

マクログロブリン血症を伴う眼窩原発悪性リンパ腫の1例

出射 信彦¹⁾, 星田 義彦²⁾, 大島 浩一³⁾, 森 繁広³⁾, 藤本 伸一⁴⁾, 松尾 信彦³⁾¹⁾神戸市立西市民病院眼科, ²⁾神戸市立西市民病院臨床病理科³⁾岡山大学医学部眼科学教室, ⁴⁾呉共済病院眼科

要 約

マクログロブリン血症を伴う眼窩原発悪性リンパ腫の1症例を経験した。症例は74歳男性で、両側眼窩に腫瘍を認め、左眼の眼球突出と眼球運動制限が見られた。血清IgMが単クローン性に著しく増加しており、マクログロブリン血症と診断された。腫瘍を試験切除し病理組織学的、免疫組織化学的に検討した。病理組織学的所見では、小型のリンパ形質細胞様の腫瘍細胞がびまん性に増殖していた。免疫組織化学的所見では、IgG(-),

IgA(-), IgM(+), κ -chain(-), λ -chain(+), LCA(+), L-26(PAN-B)(+), MT-1(-), UCHL-1(-)であった。以上から、B細胞性の非ホジキンリンパ腫、びまん性細胞型、リンパ形質細胞型と診断された。(日眼会誌 99:506-510, 1995)

キーワード：マクログロブリン血症、眼窩腫瘍、悪性リンパ腫、リンパ形質細胞様細胞

A Case of Primary Orbital Lymphoma with Macroglobulinemia

Nobuhiko Idei¹⁾, Yoshihiko Hoshida²⁾, Koh-ichi Ohshima³⁾, Shigehiro Mori³⁾, Shin-ichi Fujimoto⁴⁾ and Nobuhiko Matsuo³⁾¹⁾Department of Ophthalmology, Kobe West City Hospital²⁾Department of Pathology, Kobe West City Hospital³⁾Department of Ophthalmology, Okayama University Medical School⁴⁾Department of Ophthalmology, Kure Mutual Aid Hospital

Abstract

A rare case of primary orbital lymphoma with macroglobulinemia was reported. The patient was a 74-year-old male with bilateral orbital tumor. Exophthalmos and eye movement disturbance appeared in his left eye. Blood analysis showed a marked increase of serum immunoglobulin M. Immunochemical study showed 7,097 (mg/dl). The left tumor was partially removed and examined histopathologically and immunohistochemically. H.E. staining revealed the proliferation of lymphoplasmacytoid cells. Immunocytochemical staining showed these cells to be

immunoglobulin G(-), immunoglobulin A(-), immunoglobulin M(+), immunoglobulin light κ -chain(-), immunoglobulin light λ -chain(+), LCA(+), L-26(PAN-B)(+), MT-1(-), and UCHL(-). Based on these results, our diagnosis was non-Hodgkin's lymphoma of the diffuse small, lymphoplasmacytoid type. (J Jpn Ophthalmol Soc 99:506-510, 1995)

Key words: Macroglobulinemia, Primary orbital tumor, Malignant Lymphoma, Lymphoplasmacytoid cell

I 緒 言

マクログロブリン血症とは、IgM産生細胞の単クローン性増殖を本態とする一症候群であり、原発性・続発性に分類されている。続発性マクログロブリン血症の原因として、リンパ系細胞の増殖疾患・自己免疫疾患などが

報告されている。最近我々は、眼窩に限局する悪性リンパ腫に続発したマクログロブリン血症を経験した。眼窩リンパ腫にマクログロブリン血症が合併することは珍しいので、以下に報告する。

別刷請求先：700 岡山県岡山市鹿田町2-5-1 岡山大学医学部眼科学教室 出射 信彦

(平成6年4月18日受付, 平成6年11月15日改訂受理)

Reprint requests to: Nobuhiko Idei, M.D. Department of Ophthalmology, Okayama University Medical School, 2-5-1 Shikatacho, Okayama-shi, Okayama-ken 700, Japan

(Received April 18, 1994 and accepted in revised form November 15, 1994)

II 症 例

現病歴：74歳男性が平成2年2月頃から左眼瞼腫脹、4月から複視を自覚、8月某総合病院眼科を受診したところ、左眼瞼腫瘍を指摘された。また、同院内科でマクログロブリン血症を指摘され、精査・加療を目的として平成2年11月26日岡山大学医学部附属病院眼科に入院した。

初診時所見：視力は、右眼0.4(0.5×-0.5D)、左眼0.2(0.3×-1.0D)であった。両眼上眼瞼皮下外側に境界鮮明、表面平滑、弾性軟の腫瘤を認めた。腫瘤の大きさは右眼30×13(mm)、左眼12×7(mm)で、ともに可動性があり、皮膚、骨との癒着はなかった。左眼球が内下方に圧排されており、下方視・左側方視で複視を自覚した。眼球突出度は、Hertel眼球突出度計で右眼14mm・左眼22mmであった。左眼球結膜は浮腫状で充血を認めた(図1)。

画像所見：画像上腫瘍は両側上眼瞼皮下外側に見られ、ともに眼球に接していた。左の腫瘍は眼球上方から外側にかけて存在し、眼球を内下方に圧排していた。頭部コンピュータ断層撮影(CT)では、比較的境界鮮明でややlow density、内部は均一であった(図2)。一方、

核磁気共鳴画像(MRI)では腫瘍の境界はやや不鮮明で、T₁強調画像、T₂強調画像ともに外眼筋に比較してiso~high intensityであった。内部の信号強度は、ほぼ均一であった。ガリウム・シンチグラフィでは左眼窩部に異常集積を認めた(図3)。その他、全身的に核種の異常集積は認められなかった。

全身検査所見：血液検査ではIgMが7,097mg/dl(正常値40~220mg/dl)と極めて高値であった。白血球は、9,200/mm³と上昇していたが、末梢血中に異形リンパ球はみられなかった。血清総蛋白が増加し、血沈の亢進が認められたが、貧血はなかった(表1, 2)。尿中Bence-Jones蛋白、抗核抗体、抗SS-A、抗SS-B抗体は陰性で

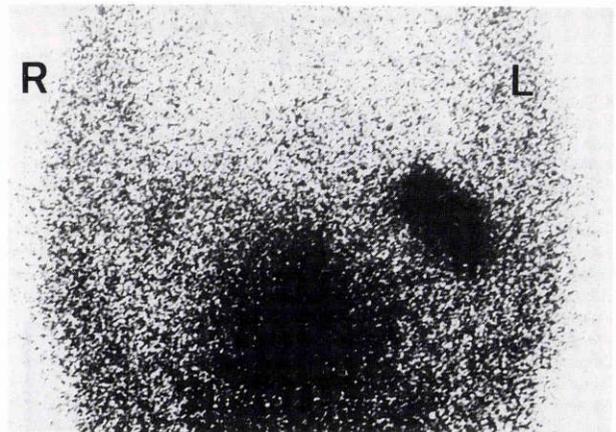


図3 ガリウム・シンチグラム。左眼窩部に異常集積がみられる。



図1 初診時の前眼部所見。

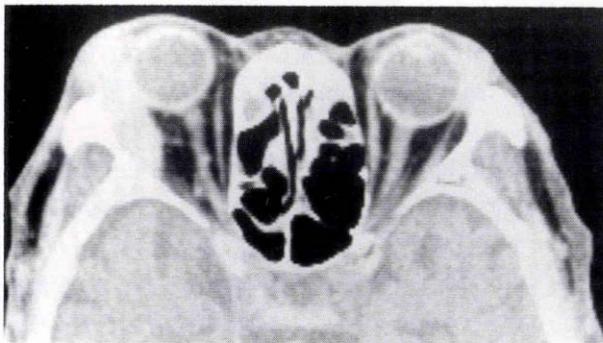


図2 頭部コンピュータ断層撮影像。

両眼眼球外側に、眼球および骨に接した境界鮮明な腫瘍が見られる。

表1 入院時の末梢血所見

RBC	42.1×10 /μl		
WBC	9,200 /μl ↑		
Sg	23 %	St	2 %
Ly	62 %	Mo	7 %
Eo	6 %	Ba	0 %
Hb	13.3 g/dl		
Ht	39.1 %		
MCV	92.91 fl		
MCH	31.6 pg		
MCHC	33.3 g/dl		

矢印は異常高値を示す。

表2 入院時の血液・生化学所見

血清総蛋白	9.79 g/dl ↑
血中アルブミン	44.8 %
α ₁ -グロブリン	2.8 %
α ₂ -グロブリン	7.9 %
β-グロブリン	5.9 %
γ-グロブリン	38.6 % ↑
IgG	1,561 mg/dl
IgA	101 mg/dl
IgM	7,097 mg/dl ↑

矢印は異常高値を示す。

tumor marker (α -フェトプロテイン, carcinoembryonic antigen (CEA), squamous cell carcinoma related antigen (SCC), Ferritin, CA 19-9) も正常範囲であった。血清蛋白分画では γ -グロブリンの上昇が認められた

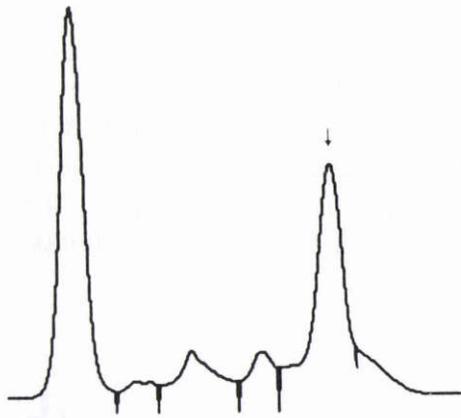


図4 血清蛋白分画。
 γ -グロブリンの異常増加を認める。矢印は γ -グロブリンを示す。

(図4)。血清免疫電気泳動では IgM \cdot λ が単クローン性に著明に増加していた (図5)。眼底には血管のソーセージ様変化など、過粘稠症候群を示す所見はみられなかった。骨髄穿刺では腫瘍細胞はみられなかった (表3)。全身リンパ節の腫脹はなかった。

画像所見と血液所見から、リンパ系細胞の増殖性疾患が疑われた。診断確定のため、平成2年12月14日、左眼窩腫瘍の試験切除を行った。

病理所見：摘出した組織の大きさは 22 \times 15 \times 10 (mm) であった。一部を直ちに液体窒素で凍結し、後日

表3 入院時骨髄所見

Nucleated cell counts		22.1 \times 10 ⁴ / μ l	
Erythroid		21.2 %	
Myb	1.4 %	Eos	3.8 %
Pr	8.0 %	Mon	1.4 %
My	8.4 %	Lym	29.4 %
Mt	6.2 %	Plasma	1.8 %
St	9.4 %		
Seg	8.0 %		

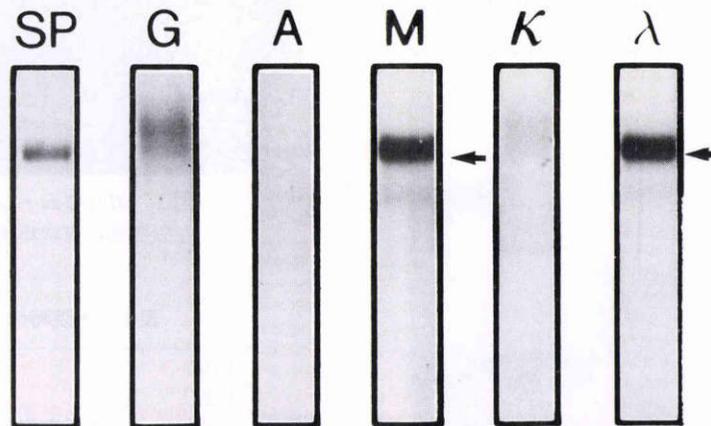


図5 血清免疫電気泳動 (ウエスタンブロット法)。
SP: 対照, G: IgG, A: IgA, M: IgM, κ : κ 鎖, λ : λ 鎖, 矢印は標識抗体の集積を示す。

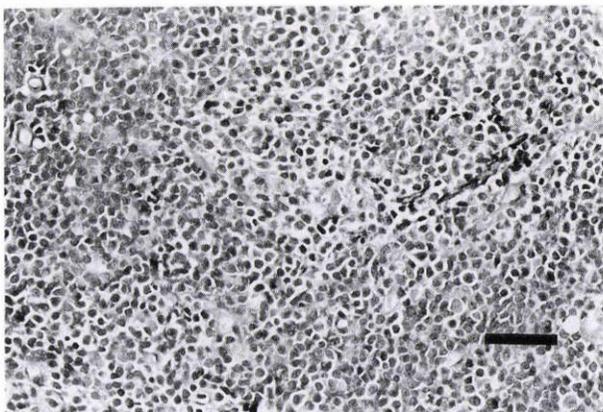


図6 ヘマトキシリン・エオジン染色。
リンパ形質細胞様の腫瘍細胞の集簇を認め、腫瘍細胞は結節を形成することなくびまん性に増殖していた。バーは 50 μ m

免疫組織化学的染色を行った。残りの組織は、10% 中性緩衝ホルマリンで固定後パラフィン包埋し、ヘマトキシリン・エオジン染色 (HE 染色) および免疫組織化学的染色を行った。腫瘍は充実性で、小型のリンパ形質細胞様の腫瘍細胞がびまん性に増殖していた。これらの中には成熟リンパ球と immunoblast 様の細胞も少数ながら認められた (図6)。

免疫組織化学的所見：凍結標本を対象として表面マーカーを検討したところ、T-cell 系マーカーである CD 3, CD 4, CD 8 は陰性であった。一方、B-cell 系マーカーである CD 19, CD 22 はいずれも陽性であった。また、腫瘍細胞の産生する免疫グロブリンの型を検討したところ、IgG (-), IgA (-), IgM (+), κ 鎖 (-), λ 鎖 (+) であった (図7~9)。ホルマリン包埋材料では腫瘍細胞は LCA(+), L 26(PAN-B) (+), MT-1(-), UCHL-

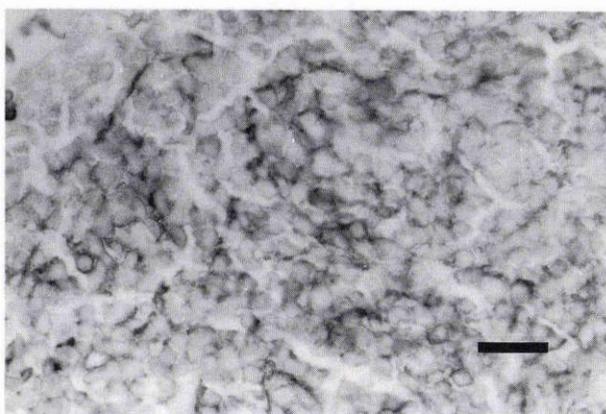


図7 IgMに対する免疫組織化学染色。
バーは25 μm

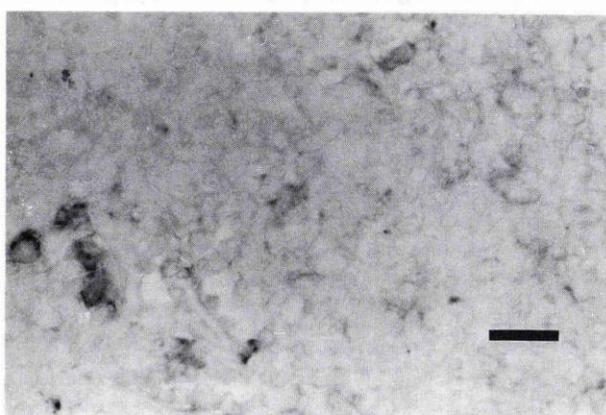


図8 κ鎖に対する免疫組織化学染色。
バーは25 μm

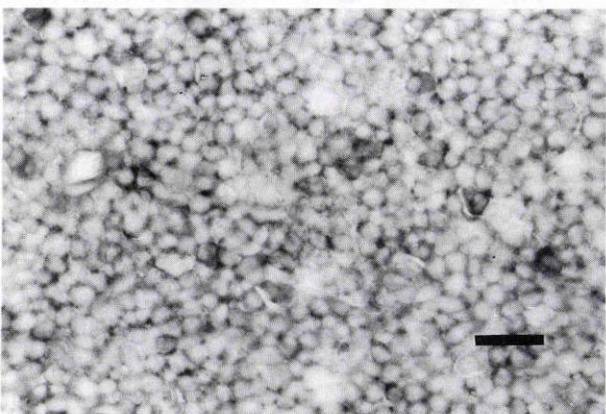


図9 λ鎖に対する免疫組織化学染色。
バーは25 μm

I (-)であった。免疫組織化学的染色の結果をまとめて表4に示した。

以上の病理所見から、B細胞性の Non-Hodgkin's lymphoma, diffuse small, lymphoplasmacytoid type と診断した。

経過：部分切除後7日目に血清IgMが、4,780 mg/dl に低下した。内科へ転科後化学療法の予定であった

表4 免疫組織化学的染色の結果

CD 3	(-)	MT-1	(-)
CD 4	(-)	UCLH-1	(-)
CD 8	(-)	IgG	(-)
CD 19	(+)	IgA	(-)
CD 22	(+)	IgM	(+)
LCA	(+)	κ鎖	(-)
L 26(PAN-B)	(+)	λ鎖	(+)

が、本人が治療を拒否したため経過観察中である。平成5年8月には血清IgMが5,260 mg/dl と上昇している。

III 考 按

本症例は、マクログロブリン血症を伴う眼窩原発悪性リンパ腫である。眼窩部腫瘍を試験切除し、病理学的に検討したところ、B細胞性の Non-Hodgkin's lymphoma, diffuse small, lymphoplasmacytoid type と診断することができた。また、骨髓穿刺で腫瘍細胞が見出せず、ガリウム・シンチグラフィ、頭部・胸部・腹部CTスキャンで眼窩部以外に腫瘍性病変が認められなかったことから、本腫瘍は眼窩に原発したと考えられる。

ガリウム・シンチグラフィで、左涙腺部は異常集積を示したが、右涙腺部はほぼ正常と同程度の集積であった。右側の病変は試験切除をしていないので、病理診断は不明であるが、右側の腫瘍が活動性の炎症性病変ないし悪性リンパ腫であれば、当然異常集積を認めるはずである。にもかかわらず、正常と同程度の取り込みを示したのは、腫瘍が小さかったからと思われる。

本症例の悪性リンパ腫は lymphoplasmacytoid type (LP型)で、形質細胞への分化を示す成熟Bリンパ球系の腫瘍細胞が主体であった。したがって、リンパ腫細胞が単クローン性の免疫グロブリンを産生し、高グロブリン血症を引き起こす可能性は十分あり得た^{1)~3)}。ここで、本症例のリンパ腫細胞が免疫組織学的に IgM・λ陽性であり、免疫電気泳動により血清中に IgM・λのM蛋白が証明されたこと、さらに腫瘍を部分切除したのち血中のIgMが減少したことから、本症例におけるマクログロブリン血症は、眼窩部のリンパ腫に続発したと考えるのが妥当であろう。

節外性のリンパ腫は、約30%に血清蛋白の異常を伴うといわれている¹⁾。しかし、眼窩に発生したリンパ腫にマクログロブリン血症が合併することは比較的稀である。著者らが調査した範囲では、欧米では、Knowlsら⁴⁾、Jakobiecら⁵⁾、Alperら⁶⁾の報告がある。本邦では、マクログロブリン血症を伴う眼科領域のリンパ腫は、過去20年間に4例が報告^{7)~10)}されているにすぎない。このうち、中島ら⁹⁾の症例は病変の主体が眼瞼・結膜にあり、眼窩病変の有無について記載がない。西田ら¹⁰⁾の例はIgMが単クローン性であるか否かの記載がなく、腫瘍を切除した後も血中IgM濃度が変化していないことから、悪性リ

ンパ腫に続発したマクログロブリン血症ではないと考えられた。また、末永ら⁷⁾の報告では血中 IgM 濃度が記載されておらず、また増加した血中 IgM が単クローン性であったか否か明記されていないので、厳密な意味でのマクログロブリン血症か否か明らかでない。したがって、眼窩に原発したリンパ腫に続発したマクログロブリン血症と考えられるものは古谷ら⁸⁾の1例のみであった。

そもそも眼窩に原発するびまん性小細胞型リンパ腫は、眼窩に限局して増殖する傾向が強く、遠隔転移しにくい。したがって多くの場合、生命予後は良好である^{11)~13)}。本症例の LP 型リンパ腫は、びまん性小細胞型リンパ腫の一亜型であるから、やはり遠隔転移しにくいと考えられる。ところが本症例は、マクログロブリン血症を合併している。IgM は IgG や IgA に比べて分子量が大きく、重合しやすい¹⁴⁾¹⁵⁾。このため、本症例では過粘稠症候群が発症する恐れがあり、必ずしも生命予後が良好とは考えられない。とはいうものの、患者はもともと高血圧や動脈硬化などの循環器系疾患に罹患しておらず、全身の血液循環は良好に保たれていたようである。このためか、現在までのところ過粘稠症候群は発症していない。しかし、今後の嚴重な経過観察が必要であろう。

文 献

- 1) 毛利 昇, 森 茂郎: 髄外性形質細胞およびリンパ形質細胞性リンパ腫の病理組織学的ならびに免疫組織科学的研究. 小島 瑞(編): 悪性リンパ腫の細胞病理, 近代出版, 東京, 173—185, 1984.
- 2) 三方淳夫: 小島 瑞(編): リンパ節の病理, 文光堂, 東京, 130—141, 1985.
- 3) Mohri N: B-cell lymphomas of extranodal origin. *Jpn J Clin-Oncol* 3: 596—606, 1983.

- 4) Knowles DM II, Jakobiec FA: Orbital lymphoid neoplasms. A clinicopathologic study of 60 cases. *Cancer* 46: 576—589, 1980.
- 5) Jakobiec FA, McLean I, Font R: Clinicopathologic characteristics of orbital lymphoid hyperplasia. *Ophthalmology* 86: 948—966, 1979.
- 6) Alper MG, Bray M: Evolution of a primary lymphoma of the orbit. *Br J Ophthalmol* 68: 255—260, 1984.
- 7) 末永雅之, 塩谷 浩, 相楽正夫, 八子恵子, 加藤桂一郎, 若狭治毅: 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.
- 8) 古谷和正, 難波克彦: 両側上下眼瞼に発生した IgM 単クローン性悪性リンパ腫. *眼紀* 39: 2372—2379, 1988.
- 9) 中島 弘, 内山光明, 池澤善郎: Monoclonal Gammopathy (IgM, λ 型) を伴った Lymphocytic Lymphoma (B cell) の1例. *日皮会誌* 87: 443—445, 1977.
- 10) 西田祥蔵, 小林明美: IgM の増加が見られた眼窩悪性リンパ腫の1例. *眼紀* 31: 1109—1117, 1980.
- 11) 大西克尚, 石橋達朗, 坂本泰二: 眼窩悪性リンパ腫14症例の臨床的研究. *臨眼* 45: 1615—1618, 1991.
- 12) Jakobiec FA, Iwamoto T, Patell M, Knowles DM II: Monoclonal lymphoid tumor with a favorable prognosis. *Ophthalmology* 93: 1547—1557, 1986.
- 13) Kim YH, Foyos TY, Schnitzer B: Extranodal head and neck lymphomas: Result of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 4: 789—794, 1978.
- 14) 三輪史郎: 血液病学. 文光堂, 東京, 1086—1087, 1981.
- 15) 河合 忠, 柴田 昭: 高久史磨(編): 内科学書1, 中山書店, 東京, 410—412, 1987.