

眼窩に原発したT細胞性悪性リンパ腫の1例

平坂 知彦¹⁾, 佐堀 彰彦¹⁾, 井上 正則¹⁾, 森野以知朗²⁾, 薛 昭亮³⁾

¹⁾神戸大学医学部眼科学教室, ²⁾新日鉄広畑病院眼科, ³⁾岡山大学医学部第一病理学教室

要 約

今回我々はT細胞型眼窩原発性悪性リンパ腫の1例を経験した。症例は46歳男性。右上眼瞼腫脹が急激に増大し、眼底には脈絡膜皺襞を認めた。炎症を示唆する所見は認めなかった。眼窩部MRIにて右眼上方に腫瘍陰影を認めた。⁶⁷Gaシンチにて右眼窩部にhot spotを認めたが、他に著変を認めなかった。眼窩腫瘍摘出術が施行され、組織学的にはLSG分類でびまん性中細胞型悪性リンパ腫であった。免疫組織化学的には抗LCA抗体(+), 抗MT-1(+), 抗UCHL-1抗体(+), 抗MB-1抗体(-)であった。以上よりT細胞悪性リンパ腫と診断された。臨床病期分類では発症時stage IEであったが、その後放射線・化学療法にもかかわらず右前頭部と肺に転移し、6か月後に日和見感染により死亡した。近年眼窩原発性悪性リンパ腫の免疫組織化学的検索が多数報告されているが、そのほとんどがB細胞型で、T細胞型と証明されたものは本邦で初めてである。(日眼会誌 96:1487-1493, 1992)

キーワード：眼窩腫瘍, T細胞型悪性リンパ腫, 免疫組織化学

A Case of Primary Orbital T-cell Lymphoma

Tomohiko Hirasaka¹⁾, Akihiko Sahori¹⁾, Masanori Inoue¹⁾
Ichiro Morino²⁾ and Hsueh Chaoliang³⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Kobe University School of Medicine

²⁾Eye Clinic, Hirohata Works Hospital, Nippon Steel Corporation

³⁾Department of First Pathology, Okayama University School of Medicine

Abstract

A 46-year-old man presented with eyelid swelling and choroidal folds in the right eye. These symptoms were rapidly exacerbated, but inflammatory findings were not observed. MRI tomography confirmed the presence of an orbital tumor compressing the eyeball. In ⁶⁷Ga scintigram, a hot spot was recognized only at the right orbital region. This orbital tumor was removed subtotally. It was diagnosed histologically as non-Hodgkin malignant lymphoma (diffuse medium cell-type) and stained on paraffin sections, using monoclonal antibodies immunohistochemically. Anti-LCA, anti-MT-1, anti-UCHL-1 antibodies were positive, and anti-MB-1 antibody was negative. The clinical stage was IE in the Ann-Arbor classification. He was treated by radiation and chemotherapy, but died because of opportunistic infection after 6 months. This is, so far as we know, the first case in Japan diagnosed as primary orbital T-cell type malignant lymphoma immunohistochemically. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 96:1487-1493, 1992)

Key words: Orbital tumor, T-cell type malignant lymphoma, Immunohistochemical study

別刷請求先: 650 神戸市中央区楠町7-13-14 神戸大学医学部眼科学教室 平坂 知彦

(平成3年11月27日受付, 平成4年5月18日改訂受理)

Reprint requests to: Tomohiko Hirasaka, M.D. Department of Ophthalmology, Kobe University School of Medicine, 7-13-14 Kusunoki-cho, Chuō-ku, Kobe 650, Japan

(Received November 27, 1991 and accepted in revised form May 18, 1992)

I 緒 言

近年パラフィン切片でも使用可能なモノクローナル抗体の開発が進み、腫瘍化したリンパ球の表面マーカーの検索が一般化されるに伴い、眼窩部に発生した悪性リンパ腫についても免疫組織化学的検索を行った報告は幾つか認められる^{1)~6)}。それらによれば、そのほとんど全てがB細胞型であり、眼窩原発でT細胞型と診断された症例は従来の形態学的な面のみより診断された症例⁷⁾を含めても極めて稀である。免疫組織化学的にT細胞型と証明された眼窩原発の悪性リンパ腫は、我々の検索した範囲ではLarocheら⁸⁾、Hendersonら⁹⁾の症例報告しかなく、本邦での報告は見当らない。今回我々はモノクローナル抗体の抗MT-1抗体・抗UCHL-1抗体・抗MB-1抗体を用いて免疫組織化学的にT細胞型と確定診断した眼窩原発の悪性リンパ腫の1例を経験したので報告する。

II 症 例

症例：46歳、男性。

初診：1989年11月2日。

主訴：右上眼瞼腫脹。

現病歴：1989年10月中旬頃より右上眼瞼腫脹を認め次第に増大してきたため、近医を受診し抗生物質点眼にて経過観察されていたが軽快せず、当科を紹介された。

既往歴：後天性多嚢胞腎による慢性腎不全(13年前より透析療法を受けている)。

家族歴：父母に高血圧。

初診時眼所見：視力：右眼0.5(1.0X-0.25D)、左眼=0.5(1.0X-0.25D)。

眼球：眼位は正位で、眼球運動は良好であった。眼球突出度はHertel眼突計にて右眼13mm、左眼14mmであった。

眼瞼：右上眼瞼は腫脹しており、眼瞼皮下に腫瘤を触知した。軽度の圧痛を認めたが、充血は呈していなかった。瞼裂幅は右4mm、左11mmであった。

結膜：右眼球結膜は浮腫状であった。球結膜下に腫瘍浸潤は認めなかった。

対光反射は迅速かつ十分で、眼圧は正常であった。右眼底の上耳側より脈絡膜皺襞を認めた(図1)。超音波検査Bモードで眼球上方に音響減衰が大きく、境界が明瞭な腫瘍陰影を認めた。

経過：その後、CT・MRI・⁶⁷Gaシンチ等の検索を

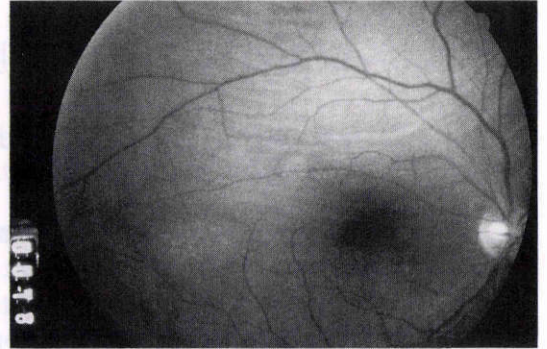


図1 右眼底像。

右眼底の上耳側に腫瘍の圧排による脈絡膜皺襞を認めた。

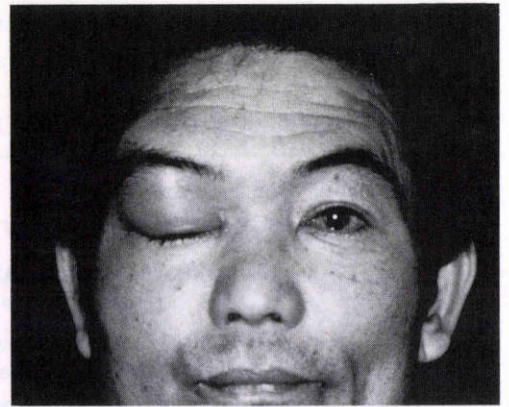


図2 初診2週間後の前眼部写真。

右眼の眼球突出と眼球運動制限を呈した。視力は0.3まで低下し、触診にて石様硬の腫瘤を右上眼瞼から眼窩部にかけて触知した。

行ったが、腫瘍は急激な増大傾向を示し、初診2週間後には右視力は矯正でも0.3まで低下し、右眼の内方への運動制限を認めた。眼球突出は右19mm、右瞼裂幅は2mmとなり、触診にて石様硬の腫瘤を右上眼瞼から前額部にかけて触知するようになった(図2)。眼窩部MRIにて右眼球の直上から右前額部に拡がる、比較的境界明瞭で充実性の腫瘍陰影を認め、眼球および視神経を下方に圧排していた。腫瘍部はT₁強調画像、T₂強調画像とも外眼筋よりhigh-intensityなmass lesionであり、腫瘍内部もほぼ同じintensityを保っていた(図3、4)。また眼窩部CTでは、腫瘍部は造影剤により軽度enhanceされた(図5)。

耳前・耳下・頸部および腋窩・鼠径部などにリンパ節腫脹は認めず、神経学的にも異常なかった。頭部単

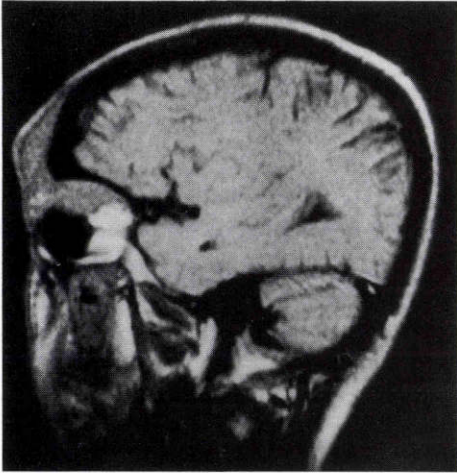


図 3 眼窩部 MRI (T₁強調画像).
右眼球の直上から上外方にかけて、比較的境界明瞭な
充実性腫瘍を認めた。



図 4 眼窩部 MRI (T₂強調画像).
腫瘍部は T₁・T₂強調画像とも外眼筋とほぼ iso-
intensity であった。

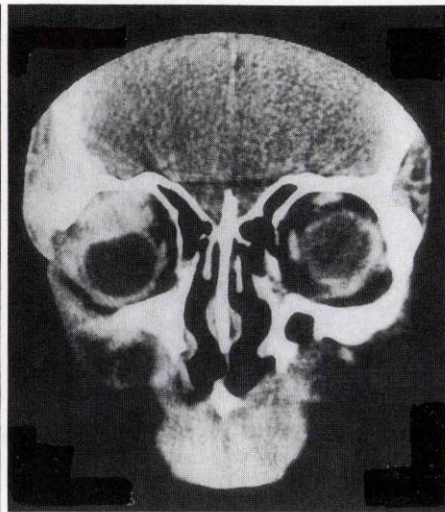
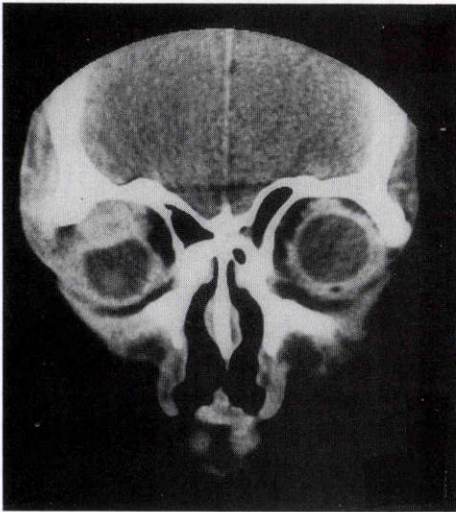


図 5 眼窩部 CT (左 plain CT・右 enhanced CT).
腫瘍部は造影剤により軽度 enhance された。

純 X 線像では腫瘍周辺や副鼻腔の骨破壊や菲薄化は認めなかった。また胸部 X 線像で縦隔部のリンパ節腫脹や肺野に異常なく、腹部 CT にも腹部のリンパ節腫脹は存在しなかった。⁶⁷Ga シンチでは右眼窩部の腫瘍に一致して hot spot を認めたが、その他の部位には異常な集積像は認めなかった (図 6)。また発熱・白血球増多・血沈亢進・CRP 陽性など炎症を示唆する所見は認めなかった。血液像は正常で、各種の腫瘍マーカーも異常なく、血液生化学的に腎不全による腎機能低下

を呈するのみであった。

腫瘍の組織学的診断および治療を目的として、11月21日 Krönlein 法による右眼窩腫瘍摘出術を施行した。腫瘍は右眼窩上部に充満しており、眼球および視神経を下方に圧排していた。腫瘍の前端は右上眼瞼から前額部まで進展していた。腫瘍は弾性硬で、被膜を認めなかった。境界は比較的明瞭で、周囲組織との癒着はなくほぼ全摘出された。摘出した腫瘍は大きさ 6×6 cm で、前頭部部分の断面は灰白色で充実性で

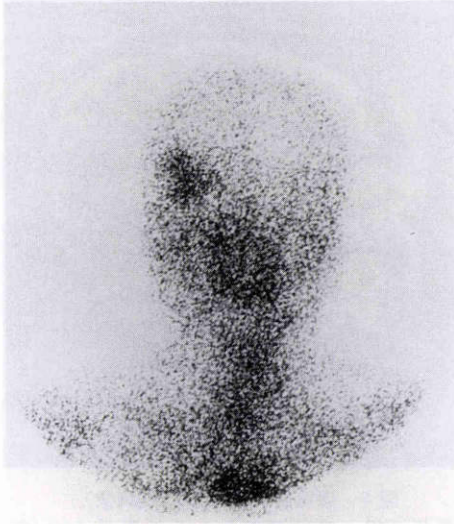


図6 ⁶⁷Ga シンチ像.

⁶⁷Ga シンチで右眼窩部に腫瘍に一致して hot spot を認めた. 全身その他の部位には異常な集積像は認めなかった.

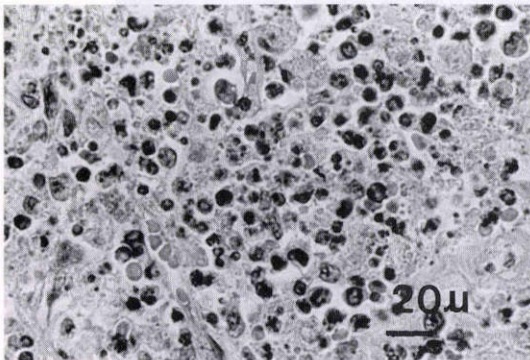


図7 眼窩腫瘍の組織像 (H.E. 染色)(×200). 腫瘍組織は濾胞形成を伴わず, 異型性の強い中型腫瘍細胞を主体とするリンパ球系の増殖組織であった. さらに多核白血球, 組織球の浸潤も認めた.

あった.

病理組織学的診断: 摘出した組織を 10%ホルマリンに固定後, パラフィン包埋し, H.E. 染色した. 腫瘍

組織に濾胞形成は認めず, びまん性に異型性の強いリンパ球様の腫瘍細胞を主体とし, さらに多核白血球, 組織球の浸潤および壊死を認めた. 腫瘍細胞は通常のリンパ球よりやや大きく, 核小体が明瞭でリンパ芽球様であった (図7).

免疫組織化学的診断: いずれも 10%ホルマリン固定, パラフィン包埋した標本を用いた, diaminobenzidine を発色剤として, 酵素抗体間接法で組織標本をリンパ球表面マーカーである単クローン性抗体 (抗 LCA 抗体・抗 MT-1 抗体・抗 UCHL-1 抗体・抗 MB-1 抗体・抗 L-26 抗体) および多クローン性抗体 (抗 IgA 抗体・抗 IgG 抗体・抗 IgM 抗体・抗 κ 鎖抗体・抗 λ 鎖抗体) と反応させ, ヘマトキシリンで後染色した¹⁰⁾.

1) 抗 LCA (leukocyte common antigen) 抗体と組織標本を反応させると, びまん性に腫瘍細胞が染色され, リンパ系腫瘍であることが示唆された (図8).

2) pan-T 抗体である抗 MT-1 抗体と反応させるびまん性に腫瘍細胞が陽性を示した (図9). 同様に pan-T 抗体である抗 UCHL-1 抗体と反応させるとびまん性に腫瘍細胞が陽性を示し (図10), T 細胞系細胞であることが示唆された.

3) pan-B 抗体である抗 MB-1 抗体と反応させても腫瘍細胞は染色されなかった (図11). また同様に抗 L-26 抗体と反応させても染色されなかった.

4) 抗 IgG 抗体・抗 IgG 抗体・抗 IgM 抗体・抗 κ 鎖抗体・抗 λ 鎖抗体と反応させても, 腫瘍細胞は染色されなかった (表1). 以上より腫瘍細胞は B 細胞系リンパ球の可能性が否定された.

以上の所見から眼窩に原発した T 細胞型悪性リンパ腫 (LSG 分類: びまん性中細胞型) で, ホジキン病の Ann-Arbor 分類に準じて IE 期と確定診断した¹¹⁾.

術後経過: 内科に転科後, 眼窩局所に放射線療法 (total 40 Gy), 化学療法 (ProMACE 療法および CytaBOM 療法 2 クール) を施行した. しかし平成 2 年 1 月, 左前頭部に局所再発を来し, また肺に悪性リンパ腫の転移を認めた. これに対し強力な化学療法 (ProMACE 療法 3 クールおよび CytaBOM 療法 1

表1 免疫組織化学染色の結果

抗 LCA 抗体	抗 MT-1 抗体	抗 UCHL-1 抗体	抗 MB-1 抗体	抗 L-26 抗体	抗 IgG 抗体	抗 IgA 抗体	抗 κ 鎖抗体	抗 λ 鎖抗体
+	+	+	-	-	-	-	-	-

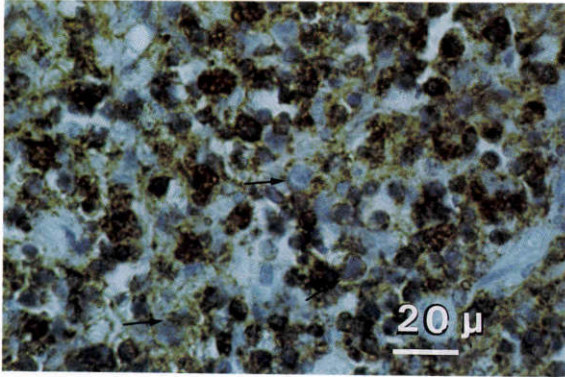


図 8 抗 LCA 抗体による染色 (×200).
抗 LCA 抗体に組織標本を反応させると、腫瘍細胞が
びまん性に陽性を示した。

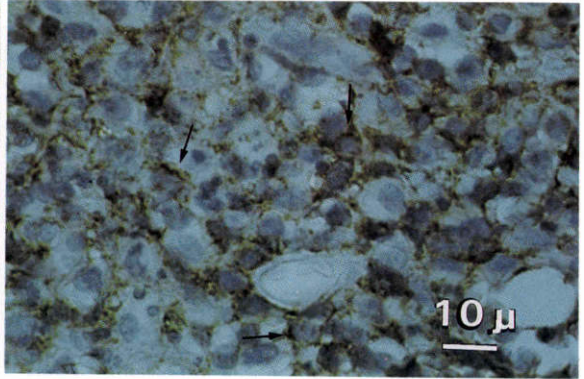


図 9 抗 MT-1 抗体による染色 (×200).
抗 MT-1 抗体に組織標本を反応させると、腫瘍細胞が
びまん性に陽性を示した。

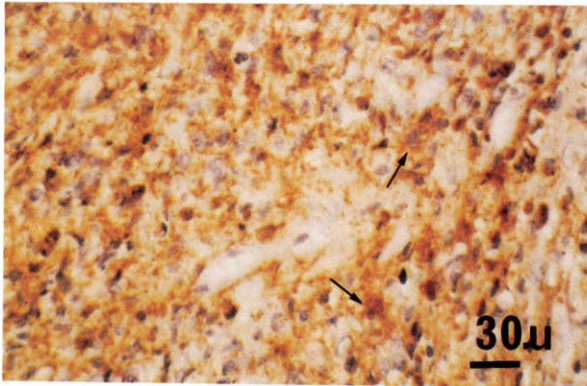


図 10 抗 UCHL-1 抗体による染色 (×66).
抗 UCHL-1 抗体に組織標本を反応させると、腫瘍細胞
がびまん性に陽性を示した。

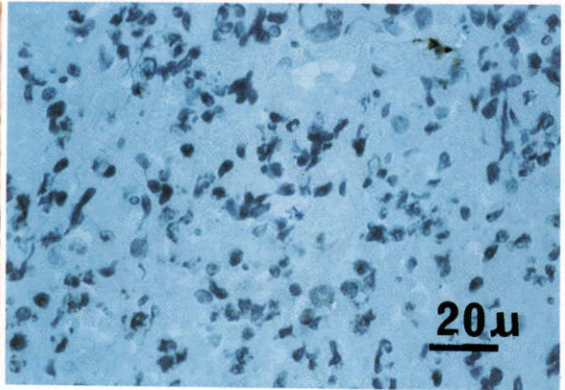


図 11 抗 MB-1 抗体による染色 (×200).
抗 MB-1 抗体には腫瘍細胞は染色されなかった。

クール)にて肺野病変は改善したが、腎不全が悪化し、また骨髓抑制を引き起こし出血傾向を認めるようになった。平成 2 年 4 月、日和見感染によるアスペルギルス性肺炎を引き起こし死亡した。剖検が行われたが、リンパ腫浸潤は全身リンパ節の髄索に少量認めるのみであった。

III 考 按

一般眼科外来においては眼窩腫瘍は比較的稀な疾患であり、眼窩悪性リンパ腫の頻度も高くない。神戸大学眼科においては¹²⁾、眼窩腫瘍は全外来受診者中 0.13%に過ぎず、10年間で 101 例であった。そのうち眼窩に原発する悪性腫瘍のうち悪性リンパ腫が最も多

かったが、それでも合計 13 例に過ぎなかった。しかし悪性リンパ腫は生命予後にも関与するため、注意深く正確な病理学的診断が必要不可欠である。

悪性リンパ腫の予後を決定する因子としては、病期と組織型が重要であると言われてきた。非ホジキン型悪性リンパ腫の病期分類は、ホジキン病の Ann-Arbor 分類に応じて新分類が提唱されている¹¹⁾。また悪性リンパ腫の病理組織分類としては、国内では LSG 分類が一般的である。眼窩は元来リンパ節を認めない組織であるため、眼窩原発の悪性リンパ腫はほぼ節外性である。本邦での従来の組織学的考察によればほとんどが節外性、びまん性小または中細胞型の非ホジキン性悪性リンパ腫であるとされている¹³⁾。一方、近年免疫組

表2 眼窩に原発した悪性リンパ腫の報告例 (一部改変)

		B細胞系	T細胞系	分類不能	免疫組織化学染色	備考
Mohri	(1983) ⁷⁾	16	3	2	-	免疫組織化学染色されていない
Harris	(1984) ¹⁾	6	0	0	+	3例の腫瘍内にT細胞が混入
末永	(1988) ²⁾	9	0	0	+	
Medeiros	(1989) ³⁾	29	0	0	+	眼窩および結膜に原発したもの
二階堂	(1989) ⁴⁾	20	0	0	+	
小島	(1989) ⁵⁾	2	0	0	+	
梶浦	(1990) ⁶⁾	12	1	0	+	T細胞型の1例は本症例を示す

織化学的に検討した統計もみられる。末永ら²⁾の眼窩に原発した悪性リンパ腫9例の報告では全例びまん性であり、小細胞型5例(リンパ芽球型1例を含む)・中細胞型が4例であった。また当科⁶⁾の検討によれば眼窩由来の悪性リンパ腫12例は、全例びまん性であり、小細胞型2例・中細胞型6例・大細胞型2例、混合型1例、リンパ芽球型1例であった。従って、従来の形態学だけの報告¹³⁾で、びまん性小細胞型に含まれていた中に、免疫組織化学染色にてpoly-clonalに染色される可能性があり、腫瘍組織像の頻度が異なっていて興味深い。一般に眼窩原発の小細胞型悪性リンパ腫は臨床経過が良好なことが多く、小細胞型よりも中細胞型・大細胞型の方が予後が悪いとされている¹⁴⁾。

また悪性リンパ腫は腫瘍細胞の表面マーカーからB細胞型とT細胞型に大別される。一般に、B細胞型よりもT細胞型の方が予後不良と言われており¹⁴⁾、B細胞型かT細胞型かを検索するのは、予後を判定する上でさらに重要な要素である。以前は形態学的に核の形状により、cleaved cellはB細胞型、convoluted cellはT細胞型と判定されてきた。本邦でのMohri⁷⁾の報告では、眼窩原発の非ホジキン型悪性リンパ腫のうち、B細胞型16例・T細胞型3例・分類不能2例であったとしている。その後、パラフィン切片でも使用できるモノクローナル抗体の開発とともに、眼科領域におけるリンパ系腫瘍においてもretrospectiveに免疫組織化学的検索を行った報告が散見される¹¹⁻⁶⁾。それらをまとめると表2のようになる。本邦では末永ら²⁾の9例をはじめ、二階堂ら⁴⁾の20例、小島⁵⁾の2例、梶浦ら⁶⁾の12例などの計43例の検索がみられる。Harrisら¹⁾、Medeirosら³⁾を含めて計75例の中には、免疫組織化学的にT細胞型と証明されたものは1例もなかった。文献的に免疫組織化学的検索を行い、T細胞型悪性リンパ腫と証明されたものは、Larocheら⁸⁾とHendersonら⁹⁾の症例報告があるのみである。我々の知る限り

本邦においては免疫組織化学的にT細胞型と証明された眼窩原発の悪性リンパ腫の報告はなく、本症例は本邦では最初の報告になる。

その他の眼科領域では、菌状息肉腫や皮膚原発のT細胞型悪性リンパ腫が眼窩に進展してきた症例が報告されている¹⁵⁾¹⁶⁾。また結膜由来のT細胞型悪性リンパ腫の報告もみられる¹⁷⁾。

眼窩に原発するT細胞型悪性リンパ腫のうち、Larocheの症例は82歳の女性で、腫瘍生検で免疫組織化学的に抗pan-T抗体(OKT-3)および抗helper-T抗体(OKT-4)陽性であった。放射線療法を施行し、その後4か月しても著変がなかったと報告している。またHendersonの症例は52歳の男性で腫瘍生検を施行し、免疫組織化学的に抗pan-T抗体(Leu-1)および抗helper-T抗体(Leu-3)が陽性であった。放射線療法により発症後4年半しても再発がなかった。これらの症例報告では予後は比較的良好であったと考えられる。一方本症例では発症後1か月の間に腫瘍は急激に増大し、術後の化学療法にもかかわらず早期に左前頭部や肺への転移がみられた。その後の局所への放射線照射や強力な化学療法の併用は有効で転移巣は速やかに消失している。本症例はかなり以前より慢性腎不全(多発性腎嚢胞による)の状態にあり、一種の免疫不全状態にあったことが悪性リンパ腫の発症や予後に関与しているのかも知れない。さらに強力な放射線・化学療法は免疫能低下を一層進めることになり、不幸にも日和見感染によるアスペルギルス症を引き起こし死亡した。一般にはT細胞型悪性リンパ腫は治療に抵抗性であるといわれている¹⁴⁾。本症例も日和見感染により死亡したが、死後の剖検では肺門部を含め、全身リンパ節にはほとんど腫瘍細胞は認めず、放射線ならびに化学療法に対する感受性がある程度認めたと考えられる。

稿を終えるにあたり、御校閲いただきました神戸大学眼

科学教室 山本 節教授に感謝いたします。なお、本論文の要旨については第56回中部眼科学会において口演した。

文 献

- 1) Harris NL, Harmon DC, Pilch BZ, et al: Immunohistologic diagnosis of orbital lymphoid infiltrates. *Am J Surg Pathol* 8: 83-91, 1984.
- 2) 末永雅之, 塩谷 浩, 相楽正夫, 他: 眼科領域に原発した悪性リンパ腫の臨床病理学的検討. *眼紀* 39: 813-820, 1988.
- 3) Medeiros LJ, Harris NL: Lymphoid infiltrates of the orbit and conjunctiva A morphologic and immunophenotypic study of 99 cases. *Am J Surg Pathol* 13: 459-471, 1989.
- 4) 二階堂俊, 三島 弘, 難波紘二: 眼窩悪性リンパ腫, 20例の臨床病理学的検討. 第43回日本臨床眼科学会抄録集, 150, 1989.
- 5) 小島直夫: 眼窩悪性リンパ腫2例の免疫組織化学的検討. *眼紀* 40: 1874-1879, 1989.
- 6) 梶浦祐子, 井上正則, 山本 節, 他: 結膜, 眼瞼及び眼窩における悪性リンパ球の臨床病理学的検索. *臨眼* 45: 1457-1460, 1991.
- 7) Mohri N: B-cell lymphomas of extranodal origin. *Jpn J Clin Oncol* 13: 591-606, 1983.
- 8) Laroche L, Laroche L, Pavlakis E, et al: Immunological characterization of an ocular adnexal lymphoid T tumor by monoclonal antibodies. *Ophthalmologica* 187: 43-49, 1983.
- 9) Henderson JW, Banks PM, Yeatts RP: T-cell lymphoma of the orbit. *Mayo Clin Proc* 64: 940-944, 1989.
- 10) 堤 寛, 尾形隆夫, 川井健司: ホルマリン固定によるパラフィン包埋材料を用いたリンパ球表面抗原の解析—悪性リンパ腫への応用—. *臨床免疫* 19: 163-175, 1987.
- 11) 大西一功, 大野竜三: 非ホジキンリンパ腫. *Medicina* 25: 2048-2049, 1988.
- 12) 塚原康友, 森野以知朗, 山本 節: 神戸大学眼科の10年間における眼窩腫瘍101例の検討. *臨眼* 42: 844-845, 1988.
- 13) 原 雄造, 菊池昌弘, 大西克尚: 眼科領域におけるリンパ球系細胞増殖性病変の病理組織学的研究—形態学的特徴について. *日眼会誌* 84: 1483-1496, 1980.
- 14) 尾形 淳, 太田和雄: 予後を左右する因子. 小川一誠編: *内科Mook* 17 悪性リンパ腫. 東京, 金原出版, 207-214, 1982.
- 15) Whitbeck EG, Spiers ASD, Hussain M: Mycosis fungoides: Subcutaneous and visceral tumors, orbital involvement, and ophthalmoplegia. *J Clin Oncol* 1: 270-276, 1983.
- 16) Meekins B, Proia AD, Klintworth GK: Cutaneous T-cell lymphoma presenting as a rapidly enlarging ocular adnexal tumor. *Ophthalmology* 92: 1288-1293, 1985.
- 17) Astria RW, Minckler D, Tailor CR, et al: Orbital and adnexal lymphomas. A multiparameter approach. *Am J Clin Pathol* 73: 615-621, 1980.