

## 局所切除術および眼球摘出術を行った ぶどう膜悪性黒色腫 29 例の長期予後

藤代 貴志, 小島 孚允

さいたま赤十字病院眼科

### 要 約

**目的:** 手術治療(局所切除術, 眼球摘出術)を行ったぶどう膜悪性黒色腫の予後を検討する。

**対象と方法:** 対象は, 1989 年 8 月~2005 年 12 月までに手術治療を行ったぶどう膜悪性黒色腫 29 例。術式, 腫瘍の大きさ, 組織型, 強膜浸潤の有無で症例を分け生存率を算定した。

**結果:** 局所切除術群は 14 例, 眼球摘出術群は 15 例。術式別の 5 年生存率は, 局所切除術群は 100%, 眼球摘出術群は 66%。腫瘍の大きさによる予後は, 大きい腫瘍ほど生存率が低下する傾向だった。組織型別の

5 年生存率は, 有意差がなかった。強膜浸潤の有無による 5 年生存率は, 強膜浸潤がある群は 67%, 強膜浸潤がない群は 92%であった。

**結論:** 対象となった腫瘍の大きさが異なるため, 術式の優劣を論じることはできないが, 少なくとも局所切除術群が眼球摘出群に比べ予後を悪化させることはなかった。(日眼会誌 112 : 847—854, 2008)

**キーワード:** ぶどう膜悪性黒色腫, 予後, 局所切除術, 眼球摘出術, 日本

## Long-term Prognosis of 29 Patients with Uveal Malignant Melanoma who were Operated on by Local Resection or Enucleation

Takashi Fujishiro and Takayoshi Kojima

Department of Ophthalmology, Saitama Red Cross Hospital

### Abstract

**Purpose:** The prognosis after surgical treatment (local resection or enucleation) of uveal malignant melanoma was investigated.

**Methods:** Twenty-nine patients with uveal malignant melanoma were operated on from August, 1989 to December, 2005. We evaluated the prognosis of the cases according to the operative method (local resection or enucleation), size of tumors, histological types, and presence of scleral invasion.

**Results:** 14 patients underwent local resection and 15 patients underwent enucleation of the eyeball. The five year survival rate was 100% in the case of local resection, and 66% in the case of enucleation. More patients who had large tumors died than patients who

had small tumors. The five year survival rate was 100% in spindle A, mixed, and epithelioid type, and 69% in spindle B type. Five year survival rate was 67% in the patients who had scleral invasion, and 92% in the patients who did not have scleral invasion.

**Conclusions:** In our series, local resection did not worsen the prognosis of the cases of choroidal malignant melanoma compared with the case of enucleation.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 112 : 847—854, 2008)

**Key words:** Uveal malignant melanoma, Prognosis, Local resection, Enucleation, Japan

## I 緒 言

ぶどう膜悪性黒色腫は, 白人に多く, 日本人には少ない腫瘍であり<sup>1)</sup>, 我が国では, 治療後に長期予後を検討

した報告が少ない。また, 悪性度の高い腫瘍であるため, ほとんどの症例に対して眼球摘出術が施行されてきたのが現状である<sup>2)3)</sup>。欧米においては, 過去に Zimmerman<sup>4)</sup>が眼球摘出術そのものが本腫瘍の血行性

別刷請求先: 338-8553 さいたま市中央区上落合 8-3-33 さいたま赤十字病院眼科 藤代 貴志

(平成 20 年 2 月 22 日受付, 平成 20 年 5 月 9 日改訂受理) E-mail: fujishiro-ky@umin.ac.jp

Reprint requests to: Takashi Fujishiro, M.D. Department of Ophthalmology, Saitama Red Cross Hospital, 8-3-33 Kamiochiai, Chuo-ku, Saitama-shi 338-8553, Japan

(Received February 22, 2008 and accepted in revised form May 9, 2008)

転移を促す可能性があるとの仮説を提唱して以来、眼球摘出以外の保存療法が積極的に試みられている。Zimmerman の仮説は現在では必ずしも、一般に認められているわけではない<sup>5)</sup>が、保存療法の進歩により生存率が眼球摘出術と変わらないとの報告が最近はなされている<sup>6)</sup>。保存療法の1つである、局所切除術の予後は、欧米においていくつかの報告があるが<sup>7)~11)</sup>、我が国では予後を報告したものが少ない<sup>12)</sup>。これまでに、ぶどう膜悪性黒色腫の予後に関連する因子として、組織型<sup>4)13)14)</sup>、強膜浸潤の有無<sup>15)16)</sup>、腫瘍径<sup>17)18)</sup>などが報告されている。その他にも、診断時の年齢、腫瘍の色素量の多寡、分裂像の多寡なども関連があると報告がある<sup>19)</sup>。

今回当院で手術治療として、局所切除術、眼球摘出術の両術式を行った、ぶどう膜悪性黒色腫の予後を調査し、危険因子がどのように関与しているかを考察する。

## II 対象と方法

1989年8月から2005年12月までに当院で悪性黒色腫と診断され、手術治療を行ったぶどう膜悪性黒色腫29例を対象とした。検討項目として症例を、①術式(局所切除、眼球摘出)、②腫瘍の大きさ(厚さ、腫瘍径)、③組織型、④強膜浸潤の有無の4点について、症例を群に分けて、術後の非再発率、生存率を検討した。局所再発、遠隔転移は、ともに再発と定義した。

## III 結 果

性別は、男性は14例、女性は15例であった。年齢は、21~79歳(平均値±標準偏差:58±12歳)であった。

発生部位は、毛様体が1例で、脈絡膜が28例であった。術後観察期間は、1年3か月~12年6か月(平均値±標準偏差:5年9か月±3年7か月)であった。

### 1. 術式による予後

局所切除術を施行した症例は14例で、その内訳として、経硝子体法による切除を行った症例が7例、経強膜法による切除を行った症例が7例であった。具体的な手術方法は既報<sup>12)</sup>に示したが、経硝子体法では腫瘍細胞の播種を防ぐため、腫瘍を一塊として切除する方法をとった。局所切除術を選択した基準としては、①腫瘍の大きさについては、厚みでは特に制限なく、腫瘍径が12mm以下までのとき。②腫瘍の広がりについては、視神経乳頭を含まない腫瘍、腫瘍周囲に広範な網膜剝離を伴っていないこと、硝子体播種がないこと、眼外に浸潤がないこと、全身転移がみられないこと。③眼球摘出でなく、局所切除の治療を患者が希望したとき。以上の3つで、これらの基準以外の症例は眼球摘出術を施行した。摘出術を施行した症例は、15例であった。再発例について、現時点では、局所切除術を施行した症例では、2例が再発(経硝子体法1例、経強膜法1例)し、2例とも局所再発であった。再発と確認できた時点で、再発の状態から判断して、1例は眼球摘出術、もう1例は眼窩内容除去術を追加療法として施行した。眼球摘出術を施行した症例では、5例が再発し、いずれも遠隔転移しており、肝臓が4例、腰椎が1例であった。死亡例について、現時点では、局所切除術を施行した症例では、すべての症例で死亡はみられていない。眼球摘出術を施行した症例では、再発を起こした5例中4例が死亡して

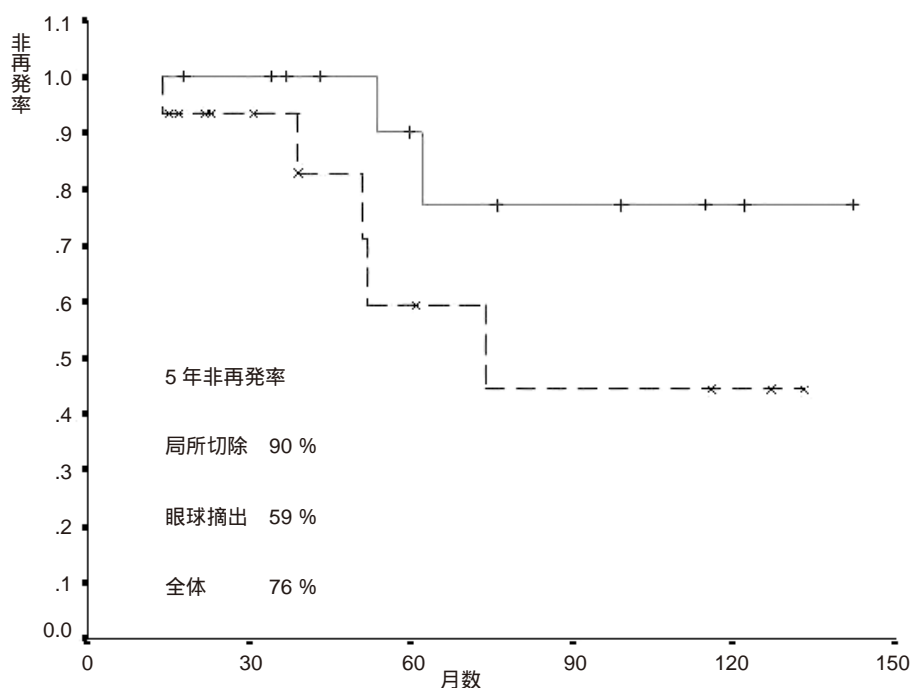


図1 5年非再発率の生命表。

—: 局所切除(n=14), - - - -: 眼球摘出(n=15). p=0.10.

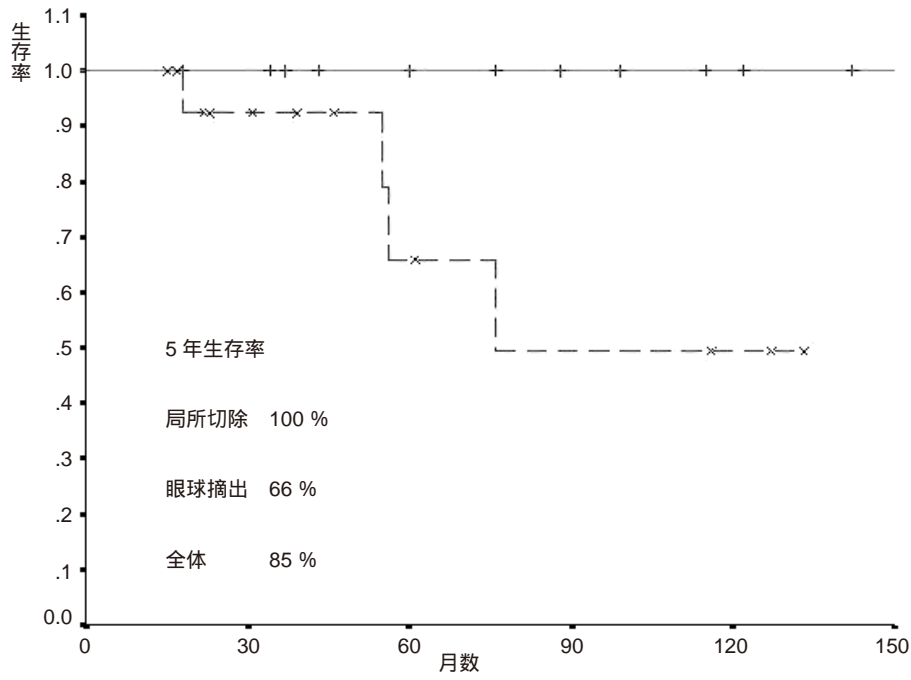


図 2 5年生存率の生命表.

— : 局所切除 (n = 14), - - - : 眼球摘出 (n = 15). p = 0.01.

表 1 術前の腫瘍の大きさ

局所切除術群	
厚み	1~12(平均値±標準偏差: 5.5±3.2)mm
腫瘍径	4~12(平均値±標準偏差: 6.8±2.6)mm
眼球摘出術群	
厚み	4~14(平均値±標準偏差: 8.4±2.7)mm
腫瘍径	7~18(平均値±標準偏差: 11.9±3.7)mm

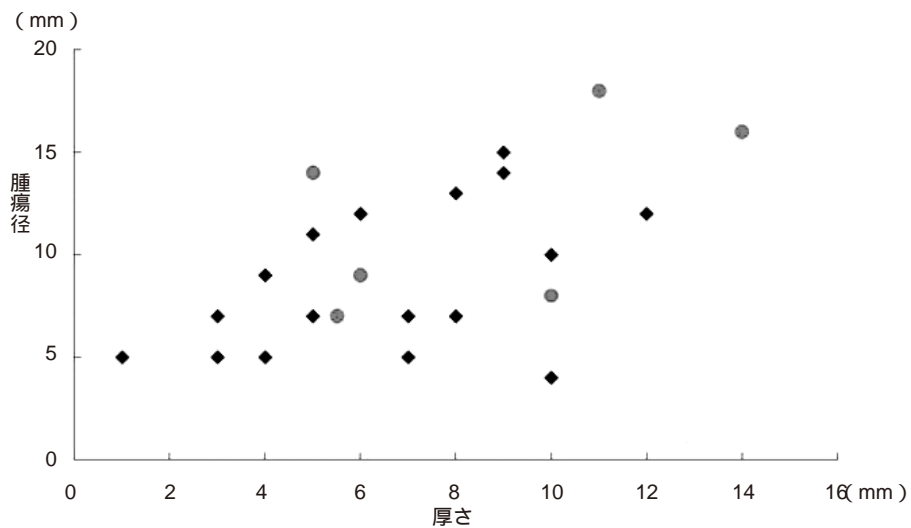


図 3 腫瘍の大きさの散布図(再発有無で群を分けた).

◆ : 再発なし, ● : 再発あり.

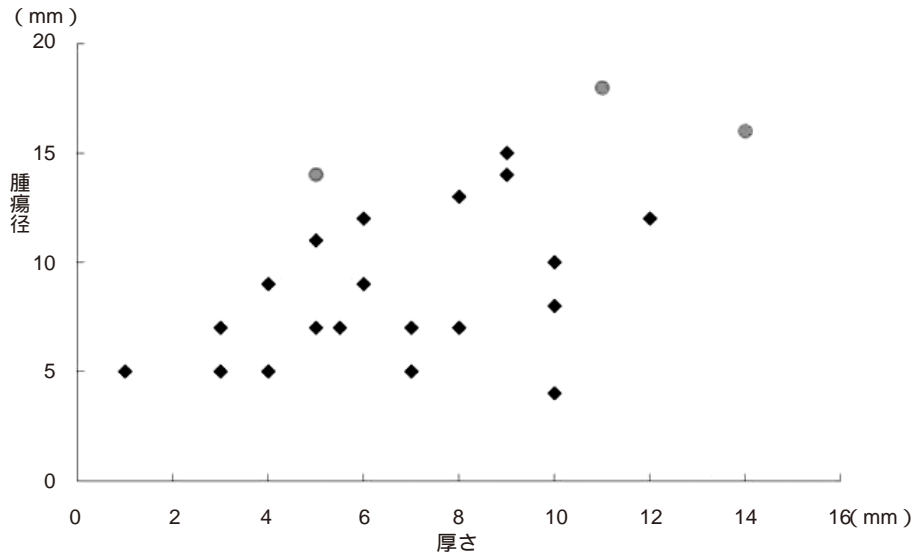


図 4 腫瘍の大きさの散布図(死亡有無で群を分けた).  
◆：生存, ●：死亡.

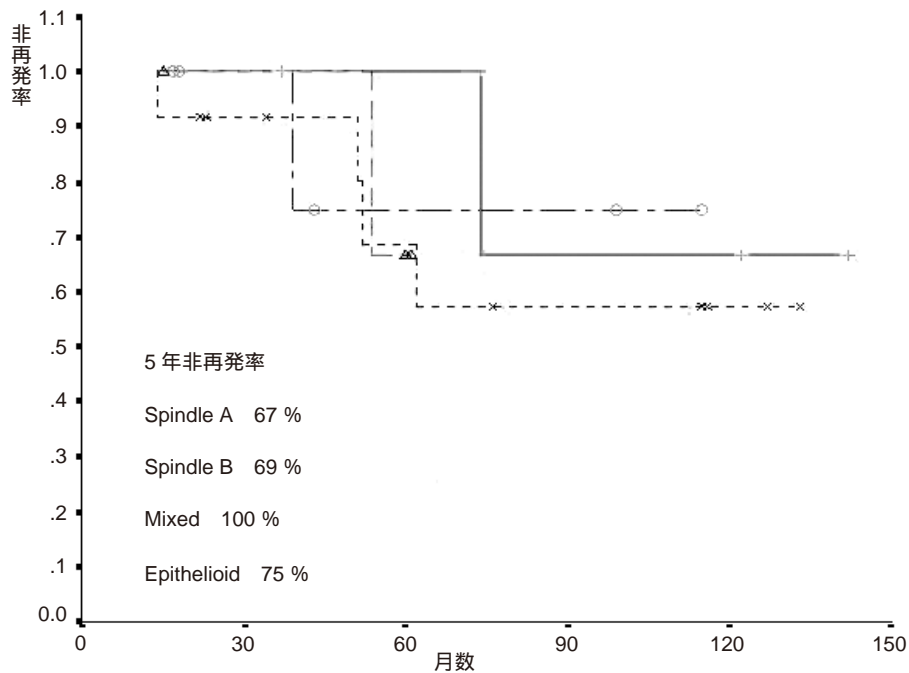


図 5 組織型別の 5 年非再発率の生命表.  
---- : Spindle A (n=4), ..... : Spindle B (n=12), —— : Mixed (n=4),  
- - - - : Epithelioid (n=6). p=0.95.

いる。それぞれの術式を行った症例に対しての非再発率，生存率を図 1, 2 に示す。

5 年での非再発率は，局所切除術は 90%，眼球摘出術は 59% であり，全体では 76% であった。両群において統計的な有意差はみられなかった (p=0.10)。5 年生存率は局所切除術では 100%，眼球摘出術では 66% であり，全体では 85% であった。両群において統計的な有意差がみられた (p=0.01)。

## 2. 腫瘍の大きさによる予後

腫瘍の大きさを術前に B-mode エコーにて評価できたものは，29 例中 22 例であった。その 22 例において，局所切除群では，厚みは，1~12 (平均値 ± 標準偏差：5.5 ± 3.2) mm であり，腫瘍径は，4~12 (平均値 ± 標準偏差：6.8 ± 2.6) mm であった。厚みで 1 mm であった症例は，前医にてレーザー光凝固術を施行されており，そのために当科受診時に厚みが減少していたと考えられ

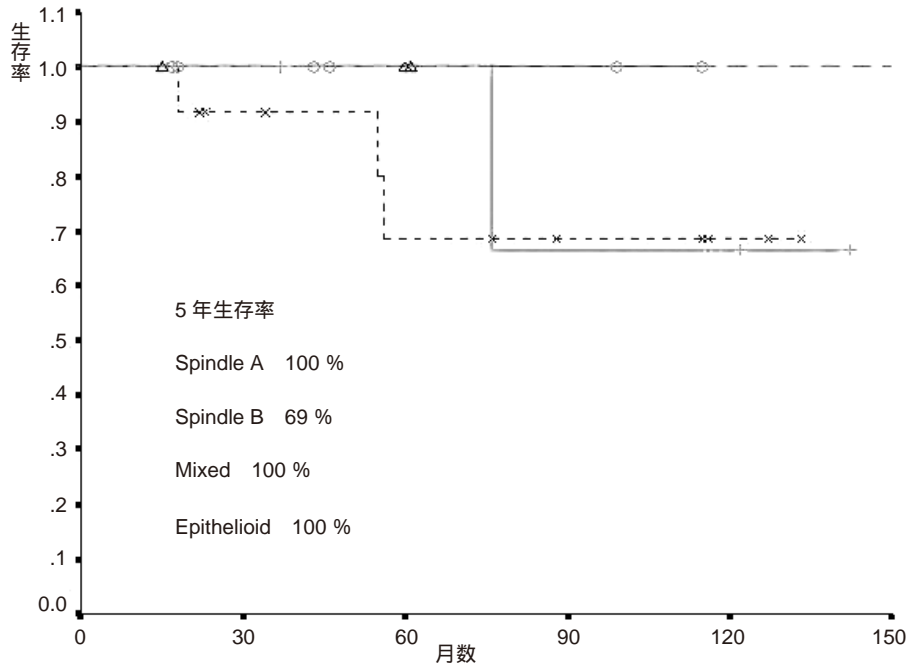


図 6 組織型別の 5 年生存率の生命表.

----- : Spindle A (n=4), ..... : Spindle B (n=12), —— : Mixed (n=4),  
- · - · - : Epithelioid (n=6). p=0.61.

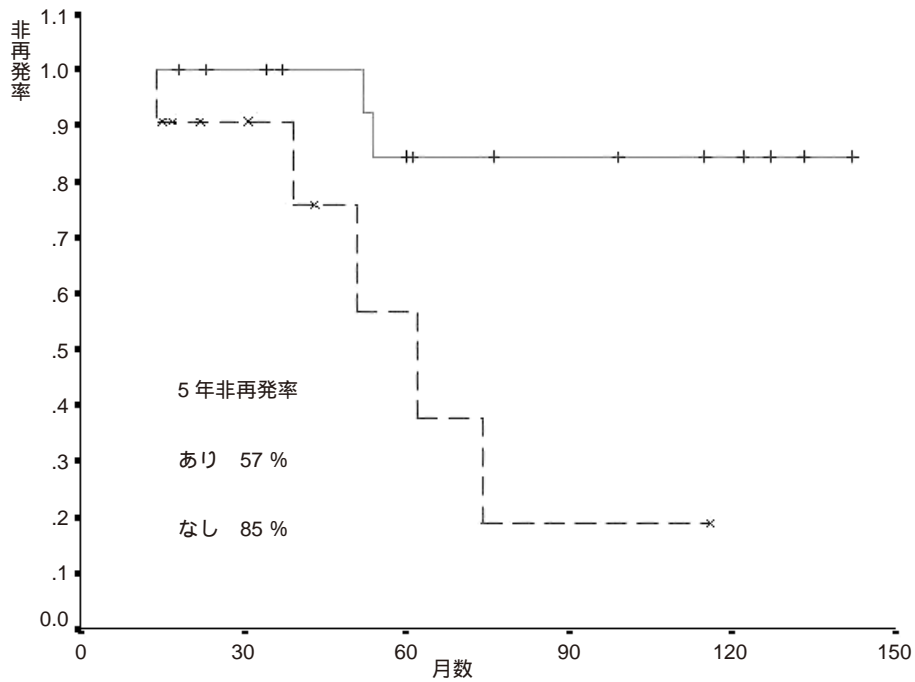


図 7 強膜浸潤の有無別での 5 年非再発率の生命表.

----- : あり (n=11), —— : なし (n=18). p=0.005.

た症例であった。その症例を除くと最低の症例での厚みは、3mmであった。眼球摘出術群では、厚みは、4~14(平均値±標準偏差:8.4±2.7)mmであり、腫瘍径は、7~18(平均値±標準偏差:11.9±3.7)mmであった(表1)。腫瘍の大きさと再発の関連については、図3に示す

ように、中程度以上の大きさの腫瘍において再発しやすい傾向にあった。腫瘍の大きさと死亡の関連については、図4に示すように、腫瘍径が大きいもので死亡例が多い傾向であった。

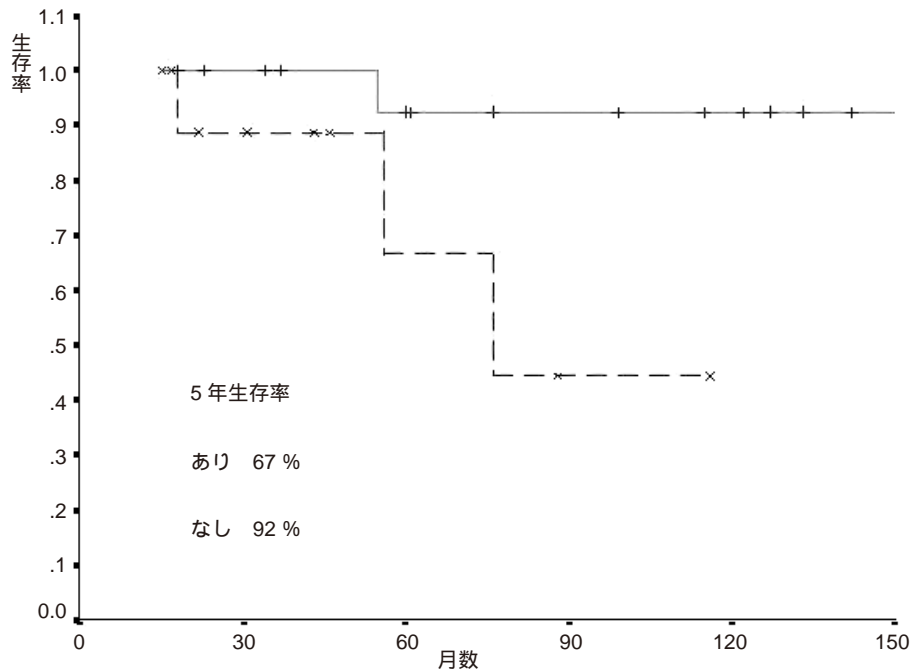


図 8 強膜浸潤の有無別での 5 年生存率の生命表。  
 ---- : あり (n=11), —— : なし (n=18). p=0.03.

### 3. 組織型による予後

組織型については、Callender 分類に基づいて分類<sup>5)</sup>を行った。Spindle 型が 17 例で、そのうち Spindle A 型が 4 例、Spindle B 型が 12 例、判別不能が 1 例であった。Mixed 型は 4 例であった。Epithelioid 型は 6 例であった。組織型不明であったものは 2 例であった。組織型別に非再発率を検討したところ、5 年時点での非再発率は、Spindle A 型が 67%、Spindle B 型が 69%、Mixed 型が 100%、Epithelioid 型が 75% であった。組織別の非再発率には統計的な有意差はみられなかった (図 5,  $p=0.95$ )。同様に 5 年生存率を検討したところ、5 年生存率は、Spindle A 型が 100%、Spindle B 型が 69%、Mixed 型が 100%、Epithelioid 型が 100% であった。組織別の生存率には統計的な有意差はみられなかった (図 6,  $p=0.61$ )。既報に比べ、今回の検討では、Spindle B 型の予後が悪い。この点については考按にて検討を行った。

### 4. 強膜浸潤の有無による予後

腫瘍の強膜浸潤の有無については、経硝子体法にて局所切除を施行した症例については、術中の肉眼所見から強膜浸潤の有無の判定を行い、それ以外の症例については、病理診断に基づいて判定を行った。その結果、強膜に浸潤があった症例は 11 例であり、その内訳は、2 例が経強膜法による症例、9 例が眼球摘出術による症例であった。強膜に浸潤がなかった症例は 18 例であった。5 年時点での非再発率を比較してみると、強膜浸潤がある群では 57% で、強膜浸潤がない群では 85% であった。両群の間には、統計的な有意差がみられた (図 7,  $p=$

0.005)。経強膜法で強膜浸潤がみられた 2 例は、1 例で術後局所再発がみられたため、眼窩内容除去術を追加療法として施行している。5 年生存率は、強膜浸潤がある群では 67% で、強膜浸潤がない群では 92% であった。両群の間には、統計的な有意差がみられた (図 8,  $p=0.03$ )。

## IV 考 按

眼球摘出術後の予後については、過去の日本の報告では、生存率が 5 年で 79%、10 年で 56%、15 年で 41% とされている<sup>20)</sup>。また、Finland における眼球摘出後の生存率は、5 年で 65%、10 年で 52%、15 年で 46% と報告されている<sup>21)</sup>。これらに対して、今回の検討では、15 例に対しての、5 年生存率は 66% であり、これまでの報告と大きな違いはみられなかった。

局所切除後の予後については、Damato ら<sup>9)</sup>によると、41 例で検討を行い、再発はなく、死亡が 1 例 (2%) と報告され、Lee ら<sup>10)</sup>によると、23 例で検討を行い、再発が 3 例 (13%)、死亡が 3 例 (13%) と報告されている。しかし、いずれの報告も平均 1~3 年と短い術後経過観察期間であった。最近、Karkhaneh ら<sup>11)</sup>の報告では、術後平均経過観察期間が 7 年 6 か月で 20 例について報告されており、3 例 (15%) が局所再発し、1 例 (5%) が遠隔転移にて死亡している。今回の検討でも、14 例を経過観察し、最短でも 1 年以上、平均で 5 年 9 か月間と比較的長期の経過観察を行った。その結果、再発は 2 例 (14%) で死亡した症例はなく、長期の局所切除術の予後を検討でき、再発についても大きな違いはみられなかった。再

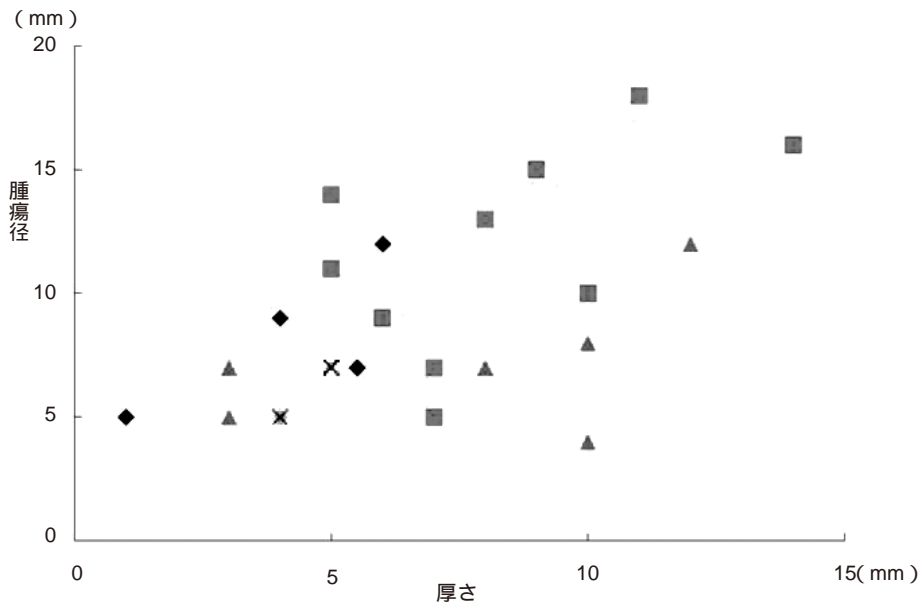


図 9 組織型別での腫瘍の大きさの散布図.

◆ : Spindle A, ■ : Spindle B, × : Mixed, ▲ : Epithelioid.

厚さ  $p=0.05$ , 腫瘍径  $p=0.003$ (対応のない  $t$  検定).

発した症例は、いずれも局所再発で、1例は眼球摘出術、もう1例は眼窩内容除去術を追加療法として行い現在まで死亡はしていない。再発は、いずれも眼内の腫瘍切除部近傍からであり、手術時に腫瘍細胞が眼外に流出したために再発したと思われる症例はなかった。1例は、再発が局所にとどまっていたため、眼球摘出にて加療した。もう1例は、再発時に画像所見上眼内から強膜の外壁への浸潤がみられたため、再々発を防止するために眼窩内容除去術を選択した。既報と比較して、再発率に関しては同程度、死亡率に関しては良好な結果を得た。

腫瘍の大きさと予後の関連については、結果で示したように、大きい腫瘍であるほど生存率が悪くなる傾向があることが分かった。The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS)<sup>22)23)</sup>、Dienerら<sup>24)</sup>による報告では、5年生存率は、大腫瘍(厚みが10mm以上または腫瘍径が16mm以上)では約60%、47%、中腫瘍(厚みが2~10mmかつ腫瘍径が16mm未満)では、約80%、68%、小腫瘍(厚みが1~3mmかつ腫瘍径が5mm未満)では約95%、84%とされており、今回の検討では、症例数が少ないため、正確な生存率の算出ができなかったが、同様の傾向があることが推定された。

組織型別の予後については、Wilderら<sup>14)</sup>、Jensen<sup>13)</sup>による報告では、5年生存率は、Spindle A型では、89%、77%、Spindle B型では、77%、75%、Mixed型では、37%、48%、Epithelioid型では、33%、29%と報告されており、Spindle A型で予後が比較的良く、Epithelioid型で予後が悪く、Mixed型では、その中間となるとされている。今回の我々の検討では、Spindle B型の

予後だけが悪かった。腫瘍の厚みと腫瘍径のそれぞれについて、Spindle B型の症例とその他の組織型全体の症例で大きさを比較してみたところ、腫瘍径、厚みでそれぞれ有意差がみられた(対応のない  $t$  検定)。生存率の既報との違いは、今回の症例では、Spindle B型の腫瘍の大きさがその他の組織型の腫瘍と比べて大きいものがあったことに起因するものと推察された(図9)。

強膜浸潤の有無による予後については、Shammasら<sup>15)</sup>によると5年生存率は、強膜浸潤ありでは、26%、強膜浸潤なしでは、78%と報告されている。今回の検討では、5年生存率は、強膜浸潤ありでは、67%、強膜浸潤なしでは、92%であった。本報告では、強膜浸潤のあった症例でも、既報に比べて良好な結果を示していたものの、強膜浸潤の有無が生存率に強く関与することが、改めて示唆された。

以上の結果から、局所切除術による長期予後は眼球摘出術に比べ、良好な予後を示していたが、対象となった症例の腫瘍の大きさが異なるため、局所切除術と眼球摘出術の優劣を述べることはできない。しかし、今回の検討では、上述した我々の選択基準で行った場合、局所切除術を行うことにより、少なくとも予後を悪化することはなかった。このことから、今後も局所切除術がぶどう膜悪性黒色腫治療の一つの選択肢となり得るものと考えられた。

## 文 献

- 1) 金子明博：日本における眼部悪性黒色腫の頻度について。臨眼 33 : 941—947, 1979.
- 2) 渡辺 健, 清水 勉：過去10年間の熊本大学眼科

- における脈絡膜悪性黒色腫について. 眼紀 39 : 877—882, 1988.
- 3) 箕田健生 : 眼内腫瘍の手術的治療. 眼臨 85 : 2063—2080, 1991.
  - 4) Zimmerman LE : Malignant melanoma of the uveal tract. *Ophthalmic Pathology* 3 : 2072—2139, 1986.
  - 5) Manschott WA : Choroidal melanoma. Enucleation or observation? A new approach. *Arch Ophthalmol* 98 : 71—77, 1980.
  - 6) Isager P, Ehlers N, Overgaard J : Have choroidal and ciliary body melanomas changed during the period 1955–2000?. *Acta Ophthalmol Scand* 82 : 509—516, 2004.
  - 7) Shields JA, Shields CL, Shah P, Sivalingam V : Partial lamellar sclerouvectomy for ciliary body and choroidal tumors. *Ophthalmology* 98 : 971—983, 1991.
  - 8) Shields JA : Local resection of posterior uveal tumors. In update on malignant ocular Tumors. In : Shields JA (Ed) : *International Ophthalmology Clinics*. Little, Brown and Company, Boston, 137—142, 1993.
  - 9) Damato B, Groenewald C, McGalliard J, Wong D : Endoresection of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 82 : 213—218, 1998.
  - 10) Lee KJ, Peyman GA, Raichand S : Internal eye wall resection for posterior uveal melanoma. *Jpn J Ophthalmol* 37 : 287—292, 1993.
  - 11) Karkhaneh R, Chams H, Amoli FA, Riazi-Esfahani M, Ahmadabadi MN, Mansouri MR, et al : Long-term surgical outcome of posterior choroidal melanoma treated by endoresection. *Retina* 27 : 908—914, 2007.
  - 12) 小島孚允 : 眼内腫瘍の局所切除術. あたらしい眼科 19 : 579—584, 2002.
  - 13) Jensen, OA : Malignant melanomas of the human uvea : 25-year follow-up of cases in Denmark, 1943–1952. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 60 : 161—182, 1982.
  - 14) Wilder HC, Paul EV : Malignant melanoma of the choroid and ciliary body : a study of 2535 cases. *Mil Surg* 109 : 370—378, 1951.
  - 15) Shammam HF, Blodi FC : Orbital extension of choroidal and ciliary body melanomas. *Arch Ophthalmol* 95 : 2002—2005, 1977.
  - 16) Seddon JM, Albert DM, Lavin PT, Robinson N : A prognostic factor study of disease-free interval and survival following enucleation for uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 101 : 1894—1899, 1983.
  - 17) Flocks M, Gerende JH, Zimmerman LE : The size and shape of malignant melanomas of the choroid and ciliary body in relation to prognosis and histologic characteristics : a statistical study of 210 tumors. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 59 : 740—758, 1955.
  - 18) McLean IW, Saraiva VS, Burnier MN Jr : Pathological and prognostic features of uveal melanomas. *Can J Ophthalmol* 39 : 343—350, 2004.
  - 19) Seddon JM, Albert DM, Lavin PT, Robinson N : A prognostic factor study of disease-free interval and survival following enucleation for uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 101 : 1894—1899, 1983.
  - 20) 金子明博 : 眼内腫瘍. 第 28 回北日本眼科学会シンポジウム, 仙台. 1990.
  - 21) Raivio, I : Uveal melanoma in Finland : an epidemiological, clinical, histological, and prognostic study. *Acta Ophthalmol Suppl* 133 : 3—64, 1977.
  - 22) The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma, II : initial mortality findings. COMS report No. 10. *Am J Ophthalmol* 125 : 779—796, 1998.
  - 23) The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma, III : local complication and observation following enucleation COMS report No. 11. *Am J Ophthalmol* 126 : 362—371, 1998.
  - 24) Diener-West M, Hawkins BS, Markowitz JA, Schachat AP : A review of mortality from choroidal melanoma. II. A meta-analysis of 5-year mortality rates following enucleation, 1966 through 1988. *Arch Ophthalmol* 110 : 245—250, 1992.