

CASE18-2015:

A 41-Year-Old-Woman with Decreased Vision in the Left Eye and Diplopia

41歳の女性が左眼の霞と複視で入院となりました

入院 7 週前、夏の終わりごろより中等度の左前頭部痛が出現し数時間で消失しました。次の日の朝起きると左顔面の脛の下部から口にかけて、また鼻から耳にかけての感覚が低下していました。彼女は他病院の救急部門を受診しました。頭部 CT では出血、占拠性病変、その他、臨床的異常所見を示す像は認めませんでした。入院せず帰宅の方針となりましたが、その後 2 週間顔面中央のしびれは軽快せず、彼女の初期診療行った神経科医、歯科医はどんな異常所見も認めることができませんでした。

症状の発生から 2 週間後（入院 5 週間前）、しびれはなくなりましたが、左の上眼瞼下垂が出現し、複視も出現しました。彼女は別の病院で頭頸部の CT 及び CT アンギオグラフィーを撮影しました。篩骨洞、左蝶形骨洞の粘膜の肥厚を認め、両側の蝶形骨洞に空気～液体のレベルの信号を認めました。CBC、白血球分画、metabolic panel は正常で妊娠反応は陰性でした。広域抗生物質が 2 週間コースで開始されました。数日後頭部のガドリニウム造影 MRI を施行しましたが、副鼻腔炎以外の異常所見は認めませんでした。視力は両目とも 2.0 で眼科医の診療によって複視の治療のため眼帯をすることになりました。

腰椎穿刺により得られた髄液検査では異常はありませんでした。

入院の 2 週間前より左側の眼窩周囲の痛みが出現し、この時、圧痛、頭痛、複視は伴いませんでした。1 週間後左眼に複視が再度出現し異常な視力低下を伴いました。眼振誘発試験は陰性でした。左眼の視力は低下し色覚以上もきたしました。入院の 3 日前に眩暈を伴う嘔気・嘔吐が出現し、彼女は浴室で転ぶほどでした。複視は持続し、左眼の眼窩周囲の痛みは最大の痛みを 10 とし 0~10 で評価すると 5 でした。入院の前日 2 番目（=CT をとった病院？）の病院で MRI が再度施行されました。

MRI では眼窩の頂点からつながる左の蝶形骨洞の前壁から側壁にかけてと左の海面静脈洞の間の軟部組織の異常が見られました。この軟部組織では T2 強調像と造影 T1 強調像の両方で中等度の信号でした。

冠状断の造影 MRI では左側の海面静脈洞とメッケル洞の移行部の異常造影と卵円孔の内部に及ぶ組織の異常造影が見られました。

MRI の結果に基づいて患者はすぐこの病院の救急部門を受診するよう勧められました。

到着次第、彼女はイブプロフェンが眼窩周囲の痛みほとんど効かないと訴えました。

彼女のそれまでの経過には熱、寝汗、胸の痛み、排尿障害、下痢、発疹、筋肉痛及び関節痛はありませんでした。

彼女は、甲状腺機能低下症、慢性副鼻腔炎そしてちりに対するアレルギーをもっていました。また三叉神経領域の帯状疱疹と胸腺線維腫の既往がありました。内服薬はレボチロキシン、アスピリン、ビタミン D を含むカルシウム補助剤と痛みに対してのイブプロフェン

を使用中でした。彼女は薬物に対するアレルギーは知られていませんでした。

彼女は夫と子供たちと暮らしており自宅から通勤していました。

アルコールは機会飲酒で煙草は吸わず違法ドラッグは使用していませんでした。彼女の母方の祖父はリンパ腫にかかっていませんでした。他の家族歴は分かかっていませんでした。

検査の結果、体温は 37.4°C で他のバイタルサインやサチュレーションは正常でした。

眼科の試験では瞳孔は等しく円形で反射があり、左の瞳孔は求心性に障害されていました。

イシハラ・カラー・プレートでの色覚検査は右で正常で左では 0/8 でした。眼圧は右で 1

3 mmHg 左で 11 mmHg でした。細隙灯検査では両方の前房は正常でした。外眼筋運動検査

では右眼では異常はありませんでしたが左眼では内転、下転。上転が制限され外転はできず外転を試みるとわずかに内転が見られました。左の上眼瞼の下垂は明らかで、margin

reflex distance は右で 4.5mm 左で 3.5mm でした。挙筋機能は両眼で 15mm で正常でした。

眼球突出度測定は 92mm のベースから右は 16 mm、左は 18mm 突出していました。顔面

の左上の第五脳神経の第二分岐の分布に応じて少し感覚が減少した部分がありました。眼底検査では視神経は正常で蒼白、浮腫、出血を伴わず両側とも特記すべき所見はありませんでした。視野検査では右眼では正常でしたが、左眼では大きな中心暗点が見られました。周辺視野は正常でした。経鼻的内視鏡検査では鼻甲介の軽度な肥大がみられました。左の中隔の骨の突出と軽度から中等度の中隔の逸脱が見られました。他の耳鼻科学的、神経学的、一般的検査の所見は正常でした。

ヘマトクリット、ヘモグロビン、白血球数、白血球分画、血小板数、赤沈は正常でした。

同様に電解質、カルシウム、マグネシウム、グルコース、CRP、ACE、グロブリン (IgG, IgA, IgM)、腎機能、凝固機能は正常でした。血中及びヒト絨毛ゴナドトロピン検査は陰性でした。抗 Ro 抗体、抗核抗体は陽性、PR3-ANCA、MPO-ANCA、抗 La 抗体、抗 dsDNA 抗体は陰性でした。尿検査ではケトン 1 +、潜血 + を認めました。患者はこれらの検査後入院となりました。

入院 2 日目、腰椎穿刺では 17.5cmH₂O の初圧を認めました。脳脊髄液検査では単核細胞をほとんど認めず、白血球、赤血球も認めませんでした。

グルコース、総蛋白、ACE の濃度は普通で、VLDL のテストも陰性でした。グラム染色で細菌は見られず、電気泳動検査ではオリゴクロナルバンドは陰性でした。細胞学的試験では悪性所見は見られませんでした。胸部 Xp では肺野は透過性良好で縦隔リンパ節腫張は見られませんでした。

入院後 3 日目に CT が施行されました。左の蝶形骨洞の異常な軟部組織と左の眼窩の頂点の異常な軟部組織の間の骨はほとんど損傷されていませんでした。

鑑別診断

スーザン K フライターク博士：

この41歳の女性では数週間続く断続的な神経学的異常が見られました。

報告された発見は

第二脳神経：視力の減弱、色弱、求心性の瞳孔反射障害、視野異常

第三脳神経：眼瞼下垂症、複視、

第五脳神経：頬の感覚低下

第六脳神経：外転障害

を含む幾つかの脳神経の関係を示唆します。

画像研究ではこれらの調査結果が海面静洞と軌道の頂点に局所化されることが示されました。X線撮影描写の慎重な変更はこのケースの診断を確定するのに重要です。副鼻腔の病変は小さく、左の眼窩の頂点の mass は内側直筋と、この部分と隣接した師状の部分巻き込んで存在しています。この浸潤性の mass は海面静脈洞、硬膜、翼突口蓋窩、視神経管に達しています。この患者における複数の穴を通して侵入し眼窩の頂点と周囲の構造に及ぶ mass の鑑別は多いです。しかし最も critical で、迅速に精査されなければならない疾患はムコール病です。

ムコール病

無コール病は多くの場合免疫不全患者に起こる致命的な真菌感染症です。感染した人は血管浸潤、組織破壊の結果、眼窩周囲炎、外眼筋麻痺と著名な視力の低下を呈する可能性があります。ムコール病は鼻または副鼻腔から始まりますが、X線撮影では副鼻腔の病変はほとんど見られません。副鼻腔の病変が見つかった患者には、免疫が正常であると思われる人も含めて前例直ちに鼻腔と副鼻腔の内視鏡検査を施行し壊死した組織がないかを確認しなければなりません。もしムコール病が高い確率で疑われる場合、生検と culture を施行します。そして検査の結果を待たず抗真菌薬を投与します。ムコール病の可能性はこの患者では高くありませんでした。というのは、彼女は免疫不全患者ではなく、内視鏡でも壊死を伴う病変を認めなかったからです。そこで、感染、炎症性疾患、癌を含めた、より広い鑑別疾患を考慮する必要がありました。

感染

眼窩の蜂窩織炎は細菌感染によるものが多く、大抵前頭洞もしくは篩骨洞の炎症が波及したのですが、皮膚の外傷、歯茎の膿瘍や涙嚢炎が原因のこともあります。

眼窩の蜂窩織炎を起こす原因微生物として一般的なものは連鎖球菌やブドウ球菌です。この患者には慢性副鼻腔炎の既往があり、最近の CT では副鼻腔に空気と液体の中間の信号が見られました。病気の進行は遅いかもかもしれません。プレゼンテーションの5週前に投与された経口の抗菌薬により病気の進行は減速した可能性があります。しかし彼女にはまぶたの

浮腫や紅斑、結膜浮腫など外表に現れた炎症所見は見られませんでした。それに加えて、発熱はなく。白血球数、白血球分画も正常で、彼女の臨床経過は急性の細菌、とりわけ海面静脈洞や硬膜への感染として考えるはゆっくりとしたものでした。

稀なケースですが結核や不定形のマイコバクテリアが進行の緩やかな軌道の感染を引き起こすことがあります。彼女は海外への渡航歴がなかったので結核の可能性が高くありませんでしたが、眼窩に結核が感染した患者では鼻腔や副鼻腔からの波及もしくは血行性の広がった結果、頂部に肉芽種を認めることがあります。この患者に結核菌感染の検査を行った記録はありませんでしたが、咳、熱、寝汗など結核を疑わせる全身症状はなく彼女の胸部レントゲン写真も正常でした。

Inflammatory disorders

眼窩の炎症性疾患はよくある病気で原因として考えられるのは、特発性の眼窩炎症、IgG4 関連の眼窩炎症、サルコイドーシス、多発血管炎を伴う肉芽腫症、組織球症増殖性疾患等がある。

これらの疾患の中で最もよくある病気である特発性眼窩炎症は以前は眼窩偽腫瘍として知られており、眼窩の構造

多くの場合眼窩脂肪織へのびまん性浸潤を伴っているが、病名としては涙腺炎、強膜炎、筋炎を含む。患者さんの病気は眼窩先端部の脂肪織だけではなく、内側直筋にも影響を及ぼしていた。この痛みのある状況は目に見える眼窩周囲の炎症をしばしば引き起こし、副鼻腔や硬膜にまで時として進展する。この患者にはこれらの特徴が現れていた。痛みがあるということはしばしば臨床的に診断を容易にするが、痛みがない時は誤診につながる。この患者は病気の経過中ずっと痛みのエピソードがあった。最初の症状は左前頭部痛であった。それから数週間経ってに漸増漸減を繰り返す神経障害、眼窩周囲の痛みが入院前の 2 週間前まで続きました。髄液検査、胸部画像、血液検査の正常な結果がこの診断の助けとなった。

IgG4 関連疾患は特発性眼窩炎症よりも頻度が少ない眼窩炎症性疾患である。IgG4 関連疾患の患者は臨床的にもレントゲン上も特発性眼窩炎症と似たような所見を示すが、IgG4 関連疾患は両側性で他の臓器にも炎症を伴っている。サルコイドーシスは肺、肝臓、脾臓、眼、眼窩にわたってできる肉芽腫性疾患である。眼窩サルコイドーシスはしばしば涙腺にもおこるが、他の眼窩構造にもできたり、この患者にみられたように根尖孔から眼窩周囲にまで広がることもある。しかし涙腺の病変がなかったり、呼吸器症状がなかったり、胸のレントゲン写真が正常であると、このケースのような診断には至りにくい。血管炎を伴う肉芽腫症は副鼻腔、気道、腎臓にわたって壊死性脈管炎を伴う。ぶどう膜炎は眼窩疾患よりよくある疾患で限局的な肉芽腫やびまん性の眼窩変化によって現れるかもしれない。強膜の壊死や破壊性の副鼻腔炎があることでこの病気と似たような疾患とが区別される。この患者にはこれらは存在しなかった。

Cancer

様々な癌がこの患者の眼窩や周囲の構造の障害を引き起こし得る。彼女の症状は多数の脳神経異常に一致した、海綿静脈洞や眼窩尖に局限した神経学的所見

から始まった。当初の神経画像では全く正常にみえ、後の画像でも海綿静脈洞の病変はみられなかった。このことはこれらのプロセスはおそらく海綿静脈洞に端を発したものではないことを示唆している。それ故、鼻咽頭癌、扁平上皮癌、メラノーマのような眼窩浸潤傾向のある洞腫瘍はこの患者さんに対しての診断とはなりにくかった。

腫瘍細胞の浸潤性を考慮すると眼窩腫瘍の浸潤可能な範囲は今回のケースのようにもっと狭い。リンパ腫はよくある浸潤性の眼窩腫瘍で、最も一般的な緩徐進行性の MALT リンパ腫から珍しい活動性の強いものまでである。リンパ腫は眼窩組織に浸潤するかもしれない（一般的には涙腺、外眼筋、または脂肪織に浸潤する）、また、リンパ腫はシステムのプロセスの一部であるかもしれない。B細胞リンパ腫は眼窩に浸潤する最も一般的なタイプのもので片側性で、痛みがなく、緩徐進行性である。X線ではリンパ腫は周囲の組織にはりつくように浸潤性のパターンを示し、この患者と似たようなパターンを示した。しかし、5週間にかけてのかなり早い病気の進行を示し、この診断に疑問符をつけた。

転移性腫瘍は眼窩尖の

最も一般的な大人の転移性腫瘍は、乳房、前立腺、肺、腎、カルチノイド腫瘍を含んだ消化管、メラノーマなどがある。眼窩転移性腫瘍の約 20%はプライマリーの悪性腫瘍がわかっていない。乳がんはびまん性に広がり、筋膜面に沿って広がるのに対して、転移性腫瘍はしばしば進行が早く、痛みを伴い、X線で取り囲まれるように広がる。スキルス乳がんは線維形成、組織の収縮のために眼球陥凹を引き起こすことがある。この患者は乳がんの既往歴はないけれども、レントゲン写真や病気の時間経過は転移性乳がんにも矛盾しないものであった。

視神経症腫瘍はレントゲンで眼窩尖の変化を引き起こしうる。視神経症髄膜腫は髄膜のくも膜層からでき、中年女性に最も好発する。しかし、視神経症は今回のケースでみられたような様々な孔に枝分かれすることはなく、本来の視神経の走行に沿って広がるのが予想された。

眼窩の血管奇形はよくあることで、静脈リンパの奇形は不規則である。

しかしそのような奇形はめったに視神経を圧迫したり孔周囲に入り込むことはない。この障害のタイプは血栓が存在してこれが痛みや突出、特徴的なレントゲン写真につながるようなことがない限り、そのような短期間では進行することはありそうにない。

私はこの患者の診断は最もリンパ腫が疑わしいと信じている。この患者のレ

ントゲン写真はリンパ腫の典型的な画像であり、外側の眼窩周囲の病変がないことや様々な孔に向かつての広がりが少ないことがこの診断に矛盾しないものとなっている。痛みがあり、かなり早い速度で進行するため、私はこの患者のリンパ腫は典型的な MALT リンパ腫よりも進行の早いタイプのものであると疑った。

Dr.Eric :Dr.Yoon,あなたがこの患者を診たときの印象はどうでしたか。

Dr Michal 私たちがこの患者を診た最初の時は浸潤性の真菌感染症、リンパ腫、自己免疫炎症性疾患を最も考えました。

この患者がよくなったことと、易感染者ではないことを考慮すると、私たちは眼窩の浸潤性の真菌感染は否定的と考えました。自己免疫炎症性疾患は痛みや様々な脳神経麻痺を引き起こすが、眼窩の障害はまれなため、私たちはこの患者の診断としては否定的と考えました。この患者は連続した症状を呈し、眼窩、篩骨洞、海綿静脈洞に病変が及んでいたため、わたしたちの導いた診断はリンパ腫でした。さらにいうと、この患者の臨床症状や画像もこの診断に矛盾しないものでした。リンパ腫は典型的には痛みがなく、無痛性の経過をたどります。従って痛みが存在し亜急性の経過をたどるのは異なった診断やより侵襲性の高いタイプのリンパ腫であることを提示しているかもしれない。この患者の診断を立証するために、私たちは副鼻腔手術を行い、生検し術中凍結切片を調べた。

Pathological discussion

生検 左後篩骨洞、蝶形骨洞の生検の結果、副鼻腔の粘膜には線維化の背景の中に密集したリンパ球が浸潤していた。リンパ細胞が大きく、CD20、B細胞抗原の免疫組織化学的染色では陽性であり、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫とわかった。

びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫は形態学的、遺伝子的、免疫表現型のサブグループに分けられた生物学的異種起源の腫瘍で特定の疾患を含んだ腫瘍のグループを代表するものである。多くの場合はびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫と分類される診断基準を満たしていない。さらに、この患者の腫瘍の免疫試験では大細胞型B細胞は胚中心 germinal center 抗原 CD10 と B細胞リンパ腫 6 蛋白 (BCL6) が陽性で、post germinal center 多発性骨髄腫発癌遺伝子 1

(MUM1 インターフェロン制御因子 4 として知られている) が陰性であり、このことからわかることは、リンパ腫は post-germinal center 由来ではなく、germinal center 由来であるということである。多くの腫瘍細胞は抗アポトーシスマーカーである B-cell lymphoma 2 protein(BCL2)が陽性で、腫瘍細胞の 50%が Ki-67 proliferation antigen(増殖抗原)陽性で、腫瘍細胞の 10%が MYC 陽性であった。BCL2 と MYC が両方陰性であることは、MYC と BCL2 が両方陽性の場合と比較して、この腫瘍がびまん性大細胞性 B 細胞リンパ腫の予後改善に関連するサブグループであることを示している。また、腫瘍細胞は CD30 がびまん性に強く陽性であった。CD30 は活性化抗原で EB ウイルスで陰性となる。

CD30 はびまん性大細胞性 B 細胞リンパ腫のほんの 14%しかみられず、CD30 陽性の場合には陰性の場合と比較して 5 年生存率、無増悪生存期間が勝っていたと報告されている。

遺伝子発現の研究では別な正確を示しており、このことは CD30 陽性の場合にはびまん性大細胞性 B 細胞リンパ腫の別個のサブグループとして代表されることを提示している。

Discussion of management

この患者は眼窩を含むびまん性大細胞性 B 細胞リンパ腫 Stage I A であった。この病気の治療を行うにあたって、病変が硬膜内か硬膜外かどうかを決めることや、中枢神経系への治療を考えることは重要である。びまん性大細胞性 B 細胞リンパ腫の患者は、中枢神経系への浸潤を伴うと平均生存期間 6 ヶ月と予後不良である。神経腫瘍学へのコンサルテーションを行い、患者の画像をふりかえったが、わたしたちは中枢神経系に浸潤する直接の証拠をみつけられなかった。しかし、細胞診のための腰椎穿刺、フローサイトメトリー、ポリメラーゼ鎖を使得の IgH 遺伝子再構成などの追加の検査は硬膜内の病変を除外するのに必要であって、これらのテストは全て陰性であった。それ故にこの患者は中枢神経系に再発の高リスクを伴った Stage I A のびまん性大細胞性 B 細胞リンパ腫である。この病気に対する基本的な治療はリツキシマブ、シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ヴィンクリスチン、プレドニゾロン (R-CHOP) を 6 サイクル行うものである。びまん性大細胞性 B 細胞リンパ腫の患者の中枢神経系への再発予防はまだ確率されていない。しかし、髄腔内投与かまたはメトトレキサ

ート全身投与がリンパ腫の中樞神経系への浸潤に対して最も有効である。メトトレキサート全身投与は髄腔内投与に比べて可能性がある。その理由は脳実質のより深いところまで浸透し、より中樞神経系をカバーし、また、R-CHOP と併用することで安全性を備えているためである。この患者のリンパ腫の場所はとても中樞神経系の再発のリスクを高めるものであったため、私たちはこの患者にR-CHOPを6サイクルとメトトレキサート全身投与を15日から21日まで行った。

この患者は6サイクルのR-CHOPに対して完全な反応があった。以前の研究ではCHOPの後の補助放射線療法の施行はごくわずかの効果があるといわれていたが、リツキシマブが化学療法のレジメンに追加されてからは、いくつかの後ろ向き研究でR-CHOPの後に放射線治療を受けたびまん性大細胞性B細胞リンパ腫の患者は放射線治療を受けなかった患者に比べての無病率と全生存率の改善が認められた。この患者は眼窩に局在化した節外リンパ節の病変であったため、私たちは補助放射線療法が必要であると考えた。

陽子線治療は正常組織にさらすのを減らすために選択される。この患者は高容量のメトトレキサートを投与されており、私たちは特に脳に対する暴露限界に注意した。1回30Gyが施行された。そのような治療は骨性眼窩、網膜、視神経、涙腺に対する最小の有害な影響にとどめるべきであり、軟部組織は1回40Gy以下で施行されているのはめったにみたことがない。12Gyより多くの線量での放射線治療は白内障発症につながる可能性がある。それゆえにこの患者は治療後2〜3年で晩期障害を評価すべきである。

考察：眼窩偽腫瘍と眼付属器のリンパ腫について

眼窩偽腫瘍

非特異的な眼窩の炎症(NoneSpecificOcularInflammation)は小児や成人で一般的な問題である。良性の経過を経て変化し失明や眼球運動機能不全などを引き起こす。ウイルスや細菌の感染や、外傷が原因と言われる。

【鑑別診断】

急性の NSOI は眼窩蜂巣炎、眼窩出血、嚢胞破裂、腫瘍、海綿静脈洞瘻などとの鑑別が重要。腫瘍との鑑別は造影 CT が有用。

【治療】

元来、コルチコステロイドを 1mg/kg/day が有用とされていたが副作用も多いため、最近は新たな治療薬としてアザチオプリン、メソトレキサート、レフルノミドや T-cells 阻害薬のシクロスポリンやタクロリムス、アルキル化剤のシクロフォスファミドやクロラムブチルを選択する。低用量の放射線外照射(20Gy)も 50-80%の患者で有効であったとされる。しかし放射線治療は若年者や糖尿病患者では、2次性癌や糖尿病性網膜症のこともあり十分考慮すべきだ。

眼付属器リンパ腫

眼付属器リンパ腫は眼窩腫瘍のなかで最も common。わずかに女性に多い。

眼付属器の腫瘍は大きく分けて 3 グループに分けれる。

① primary ocular adnexal lymphoma(POAL)

結膜、涙腺、涙嚢、眼瞼、眼窩軟部組織、外眼筋から発生。

非ホジキンリンパ腫の 1-5%を占め、節外リンパ腫の 5-15%を占める。

非ホジキンリンパ腫の risk は RA、アスピリン、NSAIDs

② secondary ocular adnexal lymphoma(SOAL)

2次性

③ intraocular lymphoma(たいてい、diffuse large B cell lymphoma)

眼球から発生し、中枢神経リンパ腫に分類される。これは悪性リンパ腫のぶどう膜系、硝子体、網膜、視神経乳頭への浸潤と定義されていて全身性、または脳神経系の疾患はないものとする。最も多い症状はかすみ目(86%)と浮遊物(43%)

【臨床像と画像】

POALは構造物を巻き込んでいるかが重要。初期はたいていは無痛性。

症状：網膜のサーモンパッチ、眼瞼下垂、複視、眼球突出、視野欠損、涙嚢炎、涙腺炎、外眼筋の動き、視力障害など

眼窩エコー、MRIはOALを疑う重要な画像検査。MRIは悪性の評価のgold standard。なければCTで代用。

【診断、組織、発生母地】

確定診断は生検が最も有用。

55-60%がOA-MZL(辺縁層リンパ腫)、19%がFL(濾胞性リンパ腫)、15-20%がDLBCL、MCL。

POALの発生母地別では、眼窩が46-74%、結膜は20-33%(たいていMZL)、涙腺は5-20%

眼瞼に発生したOALは眼窩、結膜よりも進行遅い。

【ステージ】

CBC、骨髄生検、全身CT撮影が基本。追加で脳MRI、脳脊髄液評価やFDG-PETを行う。

OA-MCLの患者は3/4で潜在する疾患があるので、内視鏡で胃腸の検索と末梢血フローサイトメトリーが勧められる。

【病原体や他の微生物との関係】

OALにおける病原体としてはクラミジア感染がある。特にMZLに関わっていて、治療はドキシソルビシンと抗生剤。クラミジア関連の症例では80%がクラミジアを除菌するとリンパ腫は退縮した。クラミジア除菌療法はOA-MZL患者のみ

H.pylory,ヘルペス1,2,アデノ8,HCVも関連性があった。NKリンパ腫、Tリンパ腫ではEBV(+)例あり。いくつかのDLBCLではIgG4関連慢性硬化性涙嚢炎の患者が報告された。

OALはRA、シェーグレン症候群、SLEなどの自己免疫疾患とも関連している。

【治療】

組織形態とステージが最も予後に影響する。

発生場所によっても多少異なるが、4年生存率がOA-MZLで95%、OA-FLで69%、OA-DLBCで50%、OA-PTCL/NK、OA-MCLで0%。結膜のリンパ腫は全身播種の率は低く眼瞼よりは予後がいい。OALの治療選択は外科的切除、放射線治療、化学療法、免疫療法があり、組織形態、ステージ、年齢、PSに依る。外科的切除は結膜と眼窩に限る。中枢神経浸潤予防もすべきである。

【各リンパ腫の特徴と治療】

Therapeutic management of non-Hodgkin lymphomas involving the ocular adnexa

Table 2. Therapeutic management of non-Hodgkin lymphomas involving the ocular adnexa

Therapy	Follicular lymphoma	Diffuse large B-cell lymphoma	Mantle cell lymphoma	Indolent B-cell	Aggressive B-cell	T-cell lymphoma	NK-cell lymphoma
Treatment	RT	R-CT + RT	Frail patients: RT; fit patients, R-CT + HD-ARA-C + ASCT	WAW or local therapy	R-CT ± ASCT	CT ± ASCT	CT ± ASCT
Orbit irradiation	Curative, ^b palliative	Consolidation, palliative	Curative, ^b palliative	Curative, ^b palliative	Consolidation, palliative	Consolidation, palliative	Consolidation, palliative
CNS prophylaxis ^a	No	IT-MTX ± IV HD-MTX	No	No	IT-MTX ± IV HD-MTX	IT-MTX ± IV HD-MTX	IT-MTX ± IV HD-MTX
Relapsed patients	RIT, WAW	ASCT	ASCT or allogeneic	R-CT	ASCT or allogeneic	ASCT or allogeneic	Allogeneic

^aCNS prophylaxis should be delivered according to individual risk.

^bRadiotherapy delivered with curative intent is usually indicated as exclusive treatment.

Abbreviations: ASCT, autologous stem cell transplant; CT, chemotherapy; HD-ARA-C, high-dose cytarabine; IT-MTX, intrathecal methotrexate; IV HD-MTX, intravenous high-dose methotrexate; NK, natural killer; R, rituximab; RIT, radioimmunotherapy; RT, radiotherapy; WAW, watch and wait.

a:CNS prophylaxis should be delivered according to individual risk.

b:Radiotherapy delivered with curative intent is usually indicated as exclusive treatment.

ASCT :autologous stem cell transplant, CT :chemotherapy HD-ARA-C: high-dose cytarabine

IT-MTX: intrathecal methotrexate IV HD-MTX: intravenous high-dose methotrexate

NK:natural killer R:rituximab RIT: radioimmunotherapy RT: radiotherapy

WAW: watch and wait.

* Follicular Lymphoma

POAL で 2 番目に多い。発症年齢は平均して 60 歳以上。眼窩周囲の軟部組織と結膜から。

免疫表現型 CD20,CD10,bcl-6,bcl-2,cytoplasmic Ig Light,mainly κ and heavy chain

T(14:18)(q32;q21)は代表的な異常で 70-95%の症例で認められる。OAFL は全身播種の率が高く、骨髄やリンパ節が多い。予後は良く 5 年生存率は 72%。

* Deffuse Large B cell Lymphoma

POAL で 3 番目に多い。涙腺、眼瞼、眼瞼結膜に発生。眼窩の骨や周囲に直接組織浸潤あり。

CD20 陽性は増殖能が高い。OA-DLBC は血流を介してと、直接浸潤により中枢神経浸潤のリスクあり。一旦浸潤すると、予後は 2-5 ヶ月。初期の治療にメソトレキサートとシタラビンの髄注が推奨される。

* Mantle Cell Lymphoma

OAMCL は POALs の 1 ~ 5 % で発現し臨床的、生物学的特徴は他の MCL と変わらない。

初老の男性に好発。71%に付属器に波及した病変を認めた。

ほとんどすべての OAMCL 患者では複数の眼窩の付属器の病変認めるが眼窩の軟部組織が最も一般的である。眼窩の病変は他の症例報告によると比較的短期間で軽快するようである。

腫瘍細胞には p53 に対する免疫反応性がある場合あり。

サイクリン D1 免疫応答性が MCL の正しい識別に有用。

サイクリン D1 陰性の OAMCL には SOX11 免疫反応性が有用。

このリンパ腫は大部分が進行したステージで診断されるので化学療法が治療の基本。
放射線療法、リツキシマブ、高用量シタラビン、高用量化学療法（HDC）を併用することも。
特にリツキシマブは5年生存率を大幅に改善した。

* Other B cell Lymphoma

バーキットリンパ腫は眼窩病変をほとんど起こさない

大多数のバーキット・リンパ腫は散発的に子供に好発だが、稀に免疫能の正常な成人にも報告あり。治療のメインは化学療法。

バーキットリンパ腫の第一選択の治療は、CNS 防護のためのアントラサイクリンとリツキシマブ併用の化学免疫療法

↓症例

77才の女性の眼窩の巨大な病変として現れた血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫の症例報告もあり。患者は、疲労と複視を訴え MRI で、前頭葉障害と眼窩の病変が明らかになった。

* T-cell lymphomas

OAL の 1-3%は Tcell リンパ腫で NKcell リンパ腫か細胞障害性 T 細胞リンパ腫。

これらの OAL は、鼻腔や副鼻腔由来の腫瘍が直接浸潤していることが多い。

たいてい、CD2,CD56、CD56、TIA-1、パーフォリン、グランザイム B、EBV などが陽性となる。増殖率は 60-70%と高く、p53 陽性腫瘍細胞の割合も同様。

患者の年齢は平均 45 歳(26-65 歳)。90%近くがリンパ腫の増殖のため平均して 6 ヶ月くらいという早期に死亡する。NK/T-cell lymphoma の最も良い治療が解明されてきていて、stage I、II に対して 52Gy の放射線外照射は完全寛解が 40-80%、5 年生存率を 40-59%にするとされる。化学療法は Stage III、IV の治療のオプションで、放射線療法に CHOP(シクロホスファミド、ヒドロキシダウルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン)を組み合わせると完全寛解率は 15%である。若年者にはデキサメサゾン+メソトレキサート+L アスパラギン+エトポシドが推奨される。