

網膜芽細胞腫の治療：化学療法

柳澤 隆昭

I はじめに：歴史的概観

網膜芽細胞腫は、小児期最大の眼部悪性腫瘍である。治療の目標は、救命ついで眼球または視機能の温存である。救命および眼球の温存というふたつの目標にむかってどのように治療が導入されて進歩してきたのか最初にその歴史をたどる。

網膜芽細胞腫の疾患の最古の記載は、17世紀末のオランダ、ライデン大学解剖学・植物学教授であったPetrus Pawiusの剖検記録集の記載であるとされる。救命につながる治療が提案されるのはそれからさらに100年後の19世紀初頭である。網膜芽細胞腫の疾患概念の確立にも功績のあったイギリスの外科医James Wardropは、網膜芽細胞腫の救命のためには眼球摘出が有効であると提唱した。しかし摘出例はいずれも死亡し、当時の学会の有力者の多くから非難を受けた。眼球摘出により救命が可能になるのは、Helmholzが眼底鏡を発明し早期診断が可能となり、クロロホルム麻酔により苦痛なく手術ができるようになってからのことで更に100年後のことである。生存率は1869年の5%から1916年57%へと向上した。

放射線治療は1903年テキサスのH. L. HilgartnerのX線治療の報告が最初であり、1930年代、ラドン針による内照射治療が導入され、1940年代後半に外照射治療が確立された。その後放射線治療は眼球の温存治療にも用いられるようになり、標準的初期治療となった。

化学療法の導入は、1953年C. Kupferがナイトロジェン・マスタードを放射線治療と併用した

のが最初である。1950年代には、病期分類にも名前を残すA. B. Reeseらにより異性体のトリエチル・メラニンが放射線増感剤として多用された。その後シクロフォスファミド、ビンクリスチン、ドキソルビシン、エトポシド、カルボプラチンが新たに開発され救命目的の治療に導入された。先進国では1990年代には5年生存率が95%を超え、治療目標は生存から眼球・視機能の温存へ移行した。2次癌発症のリスクのある遺伝性例で、放射線治療が2次癌のリスクを更に高くする可能性があることが示され、1990年代に全身化学療法が放射線治療回避を目的に眼球温存の初期治療として導入され、従来の治療との比較試験も行われないうちに治療様式は一変した。わが国では、1989年、局所化学療法としてメルファランの選択的眼動脈注入法、メルファラン硝子体注入が放射線治療後の治療抵抗性例・再発例の治療として独自に開発され、眼球の温存率を向上させた。1999年からは温存を目的に全身化学療法と併用して用いられるようになった。その後21世紀にはいって、温存治療における全身化学療法の限界が明らかにされ、一方全身化学療法による2次癌誘発が懸念されるようになり、現在局所化学療法が世界的に注目されるようになっている。

II 網膜芽細胞腫における化学療法の適応

今日の網膜芽細胞腫治療における化学療法の適応は次のとおりである。

- ① 眼球摘出後の再発・転移予防のための治療
- ② 眼球外進展例・転移例に対する治療
- ③ 三側性網膜芽細胞腫に対する治療
- ④ 眼球内腫瘍の眼球温存治療

Ⅲ 眼球摘出後の予防的化学療法

眼球摘出後の予防的化学療法・治療的化学療法の根拠となっているのは、表1の摘出眼球の組織病理学的所見と術後死亡率の報告である。

Honavar ら、Uusitalo らは、篩状板を越える視神経浸潤を認めたもの、大きな脈絡膜浸潤を認めた網膜芽細胞腫患者に予防的化学療法を施行し、未施行例に比較して転移・再発を減少させたと報告し、予防的化学療法の有効性を示唆した^{1),2)}。

現在では、経験的に篩状板を超えた視神経浸潤、脈絡膜への大きな浸潤、強膜浸潤を組織病理学的リスク因子とし、これらを認めた場合カルボプラチン、ビンクリスチン、エトポシド併用（VEC レジメン）の化学療法を用いる施設が多い。これに対し、Chantada らは、篩状板を超えていても視神経断端に腫瘍細胞を認めず、脈絡膜浸潤がなければ無治療でも再発・転移は少ないことから予防的化学療法は不要であるとし、一方強膜浸潤・脈絡膜全層浸潤を伴う視神経断端陽性例は、現行の化学療法では予防効果がないと報告し、議論を呼んでいる³⁾。どのような病理組織所見をリスク因子とし、どのような予防的治療が必要であり十分であるかは、過去の報告では確定していない。このため、世界的にコンセンサスのないまま、施設の経験に基づいた異なった治療が行われている。

こうした問題の解決のため、米国 Children's Oncology Group (COG) は、臨床試験 COG ARET 0032 を開始した。脈絡膜への大きな浸潤、視神経浸潤とぶどう膜浸潤の双方を認めるもの、篩状板より後方への視神経浸潤を認めるものを高リスク因子とし、少なくともひとつ因子をもつものに、VEC レジメンによる予防的化学療法を6サイクル施行し、因子をもたないものは、摘出のみで観察するというものである。

リスク因子の定義についての国際的コンセンサスを形成し、術後化学療法の適応を標準化することを目的に24か国の多施設からなる国際共同インターネット会議が St. Jude Children's Hospital のインターネットサイト Cure 4 kids を (www.cure4kids.org) 上で開催されている⁴⁾。

表1 摘出眼球の組織病理学的所見と死亡率

組織所見	報告されている死亡率
視神経浸潤 篩状板を越えないもの	0 - 29%
視神経浸潤 篩状板を越えるもの	13 - 69%
視神経浸潤 視神経断端に腫瘍認めるもの	50 - 81%
脈絡膜への浸潤	11 - 81%
視神経浸潤+脈絡膜浸潤	33 - 75%
前眼房浸潤	20 - 80%

Ⅳ 眼球外進展例・遠隔転移例に対する化学療法

治療の成否は、他の固形腫瘍と同様に腫瘍進展度に依存する。今日もなお眼球外進展例の予後は不良である。治療法そのものの開発とともに、早期診断への努力もなお必要であり、特に発展途上国では大きな課題である。

1) 眼窩進展例

眼窩進展例では、手術・放射線治療併用治療に加え、多剤併用化学療法が併用されるようになって、生命予後が向上した。シクロフォスファミド・ドキソルビシン・ビンクリスチン併用、シクロフォスファミド・イダルビシン・カルボプラチン・エトポシド・ビンクリスチン併用など他の小児固形腫瘍と同様の化学療法と40~50グレイの放射線局所照射を併用し、眼窩進展例、耳介周囲リンパ節転移例で患者の6~8割が救命可能である。

2) 中枢神経系転移のない遠隔転移例

標準量の多剤併用化学療法と放射線治療の併用治療では救命例の報告は殆どない。造血幹細胞移植併用の大量化学療法が導入されるようになってから、長期生存例の報告がみられるようになった。大量化学療法の薬剤としては、カルボプラチン・エトポシド・シクロフォスファミド併用、チオテパ・カルボプラチン・エトポシド併用などの報告がある。どれが最良であるか確定されていない。中枢神経系への到達性が良好なことから、中枢神経再発予防を企図してチオテパを含めるレジメンが用いられることが多い。

3) 中枢神経系転移例

今日にいたるまで救命例の報告は殆どない。造血幹細胞移植併用の大量化学療法を含めた強力な化学療法・放射線治療併用治療によっても救命困難である。分子標的薬など他の治療法を求める必要があると考えられている。

V 三側性網膜芽細胞腫

三側性網膜芽細胞腫は、網膜芽細胞腫遺伝子(RB1 遺伝子)の生殖細胞系列変異をもつ遺伝性例に発症する脳腫瘍である。正中線上に生じ、松果体部に発症することが最も多い。頻度は全患者の4%である。造血幹細胞移植併用の大量化学療法を含む化学療法の導入により、中枢神経系転移例とは異なり、救命例が報告されるようになっていくが治療困難な場合が依然として多い。

VI 眼球外腫瘍の治療に関する国際共同研究

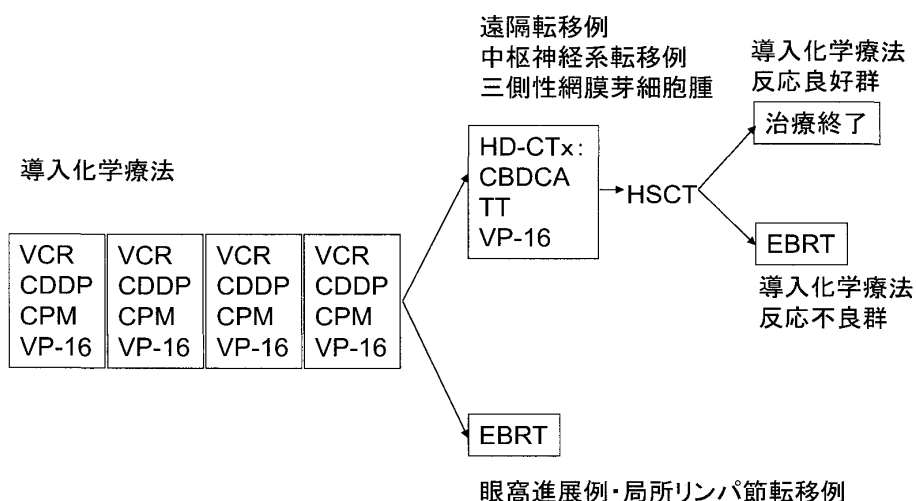
有効な治療の確立のためには、発症頻度からは一国での治療研究は不可能であり、大規模国際共同研究が必要である。COG は、国際共同研究 COG ARET 0321 を開始した。眼球外腫瘍患者を、眼窩進展例、中枢神経系以外の転移例、中枢神経系転移例・三側性網膜芽細胞腫の三群に分け、図1のように3剤併用の導入化学療法4サイクル施

行後、造血幹細胞を採取、眼窩進展例では放射線外照射を、遠隔転移例・中枢神経系転移例は造血幹細胞移植併用大量化学療法を行い、更に導入化学療法への反応が不良だったものには、放射線外照射を追加する。日本にも参加が要請されている。

VII 眼球内腫瘍に対する眼球温存治療

眼球内腫瘍に対する眼球温存治療の初期治療は、放射線外照射 External Beam Radio-therapy (EBRT) が標準的治療であった。EBRT 治療後患者の長期追跡研究から、RB1 の生殖細胞系列変異をもちもともと2次癌のリスクの高い遺伝性例で、EBRT により2次癌の発症率が更に引き上げられる可能性が示され、1990 年台からEBRT を回避して眼球を温存することを目的に全身化学療法が導入された。1996 年同一学術誌に全身化学療法・局所療法併用の治療の報告が3論文同時掲載され、EBRT との比較試験も経ることもなく、温存のための初期治療として全身化学療法が広く用いられるようになった⁵⁾⁻⁷⁾。

網膜芽細胞腫は、化学療法による縮小効果は良好であるが、全身化学療法単独で治療することはまれであり⁸⁾、残存腫瘍・再発腫瘍に対し局所療法を併用して治療することが必要であることが明らかになっている。全身化学療法は、局所療法の



VCR:ビンクリスチン、CDDP:シスプラチン、CPM:シクロフォスファミド、VP-16:エトポシド
HD-CTx:大量化学療法、CBDCA:カルボプラチン、TT:チオテーパ、HSCT:造血幹細胞移植
EBRT:放射線外照射治療

図1 CCG ARET 0321

表2 眼球内腫瘍に対する全身化学療法・局所療法併用の眼球温存治療

報告者, 報告年	治療眼球数	化学療法レジメン およびサイクル数	EBRT を回避しての眼球温存率	治療後観察期間 の中央値
Gallie, 1996 ⁷⁾	42	VP-26/CBDCA/VCR/ CsA, 3-12 サイクル	62% RE I-III : 100% Re IV, V : 48%	25 か月
Friedman, 2000 ⁹⁾	85	VCR/CBDCA/VP-16, 6 サイクル	75% RE I-III : 100% RE IV, V : 54%	13 か月
Beck, 2000 ¹⁰⁾	33	VP16/CBDCA, 2-5 サイクル	60.6% RE I-III : 100% RE IV, V : 13%	31 か月
Rodriguez-Gallindo, 2003 ¹¹⁾	43	VCR/CBDCA, 8 サイクル	62% RE I-III : 83% RE IV, V : 53%	32 か月
Yanagisawa, 2007	57	VCR/CBDCA/VP-16 2-6 サイクル (中央値 2 サイクル)	75% RE I-III : 87% RE IV, V : 72%	36 か月

適用できない大腫瘍を縮小させ、局所療法が可能な状況を作ることにより役割があると考えられ chemoreduction と呼ばれるようになっている。代表的な報告例を表2に示す。化学療法は VEC レジメンを用いる施設が多いが、施設により温存治療の適応の判断、全身化学療法のレジメンと治療サイクル数、併用する局所療法の種類と併用の時期が大きく異なり、各報告間でその優劣を比較することは困難である。最近の報告では、全身化学療法・局所療法併用により Reese-Ellsworth (R-E) 病期分類 I-III では 80-100%, IV-V では、30-50% で EBRT を回避して眼球の温存が可能となっている。眼球摘出あるいは EBRT に至る主な因子として、硝子体播種の合併、網膜下播種、視神経乳頭上の腫瘍再発が挙げられる。

わが国では、金子・毛利らによって、EBRT 治療後の再発・残存腫瘍に対する新しい局所化学療法としてメルファンの選択的眼動脈注入が開発され、眼球の温存率を向上させてきた¹²⁾。その後、難治性硝子体播種合併例の局所化学療法として、メルファランの硝子体注入が開発され、同様に温存率を向上させた^{12), 13)}。2000 年からは、VEC レジメンによる全身化学療法後これらの局所化学療法を含む局所療法の併用治療が試みられている。局所化学療法の存在によって、全身化学療法の負担を減らして温存を達成させる可能性を期

待し、原則 2 サイクルの全身化学療法を施行し、局所療法による制御が可能と判断されたら局所療法に移行する方針で治療を進め、表2に示すように、世界の諸報告に匹敵する温存率が達成されている。

網膜芽細胞腫患者では、全身化学療法も 2 次癌を誘発する可能性が懸念されるが、最近になって化学療法後の 2 次性急性骨髄性白血病発症の報告がみられる¹⁴⁾。また全身の 1% の前後の容積の臓器内の腫瘍に対し全身的な化学療法を行うことが問題視されるようになっている。こうした背景から、良好な温存率を達成している R-E I-III 群では全身化学療法の軽減が試みられ、Abramson らは R-E I-III では、カルボプラチン単独治療と局所療法の併用で温存が可能であることを示し¹⁵⁾、Wilson らは早期に局所療法を強力に用いることによって、エトポシドを用いないなくても、エトポシドを含む治療に匹敵する温存率を達成できることを示した¹⁶⁾。

こうした全身化学療法軽減の動向の中で、日本の局所化学療法は、温存率向上のための新しい治療として再評価され始めた。米国で Abramson らによってメルファラン選択的眼動脈注入が、追試され、進行例での有効性が報告され、世界の注目を集めている¹⁷⁾。北米では、治療の強化のために、カルボプラチンの結膜下注入が、全身化学

療法と共に試みられている。上述の全身化学療法の毒性・2次癌誘発の問題から、局所化学療法のみで治療をする可能性が検討され、Abramsonらは臨床試験を開始している。

動物モデル実験で、網膜芽細胞腫に対して、トポイソメラーゼ I 阻害剤トポテカン単独あるいは他剤との併用がVECレジメンなどの既存の治療より効果的である可能性が示され、R-E IV-VあるいはGroup Dの全身化学療法、局所化学療法に導入が検討され、アルゼンチンで臨床試験が始められ、米国、フランス、日本でも検討されている。

文 献

- 1) Honovar SG, et al: Postenucleation adjuvant therapy in high-risk retinoblastoma. Arch Ophthalmol 120 : 923-931, 2002
- 2) Uusitalo MS, et al: Evaluation of chemoprophylaxis in patients with unilateral retinoblastoma with high-risk features on histopathologic examination. Arch Ophthalmol 119 : 41-48, 2001
- 3) Chantada GL, et al: Retinoblastoma patients with high risk ocular pathological features: who needs adjuvant therapy? Br J Ophthalmol 88 : 1069-1073, 2004
- 4) Chantada GL, et al: World disparities in risk definition and management of retinoblastoma: a report from the International Retinoblastoma Staging Working Group.
- 5) Shields CL, et al: Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma. Arch Ophthalmol 114 : 1330-1338, 1996
- 6) Murphree AL, et al: Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. Arch Ophthalmol 114 : 1348-1356, 1996
- 7) Gallie, BL et al: Chemotherapy with focal therapy can cure intraocular retinoblastoma without radiotherapy. Arch Ophthalmol 114 : 1321-1328, 1996
- 8) Gombos DS, et al: Retinoblastoma treated with primary chemotherapy alone: the significance of tumor size, location, and age. Br J Ophthalmol 86 : 80-83, 2002
- 9) Friedman DL, et al: Chemotherapy and local ophthalmic therapy for intraocular retinoblastoma. J Clin Oncol 18 : 12-17, 2000
- 10) Beck MN, et al: First-line chemotherapy with local treatment can prevent external beam irradiation and enucleation in low-stage intraocular retinoblastoma. J Clin Oncol 18 : 2881-2887, 2000
- 11) Rodriguez-Galindo, et al: Treatment of intraocular retinoblastoma with vincristine and carboplatin. J Clin Oncol 21 : 2019-2025, 2003
- 12) Suzuki S, et al: Management of intraocular retinoblastoma and ocular prognosis. Int J Clin Oncol 9 : 1-6, 2004
- 13) Kaneko A, et al: Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. Jpn J Clin Oncol 33 : 601-7, 2003
- 14) Gombos, DS, et al: Secondary acute myelogenous leukemia in patients with retinoblastoma: is chemotherapy a factor? Ophthalmology 114 (7) : 1378-83, 2007
- 15) Abramson et al: Systemic carboplatin for retinoblastoma: change in tumor size over time. Br J Ophthalmol 89 : 1616-9, 2005
- 16) Wilson MW, et al: Effect on ocular survival of adding early intensive focal treatments to a two-drug chemotherapy regimen in patients with retinoblastoma. Am J Ophthalmol 40 : 397-406, 2005
- 17) Abramson DH, et al: A Phase I/II Study of direct intraarterial ophthalmic chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma-Initial results. Ophthalmology Article in press 2008