

# 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 µg/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
*1金子行子	至誠会第二病院 部長	可動義眼台の有用性と安全性に関する研究
*2遠藤正宏	国立がんセンター中央病院 医長	網膜芽細胞腫患者の外来全身麻酔による診療に関する安全性の検討
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

\*1 平成 15 年 4 月 1 日 ~ 平成 16 年 3 月 31 日

\*2 平成 15 年 4 月 1 日 ~ 平成 16 年 3 月 31 日

## 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) 2001年1月より、生後6カ月以上で初回全身麻酔ではなく、染色体異常をもたない網膜芽細胞腫患児の外来全身麻酔による眼底検査を開始し、2003年3月で70例(中央値年齢3歳0ヶ月)の日帰り全身麻酔を行った。術前検査は行わず、検査前日に小児科医と麻酔科医が診察、説明をした。術前経口摂取の制限を麻酔導入4時間前までとしたが、導入時1例と覚醒時3例に嘔吐がみられた。ほかに麻酔合併症はみられず、麻酔終了後平均2時間29分で飲水を開始し、平均3時間55分で帰宅した。検査当日は病院から1時間以内に宿泊するようにしたが、当院には全国から患児が集まるため今後は遠方の自宅まで帰宅可能か検討している。しかし、遠方まで帰宅することを不安に思う母親もあり、2004年3月でも1時間以内に来院可能な宿泊施設に帰宅させている。2003年4月より眼底検査に加えて術後痛の少ない治療(レーザー照射、硝子体への抗がん剤注入など)へ適応を拡大し、数例にこれらの治療を行った。

2) 臨床的にぶどう膜原発悪性黒色腫が疑われる69症例に対し、これまでと同様の条件、すなわち、 $^{123}\text{I}$ -IMPを111MBq 静注し、24時間後に眼窩部を中心としたSPECTによる撮像を行った。保存された各症例の画像ファイル上で、患側の眼窩部を一定面積のROI(region of

interest)で囲み、 $^{123}\text{I}$ -IMPの集積量をピクセル当りのシンチレーションカウント数(CTS/PIX)を求めることによって半定量化し、健側眼窩部の同じROIにおける集積量との比を求めた。

組織学的検索ならびに臨床経過からぶどう膜悪性黒色腫と診断された34症例において、 $^{123}\text{I}$ -IMP静注24時間後の撮像で患眼に一致した集積像を得た。 $^{123}\text{I}$ -IMP SPECT検査が陽性であったにもかかわらず悪性黒色腫の確定診断が得られなかった症例は、組織学的にメラニン色素の増生が顕著であった毛様体色素上皮由来の腺癌の1例と、臨床的に毛様体黒色細胞腫との鑑別が困難であり、いまでも組織学的診断は得られていない1例の計2例であった。

一方、臨床的もしくは組織学的に悪性黒色腫が否定された眼内腫瘍および眼付属器色素性腫瘍の39症例については、全例で $^{123}\text{I}$ -IMP SPECT検査上、異常集積像は得られなかった。

以上、これまでの実績からぶどう膜悪性黒色腫の診断における $^{123}\text{I}$ -IMP SPECT検査の特異度は94.4%、感度は100%という結果が得られた。

### 3) 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 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 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 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 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。

### 4) 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2・3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の選択的網動脈注入を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。

#### 5) 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。

#### 6) 抗癌剤(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。

#### 7) 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。