# 小児白血病の眼症状に関する臨床的研究(図6.表7)

## 大 越 貴 志 子(聖路加国際病院眼科)

## Ocular manifestations of childhood leukemia

#### Kishiko Ohkoshi

Department of Ophthalmology, St. Luke's International Hospital

### 要

1972年1月より1987年6月までに聖路加国際病院及び順天堂大学付属病院に入院した小児白血病患者178例 中、小児科の依頼により眼科を受診した78例の眼症状について調査検討を行った。眼症状は検査した症例の49 例 (62.8%) に認められ以下の 4 型に分類された。即ち I 型:眼組織浸潤 (13例), II 型:網膜出血とその他の 出血 (19例), III 型: 欝血乳頭と脳神経麻痺 (15例), IV 型: 感染症と白血病治療の副作用 (20例) であった。 病理組織学的な検索を行った5例8眼では臨床像に一致して白血病細胞浸潤を認めた. I 型, II 型及び III 型の 症例の 5 年生存率は6/30(19.4%)で,他の眼科受診者(IV 型及び眼症状がない者)の15/32(46.9%)より 予後不良であった.眼症状の出現の後,葡萄膜浸潤,網膜出血及びⅢ型の症例は視神経浸潤及び眼窩浸潤の症 例より平均 7 カ月早期に死亡した. 視機能が障害された症例は14例で障害発生より 2 年 9 カ月以内に全例死亡 した。5年以上寛解を維持し生存した症例では視機能の障害は認められなかった。しかし化学療法の副作用に よる眼症状が10例中 7 例に認められた. 急性白血病では14年前の単独化学療法の当時に比較して眼症状の出現 率は増加していた(34.7% vs 61.3%)。白血病の予後が良好となった今日,患者の視機能を保存するために, さらに眼症状から白血病の予後や病期を推測するために、本疾患の眼症状の早期発見に努め、臨床像を的確に 把握し科学療法及び放射線療法による積極的な治療を行うことが必要であると考える。(日眼 92: 1787—1796, 1988)

キーワード:白血病、眼症状、白血病性網膜症、葡萄膜炎、視神経浸潤

### Abstract

From January. 1972 to June 1987, 178 children with leukemia were admitted to St. Luke's International Hospital and Juntendo University Hospital. Seventy eight cases were referred by pediatricians to the Ophthalmology Departments for the evaluation of ocular abnormalities. We detected 49 cases with ocular abnormalities associated with leukemia and classified these cases into four types as follows: Type I. Leukemic cell infiltration of ocular tissues in 13 cases; optic nerve (5 cases), uveal tissue (4 cases), retina (2 cases) and orbit (3 cases). Type II. Ophthalmopathy due to hemorrhagic diatheses and related symptoms in 19 cases; retinal hemorrhage (17 cases), subconjunctival hemorrhage (2 cases). Type III. Ocular signs of central nervous system leukemia in 15 cases; papilledema (3 cases), ophthalmoplegia and facial nerve palsy (14 cases). Type IV. Other diseases related with leukemia in 20 cases; infection (6 cases), side effects of chemotherapy (14 cases). In five cases of type I, histopathological study revealed leukemic cell infiltration into the ocular tissues. The five-year-survival rate in the cases with type I, II, III ocular manifestations was 19.4%, which was

別刷請求先:104 東京都中央区明石町10-1 聖路加国際病院眼科 大越貴志子

(昭和63年6月17日受付,昭和63年8月31日改訂受理)

Reprint requests to: Kishiko Ohkoshi, M.D. Department of Ophthalmology, St, Luke's International Hospital

(Received June 17, 1988 and accepted in revised form August 31, 1988)

10-1, Akashi-cho, Chuo-ku, Tokyo, Japan

worse than in: type IV cases and cases without ocular manifestations (46.9%). Following ocular manifestations such as uveal infiltration, retinal hemorrhage and ocular signs of central nervous system leukemia, death occurs 7 months earlier on average than in cases of optic nerve or orbital infiltration. Visual impairment was observed in 7 cases, and following visual impairment, all of them died within 2 years and 9 months. Nine cases out of 13 five-year-survival cases without recurrence had ocular abnormalities. However, none of them developed visual impairment. Ten cases out of eighteen 5-year-survival cases had ophthalmopathy due to side effects of chemotherapy. Compared with a previous report published in the U.S.A., the number of cases with ocular manifestations was greater in acute leukemia (34.7% vs 61.3%). Although the therapy for leukemia has improved in the last decade, many leukemic children suffer from ophthalmopathy. Ophthalmic evaluation should be done in order to preserve visual function and to estimate the prognosis of leukemia. Systemic chemotherapy and irradiation specific for the eye should be performed in cases of leukemic infiltration of ocular tissues. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92: 1787—1796, 1988)

Key words: Leukemia, Leukemic ophthalmopathy, Leukemic retinopathy, Optic nerve infiltration,
Uveal infiltration

# I 緒 言

Liebreich<sup>1)</sup>が1863年に初めて白血病性網膜症を報告 して以来, 今日に至るまでの白血病治療の進歩は目覚 ましく、小児急性リンパ性白血病の5年生存率は60% から70%2に達している。それに伴い従来見られな かった新たな眼症状が相次いで報告されている3)~6)。 しかし症例報告はあっても多数例において眼症状を全 般にわたり臨床学的に調査しその病態を検討した報告 は欧米では Ridgway ら<sup>7</sup>の報告を除いてはなく,本邦 では著者ら8)の報告を見るのみである。 さらに眼症状 により白血病そのものの病期や予後を推定し得るかと いう問題に関し十分な調査がなされた報告は未だな い、今回小児白血病の眼症状の詳細を明かにし、さら に全身症状との関係を知ることを目的とし、種々の眼 症状の出現率, 眼症状と臨床経過及び予後との関係, 及び視機能と予後との関係につき多数例において調査 検討を行い新しい知見を得た。 また摘出眼球の病理組 織学的検討を行い臨床症状との関係について新たな知 見を得たので報告する.

# II 対象及び方法

### (1) 対象

1972年1月より1987年6月までに聖路加国際病院及び順天堂大学付属病院に入院した小児白血病患者178例(聖路加105例,順天堂73例)中,自覚症状を持つかあるいは自覚症状がなくとも眼合併症を持つことが予想されるため小児科の依頼により眼科を受診した78例

(聖路加55例,順天堂23例)を対象とした。年齢は1ヵ月より17歳(平均7.4歳)で男43例,女35例であった。 急性白血病75例,慢性骨髄性白血病 3 例であり白血病 の病型別例数を表1に示す。急性リンパ性白血病は東 京小児白血病研究グループのプロトコールに従い初診 時白血球数が2万/mm³未満,発症年齢が2歳以上,7 歳未満,白血病細胞がT-cell, B-cell の marker を持た ないものを standard risk group とし、以上の条件を 充たさないものを high risk group とした。急性非リンパ性白血病の分類は French-American-British Cooperative Group の分類 (FAB 分類)®に従った。中枢 神経白血病を伴っていたものは28例であった。

### (2) 方法

78例全例に眼底検査を含めた眼科的検査を行い眼症

表1 白血病の分類別例数と眼症状の出現率

standard risk-ALL	6/15 ( 40.0%)
high risk-ALL	26/37 ( 70.3%)
ANLL (M1 · M2)	10/17 ( 58.8%)
ANLL (M4 • M5)	3/5 (60.0%)
ANLL (M6)	1/1 (100 %)
CML	3/3 (100 %)

ALL: Acute lymphoblastic leukemia

ANLL: Acute myeloid leukemia

M1: Myeloblastic leukemia without maturation

M2: Myeloblastic leukemia with maturation

M4: Myelomonocytic leukemia

M5: Monocytic leukemia

M6: Erythroleukemia

CML: Chronic myelocytic leukemia

表2 眼症状の病型分類とその出現率

I 型:眼組織浸潤型	13/78 (16.7%)
a. 視神経浸潤	5
b. 葡萄膜浸潤	4
c. 網膜浸潤	2
d. 眼窩浸潤	3
Ⅱ型:出血型	19/78 (24.4%)
a. 網膜出血	17
b. その他の出血	2
Ⅲ型:CNS-LK 型	15/78 (19.2%)
a. 欝血乳頭	3
b. 脳神経麻痺	14
Ⅳ型:その他	20/78 (25.6%)
a. 感染症	6
b. 白血病治療薬の副作用	14

状を著者ら®の分類を用い以下の定義に従い表2の如く4型に分類した。即ちI型は臨床的に白血病細胞浸潤を眼球および付属器に認めたものである。II型は眼組織の出血症状及び組織の低酸素による網脈絡膜血管異常である。III型はI型以外の中枢神経白血病(CNS-LK)の眼徴候である。IV型は白血病の直接症状ではないが白血病に関連した眼症状である。死後摘出した眼球(5例8眼)はHE染色にて光顕所見を観察した。以下の項目につき調査検討した結果について述べる。

- 1) 小児白血病の眼症状の出現率
- 2) 小児白血病の眼症状の臨床所見の特徴
- 3) 眼症状と臨床経過との関係
- 4) 眼症状と5年生存率との関係
- 5) 視機能と5年生存率との関係
- 6) 死後摘出した5例8眼の病理組織学的所見

### III 結 果

# 1) 小児白血病の眼症状の出現率

眼症状の出現率即ち寛解期を含めた白血病の全経過中の何れかの時期に眼症状の発症を見た者の割合は眼科を受診した78例中49例(聖加路39,順天堂10)(62.8%)であり,小児科で入院加療を受けた小児白血病患者全体の27.5%であった。白血病型別では high risk-ALL,ANLL,CML において眼症状の出現率が高かった(表1). I型,II型,III型及びIV型の眼症状の出現数を表2に示す。複数の眼症状を認めたのは15例であった。白血病の直接症状であるI型,II型及びIII型の眼症状を認めたのは38例(48.7%)であった。

# 2) 小児白血病の眼症状の臨床所見の特徴

I型(眼組織浸潤型):13例(16.7%)

- a. 視神経浸潤 5 例:全例 high risk-ALL であり、 篩板より中枢の浸潤による欝血乳頭をきたしたものが 2 例(図1)、乳頭に浸潤を認めたものが 3 例(図2) であった。病理組織所見より篩板より中枢の浸潤を認めたものは視力が不良であった。視力低下は 3 例で見られ光覚(一)より0.1未満であった。髄液中の白血病 細胞数と視神経浸潤の有無は相関しなかった。乳頭浸潤に対する放射線治療は極めて有効であったが篩板より中枢の浸潤を伴ったものでは視力は改善しなかった。一例で cytosine arabinoside の大量療法による腫瘍の消失をみた。視力低下を認めたものは 3 例であった。5 例中 3 例が 5 年以上生存したが 7 年 3 ヵ 月以内に 5 例全例死亡した。
- b. 葡萄膜浸潤 4 例:high risk-ALL 1 例,M2が 1 例,M4・M5が 2 例で ANLL に多かった。前房内細胞,前房出血,前房蓄膿,豚脂様あるいは地図状の角膜後面沈着物を伴い前房穿刺にて前房内の白血病細胞を確認した。硝子体出血を伴った 1 例を除いて視力は0.4以上であった。ステロイド剤の局所投与と抗白血病薬の全身投与で 4 例は治癒したが, 1 例は難治性で眼圧上昇を来たしたため前眼部に放射線照射を行って治癒を得た。中枢神経白血病を伴わない者が 1 例あったが他の 2 例は眼症状発現に前後して中枢神経白血病となった。全例白血病発症より 1 年 8 カ月以内に死亡した。
- c. 網膜浸潤 2 例:high risk-ALL 1 例,CML 1 例であった。ALLでは赤道部付近の網膜に白血病細胞の浸潤と考えられる黄白色の孤立性の腫瘍がみられ,CMLでは播種状に大小の浸潤巣が周辺部網膜にみられた(図 3 )。いずれも抗白血病薬の全身投与のみで消失した。網膜浸潤そのものによる視力低下は見られなかった。ALLの一例は白血病発症より1年2ヵ月で死亡したが CML の一例は2年以上生存している。
- d. 眼窩浸潤3例:全例 M1·M2であった。白血病の 初発症状であったのが2例であった。眼球突出,眼瞼 浮腫及び眼球運動障害を伴い,一例は角膜潰瘍を来た した重篤例であり,視機能が障害された。2例に放射 線治療を行い眼球突出は改善した。白血病発症より2 年5ヵ月以内に全例死亡した。

II型(出血型):19例(24.4%)

a. 網膜出血17例:standard risk-ALL 1 例, high risk-ALL 7 例, M1・M2が 5 例, M4・M5が 1 例, CML 3 例であった。初回寛解導入時には少なく(2/17)骨髄再発時に多かった(12/17)。急性白血病では後極部の放射状網膜表層出血を伴った貧血性網膜症同様のも

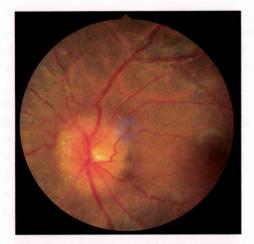


図1 中枢より篩板までの視神経浸潤(11歳 ALL)

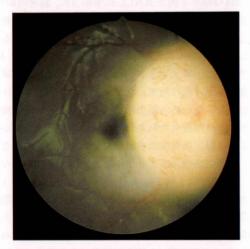


図2 巨大な乳頭浸潤(5歳 ALL)

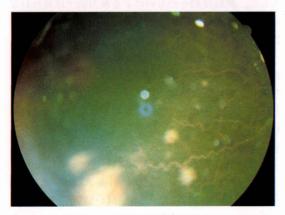


図3 7歳 CML の眼底写真. 周辺部網膜血管に添って大小の白血病細胞浸潤巣を認める.



図4 12歳ALLの眼底写真. 黄斑部の網膜と網膜下に限局して出血を認める.

の、網膜中心静脈閉塞症様のもの、黄斑部の網膜・網膜下に限局した出血(図4)、散在性点状出血、硝子体出血を伴ったもの等、種々のタイプの出血を認めた。 CMLでは網膜静脈の拡張蛇行を伴った点状、しみ状出血を特徴とし、小動脈瘤、動静脈吻合も伴っていた。急性白血病の2例はdisseminated intravascular coagulopathy (DIC)を合併していた。急性白血病では網膜出血を有する者の血小板数は正常眼底のそれに比較して有意に低値であった(p<0.005)(表3)。13例が白血病発症より6年4ヵ月以内に死亡した。

b. その他の出血症状 2 例:結膜下出血を 2 例に認めた.

III型 (CNS-LK型):15例 (19.2%)

欝血乳頭3例, 脳神経麻痺による眼球運動障害, 眼瞼下垂, 兎眼が14例に認められた。high risk-ALL 11例, M1・M2が2例, M4・M5が1例, M6が1例であり眼科を受診した中枢神経白血病患者の53.6%に相当した。顔面神経麻痺が最も多く10例であった。以下動眼神経麻痺3例, 滑車神経麻痺1例, 外転神経麻痺1例,全眼球麻痺1例であった。兎眼に起因する角膜障害が3例にみられた。複視を3例に認めたが視力低下はなく全例白血病発症より7年11ヵ月以内に死亡した。

IV型 (その他): 20例 (25.6%)

a. 眼感染症 6 例:細菌性結膜炎 2 例,ウイルス性 結膜炎 2 例,三叉神経領域の帯状疱疹 1 例,化膿性霰 粒腫 1 例であった。視機能が障害されるほど重篤な症 例はなく抗生物質、ステロイド剤の使用により治癒し

表 3	急性白血病におけ	る網膜出血。	と血液像	との関係
-----	----------	--------	------	------

	網膜出血(10例)	正常眼底(10例)	
WBC/mm <sup>3</sup>	19,185±39,135	$8,581\pm19,552$	N.S.
Hb g/dl	$10.4 \pm 2.3$	$10.8 \pm 1.9$	N.S.
Plt/mm³	$22.0 \times 10^3 \pm 22.6 \times 10^3$	$187.1 \times 10^3 \pm 132.7 \times 10^3$	p<0.005

表 4 眼症状と臨床経過との関係

	I 型(眼組織浸潤型)		II型(出血型)	III型(CNS-LK 型)	
	視神経浸潤 5例 (死亡4例)	葡萄膜浸潤 4例	眼窩浸潤3例	網膜出血 17例 (死亡13例)	14例
1) 白血病発症より 眼症状出現までの期間	37±13(月)	8±3(月)	7±12(月)	27±18(月)	22±26(月)
2) 眼症状出現より 死亡までの期間	14±8	8±6	14±10	6±5	8±9
3) 白血病発症より 死亡までの期間	51±15	16±4	18±10	21±20	30±24

た.

b. 白血病治療薬の副作用14例:ステロイドによる 眼圧上昇を3例に認めたが、何れも薬物療法にて眼圧 をコントロールし得た。ステロイドによる後嚢下白内 障を1例にみとめた。ステロイド剤により moon face となり睫毛内反症を来たし瀰漫性表層角膜炎に至った 8 例を認めた。cytosine arabinoside の大量療法の副 使用と思われる角膜上皮下の点状混濁を伴う角膜炎が 3 例にみられた。投薬開始より2~3日後に発症し眼 痛、蓋明、時に開瞼困難を伴い薬物中止後数日で消失 した。視機能を障害された例はなかった。

以上の I 型, II 型, III 型及び IV型の何れにも属さず白血病との関係が明らかでない以下の眼症状を認めた. 即ち伴性劣性遺伝性網膜分離症 1 例, 網膜周辺部変性及び円孔 2 例, 先天白内障 1 例, 瞳孔膜遺残 2 例, 糸状角膜炎 1 例, 上強膜炎 2 例であった.

#### 3) 眼症状と臨床経過との関係(表4)

葡萄膜浸潤と眼窩浸潤の症例は白血病発症より7ヵ月前後(8±3,7±12月)で眼症状が発症し、視神経浸潤,網膜出血及びCNS-LK型の眼症状の発症時期より平均19ヵ月早かった。眼症状発症の後74%の症例が10ヵ月以内に死亡した。葡萄膜浸潤,網膜出血,CNS-LK型の発症後は、視神経浸潤及び眼窩浸潤の発症後に比較して平均7ヵ月早く死亡した。特に網膜出血の発症後の余命は最も短く、平均6ヵ月であった。白血病発症より死亡までの全生存期間では視神経浸潤の症例が最も長く平均4年3ヵ月であり5年以上生存

表 5 眼症状と5年生存率との関係

	5年生存者(5年生存率)
I型:(眼組織浸潤型)	3/12 (25.0%)
II型:(出血型)	3/14 (21.4%)
Ⅲ型:(CNS-LK 型)	1/15 ( 6.7%)
Ⅳ型:(その他)	12/16 (75.0%)
I Ⅱ及びⅢ型:	6/31 (19.4%)
Ⅳ型及び眼症状(-):	15/32 (46.9%)

した後に死亡したものが2例あった。葡萄膜浸潤の症例は平均生存期間が最も短かく1年余りで死亡した。

### 4) 眼症状と5年生存率との関係(表5)

眼症状の型別に5年生存率を比較するとIII型(CNS-LK型)は5年生存率6.7%で最も不良であった。IV型(感染症・副作用)は最も予後良好であり75%が5年以上生存している。白血病の直接症状であるI型II型及びIII型の5年生存率は6/31(19.4%)であり、他の眼科受診者(IV型及び眼症状を認めなかった者)の15/32(46.9%)より予後不良であった。5年以上寛解を維持し生存している13例中10例に眼症状を認め、内7例が白血病治療の副作用による眼症状であった。眼科を受診した小児白血病患者全体の5年生存率は21/63(33.3%)であり、眼科を受診しなかった小児白血病患者の5年生存率(22/73,30.1%)に比較して若干良好であった。

# 5) 視機能と5年生存率との関係(表6) 視力低下及び複視等の視機能の障害を認めた者は14

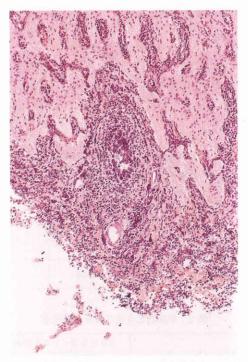
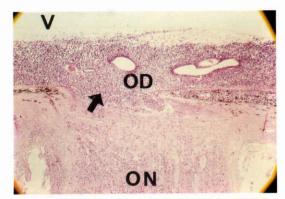


図5 5歳 ALL の摘出眼球病理所見(左眼). 視神経の軟膜から中央に向かって中隔組織へ白血細胞浸潤を認める.×434

例であり I 型で最も多かった。視力低下を来たした者は12例で指数弁以下 5 例,0.01以上0.1未満が 3 例,0.1以上が 4 例であった。複視を 3 例に認めた。視機能の障害があった者は白血病発症より 7 年 3 ヵ月以内,障害発生より 2 年 9 ヵ月以内に全例死亡した。視神経浸潤と葡萄膜浸潤および眼窩浸潤の 6 症例で全身的化学療法と局所の放射線治療を行ったが視力が回復した者が 1 例,回復しなかった者が 2 例,治療途中で死亡した者が 1 例であった。他の 2 例は視力は正常であったが局所の放射線治療を行って症状の改善をみた。視機能が正常であった者は IV型に多かった。 5 年以上寛解



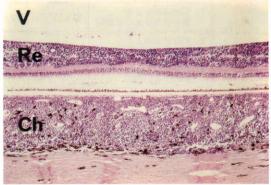


図 6 14歳 ALL の摘出眼球病理所見 (左眼). 視神経 乳頭, 視神経の中隔組織及び網脈絡膜に白血病細胞 浸潤を認める.×124(写真上)×338(写真下)

V:硝子体,OD:視神経乳頭,ON:視神経,Re:網膜,Ch:脈絡膜

を維持し生存した10例では視機能の障害は認められなかった。

### 6) 病理組織学的所見

症例1:ALL,5歳女児。臨床診断は両眼の視神経網脈絡膜浸潤。初回寛解を得た後10ヵ月目に中枢神経白血病となりその後まもなく視力低下に気付き受診した。初診時視力はRV=1.0,LV=0.02(n.c.)であっ

表 6 5年生存率と視機能との関係

	視機能障害者	視機能障害者の 5年生存率	視機能正常者の 5 年生存率
I型:眼組織浸潤型	9/12	2/9 (22.2%)*	1/3 (33.3%)
II型:出血型	6/14	1/6 (16.6%)*	3/8 (37.5%)
Ⅲ型:CNS-LK 型	3/15	1/3 (33.3%)*	0/15 ( 0 %)
Ⅳ型:その他	0/16	_	12/16 (75.0%)

<sup>\*5</sup>年生存した後に死亡した者

た. 眼底所見では両眼の乳頭と周囲の網脈絡膜に浸潤をみとめた. 眼球への放射線治療を行ったが再発しその後全身的な sytosine arabinoside の大量療法により乳頭と網脈絡膜浸潤は消失した. しかし左眼の視力は0.05にとどまった. その後骨髄と中枢神経再発を来たし死亡した. 摘出眼球では右眼は篩板付近のくも膜下腔に限局して白血病細胞浸潤を認め, 中隔組織にもわずかに浸潤を認めた. 左眼は篩板より中枢の視神経の軟膜から中隔組織に向かって高度の浸潤を認めたほか血管周囲に高度の白血病細胞浸潤を認めた(図5).

症例 2:ALL, 14歳女児. 臨床診断は両眼の視神経 浸潤. 初回寛解の後, 中枢神経白血病を繰り返し再発 し8回目の再発の際, 眼科を受診した. 初診時両眼視 力は1.2であり欝血乳頭を指摘された.その後視力は両 眼指数弁に低下し欝血乳頭は高度となった. 全身状態 の悪化のため放射線治療は行わず経過観察していたが 後に乳頭に検眼鏡的に浸潤をみとめるようになった. 中枢神経白血病の悪化により死亡した. 摘出眼球病理 所見では両眼の乳頭と篩板より中枢の視神経の中隔組 織に浸潤を認めた他, 乳頭周囲と黄斑部付近の網膜と 脈絡膜に白血病細胞浸潤を認めた(図6).

症例 3:ALL, 3歳男児. 臨床診断は左眼の葡萄膜炎, 硝子体出血. 初回寛解の後, 前房内細胞と角膜後面沈着物を来たし点眼加療を行っていたが, その後骨髄の白血病再発を来たした. 葡萄膜炎は再発に対する全身的な化学療法にて一度軽快したがその後中枢神経

白血病と骨髄の白血病再発を繰り返し、肺炎にて死亡した。死亡より1ヵ月前には硝子体出血を来たした。 摘出眼球病理所見では左眼の脈絡膜に瀰漫性に白血病 細胞浸潤を認めた他。毛様体に浸潤を認めた

症例4:ANLL, 1歳男児. 臨床診断は葡萄膜炎. 初回寛解療法中,右側顔面神経麻痺を来たし中枢神経白血病となりまもなく角膜後面下方に地図状の沈着物を認めた。その後角膜後面の沈着物は全身的な化学療法にて消失したが肺炎にて急死した。病理組織所見では右眼の脈絡膜に瀰漫性に白血病細胞浸潤を認めた。

症例5:ANLL, 2歳男児. 臨床診断は両眼の眼窩 浸潤. 眼球突出にて白血病が発症した. 全身的な化学 療法と局所の放射線治療を行い眼球突出は消失した が,全身的には貧血と出血傾向を来たし死亡した. 病 理組織所見では dura mater に緑色の結節状浸潤を認 めた. 視神経, 脈絡膜の血管内腔, テノン下, 結膜下 に白血病細胞浸潤を認めた他, 網膜下出血を認めた.

# IV 考 按

本邦において小児白血病の眼症状と言えばかつては 緑色腫が知られているのみで、どのような眼症状がど の程度出現するかに関する調査がなされていなかっ た。今回の結果で小児白血病においては種々の眼症状 が数多く存在することが明かとなった。

#### 眼症状の出現率

眼症状の出現率即ち白血病の全経過中の何れかの時

表7 急性白血病における治療の進歩による眼症状の出現率の推移

	Ridgway 57)	著 者
調査期間	1965年1月~1973年12月	1972年1月~1987年6月
化学療法	単独療法	多剤併用療法主体
中枢神経白血病予防	_	+
1) 小児急性白血病		
入院患者数	657	170
2) 1)における眼科受診者数	150	75
(眼科受診率)	(22.8%)	(44.1%)
3) 1)における眼症状の出現率	52/657 ( 9.0%)	46/170 (27.1%)
4) 2)における眼症状の出現率	52/150 (34.7%)	46/75 (61.3%)
5) 2)における各眼症状の出現率		
眼組織浸潤	29/150 (19.3%)	13/75 (17.3%)
網膜出血	19/150 (12.7%)	15/75 (20.0%)
眼球運動障害	14/150 ( 9.3%)	6/75 (8.0%)
欝血乳頭	13/150 ( 8.7%)	3/75 (4.0%)
感染症	5/150 ( 3.3%)	6/75 (8.0%)
副作用	記載なし	12/75 (16.0%)
6) 眼症状を認めたものの予後	80%が10か月以内に死亡	74%が10か月以内に死亡

期に眼症状を認めた者の割合は小児科で加療を受けた 小児白血病患者全体の27.5%, 眼科を受診した小児白 血病患者の62.8%と高い値を示していた。急性白血病 では14年前の欧米の調査結果(9.0%, 34.7%)がに比較 して眼症状の出現率は増加していた(表7)。 小児急性 白血病の病型の分布に欧米人と日本人で大差がないこ とが言われている10)故、人種の差によるものとは考え にくく以下の理由によるものと考えられる。 初期の小 児急性白血病の化学療法は単剤を用いる単独療法で あった. しかし寛解率が低く中枢神経系等の再発率が 高かった<sup>11)</sup>ため、1972年以降多剤併用療法<sup>12)</sup>が用いら れ、さらに中枢神経白血病に対する予防措置として抗 白血病薬の髄腔内注入と予防的頭蓋照射が導入12)され た. このことは寛解率, 寛解維持率ともに飛躍的に上 昇させ5年生存率が今日の如くになった。即ち白血病 治療はこの14年間で急速な進歩を遂げた。今回の調査 期間 (1972年~1987年) はこの治療の進歩の時期と一 致している。従って眼症状増加の主因は白血病治療の 進歩に伴う生存期間の延長であると考えられる. 慢性 白血病に関しては今回症例数が3例と少なく比較検討 出来なかった.

## 眼症状の種類

眼症状の種類の構成は14年前の報告かと同様であった(表 7). 急性白血病で個々の眼症状の増加率をみると眼組織浸潤型と CNS-LK 型は中枢神経白血病に対する予防治療が行われていなかった当時かより若干減少していた(表 7). 眼組織浸潤は中枢神経白血病と深く関係しており、今回の調査における眼組織浸潤と CNS-LK 型の眼症状の減少は中枢神経白血病に対する予防治療の効果の表われと考えられる。白血病治療の副作用による眼症状は過去に報告がないため比較はできないが今回眼症状の29%を占めていた。生存期間の延長による投薬期間の延長が副作用による眼症状を増加させた可能性が考えられる。

### 眼症状の臨床的特徴と病理組織所見について

I型(眼組織浸潤型):眼組織浸潤は今回の臨床的調査では眼科検査を行った小児白血病患者の16.7%であったが病理組織学的には造血臓器の腫瘍性疾患の50%13)と比較的高頻度に認められることが知られている。今回の調査で眼組織浸潤の症例の75%に視機能障害が見られ、眼組織浸潤が視機能障害の最大の原因であることが明かとなった。中でも視神経浸潤は視力の予後が最も不良であり白血病の眼症状の中で最も重篤な疾患であった。今回の病理組織学的検索より視神経乳頭浸潤の有無にかかわらず篩板より中枢の浸潤を

伴ったもので視力低下が著しいことが明かとなった. 視神経浸潤の臨床像と視力の関係については,乳頭浸潤では視力低下が少なく,篩板より中枢の浸潤では視力低下が高度であるとの報告いがあるが今回の調査により臨床像のみでは鑑別し得ないものと考えられた. 今回の症例で視力低下のあった1例は放射線治療を行ったにも係わらず視力回復が得られなかった.視神経浸潤に対し放射線治療が奏効した幾つかの報告150~180がある.今回の症例で視力回復が得られなかったのは治療の時期を逸した為と考えられた.従って視神経浸潤に関しては早期発見,早期治療が重要であると考えた.今回,cytosine arabinoside の大量療法が奏効した例があったが predonisone と vincristine の大量療法が有効であったとの報告190もあり化学療法単独でも視神経浸潤は治癒しうるものと思われた.

葡萄膜浸潤は今回の調査では5%と少なかった。病理組織学的には葡萄膜浸潤が限組織浸潤の中で最も高頻度(43%20,65%21)であることが知られている。ほとんどが後部葡萄膜浸潤であり前部葡萄膜浸潤は臨床的に顕在化しにくいものと考えられる。葡萄膜浸潤の症例は視力低下は軽度のものが多く、治療も一般の化学療法で治癒した例が多かった。視機能の予後からすれば葡萄膜浸潤は視神経浸潤ほど重篤ではなかった。しかし全身的には葡萄膜浸潤の患者の生存期間が限組織浸潤の中で最も短く予後不良であった。

小児の骨髄性白血病の眼窩浸潤は緑色腫(chloroma)³³として知られておりかつては極めて予後不良であった。今回の眼窩浸潤の症例は化学療法による十分な治療を受けたにもかかわらず平均生存期間が1年半と極めて短く全例死亡したことより今日でも緑色腫はやはり予後不良であった。

II型(出血型):網膜出血は今回の調査では24.4%であり、白血病が不治の病であった当時、白血病患者の70%から90%22)にも見られたことからすると著しい減少である。これは化学療法の進歩により初回寛解率が90%以上に上昇したためと考えられた。今回の調査で網膜出血は初回寛解導入時よりも再発時に多くみられた。再発時の寛解率は初回寛解導入時よりも低いためより強力な化学療法が必要となる。このため再発時には骨髄の正常の造血細胞の産生も高度に障害され網膜出血が起こり易いもの推察された。また今回急性白血病ではDICが網膜出血の症例の14%に見られ、網膜出血の原因としてDICが少なからず存在することが明かとなった。白血病におけるDICによる網膜出血の機

序として網膜静脈に血栓が形成されることが病理学的にすでに証明されている<sup>23)</sup>. 今回, 網膜出血の症例の血小板数が正常眼底症例での値に比較して有意に低かった。網膜出血と血液像の関係については古くから調査がなされている<sup>20)24)~27)</sup>が今日までは定説はない。今回の調査からすれば急性白血病では少なくとも血小板減少と DIC が関係しているものと考えられる。

III型(CNS-LK型):中枢神経症状は眼科と受診した小児病患者の19.2%を占めII型に次いで多かった。これは小児白血病の約80%が ALLであるため中枢神経白血病の合併率が高いことによるものと考えられた。今回の調査では眼科を受診した中枢神経白血病患者の約半数に本症状を認め,極めて頻度が高かった。しかしながら白血病の眼症状としては今日まで殆ど注目されていない。複視や顔面神経麻痺などの眼症状が中枢神経白血病の初発症状となることがある。眼科医はこのような眼症状の早期発見にも努めることが重要であると考えた。今回顔面神経麻痺が最も多かったが、これは自覚症状を訴えない場合も多い故注意を要すると思われた。

IV型(その他): 眼感染症は今回の調査では頻度も少 なく重篤な症例も認められなかった。 しかし白血病患 者では日和見感染が多く, しかも小児は水痘, 麻疹等 の各種ウイルスに対する免疫がない場合が多いため, しばしば遷延したり重篤化したりすることがある28). 従って慎重な観察が必要であると思われた。 白血病治 療の眼科領域の副作用に関し、今回の疾患以外に nitrogen mustard による葡萄膜炎29), vincristine によ る中枢神経障害30), methotrexate による涙液反射分泌 の低下31), 放射線療法と多剤併用療法による視神経萎 縮32)等が報告されている。しかし個々の副作用に関す る調査はなされているが, 白血病患者全体における副 作用の統計が未だなされていないためその実態は明か ではなかった。今回副作用による眼症状が18%も認め られ眼科領域の副作用を持った白血病患者が数多く存 在することが明かとなった。特に5年以上再発せず寛 解を維持している症例では10例中7例と高頻度に認め られた. 今後, 長期生存例が増加するにつれ副作用は 治療の成功と相反して増加することが予想される。今 回は重篤なものはなかったが長期にわたる副作用の発 現の可能性もある. 特にステロイド剤は反復し投与さ れている例が多く白内障, 緑内障の発症には常に注意 が必要であると考えた.

幾つかの全身疾患において眼症状の存在が疾患の予 後の判定に役立つことがしばしばある. 白血病では網

膜症に関する限り古くから予後との関係が調査されて いるが4)24)27)今日に至るまで網膜症の存在からは予後 は推定し得ないものと考えられてきた. しかし網膜症 のみならず種々の眼症状の種類により患者の病期及び 予後を推定し得るかという問題に関し、調査検討を 行った報告は未だない。また、眼症状を持つものの5 年生存率を調査し眼症状を持たない症例と比較検討を した報告も未だない、今回眼症状の中でも葡萄膜浸潤、 網膜出血, CNS-LK 型の眼症状を認めたものは他の眼 症状を持つ者より死亡までの経過が短く、特に網膜出 血を認めた後は平均6か月で死亡した。故にこれらの 眼症状の出現は患者の病期が末期であることを意味し ているものと考えられる。 視神経浸潤の症例は長期に 生存したが最終的には死亡する例が多く予後不良で あった、 I型、 II型及びIII型即ち白血病の直接症状で ある眼症状を認めた者の5年生存率は他の症例(IV型 あるいは眼症状を認めなかったもの) に比較して不良 であり、眼科を受診しなかった症例の5年生存率と比 較しても不良であった。従って白血病の直接症状とし ての眼症状を持つ者はそれらの眼症状を持たないもの に比較して明らかに予後が不良であることが判明し た. 一方5年以上寛解を維持している症例における眼 症状の出現率は77%と極めて高いことが明かとなっ た. その眼症状は白血病の直接症状ではないIV型が主 体であったが、今後増加する可能性があるものと思わ れた.

白血病が不治の病であった当時は白血病患者の視機 能には殆ど関心が向けられていなかった。ところが5 年生存率が飛躍的に上昇した今日ですら未だ視機能に 関する総合的な調査検討がなされていない。 今回の調 査では視機能が障害された症例は全例死亡し、視機能 障害者の予後が極めて不良であることが明かとなっ た。たとえ予後不良と言えども患者にとって視機能の 改善が望めるのであれば放射線治療などの積極的な治 療をすべきであると考える。5年以上寛解を維持して いる症例では視機能の障害は認められておらず、現在 のところ長期生存例の視機能は保たれているものと考 えられた. しかし5年以上寛解を維持している症例で は睫毛内反症, 緑内障, 白内障, 点状表層角膜炎等の 白血病治療の副作用による眼症状が数多く存在したこ とより白血病が治癒した可能性のある症例に対しても 眼科検査を継続することが必要であると考えた.

今回の調査で小児白血病の眼症状には種々の型があり、それぞれの眼症状が特異な臨床経過を辿ることが 判明した。また眼症状を持つ者の予後が不良であるこ とも判明した。従って眼症状より白血病の予後を推測し更に治療に役立てることも不可能ではないと考えられた。白血病では種々の臓器が冒されるが眼組織は治療が進歩した今日なお pharmacological sanctuaryである。視機能を保全し患者の延命の為に眼科検査は重要である。多彩な臨床像の早期発見に努め全身的な化学療法に加えて局所の放射線療法等の積極的な治療を行うべきであると考える。

終りにご校関並びにご協力いただいた順天堂大学付属病院眼科,中島 章教授,同小児科,藪田敬次郎教授,同病理学,福田芳郎教授,順天堂大学浦安病院眼科,田中 稔助教授,聖路加国際病院眼科部長,神吉和男先生,副医長,山口達夫先生,石田誠夫先生,聖路加国際病院小児科部長,西村昻三先生,副医長,細谷亮太先生,順天堂大学付属病院小児科石本浩市先生に厚く御礼いたします。

#### 文 献

- Liebreich: Atlas der Ophthalmoscopie. Berlin, 1863.
- 赤羽太郎: 小児白血病の臨床に関する最近の動向. 馬場一雄, 小林 登, 小児科 Mook, 東京, 金原出版, 9-20, 1981.
- Frost AD: Chloroma: Report of a case with hematologic study. Trans Am Acad Ophthalmol 42: 123—141, 1937.
- Culler AM: Fundus change in leukemia. Trans Am Ophthalmol Soc 49: 444—473, 1951.
- 5) Zimmerman LE, Thoreson HT, Major MC: Sudden loss of vision in acute leukemia: A clinicopathologic report of two unusual cases. Surv Ophthalmol 9: 467—473, 1964.
- Kincaid MC, Green WR, Kelley JS: Acute ocular leukemia. Am J Ophthalmol 87: 698 -702, 1979.
- Ridgway EW, Jaffe N, Walton DS: Leukemic ophthalmopathy in children. Cancer 38: 1744—1749, 1976.
- 8) 大越貴志子,石田誠夫,神吉和男他: 小児白血病の 眼症状について. 臨眼 41:737-740,1987.
- Bennet JM, Carovsky D, Daniel MT, et al: Proposals for the classification of acute leukaemias. Br j Haematol 33: 451-458, 1976.
- 10) 別所文男: 小児白血病の疫学とハイリスクの問題、馬場一雄、小林 登、小児科 Mook、東京、金原出版、9-20、1981。
- 11) Evans AE: Central nervous system involvement in children with acute leukemia: A study of 921 patients. Cancer 17: 256—258, 1964.
- 12) **Aur RJA, Simone J, Hustu HO**, et al: Central nervous system therapy and combination chemotherapy of childhood leukemia. Blood 37: 272—281, 1971.
- 13) Allen RA, Straatsma BR: Ocular involvement in leukemia and allied disorders. Arch Ophthalmol 66: 68—86, 1961.
- 14) Rosenthal AL: Ocular manifestations of leukemia. Ophthalmology 90: 899—905, 1983.

- 15) Rosenthal AR, Egbert PR, Wilbur JR, et al: Leukemic involvement of the optic nerve. J Pediatr Ophthalmol 12: 84—93, 1975.
- 16) Murray KH, Paolino F, Goldman JM, et al: Ocular involvement in leukemia. Report of three cases. Lancet 16: 829-831, 1977.
- 17) 根本慧子, 大西英子: 視神経乳頭に異常をきたした小児急性白血病の3例. 眼紀 30:1707—1712, 1979.
- 18) 大越貴志子, 杉江 進, 神吉和男他:眼球内浸潤を 来した小児白血病の3例。眼紀 36: 263-269, 1985
- 19) Nischke R, Balyeat HD, Taylor T: Leukemic optic nerve infiltration 17 months after cessation of therapy. Am J Pediatr Hematol Oncol 3: 17—19, 1981.
- 20) Robb RM, Ervin LD, Sallan SE: An autopsy study of eye involvement in acute leukemia of childhood. Med Pediatr Oncol 6:171—177, 1979.
- 21) Kincaid MC, Green WR: Ocular and orbital involvement in leukemia. Surv Ophthalmol 27: 211—232, 1983.
- 22) Duke-Elder S: System of ophthalmology. Retina. vol X, St Louis, CV Mosby, 387—393, 1967
- 23) 大越貴志子, 石田誠夫, 神吉和男他:急激な両眼視力低下を主訴とし短期間で死に至った APL の1例. 眼科 28:1496-1501, 1986.
- 24) Borgeson EJ, Wagener HP: Change in the eye in leukemia. Am J Med Sci 177: 663-676, 1929.
- 25) Gibson GG: Clinical significance of the retinal changes in leukemia. Arch Ophthalmol 20: 364 —370, 1938.
- 26) Holt JM, Gordon-Smith EC: Retinal abnormalities in disease of the blood. Br J Ophthalmol 53: 145—160, 1969.
- 27) Mahneke A, Viebaek A: On changes in the optic fundus in leukaemia. Acta Ophthalmol 42: 201—209, 1964.
- 28) Al-Rashid RA, Cress C: Mumps uveitis complicating the course of acute leukemia. J Pediatr Ophthalmol 14: 100—102, 1977.
- 29) Anderson B, Anderson B Jr: Necrotizing uveitis incident to perfusion of intracranial malignancies with nitrogen mustard or related compounds. Trans Am Ophthalmol Soc 58: 95—105, 1960.
- 30) Albert DM, Wong VG, Henderson HS: Ocular complications of vincristine therapy. Arch Ophthalmol 78: 709—713, 1962.
- 31) Doroshow JH, Locker GY, Gaasterland DS, et al: Ocular irritation from high-dose methotrexate therapy: Pharmacokinetics of drug in the tear film. Cancer 48: 2158—2162, 1981.
- 32) Margileth DA, Polack DG, Pizzo PA, et al: Blindness during remission in two patients with acute lymphoblastic leukemia: A possible complications of multimodality therapy. Cancer 39: 58-61, 1977.