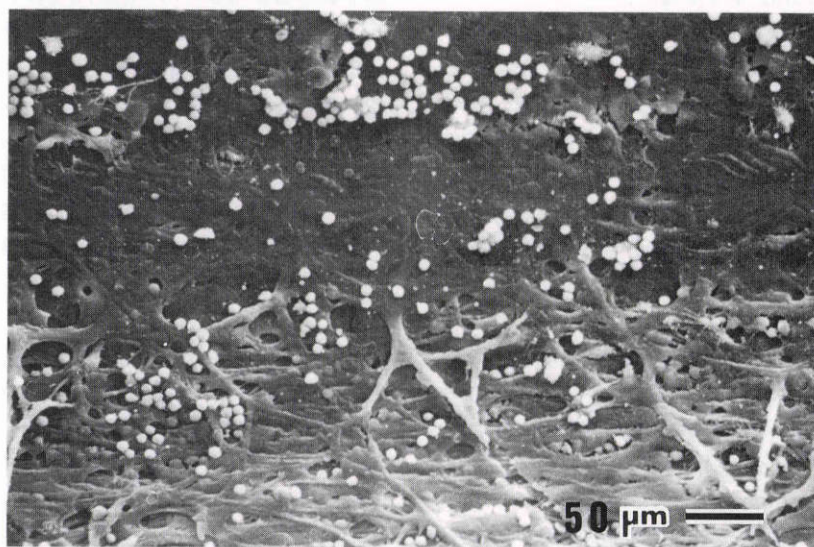


図9 隅角部の走査電子顕微鏡像(弱拡大)。角膜内皮側より線維柱帯にかけて腫瘍細胞の付着を認める。パラホルムアルデヒド固定、臨界点乾燥

である。眼科領域で見られる非ホジキン悪性リンパ腫は、全身の悪性リンパ腫に続発するものと眼・中枢神経系悪性リンパ腫に大別される。AFIP分類⁹⁾では、全身の悪性リンパ腫の経過中に眼内発症したものを

Type 2としているが本症はこのタイプに属すると考えられる。本疾患は本邦では人口300万～500万人に1人と推定され死亡率も増加する傾向があると言われて¹¹⁾。しかし眼科分野で我国での報告は比較的少な

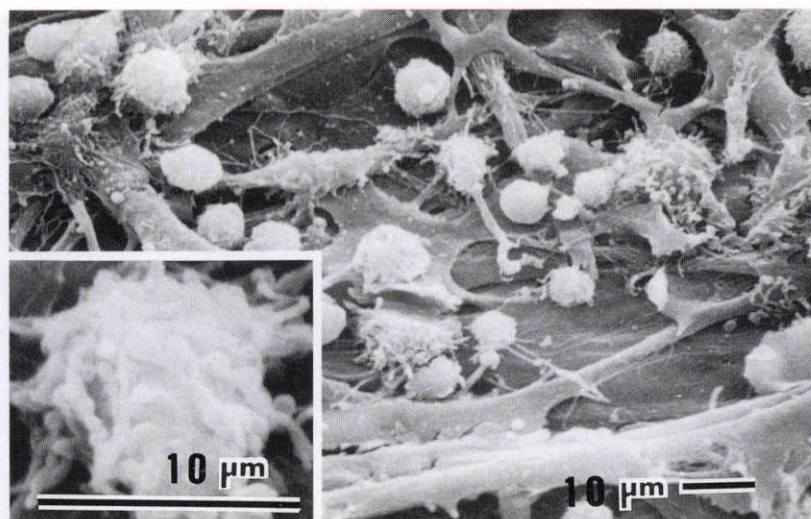


図10 線維柱帯の走査電子顕微鏡像（強拡）線維柱帯の間に突起を持った多数の異型リンパ球が認められる。形態学的には B-cell 系（挿入図）と考えられる。線維柱帯そのものには変化はない。試料作成は図9と同じ。

く^{12)~14)}、特に全身症状が初発した後に眼内に発生した悪性リンパ腫の報告³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾は12例(20%)で眼症状初発例¹³⁾¹⁴⁾¹⁷⁾¹⁸⁾43例(73%)より少ない。

全身の悪性リンパ腫に続発する眼内悪性リンパ腫の報告で散見される臨床症状はぶどう膜炎症状が多く¹⁸⁾¹⁹⁾、明尾らによれば全身症状初発例中58%で、その他前房蓄膿例17%・眼圧上昇8%・視神経乳頭炎8%・眼底の黄白色浸出病巣67%である⁹⁾。またこのぶどう膜炎は一般的には悪性リンパ腫の眼浸潤に伴い硝子体混濁を中心として発症する例が多く¹⁸⁾¹⁹⁾、本症例のように前房蓄膿とそれに伴う化学療法によく反応する続発緑内障として発症した例は少ない。また続発緑内障・ぶどう膜炎・視神経炎・眼底網膜浸潤が1症例の経過観察中に見られたものも少ない。

本症例で見られた緑内障に関して病理組織所見と比較検討すると、右前眼部拡大写真(図1)では、虹彩周辺に、直径約2~3mmの結節を多数認め、これが定期的に眼圧上昇と一致すること、また隅角鏡所見で圧迫にもかかわらず隅角底が観察されなかったことから、病理組織採取時期が臨床的観察時期と必ずしも一致しないが、眼圧上昇の一つの機序として虹彩結節による隅角の直接的機械閉塞が考えられた。しかし剖検時の隅角部組織像(図7, 9, 10)では、虹彩・毛様体の実質、隅角部線維柱帯への細胞浸潤、虹彩表面の結節形成を認めるものの、明かな隅角部の閉塞は認め

られなく、しかも、PAS形成も観察されなかった。またこの臨床症状は治療によく反応し、第1表の経過の如く前房蓄膿増加時には眼圧も上昇し、化学療法後前房蓄膿は減少し眼圧も低下した。剖検時に得られた線維柱帯の走査電子顕微鏡像(図9, 10)では、線維柱帯の細網自体には明かな変化はみられないが、線維柱帯の間隙には多数の突起を持つ直径約10ミクロンの腫瘍細胞を認め、これは B-cell 系の異型リンパ球と考えられた(図10)。組織試料作成中に細胞が脱落したことを考慮しても眼圧上昇のもう一つの機序として腫瘍細胞による線維柱帯間への直接閉塞によることも考えられた。

今までの報告では眼圧上昇を伴う症例は数件認められる⁸⁾が、その機序を詳細に検討した報告はない。一般に、眼内腫瘍による続発開放隅角緑内障の機序としては、2次的な炎症によって眼圧が上昇するもの、腫瘍が虹彩・毛様体に浸潤し直接後方から虹彩を前方へ圧迫し隅角閉塞を生じるもの、そして前房内に浸潤した腫瘍細胞と貪食細胞が隅角線維柱帯の間隙を閉塞することの3つが考えられるが、実際、本症例でも隅角検査では開放隅角で隅角癒着は認められず、病理組織所見をみると、隅角の腫瘍による直接圧迫ははっきりしないものの、腫瘍細胞による隅角線維柱帯の間隙閉塞が最も疑われた。

臨床経過中に左眼視神経乳頭写真(図6)で明かな

如く鼻側を中心に出血を伴う乳頭浮腫を認め、中心暗点により視力も低下し、剖検時の左眼視神経乳頭部の組織写真(図8)では視神経への腫瘍細胞浸潤を認めこれが視神経炎の原因であったと推定された。視神経障害を示した悪性リンパ腫の報告も散見されるが、その発現機序として視神経実質への腫瘍細胞と中隔組織への浸潤による循環障害も関与している事が指摘されている。本症例も病理組織所見より視神経への直接浸潤と循環障害の関与が同じように考えられた。

本症例は治療経過表で明かな如く一般的な眼科的局所療法にはあまり効果を示さずリンパ腫に対する化学療法によく反応し緑内障、ぶどう膜炎と視神経炎の増悪、軽快の経過はよくそれを示していた。悪性リンパ腫の診断が既についている症例では前房蓄膿・ぶどう膜炎と本疾患の因果関係は見逃されないが、ぶどう膜炎・前房蓄膿が初発症状で来院した場合、特に40歳以上の高齢者でぶどう膜炎症状がみられ、通常の検査で陽性所見がなくステロイド剤・抗炎症剤で効果が示されない場合、悪性リンパ腫の眼内浸潤も考慮に入れないと考える。

稿を終えるに当たり、御協力くださった山梨医科大学第2病理学教室小林慎雄助教授、御校閲くださった当教室の塚原重雄教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Cooper EL, Riker JL: Malignant lymphoma of the uveal tract. *Am J Ophthalmol* 34: 1153—1158, 1961.
- 2) Beasley H: Lymphosarcoma of the choroid. *Am J Ophthalmol* 51: 1294—1296, 1961.
- 3) Marcus HC: Malignant lymphoma of the uveal tract. *Arch Ophthalmol* 60: 251—253, 1963.
- 4) Gall EA, Mallory TB: Malignant lymphoma, a clinicopathologic survey of 618 cases. *Am J Pathol* 18: 381—415, 1942.
- 5) Rappaport H: Tumors of hematopoietic system. *Atlas of tumor pathology. Sec Fasc, 8, AFIP, Washington DC, 1966.*
- 6) The non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project: National cancer institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas: Summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 49: 2112—2135, 1982.
- 7) Hidayat AA: Intraocular lymphomas: AFIP. *Text of Ocular Pathology*, 1984.
- 8) 藤田邦彦, 山岸厚子, 鴨下 博, 他: 眼内浸潤を伴った悪性リンパ腫の1例. *交通医学* 38: 41—46, 1984.
- 9) 明尾 潔, 夢沼 翼, 町並陸生, 他: ぶどう膜炎を呈した悪性リンパ腫の1例. *眼紀* 34: 1734—1742, 1983.
- 10) 辻 俊明, 萱沢文男: 眼内転移を生じた悪性リンパ腫. *眼紀* 34: 1185—1183, 1983.
- 11) 谷本一夫, 服部絢一: わが国における悪性リンパ腫の疫学. *内科* 41: 364—368, 1978.
- 12) 計家隆子, 川本幹夫: 虹彩浸潤をきたした細胞肉腫の1例. *臨眼* 75: 871—875, 1981.
- 13) 加賀典男, 宇山昌延, 大熊 紘, 他: 激しい眼内炎を呈した網膜細胞肉腫. *眼紀* 53: 1406—1415, 1982.
- 14) 宇山昌延, 山下秀明, 加賀典雄, 他: 眼内悪性リンパ腫によるぶどう膜炎. *臨眼* 36: 1166—1171, 1982.
- 15) Wagoner MD, Gonder JR, Albert DM, et al: Intraocular reticulum cell sarcoma. *Ophthalmol* 87: 724—727, 1980.
- 16) Simon JW, Friedman AH: Ocular reticulum cell sarcoma. *Brit J Ophthalmol* 64: 793—799, 1980.
- 17) Kaplan HJ, Meredith TA, Aaberg TM, et al: Reclassification of intraocular reticulum cell sarcoma (Histiocytic lymphoma). *Arch Ophthalmol* 98: 707—710, 1980.
- 18) Char DH, Margolis L, Newman AB: Ocular reticulum cell sarcoma. *Am J Ophthalmol* 91: 480—483, 1981.
- 19) 中林正雄, 高槻玲子, 宇山昌延: Uveitisを初発症状とする脳腫瘍, Reticulum cell sarcomaの1例. *臨眼* 29: 719—727, 1975.