

網膜芽細胞腫に対する眼球保存治療の現状 Current strategy of eye conservation treatment for retinoblastoma

鈴木 茂伸¹⁾, 柳澤 隆昭²⁾

Shigenobu SUZUKI¹⁾, Takaaki YANAGISAWA²⁾

要 旨

眼球内限局網膜芽細胞腫の進行度分類として, Reese-Ellsworth 分類と国際分類に基づき分類し, 予後を比較検討した. 国際分類で群間の症例数の偏りが少なく, 予後を反映する結果であり, 全身化学療法主体の治療に際しての有用性が示された.

全身化学療法による眼球保存治療の経過中にびまん性網膜下播種を生じる危険因子として, 治療前の漿液性網膜剥離の存在と, 視神経乳頭に接する大きな腫瘍が推定された.

Key words: 網膜芽細胞腫, 眼球保存治療, Reese-Ellsworth 分類, 国際分類, 網膜下播種

retinoblastoma, eye-conservation treatment, Reese-Ellsworth classification, International Classification for Retinoblastoma, subretinal seeds

はじめに

網膜芽細胞腫は, 眼球摘出をはじめ各種治療法の開発により, 5年生存率 93.0%, 10年生存率 90.3%と生命予後は良好な成績を達成している¹⁾. 一方, 眼球予後に関しては未だ標準的治療が確立しておらず, 試行段階である. Reese-Ellsworth 分類(以下, R-E 分類)I~IV 群の非進行例では 85%で眼球保存が可能であるものの, R-E 分類 V 群の進行例では眼球保存率が 47%と報告されている²⁾.

全国登録委員会の報告では, 5年生存率が眼球摘出群 (732 例) で 94.9%, 保存治療群 (509 例) で 92.6%と報告され, 眼球保存治療自体が生命予後を悪化させるものではないと考えられている.

現在, 小腫瘍に対してはレーザー, 冷凍凝固, 小線源治療などの局所治療を主体とした治療を行っている. 一方, 大腫瘍や眼球内播種症例に対しては, 初期化学療法による腫瘍縮小を図り, その後に局所治療を行うことが欧米諸国では一般的に行なわれ, chemoreduction と呼ばれている. 難治例に対しては放射線外照射も未だ有用な選択枝となっている. 一方, 局所化学療法として, 当院では選択的眼動脈注入³⁾, 硝子体注入⁴⁾を開発して治療を行っている. 欧米では, carboplatin 結膜下注射を全身化学療法と併用して効果の増強を検討している.

網膜芽細胞腫治療における問題点の一つとして, 眼球内限局腫瘍の進行度分類が挙げられる. これまでは放射線治療を主体とした時代の R-E 分類が用いられていたが, 近年では化学療法に適応させるため国際分類 (International classification for retinoblastoma: ICRB⁵⁾ (表 1)) が提唱されている. 当院での過去 10 年の治療成績を, 両分類を

1) 国立がんセンター中央病院 眼科

2) 東京慈恵会医科大学 小児科

1) Ophthalmology Division, National Cancer Center Hospital

2) Department of Pediatric, the Jikei University School of Medicine

比較して検討した。別の問題点として、放射線主体の治療から化学療法主体の治療となり、びまん性網膜下播種を多数経験するようになっており、この危険因子について検討を加えた。

対象と方法

進行度分類の検討では、1993年から2002年に当院初診、初回治療を行った409眼を対象とした。R-E分類、ICRB分類に基づき症例を分け、初回眼球摘出群も含めて眼球保存達成率を算出した。

びまん性網膜下播種の検討は、1999年より2004年に治療を開始した症例を対象とした。対象は、初回治療として全身化学療法を行った27例43眼である。片眼性は1例1眼、両眼性が26

例42眼（両眼性・片眼摘出後が8例8眼、両眼性で両眼保存が16例32眼、治療開始時片眼でその後両眼性になった症例が2例2眼）であった。進行度分類では、ICRB分類でA群5眼、B群22眼、C群7眼、D群8眼、E群1眼であった。化学療法は、VEC療法⁶⁾ (Vincristine 1.5mg/m²: day 1, Etoposide 150mg/m²: day 1-2, Carboplatin 560mg/m²: day 1)を採用した。化学療法を4週ごとに2-6回行い、その後眼動脈注入、レーザー温熱療法、硝子体注入、小線源治療を適宜併用した。びまん性網膜下播種は、硝子体播種が原因ではないびまん性の網膜多発小病変と定義した。

表1 ICRB (International Classification for RB) (Murphree AL⁵⁾ より抜粋)

Group A – very low risk	視神経乳頭及び黄斑など重要な構造から離れた小腫瘍を有する眼球
Group B – low risk	硝子体播種、網膜下播種を伴わない網膜腫瘍を有する眼球
Group C – moderate risk	限局した硝子体播種、網膜下播種を有する眼球
Group D – high risk	びまん性の硝子体播種、網膜下播種を有する眼球、巨大な内長および外長型腫瘍を有する眼球
Group E – very high risk eyes	以下の一つもしくは複数を有する眼球 不可逆性血管新生緑内障、大量の眼球内出血、眼窩蜂窩織炎、水晶体に接する腫瘍、びまん浸潤性網膜芽細胞腫、眼球瘍

表2 Reese-Ellsworth 分類と国際分類に基づく眼球保存率(%)

Reese-Ellsworth 分類	国際分類					計	眼球数
	A	B	C	D	E		
I	100	93	—	—	—	96	48 眼
II	67	86	50	100	—	82	51 眼
III	100	94	67	75	—	87	39 眼
IV	50	89	50	75	—	71	38 眼
V	—	43	73	46	7	35	233 眼
計	88	87	66	48	7	56	
眼球数	41 眼	115 眼	29 眼	145 眼	79 眼		

結 果

1) 分類と予後の検討

初回眼球摘出を行った症例も含めた眼球保存率の結果を表2に示す。R-E分類, ICRB分類とも5群に分けられるが, R-E分類では409眼のうち約57% (233眼) がV群に分類された。一方, ICRB分類ではC群が少ないものの, R-E分類ほどの偏りはなかった。

眼球保存率では, R-E分類ではI~III群で大きな差がなく, IV群, V群と保存率が下がっていた。ICRB分類では, A群の保存率がB群と差のない結果であったが, CからE群に向かって保存率は低下していた。R-E分類に比べ, ICRB分類の方が眼球数の偏りが少なく, 予後を反映しやすいという結果であった。

初回眼球摘出を除き, 保存治療を行った眼球のみを対象とした眼球保存成功率は, D群で65%, E群で20%であった。

2) びまん性網膜下播種の危険因子

全身化学療法は, Shieldsらの報告⁶⁾に基づき初期は6コース行った。2004年2月より, 2コースを基本とし, 早期に局所治療を開始するようにしている。6コース行ったのは20眼であり, うち4眼が眼球摘出された。2コース行ったのは21眼であり, うち1眼が摘出された。遠隔転移, 三側性網膜芽細胞腫は発症していない。

びまん性網膜下播種は14眼で発症した。治療前に網膜全剥離であった9眼では6眼(33%)でびまん性網膜下播種を生じた。一方, 治療前に網膜剥離がない症例で, 視神経乳頭にかかる大腫瘍の症例は15眼あったが, そのうち8眼(53%)でびまん性網膜下播種が生じた。

考 察

ICRB分類は, 硝子体播種および網膜下播種, 網膜剥離を進行度分類の重要な因子として取り入れている。詳細は表1に示すが, Group Aは重要な構造から離れた網膜限局腫瘍, Group BはA以外の網膜限局腫瘍, Group Cは限局性の播種, Group Dはびまん性播種, Group Eは合併症を併発し保存が困難な眼球である。現在, アメリカではICRBに基づいて臨床試験が計画, もしくは進行中である(表3)。

R-E分類は放射線治療が主体であった時代の分類であり, 現在でも有用である。しかしながら, 網膜剥離, 網膜下播種が考慮されていないこと, 鋸状縁に達する腫瘍はIV群に分類され, かなりの進行例と判断されることなどの問題がある。鋸状縁に達していても, 比較的小さな腫瘍であれば現在ではレーザー治療や冷凍凝固で十分治療できるため, これをもって進行例と分類するのは不適切となった。逆に, 網膜剥離が広範囲にわたると, 視機能障害が強くなり, 治療効果が不十分となり,

表3 アメリカで進行中の臨床試験

プロトコル	コース数	対象 (ICRB分類)	
VEC +cyclosporine	3~6	B,C,D	Phase II (British Columbia)
VC	~6	B	Phase III (COG)
VEC +テノン嚢下 carboplatin ±low dose RT	~6	C,D	Phase III (COG)

VEC: vincristine, carboplatin, etoposide

VC: vincristine, carboplatin

COG: Children's Oncology Group

しかも網膜下播種を生じるため視力・眼球保存の予後は不良となる。R-E分類ではたとえ網膜全剥離であっても腫瘍の大きさに基づく分類となってしまう、予後との相関が不良となる。進行度分類は、予後を反映することが重要であり、しかも各分類に相当する症例数が均等であることが理想である。この点で、ICRB分類はR-E分類より実用的と思われる。過去の症例との比較の点ではR-E分類も必要であるが、今後はICRB分類など、新たな分類を広く使用すべきと思われる。

びまん性網膜下播種に関する検討はこれまで報告されていない。網膜下播種は、漿液性網膜剥離の症例で、網膜下液に腫瘍細胞が撒布され、治療により網膜下液吸収後に小病変が出現する病態である。治療前に網膜剥離を伴う場合には、その後網膜下播種を生じる可能性は高く、慎重な経過観察が必要である。しかしながら、今回の検討では、治療前に網膜剥離がなくても、視神経乳頭にかかる大腫瘍の場合、治療中に網膜剥離を生じ、網膜下播種を生じる危険性が高いことが判明した。確かに、放射線治療では治癒できなかった、もしくは合併症により眼球摘出に至っていた眼球を、全身化学療法では保存できるようになってきた結果、このような症例が増加している可能性もある。しかしながら、網膜下腔への薬剤移行が不良であるため、網膜下播種が生じやすいとも考えられ、同等の眼底所見を有する過去の症例と比較し、実際の頻度を検討する必要があると思われた。また、眼球保存ができるようになった次の段階の目的が視機能のできる限りの温存であり、眼球保存を達成できても光覚が維持できなければ満足な結果とはいえない。この点で、抗がん剤の網膜下腔への移行が不良であることが原因であれば移行の良い

薬剤の使用、また障害を考慮して線量を減量した放射線治療との併用は新たなアプローチと思われる、米国の臨床試験の結果が期待される(表3)。

まとめ

眼球内限局の網膜芽細胞腫に対する進行度分類として、R-E分類よりもICRB分類の方が予後を反映し、症例数の偏りも少ない結果であった。

VECレジメンによる化学療法は眼球保存に有効であると思われた。しかしながら、びまん性網膜下播種を生じる症例が多く、網膜剥離を伴う場合と視神経乳頭に接する大腫瘍の場合には有効な予防及び治療法の開発が重要と考えられた。

文 献

- 1) 網膜芽細胞腫全国登録委員会：網膜芽細胞腫全国登録(1975-1982)。日眼会誌 96:1442-1443, 1992
- 2) Shields CL, et al: Chemoreduction plus focal therapy for retinoblastoma: Factors predictive of need for treatment with external beam radiotherapy or enucleation. *Am J Ophthalmol* 133:657-664, 2002
- 3) Yamane T, et al: The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. *Int J Clin Oncol* 9:69-73, 2004
- 4) Kaneko A, Suzuki S: Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. *Jpn J Oncol* 33:601-617, 2003
- 5) Murphree AL: Intraocular retinoblastoma: case for a new group classification. *Ophthalmol Clin N Am* 18:41-53, 2005
- 6) Shields CL, et al. Combined chemoreduction and adjuvant treatment for intraocular retinoblastoma *Ophthalmology* 104:2101-2111, 1997