

網膜芽細胞腫の硝子体播種に対する新しい治療法の提案

金子明博、金子卓、竹内忍(東邦大学医療センター大橋病院眼科)

下田幸紀、萩原徳一、岸章治(群馬大学医学部眼科学教室)

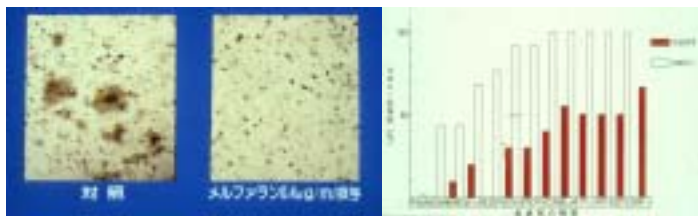
背景

硝子体に網膜芽細胞腫(以下はRBと略す)の腫瘍細胞が散乱して浮遊した状態が硝子体播種である。現在使用されている治療法としては、放射線外部照射と抗癌剤であるmelphalanの硝子体内注射とがある。網膜芽細胞腫は放射線に対する感受性が特に高いので、放射線外部照射は網膜に連なっている腫瘍の場合には著明な縮小効果が認められるが、腫瘍が液体の中に浮遊した状態では完全に死滅させることが困難で、治療率は7-8%である(文献1)。

また、放射線外部照射が既に行われていると、二度の照射に眼球は耐えられず、高度の放射線による障害が生じて、失明或いは難治の緑内障のため眼痛が生じ眼球摘出が必要となる事が多い。

Inomata等(文献2)によれば、RBは現在使用可能な抗癌剤の中でmelphalanに最も感受性が高く、これを硝子体内部に注入する治療法は、国立がんセンター中央病院眼科で10年ほど前に開発された。しかし、注入した薬物が硝子体内部で十分に拡散していない可能性があり、治療率は50%台にとどまり、十分なものではない。(文献3)

網膜芽細胞腫の抗癌剤感受性

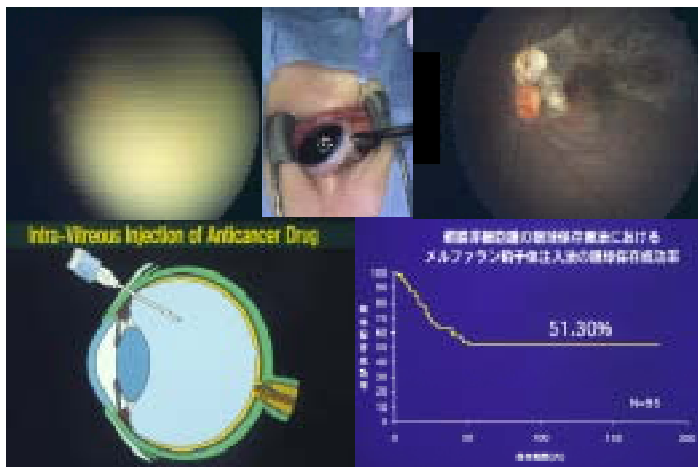


二重軟寒天培地による抗癌剤の感受性試験

網膜芽細胞腫初代培養12例に対する42、1時間加温による抗癌剤感受性の変化

PAM:melphalan,ADM:adriamycin,MMC:mitomycin C, ActD:actinomycin D, CDDP:cisplatin, ACNU:nimustine, PEP:peplomycin, VCR:vincristine, BLM:bleomycin, FU:fluorouracil, MTX:Methotrexate, DTIC:dacarbazine

硝子体播種治療の現状



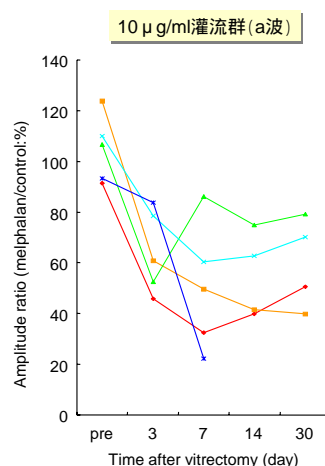
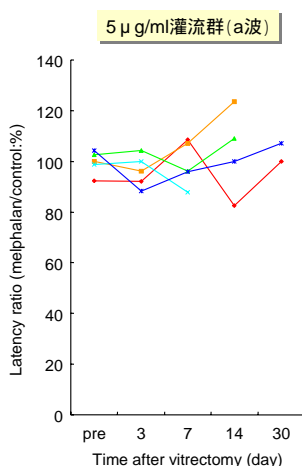
硝子体除去後のmelphalanの安全な濃度に関する実験

下田等は、家兔の眼球で硝子体手術を行い、硝子体除去後に種々の濃度で、melphalanを灌流し、安全な濃度が5 µg/mlであることが判明した。(文献4)

RBは2 µg/mlで増殖能力を失うことがすでに確認されている。(文献2)また、その濃度のmelphalanが角膜・結膜に触れても障害が認められなかった。

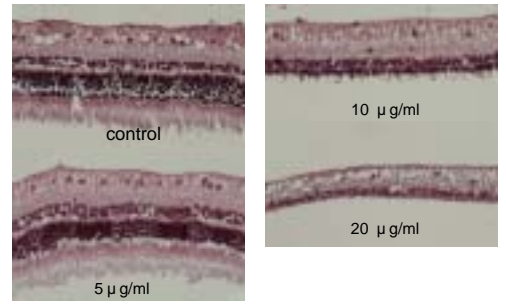
1) 電気生理学的機能検査所見 (Electroretinogram, ERG)

- 5 µg/ml灌流眼ではa波、b波の振幅および頂点潜時に明らかな差がなかった。
- 10 µg/ml灌流眼ではa波、b波の振幅は中等度の減弱。頂点潜時は、経過中ほぼ正常。
- 20 µg/ml灌流眼ではa波、b波ともに振幅の著明な減弱。



2) 病理所見(光顕)

- 5 µg/ml灌流眼では網膜の層構造は保たれ、control眼との明らかな差はなかった
- 10 µg/ml灌流眼では網膜厚の減少および網膜外層の変性・脱落があり、網膜内層も細胞密度の低下を呈した
- 20 µg/ml灌流眼では、網膜厚は著しく菲薄化し、網膜外層は著明に脱落・消失、網膜内層も疎な構造であった



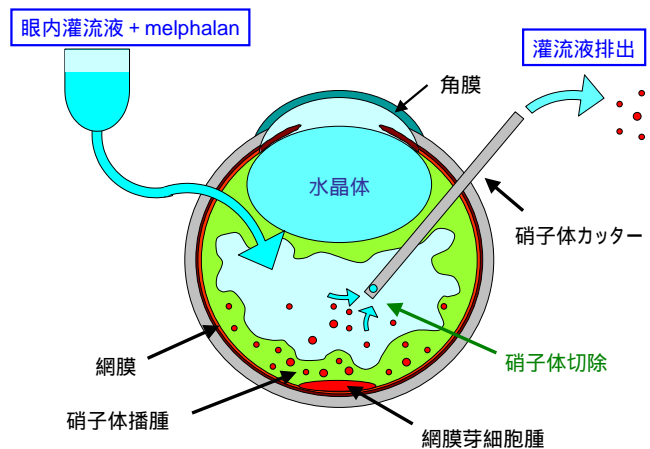
目的

RBの眼球保存療法の治療成績の向上は硝子体播種を如何に治癒させるかにかかっているといても過言でない。我々はそれに対する新しい治療法を考案し、東邦大学大橋病院の倫理委員会の承認も得ているが、いまだに該当する臨床例に遭遇していないので、その様な症例でお困りの場合に、ご検討を頂くために報告する。

方法

- 硝子体灌流液中のmelphalan が5 µg/mlの濃度になるように調整する。
- 球結膜・テノン膜剥離を行ってから5 µg/mlの濃度のmelphalan液で術野(結膜、テノン膜、強膜)を潤した後、通常どおり強膜に3ポートを作製する。
- 水晶体は可能な限り温存する。
- 通常のごとく硝子体切除を行い、硝子体播種を除去する。
- 意図の後部硝子体膜剥離を行った後、網膜の腫瘍塊を可能な限り切除を行うか、またはエンドレーザーやディアテルミーで凝固する。
- 硝子体タンポナーデ物質は原則として使用しないが、必要場合はガスまたはシリコンオイルを使用する。
- 3ポートを閉鎖し結膜縫合を行った後、結膜下に5 µg/ml濃度のmelphalan液を0.3ml注射する。
- リンデロンA®眼軟膏を点入し保護眼帯をする。
- 術後は約1週間で退院予定とする。

硝子体手術を用いた硝子体播種の新しい治療法



考案

この新しい方法の問題点は硝子体手術時にRBが眼球外に流出する危険性である。RBを硝子体手術が可能な実験動物に発生させる事は出来ないため、これに関しての動物実験は不可能に近い。しかし、平成14年に埼玉医科大学眼科から、第37回日本眼病研究会で報告された発表によれば、治療後に一部再発したRBの症例を通常の方法で硝子体手術を行っても、眼球外転移は生じ無かった。このことから、他眼が既に摘出され、残された僚眼の眼球保存療法が、現在可能なあらゆる方法を使用しても活動性のある腫瘍細胞が残存しており、有用な視力を温存できない場合には、保護者の了解が得られるならば、眼球摘出でなく、この新しい治療法を試みる価値はあるように思われる。

結論

従来からあるRBの硝子体播種に対する治療法を施行しても再発して、眼球摘出しか残されていない場合で、患児の保護者が眼球保存を希望し、本治療法の危険性を十分認識し、本治療法を行う了解が得られる場合には、この新しい治療法をご検討ください。

文献:

- Cassady, J R et al: Radiation therapy in retinoblastoma. Radiology 93:405-9, 1969
- Inomata, M et al: Chemosensitivity profiles of primary and cultured cells in a human tumor clonogenic assay. Jpn J Cancer Research 78:858-68, 1987
- Kaneko, A et al: Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. Jpn J Clin Oncol 33:601-7, 2003
- 下田幸紀等:メルファラン眼内灌流が家兔網膜に及ぼす影響 平成17年臨床眼科学会報告 P 270

謝辞:

本研究は厚生労働省がん研究助成金に研究費の一部を補助された。

連絡先:

金子明博: e-mail: akikaneko@jcom.home.ne.jp
携帯: 090-1703-6112