

関西医大眼科における最近13年間の網膜芽細胞腫の 調査、とくに治療成績と予後

高田百合子, 高橋 寛二, 小林 誉典, 友田 隆子, 宇山 昌延

関西医科大学眼科学教室

要 約

関西医大眼科において最近14年間に診断治療を行った網膜芽細胞腫21例28眼について検討した。両眼例7例14眼, 片眼例14例14眼であった。発見時期は, 両眼例では生後7.2カ月, 片眼例は生後2年3カ月であった。片眼例は患眼の腫瘍が全例 Reese 分類 III 群以上であって, 全例で患眼の眼球摘出が行われその後再発全身転移はなく生命予後良好であった。両眼例は, 進行眼は全例 Reese 分類 III 群以上であって眼球摘出した。他眼は保存療法として放射線療法, 光凝固, 化学療法が行われた。保存眼が Reese 分類 II 群以内の3例は眼内の再発, 全身転移なく生命予後良好であった。V 群であった3例は眼内での再発がみられ, 2例は全身転移により死亡, 残り1例はその他眼も眼球摘出した。網膜芽細胞腫の眼球保存療法及び生命予後は, 両眼例では保存眼の腫瘍が大きくて, 発育再発を抑えられないと著しく悪く, 一方保存眼の腫瘍が小さくて保存療法が成功すると, 眼及び生命の予後は良かった。結局両眼例の予後は保存眼の腫瘍の大きさによるところが大きいことが示された。(日眼会誌 94:756-761, 1990)

キーワード: 網膜芽細胞腫, Reese 分類, 眼球摘出, 放射線療法, 生命予後

Treatment and Prognosis of Retinoblastoma from 1975 to 1987

Yuriko Takada, Kanji Takahashi, Takanori Kobayashi, Takako Tomoda and Masanobu Uyama

Department of Ophthalmology, Kansai Medical University.

Abstract

Among 21 cases of retinoblastoma (28 eyes) treated during the past 14 years in our clinic, 14 cases were unilateral, and 7 were bilateral. The average ages at the first visit were 27 months in unilateral cases and 7.2 months in bilateral cases. In all unilateral cases, in all of which the tumors were large (over group III according to Reese's classification), we removed the affected eye, and all patients survived without any evidence of metastasis or recurrence during a 5-year follow-up period. In bilateral cases, we removed the advanced eyes in which the tumors were large (over group III according to Reese's classification) in all cases, and the contralateral eyes underwent conservative treatment by radiotherapy, photocoagulation or chemotherapy. When tumors in contralateral eyes were small (Group I or II in Reese's classification), tumors of the retina subsided and all patients survived without recurrence or metastasis. However, when the tumors were large (group V), tumors of retina did not subside and survival was very poor. Our results show that the prognosis for survival in bilateral cases depends mainly upon the size of the tumor in the remaining eye. (*Acta Soc Ophthalmol Jpn* 94:756-761, 1990)

別刷請求先: 570 大阪府守口市文園町1 関西医科大学眼科学教室 高田百合子

(平成元年5月26日受付, 平成2年1月23日改訂受理)

Reprint requests to: Yuriko Takada, M.D. Dept. of Ophthalmol., Kansai Medical Univ.

1 Fumizono-cho, Moriguchi 570, Japan

(Received May 26, 1989 and accepted in revised form January 23, 1990)

Key words: Retinoblastoma ; Reese's classification ; Conservative treatment, Prognosis

I 緒 言

網膜芽細胞腫は、小児の眼部悪性腫瘍で最も多く、視機能だけでなく生命の予後に及ぼす影響は重大である。近年、診断と治療の進歩により、確実な診断と治療が行われるようになり、予後の著明な改善が見られる。我々は、昭和50年から62年の最近13年間に当科を受診し、網膜芽細胞腫の診断にて治療を行った症例について調査し、他施設^{1)~7)}との比較検討及び治療予後についての考察を行ったので報告する。

II 症 例

対象は、昭和50年から62年の13年間に関西医大眼科を受診し、病理組織学的に網膜芽細胞腫と診断された21症例28眼であり治療後2年以上経過観察を行ったものとした。

III 結 果

1) 罹患眼

21例中、両眼性が7例、片眼性14例であった。

2) 年齢と性差

腫瘍発見時期は、片眼例では生後7日から10年、平均2年3カ月であった。両眼例では生後14日より1年半まで平均7.2カ月であった。また、男性12例、女性9例であった。

3) 遺伝性

家族内に発生をみたものは、1例のみで、父方の祖母、叔父と3代にわたり網膜芽細胞腫がみられた。他の症例に遺伝歴はみられなかった。

4) 全身状態

1例に、生下時体重1,400gの未熟児があり⁸⁾、この例は両眼性で染色体13q14の欠失と11qへの転座⁹⁾を伴っていた。他の例には全身状態の異常はなかった。

5) 発見の動機(表1)

片眼例では14例中11例と大多数が白色瞳孔であったのに対し、両眼例では、7例中白色瞳孔3例、眼位の異常2例であった。1例は未熟児網膜症の眼底検査により発見された。

6) 初診時所見(表2)

腫瘍の大きさは Reese 分類¹⁰⁾に従った。

初診時所見は、片眼例の場合、14例中10例の大多数

表1 発見の動機(21例28眼)

片眼例(14例)	
白色瞳孔	11例
眼位異常	2例
ぶどう膜炎症状	1例
両眼例(7例)	
白色瞳孔	3例
眼位異常	2例
視力障害	1例
未熟児網膜症眼底検査	1例

表2 初診時の腫瘍の大きさ

Reese 分類	片眼例(14眼)	両眼例(14眼)	
		進行眼	他眼
I			1
II			3
III	1	1	
IV	3		
V	10	6	3
計	14	7	7

が Reese 分類のV群に属する大きなものが多く、全例III群以上であった。このため白色瞳孔を来たして来院したと思われた。両眼例では、未熟児で早期に発見された1例をのぞき、進行眼の腫瘍は Reese 分類のIV群、またはV群の大きいものであった。このことは、両眼例の場合は、発見年齢が早いにもかかわらず、腫瘍の発生成長が早いことが示された。他眼はI群からV群まで種々の程度のものがみられた。

V群のうち5眼が腫瘍による浅前房を認め、またすでに新生血管緑内障を起こしていたものが3眼あった。眼内炎症症状を示していたものが1眼¹¹⁾あった。

7) 診断

本症の臨床診断には、初発症状、病歴、家族歴を参考にし、全身麻酔下に、双眼倒像鏡検査にて眼底検査を行って診断した。網膜剝離を合併したり、中間透光体の混濁が強いため、眼底精査困難なものには、超音波検査、単純X線写真、CT検査を行った。10歳の症例でぶどう膜炎症状で発症した例の1眼は、これらの検査でも診断確定できないために、前房水試験穿刺を行い、悪性腫瘍の存在を確認した¹¹⁾。また両眼性の1例は、X線写真、CT検査にて松果体腫瘍を合併している

ことがわかり, **trilateral retinoblastoma** と診断された¹²⁾. 病理組織学的には, 眼球摘出を行った全例21眼がヘマトキシリン・エオジン染色で網膜芽細胞腫と確定診断された. また, 片眼例では視神経, 強膜, ぶどう膜及び眼球外への浸潤はみられなかった. 両眼例では, 1例のみ視神経の篩状板を越えておよそ1mm後方まで浸潤があったが, 視神経の断端には腫瘍細胞の浸潤はなかった. また頬部, 側頭部への転移病巣がみられた. 他の6例は片眼例と同様で, 浸潤及び転移所見をみなかった.

8) 治療と予後

(1) 片眼例

片眼例は, 14例全例患眼の眼球摘出が行われた. 患眼における腫瘍の大きさは, III群1眼, IV群3眼, V群10眼であったが, その後2年から最長13年, 平均6年にわたる経過観察中に, 全例再発および全身転移はなく生存しており, 予後良好であった(表3). 上述の如く視神経及び脈絡膜への浸潤がなかったため, 放射線療法, 薬物療法は1例も行っていない.

(2) 両眼例

両眼例は7例の全例に, 進行眼の眼球摘出を行い, 他眼には保存的療法を行った(表4). 保存的療法は, 全例まず⁶⁰Coによる前方及び側方の二門, 分割照射を行い, 保存眼にその後も活動性の腫瘍が残っていた6

表3 片眼例の治療と予後

症例番号	初診時年齢	性別	腫瘍の大きさ (Reese分類)	治療	予後	経過観察期間
1	6歳	女	V	眼球摘出	再発転移なし	12年
2	1歳6ヵ月	男	V	〃	〃	13年
3	2歳4ヵ月	女	V	〃	〃	11年
4	53日	女	V	〃	〃	9年
5	7ヵ月	男	V	〃	〃	7年
6	10歳	男	V	〃	〃	7年
7	1ヵ月	女	III	〃	〃	5年半
8	1歳	男	V	〃	〃	4年
9	5ヵ月	女	IV	〃	〃	5年
10	9ヵ月	男	V	〃	〃	3年半
11	4歳	男	V	〃	〃	2年
12	1歳8ヵ月	男	IV	〃	〃	3年
13	3歳	女	V	〃	〃	2年
14	1歳8ヵ月	男	IV	〃	〃	2年
平均	2歳3ヵ月					6年

表4 両眼例の治療と予後

症例番号	初診時年齢	性別	腫瘍の大きさ (Reese分類)		保存的治療			保存眼の予後	生命予後
			進行眼	保存眼	放射線(Gy)	光凝固	化学療法		
1*	1ヵ月	男	III	I	39	+	-	眼内炎→眼球傍	5年生存
2	5ヵ月	男	V	II	22 +24	+	-	眼底良好, 再発無し 白内障発生, 手術施行 術後経過良好	3年生存
3	8ヵ月	男	V	II	39.9	+	不明	5年間良好	5年生存(転医)
4**	9ヵ月	女	V	II	35	+	-	眼底良好, 再発無し 白内障発生, 手術施行 術後経過良好	3年後死亡 (脳内腫瘍再発)
5	6ヵ月	女	V	V	40	-	-	再発	2年後死亡 (全身転移)
6	1歳10ヵ月	男	V	V	22.5	+	-	再発 (眼球摘出)	2年生存
7	2歳9ヵ月	女	V	V	25	+	+	再発	2年後死亡 (全身転移)

* 未熟児症例 ** trilateral retinoblastoma

眼には、次にキセノン光凝固を行った。全身転移がみられた1例には、小児科と共同して化学療法を行った。

放射線照射の総量は、大部分30~40Gyであった。これらの治療により Reese 分類II群以内、すなわち1つの腫瘍の大きさが10乳頭径以内の4症例の腫瘍は完全に瘢痕化させることができ、さらに、3年から5年の経過観察中、眼内での再発および全身転移がなく予後は良好であった。

しかしながら放射線療法によりいくつかの問題点を生じた。1例は生下時1,400g 在胎38週の未熟児で未熟児網膜症の眼底検査により発見されたもので、保存眼は Reese 分類I群であったが、生後4カ月、放射線治療開始時の体重3,850gの幼若な早期に放射線療法を行った。この例では全身的にみて、組織発達が遅れており、6カ月後に角膜浮腫と眼内炎を来とし、1年後には眼球癆になった⁸⁾。しかし、その後8年間腫瘍の再発転移はない。

この経験があったので、その後、生後7カ月のII群の症例には22Gyしか照射しなかったが、1年後腫瘍の増大がみられたため24Gy追加した。この症例では、その後腫瘍は瘢痕化した。白内障が進行し2年半後白内障手術を行った。その後の経過は良好である。

trilateral retinoblastoma の1例は進行眼は眼球摘出し、他眼は Reese 分類II群で保存療法が行われた。この例にも一年半後白内障が進行したが、手術を行って眼の予後は良好であった。脳内腫瘍には放射線療法が行われ一時は消退したが、3年後に再発し死亡した。

保存眼がV群以上、すなわち眼底1/2以上を腫瘍が占めていた3例には保存療法の効果がなかった。すなわち、そのうち1例は、摘出眼球の病理検査で視神経への浸潤を認め、保存眼と摘出眼の眼窩部に放射線療法と共に化学療法も行ったが、治療開始後2年で全身転移の為死亡した。他の1例は視神経への浸潤はなかったが、保存眼の腫瘍が拡大し両眼球摘出に至った。その後2年経過しているが、生命予後は良好である。残り1例は、治療途中、家族の理解協力が得られず退院し2年後全身転移により死亡した。

結局両眼例では、7例中2例は全身転移により死亡、1例は眼の予後は良好であったが脳腫瘍再発により死亡した。また2例は保存眼の視力喪失をみたが生命予後は良好であった。そして2例のみ保存眼の視力は保たれ、かつ生命予後も良好であった。

IV 考 按

網膜芽細胞腫については、1657年に Petrus Pawius¹³⁾によって記載されて以来多くの報告がある。また、わが国でも、昭和50年から全国登録が実施され、その実情が報告されている⁵⁾。当科における結果をそれらと比較検討すると、発生眼は、片眼性と両眼性は2:1で、従来の報告と同様であった。発病に性差はなく、家族発生、遺伝性¹⁴⁾¹⁵⁾は、これも従来の報告とほぼ同じくごく少数の1例のみ(4.8%)であった。腫瘍発見時期は、両眼例はほぼ1年、片眼例はほぼ2年であって、両眼例は片眼例より1年早く発見され、これは従来の報告と同じであった。

発見動機が、片眼例では白色瞳孔がほとんどであるのに対し、両眼例では白色瞳孔に次いで、眼位異常がそのきっかけとなっていることが注目された¹⁶⁾。これは、両眼例では片眼例に比べて発病時期が早く、進行した状態で視力障害が高度になって発見される為と思われた。このことから、乳児検診時に眼位異常者には眼底検査を実施するのは意味のあることである。初診時所見は、片眼例の患眼および両眼例の進行眼、すなわち発見の動機となった眼では、全例が Reese 分類のIII群以上の大きいものであり、とくにIVないしV群が90.5%を占めて多かった。他眼は Reese 分類のI群からV群に至り、大小広がり様々であった。両眼性の1例は松果体腫瘍を伴い trilateral retinoblastoma と診断された。

網膜芽細胞腫の治療は、以前より多くの議論があり¹⁷⁾~²⁴⁾、現在では片眼性でも眼球摘出を行わずに保存療法のみを行っている報告も見られる²⁴⁾。我々は、治療として、片眼例は全例患眼の腫瘍の大きさが Reese 分類のIII群以上の大きなものであつか、保存的療法を試みず最初から眼球摘出を行い、かつ摘出眼球の病理組織学的検査で、腫瘍細胞の視神経、脈絡膜への浸潤をみなかった。放射線療法、化学療法を行わなかった。そして、その後1年から10年、平均5年にわたる経過観察において全例転移再発がなく、予後良好であった。

両眼例では、進行眼はすべてIII群以上の大きい腫瘍であったので、全例に眼球摘出が行われた。他眼には、保存療法として、まず放射線療法が行われ、ついで光凝固、さらに化学療法が行われた。その結果、保存眼の腫瘍が Reese 分類II群以下の4例はすべて眼内の腫瘍は治癒し、再発や全身転移はなく、生命予後良好

であった。しかし1眼は未熟児症例で放射線療法後眼内炎が発生して1年後に眼球癆となり、2眼は1年後に放射線白内障が発生した。保存眼の腫瘍がV群の3例のうち1例は、その後の強力な治療にもかかわらず、保存眼は腫瘍の再発を繰り返して、やがて全身転移によって死亡した。もう1例は、家族の理解協力が得られず治療途中退院し、全身転移により死亡した。残り1例は、視神経への浸潤はなかったが保存眼の腫瘍が拡大して、両眼球摘出に至った。

このように両眼例の生命予後は、保存眼が保存療法によって治ったか治らなかったかによって決まり、とくに保存眼の治療開始時の腫瘍の大きさが大きい要因となっていることがわかった。他施設では、V群の保存的療法の成績を20~80%と報告しているが^{17)~21)}、箕田は、眼底1/2以上を占める腫瘍に対する保存療法は、成功する可能性が少ないと述べている²¹⁾。このことは、我々の結果とも一致した。保存療法を行うときには、その可能性について患者の家族に十分な説明を行い理解協力を得ることが大切である。そしてその上で、さまざまな治療を行ったにもかかわらず拡大発育や再発するときには、眼球外への浸潤²⁵⁾²⁶⁾や全身転移を考え眼球摘出を行うのがよいと思われた。また生後日数の短い例は、眼球発育期であるため、幼若眼に対する放射線治療は過剰にならないよう注意が必要である。尚、trilateral retinoblastomaの1例は保存眼の経過は良好であったが、脳腫瘍の再発により治療後4年で死亡した。

網膜芽細胞腫の診断は超音波検査、CT検査によってほぼ確実となった今日、その治療が今後の問題となる。今回の我々の結果からは、片眼例は腫瘍の眼球内での浸潤度が低かったため眼球摘出のみで全例生命予後良好であった。両眼例では、進行眼は全例摘出し、他眼に保存療法が行われた。他眼がReese分類II群以下、即ち1つの腫瘍が10乳頭径以内のものでは保存的治療眼の腫瘍は治癒し、かつ生命予後良好であったが、他眼の腫瘍がV群すなわち眼底の1/2以上の大きさのものでは保存療法にもかかわらずその眼の腫瘍が再発し、その後全身転移により3例中2例が死亡し生命予後不良であった。このような例の保存療法の改善が今後の課題となることが示された。

文 献

- 1) 星野元宏, 水野計彦, 栗屋 忍: 名大眼科における過去10年間の網膜芽細胞腫の検討. 臨眼 79: 1306—1314, 1985.

- 2) 高木郁江, 生井 浩: 九大眼科における網膜芽細胞腫の過去9年間の統計. 眼科 16: 479—487, 1974.
- 3) 相楽正夫, 金成拓二, 松木恒生: 網膜芽細胞腫30例の臨床病理学的検討. 眼紀 34: 305—311, 1983.
- 4) 松村美代, 雨宮次生, 広瀬康子: 京大眼科における網膜芽細胞腫の遠隔成績. 日眼会誌 80: 361—369, 1976.
- 5) 箕田健生: 昭和50年度網膜芽細胞腫全国登録. 日眼会誌 80: 1648—1657, 1975.
- 6) 箕田健生: 網膜芽細胞腫の臨床. 眼臨 78: 1847—1859, 1984.
- 7) 金子明博: 網膜芽細胞腫に関する最近の知見. 眼紀 34: 442—451, 1983.
- 8) 小林誉典, 平松君恵, 宇山昌延: Retinoblastomaの放射線療法により角膜障害と眼球萎縮をきたした症例. 眼臨 82: 29—31, 1988.
- 9) 茂木富美子, 箕田健生: 網膜芽細胞腫の染色体異常. 箕田健生編, 眼科 Mook, 19, 眼の腫瘍性疾患, 東京, 金原出版, 37—45, 1983.
- 10) Reese AB: Tumors of the Eye, 2nd ed., 141—144, Harper & Row, New York, 1963.
- 11) 山下秀明, 宇山昌延, 文元章能, 他: ぶどう膜炎症状を示した小児の網膜芽細胞腫の症例. 臨眼 37: 218—219, 1983.
- 12) 高橋寛二, 板垣 隆, 西村哲也, 他: CT スキャンにより診断された trilateral retinoblastoma 三側性網膜芽細胞腫の症例. 臨眼 40: 1157—1160, 1986.
- 13) Albert DM: Historic review of retinoblastoma. Ophthalmol 94: 654—662, 1987.
- 14) 松永 英: 網膜芽細胞腫の遺伝学. 箕田健生編, 眼科 Mook, 19, 眼の腫瘍性疾患, 東京, 金原出版, 1—12, 1983.
- 15) 箕田健生: 網膜芽細胞腫の疫学と病理. 眼科 19: 1187—1193, 1977.
- 16) 植村恭夫: 白色瞳孔. 箕田健生編, 眼科 Mook, 19, 眼の腫瘍性疾患, 東京, 金原出版, 28—36, 1983.
- 17) 箕田健生: 網膜芽細胞腫の視力保存的療法. 箕田健生編, 眼科 Mook, 19, 眼の腫瘍性疾患, 東京, 金原出版, 86—94, 1983.
- 18) 箕田健生, 龍山内子: 網膜芽細胞腫の保存的療法. 臨眼 26: 1007—1014, 1972.
- 19) 山名泰生, 高木郁江, 大西克尚, 他: 網膜芽細胞腫の保存的治療. 眼臨 71: 161—164, 1977.
- 20) 箕田健生, 赤沢和美, 首藤公子, 他: 保存的療法をされた網膜芽細胞腫患児の視機能. 臨眼 36: 897—902, 1982.
- 21) 箕田健生: 保存的療法の適応と限界. 眼科 26: 497—501, 1984.
- 22) 雨宮次生: 片側性網膜芽細胞腫に対する放射線後照射について. 眼臨 72: 47—50, 1978.

- 23) **Reese AB, Merriam GR Jr, Martin HE**: Treatment of bilateral retinoblastoma by irradiation and surgery; report on 15-year results. *Am J Ophthalmol* 32: 175—190, 1949.
- 24) **Zelter M, Gonzalez G, Schwartz L**: Treatment of retinoblastoma. *Cancer* 61: 153—160, 1988.
- 25) 山名泰生, 高木郁江: 網膜芽細胞腫の予後. *臨眼* 30: 225—231, 1976.
- 26) **Redler LD, Ellsworth RM**: Prognostic importance of choroidal invasion in retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 90: 294—296, 1973.
-