眼窩内悪性リンパ腫の2例

首藤 純・分藤 準一・堀 文彦

Two Cases of Primary Orbital Lymphoma

Jun Shuto, Junichi Bundo and Fumihiko Hori

(Oita Prefectural Hospital)

We report the successful treatment of two patients with primary orbital non-Hodgkin's lymphoma by radiotherapy followed by surgical resection. The chief complaint of both patients was orbital swelling. One patient, a 66-year-old female, had stage IA disease (Ann Arbor staging system), and the other was an 85-year-old female with stage IVA disease. The pathological diagnosis of the stage IA patient was follicular lymphoma (new WHO classification: mainly diffuse, grade 3) and that of the stage IVA patient was diffuse large B-cell lymphoma (new WHO classification). Lymphoma cells in both patients showed a B-cell phenotype. We recommended chemo-radiotherapy treatment to the stage IVA patient, but she and her family rejected this opinion because of her advanced age. We obtained good results by administering a total dose of 34 Gy in 17 daily fractions to each patient, with lead eye shield protection. We consider that the patients received identical total doses of radiotherapy. We were concerned that cataracts or other radiation side effects would occur, but none has appeared during 1 year of follow-up care. Carefully planned radiotherapy accompanied by ocular shielding appears to be safe and effective for orbital lymphoma.

Key words : malignant lymphoma, primary orbital lymphoma, radiotherapy

緒 言

悪性リンパ腫は、リンパ球系悪性腫瘍の一型であり、腫瘍細胞が腫瘍を形成しながら増殖する特徴を有し¹⁾、頭頸部領域においてもまれな疾患ではない。しかし、眼窩内に原発する症例は少なく²⁾、診断から治療までの全過程において、生命予後はいうに及ばず、視機能への影響が患者の QOL (quality of life) において重要な問題となる。よって、他の部位の悪性リンパ腫に比べ、その治療の選択にはより慎重にならざるを得ない。今回われわれは、眼窩内原発悪性リンパ腫の2症例を経験したのでその詳細につき報告する。

症 例

症例1 : 66歳、女性。

主訴 : 左内眼角腫脹。

既往歴、家族歴 : 特記事項なし。

現病歴 : 平成12年7月より左流涙を自覚していた。翌年6月頃より内眼角腫脹が徐々に増大。眼部痛も伴うため、近医眼科を受診。同月当院眼科を紹介され、さらに眼窩内腫瘍の診断にて当科紹介となった。経過中、発熱、盗汗、体重減少は認めなかった。

初診時現症 : 左内眼角皮下に径約10 mmの境界不明瞭、弾性硬な腫瘍を触知し、上下眼瞼縁に発赤を認めた(図1)。その他、耳鼻咽喉科領域に特記すべき所見はなかった。腹部肝脾腫なく、また本人は不定期に複視を自覚するも、視野検査では異常を認めなかった。

眼窩CT (computed tomography) : 左眼窩内側に造影効果を伴う径25 × 15 mm大の腫瘍影を認めた(図2)。

Gaシンチグラム : 左眼窩内側下方に高集積部位を認めたが、その他全身には異常な集積は認めなかった。

図 1 症例 1. 初診時所見

左内眼角皮下に径約 10 mm の境界不明瞭, 弾性硬な腫瘍を触知し, 上下眼瞼縁に発赤を認めた。

図 2 症例 1. 眼窩 CT 所見

左眼窩内側に造影効果を伴う径 25 × 15 mm 大の腫瘍影を認めた。

血液学的検査：生化学検査においてアルカリフォスファターゼが 258 (80 ~ 240) IU/l と軽度上昇しているほかは, 末梢血・生化学検査に特記すべき所見を認めなかった。また, 可溶性 IL-2 レセプターは 354 (145 ~ 519) U/ml と正常範囲内であった。

診断：平成 13 年 7 月 30 日当科入院。確定診断を兼ね, 8 月 1 日全身麻酔下で左眼窩内腫瘍摘出術を施行した。手術はキリアンの皮切線に準じた切開を行い, 鼻涙管とともに腫瘍を摘出した。腫瘍は眼窩骨膜のなかにびまん性に存在していた。術中術後の経過は良好であった。

図 3 症例 1. 病理組織所見 (HE 染色, ×1000)

一部核に切れ込みを有する比較的大型の異型リンパ球が増殖している。

病理診断：HE 染色では, 異型リンパ球が一部周囲脂肪組織や横紋筋間に浸潤性に増殖し, 広汎に広がった部分も認められた。さらに, 一部核に切れ込みを有する比較的大型の異型リンパ球が, 濾胞を形成し増殖していた (図 3)。

免疫染色においては, L26, CD79a, bcl-2 に陽性, CD10, 免疫グロブリン軽鎖 κ で一部陽性, CD-5, UCHL-1, MT-1, 免疫グロブリン軽鎖 λ に陰性を示した。

以上の結果より, 濾胞性リンパ腫, grade 3 (新 WHO 分類³⁾) と診断された。

病期分類：悪性リンパ腫との診断確定後, 骨髓穿刺検査, 骨髓染色体検査, 全身 CT 検査などを行うも異常を認めず, アン・アーバー病期分類 Stage IA と診断した。

治療：節外性のリンパ腫であり, 病理診断からも放射線感受性があることが予想されたため, 術後放射線療法を施行した。当院血液内科, 眼科, 放射線科とも相談の上, 眼球への遮蔽を行った上で, 左眼窩内側を中心に 34 Gy の照射を行った。線量の決定においては, 照射部位が顔面であり, また遮蔽を行っても眼球への放射線の影響が懸念され, さらに本人の希望もあり放射線性皮膚火傷を最小限にとどめることを考慮した。なお, 局所病変のみであったため, 化学療法は併用しなかった。放射線治療後の眼窩 CT, Ga シンチグラムにても眼窩内の病変は消失し, 完全寛解にて同年 10 月 4 日退院。治療終了後 1 年 4 ヶ月を経過した現在も, 当科ならびに血液内科外来にて経過観察中であるが, 完全寛解状態を維持して

図4 症例2. 初診時所見

左内眼角皮下に径 20 mm の境界不明瞭、弾性硬な腫瘤を触知し、眼瞼結膜に発赤と腫脹を認めた。

図5 症例2. 眼窩 CT 所見

左眼窩内側から下方に比較的均一に造影効果を伴う径 25 × 20 mm 大の腫瘤影を認めた。

おり、放射線治療後合併症も認めていない。

症例2: 85歳, 女性。

主訴: 左内眼角腫脹, 左流涙。

既往歴, 家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 平成 13 年 5 月より左流涙を自覚していた。徐々に内眼角腫脹を自覚, 複視も伴うため, 近医眼科受診。同年 6 月当院眼科を紹介され, 眼窩内腫瘍の疑いで同月当科で紹介となった。発熱, 盗汗, 体重減少は認めなかった。

初診時現症: 左内眼角皮下に径 20 mm の境界不明瞭, 弾性硬な腫瘤を触知し, 眼瞼結膜に発赤と腫脹を認めた。

図6 症例2. 病理組織所見 (HE 染色, ×1000)

異型を有するやや大型のリンパ球がびまん性に増殖している。

(図4)。その他, 耳鼻咽喉科領域には異常を認めなかった。

眼窩 CT: 左眼窩内側から下方に径 25 × 20 mm 大の比較的均一に造影される腫瘤を認めた (図5)。

Ga シンチグラム: 左眼窩内側部に高集積部位を認めたが, その他全身には異常な集積を認めなかった。

血液学的検査: 生化学検査においてアルカリフォスファターゼが 258 (80 ~ 240) IU/l と軽度上昇しているほかには, 末梢血・生化学検査は特記すべき所見を認めなかった。また, 可溶性 IL-2 レセプターは 560 (145 ~ 519) U/ml と上昇していた。

診断: 平成 13 年 9 月 3 日入院。確定診断を兼ね, 9 月 7 日全身麻酔下に左眼窩内腫瘍摘出術を施行した。手術は症例 1 と同様にキリアンの皮切線に準じて行い, 鼻涙管とともに腫瘤を摘出した。腫瘤は眼窩骨膜のなかにびまん性に存在した。術中術後の経過は良好であった。

病理診断: HE 染色では, 一部に正常のリンパ組織の構築がうかがえるものの, 異型リンパ球が浸潤する部分は正常構造が消失していた。また, 異型を有するやや大型のリンパ球がびまん性に増殖していた (図6)。

免疫染色では, CD79a, L26, bcl-2 に陽性, MT-1, UCHL-1, CD5, CD10, 免疫グロブリン軽鎖 κ , λ に陰性を呈した。

以上の結果より, びまん性大細胞リンパ腫 (新 WHO 分類³⁾) と診断した。

病期分類: 術後, 骨髓穿刺検査を行ったところ, リンパ腫細胞の浸潤を認め, 骨髓染色体検査では 46, XX, t (3;22) (q27;q11) の染色体異常を認めた。しかしなが

ら, 全身 CT 検査では異常所見を認めなかった. 以上から, アン・アーバー病期分類 Stage IVA と診断した.

治療: 病期分類より放射線療法ならびに化学療法が有効と考え, インフォームドコンセントを行ったところ, 高齢者であることから化学療法に対する理解を得られず, 放射線療法のみを行うこととなった. 眼球への遮蔽を行った上で, 左眼窩内側を中心に 34 Gy の照射を行った. 放射線治療後の眼窩 CT では, 眼窩内の病変は消失し, 同年 10 月 31 日退院となった. 治療終了後 1 年 3 ヶ月を経た現在, 当科および血液内科外来にて経過観察中であるが, 再発は認めず, 全身状態も良好であり, 放射線治療による合併症も認めていない.

考 察

眼部には偽腫瘍, 血管腫, 涙腺多形腺腫など多種の腫瘍が発生しうるが, 眼部腫瘍の頻度はきわめて少なく, わが国においては外来新患総数当たり 0.01 ~ 1.47% といわれ⁴⁾, なかでも眼窩原発の悪性リンパ腫はきわめてまれであるとされる⁵⁾. また, 節外性の非ホジキンリンパ腫 (NHL; non-Hodgkin's lymphoma) のうち眼窩内に病変が及ぶものは約 5% 以内とされ⁶⁾, さらに眼窩原発の頻度は 2% であると報告されている⁷⁾. 性比に関してはやや男性に多いとの報告もあるが⁷⁾, 今回の 2 症例はいずれも女性であった. 症状は, 腫瘍の発生部位によって異なり, 眼窩に発生した場合の自覚症状としては, 眼瞼腫脹, 腫瘍触知が多く, 2 症例とも同様の症状を示している. その他には, 眼瞼下垂, 複視, 眼球運動障害, 頭痛, 視力低下などがある⁸⁾⁹⁾.

治療に関しては, 悪性リンパ腫を全身疾患としてとらえた場合, 化学療法を第 1 選択とすべきである. しかし, 低悪性度で, 局所以外に病変がないことが確定されれば, 30 ~ 45 Gy の放射線照射が推奨されている¹⁰⁾¹¹⁾. 症例 1 においては, 病変が局限していること, 症例 2 においては化学療法を第 1 選択とすべきであったが, インフォームドコンセントの結果放射線治療のみを選択した. いずれの場合においても, 放射線照射が眼部に及ぶことによる, 眼球機能ならびに視力の障害が, 患者の QOL を維持する上で重要な問題であり, 他の領域の悪性リンパ腫に比べ, 照射方法にはより慎重にならざるを得ない. すなわち, 局所の放射線照射による合併症の一つとして白内障が問題となり, 眼部を保護しない場合には, Cliff ら¹⁰⁾ は 1 ~ 10 年の観察で 20 例中の 7 例 (35%) に, 白

内障を認めたと報告しており, Henk ら¹²⁾ は 8 年間の観察において 57% に白内障を, 38% に視力障害を生じたとしている. 一方, 眼部を保護した場合, Melanie ら¹¹⁾ は 25 例中 2 例 (8%) に, Esik ら¹³⁾ は 10 例の観察において眼合併症は皆無であったと報告しており, 眼部遮蔽により白内障を高率に予防できると述べている. その他の合併症として, ドライアイや黄斑浮腫が挙げられるが, その頻度は 10% 以下との報告¹¹⁾¹³⁾ がある. 本 2 症例においても, 血液内科, 放射線科, 眼科ならびに耳鼻科医がチームを組み, インフォームドコンセントをはかった上で治療を行った. 特に眼球に対しては, 固定マスクに併用し鉛板を用いた遮蔽を行ったことにより, 治療後 1 年を経過した現在でも放射線治療による合併症を認めていない.

一般に悪性リンパ腫の予後を左右するのは, その組織型と病期であるといわれる. 一方, 眼窩原発の悪性リンパ腫は, 節外性でびまん性小細胞型, B 細胞性が多く, 病期も, Stage I や II が多いため, 予後が比較的良好であるとの報告が多い⁷⁾¹⁴⁾. その要因として, 高村⁷⁾ は, 眼窩には眼球および眼瞼結膜下や涙腺以外にリンパ組織を認めず, 眼窩に発生する悪性リンパ腫の多くが節外性であり, 組織学的に低悪性度の悪性リンパ腫が多く, 比較的早期に眼球突出, 眼瞼腫瘍などの自覚症状が出現しやすいことを挙げている. Esik ら¹³⁾ は, Stage I で完全寛解に到達した症例の 10 年生存率は, 放射線療法群, 外科的切除のみの群, 化学療法群のいずれにおいても 100% と報告している. 中田ら¹⁵⁾ は進行例も含めると 10 年生存率は約 70% であるとの報告しており, Char ら¹⁶⁾ の 4 年間の観察期間では 20 例中 11 例が死亡したとの報告もある. 今回, 症例 1 は Stage I であり, これらの報告を考慮すると, 予後は比較的良好であることが期待される. 症例 2 では Stage IV であったにもかかわらず, 高齢かつ軽度痴呆であることを理由に化学療法に対する家族の同意が得られず, 放射線療法のみしか行えなかったため, 予後不良も予想される. 今後の経過観察には十分な注意が必要である.

また, 症例 2 はびまん性大細胞リンパ腫であり, この組織型は非ホジキンリンパ腫のなかで最も頻度が高く, またその 30% に 3q27 染色体転座が認められることが知られている¹⁷⁾¹⁸⁾. 症例 2 においても染色体検査で 46, XX, t (3;22) (q27;q11) の染色体異常を認めているが, この染色体異常とリンパ腫の発生機構の関連は解明されてい

ない¹⁹⁾。この染色体異常を伴った場合、節外病変が多く、骨髄浸潤が少ないため予後良好とする報告²⁰⁾もある一方、転座相手により必ずしもそうでないとする報告²¹⁾もある。症例2では、骨髄浸潤がみられており、やはり十分な経過観察が必要であると考えられた。

結 語

眼窩における悪性リンパ腫は、耳鼻咽喉科、眼科、そして血液内科との境界領域であるだけに、従来の縦割りの医療にこだわらず、他科との連携を深めて、疾患へのアプローチを図る必要があることを再認識した。

参考文献

- 1) 厨信一郎：悪性リンパ腫の検査の進め方と治療。臨床検査 40 : 279 ~ 284, 1996.
- 2) 雨宮次生：眼部腫瘍。日本医事新報 3657 : 26 ~ 29, 1994.
- 3) Jaffe ES : Hematopathology; integration of morphologic features and biologic markers for diagnosis. Mod Pathol 12 : 109 ~ 115, 1999.
- 4) 雨宮次生：眼の腫瘍性疾患。眼科 Mook 19 (箕田健生編)。179 頁，金原出版，東京，1997.
- 5) 田中博文，廣田雄一，大島禎二，他：眼窩原発の悪性リンパ腫の4症例。癌の臨床 44 : 475 ~ 479, 1998.
- 6) Lazzarino M, Morra E, Rosso R, et al. : Clinicopathologic and immunologic characteristics of non-Hodgkin's lymphoma presenting in the orbit; a report of eight cases. Cancer 55 : 1907 ~ 1912, 1985.
- 7) 高村 浩：眼科領域と他科領域の悪性リンパ腫に対する臨床的および病理組織学的比較検討。日眼会誌 98 : 695 ~ 703, 1998.
- 8) Whitcup SM, de Smet MD, Rubin BI, et al. : Intraocular lymphoma; clinical and histopathologic diagnosis. Ophthalmology 100 : 1399 ~ 1406, 1993.
- 9) Peterson K, Gordon KB, Heinemann MH, et al. : The clinical spectrum of ocular lymphoma. Cancer 72 : 843 ~ 849, 1993.
- 10) Cliff KS, Hsiu-san L, Morton S, et al. : Radiation therapy for primary orbital lymphoma. Int J Radiat Oncol 31 : 929 ~ 934, 1995.
- 11) Melanie C and Sarah S : Radiotherapy is successful treatment for orbital lymphoma. Int J Radiat Oncol 26 : 59 ~ 66, 1993.
- 12) Henk JM, Whitelocke RAF, Warrington AP, et al. : Radiation-dose to the lens and cataract formation. Int J Radiat Oncol 25 : 815 ~ 820, 1993.
- 13) Esik O, Ikeda H, Mukai K, et al. : A retrospective analysis of different modalities for treatment of primary orbital non-Hodgkin's lymphomas. Radiother Oncol 38 : 13 ~ 18, 1996.
- 14) Bashir R, Freedman A, Harris N, et al. : Immunophenotypic profile of CNS lymphoma; a review eighteen cases. J Neurooncol 7 : 249 ~ 254, 1989.
- 15) 中田匡信，松野吉宏，勝俣範之，他：眼科領域に浸潤した悪性リンパ腫の REAL 分類に基づく検討。Int National J Hematol 65 : 158, 1997.
- 16) Char DH, Ljung BM, Miller T, et al. : Primary intraocular lymphoma (ocular reticulum cell sarcoma) diagnosis and management. Ophthalmology 95 : 625 ~ 630, 1988.
- 17) Ohno H and Fukuhara S : Significance of rearrangement of the BCL6 gene in B-cell lymphoid neoplasms. Leuk Lymphoma 27 : 53 ~ 63, 1997.
- 18) Oshima A, Miura I, Hashimoto K, et al. : Rearrangement of the BCL6 gene and chromosome aberrations affecting 3q27 in 54 patients with non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma 27 : 329 ~ 334, 1997.
- 19) 三浦偉久男：悪性リンパ腫の染色体異常。血液・腫瘍科 44 : 68 ~ 74, 2002.
- 20) Offit K, Coco F, Louie DC, et al. : Rearrangement of the bcl-6 gene as a prognostic marker in diffuse large cell lymphoma. N Engl J Med 331 : 74 ~ 80, 1994.
- 21) Akasaka T, Ueda C, Kurata M, et al. : Nonimmunoglobulin (non-Ig)/BCL6 gene fusion in diffuse large B-cell lymphoma results in worse prognosis than Ig/BCL6. Blood 96 : 2907 ~ 2909, 2000.

原稿受付：平成14年11月28日

原稿採択：平成15年2月5日

別刷請求先：首藤 純

〒870-8511 大分市豊饒476

大分県立病院耳鼻咽喉科