

13 - 5 眼部悪性腫瘍患者における生活の質の向上を目指した治療法開発に関する研究

主任研究者 国立がんセンター中央病院 金子明博

研究成果の要旨

網膜芽細胞腫の眼球保存治療において、最も難治な硝子体播種の治療成績向上のために、硝子体手術と melphalan の使用による新しい治療法開発のための動物実験を行った。家兎眼球を使用して、硝子体手術後に硝子体腔に melphalan を 5 μ g/ml の濃度で 1 時間灌流しても視機能に異常が生ぜず、しかも網膜芽細胞腫の培養株である Y-79 の増殖を抑制できることが明かとなった。近年網膜芽細胞腫の眼球保存療法において国際的に広く使用されている全身化学療法 VEC について、従来 6-8 クール行われているが、我々は 2 クールとして、その後に melphalan の選択的眼動脈注入を行う方法を行い有用な治療効果を与えた。患者に優しい治療法として有望である。米国の FDA で認可されている多孔性ポリエチレンを使用した可動性義眼台 (Medpor) を 28 症例の眼球摘出後に使用した。網膜芽細胞腫の 1 例の局所再発及び眼球外浸潤の認められた 2 例に、全身的な化学療法が施行されたが、義眼台の脱出や露出は認められず、無眼球性の眼瞼内反が少なく、安全で有用な義眼台と思われた。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
金子明博	国立がんセンター中央病院 眼科 医長	眼部悪性腫瘍の眼球保存的治療法の開発
岸章治	群馬大学医学部 眼科学教授	硝子体手術と化学療法を併用した網膜芽細胞腫による硝子体播種の治療法の開発
竹内忍	東邦大学医学部 眼科学教授	硝子体手術とレーザーを使用したぶどう膜悪性黒色腫の眼球保存療法の開発
後藤浩	東京医科大学 眼科学助教授	眼内悪性腫瘍に対する診断と治療法の開発
柳沢隆昭	東京慈恵会医科大学 小児科講師	網膜芽細胞腫の化学療法に関する研究
山根隆	済生会神奈川県病院放射線科医長	眼部悪性腫瘍の選択的眼動脈注入法による化学療法の開発
班友 大島浩一	国立病院機構岡山医療センター 眼科医長	実験的脈絡膜悪性黒色腫のレーザー治療に関する病理学的研究

総括研究報告

1 研究目的

眼部は視機能を司る重要な感覚器官であると共に容貌の中心でもあり、眼球を摘出しないで、眼部の機能と形態を保持して治癒させる眼球保存療法が眼部悪性腫瘍患者の理想的な治療法である。眼部悪性腫瘍には性格の全く異なる種々の腫瘍があり、しかもそれぞれの腫瘍は従来の治療法では治療効果に限界があるため、治療成績が悪かった。眼部悪性腫瘍の眼球保存的治療法を、多方面の専門家の衆知を結集して開発し、安全で副作用の少ない保存的治療法を確立すると共に、保存療法が困難な場合の整容的治療法を開発し、患者の Quality of life の向上に貢献することをこの研究は目的としている。

2 研究成果

1) 硝子体手術と局所的化学療法による網膜芽細胞腫の硝子体播種に対する治療法の開発

正常家兎眼球に硝子体手術を行って硝子体を除去した後に、melphalanを種々の濃度で1時間灌流した。5 μ g/ml以下であれば電気生理学的な機能に非可逆的異常は生じなかった。網膜芽細胞腫の培養株であるY-79は2 μ g/mlのmelphalanに1時間接触すると不活化するので、安全にこの方法で治療出来る可能性が判明した。今後は眼球に対する長期的な影響を病理学的に検討後、治療困難な症例につき臨床応用する予定である。

2) 新しい網膜芽細胞腫の眼球保存療法のための化学療法の開発

化学療法を使用した網膜芽細胞腫の眼球保存療法として、欧米で開発されたVEC療法(vincristine, etoposide, carboplatin)の6・8クールが行われている。我々もこの治療法を23症例で追試し、良好な治療効果を得ているが、最初の2クール以後に腫瘍縮小は認められない事が判明した。そこで、2クール終了後に、我々の開発したmelphalanの選択的眼動脈注入を3クール行う治療法に変更することにした。治療期間が短縮して、患児や家族の負担が軽くなる他に、早期に別の種類の抗癌剤を併用することによる耐性克服効果やレー

ザー治療を早い時点で使用することによる、治療効果の増大が期待できる。これまで10症例に使用し予想どおりの良好な結果が得られた。

3) 可動性義眼台Medporの安全性と有効性に関する検討

米国で開発された可動性義眼台であるMedporを28症例(網膜芽細胞腫19例、脈絡膜悪性黒色腫9例)の眼球摘出時に使用し、その安全性と有効性を検討した。義眼台を使用しない場合と比較すると下眼瞼の内反症が殆ど生じないのが特筆すべき利点である。眼球運動については、かなり健眼と同期した動きが認められる場合もあるが症例によっては全く義眼台が動かない場合もあった。義眼台を埋入する場合の最も重大な合併症である義眼台の露出が1例に認められた。この症例は義眼の動きが特に良好な症例であるので、上に乗っている義眼が結膜と擦れる事により結膜が薄くなるためかと推測された。

4) 選択的動脈注療法を受ける患児は0より2歳児が最も多く、通常の血管造影の器材では、細径の眼動脈に動注することは困難である。そこで、細径のバルーンカテーテルを用い、眼動脈分枝の遠位で内頸動脈を一時的に遮断し、眼動脈近位より薬剤を投与する方法をとった。

563回の施行で技術的成功率は97パーセントであり、不成功の原因は血管攣縮による大腿動脈穿刺不可、眼動脈の分岐異常が主であった。これまで、脳梗塞等の重篤な合併症は経験しなかったが、最近、多数回の動注治療を受けてきた患児に動注後失明を経験した。眼動脈閉塞が確認され、多数回の動注により径狭小化した眼動脈が、動注を契機として閉塞をしたことは確実である。

技術的、手技的問題点は現方法ではないと言える。我々の方法は眼動脈に直接カテーテルを挿入しないため、これを損傷することはないガイドワイヤーを用いない手技である。現在の血管造影の手技は基本的にガイドワイヤーを送り込みこれにカテーテルを沿わせて進めていくので、バルーン自体は血流にのせて送り込むしかない本法は、一般の血管造影術者にとっては慣れない方法である。最近、バルーン

ンが付いて血行遮断のできるガイドワイヤーが発売されているが、ワイヤー自体の硬度が高く、本法で用いるバルーンの代替とは安全性の観点からなり得ない。

今後の課題としては、内頸動脈遮断時間の短縮、ガイドワイヤーを用いた方法の開発があげられる。また安全性の点からは、透視被爆量のさらなる軽減が望まれる。環境としては、本療法を施行できる施設を増やす必要があり、また本法の施行ができる術者を育成が必要である。本法の治療効果の解析が必要となるが、施行の約75%でレーザー等の局所療法が併用されているため、動注単独での効果の解析が困難となっている。

5) 癌剤(水溶性フェノキサジン)の網膜芽細胞腫に対する抗腫瘍効果の検討

新しい抗癌剤である水溶性フェノキサジンについて網膜芽細胞腫に対する抗腫瘍効果を検討した。Y-79に対しては投与後72時間までの検討で、濃度依存性に抗腫瘍効果が認められ、同一濃度ではvincristine, etoposideと同程度の効果であった。硝子体内に注入したところ病理組織学的に異常所見は認められなかった。今後はin vitroにおける抗腫瘍効果と副作用につきヌードマウスを使用して検討する予定である。

6) 低悪性度眼部悪性リンパ腫に対する無治療長期経過観察例の検討

低悪性度眼部悪性リンパ腫の治療法については確立した見解は無い。生検後に無治療で、8年から16年間(中央値14年間)経過観察した15症例について転帰を検討した。無変化:10例、局所の軽度或いは高度増大:2例、全身化:1例、他病死:2例であった。この調査中に判明した除外例として、片眼窩に発症した1例はコバルト照射により高度の眼部機能障害を生じたが腫瘍は消失し、16年後に他側眼窩に再発した。他眼が失明状態に近いこともあり、今回も無治療で経過観察したところ、10年後に頸部リンパ節に再発し、1年半後に全身化して死亡した。本症例は低悪性度眼部悪性リンパ腫の治療方針決定について示唆するところが多い貴重な症例である。

3 倫理面への配慮

臨床的研究は、分担研究者各々の施設の Helsinki 条約に基づく倫理委員会で承認を受けた後で行った。患者には十分な説明を行い、その診療に関する承諾書を得てから行うようにした。動物を使用する研究については愛護的に行い、法律の規定に反しないように留意した。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Suzuki, S., Kaneko, A., Management of intraocular retinoblastoma. *Int J Clin Oncol*, 9:1-6, 2004.
2. Inomata, M., Kaneko, A., In vitro chemosensitivity assays of retinoblastoma cells. *Int J Clin Oncol*, 9:31-35, 2004.
3. Saito, T., Kaneko, A., Clinical trial of fundoscopy under general anesthesia for pediatric outpatients with retinoblastoma. *Int J Clin Oncol*, 9:36-41, 2004
4. Yanagisawa, T., Systemic chemotherapy as a new conservative treatment for intraocular retinoblastoma. *Int J Clin Oncol*, 9:13-24, 2004
5. Yamane, T., Kaneko, A. et al., The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. *Int J Clin Oncol*, 9:1-6, 2004.
6. Goto, H., Clinical efficacy of ¹²³I-IMP SPECT for the diagnosis of malignant uveal melanoma. *Int J Clin Oncol*, 9:74-78, 2004
7. Got, H., Usui, M., Okada, S., Histopathological study of orbital lymphangioma in infant. *Jp J Ophthalmol* 48:594-597, 2004.
8. Akiyama, M., Yanagisawa, T., TNF alpha induces rapid activation and nuclear translocation of telomerase in human lymphocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 316:528-532, 2004
9. Yokoi, K., Yanagisawa, T., RNA expression of a congenital intracranial teratoma, *Paed Blood Cancer*. In press. 2005
10. Akiyama, M., Yanagisawa, T., Successful

treatment of Diamond-Blackfan anemia with metclopramide. Am J Hematol. In press, 2005.

日本語論文

1, 金子明博、鈴木茂伸、我々の最近の網膜芽細胞腫の治療、眼科臨床医報、98:40-46、2004

2, 平野大志、柳澤隆昭、金子明博、両側性網膜芽細胞腫の治療後早期に横紋筋肉腫を生じた1女児、小児科診療、In Press

3. 柳澤隆昭、固形腫瘍の新しい治療、小児科診療 67:527, 2004.

4. 柳澤隆昭、子どもに対するインフォームド・コンセント Informed consentからShared consentへ、小児保健研究、64:1-6, 2005.