

膜剥離に比べよい印象がなく、我々は硝子体手術を導入してきた。これらに対する、強膜バックリングと硝子体手術の手術成績について比較検討したので報告する。

対象ならびに方法

1995年1月～2000年12月までに当科において初回手術を施行し6カ月以上経過観察した、水平筋より下方の裂孔を原因とする有水晶体眼の下方弁状裂孔網膜剥離52例52眼を対象とした。Grade C以上の増殖硝子体網膜症（以下PVR）、巨大裂孔網膜剥離、外傷眼、偽または無水晶体眼、血管増殖性疾患に伴った眼、術前に眼底が透見不能な硝子体混濁があるものは対象から除外した。内訳は男性31例31眼、女性21例21眼、年齢は18～76歳（平均54歳）、術後観察期間は6～88カ月（平均32カ月）であった。これらの症例に対し、診療録からレトロスペクティブに調査し、手術成績、合併症などを強膜バックリングと硝子体手術で比較検討した。

手術方法としては、強膜バックリングでは網膜裂孔への冷凍凝固の後、必要に応じて網膜下液を排液し、シリコンスポンジまたはシリコンタイヤを縫着した。症例に応じて輪状縮結術、空気によるタンポナーデを併用した。

硝子体手術では、スリーポートシステムで硝子体垂全切除後、裂孔弁を切除することをいとわずに同部の硝子体牽引を解除した。強膜圧迫下で周辺硝子体を切除した後、液-空気置換しながら原則として原因裂孔から網膜下液を排液した。網膜復位の後、すべての裂孔に眼内光凝固術または経強膜冷凍凝固術を行った。ガスタンポナーデには20% SF<sub>6</sub>を用い、手術当日のみ伏臥位を指示し、その後はなるべく裂孔部にガスが当たるように伏臥位ないし側臥位を指示した。輪状縮結術は基本的に不要とする方針であったが、術者の技量として周辺部硝子体処理が不十分と判断した場合には併用した。この場合、裂孔を必ずしもバックル上へのせようとせず、縫着部位は直筋付着部後縁とした。なお、水晶体はいずれの術式でも温存することを前提としたが、術前からの白内障で術中操作が困難と判断された場合、白内障同時手術を併用した。

結 果

術式別の症例数は強膜バックリング群（以下SB群）29眼、硝子体手術群（以下Vit群）23眼であった。症例の平均年齢はSB群が52.8歳、Vit群が55.4歳で両群間に差はなかった。SB群の術式の内訳は、輪状縮結単独が11眼、輪状縮結と子午線バックルの併用が8眼、輪状縮結と円周バックルの併用が5眼、子午線バックル単独が1眼、円周バックル単独が4眼であった。空気によるタンポナーデは3眼、白内障同時手術は4眼に行った。Vit群では、輪状縮結は12眼（52%）、白内障同時手術は3眼に行った。各群の裂孔の性状としては、SB群では格子状変性辺縁裂孔が11眼（38%）、変性を伴わない弁状裂孔が18眼（62%）、Vit群ではそれぞれ11眼（48%）、12眼（52%）であった。多発裂孔の症例は、SB群で4眼（14%）、Vit群で8眼（35%）であった。裂孔の深度による特徴は、赤道部までの深部裂孔がSB群で19眼（66%）、Vit群で15眼（65%）、周辺部裂孔がSB群で10眼（35%）、Vit群で8眼（35%）と両群間で同等の比率であった。剥離範囲を1象限未満、2象限未満、3象限未満、3象限以上に分けると、SB群では10眼（35%）、16眼（55%）、3眼（10%）、0眼（0%）、Vit群では5眼（22%）、13眼（56%）、3眼（13%）、2眼（9%）であり、両群間に大きな差はなかった。

初回復位率はSB群で29眼中22眼（76%）、Vit群で23眼中22眼（96%）であった。統計学的有意差はなかった（ $p=0.06$ 、Fisherの直接確立計算法）が、SB群で低い傾向にあった。SB群における、術式別の復位率を表1に示す。これを輪状縮結使用の有無の2群に分けると、輪状縮結を単独または併用で使用した群の初回復位が83%（24眼中20眼）であるのに対し、子午線または円周バックルの単独使用群では40%（5眼中2眼）であった。統計学的有意差はなかった（ $p=0.07$ 、Fisherの直接確立計算法）が、輪状縮結を用いない術式で低い傾向にあった。

初回非復位の原因は、SB群では7眼中原因裂孔の閉鎖不全が5眼（17%）、裂孔の見落としが1眼（3%）、新裂孔形成が1眼（3%）であった。Vit群では新裂孔形成が1眼で

表1 バックリング群の術式別初回復位率と輪状縮結の有無による初回復位率

	初回復位率	合計
輪状縮結	9/11 (82)	
輪状縮結+子午線バックル	6/8 (75)	20/24 (83)
輪状縮結+円周バックル	5/5 (100)	
子午線バックル	0/1 (0)	2/5 (40)
円周バックル	2/4 (50)	

表2 各術式での術中術後合併症

	バックリング群	硝子体手術群
術中合併症		
排液時網膜下出血	4 (14)	
排液時網膜陥頓	1 (3)	
水晶体接触		1 (5)
術後合併症		
黄斑上膜	2 (7)	
白内障進行		11 (55)

あった。再手術までの期間はSB群では3~145日(平均50日)、Vit群では23日だった。再手術はSB群で1~2回(平均1.3回)だった。再手術術式はSB群ではバックルの再縫着のみが7眼中6眼で、他の1眼はバックル再縫着中に強膜穿孔を来したため硝子体手術へ変更した。Vit群の1眼では硝子体手術と輪状締結の併用を行った。最終復位率は両群とも100%であった。

術中術後合併症を表2に示す。SB群で排液時網膜下出血を4眼、排液時網膜陥頓を1眼に生じたが、いずれも術後視機能に影響を及ぼさなかった。Vit群では水晶体接触を1眼に生じた。SB群で術後黄斑上膜形成が2眼にみられたが、眼球運動障害や白内障進行はなかった。Vit群では有水晶体眼で手術を終えた20眼中11眼(55%)で白内障の進行がみられ、そのうち6眼で白内障手術を施行した。

## 考 按

通常の裂孔原性網膜剥離に対する強膜バックリングは確立された術式と考えてよい。しかし、深部裂孔や巨大裂孔、多発裂孔などの場合は大きなバックルを深部や直筋下に設置することが多く、手技的に難しくなるだけでなく網脈絡膜循環障害、渦静脈損傷、眼球運動障害などの術中術後合併症の頻度も高くなる。このような症例に対して、荻野の報告<sup>6-7)</sup>以降本邦でも硝子体手術によるアプローチが普及し良好な成績が報告されるとともに、その適応は拡大している。

当科でも堀江ら<sup>9)</sup>が、深部裂孔による網膜剥離に対する一次的硝子体手術の有用性を報告して以来、深部裂孔あるいは多発裂孔による網膜剥離に限っていた適応を、赤道部あるいは更に前方の裂孔による網膜剥離に対してまで広げられるようになった。通常上方弁状裂孔による網膜剥離に対しては、強膜バックリングと同等の復位率、視力予後であることを報告した<sup>9)</sup>。一方で、下方弁状裂孔網膜剥離に対しての硝子体手術についての検討は十分にされていない。

網膜剥離の原因となる弁状裂孔の発生部位としては、上耳側が最も多く全体の4割を占め、次いで上鼻側、下耳側、下鼻側といわれている。これを2分すると上方が7割、下方が3割と上方裂孔が大半を占める<sup>9)</sup>。弁状裂孔の形成には通常後部硝子体剥離が関与している。可動性の生じた硝子体ゲルの収縮とゲル自体の重みによる牽引が網膜硝子体癒着の強い部位にかかることによって生じるとされている。しかし下方弁状裂孔の場合、ゲルの重みによる牽引はあまり関与しない。したがって、他部位での弁状裂孔に比べて下方弁状裂孔の形成には硝子体の虚脱収縮による強い牽引が関与していると考えられる。

下方弁状裂孔網膜剥離に対して強膜バックリングを選択した場合、強い硝子体牽引を完全に解除し得るかどうかが重要となる。術終了時に裂孔閉鎖が不良であれば当然だが、

一見閉鎖されているようにみえてもバックル効果が弱い場合には強い硝子体牽引によって裂孔は再開してしまうことがある。今回の検討でも再剥離7眼中5眼が裂孔の閉鎖不全であった。このことから術中に十分な網膜下液の排液を行い、十分な高さのバックル効果を得ることが重要であると考えられる。上方裂孔であれば閉鎖が不十分な場合ガスタンポナーデを併用するが、下方裂孔の場合は術後伏臥位をとっても十分なタンポナーデ効果を得ることは困難である。このような場合は輪状締結術を併用することで硝子体牽引をより軽減させるとともに、硝子体ゲル容積の相対的增加によるタンポナーデ効果の増加を期待するのがよい。今回の検討での輪状締結は23眼中12眼(52%)に併用されている。これは当科の三木ら<sup>10)</sup>の検討における、上方弁状裂孔の場合の87眼中36眼(41%)とほぼ同等の併用率である。

いったん裂孔閉鎖が得られても強い牽引により術後再開する可能性もあり、再開予防目的としても輪状締結術を併用する方がよいと考えられる。今回の我々の検討結果もこのことを示していると考えられる。

一方、硝子体手術によるアプローチは強い硝子体牽引を直接解除できる点が強膜バックリングに対して大きな利点となる。また下方裂孔の場合、裂孔が深部に存在することが多く、強膜バックリングに比べアプローチが容易である点も利点と考えられる。下方裂孔の場合、ガスタンポナーデ効果が上方裂孔に比べ得られにくいとされているが、本検討での初回非復位例において裂孔閉鎖不全の症例はなかった。牽引の解除が十分にできていれば、ガスタンポナーデは短期間で問題ないと考えられた。

硝子体手術後に核白内障の進行することはよく知られており<sup>11)</sup>、とくに50歳以上では高頻度で出現する。これは硝子体手術の最も大きな欠点といってよい。このため、一定の年齢をこえた症例では白内障手術を同時に施行する術者が増えている。水晶体を除去することで周辺部硝子体処理は容易となり、残存硝子体を原因とした新裂孔形成、再剥離の危険性を低くすることができる。このため、周辺部の十分な処理のためには若年者でも水晶体切除をやむなしとする術者もいるが、術後調節障害という大きな問題が残る。強膜圧迫しながら注意深く行えば最周辺部硝子体処理は可能であり、我々は術中操作に支障を来さない程度の混濁と判断された症例では温存することを原則としており、本検討でも23眼中20眼で温存して手術を行っている。

硝子体手術後は硝子体ゲルによるタンポナーデ効果がなくなるため、裂孔閉鎖と硝子体牽引の解除が不完全であれば強膜バックリングに比べ容易に全剥離へと進展してしまう。複数回の手術を必要として、最終的には視機能も不良となってしまう症例もみられる。このような結果を招かないためには、術中に硝子体剥離を十分周辺まで作成することと強膜創への硝子体陥頓を避けることが大事である。周

辺部硝子体の処理が不十分と判断された場合は輪状締結を併用するのがよい。以上の点に注意することで、今回の検討では術後PVRを合併した症例はなかった。

今回検討した下方弁状裂孔網膜剥離はその発生機序に強い硝子体牽引の関与が推測される。硝子体切除によって牽引を直接解除することは理にかなっており、今回の検討でも硝子体手術の成績の方が良好な手術成績を示している。下方弁状裂孔網膜剥離に対しては硝子体手術を積極的に選択してもよいと考える。

本論文の要旨は第26日本眼科手術学会総会で発表した。

#### 文 献

1) Kloeti R : Amotio-Chirurgie ohne Skleraeindellung. Priare Vitrektomie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 182 : 474-478, 1983.

- 2) Escoffery RF, Olk RJ, Grand MG & Boniuk I : Vitrectomy without scleral buckling for primary rhegmatogenous retinal detachment. *Am J Ophthalmol* 99 : 275-281, 1985.
- 3) 三木大二郎, 樋田哲夫, 堀田一樹, 篠田 啓, 平形明人 : 上方弁状裂孔網膜剥離に対する強膜バックリング法と硝子体手術の比較. *日眼会誌* 104 : 24-28, 2000.
- 4) 堀江英司, 前田利根, 樋田哲夫 : 裂孔原性網膜剥離に対する一次的硝子体手術. *眼臨* 85 : 2874-2878, 1991.
- 5) 荻野誠周 : 裂孔原性網膜剥離に対する硝子体手術の成績. *臨眼* 41 : 1095-1097, 1987.
- 6) 荻野誠周 : 硝子体手術法による裂孔原性網膜剥離の治療. *眼科手術* 1 : 445-449, 1988.
- 7) 荻野誠周 : 裂孔原性網膜剥離の手術成績. —強膜バックリングとの比較—. *眼臨* 82 : 964-966, 1988.
- 8) 荻野誠周 : 網膜剥離における網膜裂孔の位置. *日眼会誌* 83 : 1004-1008, 1979.
- 9) 小椋祐一郎, 北川桂子, 荻野誠周 : 硝子体手術後の水晶体変化について—自発蛍光と屈折度測定による定量的検討—. *日眼会誌* 97 : 627-631, 1993.

(2003年8月7日受付)

## 35. 眼内悪性リンパ腫の診断—硝子体の寒天包埋と網膜生検

小幡博人\* 森 樹郎\*\* 平形明人\*\*\*

眼内悪性リンパ腫 (intraocular lymphoma) は2つに大別される<sup>1)2)</sup>。1つは、脳、眼球、脊髄、髄膜などの中枢神経に生じるもので、原発中枢神経リンパ腫 (primary central nervous system lymphoma: primary CNS lymphoma: PCNSL) と呼ばれる。このうち、網膜を初発とするものは原発眼内悪性リンパ腫 (primary intraocular lymphoma: PIOL) と呼ばれる。もう1つの眼内悪性リンパ腫とは、中枢神経以外に発症した悪性リンパ腫が眼球へ転移したものである。眼科医として問題となるのは、眼症状が初発となる原発眼内悪性リンパ腫である。原発眼内悪性リンパ腫は、ステロイド抵抗性のぶどう膜炎として経過観察されることもあり、診断に苦慮することも多い。原発中枢神経リンパ腫の発症は近年増加しているといわれており<sup>3)4)</sup>、本邦においても最近、原発眼内悪性リンパ腫の報告を目にすることが多い<sup>5)~13)</sup>。本稿では眼内悪性リンパ腫とはこの原発眼内悪性リンパ腫のこととし、眼内悪性リンパ腫の診断のために有用な検体の扱い方について述べる。

第1図は眼内悪性リンパ腫の代表的な眼底写真である。硝子体混濁と網膜下の黄白色病変が認められる。眼内悪性リンパ腫が疑われる場合

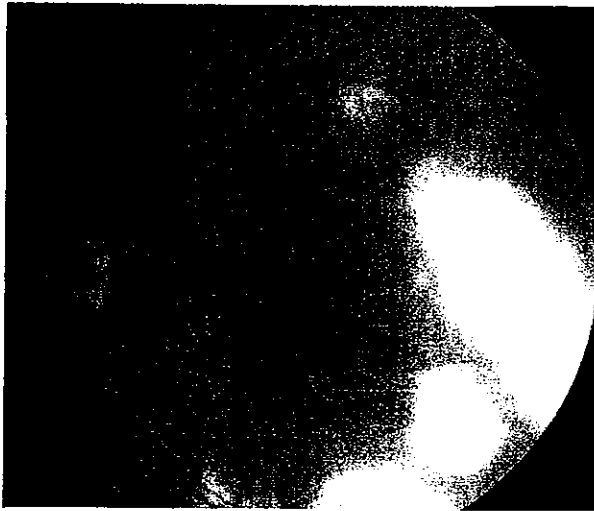
の検査方法は次の3つに大別される<sup>7)~28)</sup>。①病理学的検査:細胞診または組織診, ②分子生物学的検査:遺伝子再構成, ③サイトカイン測定:IL-10とIL-6の濃度測定である。現時点で広く行われている診断方法は、硝子体の細胞診と硝子体液中のIL-10/IL-6比が1以上という2つの検査である。硝子体の細胞診はサイトスピンを用いて作製されることが多い。しかし、その結果は、パパニコロウ分類クラスIIやクラスIIIのことが多く、クラスVの結果を得ることは少ない。この原因の1つとして、硝子体中には反応性のリンパ球が多く腫瘍細胞の数が少ないことが考えられる。また、検体の量の割に細胞数が少ないと免疫細胞染色によるマーカーの検索も困難である。

腫瘍の診断の基本は病理学的検査である。それは、組織をパラフィンに包埋し、切片を作製し、HE染色や免疫染色によって最終診断を導き出すことである。では、硝子体切除液をパラフィンに包埋するにはどうしたら良いだろうか? 硝子体切除液のような液状検体をパラフィンに包埋し、通常組織切片のように扱う方法として、寒天包埋(セルブロックともいう)という方法がある。まず、得られた硝子体切除液を遠心器で遠心し、ペレットを作製する(第2図A)。上清を捨て、ホルマリンを加えてペレットを一晩固定する。翌日、1~5%のBacto™ Agarの寒天液を電子レンジによる加温に

\* Hiroto OBATA 自治医科大学眼科学教室, 講師

\*\* Mikiro MORI 自治医科大学眼科学教室, 講師

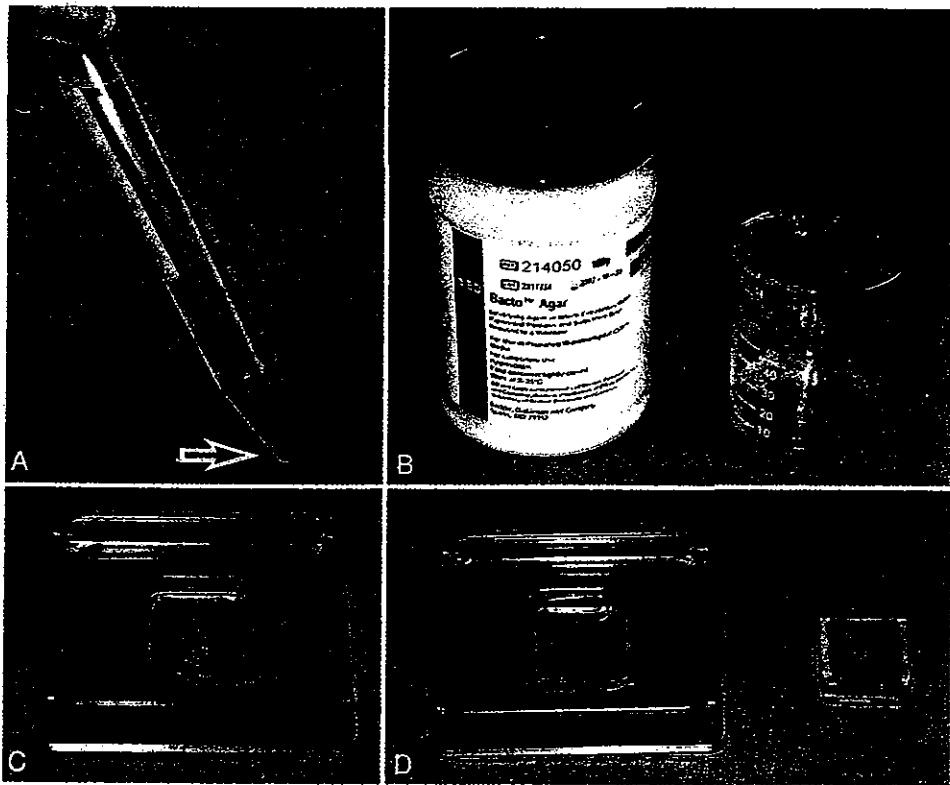
\*\*\* Akito HIRAKATA 杏林大学医学部眼科学教室, 助教授



第1図 眼内悪性リンパ腫の眼底写真  
硝子体混濁と網膜下の黄白色病変が認められる。  
73歳女性。

て作製する(第2図B)。人肌に冷めた寒天液を凍結切片用の包埋皿に注ぎ、寒天が固まる前にペレット状の検体を底に沈める(第2図C)。寒天が固まったら、包埋皿から寒天ごと検体を取り出す(第2図D)。これを1つの固形組織と考え、ホルマリンに入れ、通常の病理検査に提出する。この方法によって作製した標本の1例を第3図A~Cに示す。トリアムシノロンを用いた硝子体切除のため、ステロイドによる細胞の変性があるかもしれないが、B細胞性の腫瘍であることがわかる。

硝子体切除検体によっても診断が困難な時、網膜下の腫瘍性病変そのものを生検する場合がある<sup>5)21)~23)</sup>。その方法には、眼外からアプロー

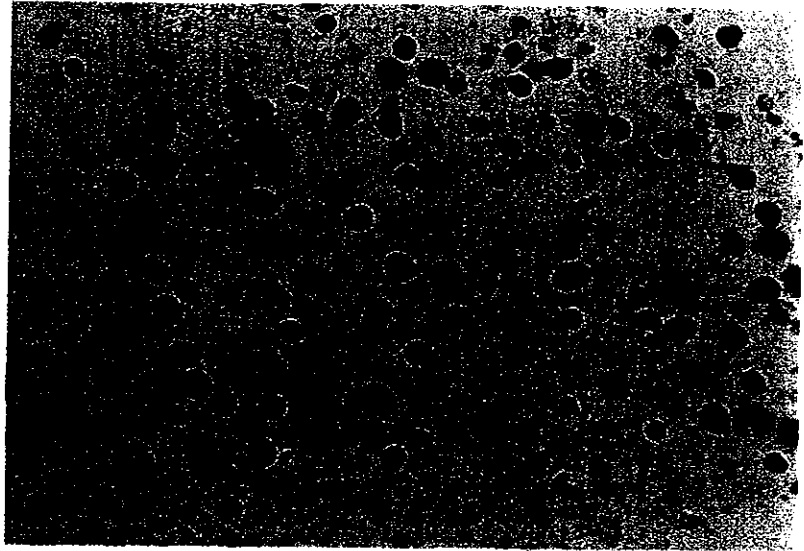


第2図 硝子体の寒天包埋の手順

A: 硝子体切除液を遠心しペレットを作製する。上清を捨てホルマリン液を入れ一晩固定する。B: 1~5%のBacto™ Agarの寒天液を電子レンジによる加温にて作製する。C: 人肌に冷めた寒天液を凍結切片用の包埋皿に注ぎ、ペレット状の検体を底に沈める。D: 寒天が固まったら、包埋皿から寒天ごと検体を取り出す。これを1つの固形組織と考え、ホルマリンに入れ、通常の病理検査に提出する。

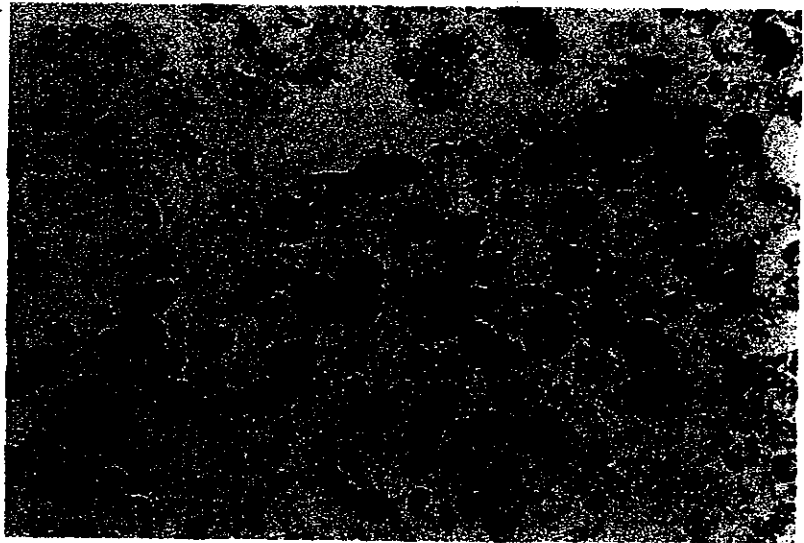
第3図A

寒天包埋した硝子体のパラフィン  
切片標本  
大小不同のリンパ球が観察される。  
HE染色，原倍率180倍。



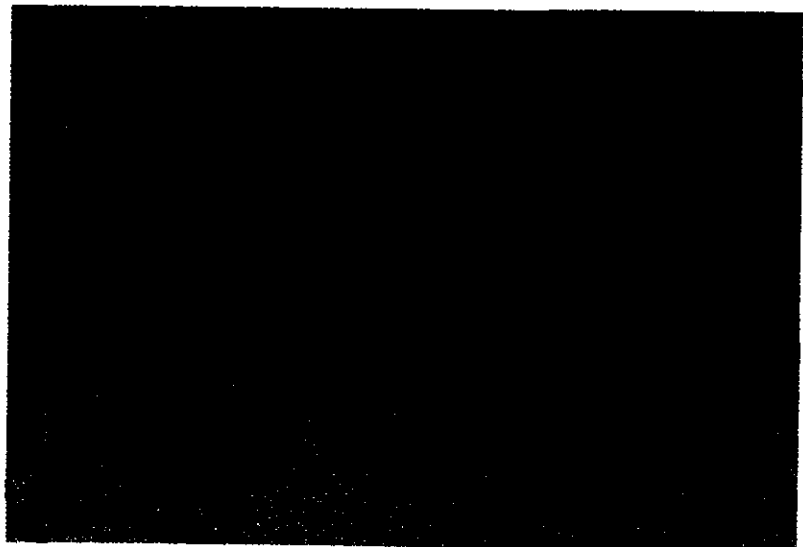
第3図B

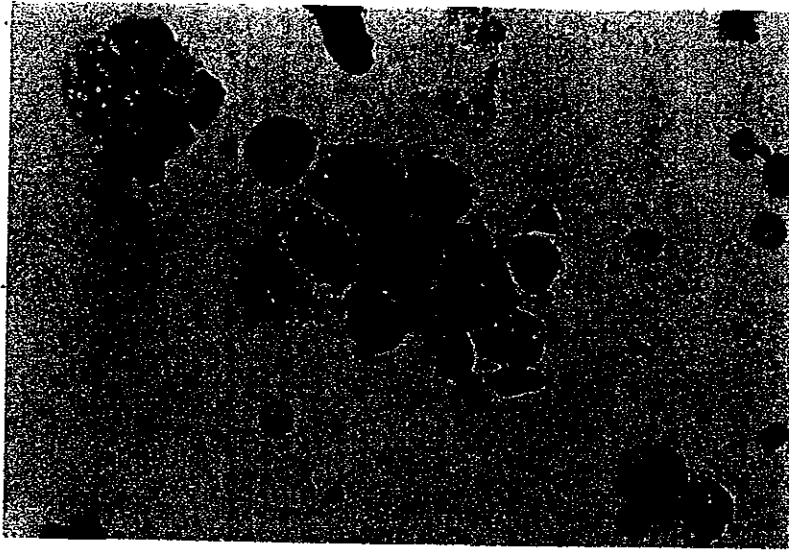
寒天包埋した硝子体のパラフィン  
切片標本  
抗CD20抗体による免疫染色は陽性  
である。原倍率180倍。



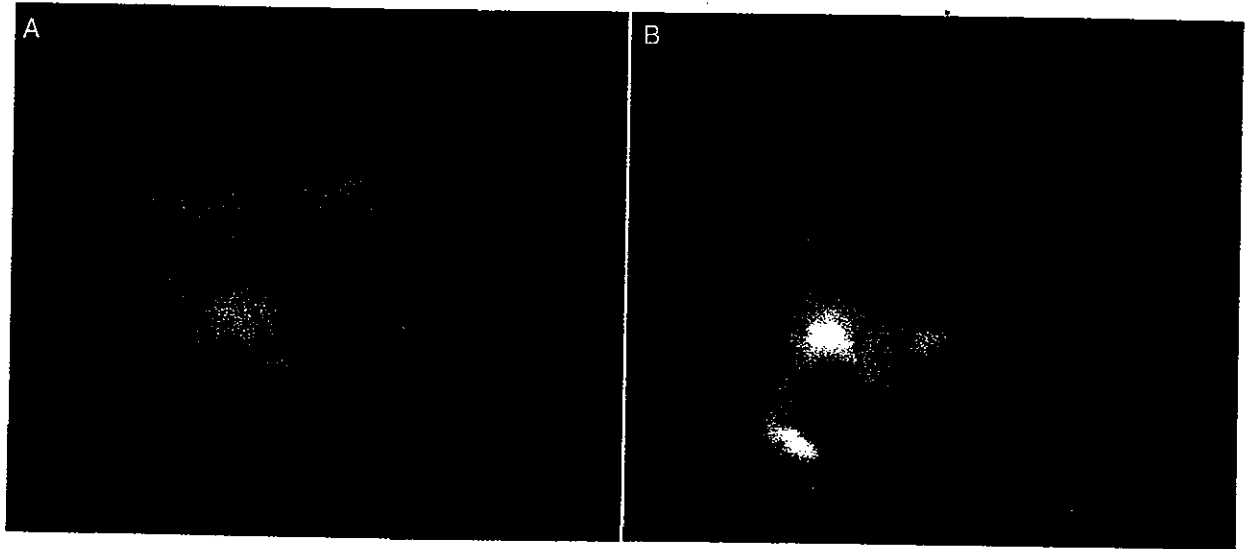
第3図C

寒天包埋した硝子体のパラフィン  
切片標本  
抗CD3抗体による免疫染色は陰性で  
ある。よって，B細胞性の悪性リンパ  
腫と診断された。原倍率180倍。

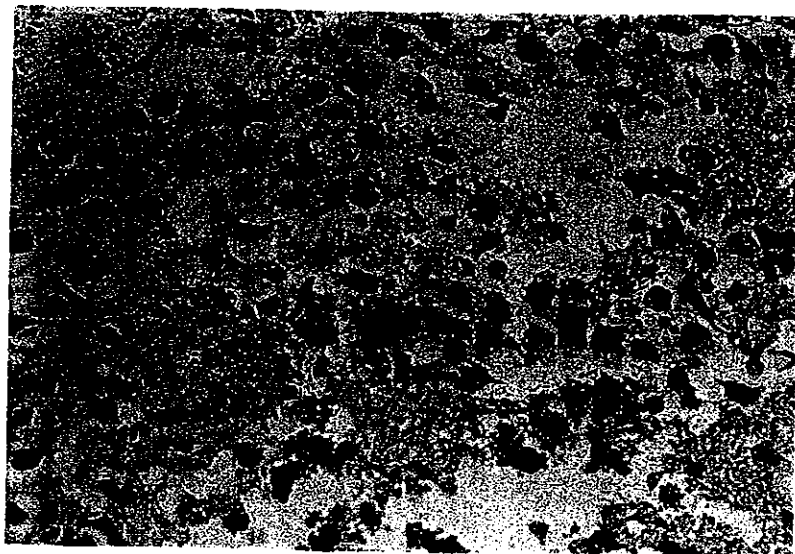




第4図  
経強膜網脈絡膜生検による塗抹標本  
大型で多形性を有する異型リンパ球が  
観察される。71歳女性。ギムザ染色、  
原倍率200倍。



第5図 網膜生検の術中写真  
A：剪刀で網膜を切除。網膜下の  
白色病変が見える。B：網膜下の  
白色病変を摘出。

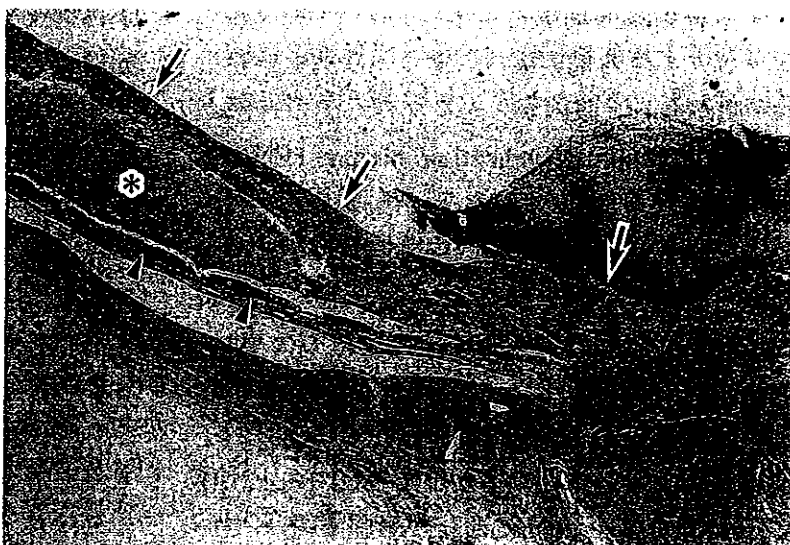


第6図  
網膜下白色病変の組織像  
多数の異型リンパ球と散在する網膜色  
素上皮細胞が観察される。HE染色、  
原倍率136倍。

第7図A

中枢神経悪性リンパ腫の眼球摘出  
標本 (弱拡大)

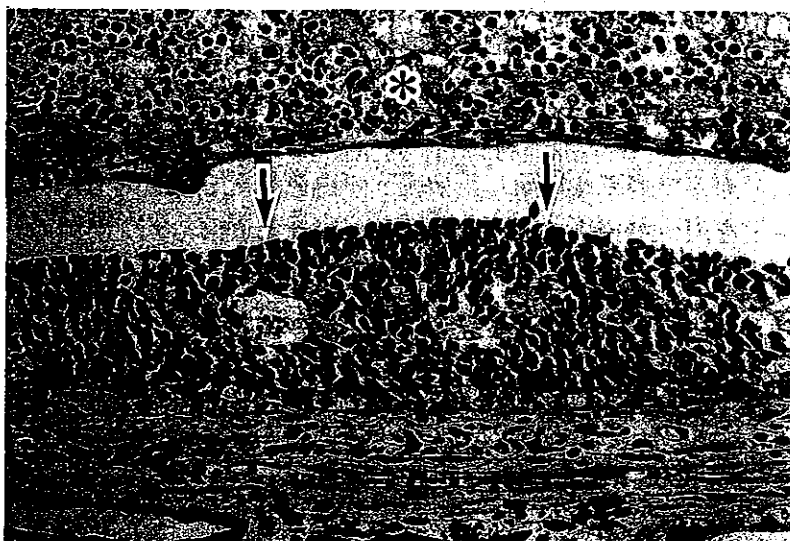
視神経乳頭や網膜に腫瘍細胞の浸潤が  
みられる (矢印)。視神経乳頭に硝  
子体出血がみられる。網膜は一部壊死  
に陥っている (\*)。網膜下にも腫瘍  
細胞の浸潤がみられる (矢頭)。29 歳  
女性。HE 染色, 原倍率 5 倍。



第7図B

中枢神経悪性リンパ腫の眼球摘出  
標本 (強拡大)

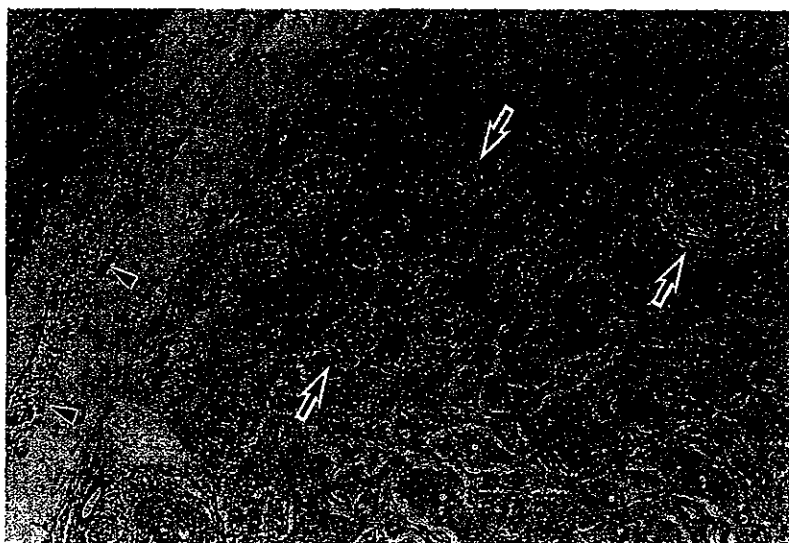
網膜下に腫瘍細胞の浸潤がみられる  
(矢印)。壊死した網膜内にも腫瘍細胞  
の浸潤がみられる (\*)。29 歳女性。HE  
染色, 原倍率 78 倍。



第7図C

中枢神経悪性リンパ腫の視神経の  
横断面の病理組織像

視神経の実質 (矢印) と、くも膜 (矢  
頭) に腫瘍細胞の浸潤がみられる。29  
歳女性。HE 染色, 原倍率 20 倍。





チする経強膜的網脈絡膜生検<sup>5)21)</sup>と、眼内からアプローチする網膜生検 (あるいは網脈絡膜生検<sup>22)23)</sup>がある。眼内からのアプローチの一法として、fine needle aspiration biopsy (FNAB) という方法もある<sup>24)~27)</sup>。第4図は、経強膜的にアプローチし採取した眼内悪性リンパ腫の細胞診標本である<sup>5)</sup>。大型の異型リンパ球が観察される。この経強膜的網脈絡膜生検の欠点は、病変の部位によってはアプローチが困難であるということである。一方、眼内からアプローチする方法は、近年の硝子体手術手技の向上に伴い、比較的安全に行うことが可能となっている<sup>22)23)</sup>。具体的には、硝子体を生検後、周辺部まで硝子体を切除し、網脈絡膜生検予定部位に36G針にて人工的網膜剥離を作製する。次に、眼内ジアテルミーで網膜切除境界部を凝固した後、剪刀で網膜を切除し、網膜下の白色病変を鑷子を用いて摘出する (第5図A, B)。第6図は、このようにして摘出された白色病変のパラフィン切片標本である。多数の異型リンパ球と散在する網膜色素上皮細胞が観察される。

眼内悪性リンパ腫の検査の1つとして、遺伝子再構成を調べるという方法がある<sup>9)17)~20)23)</sup>。眼内悪性リンパ腫の多くはB細胞性であるため、免疫グロブリンの重鎖のいくつかの領域をPCRにかけ、monoclonalityを判断するというものである。稀ではあるがT細胞性の場合、T細胞レセプターの遺伝子再構成を調べる。しかし、硝子体液をそのままPCRにかけると反応性のリンパ球も含まれているため、PCRの感度が低くなり、偽陰性となる場合がある。そこで、サイトスピンのした標本をlaser microdissectionによって異型リンパ球のみをピックアップし、PCRを行うという方法が近年報告されている<sup>18)19)23)</sup>。しかし、この方法は現在どの施設でも施行できるという方法ではない。一方でPCRには偽陽性がつきものである。遺伝

子再構成検査はサザンブロットによる方法がgold standardであるが、検体中の細胞数が少ないため、サザンブロットに必要なDNA量を回収することが困難である。

寒天包埋の利点は、検体がパラフィンに永久に包埋されているので、いつでもミクロトームによって薄切し、種々の検査が可能である。すなわち、後日、新たに薄切したパラフィン切片から多くのマーカーによる免疫染色を施行したり、異型細胞のみをlaser microdissectionでピックアップすることが可能である。

硝子体液中のIL-10/IL-6の比が1以上であるという検査は極めて有用な検査である<sup>7)~16)</sup>。しかし、IL-10/IL-6の比が1以下でも、眼内悪性リンパ腫と診断された症例もあることから<sup>23)28)</sup>、腫瘍の診断の基本は病理診断にあると考えるべきである。現時点における眼内悪性リンパ腫の診断は、1つの検査結果によって判断するのではなく、病理検査を基本とし複数の補助的検査結果をあわせて総合的に判断する必要があるといえる。

最後に29歳という若さで他界した中枢神経眼内悪性リンパ腫の剖検例を提示する。脳と眼球のいずれにも腫瘍細胞の浸潤があり、脳が原発か眼球が原発か明らかとはならなかったが、摘出された眼球の標本では、網膜下に生きの良い腫瘍細胞の増殖がみられた (第7図A, B)。また、壊死に陥っている網膜にも腫瘍細胞の浸潤が観察された。一般に眼内悪性リンパ腫は、網膜色素上皮とBruch膜の間に発症する。そして、2次的に網膜や視神経に浸潤することがある。この症例の視神経の横断面では、視神経の実質のみならず、くも膜にも腫瘍細胞の浸潤が観察された (第7図C)。

PIOLといえば、かつては後房眼内レンズのことであったが、近年、一部の眼科医の間でPIOLとは、原発性眼内悪性リンパ腫のことで

ある。未治療の原発性中枢神経リンパ腫の5年生存率は3割以下である。眼内悪性リンパ腫の診断を迅速に、かつ正確に行うことは必須のこととなっている。

## 文 献

- 1) Qualman SJ, Mendelsohn G, Mann RB et al : Intraocular lymphomas. Natural history based on a clinicopathologic study of eight cases and review of the literature. *Cancer* 52 : 878~886, 1983
- 2) Chan CC, Buggage RR, Nussenblatt RB : Intraocular lymphoma. *Curr Opin Ophthalmol* 13 : 411~418, 2002
- 3) Corn BW, Marcus SM, Topham A et al : Will primary central nervous system lymphoma be the most frequent brain tumor diagnosed in the year 2000? *Cancer* 79 : 2409~2413, 1997
- 4) Schabet M : Epidemiology of primary CNS lymphoma. *J Neurooncol* 43 : 199~201, 1999
- 5) 吉田直子 小幡博人 田中住美 他 : 眼内悪性リンパ腫の1例. *臨眼* 49 : 1531~1536, 1995
- 6) 野田航介 鈴木参郎助 安藤靖恭 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
- 7) 政岡則夫 松下久美子 橋田正継 他 : 眼中枢神経系悪性リンパ腫患者における硝子体中のインターロイキン10とインターロイキン6. *臨眼* 54 : 357~360, 2000
- 8) 田中麻以 後藤 浩 竹内 大 他 : 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
- 9) 横田眞子 高瀬 博 今井康久 他 : 眼内悪性リンパ腫が疑われた1例に対する遺伝子解析とサイトカイン測定. *日眼会誌* 107 : 287~291, 2003
- 10) 角 環 福島敦樹 林 暢紹 他 : 過去4年間の眼内悪性リンパ腫の検討. *臨眼* 57 : 809~813, 2003
- 11) 安藤靖恭 : 眼内悪性リンパ腫の診断と治療. *眼科* 45 : 1027~1035, 2003
- 12) 太田浩一 : 眼内悪性リンパ腫の診断的硝子体手術. *あたらしい眼科* 21 : 41~45, 2004
- 13) 平形明人 稲見達也 斉藤真紀 他 : 眼内悪性リンパ腫における硝子体内インターロイキン-10, インターロイキン-6の診断的価値. *日眼会誌* 108 : 359~367, 2004
- 14) Chan CC : Molecular pathology of primary intraocular lymphoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 101 : 275~292, 2003
- 15) Chan CC, Whitcup SM, Solomon D et al : Interleukin-10 in the vitreous of patients with primary intraocular lymphoma. *Am J Ophthalmol* 120 : 671~673, 1995
- 16) Whitcup SM, Stark-Vancs V, Wittes RE et al : Association of interleukin 10 in the vitreous and cerebrospinal fluid and primary central nervous system lymphoma. *Arch Ophthalmol* 115 : 1157~1160, 1997
- 17) Katai N, Kuroiwa S, Fujimori K et al : Diagnosis of intraocular lymphoma by polymerase chain reaction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 235 : 431~436, 1997
- 18) Chan CC, Shen D, Nussenblatt RB et al : Detection of molecular changes in primary intraocular lymphoma by microdissection and polymerase chain reaction. *Diagn Mol Pathol* 7 : 63~64, 1998
- 19) Shen DF, Zhuang Z, LeHoang P et al : Utility of microdissection and polymerase chain reaction for the detection of immunoglobulin gene rearrangement and translocation in primary intraocular lymphoma. *Ophthalmology* 105 : 1664~1669, 1998
- 20) White VA, Gascoyne RD, Paton KE : Use of the polymerase chain reaction to detect B- and T-cell gene rearrangements in vitreous specimens from patients with intraocular lymphoma. *Arch Ophthalmol* 117 : 761~765, 1999
- 21) Kirmani MH, Thomas EL, Rao NA et al : In-

- traocular reticulum cell sarcoma : diagnosis by choroidal biopsy. Br J Ophthalmol 71 : 748~752, 1987
- 22) 忍足和宏 岡田アナベルあやめ 平形明人 : 網膜生検が有用であった眼内悪性リンパ腫の1例. Ophthalmic Surgeons 1 : 80~81, 2002
- 23) Buggage RR, Velez G, Myers-Powel B et al : Primary intraocular lymphoma with a low interleukin 10 to interleukin 6 ratio and heterogenous IgH gene rearrangement. Arch Ophthalmol 117 : 1239~1242, 1999
- 24) Shields JA, Shields CL, Ehya H et al : Fine-needle aspiration biopsy of suspected intraocular tumors. The 1992 Urwick Lecture. Ophthalmology 100 : 1677~1684, 1993
- 25) Pavan PR, Oteiza EE, Margo CE : Ocular lymphoma diagnosed by internal subretinal pigment epithelium biopsy. Arch Ophthalmol 113 : 1233~1234, 1995
- 26) Ciulla TA, Pesavento RD, Yoo S : Subretinal aspiration biopsy of ocular lymphoma. Am J Ophthalmol 123 : 420~422, 1997
- 27) Levy-Clarke GA, Byrnes GA, Buggage RR et al : Primary intraocular lymphoma diagnosed by fine needle aspiration biopsy of a subretinal lesion. Retina 21 : 281~284, 2001
- 28) Akpek EK, Maca SM, Christen WG et al : Elevated vitreous interleukin-10 level is not diagnostic of intraocular-central nervous system lymphoma. Ophthalmology 106 : 2291~2295, 1999

\*

\*

<お知らせ>

## 原稿をお寄せ下さい

—本誌掲載料は無料です—

本誌では広く原稿を募集致しておりますが、最近、本誌に投稿御希望の方々より、掲載料についての御問い合わせがございますので、御知らせ申し上げます。

本誌への御投稿につきましては、一切の掲載料は無料と致しております。ただし、原稿の採否は本誌編集委員会にて決定致しますので、この点は御了承願います。

なお、各欄の原稿枚数は多少の増減は構いませんが、下記の通りとなっております。

綜説 : 25 枚 診療ノート : 20 枚 検査室 : 20 枚 手術手技 : 20 枚 ケースノート : 17 枚 私の経験 : 17 枚 器械紹介 : 5 枚 学会印象記・海外印象記 : 16 枚 学会告知板 : 2 枚まで

(上記原稿枚数は400字詰のものです。写真、図表も上記枚数に含まれております。)

この他の規定につきましては、毎月「眼科」誌投稿規定を掲載致しておりますので、御参照ください。 「眼科」編集室

# 眼内悪性リンパ腫における硝子体内インターロイキン-10, インターロイキン-6の診断的価値

平形 明人<sup>1)</sup>, 稲見 達也<sup>1)</sup>, 斉藤 真紀<sup>2)</sup>, 岡田アナベルあやめ<sup>1)</sup>, 樋田 哲夫<sup>1)</sup>  
石田 晋<sup>2)</sup>, 篠田 啓<sup>2)</sup>, 甫守 正史<sup>3)</sup>, 川野 晃一<sup>3)</sup>, 鈴木参郎助<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>杏林大学医学部眼科学教室, <sup>2)</sup>慶應義塾大学医学部眼科学教室, <sup>3)</sup>杏林大学医学部第二内科学教室

## Diagnostic Value of Interleukin-10 and Interleukin-6 in the Vitreous of Intraocular Malignant Lymphoma Patients

Akito Hirakata<sup>1)</sup>, Tatsuya Inami<sup>1)</sup>, Maki Saito<sup>2)</sup>, Annabelle A. Okada<sup>1)</sup>  
Tetsuo Hida<sup>1)</sup>, Susumu Ishida<sup>2)</sup>, Kei Shinoda<sup>2)</sup>, Masashi Homori<sup>3)</sup>  
Koichi Kawano<sup>3)</sup> and Saburosuke Suzuki<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>*Department of Ophthalmology, Kyorin University School of Medicine*

<sup>2)</sup>*Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine*

<sup>3)</sup>*Department of Hematology, Kyorin University School of Medicine*

## 眼内悪性リンパ腫における硝子体内インターロイキン-10、 インターロイキン-6 の診断的価値

平形 明人<sup>1)</sup>, 稲見 達也<sup>1)</sup>, 斉藤 真紀<sup>2)</sup>, 岡田アナベルあやめ<sup>1)</sup>, 樋田 哲夫<sup>1)</sup>  
石田 晋<sup>2)</sup>, 篠田 啓<sup>2)</sup>, 甫守 正史<sup>3)</sup>, 川野 晃一<sup>3)</sup>, 鈴木参郎助<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>杏林大学医学部眼科学教室, <sup>2)</sup>慶應義塾大学医学部眼科学教室, <sup>3)</sup>杏林大学医学部第二内科学教室

### 要 約

**目的:**近年, 非ホジキン眼内悪性リンパ腫の硝子体内 interleukin-10 (IL-10) 濃度が interleukin-6 (IL-6) 濃度より高値を示すことが報告され, これらの検査が診断に有用であることが推定された。しかし, 反論する報告もあり, その意義については議論の余地がある。今回, 眼内悪性リンパ腫とぶどう膜炎の硝子体内 IL-10 と IL-6 濃度を測定し, その有用性を検討した。

**対象と方法:**硝子体手術を適応とした眼内悪性リンパ腫 5 例とぶどう膜炎 10 例に対し, 手術時灌流開始前に硝子体液を採取し IL-10, IL-6 濃度を測定した。この濃度を最終診断や硝子体細胞診と比較検討した。

**結果:**眼内悪性リンパ腫で硝子体 IL-10 濃度は

3,040~11,200 pg/ml の高値を示し, 5 例全例で IL-6 濃度より大きかった。ぶどう膜炎 10 例中 9 例の IL-10 濃度は 2 以下から 97 pg/ml と低値で, IL-10/IL-6 比は 0.11 以下であった。しかし, 残るぶどう膜炎 1 例では IL-10/IL-6 濃度比は 1 以上であった。

**結論:**確定診断が難しい眼内悪性リンパ腫において, 硝子体の IL-10 と IL-6 の濃度測定は診断の一助になり得る。(日眼会誌 108: 359-367, 2004)

**キーワード:**眼内悪性リンパ腫, Interleukin-10 (IL-10), Interleukin-6 (IL-6), 硝子体手術, 網膜生検

## Diagnostic Value of Interleukin-10 and Interleukin-6 in the Vitreous of Intraocular Malignant Lymphoma Patients

Akito Hirakata<sup>1)</sup>, Tatsuya Inami<sup>1)</sup>, Maki Saito<sup>2)</sup>, Annabelle A. Okada<sup>1)</sup>  
Tetsuo Hida<sup>1)</sup>, Susumu Ishida<sup>2)</sup>, Kei Shinoda<sup>2)</sup>, Masashi Homori<sup>3)</sup>  
Koichi Kawano<sup>3)</sup> and Saburotsuke Suzuki<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Kyorin University School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine

<sup>3)</sup>Department of Hematology, Kyorin University School of Medicine

### Abstract

**Objective:** Recent data suggest that the concentration of interleukin-10 (IL-10) is higher than that of interleukin-6 (IL-6) in the vitreous of eyes of patients with non-Hodgkin's lymphoma. In this study, we evaluated the utility of measuring intra-vitreous IL-10 and IL-6 concentrations in the diagnosis of intraocular lymphoma.

**Methods:** Specimens of undiluted vitreous were collected at the time of pars plana vitrectomy and IL-10 and IL-6 concentrations were determined. Vitreous specimens were obtained from 5 patients with suspected intraocular lymphoma and 10 patients with uveitis presumed to be unrelated to a neoplasm.

**Results:** In all 5 patients eventually diagnosed with intraocular lymphoma, the vitreous IL-10 concentration ranged from 3,040 to 11,200 pg/ml, and

was higher than the vitreous IL-6 concentration in all cases. In 9 of the 10 patients with uveitis, the vitreous IL-10 concentrations ranged from less than 2 to 97 pg/ml, with an IL-10/IL-6 ratio of less than 0.11. However, in the remaining case diagnosed as uveitis of unknown etiology, the vitreous IL-10/IL-6 ratio was greater than 1.

**Conclusion:** Our data suggest that the measurement of vitreous IL-10 concentrations would aid in the diagnosis of intraocular lymphoma.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 108: 359-367, 2004)

**Key words:** Intraocular lymphoma, Interleukin-10 (IL-10), Interleukin-6 (IL-6), Vitrectomy, Retinal biopsy

別刷請求先: 181-8611 三鷹市新川 6-20-2 杏林大学医学部眼科学教室 平形 明人  
(平成 15 年 6 月 2 日受付, 平成 15 年 12 月 16 日改訂受理)

Reprint requests to: Akito Hirakata, M. D. Department of Ophthalmology, Kyorin University School of Medicine, 6-20-2 Shinkawa, Mitaka 181-8611, Japan

(Received June 2, 2003 and accepted in revised form December 16, 2003)

## I 緒 言

眼内悪性リンパ腫は、眼・中枢神経系原発悪性リンパ腫と全身性の悪性リンパ腫の眼内転移に大別されるが、いずれも視力予後だけでなく生命予後にかかわる重篤な疾患である<sup>1)2)</sup>。眼・中枢神経系原発悪性リンパ腫の診断は、症状を有する脳腫瘍などを合併しない状態では特に難しく<sup>2)3)</sup>、眼症状が他の中枢神経系異常に先行することも多く<sup>4)5)</sup>、初発症状出現から確定診断までに平均約2年かかるともいわれる<sup>6)</sup>。確定診断のために眼組織の生検が必要となり、前房水や硝子体の細胞診や網脈絡膜生検によって診断された症例の報告<sup>4)7)~12)</sup>が散見される。しかし、得られる眼組織には量的な制限があり、悪性細胞が融解していたり、反応性リンパ球が多いために悪性細胞の検出率が高いとはいえず、確定診断に再検査を必要としたり、治療が遅れることも少なくない。

近年、Chanら<sup>13)</sup>およびWhitcupら<sup>14)</sup>は眼内悪性リンパ腫に伴うぶどう膜炎において、硝子体中のinterleukin-10(以下、IL-10)濃度が、interleukin-6(以下、IL-6)濃度よりも著明に高値を示し、これが診断の指標となり得ることを推定した。しかし、その後、悪性リンパ腫以外でもIL-10がIL-6より高値を示す症例があり<sup>15)</sup>、眼内悪性リンパ腫の診断におけるIL-10とIL-6の測定意義が議論されている。

今回、我々は硝子体手術の適応となった眼内悪性リンパ腫とぶどう膜炎症例に対し、灌流前の硝子体を検体として、IL-10、IL-6濃度を測定し、両者の眼内悪性リンパ腫の診断における有用性を検討したので報告する。

## II 対象および方法

対象は、1997年から2002年の期間に杏林大学病院眼科あるいは慶應義塾大学病院眼科において、眼内炎症による硝子体混濁あるいは統発性網膜上膜のために診断あるいは治療目的で硝子体手術を施行した症例のうち、灌流開始前に硝子体液を採取して、IL-10、IL-6濃度を測定できた15例16眼である。男性3例、女性12例、手術時の年齢は5~76歳(平均58.6歳)であった。

各症例の硝子体細胞診の結果あるいは最終診断と硝子体のIL-10、IL-6濃度およびIL-10/IL-6比を求め、眼内悪性リンパ腫とぶどう膜炎症例のIL-10/IL-6比を比較した。眼内悪性リンパ腫の最終診断は、細胞診あるいは網膜生検結果を基本に、全身所見、治療経過を参考にして、内科血液専門医によって判定した。硝子体、前房水検体の検査目的については患者および家族にインフォームド・コンセントを実施した。検体は経毛様体扁平部硝子体切除術施行時に、眼内灌流の開始前に硝子体液約1mlを切除吸引し、IL-10、IL-6測定用検体として凍結試料とした。一部の症例では前房水も採取し測定した。硝子体、前房水中のIL-6、IL-10をSRL〔(株)エス

アールエル〕に依頼し、IL-10は酵素免疫測定法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)で、IL-6は化学発光酵素免疫測定法(chemiluminescent enzyme immunoassay, CLEIA)で測定した。本検査によるIL-10の最小検出感度は2pg/ml、IL-6は0.2pg/mlである。また、硝子体原液の一部および灌流後の希釈液を細胞診および免疫組織検査(B細胞マーカー、免疫グロブリンL鎖の $\alpha$ 、 $\lambda$ 鎖に対する免疫染色)のために病理細胞診部に提出した。

## III 結 果

### 1. 術前眼内悪性リンパ腫を疑った代表症例

眼内悪性リンパ腫の診断には苦慮する症例が多いため、術前に眼内悪性リンパ腫を疑った症例ではどのような経過で硝子体手術を施行し、最終診断をしたか、代表例の経過を記載する。

症例1:53歳、男性。

初診:1997年12月18日。

主訴:左眼視力低下。

現病歴:1997年9月29日から左眼の視力低下を自覚し某眼科を受診した。矯正視力は右眼1.0、左眼0.3、左眼に硝子体混濁を伴うぶどう膜炎があり、ステロイドの局所および全身投与が施行されたが軽快しなかった。同年10月31日から黄斑に出血および黄白色滲出斑が出現した。前房水のウイルス検索ではサイトメガロウイルス、ヘルペスウイルス検索は陰性であった。同年12月から黄白色滲出斑が増悪したため、精査加療目的で紹介受診した。

既往歴:1995年2月に松果体腫瘍のため腫瘍摘出術を施行した。非ホジキン悪性リンパ腫(びまん性大細胞型)の診断で、放射線全脳照射(50Gy)および化学療法を施行した。

家族歴:特記すべきことなし。

初診時眼科的所見:視力は右眼1.0(矯正不能)、左眼0.01(矯正不能)。眼圧は右眼14mmHg、左眼9mmHg。左眼には軽度の虹彩毛様体炎と硝子体混濁があり、眼底には広範な黄白色滲出斑を伴う滲出性網膜剝離が存在した(図1A)。蛍光眼底造影では、出血に一致した背景蛍光のブロックと、網膜血管からの蛍光漏出、滲出斑に一致した蛍光貯留があった。右眼は前眼部、中間透光体、眼底のいずれも正常であった。

全身検査所見:血液検査、胸部X線、頭部computed tomography(CT)、頭部および視神経のmagnetic resonance imaging(MRI)ではいずれも異常はなく、内科的には悪性リンパ腫は寛解期にあると考えられていた。

経過:中枢神経系悪性リンパ腫の既往、ステロイド抵抗性ぶどう膜炎の存在、眼内液ウイルス抗体が陰性であったことから眼内悪性リンパ腫を疑い、1997年12月26日、細胞採取目的で硝子体切除術を施行した。術中

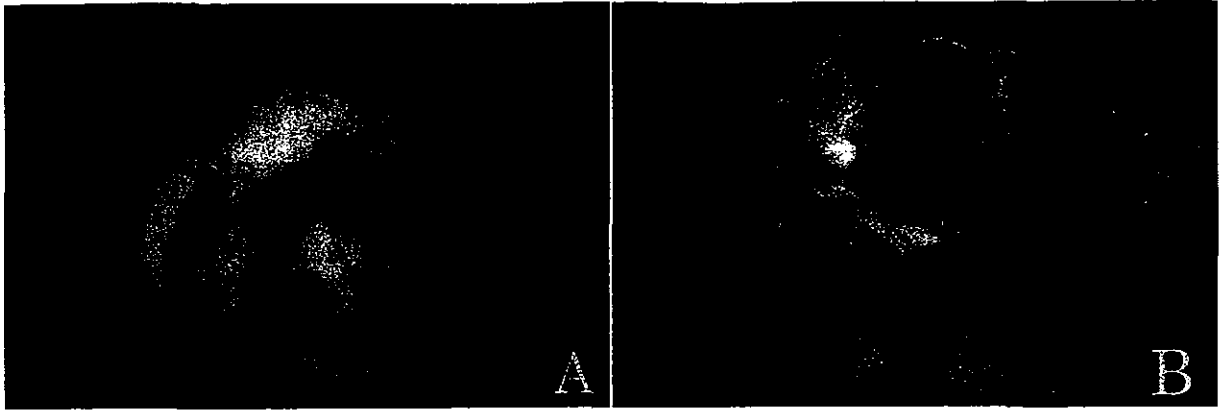


図 1 症例 1 の左眼眼底写真。

初診時、広範な黄白色滲出斑を伴う滲出性網膜剥離が存在した(A)。放射線治療後、滲出性病変は著明に軽減した(B)。

得られた硝子体の細胞には、その約 11% に中型から大型の塩基性の細胞があり、これらは核小体が明瞭で異型性が強く悪性リンパ腫細胞と考えられた。眼内悪性リンパ腫(眼・中枢神経系原発悪性リンパ腫)と診断し、硝子体手術後、左眼への放射線療法(眼局所照射 30 Gy ; 2 Gy×15 回/3 週間)を施行した。その後、黄白色滲出斑は著明に軽減し、滲出性網膜剥離はほぼ消失した(図 1 B)。放射線照射後約半年間で再発はなく、左眼視力は指数弁であった。その後の経過は転院後不明である。

硝子体切除術施行時の前房水および硝子体液、放射線照射 3 か月後に採取した前房水の IL-10 濃度を測定した。硝子体手術時の硝子体液 IL-10 濃度は 11,200 pg/ml、IL-6 濃度は 316 pg/ml、前房水 IL-10 は 2,080 pg/ml、IL-6 は 215 pg/ml であった。IL-10/IL-6 比は硝子体液が 35.4、前房水が 9.7 であった。放射線治療後 3 か月の前房水 IL-10 は 92 pg/ml と低下していた。

症例 4 : 46 歳、女性。

本症例の途中経過の概要を以前に報告<sup>16)</sup>したが、網膜生検例として詳細な経過を説明する。

初 診 : 2001 年 5 月 17 日。

主 訴 : 右眼視力低下。

現病歴 : 2001 年 5 月 12 日、数か月前からの右眼視力低下と中心暗点を主訴に近医受診し、右眼黄斑変性と硝子体混濁と診断された。5 月 15 日頃から霧視が増悪し、紹介受診した。

既往歴 : 右眼高度近視による弱視。13 歳で貧血に対し輸血。17 歳で胃潰瘍(不詳)で胃切除。2001 年 4 月腸閉塞で入院し、その頃から体重減少。子宮筋腫を疑われ貧血傾向。

初診時眼科所見 : 視力は右眼 0.02(矯正不能)、左眼 0.09(1.2×-3.75 D)、右眼は、前房に cells(++), 水晶体に異常なし。硝子体腔中に軽度細胞浸潤があり、後極はベール状の混濁を呈していた。黄斑を含む後極に虫食い状の脱色素斑が地図状に広く散在した(図 2 A)。下

方血管アーケード付近に数個の網膜下白色滲出斑があった。乳頭色調は良好で境界は明瞭であった。左眼の前眼部、中間透光体、眼底には異常はなかった。

全身検査所見 : 貧血(Hb 10.9 g/dl)があり、トキソプラズマ抗体が IgG 20 IU/ml、IgM 287 mg/dl、IgE 748 IU/ml でやや高値、CH 50 が 28.7 U/ml と低値、身長 159 cm、体重 40 kg と瘠せ型であった。

経 過 : 右眼の網膜色素上皮症関連疾患や内因性真菌性眼内炎などを疑いながら検査を進めたが、原因不明であった。軽度の硝子体混濁に対しトリウムシノロンアセトニドのテノン嚢下注射などの局所治療をしたが反応せず、真菌による日和見感染も鑑別となりフルコナゾール内服も開始した。しかし、同年 7 月 9 日には視力は指数弁に低下し、網膜下白色斑が増加し、それぞれが拡大隆起した(図 2 B)。この時点で日和見感染に加えて仮面症候群を強く疑い、視神経を含む眼内リンパ腫、悪性腫瘍眼内転移を鑑別疾患として、各種画像検査、血液検査、髄液検査、胸部、腹部 CT、ガリウム(Ga)シンチグラフィ、腫瘍マーカーなどの検索を追加した。しかし、全身の悪性疾患を推定する異常はみられなかった。

8 月には網膜下滲出が明瞭になり、生検目的で硝子体手術を予定し、同年 9 月入院時には視力は光覚弁まで低下し、硝子体混濁は軽度であるが網膜下の黄白色塊は後極部を中心に広がった(図 2 C)。同年 9 月 13 日、硝子体手術による硝子体の細菌学的検査(培養)と IL-10、IL-6 濃度の測定の検体採取を行った。硝子体生検後、周辺部まで硝子体を切除し、生検予定部位(乳頭鼻側の黄白色塊部位)に 36 G 針で人工的網膜剥離を作製し、ジアテルミーで網膜切除境界部を凝固した後、剪刀で網膜を切除した。鑷子および能動吸引で網膜下の白色塊および網膜色素上皮細胞層を除去し、病理検体とした。

硝子体標本から反応性リンパ球と破壊されたリンパ球が多数観察されたが、腫瘍細胞は同定できず、網膜と網膜下標本の光学顕微鏡および免疫組織学的検討(LCA

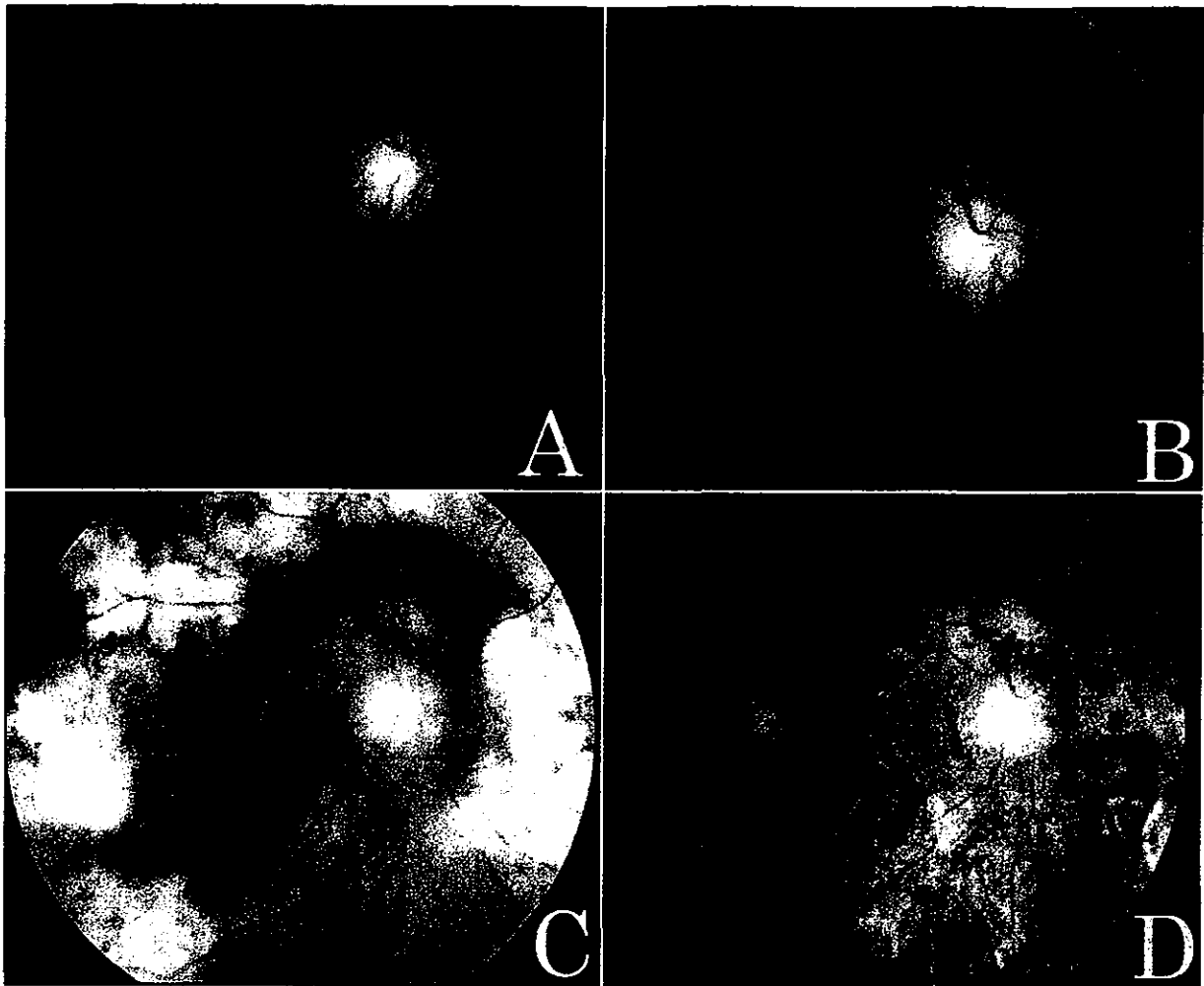


図 2 症例 4 の右眼眼底写真。

初診時、軽度の硝子体混濁と後極に虫食い状の脱色素斑が散在(A)。約 2 か月後、ステロイド治療などで軽快せず、網膜色素上皮の病変は拡大し、網膜下白色斑が増加(B)。約 4 か月後、網膜下黄白色塊が増加、拡大し、眼組織の生検を予定した(C)。放射線治療後、滲出性病変は著明に軽減した(D)。

(+), L-26(+), Leu 4(CD 3)(-), HMB 45(-), MART-1(-), S 100(-), CK 8/18(-), AE 1/3(-)]でびまん性大細胞型 B リンパ球悪性リンパ腫と診断された。右眼へ 40 Gy の放射線療法を施行し、網膜下滲出病変は消退した(図 2 D)。超音波検査で下顎部リンパ節、鼠径部リンパ節腫大もあり、CHOP 化学療法(3クール)を追加した。左眼および全身検査で現在まで異常所見はみられていない。

硝子体切除術施行時の硝子体液の IL-10, IL-6 濃度を測定した。硝子体手術時の硝子体液 IL-10 は 11,700 pg/ml, IL-6 は 173 pg/ml(IL-10/IL-6 比 67.6)であった。

症例 7: 48 歳, 女性。

初診: 1997 年 11 月 19 日。

主訴: 右眼視力低下。

現病歴: 1997 年 7 月から某大学病院内科で、劇症肝炎および非ホジキン悪性リンパ腫に対しステロイドを含めた全身治療を行った。同年 10 月から右眼視力低下を自覚し、同院眼科を受診し、両眼の硝子体混濁を指摘さ

れた。その後、硝子体混濁が増悪したため紹介受診した。

既往歴: 1997 年 1 月、腹腔内リンパ節原発非ホジキン悪性リンパ腫(びまん性大細胞型)のため化学療法。

家族歴: 特記すべきことなし。

初診時眼科の所見: 視力は右眼 0.03(0.4×-2.0 D), 左眼 0.1(0.8×-1.75 D<cyl-0.75 D Ax 170°)。両眼ともに虹彩毛様体炎とびまん性および塊状の硝子体混濁があり、両眼底に黄白色滲出斑が存在した(図 3 A)。

全身検査所見: 血液検査, 頭部 CT, 脊椎 MRI, Ga シンチグラフィを施行したが、いずれも異常はなかった。

経過: 腹腔内リンパ節原発悪性リンパ腫の既往から眼内悪性リンパ腫や日和見感染を疑い、1997 年 12 月 12 日右眼硝子体切除術を施行した。硝子体細胞診は class I のリンパ球であり異型リンパ球はなかった。その後、両眼ともに局所ステロイド投与で硝子体混濁は消失し、黄白色滲出性病変のみとなった(図 3 B)。同年 12 月 18 日には、両眼とも視力 1.0 と改善し、黄白色滲出性病変



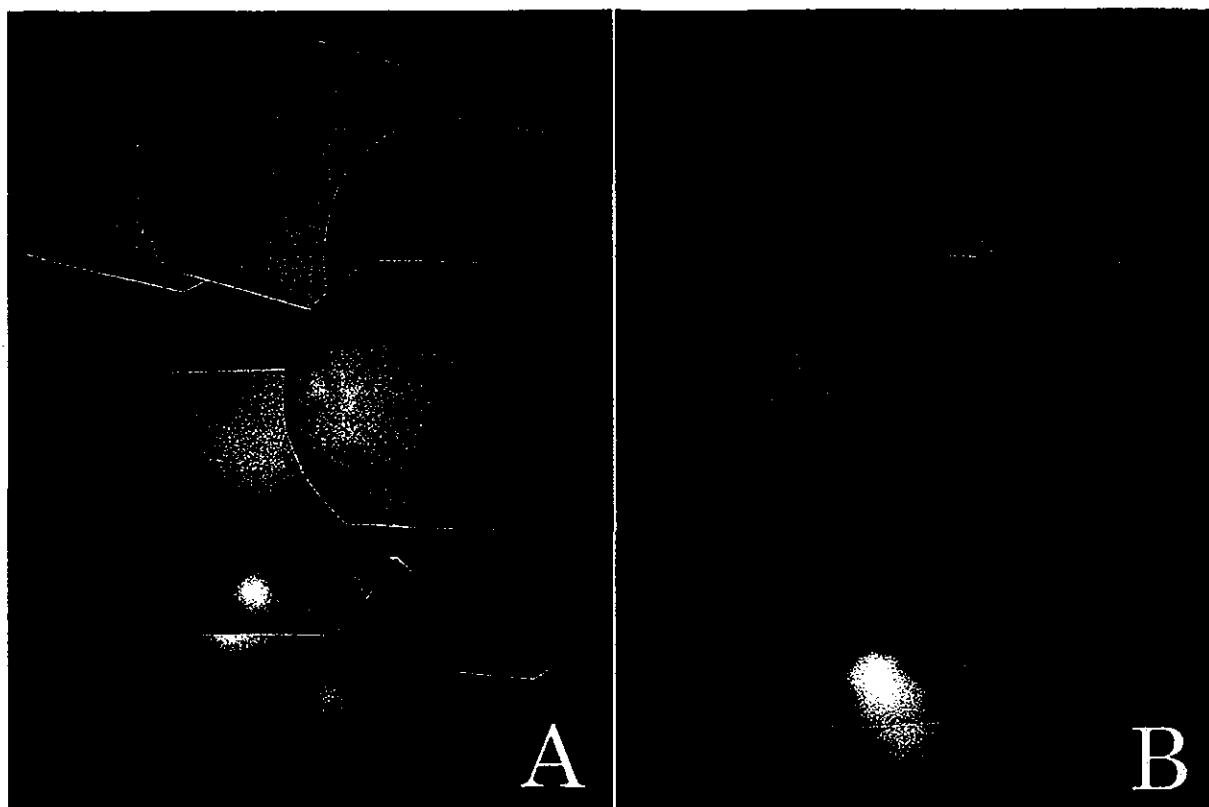


図 3 症例 7 の右眼眼底写真。

初診時、塊状混濁を伴うびまん性硝子体混濁と黄白色滲出斑が存在した(A)。硝子体手術と局所ステロイド治療で硝子体混濁は消失し、黄白色滲出性病変も軽減した(B)。

は瘢痕化した。硝子体細胞診や術後の治療経過から、眼内悪性リンパ腫ではなく、免疫能の低下から何らかの感染性ぶどう膜炎を生じていた可能性が高いと診断された。

硝子体切除術施行時の前房水および硝子体液の IL-10 および IL-6 を測定した。硝子体手術時の硝子体液 IL-10 は 8 pg/ml, IL-6 は 1,410 pg/ml, 前房水の IL-10 は 4 pg/ml, IL-6 は 639 pg/ml であった。IL-10/IL-6 比は硝子体液 0.006, 前房水 0.01 であった。

## 2. 悪性リンパ腫およびぶどう膜炎症例の IL-10, IL-6 濃度の比較

各症例の術前診断, 硝子体手術の目的, 硝子体細胞診の結果, 最終診断および IL-10, IL-6 濃度の測定結果を表 1 に示す。

15 例のうち 6 例(症例 1~6)で IL-10 濃度が IL-6 濃度より高値, すなわち, IL-10/IL-6 比が 1 以上を示した(表 1)。そのうち症例 1, 3, 5 は硝子体細胞診が class IV 以上の悪性リンパ球であること, これらの腫瘍細胞が免疫組織学的検査で LCA(+), L-26(+), Leu 4(CD3)(-), HMB 45(-), MART-1(-), S 100(-), CK 8/18(-), AE 1/3(-)であり, 眼内悪性リンパ腫(B cell type)と診断された。そのうち症例 1 は前述したように松果体原発の悪性リンパ腫の既往, 症例 5 は頸部原発の悪性リンパ腫の既往があった。症例 3 は眼内リン

パ腫発症後約 10 か月現在, 全身検査で他臓器の悪性リンパ腫はみつかっていない。これら 3 例に対し, 眼局所に放射線療法が施行され有効であった。症例 2 は術前に硝子体混濁, 色素上皮異常から滲出性網膜剥離を合併し, 硝子体細胞診の結果は class III であったが, 頸部原発の悪性リンパ腫の既往もあり, 他眼の虹彩毛様体炎と硝子体混濁も出現したため, 悪性リンパ腫と診断され両眼に放射線治療が施行された。治療後の硝子体混濁, 網膜剥離は消失して約 1 年間に炎症の再燃はなかったが, 骨髄異形性症候群と二次感染のため死亡した。症例 4 は前述した症例で, 硝子体細胞診では細胞の異型性は明らかでなく, 網膜生検結果から悪性リンパ腫と診断, 治療された。このように細胞診や全身検査から眼内悪性リンパ腫と診断された 5 例 5 眼の IL-10 濃度は, 2,000 pg/ml 以上と非常に高値を示し, IL-6 濃度の 3~97 倍であった。

症例 6 は原因不明の硝子体混濁例で, IL-10 濃度が 3,000 pg/ml と高く, IL-10/IL-6 比も 52 と高値であったが, 細胞診や全身検査で悪性リンパ腫は確定できず, 硝子体混濁を硝子体手術で除去後, 局所ステロイド投与(トリムシノロンアセトニド後部テノン嚢下注射)のみで視力も良好となり, 鎮静化が得られた。したがって, 眼内悪性リンパ腫ではなく, 原因不明のぶどう膜炎と診断した。術後約 1 年の現在まで硝子体混濁などの炎症再

表 1 各症例の臨床的特徴と硝子体内 IL-10, IL-6 濃度測定結果

症例	年齢	性別	術前診断	硝子体手術の目的	細胞診	IL-10 (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	IL-10/IL-6	眼以外の悪性リンパ腫の合併	最終診断
1	53	男	眼内悪性リンパ腫(疑)	細胞診, 硝子体混濁	class IV	11,200 (2,080)	316 (215)	35 (9.7)	松果体悪性リンパ腫	眼内悪性リンパ腫
2	65	女	眼内悪性リンパ腫(疑)	細胞診, 硝子体混濁	class III	2,090 (4,810)	630 (6,920)	3 (0.7)	頸部悪性リンパ腫	眼内悪性リンパ腫
3	75	女	眼内悪性リンパ腫(疑)	細胞診, 硝子体混濁	class IV	3,040	242	13	—	眼内悪性リンパ腫
4	46	女	眼内悪性リンパ腫(疑)	細胞診, 硝子体混濁	class V*	11,700	173	68	—	眼内悪性リンパ腫
5	76	女	原因不明の硝子体混濁	細胞診, 硝子体混濁	class IV	8,350 (885)	86 (272)	97 (3.3)	頸部悪性リンパ腫	眼内悪性リンパ腫
6	59	男	原因不明の硝子体混濁	硝子体混濁	class II	3,340	64	52	—	原因不明
7	48	女	眼内悪性リンパ腫(疑)	細胞診, 硝子体混濁	class I	8 (<4)	1,410 (639)	0.006 (<0.01)	腹部悪性リンパ腫	原因不明
8	49	女	眼トキソプラズマ(疑)	硝子体混濁	class I	97	863	0.11	—	眼トキソプラズマ
9	5	女	眼トキソカーラ(疑)	細胞診, 硝子体混濁	class II	<20	2,260	<0.01	—	眼トキソカーラ
10	55	男	内因性眼内炎(疑)	細胞診, 硝子体混濁	class II	<7 (<10)	420 (640)	<0.02 (<0.02)	—	(右)内因性真菌性ぶどう膜炎
			内因性眼内炎(疑)	細胞診, 硝子体混濁	class I	<4	50	<0.08	—	(左)内因性真菌性ぶどう膜炎
11	70	女	サルコイドーシス	硝子体混濁	class I	4 (<2)	140 (43)	0.03 (<0.05)	—	サルコイドーシス
12	71	女	サルコイドーシス	網膜上膜, 黄斑浮腫	class I	<2	44	<0.05	—	サルコイドーシス
13	72	女	サルコイドーシス	網膜上膜	class I	<2 (<2)	42 (18)	<0.05 (<0.11)	—	サルコイドーシス
14	63	女	サルコイドーシス	硝子体出血	class I	<4 (<4)	14 (9)	<0.30 (<0.44)	—	サルコイドーシス
15	72	女	サルコイドーシス	細胞診, 硝子体混濁	class II	14	890	0.02	—	サルコイドーシス

細胞診は硝子体細胞診断(\*は硝子体細胞診断は不確定で網膜生検から判定) 括弧内は前房水の値, 症例 10 は両眼手術例 IL: interleukin

燃はみられていない。

IL-10 濃度が IL-6 濃度より低値, すなわち, IL-10/IL-6 比が 1 以下を示したものは症例 7~15 の 9 例であった(表 1)。症例 7 は前述した腹部原発悪性リンパ腫既往の硝子体混濁例であるが, 症例 8~15 は硝子体混濁あるいは網膜上膜を合併したぶどう膜炎の診断が最終的にされた症例であった。症例 8 は著明な硝子体混濁と網膜赤道部に白色の網膜浸潤を合併した症例で, 特徴的な眼底所見と硝子体液の抗体検査から診断された。症例 9 は著明な硝子体混濁と下方周辺網膜に肉芽腫を合併した症例で, 硝子体液の抗体検査から診断された。症例 10 は硝子体混濁の臨床所見と全身所見から診断された。症例 11~15 は眼科所見と全身検査からサルコイドーシスと診断した。症例 8 以外は, 硝子体手術のみあるいはステロイドの局所投与で治療した。症例 8 は硝子体手術後, 抗体の低下を確認するまで抗トキソプラズマ薬剤としてクリンダマイシンを投与した。ぶどう膜炎症例の IL-10 濃度は悪性リンパ腫の症例より極端に低値を示し, IL-6 との比は 0.3 以下であった。IL-6 濃度は硝子体混濁の強い症例に高い傾向がみられた。

前房水を同時に採取した 8 例(症例 1, 2, 5, 7, 10, 11, 13, 14)での測定では, 眼内悪性リンパ腫の 3 例(症

例 1, 2, 5)の前房水の IL-10 濃度は 2,000 pg/ml 以上の高値を示し, ぶどう膜炎の 5 例が 10 pg/ml 以下であることと大きく異なった。眼内悪性リンパ腫の症例 1, 2, 5 の前房水 IL-10/IL-6 比は, それぞれ 9.7, 0.7, 3.3 で, 症例 2 では 1 以下であった。症例 2 では, 前房水の IL-10 濃度は 4,810 pg/ml と高値を示したが, IL-6 も 6,920 pg/ml と高値であったためである。悪性リンパ腫以外の IL-10/IL-6 比は 0.1 以下であった。

### V 考 按

眼内悪性リンパ腫の確定診断には病理組織学的検査が必要であり, 硝子体生検や経強膜的網脈絡膜生検などが有用であることが報告<sup>7)~12)</sup>されている。しかし, 硝子体生検の偽陰性率は 30% ともいわれる<sup>6)</sup>。硝子体に細胞浸潤が多い症例でも, 反応性リンパ球の浸潤が多く悪性細胞の比率が低かったり, 悪性細胞の安定性が低く採取時に破壊されやすく, 細胞診による検出率は決して高いとはいえない<sup>2)~12)</sup>。特に, 原因不明のぶどう膜炎として長期にステロイド投与が行われている場合には, ステロイドがリンパ球系細胞に対する殺細胞効果を有することから, 硝子体生検の陽性率の低下を引き起こしている可能性がある<sup>6)</sup>。硝子体生検の再試行や網膜生検, 場合に

よっては眼球摘出が必要となることもある。神園ら<sup>9)</sup>は 3 例の眼内悪性リンパ腫に対し網脈絡膜生検と硝子体生検を同時に施行し、全例で硝子体生検では悪性リンパ腫細胞は検出されなかったが、網脈絡膜生検では検出されたとし、網脈絡膜生検の有用性を報告している。しかし同時に、網脈絡膜生検では手術手技的に生検標本の組織片が小さくなることも多く、その場合、診断が困難になることや、大きな組織片を摘出するために脈絡膜出血や網膜剝離などの合併症の危険性が高くなることなどの問題点も指摘している。今回、悪性眼内リンパ腫と最終診断された 5 例のうち、硝子体細胞診が決め手になったのは 3 例で、残りの 2 例のうち、症例 4 は硝子体細胞診では確定できず、網膜生検で診断が確定できた。症例 4 では硝子体細胞診は陰性であったが、IL-10/IL-6 比は 68 であり、網膜生検結果を反映した。この際の網膜生検は、36 G 針で網膜下に balanced salt solution を注入し人工的に網膜剝離を作製することで、目標として予定した部位の網膜および網膜下組織の生検を安全に確実に施行することができた。野田ら<sup>17)</sup>や Gass ら<sup>18)</sup>によれば、眼内悪性リンパ腫では網膜色素上皮と Bruch 膜の間に腫瘍細胞が増殖する病変が主体となる場合が多い。最近の硝子体手術手技の進歩で比較的安全で容易に人工的網膜剝離の作製が可能となり<sup>19)</sup>、眼内悪性リンパ腫の網膜生検の適応は今後広がることが考えられる。その適応を検討する参考値としても、悪性疾患の診断率をできるだけ補助する検査が求められる。

近年、Chan ら<sup>13)</sup>は眼内悪性リンパ腫の診断における硝子体の IL-10 と IL-6 の濃度測定の有用性を指摘している。その後、症例数を増やした検討から、Whitcup ら<sup>14)</sup>は眼内悪性リンパ腫 5 例とぶどう膜炎 13 例に対して硝子体中の IL-10, IL-6 濃度を測定し、眼内悪性リンパ腫では 5 例とも IL-10 (14~5,456 pg/ml) が IL-6 (0~284 pg/ml) より著明に上昇しており、その他のぶどう膜炎では全例で逆に IL-10 (0~110 pg/ml) より IL-6 (0~1,750 pg/ml) の方が高値を示したと報告している。また、症例により IL-10, IL-6 の上昇の程度が異なるため、両者の比 (IL-10/IL-6) が 1 以上であることを検出することが眼内悪性リンパ腫の診断に有用ではないかと提言している。また、IL-10 の経時変化をみることも治療に対する反応の予測に有用であると考察している。本検討では、眼内悪性リンパ腫と診断した 5 例の硝子体内 IL-10 濃度は 3,000 pg/ml (3,040~11,700 pg/ml) 以上で IL-6 濃度 (64~630 pg/ml) よりはるかに高値を示し、IL-10/IL-6 比が 1 以上であることが眼内悪性リンパ腫の特徴であることが再確認された。しかも、今回の眼内悪性リンパ腫例の IL-10 濃度は、ほとんどのぶどう膜炎症例 (症例 6 以外) に比べて圧倒的に高い値を示した。測定値の幅は広がったが、この数値の多寡と病態や悪性度の関係は判定できなかった。Whitcup らの症例に比べ

て低値のものが少ないのは、硝子体手術灌流開始前に採取した手技の違いが反映していると考えられた。灌流前の硝子体液のためか、ぶどう膜炎症例でも Whitcup らの報告より高い値を示すものが多かったが、悪性リンパ腫の IL-10 濃度とは桁が異なっていた。IL-10/IL-6 比は悪性リンパ腫例では 3~97 で、症例 6 以外の他のぶどう膜炎では 0.30 以下であった。田中ら<sup>20)</sup>や政岡ら<sup>21)</sup>は今回の検討と同様に、非希釈硝子体液中の IL-10, IL-6 を測定し、眼内悪性リンパ腫の非希釈硝子体液中の IL-10 濃度が Whitcup らの結果に比較して極めて高値であることを報告している。田中ら<sup>20)</sup>の報告では、眼内悪性リンパ腫 4 例では IL-10 濃度が 622~15,100 pg/ml で IL-6 濃度は 100 pg/ml 以下であり、ぶどう膜炎では IL-10 はほとんど検出限界以下、IL-6 は 100 pg/ml 以上の高値であった。今回の検討も非常に類似した傾向を示したが、ぶどう膜炎 10 例中 2 例 (症例 6, 8) の IL-10 は高値を示し、それぞれの最終診断は原因不明のぶどう膜炎と眼トキソプラズマ症であった。この 2 例の硝子体混濁は比較的軽篤であったが、他のぶどう膜炎でも硝子体混濁の強い症例があり、ぶどう膜炎における IL-10 濃度が高値となる臨床所見の特徴は判定できなかった。

サイトカインである IL-10, IL-6 はいずれも T 細胞, B 細胞, 単球などより産生され、その機能は多岐にわたるが<sup>22)23)</sup>、特に IL-10 では B 細胞を活性化させ、免疫グロブリンの産生を促進する機能があり、IL-10 は悪性リンパ腫、リンパ球性白血病<sup>24)</sup>、Burkitt リンパ腫<sup>25)</sup>などのリンパ球系悪性新生物の進展における重要な因子として報告されている。Blay ら<sup>26)</sup>は非ホジキン悪性リンパ腫の患者の 46.5% で血清中に IL-10 が上昇したと報告している。さらに、IL-10 はマウスのリンパ腫細胞に働いて細胞障害性 T 細胞に抵抗性の変化を生じたり<sup>27)</sup>、ある種の腫瘍細胞において IL-2 mRNA の発現抑制を促す作用が報告<sup>28)</sup>されており、これらのことから IL-10 は腫瘍の悪性度を高める可能性があると考えられている。しかし、IL-10 値は Epstein-Barr ウイルス感染でも上昇することが知られている<sup>25)</sup>。一方、IL-6 は T リンパ球, B リンパ球, 単球, 上皮細胞, 線維芽細胞など、多くの細胞によって生成され、リンパ腫細胞で特に多く産生されることはなく、悪性腫瘍とは無関係な眼内炎症において眼内液中で上昇するとされている<sup>29)30)</sup>。一般に、眼・中枢神経系原発悪性リンパ腫は、B 細胞由来の腫瘍細胞が検出されることが多く報告<sup>1)2)6)</sup>されており、T 細胞性の悪性リンパ腫は極めて稀であり<sup>32)</sup>、眼内悪性リンパ腫が IL-10 値に反映される可能性は高くなる。IL-10 産生源の多様性から眼内悪性リンパ腫の特異的マーカーといいきるには無理があっても、今回の検討では、症例 6 以外では悪性リンパ腫とぶどう膜炎の IL-10/IL-6 比の差が著しく、細胞診や臨床像が不確定な症例に参考にすべき検査として十分に考慮する価値があると考えられ

た。

一方, Akpek ら<sup>15)</sup>は眼・中枢神経系悪性リンパ腫 4 眼とぶどう膜炎 13 眼について, 硝子体内 IL-10 と IL-6 あるいは IL-6 と同様にぶどう膜炎で上昇する IL-12<sup>32)</sup>を測定し, 悪性リンパ腫の 4 眼中 1 眼で IL-10 が IL-6 より小さく, ぶどう膜炎例でも IL-10 が IL-6 あるいは IL-12 よりも大きいものがあることを報告し, IL-10/IL-6 比を診断補助の参考にすることに注意を促している。しかし, IL-10, 6, 12 の測定は希釈硝子体を検体に施行されており, IL-10 が IL-6 あるいは IL-12 より高値を示したぶどう膜炎でのそれぞれの数値が 10 pg/ml 以下の症例が多いこと, IL-6 の代わりに IL-12 の値を採用している症例が多いこと, 原因不明のぶどう膜炎が多いことなど, IL-10/IL-6 比の測定意義を問うにはいくつかの課題も存在する。Buggage ら<sup>33)</sup>も硝子体の IL-10/IL-6 比が 1 以下の症例で, 腫瘍細胞のマイクログリセクション法を用いた遺伝子解析では B 細胞由来の悪性腫瘍を推定する IgH 遺伝子再構成がみつき, 網脈絡膜生検で悪性リンパ腫が確定した症例を報告している。彼らは, この症例から悪性細胞の硝子体浸潤が少ないものでは IL-10 の上昇が低いこともあり得ることを推定している。今回の検討で, 症例 6 は IL-10/IL-6 比は 52 と大きかったが, 硝子体細胞診, 全身検査, 治療経過から悪性リンパ腫は否定された。したがって, IL-10/IL-6 比が悪性リンパ腫の絶対的なマーカーといえないことも今回の検討からも推定された。したがって, IL-10/IL-6 比は眼内悪性リンパ腫の診断に有用であるが, 疑陽性が出る可能性もあることに十分注意する必要がある。

本検討では症例数は限られるが, 硝子体のみでなく前房水の IL-10 や IL-6 の測定も行ったところ, IL-10 は, ぶどう膜炎ではほとんど測定限界以下であるのに, 眼内悪性リンパ腫では高値を示した。ただし, 症例 2 では硝子体の IL-10 は IL-6 より大きいのに, 房水では IL-10 が IL-6 よりわずかに低値であった。この点, 症例数を重ねて検討する必要があるが, 房水採取は硝子体採取より簡便であり, 眼内悪性リンパ腫の治療効果, 再発, 再燃を判断する際に有用であるかもしれない。

今回の検討から, 硝子体内 IL-10/IL-6 比が 1 以上の 6 例中 5 例が悪性リンパ腫であったこと, IL-10/IL-6 比が 1 以下の 9 例すべてが悪性リンパ腫でないこと, 悪性リンパ腫の IL-10 濃度がぶどう膜炎の IL-10 濃度よりはるかに高値であること, IL-10/IL-6 比が 1 以上であっても悪性リンパ腫でなかった症例があること(ただし IL-10 値は高値)がわかった。眼内悪性リンパ腫での硝子体細胞診の悪性細胞検出率が高いとはいえない現状では, 細胞診が不確定な場合の硝子体内 IL-10/IL-6 比の測定や IL-10 の高値であることが, 網膜生検や全身検査や経過観察の計画を立てる上の重要な指標となり得ると考えられる。今後, 症例 6 のように IL-10/IL-6 比が 1

以上でも悪性リンパ腫でない症例のような例外症例を Buggage ら<sup>33)</sup>のように追究することも, IL-10/IL-6 比の測定意義を検証するために必要である。

本論文の要旨は第 107 回日本眼科学会総会で発表した。

## 文 献

- 1) 坂本泰二, 猪俣 孟: 眼内悪性リンパ腫. 臨眼 49 : 1838—1839, 1995.
- 2) Hochberg FH, Miller DC: Primary central nervous system lymphoma. J Neurosurg 68 : 835—853, 1988.
- 3) Qualman SJ, Mendelsohn G, Mann RB, Green WR: Intraocular lymphomas. Natural history-based on a clinicopathologic study of eight cases and review of the literature. Cancer 52 : 878—886, 1983.
- 4) Char DJ, Ljung BM, Miller T, Phillips T: Primary intraocular lymphoma (ocular reticulum cell sarcoma) diagnosis and management. Ophthalmology 95 : 625—630, 1988.
- 5) Rockwood EJ, Zakov ZN, Bay JW: Combined malignant lymphoma of the eye and CNS (reticulum-cell sarcoma). Report of three cases. J Neurosurg 61 : 369—374, 1984.
- 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) 立川晶子, 志水一夫, 宇山昌延, 山本起義, 泉春暁: 脈絡膜生検を行った悪性リンパ腫によるぶどう膜炎の一例. 臨眼 42 : 1208—1209, 1988.
- 8) 神園純一, 松矯正和, 気賀沢一輝, 小沢博子, 三方淳男, 秋山健一: 後部ぶどう膜を初発症状とする眼・中枢神経系原発悪性リンパ腫の 4 例. 臨眼 40 : 455—460, 1986.
- 9) 高橋京一, 村岡兼光, 得居賢二: 硝子体混濁と網膜滲出斑で初発した眼内悪性リンパ腫の一例. 臨眼 46 : 533—539, 1992.
- 10) 二宮久子, 小林康彦, 田中 稔, 石 和久, 古谷津純一, 玉城宏一: 硝子体手術で判明した眼内悪性リンパ腫の一例. 臨眼 49 : 915—918, 1995.
- 11) 南後健一, 西村哲也, 宇山昌延: 眼・中枢神経系原発悪性リンパ腫の臨床と病理. 臨眼 47 : 1057—1062, 1993.
- 12) Wilson DJ, Brazier R, Rosenbaum JT: Intraocular lymphoma: Immunopathologic analysis of vitreous biopsy specimens. Arch Ophthalmol 110 : 1455—1458, 1992.
- 13) 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.
- 14) 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