

## 眼病変に methotrexate 硝子体内注入が著効したが 早期に中枢神経へ進展した原発性眼内リンパ腫

渡邊 健<sup>1</sup>, 新井 文子<sup>1</sup>, 高瀬 博<sup>2</sup>, 高橋 任美<sup>2</sup>,  
岩永 洋一<sup>2,3</sup>, 菅本 良治<sup>2</sup>, 杉田 直<sup>2</sup>, 望月 學<sup>2</sup>,  
三浦 修<sup>1</sup>

症例は 57 歳男性。霧視出現後約 5 か月で当院を紹介された。右硝子体混濁と網膜の増殖性病変を認め、硝子体液細胞診は Class II であったが IgH 再構成と IL-10/IL-6 比の高値を認め全身検索で他部位に病変は認めず原発性眼内リンパ腫 (PIOL) と診断した。硝子体への Methotrexate (MTX) 局所注入療法 (局注) が著効した。治療開始 2 か月後、左眼に病変が出現、硝子体液細胞診で Class V の大型異型リンパ球を認めた。左眼病変も MTX 局注で軽快した。しかし 2 か月後、眼病変出現から 10 か月後、左前頭葉腫瘍が出現、生検で diffuse large B-cell lymphoma と診断、MTX 大量療法を施行したが進行し全経過約 1 年 8 か月で死亡した。PIOL の病理診断は困難であるが本例は比較的早期に診断し得、MTX 局注が眼病変に著効した。しかし局注のみでは不十分と考えられ今後適切な治療法の開発が必須である。(臨床血液 50 (3) : 182~186, 2009)

Key words : Primary intraocular lymphoma, Intraocular methotrexate injection, IL-10/IL-6 ratio, IgH rearrangement

### 緒 言

原発性眼内リンパ腫 (primary intraocular lymphoma, 以下 PIOL) は硝子体、網脈絡膜に発症する悪性リンパ腫である。病理診断が困難で、60~80%の患者が中枢神経へ病変が進展<sup>1)</sup>、生存中央値は 12 から 20 か月と予後不良である<sup>2)</sup>。我々は硝子体液中の細胞診に先行して IL-10/IL-6 濃度比の上昇、polymerase chain reaction (PCR) 法による免疫グロブリン重鎖 (IgH) 遺伝子の再構成から、症状出現後 6 か月で PIOL と診断しえた症例を経験した。硝子体への Methotrexate (MTX) 局所注入療法 (局注) が著効したが、治療開始後 4 か月、眼症状出現後 10 か月で中枢神経に病変が進展した。以上の経過を報告し、本疾患の診断治療上の問題点について考察する。

### 症 例

症 例 : 57 歳, 男性。

主 訴 : 霧視。

既往歴, 家族歴 : 特記すべき事なし。

現病歴 : 右眼の霧視出現後 4 か月で近医を受診しぶどう膜炎と診断された。Betamethasone, levofloxacin 点眼を開始したが眼底所見が増悪した。1 か月後当院眼科を紹介され精査のため受診した。受診時の右眼底所見を図 1 に示す。硝子体混濁と網膜の滲出斑および増殖性病変を認め、サルコイドーシスを考え prednisolone 40 mg/日の経口投与を 1 か月間行ったが無効であった。眼底の滲出斑が増悪したため、ステロイド抵抗性のぶどう膜炎として悪性リンパ腫を疑い、生検目的の硝子体切除術をおこなう為に当院眼科に入院した。

眼科入院時所見 : 右眼硝子体切除によって硝子体液を採取し検査を施行したところ細胞診は Class II であったが IL-10 は 24,080 pg/ml, IL-6 は 11,298 pg/ml と IL-10 優位のサイトカインの著明な上昇を認め IL-10/IL-6 比は約 2 (>1) であった。眼内リンパ腫を強く疑い、硝子体液から抽出した DNA に対し PCR 法で IgH の VDJ gene の再構成の有無を検討したところ、図 2A に示すように免疫グロブリン重鎖の遺伝子再構成を認めた。Primer および PCR 条件は Chhanabhai ら<sup>3)</sup>の報告に従った。骨髄、髄液検査、脳核磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging, 以下 MRI) では異常所見はなく HIV 抗体は陰性であった。

受付 : 2008 年 6 月 3 日

受理 : 2009 年 1 月 8 日

<sup>1</sup> 東京医科歯科大学医学部血液内科

<sup>2</sup> 東京医科歯科大学医学部眼科

<sup>3</sup> 東京都保健医療公社東部地域病院眼科

図3に眼科入院後経過を示す。以上の結果から PIOL と診断，病変が急速に進行し黄斑部に接近し失明の危険があったため MTX 400  $\mu\text{g}$  の硝子体局注を3回行ったところ眼底所見は軽快し IL-10 は感度未満，IL-6 は 159  $\text{pg/ml}$  と著しく低下し視力も改善した。その後左眼にも硝子体混濁が出現し右眼治療後約2か月後左眼硝子体切除を施行，硝子体液細胞診にて大型異型リンパ球を認め Class V を得た (図2B)。IL-10, IL-6 は 43,479  $\text{pg/ml}$ ,

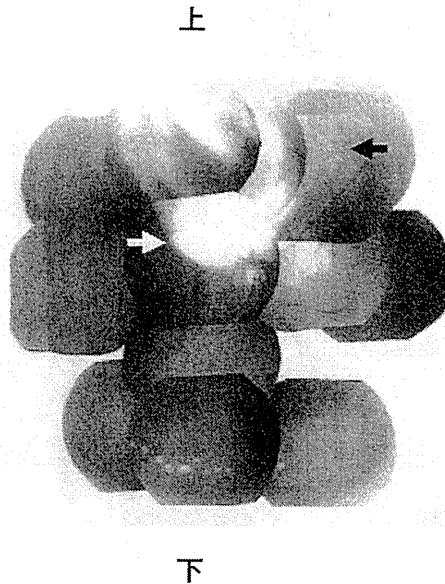


図1 受診時右眼底所見  
硝子体混濁による眼底血管の不明瞭化を認めた。網膜に滲出斑(黒矢印)，および網膜下増殖性病変(白矢印)を認めた。

1,245  $\text{pg/ml}$  で，両者の比は 35 であった。MTX 局注を3回行い視力は軽快，約2か月後に眼病変も改善をみた。しかし全身化学療法を予定し，治療前評価のために行った MRI にて左前頭葉に enhanced tumor を認めた (図4A)。開頭生検を施行したところ大型の異型リンパ球のびまん性の浸潤を認め，それらは CD20 陽性であった (図4B, C)。以上から Diffuse large B cell lymphoma と診断し血液内科に転科，MTX, vincristine (VCR), procarbazine (PCZ) による全身化学療法 (MTX 3,500  $\text{mg/m}^2$  : day 1, 15, VCR 1.4  $\text{mg/m}^2$  : day 1, 15, PCZ 100  $\text{mg/m}^2$  : day 1-7) を3コース施行，MRI にて寛解を確認した。患者の希望で退院，経過観察としていたところ，その約2か月後に左前頭葉に再発を認めた。眼内に再発は認めなかった。全脳照射を施行したが腫瘍の消失にはいたらず照射終了後2か月，全経過約1年8か月で死亡した。

### 考 察

PIOL の発症頻度は非ホジキンリンパ腫の1%と非常にまれである<sup>4)</sup>。典型的な症状は無痛性視力低下，視野中の浮遊物で，眼所見は硝子体混濁を伴う後部ぶどう膜炎を呈する<sup>5)</sup>。

上記の症状から PIOL を疑った場合，診断は硝子体切除術により採取された硝子体液の細胞診で行われるが，その陽性率は低い。Chan らは硝子体細胞診を施行した54例中，病理診断しえた例は31例 (57%) にとどまっていたと報告している<sup>6)</sup>。当院眼科で PIOL と診断された5例のうち，細胞診陽性例は本例のみであった<sup>9)</sup>。十分な検体量が得られないこと，多くがステロイドの先行投与を受けているため細胞の変性が強いことが原因と思われる

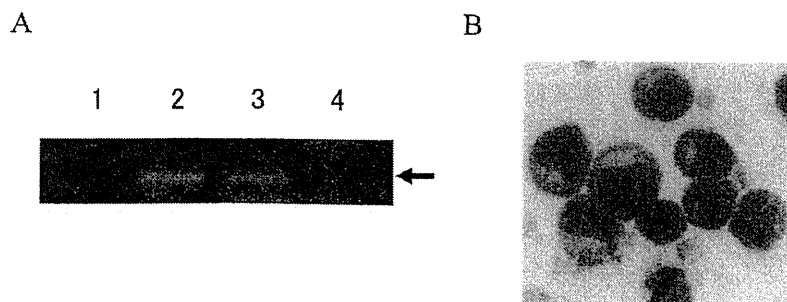


図2 A) 右硝子体液 PCR 検査  
単クローン性免疫グロブリン重鎖再構成を認めた。  
Lane 1: 陰性コントロール  
Lane 2: 陽性コントロール (Raji 細胞)  
Lane 3: 本症例  
Lane 4: 非腫瘍性ぶどう膜炎症例  
B) 左硝子体液細胞診  
大型の異型リンパ球を認めた。(May-Giemsa 染色,  $\times 600$ )

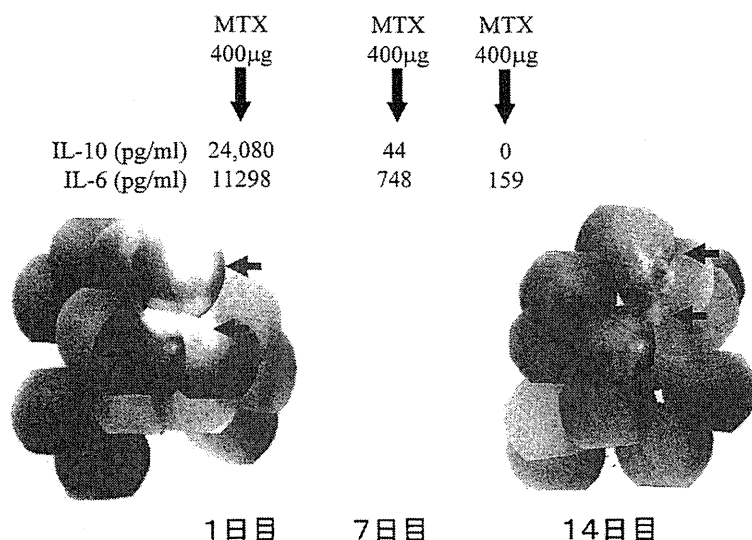


図3 眼科入院後の右眼病変臨床経過  
写真は methotrexate 硝子体局所注入前後の眼底所見を示す。注入前後で、硝子体混濁が著明に改善し血管が明瞭に観察されるようになった。増殖性病変(矢印)も著明に改善した。

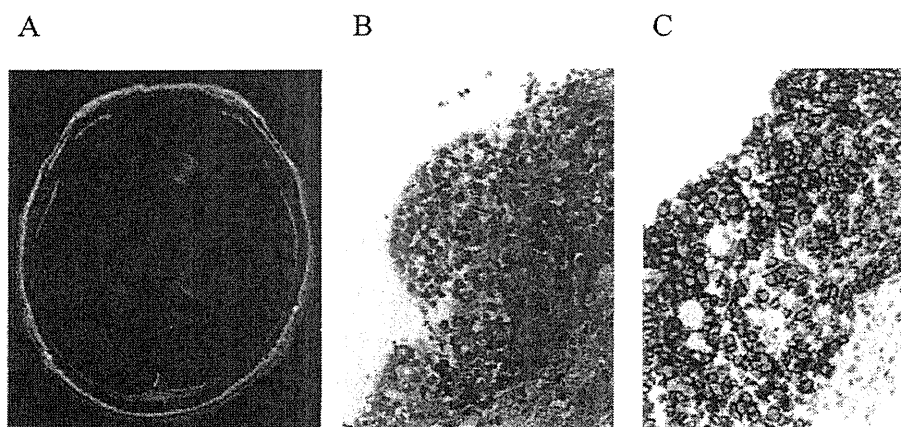


図4 左前頭葉病変  
A) Gadolinium 造影 T1 強調核磁気共鳴画像  
B) および C) 左前頭葉腫瘍病理所見 (B: Hematoxylin-Eosin 染色,  $\times 400$ , C: CD20 免疫染色,  $\times 400$ )

る<sup>6)</sup>。本例も当院初診時の右眼の結果は Class II であった。近年硝子体液中のサイトカイン IL-10/IL-6 比 (1.0 以上)<sup>7)</sup> や、フローサイトメトリー<sup>8)</sup>、PCR 法による免疫グロブリン重鎖 (IgH) 遺伝子の再構成によるクロナリティーの検索<sup>9)</sup> が早期診断のため有用であると報告されている。本症例でもフローサイトメトリーは提出できなかったが、細胞診陰性であった右眼において IL-10/IL-6 比 1.0 以上、IgH 再構成が確認でき、それに基づき治療を開始し、眼所見の改善をみた。以上から PIOL の診断は細胞診を基本に、フローサイトメトリー、PCR 法によ

る IgH の再構成、IL-10/IL-6 の比から総合的に診断すべきと思われる。診断率の向上は予後の改善にもつながると考えられ、そのためには以上の因子を組み込んだ診断基準の設定も必要と思われる。

PIOL はまれな疾患であることから至適治療法は確立されていない。眼局所療法は眼病変への効果が迅速で確実である。従来放射線治療が多く行われていたが、有害事象が多く再発時に再施行できないという問題点があった<sup>6)</sup>。近年行われるようになった MTX 局注は重大な有害事象が無く、くり返し投与が可能であることに加え、施

行例全例で有効であったとの報告<sup>9-11)</sup>をみる。本例は進行した視力障害に対して MTX 局注を行い著明な改善を見た。しかし、MTX 局注後の経過として de SMET らの報告ではほとんどの例が<sup>10)</sup>、当院での結果では 7 例中 4 例（未発表データ）が、眼病変の寛解にもかかわらず CNS リンパ腫へ進展している。本例も MTX 局注により眼病変が改善した 2 か月後、CNS へ病変の進展をみた。以上からこれら局所療法のみでは PIOL の治療は不十分と思われる。

眼は発生学的に CNS の一部と考えられることから PIOL は CNS リンパ腫の一亜型として治療されることも多い。しかし、全身化学療法は眼病変に対し必ずしも有効ではない。Batchelor ら<sup>12)</sup>は 9 例の眼内リンパ腫症例（眼内限局 1 例、CNS 病変を伴うもの 8 例）に対し、大量 MTX 療法（MTX 8 g/m<sup>2</sup> を 28 日ごと、11 回投与）を行い、眼病変と CNS 病変への効果を検討、CNS 病変は保有する 7 例全例で寛解を得た。しかし眼病変に対しては 9 例中 2 例は無効で、効果を認めた 7 例中 3 例も眼内に再発した。以上から PIOL に対する治療として局所療法のみならず、全身化学療法も単独では不十分であると考え。本例のように早期に CNS リンパ腫への進展を見る例もあることから、今後は同時併用も含めた両者を組み合わせた治療の検討が必要と考える。

#### 文 献

- 1) Chan CC. Molecular pathology of primary intraocular lymphoma. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2003; **101**: 275-292.
- 2) Coupland SE, Heimann H, Bechrakis NE. Primary intraocular lymphoma: a review of the clinical, histopathological and molecular biological features. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004; **242**: 901-913.
- 3) Chhanabhai M, Adomat SA, Gascoyne RD, Horsman DE. Clinical utility of heteroduplex analysis of TCR gamma gene rearrangements in the diagnosis of T-cell lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol.* 1997; **108**: 295-301.
- 4) Bardenstein DS. Intraocular lymphoma. *Cancer Control.* 1998; **5**: 317-325.
- 5) \*新井文子, 三浦修, 望月學, ほか. 当院における眼内原発悪性リンパ腫臨床像の後方視的解析. *臨血.* 2007; **48**: 259.
- 6) Choi JY, Kafkala C, Foster CS. Primary intraocular lymphoma: a review. *Semin Ophthalmol.* 2006; **21**: 125-133.
- 7) 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.* 1997; **115**: 1157-1160.
- 8) Zaldivar RA, Martin DF, Holden JT, Grossniklaus HE. Primary intraocular lymphoma: clinical, cytologic, and flow cytometric analysis. *Ophthalmology.* 2004; **111**: 1762-1767.
- 9) Frenkel S, Hendler K, Siegal T, Shalom E, Pe'er J. Intravitreal methotrexate for treating vitreoretinal lymphoma: 10 years of experience. *Br J Ophthalmol.* 2008; **92**: 383-388.
- 10) de Smet MD. Management of non Hodgkin's intraocular lymphoma with intravitreal methotrexate. *Bull Soc Belge Ophthalmol.* 2001; 91-95.
- 11) Smith JR, Rosenbaum JT, Wilson DJ, et al. Role of intravitreal methotrexate in the management of primary central nervous system lymphoma with ocular involvement. *Ophthalmology.* 2002; **109**: 1709-1716.
- 12) Batchelor TT, Kolak G, Ciordia R, Foster CS, Henson JW. High-dose methotrexate for intraocular lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2003; **9**: 711-715.

