

審査の結果の要旨

氏名 唐川 綾子

本研究は、中枢性悪性リンパ腫の一亜型とは異なる、二次性眼内悪性リンパ腫の詳細な臨床像を明らかにするため、二次性眼内悪性リンパ腫の臨床的特徴、進展過程、予後を後方視的に解析し、下記の結果を得ている。

1. 眼内悪性リンパ腫は、臨床病型により、二次性眼内悪性リンパ腫 20 例 (28%)、中枢性悪性リンパ腫を伴う原発性眼内悪性リンパ腫 18 例 (25%)、中枢性悪性リンパ腫を伴わない原発性眼内悪性リンパ腫 33 例 (46%)に分類された。既報では、眼内悪性リンパ腫に占める二次性眼内悪性リンパ腫の割合は 22%と報告されているが、今回の研究では、二次性眼内悪性リンパ腫の頻度は 28%であり、眼内悪性リンパ腫の中でも、非常に稀ではなく一定の頻度で発症していた。
2. 二次性眼内悪性リンパ腫の初発部位は、リンパ節7例 (35%)、精巣5例 (25%)、乳房2例 (10%)で、その他が6例 (30%)であり、精巣及び乳房の頻度が高かった。精巣及び乳房原発のリンパ腫は、中枢性悪性リンパ腫に進展しやすいことが報告されている。今回の研究では、精巣及び乳房原発のリンパ腫が中枢神経系のみならず、眼にも進展することを明らかにした。
3. 二次性眼内悪性リンパ腫の初発部位の病理組織学的解析では、DLBCL18 例 (90%)、intravascular large B-cell lymphoma1 例 (5%)、NK/T-cell lymphoma1 例 (5%)であった。
4. 二次性眼内悪性リンパ腫を発症した時、発生過程から、病変が眼のみに局限していたOcular isolated type12例 (60%)、眼と同時に全身の病変を合併したSIOL with systemic lesions5例 (25%)、眼と同時に脳の病変を合併したSIOL with CNS lesions3例 (15%)の3つのtypeに分類され、各typeに関わらず、治療後も眼、脳、身体に再発していた。
5. 二次性眼内悪性リンパ腫20例の治療法は、治療が眼に局限していたのは4例 (20%)、眼と全身の治療を行ったのは14例 (70%)、全身の治療のみ行ったのは2例 (10%)であった。眼への治療法と頻度は、メトトレキサート (MTXと記載)硝子体注射が15例 (75%)、眼局所照射が3例 (15%)であった。脳への進展を防ぐため、MTX大量静注療法が7例 (35%)に施行され、全脳照射が2例 (10%)に施行され、救済化学療法が6例 (30%)に施行された。
6. 二次性眼内悪性リンパ腫に対する治療は、MTX化学療法およびリツキシマブ治療を行った症例報告はあるが治療成績は不良であり、有効な治療法は確立していない

い。原発性眼内悪性リンパ腫が高率に脳へ進展する特徴とは異なり、二次性眼内悪性リンパ腫は脳のみならず、眼や全身の臓器へ進展しており、これらの臨床経過や治療反応性を考慮すると、二次性眼内悪性リンパ腫には、中枢性と全身性の両方のリンパ腫治療の特徴を兼ね備えた治療が必要となる可能性がある。

7. 二次性眼内悪性リンパ腫と診断されてからの、3年生存率は60%、3年無再発生存率は27%と予後不良で短期間に再発していた。
8. 眼内悪性リンパ腫の初発部位、再発部位をHans分類に従い、ABC-DLBCLとGCB-DLBCLに分類すると、全体で29例 (97%)がABC-DLBCLであり、臨床病型分類に関わらず、ABC-DLBCLが多数を占めた。
9. 今回の研究では、眼内悪性リンパ腫の初発部位・再発部位の免疫組織染色結果を初めて明らかにし、ダブルプロテイン発現は21%、トリプルプロテイン発現は18%を占めていた。ダブルプロテイン発現、トリプルプロテイン発現をみとめるDLBCLは、予後不良で、MYC陽性のDLBCLは、中枢性悪性リンパ腫に進展しやすい可能性が示唆されているが、今回の研究から、MYC陽性のDLBCLでは中枢病変への進展だけでなく、眼病変の再発についても注意が必要である。
10. 同一症例内でMYD88 L265P変異が初発部位、複数の再発病変、眼内病変で認められた二次性眼内悪性リンパ腫を経験した。MYD88変異は、精巣原発DLBCL (82%) や眼内悪性リンパ腫 (69%) でも高率に認めており、今回の症例では、MYD88 L265P変異は、異なる組織及び組織型で共通して検出された。

以上、本論文は、詳細が明らかになっていない二次性眼内悪性リンパ腫の臨床的特徴、進展過程、予後を後方視的に解析し、二次性眼内悪性リンパ腫の詳細な臨床像を初めて明らかにした。中枢神経系に進展しやすい原発性眼内悪性リンパ腫とは異なり、眼や全身にも進展する二次性眼内悪性リンパ腫の臨床像を考慮すると、原発性眼内悪性リンパ腫に対する大量MTX療法とは異なる二次性眼内悪性リンパ腫の新規治療法を検討する一助になる可能性が示され、本論文は学位の授与に値するものと考えられる。