#### 第32回日本眼腫瘍学会 特別講演

## 網膜芽細胞腫と私

金子 明博(上福岡駅前アイクリニック)

## Retinoblastoma and Me

Akihiro Kaneko (Kamifukuoka Ekimae Eye Clinic)

### 日本眼腫瘍学会誌

Journal of Japanese Society of Ocular Oncology
Vol.4 (Sep. 2015)

(2015年9月15日発行 別刷り)

#### 第32回日本眼腫瘍学会 特別講演

### 網膜芽細胞腫と私

金子 明博(上福岡駅前アイクリニック)

### Retinoblastoma and Me

Akihiro Kaneko (Kamifukuoka Ekimae Eye Clinic)

#### 【要 約】

著者が1967年に眼科医になってから2014年までの47年間に行った、眼腫瘍に関係する診療及び研究の足跡を回顧した。まず白色瞳孔の診断に興味を持ち、当時発展途上であった眼科領域の超音波診断装置の改良と画像診断について努力し、誤診による眼球摘出が少なくなった。

疫学的な研究では、人口動態統計により眼部悪性腫瘍による死亡者の年齢別、性別死亡率の実態を調査するとともに国際的な比較を行い、死亡率が二峰性の分布をしていること及びわが国の中高年者死亡率が白人の国と比較して著明に少ないことを明らかにした。その原因を解明するため、眼部悪性黒色腫の発生頻度の全国調査を8年間について行い、発生率は欧米に比較して20分の1~30分の1であること、及び眼球摘出後の長期死亡率を明らかにした。

網膜芽細胞腫の眼球保存療法の向上のため、厚生省がん研究助成金による班研究を行い、現在使用されている抗がん剤のうちメルファランに対する感受性が最も高く、選択的眼動脈注入法による新しい局所化学療法を開発した。この方法は腫瘍の治癒力が高く、全身的な副作用も軽いため患児に優しい治療法として世界的に高く評価され、第四世代の眼球保存療法として普及している。網膜芽細胞腫の眼球保存療法として最も難治な硝子体播種について局所化学療法としてメルファランの硝子体注射法を開発し、眼球保存の成功率を向上させた。この方法を使用しても治癒率向上に限界があるため、そのような場合の治療法としてメルファラン灌流下の硝子体手術法を開発した。本法については手術中に眼球内から腫瘍細胞を眼球外に漏出させることに対する懸念があり、いまだ他の施設で行われるまでに至っていない。漏出に対する予防的処置について考案したので、今後使用され、その結果の確認が待たれる。

網膜芽細胞腫の眼球保存療法を行うことによる生命予後に対する影響を懸念する意見を解消するために、通常では眼球摘出される眼球内で高度に進行した片眼性症例に対し、保存治療を試みた場合と直ちに眼球摘出した場合とに分け長期生存率を調査したところ生存率に差異の無いことを明らかにした。

今後研究開発が望まれる課題につき解説した。

Key word:網膜芽細胞腫、局所化学療法、眼部悪性腫瘍の疫学 retinoblastoma, local chemotherapy, epidemiology of malignant ocular tumors

#### 1. 眼科入局

回り道して何とか入学出来た東大医学部を1966年 (昭和41年)3月に卒業後、虎ノ門病院で医師実地修 練を終了し、医師国家試験に合格した。虎ノ門病院眼 科に病欠医師の代わりに交代で勤務していた東大病院 眼科から派遣されている医師の熱心な勧誘もあり 1967年に東大眼科医局に入局した。もともと眼科に 関心があったわけではないのに、何故眼科を専攻するようになったかを回想すると、当時眼科は人気が無く、入局希望者がとても少ないので、有給助手で入局できることを知ったことが、一つの大きな要因であったと思われる。1965年頃からインターン(医師実地修練)制度廃止運動が盛んになり、無給医局員制度や医局講座性が批判の対象であり、入局ボイコットの学生運動



図1 偽網膜芽細胞腫

が激しかったので、有給なら問題ないのではないかと 単純に考えたに過ぎない。しかし歴史ある医局講座制 度に要領よく埋没できない性格であったため、医局内 の上級医師に対し、愛憎二分する感情があった。その ような経緯で入局したので、白内障や緑内障のような 眼科の代表的な眼科らしい疾患より、頻度が少ないた めに医局内に専門家のいない眼腫瘍に興味がわいた。

#### 2. 白色瞳孔

当時は今のような画像診断を行う装置が出現しておらず、博識な講師クラスの先生方でも、白色瞳孔を網膜芽細胞腫(以後 RB と略す)と診断して、眼球を摘出し、患児の保護者には「おめでとうございます。悪性でなくて良かったですね…」ですんでいた(図1)。当時の診断は必然的に「疑わしきは罰する」と言うことになり、それはそれでやむを得なかったのだが、表110のようにかなりの誤診率が洋の東西を問わずあったわけである。当時の東大眼科の三島済一教授に言わせれば、視力の無い眼であるから、摘出されても実害はあまり無いのだから、この様な誤診についてとやかく穿鑿することはあまり意味の無いことであると言われたが、私には釈然としないものがあり、何とかならないものかと非常に興味がそそられた。

#### 3. 超音波診断への興味

当時画像診断法として、超音波による診断が注目さ

Pseudoglioma の眼球摘出 金子明博:眼科 1974

	東大	札幌医大	京大	アイオワ大	A.F.I.P
	1961~1971	1962~1971	1951~1960	1938~1967	1949~1960
浸出性網膜炎(コーツ氏病)	3		-1	22	14
網膜剥離	3	2	1	10	11
Massive retinal fibrosis		1		2	
Retrolental fibroplasis		1		18	2
Hyperplastic primary vitreous	2	3	2	6	2
Retinal dysplasia	1	1	3		5
Retinal malformation					4
Multiple congenital defect					3
Congenital glaucoma	1				
Endophthalmitis,prulenta	1				6
Endophthalmitis,nematode					8
Uveitis					2
網膜良性腫瘍			1		1
it	11	8	8	58	58
Retinoblastoma	70	22	22	76	196
Pseudoglioma の割合	14%	27%	27%	43%	23%

表1 眼球摘出された白色瞳孔の病理組織診断

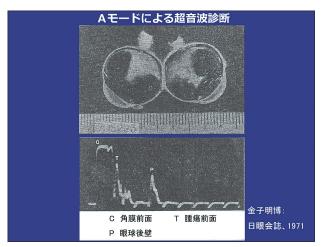


図2 白色瞳孔の A モード超音波検査所見

れていた。脳神経外科で第3脳室の中隔壁の移動を検出する目的で使用されている A モード超音波診断装置を、超音波医理学研究所(後の Aloka 社)が眼科医局に持ち込み供覧したことがあった。私はこのとき初めて超音波検査の存在を知った。欧米では既に眼科領域でも超音波診断が盛んに行われており、1956年 Mundtと Hughes が RB の超音波検査所見を報告していた<sup>2)</sup>。本装置を借用して白色瞳孔の眼球摘出時に検査をさせてもらった(図2)。腫瘍の場合は複数の波形からなる実質性の波形が出るが、コーツ病や網膜剥離では膜から反射した一つの波形だけなので、眼底検査では分からない膜の後方の状態が推定できるので、有用であった。その後わが国の General 社が眼科用の B モード診断装置を販売し、眼球の割面に近い断層像で眼球の状

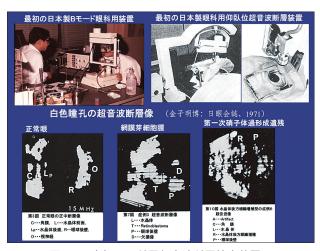


図3 国産初の眼科用超音波断層検査装置と その網膜芽細胞腫の画像

態が診断出来るので、Aモードでは認識できない、二 次元的な病変の広がりが分かるため、患者にも説明し やすくなった(図3)。当時私は時代の風潮に流されて、 教授に対して批判的な言動をしていたが、三島教授は 眼科の備品として購入してくださった。但し本装置は 座位で検査する方式なので、乳幼児が対象の白色瞳孔 では検査が難しく大変難儀した。その後 General 社は 仰臥位で検査する装置を試作したので、借用すること ができて全身麻酔下の乳幼児の検査が容易になった。 かなりの症例を集積出来たので、日本眼科学会誌に初 めて論文として報告することが出来た<sup>3)</sup>。しかしその 画像は超音波の強弱が分からない階調性の殆どない物 であったので、情報量が低かった。日本の医療用超音 波診断装置のレベルは眼科以外では世界的に見ても優 れていたので、何とかそのレベルに眼科用の診断装置 も向上させたかった。そこで乳腺や腹部の診断装置を 眼科領域でも使用できるように改造した装置を、購入 することを条件に Aloka 社に試作してもらい、大口 径の凹面探触子を手動で複合操作して、かなり階調性 のある二次元画像が描出できるようになった。そこで 「試作した高性能眼科用超音波診断装置について」と 題して報告した4)。しかし大きな超音波探触子を顔面 にプラスチックのシートを貼り付けて作成した水槽内 で動かしてスキャンする必要があり、全身麻酔が必要 であり、かなり大掛かりな検査となった(図4)。

米国ではブロンソンにより高速で動くスキャナーを、 水を入れた小さな容器内に収め、眼瞼上に直接接触さ



図4 試作した眼科用超音波断層検査装置と その網膜芽細胞腫の超音波断層像



図5 国産の Bronson 型眼科用超音波断層装置とその画像

せて検査する、コンパクトな眼科用超音波診断装置が 開発され(図5)、私の試作した装置は時代遅れのもの となった。しかし厚生省がん研究助成金の超音波診断 研究班に眼科領域の悪性腫瘍の診断を担当する班員と して入れていただき、助成金を毎年頂けたので、研究 活動はしやすくなった。

#### 4. 国立がんセンター病院への赴任

東大病院眼科では多数の優秀な指導者に恵まれ、各地から紹介される腫瘍を含む多彩な眼疾患の多くの患者さんにも恵まれて、眼科全般について教えていただくことができて、とりあえず眼科医となることが出来た。次の段階は、眼科医局の慣習として、医局内のいずれかの研究グループに属して医学博士号を取得するための研究をする研究員生活にはいることとなっていた。しかし、当時医局講座制の弊害の一つとして学位制度に対する批判が強く、他の医局では学位ボイコットの運動も行われていた。私はあまりにも臨床的な問題からかけ離れた、学位のための研究を行うことに対して疑問を持っていたので、自分が興味を持てないような問題にかかわることをいさぎよしとせず、種々の

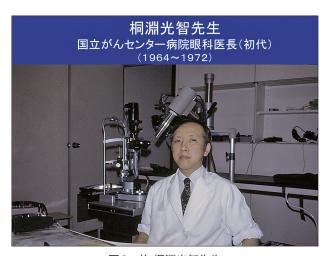


図6 故桐淵光智先生

研究グループから勧誘されたが、医局内に専門家がいない眼部腫瘍の診断に関する勉強ばかりしていた。研究員生活に入ると東大病院の臨床の場から離れる形になり、臨床的な研究に必要な臨床検査や検体の採取などが自由に出来なかった。

一方、大学病院以外の他の病院では眼部腫瘍の患者 を経験できる機会が乏しいので困っていた。ところが たまたま国立小児病院眼科の医長だった、後に慶応大 学病院眼科教授になられた植村泰夫先生の所に見学に 行ったところ、先生の同期である国立がんセンター病 院眼科の1人医長である桐淵光智先生を紹介され、出 入りを許されるようになった(図6)。ここの眼科は一 般的な眼疾患はあまり扱わず、全国から紹介される眼 部腫瘍を主体とする眼科なので、私にとっては、願っ てもない施設であった。桐淵先生は日本で初めて体系 的に RB の眼球保存療法を始められた方なので、多く のRBの症例を見ることが出来て、勉強になった。 1973年に桐淵先生は恩師である植村操名誉教授が琉 球大学附属病院長になられたので、その補佐と眼科の 責任者になるため転任することになり、後任者として 私を推薦頂き、三島教授も大賛成なので、国立がんセ ンター病院に就任することとなった。当時入局後まだ 6年足らずであり、学位も無かったので、眼科医長心 得の肩書きで、1973年1月から築地に勤務すること となった。

#### 5. 疫学的研究

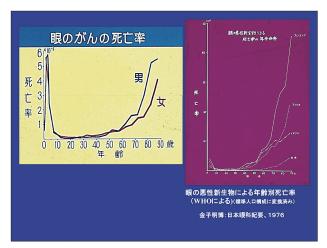


図7 眼部悪性腫瘍による日本人の年齢別死亡率と国際比較

眼部悪性腫瘍の頻度が低いため、研究材料が集積し にくく、患者数が少ないため日進月歩する眼科用の機 器の購入が認められにくく、がん専門病院内では不遇 が続いていた。たまたま WHO が刊行した5大陸の国 別、部位別、年齢別、性別、悪性腫瘍別の死亡統計が 掲載された大きな本を医学図書館で見つけた<sup>5)</sup>。そこ に眼部悪性腫瘍の統計もあり、是非国別の眼部悪性腫 瘍による死亡率を比較したいと思い、東大病院電子計 算機室の開原成充先生に相談した。開原先生はコン ピューターに造詣が深く、高校の先輩でもあり、大変 優しい先生であったので、この様な分野について無知 な私を親切にご指導していただけた。各国の年齢別死 亡率を標準人口構成にコンピューターで変換していた だくことにより、年齢別人口構成の異なる国々を比較 できるようになった。その結果、各国とも共通して乳 幼児期と老年期にピークのある二峰性曲線を示してい るが、日本は欧米に比較して、乳幼児の眼部悪性腫瘍 による死亡率はあまり違わないが、中高年での死亡率 が格段に低いことが分かった(図7)<sup>6)</sup>。これはぶどう 膜悪性黒色腫の頻度の違いによることはほぼ予想が付 いていたが、どの程度日本人の頻度が低いのかに興味 があり、厚生省がん研究助成金で支給される研究費を 使用して、全国の病院眼科に郵便で最近5年間に経験 した症例について報告を依頼した。現在と異なり個人 情報に関する面倒な問題は存在していなかったのと、 頻度が少ないので回答しやすかったこともあり、予想 以上にご協力を頂けた。とにかくご返事をいただくた

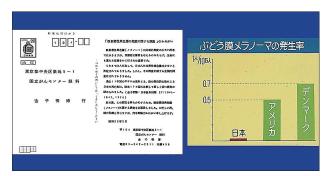


図8 日本における脈絡膜悪性黒色腫の頻度調査と国際比較

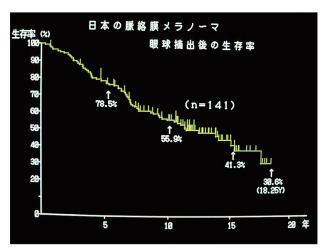


図9 眼球摘出された脈絡膜悪性黒色腫の生存率曲線

めには誠意を示すことが必要と考え、返信の無い施設には5回まで回答をお願いする葉書をお送りした。その結果全国の全ての大学病院眼科と殆どの病院眼科の施設から回答が頂けた(図8)。その後網膜芽細胞腫、 涙腺癌について発生頻度の調査を行い、これを明らかに出来た<sup>7)</sup> (表2)。

三島教授のお勧めで、「網膜芽細胞腫の診断と疫学」 の題名で東京大学に学位論文を提出し、1975年に医 学博士号が授与され、眼科医長心得から眼科医長にな れたが、28年間は1人医長があい変わらず続いた。

わが国の8年間に関するぶどう膜悪性黒色腫の頻度 調査の副産物として、その後の経過を各施設に問い合 わせると共に、人口動態統計死亡調査票で確認するこ とにより、摘出された141症例の生存率を算出するこ とが可能となった(図9)。摘出後殆どの症例が右肩下 がりで肝臓転移のため死亡していく実態が明らかにな り、その死亡曲線が、その後北米で大規模に行われた COMSの調査で判明した死亡曲線と略等しい死亡率

#### 日本における眼部悪性腫瘍の頻度

網膜芽細胞腫	15,000人の出生につき1人
ぶどう膜悪性黒色腫	人口100万人に付き 0.25人
結膜悪性黒色腫	人口100万人に付き 0.0063人
涙腺癌	人口100万人に付き 0.0073人

表2 わが国の眼部悪性腫瘍の発生頻度

を示していたので、人種による頻度に差が有るが死亡 率は違わないことが判明し貴重な資料となった<sup>8)</sup>。

#### 6. RB の治療に関する研究

当時の国立がんセンター病院長であった石川一郎先生から、腫瘍の診断に関する研究より、治療に関する研究にもっと力を入れるように忠告された。私は超音波診断に興味があったが、装置の改良には企業の協力が欠かせず、企業も業績に結びつつかない改良には、積極的に協力してもらいにくいことを痛感していたので、もっともであると納得した。

#### (1) 眼球温熱療法の応用

桐淵先生は国立がんセンター病院就任してから10年間の業績で、RBの眼球保存療法については全国的な評価を得ていたので、患者数は多かったが、放射線治療後の腫瘍残存や再発症例に対して有効な治療法が無く、治療成績は不十分だった<sup>9)</sup>。1970年代後半に放射線治療の効果上昇のため温熱療法を併用することが他科領域で世界的に流行した。RBについても、オランダのUtrecht 大学の放射線治療医のLagendijkにより眼球の硝子体腔全体を加温する装置が発表され放射線療法と併用して使用されていた(図10)<sup>10)</sup>。

この装置は2,450MHzの microwave を使用して加温する装置であり高価なので、私は金属性のスプーンを少し厚めにしたものの内部に温水を循環させ、これを強膜に密着させ、伝導により強膜の内側にある腫瘍



図10 Lagendijk による眼球温熱療法

を加温することを思いつき試作させた。家兎眼で実験を繰り返し、強膜を50℃に15分間維持して、7mm離れた硝子体の部分の温度を42.5℃に出来た。しかし加温した部分の網脈絡膜に強い萎縮斑が生じた。この方法では部分的な加温は可能であるが、治療成績向上に必要な、硝子体全体を加温することは不可能であった<sup>11)</sup>。

1984年5月に放射線治療部長として柄川順先生が帝 京大学教授を辞して国立がんセンター病院に戻って来 られた。先生は帝京大学時代に Aloka 社と共同で 2,450MHzの microwave を使用する温熱療法の装置 を開発されており、温熱療法の日本における第一人者 であった。Lagenndijk の装置についてもご存知だった ので、私が是非使用してみたいとお願いしたところ、 快く御協力下さり、早速 Lagendijk に連絡して1本10 万円でその applicator を取り寄せていただき、1985年 1月に到着した。家兎眼を使用して安全性を確認後、 同年7月に患児に使用し、良好な印象であった。Applicator は Aloka 社が切断して内部構造を検討し、 1986年3月に試作器が完成し、同年7月に2歳男児に ついて放射線照射と併用して使用した。従来の放射線 照射単独では難治の硝子体播種が高度の症例で、この 温熱療法と併用して使用したところ、驚異的な効果が あり視機能も良好で白内障の発生も無く完治した(図 11)。しかし長期的な予後の確認では周辺部網脈絡膜 萎縮と白内障の発生率が優位に高くなった。眼球保存 率については大きな差は出なかった。これはこの方法

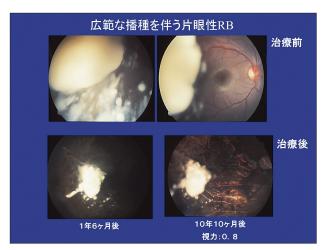


図11 眼球温熱療法を併用した放射線外部照射による RB 症例の治療前後

では硝子体腔の温度が十分に上昇していない場合が多かったことが考えられる。

#### (2) 化学療法の開発

RBにおいても他科領域と同様に化学療法は最もその効果が期待されていた。しかし neuroblastoma との病理組織像の類似性から使用されてきた James 法 (cyclophophamide, vincristine)の有効性は低く、再発率は高く、本治療法を使用しても、眼球内部の腫瘍が縮小するのを見た記憶が無かった。そのため、より優れた抗がん剤の開発が必要であった。

1982年頃、職員食堂で昼食を取っているとき、たまたま同席した研究所薬功試験部の星昭夫部長と雑談をしていて、「RBに何か有効な抗がん薬がないでしょうか?」とご相談したところ、「放射線感受性が高いならアルキル化剤が良いのではないか…」とのお話があった。当時抗がん剤の感受性試験として Hamburger と Salmon が開発した二重軟寒天培地を使用するcolony assay が注目されており、薬功試験部でも抗がん剤に難治の大腸がんについて薬功試験部の猪俣素子研究員が担当して研究を始めていたので、RBについても試験していただくこととなった。猪俣氏はたまたま私と住居が近く、同じ駅から通勤していたので、通勤途中にいろいろなお話をお伺いできる機会があった。独身で非常に研究熱心な研究者で、研究のためには私生活をも顧みない方なので、私の厚生省がん研究

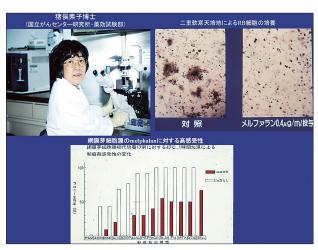


図12 RB の抗がん剤に対する感受性



図14 メルファラン内頸動脈注入により治癒した症例

助成金の研究班に入っていただき、RBの化学療法発展のために必要な基礎医学的な二つの事実を明らかにしていただいた(図12)。

- 1) RB の抗がん剤に対する感受性試験の結果、メルファランが調べた12種類のうち、最も有効であり、42 $^{\circ}$ 、1時間の加温を行うとほとんどの抗がん剤に対する感受性を増加させること $^{12)}$ 。
- 2) 従来は困難であった RB の初代培養の成功率を高めるためには、培養液に2-mercaptoethanol を添加することが必要であることである<sup>13)</sup>。発生頻度が比較的低く、資料が集めにくい本腫瘍の基礎研究の発展に貢献している。

#### (3) 投与法に関する研究

RBに抗がん剤があまり効かないのは、抗がん剤の 眼球内移行が悪いからではないかとの見解があったの で、眼球内移行について調べる必要が有った。当時臨 床検査部の藤田浩先生が抗生物質系の抗がん剤の腫瘍



図13 眼球内腫瘍が取り込んだ薬剤濃度の 静脈注入と頸動脈注入

内濃度を測定する方法として、細菌の発育阻止の程度から推定する方法を開発されていた。そこで、動脈注入した場合と静脈注入した場合とで、どの程度の腫瘍内濃度が異なるか比較する目的で、RBで眼球摘出直前の15分前に患側総頸動脈注入或いは静脈注入を行い、摘出後に腫瘍内組織を採取し、腫瘍組織内濃度を比較した。腫瘍内濃度は5-FUで3.4倍、bleomycinでは16倍ほど総頸動脈注入が高かった<sup>14)</sup>(図13)。

#### (4) 温熱化学療法の開発

以上の研究の結果、メルファランを患側の内頸動脈から注入して眼球を加温する、眼球温熱化学療法を行うことにした。しかし、メルファランの注射液は日本では販売を認可されていなかったため、入手するためには面倒な手続きをして厚生省から輸入の認可を受ける必要があった。たまたま、小児科医長の伊勢秦先生が10本ほどのバイアルをお持ちであることを知り、事情をお話したら快く全てを無料で譲って下さった。

次の問題は、どのくらいの量を注入したら良いかである。小児科医の高山順先生などと検討し、メルファラン $40 \, \mathrm{mg}$  を患側内頸動脈から注入することにした。注入直後に Lagendijk により開発された Aloka 社製の眼球温熱療法用の applicator を使用して、眼球内部が $42 \, \mathrm{C}$  となるようにし、 $1 \, \mathrm{FB}$  加温した。放射線照射後に再発した $6 \, \mathrm{症}$  例中の $2 \, \mathrm{G}$  例に $1 \, \mathrm{Im}$  回の治療だけで有用



図15 選択的眼動脈注入法の開発

な視力を温存して治癒させることが出来て、その治療効果の素晴らしさに感激した $( 図 14)^{15}$ 。

#### (5) 選択的眼動脈注入法の開発

しかし、この投与量では骨髄抑制や脱毛などの通常の抗がん剤治療の副作用が伴い、血小板輸血などが必要となるため、注入量を減らし、治療効果を維持する方法の開発が必要であった。私の前任者の桐淵光智先生は耳鼻科領域で上顎癌の化学療法として、浅側頭動脈からカテーテルを挿入して、逆行性に上顎癌の支配動脈に進め、抗がん剤を注入する方法を使用していることにヒントを得て、上眼窩動脈から逆行性に眼動脈に注入する方法を以前に試みていたことを思い出した<sup>16</sup>。先生の手術に立ち会ったこともあるが、とにかく上眼窩動脈は細く、そこにカテーテルを挿入すること至難の業で、成功率は非常に悪かった。しかも使用した抗がん剤は5-Fu などであり、たとえ注入に成功しても十分な治療効果は認められなかった。

そこで当時限科領域の放射線による画像診断で有名な、慶応大学病院放射線科の志賀逸夫先生にご相談したところ、同門の毛利誠先生をご紹介いただき、研究班に入っていただいた。毛利先生はSeldinger 法で鼠径部の大腿動脈にintroducer より外部カテーテルを入れ、内部カテーテルにバルーンカテーテルを使用して、内頸動脈を通って眼動脈の開口部を通過したところでバルーンを膨らませて、一時的に脳への血流を遮断して眼動脈にだけ血流を流す方法による、選択的眼

# メルファラン選択的眼動脈注入の効果 生後5ヵ月、男子、片眼性 治療前 治療後3週間 網膜刺離の減退と腫瘍縮小が著明 骨髄抑制、脱毛:無し

図16 メルファラン選択的眼動脈注入の効果

動脈注入法を1988年に成功した17)(図15)。

今回もメルファランの注入量をどのくらいにしたら良いかについて、前例が無いので迷った。前回の内頸動脈注入時の半量以下である  $10 \text{ mg/m}^2$  で始めたが、やや過剰なため眼球運動障害や失明する症例もあり、 $5 \text{ mg/m}^2$  に減量したが、やや腫瘍縮小効果が弱い嫌いがあり、 $7.5 \text{ mg/m}^2$  に落ち着いた。この量では治療当日に嘔吐程度の軽微な副作用があるが、脱毛や骨髄抑制は起こらず、患児に非常に優しい治療法となった  $^{18)}$  (図16)。

1996年頃から欧米で carboplatin, vincristine, etoposide の3種類の抗がん剤を使用する全身化学療法 (VEC法)が世界的に広範囲に使用されるようになった <sup>19)</sup>。確かに以前の James 法と比較すると腫瘍縮小効果は著明であるが、全身的な副作用は高度であった。これに反し、我々のメルファランの選択的眼動脈注入法は副作用が少なく、治療効果についても勝っていた。しかしカテーテル操作の出来る医師が必要で有り、しかも全身麻酔を必要とするため、特に小児に対する全身麻酔が行いにくい我が国では患児の治療を行う待ち時間が長いので、VEC を初回治療として行い、その後にメルファランの選択的眼動脈注入法を使用するようにせざるを得ない場合も少なくなかった。

#### (6) 硝子体注入療法の開発

硝子体播種に対しての治療効果は、両者共に不十分であった。これは硝子体に血管が無いため、抗がん剤

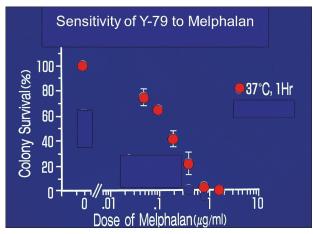


図17 網膜芽細胞腫培養株 Y-79のメルファランに対する感受性

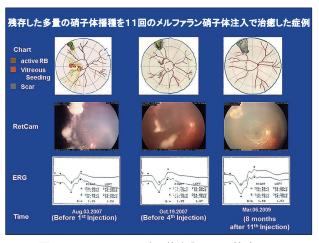


図19 メルファラン硝子体注入により治癒した 高度の硝子体播種の1例

の移行が十分にないためであると思われたので、私は直接硝子体内にメルファランを注入する方法を試みた(図17,18)。抗がん剤の硝子体注入による RB の治療法は、すでにスウェーデンで他の抗がん剤を使用して行われていたが<sup>20)</sup>、十分な治療効果が得られていなかった。この原因について、私は使用した抗がん剤が良くなかったと考え、猪俣素子博士の基礎的な実験で、どの程度の量のメルファランを硝子体内に注入すればRB の腫瘍細胞が増殖力を失うかが分かっていたので、その濃度にした場合の網膜の障害がどの程度生じるかが問題であった。

種々の薬物の硝子体注入に関して、電気生理学的な 方法を駆使して研究されている金沢大学眼科学教室の 河崎一夫教授のご指導の下に、上田満之先生の博士論 文のテーマとしてご研究いただき、網膜の機能障害を 起こさない濃度で治療できることを明らかにしていた



図18 メルファランの硝子体注入療法の概念図と治療前・後

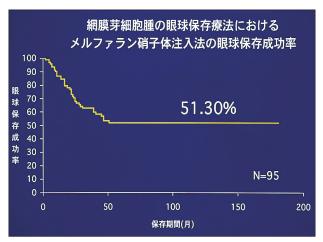


図20 メルファラン硝子体注入療法の眼球保存率

だいた<sup>21)</sup>。実際に臨床の場で使用して、硝子体播種が 完治する症例を経験し、本法の有効性を確信出来た<sup>22)</sup> (図19, 20)。

#### (7) 硝子体手術法を使用した治療法の開発

しかし硝子体注入法で全ての硝子体播種を治癒出来る訳でも無いことも経験したので、他の方法を開発する必要を痛感した。この頃、眼科領域では硝子体手術法の発展が目覚ましかったので、この方法を使用して、メルファランで硝子体を洗浄する事を思いついた。たまたま群馬大学眼科学教室の岸章治教授から前橋で眼腫瘍についての講演を依頼されて訪問したとき、岸先生にお話ししたところ、どの程度の濃度のメルファランを使用して家兎の硝子体手術をしたら視機能が温存出来るかについて厚生省がん研究助成金の班員になっていただき研究を担当していただくこととなった。そ

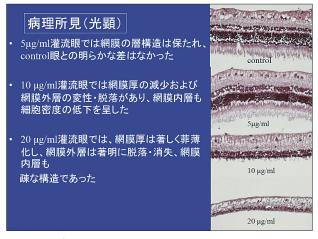


図21 家兎硝子体手術後のメルファラン灌流の安全性

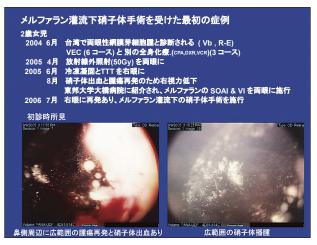


図23 メルファラン灌流下での硝子体手術による 治療症例(治療前の経過)

の結果家兎の硝子体手術後に、種々の濃度のメルファランを1時間灌流し、病理組織学的検査と ERG による機能検査を行ったところ、 $5 \mu g/m \ell$ が安全な濃度であることを明らかにしていただけた(図 21) $^{23}$ 。既に猪俣博士の培養細胞の研究で、 $2 \mu g/m \ell$ で RB の細胞は増殖力を失うことが判明しているので、治療できる可能性が確認された。

台湾で放射線外部照射を受けたが完治せず、紹介されて来院した、高度に進行した両眼性の症例に対し選択的眼動脈注入と硝子体注入を施行後、改善しない右眼に対し、硝子体手術を併用したメルファランの灌流療法を施行した(図22)。手術後は有用な視力が残存し腫瘍は消失して、完治したかに見えたが(図23,24)、4ヶ月後に硝子体播種が再発し、眼球摘出となった(図25)。摘出後の病理組織検査で眼球外の再発は認められなかったが、予防的な全身化学療法を施行した<sup>24)</sup>。

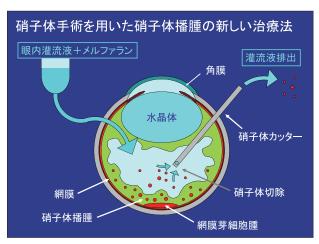


図22 メルファラン灌流下での硝子体手術による RB の治療概念図

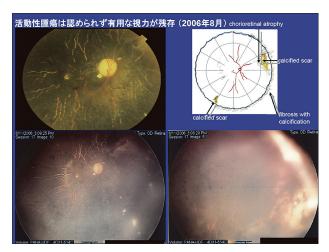


図24 メルファラン灌流下での硝子体手術による 治療症例(治療後早期の眼底写真)



図25 メルファラン灌流下での硝子体手術による治療症例 (摘出直前の状態と再発時に眼球摘出された 眼球の状態と病理所見)

最終治療後8年となるが、再発は認められていない。 この症例における反省点は水晶体を摘出して、虹彩裏 面に付着していた RB の腫瘍細胞を十分に除去並びに 洗浄しなかった点にあると思われる。



図26 ロシアで行われた網膜芽細胞種の メルファラン灌流下硝子体手術の報告

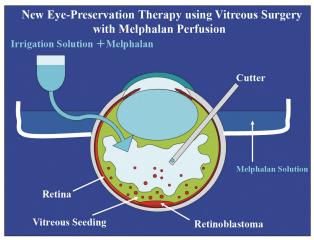


図27 漏出した腫瘍細胞捕捉用シートを付加した 硝子体手術の概念図

モスクワの眼科医 Yarovoy, A.A. は片眼を摘出された RB の症例で、他眼の保存治療中に硝子体出血が発生し眼球内の状態が見えなくなった状態で、残された眼球を摘出することが検討された時に、保護者が活動性のある腫瘍細胞が残存しているなら摘出もやむを得ないが、そうでないなら保存を続けたいとの要望があった。そこで私の報告した方法で硝子体手術を行い、生きている腫瘍細胞が存在しないことが確認され、不要な眼球摘出が避けられ、わずかながら残存する視力が維持出来た。この症例報告が国際眼腫瘍学会(ISOO)で2013年に行われ、私に対する謝辞を報告中に述べられ、大変光栄であった(図26)。

本治療については、眼球外への腫瘍細胞の流出による局所再発の危険が考えられる。そこで、硝子体手術をおこなうためのポートを設置する部位から奥の深い 部位に、ポートから流出した腫瘍細胞を捕捉するため

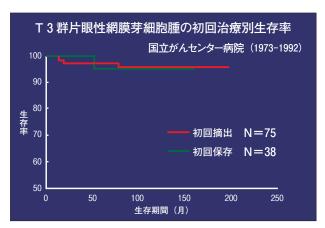


図28 片眼性症例の生命予後の治療法による比較

のプラスチック製のシートを強膜に接着してプールを 作ることを思いついた(図27)。しかしその安全性に ついては確証されておらず、世界的に普及するために は、なお時間が必要な様子である。

# (8) 眼球保存療法を行う事による生命予後に対する 影響について

RB は腫瘍が眼球内部に留まっている時点で眼球摘出すれば、生命予後が非常に良好な悪性腫瘍であることは間違いない。しかし眼球摘出により視機能を乳幼児期に失うことは肉体的にも精神的にも大きな損失である。ましてや両親の心痛も計り知れない。私は眼科医として教育されていた時代から、失明した眼球でも残しておく意味は少なくないと感じていたので、前任者である桐淵先生の後継者として、積極的に眼球を保存する方向で診療を進めてきた。

しかし RB が全身転移した場合の治療をお願いしている小児科の大平睦郎医長は、当時の全身化学療法では治癒効果が低く、患児の生命予後は非常に悪かったので、無理な眼球保存治療を行なって生命の危険を冒す必要は無いのではないかとの批判を患児の両親に対し述べるようになった。無理な保存治療をしているのか否かについては小児科医には分からないのにかかわらず、眼球保存療法を行っている全ての患児の保護者にそのような発言を繰り返すので、全く危険の無い症例でも、親が恐怖心を抱いて、保存治療を中止して、摘出を強く希望してくる場合も有った。そこで当時の一般的な原則では、眼球摘出が第一選拓であった片眼性の場合について、回顧的に生命予後を、保存治療し



図29 高松宮妃癌研究学術賞受賞記念会

選択的眼動脈注入法を世界的に普及させたAbramson教授 (左より4人目) ニューヨーク市ハーバート大学同窓会館にて 図30 選択的眼動脈注入療法を世界的に普及させた

Abramson 教授

た群と直ちに摘出した群に分けて調査すると、その生 存率が殆ど違わないことが判明した<sup>25)</sup>(図28)。この ことから、私の主張が正しいことが立証され、眼球保 存療法が広く認知されることとなった。

#### (9) 高松宮妃癌研究学術賞の受賞

杉村隆元国立がんセンター総長の強力な推薦と当時 の国立がんセンター総長であった垣添忠生先生のご支 援により、わが国のがん研究に関する表彰で最も栄誉 のある高松宮妃癌研究学術賞が2004年2月に授与さ れることとなった(図29)。

私は英文論文をあまり書いていないので、20年後 に選択的眼動脈注入法の改良と啓蒙に卓越した功績の あるニューヨークの Abramson 教授 (図30) は私の日 本語の論文を全て英語に翻訳させ、本法の改良を行 なったと話していた。何故英文で論文を書かなかった かといえば、留学の経験もなく、英語力が十分無かっ たこともあるが、全く未知な新しい治療法を試行錯誤 的に進めていたので、もっと完全な方法を確立して、 殆ど完全に治癒が得られてから、英文で発表したいと の気持ちが強かったことも偽らざる事実である。この 経験から得られた教訓は、内容さえあれば英文でなく ても読んでくれる研究者が世界には居るということで あり、また逆に出来るだけ英文で積極的に発表してい くべきであるということでもある。杉村先生について 感心するのは、私の仕事を高く評価していただき、頻

繁に私に論文を書くようにとの忠告をしていただいて いたことと、眼科については全く門外漢であるにもか かわらず、頻度も少ない眼科領域の腫瘍の治療に関す る私の研究の意義を洞察されていたことである。それ に加えて国立がん研究センターに施設の名前が変更さ れたが、施設内の広報誌に、国立がんセンターが臨床 面で貢献したベスト10の業績の内の1つに、私の眼 球保存療法に関する研究を選んでいただけたことにつ き、杉村先生の慧眼に敬服した。

#### (10) 2014年における先進国の RB 眼球保存治療の現況

2014年9月に、ニューヨークの RB 治療のセンター である Memorial Sloan Kettering Cancer Center の 眼科が1914年にRBの治療開始から100年になるこ とを記念して講演会が開かれた<sup>26)</sup>。参加費や懇親会 の費用は一切無料であり、世界19カ国から200名程 のRBに関心のある医療関係者が集まった。現在3代 目となる RB の責任者は旧知の Abramson 教授で、 我々が開発した選択的眼動脈注入法を改良して、世界 的に普及させた恩人である。私も招待されたので、参 加した。各国の代表的な RB の専門家の発表を聞くと、 既に我々の開発したメルファランを使用する局所化学 療法は、全身的化学療法や放射線外部照射を凌駕して、 第一撰拓の治療法になっていることが分かり、誇らし かった。硝子体注射療法についてはローザンヌ大学眼 科の Munier 教授が、その価値を認め、眼球外に腫瘍



図31 硝子体注入療法を世界的に普及させた Munier 教授

細胞を漏出させないように改良して発表した。その改良により世界的に普及し、認知されるようになった(図31)。今後は是非メルファラン灌流下の硝子体手術療法も治癒症例が出て、認知されるようになることを期待している。

#### 7. 終わりに

私の回顧録を総括して、これからの活動が期待され る世代にアドバイスを送りたい。ここまでお読みいた だいて、良くご理解いただけたと思うが、私が新しい 分野を開拓出来たのは診療の場での患者さんが必要と する問題点を切実に痛感し、苦労したのに治癒させら れなかった悔しさを何とか解決したいと思い、先人の 残された努力から謙虚に学び、問題解決のために積極 的に共同研究者を探して、協力をお願いしたことに尽 きる。これに加えて、現在は廃止されてしまったが、 厚生労働省から交付され、国立がんセンターが主体と なって運営してきた厚生労働省がん研究助成金により、 研究費を支援されてきたことも大きな支えであった。 6人で構成される班研究で、1年間に一人当たりの研 究費は約100~200万円ほどになるが、これを提供で きるので、私が必要な研究をその分野の大家に分担し ていただけたわけである。私の33年間在職中、班長 として使用できた金額の総計は2億円程になるが、国 立がんセンターが中心となって運営していたので、私 のようなアカデミックな経歴が乏しく、論文発表や業 績の少ない者でも班員や班長になれたことも幸運で

あった。このことについてはかなりの批判も世間からあり、近年は競争的資金から研究費を獲得すべきであるとの潮流である。しかし頻度の少ない疾患や若手研究者などについては、ある程度の考慮が払われるべきかと思う。

我々の開発したメルファランを使用する局所化学療 法が国際的に広く普及したのは、米国の Abramson 教授とスイスの Munier 教授の改変が多大の貢献をし ていることは明らかである。Abramson 教授のグルー プは特殊なバルーンカテーテルを使用しないで、眼動 脈の開口部にカテ先を置いて注入する方法を開発した こととメルファランの量を我々が使用したより多くす ることにより治癒率を上昇させ、英文で発表したため、 世界的な普及の原動力になった。Munier 教授は硝子 体注入時の腫瘍細胞の漏出についての懸念を無くすた めに、注入部位を事前に超音波生体顕微鏡検査 (UBM)によるチェックを行なうと共に注入後はその 部位に冷凍凝固を置き、漏出細胞の死滅を計り、メル ファランの注入量を我々より多くしても安全で、しか も治療効果が増大することを明らかにし、世界的に広 く支持されるようになった。

# 8. 次世代を担う先生方に解決していただきたい 研究課題とその解説

#### (1)網膜芽細胞腫

#### 1) RB の眼球保存療法

- ①硝子体手術を併用した治療法
- ②腫瘍ウイルスを使用した治療

東大医科学研究所で開発された腫瘍ウイルスは神経系腫瘍の治験に入っておりRBに対しても効果があることが期待される $^{27}$ 。

#### 2) 高悪性度 RB の分子生物学的特徴

全身転移などの生命の予後は、眼球外浸潤の有無などの病理組織学的な知見でかなり予測が可能であるが、必ずしも一致していない。脈絡膜悪性黒色腫で明らかにされたように、生命予後については、腫瘍細胞の遺伝子に依存している部分が大きいはずである。

#### (2) ぶどう膜悪性黒色腫

- 1)感受性のある抗がん剤の開発と微小転移の治療による生命予後の改善
- 2) 選択的眼動脈注入を使用した眼球保存療法 重粒子線照射などの眼球保存療法が可能となっ たが、放射線による網膜症や緑内障などの後遺症 も認められる。悪性黒色腫に感受性のある抗がん 剤が見つかれば、RBと同様に局所化学療法による 眼球保存治療も可能になるのではないかと思われる。
- 3) 腫瘍ウイルスを使用した治療法
- 4) 発生率の人種差を解明し、発症抑制因子を解明 し予防的治療を開発

白人に多く、黄色人種に少ない発生頻度の違いから、黄色人種には、腫瘍発生を抑制する遺伝子が存在することが考えられる。これを明らかにすれば、白人の発症を少なくすることも可能になるのではないか…。

#### (3) 眼瞼悪性腫瘍

- 1) 眼瞼結膜に障害を与えない放射線治療法の開発 鉛の保護板で眼球に対する電子線照射を減量 できるが、眼瞼結膜の障害は抑制できないため、 粘膜が角化することによる表層性角膜炎の発生 を予防できない。
- 2) 温熱療法を併用した電子線治療

加温することにより、悪性腫瘍細胞と正常組織との放射線に対する感受性の差を拡大することにより治療効果を増強し、正常組織に対する障害を最小に抑えることを可能に出来る。

#### (4)悪性リンパ腫

1) 低悪性度リンパ腫に対する、メルファランの選択的眼動脈注入療法

メルファランはアルキル化剤であるので、リンパ腫に対する感受性は高度である<sup>28)</sup>。本治療法が確立されれば、放射線照射や全身化学療法による副作用を回避できる可能性がある。

2) 眼球内中枢性悪性リンパ腫のメルファラン眼動脈 注入とメルファラン灌流による硝子体手術療法 現在メトトレキセートが局所化学療法として使用 されているが<sup>29)</sup>、メルファランを使用した試みがされていない。メルファランは角膜に対す障害も少ないので、十分な治療効果が期待できる。治療しても 再発率が高いので、眼動脈注入を行えば放射線照 射と異なり繰り返し治療できる利点がある。

#### 【文献】

- 金子明博:超音波断層法による LEUKO-KORIA の診断. 眼科 16:489-496, 1974.
- Mundt GH Jr, Hughes WF Jr.: Ultrasonics in ocular diagnosis. Am J Ophthalmol 41: 488-498, 1956.
- 3) 金子明博:網膜芽細胞腫の超音波による鑑別診断. 日眼会誌 75: 2148-2157, 1971.
- 4) Kaneko, A: A new ultrasonic apparatus for ophthalmology using manual compound scanning. Documenta ophthalmologica 43: 137–146, 1977.
- 5) World Health Organization: Mortality from malignant neoplasms 1955–1965. WHO, 1970.
- 6) Kaneko, A: Statistical analysis of the mortality from malignant neoplasms of the eye in Japan and other 17 countries. Intraocular Tumors, Lommatzsch, PK et al eds, Akademieverlag, Berlin. 100–108, 1983.
- 7) 金子明博: 涙腺癌の治療. あたらしい眼科8: 23-26, 1991.
- 8) Kaneko, A: Japanese contributions to ocular oncology. Int J Clin Oncol 4: 321-326, 1999.
- 9) 桐淵光智:網膜芽細胞腫の保存的治療法. 眼臨 66: 209-215, 1972.
- 10) Lagendijk, JJW: Microwave applicator for hyperthermic treatment of retinoblastoma. Natl Cancer Inst Monograph 61: 469-471, 1982.
- 11) 金子明博, 猪俣素子, 星 昭夫: 眼球内悪性腫瘍に対する 温熱療法の検討. 臨眼 39: 916-917, 1984.
- 12) Inomata M, Kaneko A.: Chemosensitivity profiles of primary and cultured human retinoblastoma cells in a human tumor clonogenic assay. Jpn J Cancer Res 78: 858-868, 1987.
- 13) Inomata M, Kaneko A, Saijo N et al: Culture of retinoblastoma cells from clinical specimens: growth-promoting effect of 2-mercaptoethanol. J Cancer Res Clin Oncol 120: 149-155, 1994.
- 14) 金子明博:網膜芽細胞腫の薬物療法に関する研究. 日眼会 誌81:855-860,1977.
- 15) 金子明博, 伊勢 秦, 太平睦郎, 他: 眼球温熱化学療法で 治癒した, 眼球内に再発した網膜芽細胞腫の2例. 臨眼 44: 289-292, 1990.

- 16) 桐淵光智: 眼内悪性腫瘍に対する抗癌剤の逆行性眼動脈 Infusion について. 日眼会誌 70: 1829-1833, 1966.
- 17) 毛利誠: 眼球内で再発した網膜芽細胞腫に対する, 眼球保存療法のための抗癌剤の選択的眼動脈注入法の開発. 慶応医学70:679-687,1993.
- 18) Suzuki S, Yamane T, Mohri M et al: Selective ophthalmic arterial injection therapy for intraocular retinoblastoma: The long-term prognosis.

  Ophthalmology 118: 2081-2087, 2011.
- 19) Shields CL, De Potter P, Himelstein BP et al: Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma Arch Ophthalmol 114: 1330-1338, 1996.
- 20) Ericson LA, Kalberg B, Rosen BH: Trials of intravitreal injections chemotherapeutic agents in rabbits. Acta Opthalmol 42: 721-6 1964.
- 21) 上田満之,田辺譲二,鈴木俊之,他:網膜芽細胞腫の眼球 保存療法の研究 — 摘出眼杯網膜電図に及ぼすメルファラ ンの影響 —. 日眼会誌 98: 352-356, 1994.
- 22) Kaneko A, Suzuki S.: Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. Jpn J Clin Oncol33: 601-607, 2003.

- 23) Shimoda Y, Hamano R, Ishihara K et al: Effects of intraocular irrigation with melphalan on rabbit retinas during vitrectomy. Graefes Arch Exp Ophthalmol 246: 501–508, 2008.
- 24) Ohshima K, Kaneko A, Takagi S et al: Clinicopathologi calinvestigation of a retinoblastoma eye enucleated after vitreous surgery with melphalan perfusion. Jpn J Ophthalmol 53: 186-188, 2009.
- 25) 金子明博, 鈴木茂伸: 我々の最近の網膜細胞腫の治療. 眼臨医報 98: 498-504, 2004.
- 26) 金子明博:RB in New York 100参加報告 日本眼腫瘍学 会雑誌 4: 39-41, 2015
- 27) Todo T, Martuza RI, Parkin SD et al: Oncolytic herpes simplexvirus vector with enhanced MHC class I presentation and tumor killing. Proc Natl Acad Sci USA 98: 6396-6401, 2001.
- 28) Berlogie B, Drewinko B.: Lethal and kinetic response of cultured and human lymphoid cells to melphalan. Cancer Treat Rep 61: 425–436, 1977.
- 29) Smith JR, Rosenbaum JT, Wilson DJ et al: Role of intravitreal methotrexate in the management of primary central nervous system lymphoma with ocular involvement. Ophthalmology 109: 1709–1716, 2002.

