

## 網膜芽細胞腫全国登録 (1975~1982)

網膜芽細胞腫全国登録委員会

## 要 約

1982年末までに発病した網膜芽細胞腫全国登録患者1,147例の臨床的、病理組織的所見および転帰を統計学的に検討した。1,147例のKaplan-Meier法による累積生存率は5年後93.0%、10年後90.3%であった。片眼性757例の生存率は5年後93.3%、10年後92.3%、両眼性390例の生存率は5年後92.2%、10年後86.7%であった。Cox多変量解析によって、患者の臨床および病理組織所見の中で、腫瘍の眼球外浸潤が腫瘍死を予測する最大の危険因子であることが明らかになった。また眼球外浸潤例で術後に放射線照射などの後療法を施行した例は、後療法を施行しなかった例よりも、有意に良い生存率が得られた。遺伝性症例(409例)の二次癌累積発生率は10年後4.8%、15年後9.8%、20年後15.7%であった。二次癌は遺伝性症例の10年以後の死亡の主な原因となる。(日眼会誌 96:1433-1442, 1992)

キーワード：網膜芽細胞腫，生存率，危険因子，眼球外浸潤，二次癌

## National Registry of Retinoblastoma in Japan (1975~1982)

The Committee for the National Registry of Retinoblastoma

## Abstract

Clinical, pathological and follow-up data on 1,147 cases of retinoblastoma registered in Japan from 1975 to 1982 were statistically analysed. The cumulative survival rate of the 1,147 cases, calculated by the Kaplan-Meier method, was 93.0% at 5 years and 90.3% at 10 years. The survival rate of the 757 unilateral cases was 93.3% at 5 years and 92.3% at 10 years. For the 390 bilateral cases, however, the survival rate was 92.2% at 5 years and 86.7% at 10 years. A Cox multivariate analysis indicated that, among various clinical and pathological findings in the patients, extraocular invasion of the tumor is the most significant risk factor predictive of tumor death. The survival rate of those with extraocular invasion subsequently treated by local radiation and/or systemic chemotherapy was significantly better than the rate of those with extraocular invasion who did not receive aftercare. The cumulative incidence rate of second cancers in 409 cases of hereditary retinoblastoma was 4.8% at 10 years, 9.8% at 15 years and 15.7% at 20 years. The occurrence of a second cancer was the main cause of death in the hereditary cases after 10 years. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 96: 1433-1442, 1992)

Key words: Retinoblastoma, Survival rate, Risk factor, Extraocular invasion, Second cancer

別刷請求先：299-01 市原市姉崎 3426-3 帝京大学市原病院眼科 箕田 健生

(平成4年1月31日受付，平成4年6月2日改訂受理)

Reprint requests to: Kensei Minoda, M.D. Department of Ophthalmology, Teikyo University Ichihara Hospital. 3426-3 Anesaki, Ichihara-City 299-01, Japan

(Received January 31, 1992 and accepted in revised form June 2, 1992)

## I 緒 言

1975年、網膜芽細胞腫全国登録委員会が、財団法人「がんの子供を守る会」の後援により、わが国における網膜芽細胞腫および小児眼部悪性腫瘍の全国登録を開始して以来<sup>1)</sup>、15年が経過した。その間、毎年、全国登録が施行されると共に、発病5年および10年経過した患者に対する追跡調査も施行されている。

本報告は、1975～1990年の期間に登録された症例中、1982年12月31日以前に発病した網膜芽細胞腫患者1,147例に関する臨床的、病理的所見および転帰に関する調査結果である。

## II 対象および調査方法

1975年以降、毎年1～3月の期間に、全国登録事務局より、全国の大学附属病院眼科および国立、公立、私立の眼科併設病院(約1,200施設)に、網膜芽細胞腫および小児眼部悪性腫瘍の初診患者の有無の間合せを行い、症例の有った場合は、患者の臨床、病理所見を登録票に記載し、事務局に郵送することを依頼した。登録票の内容および1975年度の調査結果はすでに本誌に報告された<sup>1)</sup>。

また、1985年より、本登録に登録された発病後5年以上経過した患者の追跡調査を施行し、以後、毎年、5年および10年経過した患者に対する追跡調査を施行している。追跡調査の内容は、表1(1～4)に示すとおりである。

今回は1990年末までに網膜芽細胞腫全国登録に登録された患者の中で、1982年12月31日以前に発病した網膜芽細胞腫1,147例を対象として臨床、病理所見および転帰に関する調査を行った。なお、1,147例中には1974年以前に発病した400例と、1975年以後に発病した747例とがあるが、両群における臨床、病理所見および転帰に関する種々の比較、検討を施行したが、両群にいずれも有意差が認められなかったので、両群をまとめて分析することにした。

なお登録に関する各症例のデータは、癌登録解析Software(Beccel Mark II)にインプットし、集計を行い、症例の累積生存率はKaplan-Meier法により解析し、また、生存率に影響を与える危険因子に関しては、各種の臨床的、病理的所見と生存率の相関を個別に検討した後に、主要な危険因子を選別し、さらにCox多変量解析<sup>2)</sup>を施行して検討を行った。

表1 網膜芽細胞腫患者の追跡調査内容

1. 患者氏名、性別、生年月日、現住所、保護者氏名、患側(右眼・左眼・両眼)、特記事項  
登録病院名、登録責任者、記入医師、初診日、記載日
2. 診断から現在までの病歴
  - 1) 治療法(光凝固、冷凍療法、放射線療法、眼球摘出、眼窩内容除去、化学療法、その他の治療)、施行年月日・方法
  - 2) 患側の変更(初回登録時に片眼性であったが、後に両眼に発症した場合は、発症年月日、眼底所見、治療内容)
  - 3) 再発・転移の有無、有る場合は年月日、再発・転移部位、治療法
  - 4) 予後 生存(最終確認年月日)、死亡(年月日)、死因、剖検の有無
3. 現在の所見
  - 1) 眼所見(視力、眼位;眼球運動、眼圧、角膜、結膜、隅角、虹彩・瞳孔、水晶体、硝子体、眼底)
  - 2) 眼瞼、結膜囊、眼窩(後遺症の程度を具体的に)
  - 3) 全身所見(体重、身長、身体の発育、知能の発育)、二次癌発症の有無、有る場合は、部位、病名、発病年月日、治療内容
4. 家族歴
  - 1) 初回登録以後に弟、妹が出生した場合は、性別・年月日・眼および全身に異常の有無を家系図に記載
  - 2) 家族・親族の一員に悪性腫瘍が発症した場合は、本人との続柄、病名、発病年齢を記載

## III 結 果

### 1. 患側と遺伝性

1982年12月31日以前に発病した、網膜芽細胞腫患者は、片眼性症例757例(66.0%)、両眼性症例390例(34.0%)、合計1,147例であった(表2)。また、散発発症例984例(85.8%)、家族発症例67例(5.8%)、遺伝性不明例96例(8.4%)であった。

### 2. 発症頻度

1,147例中、外国国籍の6例を除いた、1,141例の出生年度別の症例数および厚生省人口動態統計による、各年度のわが国の出生児総数より、1973～1982年の各年度の出生当たりの網膜芽細胞腫の発症頻度を計算したところ、出生児総数は漸減しているが、出生当たり頻度に有意差は認められず、平均出生当たり頻度は1:19,780(最高1:16,653、最低1:22,166)であった(表3)。

### 3. 発病月齢

1,147例の発病月齢(網膜芽細胞腫に関連した眼症状または眼所見が、初めて家族または医師によって観察された時の患児の月齢)は、片眼性症例(757例)で

表2 網膜芽細胞腫全国登録患者

遺伝性	片眼性	両眼性	計
散発性	672	312	984
家族性	19	48	67
不明	66	30	96
合計	757	390	1,147

(1975~1982)

表3 網膜芽細胞腫の出生当り発生頻度

出生年度	登録症例数	出生児総数	出生当り頻度
1973	104	2,091,983	1:20,115
74	104	2,029,989	1:19,519
75	101	1,901,440	1:18,826
76	91	1,832,617	1:20,139
77	92	1,755,100	1:19,077
78	85	1,708,643	1:20,102
79	77	1,642,580	1:21,332
80	75	1,576,889	1:21,025
81	69	1,529,455	1:22,166
82	91	1,515,392	1:16,653
計	889	17,584,088	1:19,780

(1973~1982)

は  $20.7 \pm 20.0$  か月(最小値0, 最大値227, 中央値16), 両眼性症例(390例)では  $7.5 \pm 10.9$  か月(最小値0, 最大値68, 中央値3)で, 全患者では  $16.2 \pm 20.0$  か月(最小値0, 最大値227, 中央値11)であった。

#### 4. 初発症状

家族または医師が患児に網膜芽細胞腫に関連して初めて認めた異常(初発症状)は, 白色瞳孔898例(69.3%), 斜視171例(13.2%), 結膜充血62例(4.8%)の順に多かった(表4)。

#### 5. 腫瘍の大きさ, 数, 位置 (Reese 分類)

腫瘍の大きさ, 数, 位置に基づく Reese 分類によって, 保存療法施行例を分類した結果は, I群104例(37.8%), II群68例(24.7%), III群42例(15.3%), IV群31例(11.3%), V群30例(10.9%)であった(表5)。

#### 6. 診断

1,147例中, 1,083例(94.4%)は眼球摘出による病理組織検査で診断が確定した。病理組織検査が施行されず, 眼底検査・画像診断などで診断されたのは64例(5.6%)あった。

#### 7. 病理所見

##### 1) TNM 分類

表4 初発症状

症状	例数	%
白色瞳孔	898	69.3
斜視	171	13.2
結膜充血	62	4.8
角膜異常	24	1.9
低視力	30	2.3
眼瞼腫脹	17	1.3
眼球突出	7	0.5
その他	81	6.2
不明	6	0.5
計	1,296 (重複149)	100.0

表5 保存療法施行例の Reese 分類

Reese 分類	眼数	%
I群	104	(37.8)
II群	68	(24.7)
III群	42	(15.3)
IV群	31	(11.3)
V群	30	(10.9)
計	275	(100.0)

腫瘍の大きさ, および周田組織の浸潤度より, TNM 分類<sup>3)</sup>(表6)によって各症例を分類すると, pT<sub>1</sub> 29例(2.5%), pT<sub>2</sub> 115例(10.0%), pT<sub>3a</sub> 322例(28.1%), pT<sub>3b</sub> 85例(7.4%), pT<sub>3c</sub> 122例(10.3%), pT<sub>4a</sub> 36例(3.1%), pT<sub>4b</sub> 91例(7.9%)であった(表7)。なお両眼性症例の場合は, より進行した側の眼の TNM 分類とし, また保存療法のみを施行されたり, あるいは病理所見の記載が不十分のため, 判定ができなかった症例(pTx)は341例(29.7%)であった。またリンパ節転移(pN1)は5例(0.4%), 遠隔転移(pM1)は1例(0.1%)であった。

##### 2) 腫瘍の増殖形態

内長型(endophytum)390例(65.4%), 外長型(exophytum)129例(21.7%), 不明77例(12.9%)であった。

##### 3) 腫瘍組織の分化度

未分化型223例(28.0%), rosette型561例(70.4%), fleurette型13例(1.6%)であった。

##### 4) 多巣発生

同一眼底の網膜に独立した複数の腫瘍が存在し, 各々の腫瘍が硝子体または網膜下の播種によって, 二次的に増殖したものでない, 所謂多巣発生は, 片眼性

表6 網膜芽細胞腫の TNM 分類

T 1/pT 1	網膜の 25%以下		
T 2/pT 2	網膜の 25%を越え, 50%以下		
T 3/pT 3	網膜の 50%を越え, および/または網膜以外の眼球内進展		
T 3 a/pT 3 a	網膜の 50%を越え, および/または硝子体播種		
T 3 b	視神経乳頭浸潤	pT 3 b	篩板までの浸潤
T 3 c	前房内および/またはぶどう膜浸潤	pT 3 c	前房および/またはぶどう膜および/または強膜内浸潤
T 4/pT 4	強膜外浸潤		
T 4 a	視神経浸潤	pT 4 a	篩板を越えるが断端に達しない浸潤
T 4 b	他の眼球外浸潤	pT 4 b	他の眼球外浸潤および/または断端に達する浸潤
Tx	判定不能		
N 1	所属リンパ節に転移		
M 1	遠隔転移		

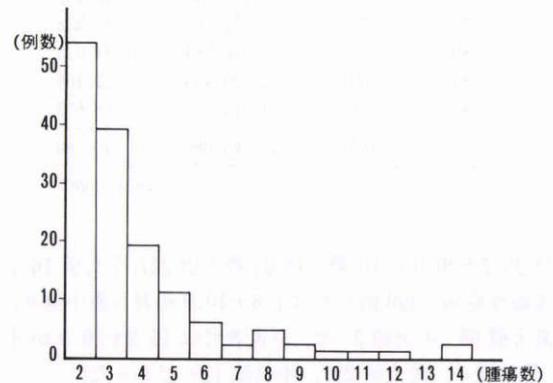
表7 腫瘍の進展度

TNM 分類	症例数	(%)
pT 1	29	(2.5)
pT 2	115	(10.0)
pT 3 a	322	(28.1)
b	85	(7.4)
c	122	(10.3)
pT 4 a	36	(3.1)
b	91	(7.9)
pTx	341	(29.7)
pN 1	5	(0.4)
pM 1	1	(0.1)
	1,147	(100.0)

表8 多巣発生の頻度

		全症例	多巣発生病例(%)
片眼性	散発性	243	13 (5.3)
	家族性	4	0 (0)
両眼性	散発性	235	141 (60.0)
	家族性	32	17 (53.1)
計		514	171 (33.3)

症例 247 例中, 13 例 (5.3%) に, また両眼性症例 267 例中, 158 例 (59.2%) に観察され, 全症例 514 例中, 多巣発生 171 例 (33.3%) であった (表 8). 両眼性症例で, 各眼の腫瘍数が明らかであった 143 例での, 1 症例当たりの腫瘍数は 2~14 箇 (平均  $3.7 \pm 2.3$ ) であった (図 1). また, 1 眼当たりの腫瘍数は 1~9 箇 (平均  $1.8 \pm 1.4$ ) であった (図 2). 両眼性症例の片眼と僚眼の腫瘍数の相関は, 相関係数 0.896 で, 比較的高い相関が認められた (図 3).

図1 両眼性網膜芽細胞腫患児 (143 例) の一人あたりの腫瘍数 (平均値  $3.7 \pm 2.3$ ).

## 8. 治療法

片眼性症例 (757 例) では, 初回治療として眼球摘出が 721 例 (95.2%), 保存療法が 27 例 (3.6%), 眼窩内容除去術が 2 例, 網膜細胞腫 (retinoma) として経過観察したもの 2 例, 治療内容不明のもの 5 例であった. なお眼球摘出後に, 眼窩内容除去術が 6 例に施行されていた.

一方, 両眼性症例 (390 例) では, 初回治療として一眼のみに保存療法を施行した 318 例と, 両眼ともに保存療法を施行した 24 例 (48 眼), 合計 342 例 (87.7%) に保存療法が行われ, 一方, 両眼の眼球摘出が 42 例 (10.8%) に施行された. また両親が治療拒否して死亡に至ったもの 1 例, 治療内容不明のもの 5 例あった. なお, 眼球摘出後の再発例 3 例に眼窩内容除去が施行された.

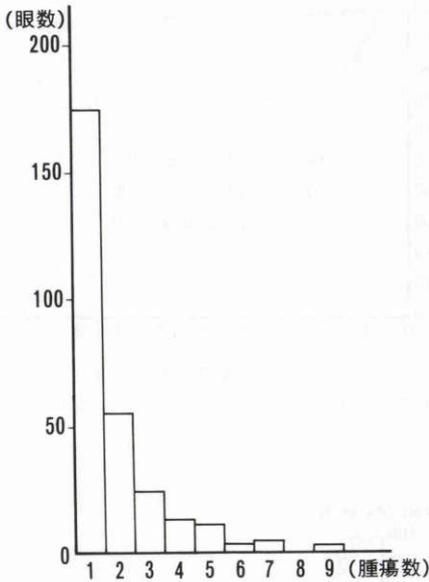


図2 両眼性網膜芽細胞腫患児(143例)の一眼あたりの腫瘍数(平均値 $1.8 \pm 1.4$ ).

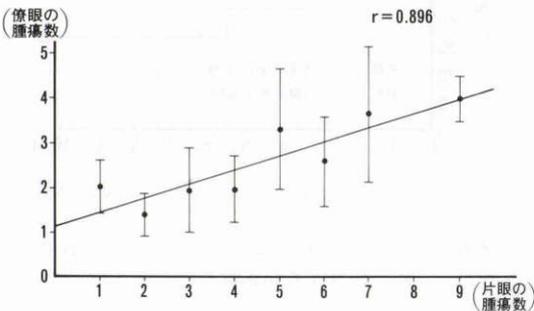


図3 両眼性網膜芽細胞腫患児の片眼と僚眼の腫瘍数の相関。  
相関係数 $r=0.896$ で有意の相関が認められた。

9. 転帰

1) 累積生存率

全症例1,147例のKaplan-Meier法による累積生存率は5年後 $93.0 \pm 0.8\%$ 、10年後 $90.3 \pm 1.0\%$ であった(図4)。患側と生存率に関しては、片眼性症例757例の生存率は5年後 $93.3 \pm 1.0\%$ 、10年後 $92.3 \pm 1.1\%$ であった(図5)。

一方、両眼性症例390例の生存率は5年後 $92.2 \pm 1.4\%$ 、10年後 $86.7 \pm 2.0\%$ であった。両者に5年後には有意差が認められなかったが、10年後には有意差が認められた( $p=0.001$ )。

治療法と生存率に関しては、眼球摘出のみの治療を

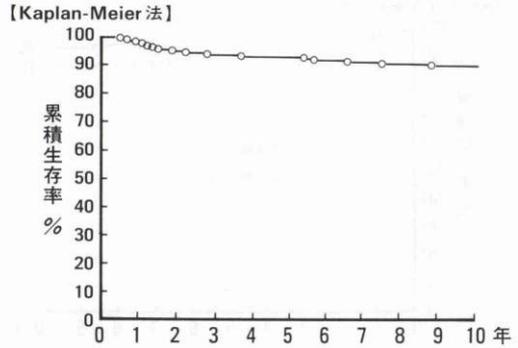


図4 網膜芽細胞腫患者1,147例(1975~82)の累積生存率(Kaplan-Meier法)。

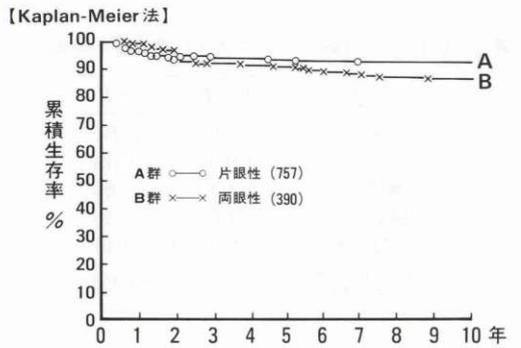


図5 網膜芽細胞腫の患側(片眼性, 両眼性)と累積生存率。

施行された症例556例の生存率は5年後 $96.8 \pm 0.8\%$ 、10年後 $94.7 \pm 1.1\%$ であったが、保存療法を施行された症例402例の生存率は5年後 $92.7 \pm 1.4\%$ 、10年後 $87.3 \pm 1.9\%$ であった(図6)。

両者には5年後( $p=0.001$ )、10年後( $p=0.001$ )ともに有意差が認められた。

なお眼窩内容除去術を施行された11例中、6例(54.5%)は2年以内に死亡し、予後不良であった。

2) 危険因子と累積生存率

本症患児の治療に際して、どのような臨床的、病理組織学的所見があれば、生命の予後不良を予測することができるかを明らかにするため、1972~1977年の期間に発病した全国登録患者559例を対象に、発病月齢、患側、遺伝性、眼科的所見(白色瞳孔、緑内障、虹彩ルベオーシス、前房出血)、腫瘍の大きさ、位置、数(Reese分類1~5群)、病理組織所見(分化度、多巣発生、腫瘍の大きさ・浸潤度:TNM分類 $pT_1 \sim pT_4$ )、発病から治療開始までの期間、治療法(眼球摘出、保

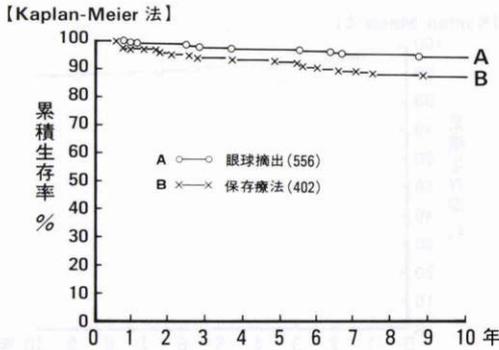


図6 網膜芽細胞腫の治療法（眼球摘出のみ，保存療法）と累積生存率。

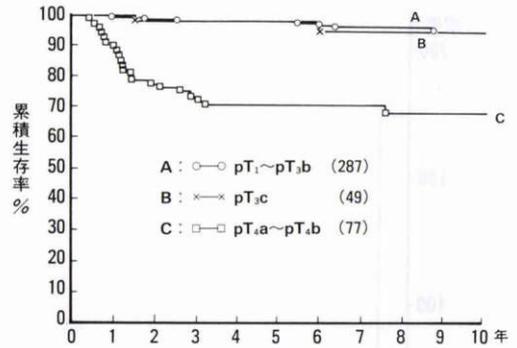


図7 網膜芽細胞腫のTNM分類と累積生存率。pT<sub>4</sub>群はpT<sub>1</sub>~pT<sub>3b</sub>群，pT<sub>3c</sub>群に比し，有意に低率であった。

表9 Cox多変量解析による網膜芽細胞腫の危険因子

予後因子	回帰係数	P値
年齢	0.009	0.242
患側	0.885	0.123
多巣性	0.311	0.360
Reese分類	-0.090	0.590
TNM分類	0.233	*0.001
発病から治療までの期間	0.322	*0.006

存療法），後療法，上記の因子と累積生存率の関係を個別に検討した。その後，上記各因子の中で，生存率に関連が比較的であると推定された6因子即ち，発病月齢，患側，多巣発生，Reese分類，TNM分類，発病から治療までの期間を選別し，Cox多変量解析を施行した。

その結果，TNM分類（ $p=0.001$ ）と発病から治療までの期間（ $p=0.006$ ）が有意に生命転帰と相関することが判明した（表9）。

TNM分類で，腫瘍が網膜内に限局したpT<sub>1</sub>~pT<sub>3a</sub>群および視神経乳頭に浸潤したpT<sub>3b</sub>群（287例）と，ぶどう膜に浸潤したpT<sub>3c</sub>群（49例）の生存率は各々5年後97.8±0.9%，97.9±2.1%，10年後95.2±1.5%，95.2±3.3%で互いに有意差を示さなかったが，腫瘍が眼球外に浸潤したpT<sub>4a,b</sub>群（77例）の生存率は明らかに低値を示し，5年後70.3±5.3%，10年後67.7±5.2%であり他群との間に $p<0.001$ で有意差が認められた（図7）。

また，全症例1,147例中，眼球外浸潤例で術後に放射線あるいは化学療法などの後療法を施行した108例の生存率は5年後75.5±4.4%，10年後70.4±5.0%であったが，後療法を施行しなかった13例の生存率は

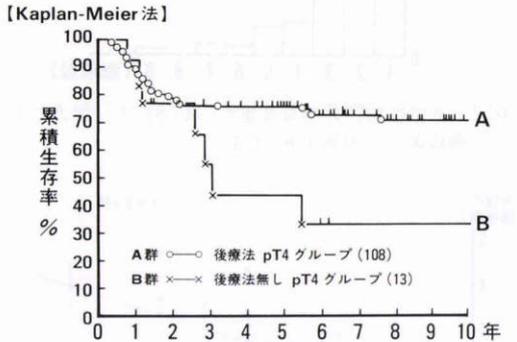


図8 眼球外浸潤例（pT<sub>4</sub>群）の後療法の有無と累積生存率。後療法を施行したA群は，施行しなかったB群に比し，5年，10年生存率が有意に高率であった。

5年後42.7±4.4%，10年後30.5±15.3%で両者には $p<0.05$ で有意差が認められた（図8）。

一方，発病から治療開始までの期間が3か月未満の群（386例）と，3か月以上の群（160例）の生存率は，5年後93.0±1.3%，85.8±2.8%，10年後91.0±1.6%，81.1±3.4%であり，両者の間には5年後（ $p=0.02$ ），10年後（ $p=0.001$ ）ともに有意差が認められた（図9）。

10. 二次癌

全症例1,147例のうちで，1990年7月末までの追跡調査によって，17例に二次癌が発生した（表10）。片眼性3例，両眼性14例であるが，片眼性1例は家族発症例であるので，遺伝性（両眼性，片眼性家族性）は15例（88%）であった。腫瘍別では，骨肉腫7例（41.2%）で最も多く，次いで扁平上皮癌2例，マイポー

表 10 網膜芽細胞腫患者の二次癌

遺伝性	片眼性	両眼性
散発性	2	9
家族性	1	5
計	3	14

全国登録患者 1,147 例 (1990 年 7 月)

表 11 網膜芽細胞腫患者の二次癌と放射線

二 次 癌	例 数		合計
	照 射 野	非照射野	
骨肉腫	4	3(2)	7
扁平上皮癌	2	0	2
マイボーム腺癌	1	1(1)	2
血管周囲細胞腫	1	0	1
悪性線維性組織腫	1	0	1
星状膠細胞腫	1	0	1
髄膜腫	1	0	1
急性リンパ性白血病	0	1(1)	1
腹膜肉腫	0	1	1
	11	6(4)*	17

\* (4) : 放射線照射を全く施行されていない

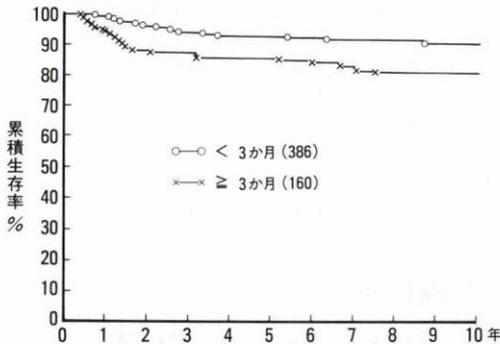


図 9 網膜芽細胞腫の発病から治療開始までの期間と累積生存率。

3 か月未満の群は 3 か月以上の群に比し、有意に高い生存率であった。

ム腺癌 2 例, 他は星状膠細胞腫, 髄膜腫, 血管周囲細胞腫, 悪性線維性組織腫, 急性リンパ性白血病, 腹膜肉腫各 1 例である (表 11)。

なお骨肉腫 3 例と, マイボーム腺癌, 急性リンパ性白血病, 腹膜肉腫の各 1 例は非照射野に発生したもので, 特に骨肉腫 2 例, マイボーム腺癌, 白血病の各 1 例, 合計 4 例は放射線治療を全く受けていなかった。

17 例中, 8 例 (47%) は二次癌発生後 4 年以内に死亡している。

1,147 例の本症患者の中で, 両眼性 390 例と片眼性家族性 19 例を加えた, 409 例の遺伝性症例の二次癌累積発生率は 5 年後 0%, 7 年後 2.2%, 10 年後 4.8%, 15 年後 9.8%, 20 年後 15.7%であった (表 12)。

遺伝性症例のうち放射線照射例 (317 例) と非照射例 49 例) との間に, 二次癌累積発生率に有意差は認められなかった (表 13, 14)。しかし, 二次癌の発病までの期間 (潜伏期) は 55 Gy 以上の大量照射例では, 50 Gy 以下の少量照射例よりも有意 ( $p < 0.05$ ) に短かった (表 15)。

#### IV 考 按

周知のように 1970 年以降, わが国の年間出生児総数

表 12 遺伝性網膜芽細胞腫患者 (409 例) の二次癌累積発生率

観察期間(年)	期間当初生存数	期間中死亡数	観察中止数	有効生存数	二次癌発生数	期間中発生率	累積発生率	95%信頼区間 (1.96標準誤差)
0-5	409	27	83	340.5	0	0.000	0.000	0.000
5-6	299	8	49	266.5	1	0.004	0.004	0.008
6-7	242	2	42	219	4	0.018	0.022	0.020
7-8	198	3	41	174.5	2	0.011	0.033	0.024
8-9	154	3	29	136.5	2	0.015	0.048	0.031
9-10	122	0	35	104.5	0	0.000	0.048	0.031
10-11	87	0	20	77	1	0.013	0.061	0.039
11-12	67	1	11	60.5	1	0.017	0.078	0.049
12-13	55	0	12	49	1	0.020	0.098	0.061
13-16	43	0	22	32	0	0.000	0.098	0.061
16-17	21	1	6	17	1	0.059	0.157	0.116
17-20	14	0	6	11	0	0.000	0.157	0.116

表 13 放射線照射例の二次癌累積発生率

観察期間(年)	期間当初生存数	期間中死亡数	観察中止数	有効生存数	二次癌発生数	期間中発生率	累積発生率	95%信頼区間(1.96標準誤差)
0-5	317	22	56	267	0	0	0	0
5-6	239	7	39	212.5	1	0.005	0.005	0.004
6-7	193	2	32	175.5	3	0.017	0.022	0.011
7-8	159	2	29	142.5	2	0.014	0.036	0.014
8-9	128	2	21	115.5	1	0.009	0.045	0.017
9-10	105	1	30	89	1	0.011	0.056	0.020
10-11	74	1	18	64	1	0.016	0.072	0.024
11-12	55	1	9	49.5	1	0.020	0.092	0.030
12-13	45	0	10	40	0	0	0.092	0.030
13-14	35	0	8	31	0	0	0.092	0.030
14-15	27	0	3	25.5	0	0	0.092	0.030
15-16	24	0	5	21.5	0	0	0.092	0.030
16-17	19	1	5	15.5	1	0.065	0.157	0.064
17-20	15	0	3	13.5	0	0	0.157	0.064

表 14 放射線非照射例の二次癌累積発生率

観察期間(年)	期間当初生存数	期間中死亡数	観察中止数	有効生存数	二次癌発生数	期間中発生率	累積発生率	95%信頼区間(1.96標準誤差)
0-5	49	2	14	40	0	0	0	0
5-6	33	0	3	31.5	0	0	0	0
6-7	30	0	7	26.5	1	0.038	0.038	0.073
7-8	23	0	6	20	0	0	0.038	0.073
8-9	17	1	2	15	0	0	0.038	0.073
9-10	14	0	3	12.5	0	0	0.038	0.073
10-11	11	0	0	11	0	0	0.038	0.073
11-12	11	0	0	11	0	0	0.038	0.073
12-13	11	0	1	10.5	1	0.095	0.133	0.183
13-14	10	0	0	10	0	0	0.133	0.183
14-15	10	0	2	9	0	0	0.133	0.183
15-16	8	0	3	6.5	0	0	0.133	0.183
16-17	5	0	0	5	0	0	0.133	0.183
17-20	5	0	0	5	0	0	0.133	0.183

表 15 遺伝性網膜芽細胞腫患者の二次癌の潜伏期と放射線量

線量(Gy)	症例数	潜伏期(年)
0	4	16.3±10.7
39-50	5	*10.0±2.9
55-200	5	*6.2±0.8

\*p<0.05

は毎年減少し続けている。1973~1982年の期間の年度別網膜芽細胞腫登録数も漸減傾向がみられるが、出生当たり頻度は1982年が1:16,653で最も高く、また、1981年が1:22,166で最も低かったが、両者の間に統計学的に有意差は認められず、網膜芽細胞腫の発生頻

度に調査期間中に有意な変動は無かったと推定される。本登録は原則として毎年1回のアンケート調査によるもので、平均回答率は約70%である。従って本調査から登録洩れの症例が少数ながら(約13~15%)あると推定される<sup>4)</sup>。このような登録洩れをなくし、正確な発生頻度を知るためには、反復して登録依頼を行い回答率を向上し、厚生省人口動態統計死亡調査票<sup>4)</sup>、あるいは都道府県庁の小児悪性新生物治療研究費申請書<sup>5)</sup>などから、未登録例を発掘する努力をする必要がある。

近年、乳幼児の眼疾患に関する両親、家族の関心の向上、網膜芽細胞腫の診断・鑑別診断法の進歩に伴い、本症患者の治療開始時期が早期化する傾向が認められ

る。即ち、本調査に於いて、平均発病月齢は片眼性症例  $20.7 \pm 20.0$ 、両眼性症例  $7.5 \pm 10.9$  であった。また発病から治療開始までの期間が3か月未満のものが全体の約70%を占めている(図9)。因みにMatsunagaら<sup>6)</sup>の調査によると1900~1940年の、わが国の7大病院に於ける本症患者の診断月齢は、片眼性(179例)  $34.8 \pm 2.2$ 、両眼性(27例)  $15.0 \pm 2.3$  であったと報告されている。

しかし、今回の調査では、治療開始時期に、既に腫瘍が眼球外に浸潤していた症例( $pT_{4a,b}$ )が127例(11.0%)、リンパ節転移5例(0.4%)、遠隔転移1例(0.1%)あった(表7)。これらの進行例の中には、両親・家族の放置、治療拒否例や、適切な治療の遅延による例もあり、早期診断、早期治療の徹底がそれほど容易ではないことが、うかがえる。

網膜芽細胞腫の保存的療法は近年、普及発展し、両眼性症例(390例)の1眼または両眼に保存療法が342例(87.7%)に施行され、また片眼性症例27例(3.6%)に施行されている。

また、保存療病例では、Reese I群(37.8%)、II群(24.7%)、III群(15.3%)が全体の約8割近くを占めていたが、今後は保存療法の進歩に伴い適応が更に拡大されることが予想される<sup>7)</sup>。

今回の調査で、全症例1,147例の累積生存率が5年後93%、10年後90.3%であったことは、わが国の網膜芽細胞腫の治療成績が、1970年以前と比べて著しく向上したことは明らかである<sup>8)</sup>。

片眼性症例と両眼性症例の5年生存率は各々93.0%、92.2%で、有意差がなかったが、10年後には92.3%、86.7%で有意差( $p=0.01$ )が認められた。一方、片眼性症例で二次癌で死亡した2例を除いた755例の生存率は5年後( $93.3 \pm 1.0$ )%、10年後( $92.9 \pm 1.0$ )%、また両眼性症例で二次癌で死亡した、6例を除いた384例の生存率は5年後( $92.1 \pm 1.5$ )%、10年後( $88.5 \pm 1.8$ )%で、両者に有意差はなかった(Wilcoxon, Mantel-Haenzel 検定)。従って両眼性症例の10年後の生存率の低下には、二次癌の発生が関与していると考えられる。

網膜芽細胞腫患者の危険因子と生命転帰との関連を統計学的に検討した研究は、Kopelmanら<sup>9)</sup>が1922~1959年の期間に、米国AFIPに登録された840例に関するデータの多変量解析を行い、腫瘍の眼窩内浸潤、視神経(篩状板を越えての)浸潤が腫瘍死の最大の危険因子であると報告し、またMessmerら<sup>9)</sup>は、

1956~1986年の期間にEssen大学で治療された583例の網膜芽細胞腫患者の腫瘍転移の危険因子を、個別に検討した後にCox多変量解析を施行し、視神経(篩状板を越えて)浸潤、脈絡膜浸潤、眼球摘出の遅延(初診後120日以上)の3因子が独立して、腫瘍転移と有意に関連する危険因子であると報告した。

我々の調査でも、腫瘍の眼球外浸潤(視神経篩状板を越えて浸潤、または強膜外浸潤)が腫瘍死の最大の危険因子であり、次に治療(眼球摘出または保存療法)開始の遅延(発病3か月以上)も腫瘍死の重要な危険因子であることが判明した点では、Kopelmanら、Messmerらの結果と一致するが、脈絡膜浸潤( $pT_{3c}$ )はMessmerらとは異なり、腫瘍死とは有意に関連しない結果が得られ、この点ではKopelmanらの結果と一致した。

なお、今回の調査で、眼球外浸潤でも術後に眼窩放射線照射および(または)化学療法を後療法として施行した場合は、5年後75.5%の生存率であり、一方、後療法を施行しなかった例の5年生存率は42.7%であったことは注目すべきである。即ち、摘出眼球の詳細な病理組織検査を施行し、腫瘍細胞が視神経篩状板を越えていたり、強膜表層まで浸潤している場合は、術直後に後照射、あるいは必要に応じて化学療法を併用することによって、眼窩再発、頭蓋内・遠隔転移の発生率をできるだけ減少させる必要がある。

両眼性症例および家族発症例すなわち遺伝性網膜芽細胞腫患者に、高率に二次癌が発生することは従来よ

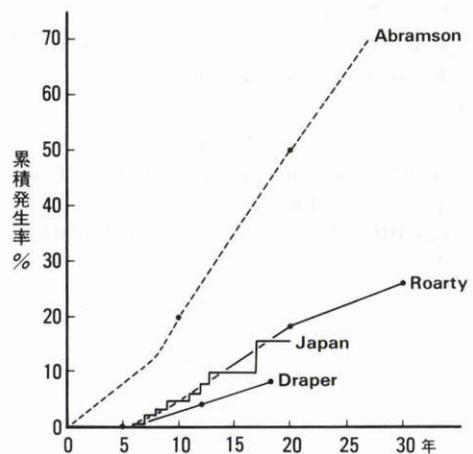


図10 遺伝性網膜芽細胞腫患者の二次癌累積発生率。今回の結果はRoarty, Draperらの報告と、ほぼ一致した。

り知られている<sup>10)~13)</sup>。本調査では409例の遺伝性症例の二次癌累積発生率は10年後4.8%、15年後9.8%、20年後15.7%であったが、英国のDraperら<sup>12)</sup>、米国AFIPのRoartyら<sup>13)</sup>の報告と、ほぼ類似した結果が得られたが、New YorkのAbramsonら<sup>11)</sup>の報告は、他の報告と比べて著しく高率である(図10)。これは同一病院で治療した患者のみを対象とし、且つ30年以上の長期観察例が含まれている調査であることが原因と推定されるが、詳細は不明である。従来、放射線照射が二次癌発生率を上昇させるとの報告が多いが<sup>11)~13)</sup>、今回の調査では放射線照射例と非照射例との間に、二次癌発生率に有意差は認められなかった。

しかし二次癌の発生までの期間(潜伏期)は大量照射例(55 Gy以上)では、少量照射例よりも有意に短かった。今回の調査は1975年以後のものであるため、二次癌発生例が未だ17例と少数であるので、今後さらに長期間追跡調査を継続し、多数例で検討を要すると考えられる。

わが国では、二次癌発生例が今後増加することが予測されるので、本症患者とくに遺伝性症例では長期間、十分な監視を継続する必要がある。

#### 網膜芽細胞腫全国登録委員会世話人

植村恭夫<sup>1)</sup>、松田英彦、玉井 信、金子明博、増田寛次郎、東 範行、太根節直、箕田健生<sup>2)</sup>、馬嶋昭生、山本 節、宇山昌延、松尾信彦、調枝寛治、上野脩幸、雨宮次生、大西克尚、三島濟一(1975~1986)、水野勝義(1983~1986)、大島 崇(1979~1988)

<sup>1)</sup>委員長、<sup>2)</sup>事務局、文責

本登録は、財団法人がんの子供を守る会登録研究助成金および厚生省がん研究助成金の補助を受けた、付記して謝意を表す。

#### 文 献

- 1) 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, 1976.
- 2) Cox DR：Regression models and lifetables. JR

- Stat Soc B34：187-202, 1972.
- 3) 金子明博：眼病悪性腫瘍のTNM分類と解説。東京、金原出版、45-48, 1986.
- 4) 金子明博：日本の1975-1979年に於ける網膜芽細胞腫の発生頻度に関する調査報告。あたらしい眼科 1：729-730, 1984.
- 5) Matsunaga E, Minoda K：Use of retinoblastoma and Wilms' tumor as sentinel phenotypes for population surveillance. Gann Monograph Cancer Research 35：127-133, 1988.
- 6) Matsunaga E, Ogyu H：Retinoblastoma in Japan：Follow-up survey of sporadic cases. Jpn J Ophthalmol 20：266-282, 1976.
- 7) Shields JA, Shields CL, Sivalingam V：Decreasing frequency of enucleation in patients with retinoblastoma. Am J Ophthalmol 108：185-188, 1989.
- 8) Kopelman JE, McLean IW, Rosenberg SH：Multivariate analysis of risk factors for metastasis in retinoblastoma treated by enucleation. Ophthalmology 94：371-377, 1987.
- 9) Messmer EP, Heinrich T, Hopping W, et al：Risk factors for metastasis in patients with retinoblastoma. Ophthalmology 98：136-141, 1991.
- 10) Abramson DH, Ellsworth RM, Zimmerman LE：Nonocular cancer in retinoblastoma survivors. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 81：454-457, 1976.
- 11) Abramson DH, Ellsworth RM, Kitchin FD, et al：Second nonocular tumors in retinoblastoma survivors：Are they radiation induced? Ophthalmology 91：1351-1355, 1984.
- 12) Draper GJ, Sanders BM, Kingston JE：Second primary neoplasms in patients with retinoblastoma. Br J Cancer 53：661-671, 1986.
- 13) Roarty JD, McLean MI, Zimmerman LE：Incidence of second neoplasms in patients with bilateral retinoblastoma. Ophthalmology 95：1583-1587, 1988.