

17-3 良好な視機能温存を目標とした眼部悪性腫瘍の新しい集学的治療法の開発に関する研究

主任研究者 東京慈恵会医科大学 柳 澤 隆 昭

研究成果の要旨

眼球内網膜芽細胞腫の眼球温存のための初期治療法として、放射線治療に代わる治療として導入されてきた全身化学療法と局所療法の併用による眼球保存的治療の効果を、これまでの治療例の結果から解析し、眼球予後の予後因子を検討した。初期に治療された32例52眼球では、温存率は8割に達し、多くの例で放射線治療を回避して眼球の温存が可能なが明らかにされた。化学療法後の硝子体播種・網膜下播種は既存の治療法には抵抗性の場合が多く、摘出の大きな要因となっており、新たな治療戦略が必要であることが明らかにされた。硝子体播種の新しい治療法として硝子体切除とメルファラン灌流による治療法を計画し、メルファランの正常網膜に障害を残さない灌流濃度を家兎を用いて検討し、5 μ g/mlでは正常網膜に機能的、形態的变化を残さないことを明らかにした。眼球保存的治療後に視機能の低下をきたす硝子体出血などの合併症の治療として、硝子体手術を施行し、手術的治療がこれらの合併症による視力低下からの回復に有効である可能性があることが示唆された。

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
柳澤 隆昭	東京慈恵会医科大学小児科学講座 講師	網膜芽細胞腫の全身化学療法に関する研究
鈴木 茂伸	国立がんセンター中央病院眼科医員	眼部悪性腫瘍の眼球保存的治療法の開発
山根 隆	済生会神奈川県病院放射線科副部長	眼部悪性腫瘍の選択的動脈注入法による化学療法の開発
岸 章治	群馬大学眼科学教室教授	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	東邦大学眼科学第2講座教授	硝子体手術とレーザーを併用したぶどう膜黒色腫の眼球保存療法の開発
佐伯 宏三	佐伯眼科クリニック院長	眼球保存療法による後遺症に対する視力温存的治療法の開発

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的治療法が眼部悪性腫瘍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、保存的治療が困難な場合の整容的治療法を開発し、患者

の Quality of life(QOL) の向上に貢献することをこの研究は目的としている。

2 研究方法

- 1) 網膜芽細胞腫の眼球保存的治療に関する臨床研究：放射線治療に代わり初期治療として導入されてきた全身化学療法と局所療法の併用による眼球保存的治療を施行し、奏効率、治療毒性、治療中・治療後の腫瘍の再発・進展の有無、眼球の温存率、治療毒性、眼球予後に関する危険因子を評価項目として検討した。局所化学療法として開発され用いられてきた選択的眼動脈注入による化学療法について、治療を更に施行しながら、安全性・有効性を更に検討し、治療手技をより安易にするための、カテーテルの開発を行った。
- 2) 網膜芽細胞腫瘍の新しい眼球保存的治療法開発のための基礎的研究：網膜芽細胞腫の眼球保存的治療において現行の諸治療ではしばしば治療が困難な、腫瘍の硝子体播種の新しい治療法として、硝子体手術と抗がん剤メルファラン灌流を併用する治療法の導入を想定し、メルファラン灌流による正常網膜への影響を家兎を用いて検討した。
- 3) 脈絡膜黒色腫の眼球保存的療法後の合併症・後遺症の新しい治療法開発のための臨床的研究：放射線治療など保存的治療施行後の硝子体出血などの合併症に対し、硝子体手術を施行し、その有効性を検討した。

3 研究成果

- 1) 網膜芽細胞腫の全身化学療法に関する研究：昨年度までの47例に加え、本年度には26例の眼球内網膜芽細胞腫患者に対し、ピンクリスチン、エトポシド、カルボプラチン3剤による全身化学療法を2-6サイクル初期治療として施行した後、メルファランの選択的眼動脈注入・硝子体注入などの局所化学療法を含めた局所療法を施行し、眼球の保存を図った。26例全例で化学療法後腫瘍の縮小を認め、局所療法が可能となった。化学療法単独による治癒例はない。これまでの治療例のうち、初期の32例、52眼球について中間解析を行い、全身化学療法と局所療法併用による眼球保存的治療の有効性と安全性を検討した。32例の治療開始時月齢は0ヶ月から59ヶ月にわたり、中央値は3ヶ月であった。多くが1歳以下の乳児であったが、治療毒性は一般的に小さく、

全例で、計画されたサイクルの化学療法が施行可能であった。治療中、治療後に眼球外進展をきたしたものはない。全身化学療法により全眼球で、腫瘍の良好な縮小効果を認め、局所療法の移行が可能となっていた。化学療法単独で治癒したものは、1患者の1眼球(Reese-Ellsworth分類Vb)のみで、他の51眼球では、根治のためには、強化療法として局所療法の併用が必要であった。眼球摘出と放射線治療施行をeventと定義した場合、眼球のevent-free survival(EFS)は、全体では81%(治療開始後の観察期間の中央値23ヶ月)で、Reese-Ellsworth分類別には、EFSはIが81%、IIが89%、IIIが83%、IVが71%、Vが73%であった。多くの例で、この新しい治療戦略により、放射線治療を回避して眼球の温存が達成できることが明らかになった。眼球摘出にいたる大きな要因として、腫瘍の硝子体播種、網膜下播種があげられ、これまでに開発された局所化学療法によっても治療が困難な場合があり、新しい治療法あるいは治療戦略の開発の必要性が明らかにされた。化学療法に起因すると考えられる2次性白血病や、trilateral retinoblastomaを発症したものはないが、放射線治療を施行された1例で、照射野内に2次癌と考えられる横紋筋肉腫を発症した例がある。

- 2) 網膜芽細胞腫の新しい病期分類の導入の検討：網膜芽細胞腫の病期分類としては、従来はReese-Ellsworth分類(R-E分類、I~V群に分類)が広く用いられてきたが、放射線治療が保存的治療の主体であった時代に提唱された分類であり、全身化学療法が初期治療として用いられるようになった今日では、分類と治療予後(眼球の温存率)が相関しないなど、今日の治療状況にはそぐわないことが指摘されてきた。こうした背景から、最近提唱され導入が検討されている国際網膜芽細胞腫分類International Classification of Retinoblastoma(ICRB、A~E群に分類)の妥当性について検討をした。1993年から2002年に国立がんセンター眼科を受診し治療された409眼球を対象として、R-EおよびICRBの両分類に基づき分類し、予後との相関を検討した。R-E分類をもちいた場合には、半数以上がV群に分類されてしまうのに対し、ICRB分類を用いた場合には、最も多い群でもD群の35%と、群への偏りは小さかった。予後との相関関係をみると、ICRB分類では、A群からE群へと順に眼球の保存率が低

下しているのに対し、R-E 分類では、I-VI 群の差は少なく、半数以上の群が分類される V 群のみが低くなっていた。過去の治療報告との比較のためには、R-E 分類を併用記載する必要があるが、群間の偏りの少なさ、予後とのより高い相関度からは、ICRB 分類が今日の治療状況には適した分類であると考えられた。

- 3) 網膜下播種発症の危険因子の検討：初期治療として全身化学療法が導入されてから、治療中あるいは治療後に、びまん性の網膜下播種が多く経験されるようになった。これは、腫瘍細胞が網膜下に散布し、びまん性に網膜下に新生腫瘍が生じる状態で、その治療により網膜に広範囲の変性を生じる合併症である。こうした網膜下播種をきたす危険因子として、従来治療前の網膜剥離の存在が指摘されているが、他の因子を検討した。この結果、治療前の網膜剥離に加え、視神経乳頭にかかる 6 乳頭径以上の大腫瘍が存在することが、危険因子として明らかになった。網膜下腔は、抗がん剤の移行が不良であると考えられ、全身および局所化学療法の効果は期待しがたい。このような症例には小線量の放射線照射の併用など、新しい治療戦略を検討する必要がある。
- 4) 眼部悪性腫瘍の選択的動脈注入法による化学療法の開発：本年度も網膜芽細胞腫を主とする眼部悪性腫瘍患者に対して 61 件の治療が施行された。これまでと同様に、動注時の徐脈、眼動脈栄養領域の皮膚発赤は全例でみられたが、一過性であり、重篤な合併症はなく、本治療の安全性が更に確認された。本法では、これまではガイドワイヤーを用いない手法が用いられ、普及を妨げる一因となっていたが、より容易に本治療を実施できるよう、新しい治療器具の開発が行われた。
- 5) 網膜芽細胞腫の硝子体播種の新しい治療法の開発のための基礎的実験：これまでに開発されたメルファランの硝子体注入や選択的眼動脈などの治療によってもしばしば治療が困難な網膜芽細胞腫の硝子体播種に対する新しい治療法として、硝子体切除とメルファランの灌流を併用する治療が計画されている。基礎実験として、日本白色家兎を用いて、硝子体除去後に眼球内にメルファランを眼内灌流し、前後に網膜電図 (electroretinogram: ERG) 測定を行い、治療後の網膜の顕微組織学的検査を行い、メルファラン還流による正常網膜の形態的変化と機能的変化を観察した。メルファラン 20 μ g/ml 灌

流群、10 μ g/ml 灌流群の ERG の a 波、b 波および律動様小波の振幅は、術後 3 日目より有意に低下し 1 ヶ月後も回復傾向を認めなかった。これに対し 5 μ g/ml 灌流群では a 波、b 波および律動様小波の振幅および頂点潜時では、全経過を通して変化が見られなかった。組織学的には、コントロール群および 5 μ g/ml 灌流群では、網膜各層で変化が認められなかったのに対し、10 μ g/ml 灌流群では網膜外層を中心とした網膜組織の変性や消失を認め、20 μ g/ml 灌流群では、網膜全層の著しい組織の変性と消失を認めた。これらのことから、治療にあたっては、メルファランの灌流の濃度が 5 μ g/ml 以下の濃度であれば、正常網膜の明らかな障害を引き起こさないことが示唆された。

- 6) 脈絡膜黒色腫の眼球保存的治療後の合併症に対する治療法としての硝子体手術の有用性の検討：脈絡膜悪性黒色腫で、経瞳孔温熱療法 (TTT) とルテニウム強膜縫着による保存的治療後に血管新生緑内障をきたした例、重粒子線治療による治療後に成熟白内障と網膜剥離による低眼圧をきたした例、ルテニウム強膜治療後に硝子体出血をきたし硝子体手術にも関わらず出血を繰り返した例、ルテニウム縫着治療後に強度の硝子体混濁のために眼底の透見が困難となった例、放射線外照射後に硝子体出血を生じた例に対し、硝子体切除術、液-空気置換術、眼内光凝固術、シリコンオイルタンポナーデ等を併用した手術を施行した。眼球瘻が予防され、視機能の回復を認めた症例もあり、眼球保存的治療後の合併症の改善に有効であった。硝子体手術等の手術による視機能改善の可能性が示唆された。長期的な経過観察により、これらの回復効果と、治療の安全性を確認する必要がある。

4 倫理面への配慮

臨床的研究は、分担研究者各々の施設において、Helsinki 条約に基づく倫理委員会で承認を受けた後に実施した。患者および家族に十分な説明を行い、その診療に関する同意を得てから実施した。動物を使用する研究においては、愛護的に扱い、法律の規定に反することのないように留意した。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Uemoto R, Takeuchi S: Changes in retinal pigment epithelium after indocyanine green-assisted internal limiting lamina peeling during macular hole surgery. *Am J Ophthalmol* 140(4):pp752-5, 2005
2. Yamamoto T, Takeuchi S: Vitrectomy for diabetic macular edema with and without internal limiting membrane removal. *Ophthalmologica* 219(4): 206-13
3. Yuta K, Suzuki S: Deep lamellar keratoplasty for corneal perforation due to chronic graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Haematologica* 90:ECR15, 2005
4. Tanimoto K, Suzuki S: Long-term follow-up results of no initial therapy for ocular adnexal MALT lymphoma. *Ann Oncol* 82:210-214, 2006.
5. M Akiyama, T Yanagisawa: Hemoglobin Hammersmith [beta 42(CD1) Phe --> Ser] causing severe hemolytic anemia in a Japanese girl. *Pediatr Blood Cancer*. 2005(In press) [Epub ahead of print]
6. M Akiyama, T Yanagisawa: Severe aplastic anaemia complicating Sjogren syndrome in a 2-year-old girl. *Eur J Pediatr*.164(11):pp700-2, 2005
7. M Akiyama, T Yanagisawa: Successful treatment of Diamond-Blackfan anemia with metoclopramide. *Am J Hematol*. 78(4):pp295-8, 2005
8. M Akiyama, T Yanagisawa: Analysis of telomerase activity and RNA expression in a patient with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid. *Pediatr Blood Cancer*.46(4):pp506-11,2006
9. K Yokoi, T Yanagisawa : RNA expression analysis of a congenital intracranial teratoma. *Pediatr Blood Cancer*. 44(5):pp516-20.2005
10. Y Mikami-Terao, T Yanagisawa: Lymphocytic hypophysitis with central diabetes insipidus and subsequent hypopituitarism masking a suprasellar germinoma in a 13-year-old girl. *Childs Nerv Syst*. 2006 Mar 25; [Epub ahead]

日本語論文

1. 平野大志、鈴木茂伸、柳澤隆昭：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女児例。 *小児科臨床* 58(2): pp277-282, 2005
2. 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(2): pp184-189, 2005
3. 柳澤隆昭、金子明博：網膜芽細胞腫（日本小児がん学会 抗がん剤適正使用ガイドライン）。 *小児がん* 42(2): pp373-384, 2005
4. 鈴木茂伸：網膜病変所見の分類と描画記載のルール、腫瘍。 *眼科プラクティス* 4眼底所見の捉え方と描き方 pp212-214, 2005
5. 辻英貴、鈴木茂伸：眼腫瘍の展望。 *眼科* 47:781-809, 2005
6. 小幡博人、鈴木茂伸：眼科医のための病理学 網膜芽細胞腫 がん遺伝学の夜明けと病理。 *眼科* 47:1113-1118, 2005
7. 山崎健一郎、佐伯宏三：眼球保存治療を受けた大きな脈絡膜悪性黒色腫に発生した硝子体手術に対し、硝子体手術を施行した一例。 *臨床眼科*(in press), 2006
8. 柳澤隆昭：網膜芽細胞腫、小児科診療増刊号（小児の治療指針）.69:pp792-794, 2006