

PRACTICAL 2000
OPHTHALMOLOGY
59

金子明博 〔国立がんセンター中央病院眼科〕

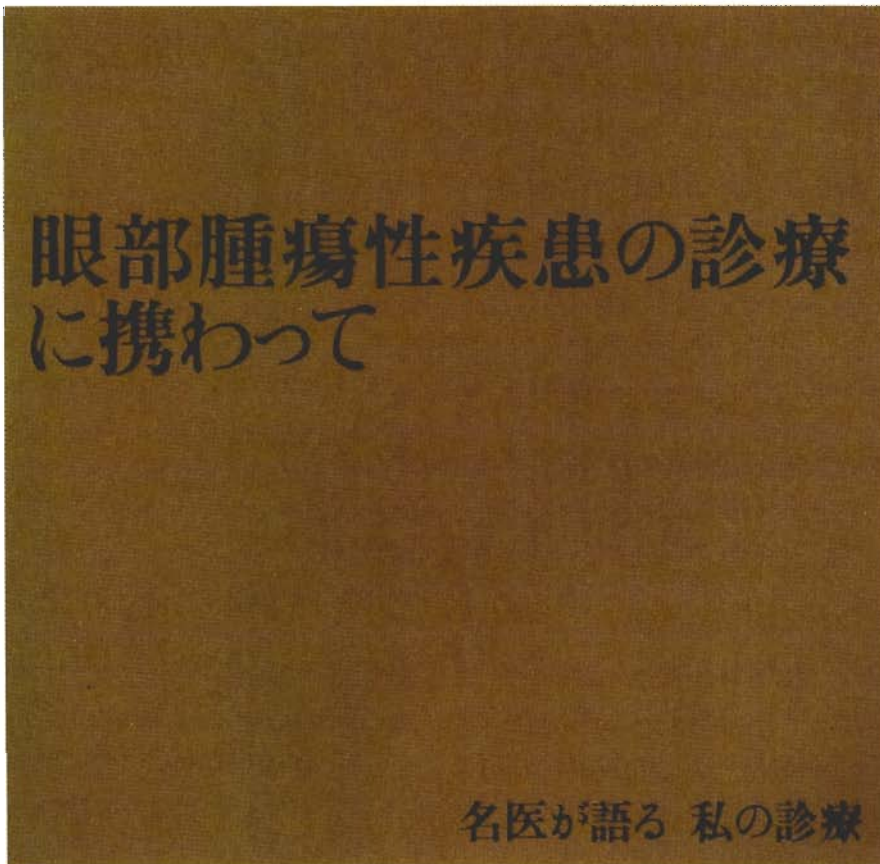
眼部腫瘍性疾患の診療
に携わって

名医が語る 私の診療

東京 文光堂 本郷

金子明博

[国立がんセンター中央病院眼科]



1939.10.10 大連市大和町で出生
 1966.3 東京大学医学部卒業
 1967.5 東京大学附属病院眼科に入局，文部教官助手
 1973.1 国立がんセンター病院眼科医長心得
 1975 東京大学医学博士号授与
 「網膜芽細胞腫の診断と医学」
 同年 国立がんセンター病院眼科医長

●はじめに

筆者が名医に該当するかどうかは大変議論の分かれるところである。しかし、眼部腫瘍の診療にのみ27年間以上専念してきたのは、わが国の歴史上、筆者だけであることは事実なので、何か読者の皆様にご参考になるようなことでも、お書きできるかもしれないと思ってお引き受けした。まずなぜこのような特殊な分野を専攻したかについて、その経緯を明らかにしたい。

I. 東京大学眼科学教室に入局するまで

1966年東京大学医学部を卒業したものの、インターン制度のあり方について議論の激しい時代であった。私はインターン制度を改良し、米国と同様な状態にして存続させたいと願っていたので、廃止することには賛成できず、クラスで私だけがインターン制度をボイコットせずに虎の門病院でインターン生活を送った。当時大変高名であった東大沖中内科を定年で退職されて就任されていた沖中病院長のもとで、有給で宿舍もあり、当時の日本では最も充実したインターン生活を送れた。そのころテレビドラマでは脳外科医ベンケーシーが人気番組であり、大変女性にもてるようなので、脳神経外科医になりたいと思ったこともあったが、インターン生活で実際にその科の医師の生活ぶりを知ることができて、あまりにも多忙で、プライベートな生活がほとんどないような状態なのに驚いた。学生時代、医学の勉強のかたわら、音楽会や観劇などの楽しさに目覚めていたので、余暇を楽しめない生活に魅力はなか

KEY SENTENCE

- ❖ 白色瞳孔で種々の診断法を用いても網膜芽細胞腫の可能性を否定できない場合は
眼球摘出を行う必要がある
- ❖ 小眼球で網膜芽細胞腫であることはごくまれである

った。それに加え、自分の能力などを知るにつけ、ストレスの少なそうな皮膚科などを専攻したいと思うようになった。そこで将来眼科に行くこともないだろうから、眼底くらいはみられるようになっておきたいと、1ヵ月間の眼科ローテーションを選択した。たまたま眼科部長の病気で、ここに応援に来ていた東大病院の眼科医局で研究員生活を送っている先生方とお会いして「東大眼科では、入局希望者が少ないので、入局したらすぐ有給助手になれる。」と聞かされ、盛んに眼科入局を勧められた。当時無給医局員制度が大変問題になっていて大学病院への入局をボイコットするよう呼びかけられていたが、有給で入局するなら問題ないと考えた。未熟な腕でアルバイトをして生活費稼ぎをする必要がなく、落ち着いて勉強できる点が非常に魅力的に思えた。そのうち何とか眼底検査で視神経乳頭はみえるようになり多少の自信(?)ができたので、当時の谷島輝雄医局長、増田寛次郎第一助手の熱心な勧誘もあり、1967年に東京大学眼科学教室に入局し、文部教官助手となることができた。

II. 東京大学眼科学教室に入局して

入局する動機がそんな訳であったが、白内障や緑内障などの典型的な眼科的疾患には何か物足りなさを感じていた。当時は鹿野信一教授の時代で外来患者も多く、種々の眼部腫瘍の患者を目にする機会があった。特に白色瞳孔で来院する赤ん坊の患者は劇的で印象深かった。患児が網膜芽細胞腫と診断され、悪性腫瘍なので眼球を摘出する必要があることを説

明されて泣き崩れる母親に命の大切さを説得して、眼球摘出が行われるからである。ときに網膜芽細胞腫ではなかったこともあったが、「おめでとうございます。悪性ではなくて良かったですね……。」で済んでいた。確かに視力が良くないか失明している眼球なので、万一悪性で手遅れになることを考えれば、当然の選択であったのだが、私には何か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をそそられた。

III. 眼科超音波診断との出会い

そのころ眼科医局に脳外科で第3脳室中隔壁の移動の有無を知るために使用されていた日本無線医理学研究所製のAモード超音波検査装置が、眼科領域にも使用可能であることの宣伝のために持ち込まれて、初めて超音波検査を知る機会を得た。欧米の文献ではすでに1956年MundtとHughesが網膜芽細胞腫の超音波検査所見を報告¹⁾しており、白色瞳孔の診断に超音波検査が用いられていた。是非これを使用して診断精度を向上させたいと思い、入局して間もない私が専ら使用した。臨床的経験から小眼球には網膜芽細胞腫はないといわれており、眼軸の長さも超音波で測定できるので好都合であった。その後General社は眼科用のBモード検査装置を販売し眼球の断面に近い断層像で眼球の状態が診断できるので波形だけのAモードと異なり非常にわかりやすかった。是非この装置を使用したいと思い、とりえず借用させてもらっていた。1971年に眼科の教授が三島教授に代わり、この装置を購



〔図1〕a 開発した眼科用超音波診断装置



b この装置による網膜芽細胞腫の超音波像

入していただいた。白色瞳孔の症例を検査し、日本眼科学会雑誌に「網膜芽細胞腫の超音波による鑑別診断」として報告できた²⁾。これは座位で検査する装置であるため、乳幼児が検査対象となる白色瞳孔の検査は困難を極めた。その後General社は仰臥位の装置を制作したが、その画質が気に入らず、他科領域の超音波装置では世界のトップレベルにあるAloka社製の大口径の凹面探触子を使用して手動式の複合走査をする装置を国立がんセンターに転勤してから特注で制作を依頼し、1976年「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³⁾(図1a, b)。この装置は大きな水槽を顔面にサージカルドレープを使用

KEY SENTENCE

- ❖ 網膜芽細胞腫の超音波診断の要点は石灰化した部分からの強い反射とその後方の球後組織の欠損像である
- ❖ かけ出しの医師が自己のアイデアを試みるためには、理解のある寛容な先輩との出会いが必要である

して作る必要があったので、口の悪い同僚は「金魚鉢」と呼んだ。米国の Bronson は高速で動く探触子を水を入れた容器内に密閉し、これを眼瞼の上に直接接触させて検査できる接触式で、動きのある断面層面が表示される、簡便な装置を開発したり。これは現在一般的に使用されている方式の原型となっている。

超音波関係の研究に携わって痛感したのは、とにかく画像診断は良い装置を持つことが必要不可欠なことである。しかし、日本の超音波診断装置のメーカーは眼科では需要が他科領域に比較して少ないため、眼科向けの装置の開発に熱意がなく、結局欧米のメーカーに先手を取られ、その後に改良を加えた装置を使用して追いつけるというパターンから抜け出せなかった。新しい機械開発に必要な工学的な知識に乏しい筆者のような臨床家にできるのは、手元にある装置を使用して、なるべく多数の症例を検査し、その画像を分析、分類して診断基準やその限界を明らかにすることであった。しかしこの点でも、欧米と比較すると、幾つかの専門施設に患者が集められる社会的基盤がないため、眼腫瘍のような患者数の少ない疾患では十分な数の症例が短期間で集められないのでかなわなかった。そこで唯一欧米を追い抜くことのできる可能性があるのが、日本の企業の持つ優れた electronics の技術を利用して、より進歩した装置を開発することであった。そのためには企業に依頼して、装置の購入を条件に試作してもらうしかなく、当時の筆者のような岩造には大変な苦勞であった。筆者が試作を依頼した装置は、画

質的には現在でも十分に通用するものがあるが、水槽の設置の煩雑さや操作性などに問題があり、広く普及するものにならなかった。その後 CT 検査装置が出現して眼部腫瘍の診断面では、超音波検査への依存度が大幅に低下した。

IV. 国立がんセンター病院への赴任

東大病院在職中は多数の優秀な指導者に恵まれ、眼科学全般について教えて頂き、何とか一人前の眼科医となることができた。当時は学生運動が盛んで、封建的な医局制度改革が叫ばれ、下剋上の風潮があり、上司の指示に必ずしも全面的に従わないのを良しとされていた。筆者はいわば体制内改革派であり、教室内の伝統的な慣習に対しておかしな点は改革していかなければならないという使命感のようなものを持つ心理状態となっていた。そのような現象を象徴するものとして、医局内で盛んであったゴルフと麻雀を毛嫌いで参加しなかったことに現れている。これは筆者が12歳で父親を失い、経済的に貧しい家庭環境に生活していたこともその一因であることに間違いはないが、今から考えれば先輩後輩との大事なコミュニケーションの場を失っていたことになり、現在もその余波が多少ある。当時の医局の慣習として、いずれかの専門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ことになっていた。しかしこのころは医局制度の弊害の一つとして、学位制度に対する批判が強かった。筆者はあまりにも臨床的な問題からかけ離れている、学位のための研究を行うことに対し疑問を持っていたの



〔図2〕 桐淵光智先生

で、自分の興味を持っていないような問題にかかわることをいさぎよしとせず、種々の研究グループから勧誘されたが、医局内に専門家がいら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は離れる形になり、研究に必要な材料の採取なども思うようにできず、そうかといって腫瘍の患者は大学病院以外の関連病院では経験できないので、その点で理解のある国立がんセンター病院眼科の桐淵光智先生のところに出入りするようになった(図2)。桐淵先生は1964年に国立がんセンター病院眼科に赴任され、日本で初めて体系的に網膜芽細胞腫の眼球保存治療を始められた方で、慶應義塾幼稚舎卒業の生え抜きの慶應ボーイであるが、東大出身の筆者を暖かく支援して下さいました。1973年に桐淵先生の恩師である植村操先生が新設された琉球大学保健学部の付属病院長として赴任されるため、桐淵先生も眼科の責任者として同行されることとなり、後任としてまだ若い筆者を推薦して下さいました。同時に東大の三島教授からも「国立がんセンターは何かをしよう

KEY SENTENCE

- ◆ 眼腫瘍の専門家としてのトレーニングは欧米の専門施設で受けられれば理想的である
- ◆ 多方面の専門家によるグループ研究は思わぬ成果が上がることもある

としている所だよ……。」とお言葉をいただき推薦していただいた。1973年1月から国立がんセンター病院眼科医長心得として赴任することとなった。赴任にあたり、日ごろ出入りしている眼科なので、その状況はよくわかっていたので、眼科用の診療機械の充実を条件とした。しかし患者数もあまり多くなく、一人医長しかいない眼科に、他院には当然ある診療機械がないこともなかなか理解していただけず、必要な機械が揃うには数年かかった。

筆者が赴任したときの総長は塚本憲甫先生で大変温厚で包容力のある方であり、筆者に「がんの子供を守る会」からの研究費として50万円を使用できるように取り計らって下さった。これで患者の顔写真を撮るためのメディカルニッコールを購入することができて、症例の記録を残すことが可能となり、学会発表などに役立っている。そのカメラは27年後の現在もまだ使用可能で愛用している。

V. 国立がんセンター病院での生活

今から考えると、筆者のような入局6年目の若造がよく採用されたものだと感心するばかりである。それだけ眼科領域では魅力のないポストであったといえる。最初の数年間は診療用機械の更新と手術室で行う全身麻酔の件数の枠の拡大のために大変苦勞した。当時全身麻酔の件数の各科ごとの枠があり、それが麻酔時間ではなく、件数だけで決められていた。眼科の割り当てが少なく、網膜芽細胞腫はすべて乳幼児であるため、検査を

[表1] 日本における眼腫瘍の頻度

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100万人につき 0.25人
結膜悪性黒色腫	人口100万人につき 0.0063人
涙腺癌	人口100万人につき 0.0073人

するだけでも麻酔が必要なので大変だった。桐淵先生が10年間在籍された間に網膜芽細胞腫の眼球保存療法を精力的にされていたので、全国的に有名になっていたため、網膜芽細胞腫の患者が多く、眼腫瘍専門家になるための基盤としては理想的なものであった。しかし東大時代は診断を中心としており、治療の方面は行う機会がなく、理屈としてはわかっている、実際の経験に乏しいため、当初は十分な治療ができたとは思えない。コバルト60強膜縫着用のアイソトープはあるが、キセノン光凝固装置はなく大変不自由した。日本の専門機関として本当に情けないと思うことが多かったが、筆者もまた専門家と称するには未熟であり辛抱せざるを得なかった。しかし症例を重ねることにより、おおよそ診療の要点を理解することができた。また、海外に留学する機会を逸しているため、海外の学会の折に、欧米の眼腫瘍専門家を訪問し、いかにあるべきかの参考にした。特にロンドンのMoorfields Eye HospitalのBedford先生に双眼倒像眼底鏡と強膜圧迫器を使用して網膜芽細胞腫・患児の眼底を鋸状緑までよくみて眼底図に記入することの重要性を教えられ、現在もなおその方法を踏襲している。日本では外来での小児の全身麻酔を使用することができず、十分な眼底検査ができないうえに、バスタオルで患児を押さえつけて、

開眼器で眼を強制的に開いて診察せざるを得ないので、患児が泣き叫び凄惨な場となっている。

VI. がん研究助成金について

国立がんセンターの良い点は腫瘍に関する臨床や研究に専念できることで、筆者のような腫瘍にだけ興味を持っている人間にはおあつらえ向きの場所であった。これに加えて厚生省がん研究助成金を管理しているので、私のようなまだまだ実績のない若手の研究者でも研究費を分配していただけた。次にこの研究助成金により可能となった研究の成果の幾つかを紹介したい。

1. 疫学的研究

日本における眼科領域の悪性腫瘍は頻度が欧米と比較して低い。一般国民の認識が低く、目にも癌があることを知らない者がほとんどである。

わが国の眼腫瘍がどの程度欧米諸国と比較して少ないのかに興味を持ち、WHOより発行された五大陸の部位別悪性腫瘍死亡者数の資料に基づき、標準人口構成に変換して各国の眼腫瘍による年齢別死亡率を算定した⁵⁾(図3)。各国とも共通に2峰性曲線を示していた。しかし乳幼児期におけるピークは日本と欧米とに大きな差異はないが、中高年齢層より増加して老年期にある

KEY SENTENCE

- ❖ 眼部腫瘍の頻度が低いため、多施設による共同研究が望ましい
- ❖ TNM 分類は腫瘍の進行度を分類し、治療成績などを比較するために有用である

ピークには大きな違いがあることが明らかになった。この原因としてぶどう膜メラノーマの頻度の差が推定されたが、わが国における眼部悪性腫瘍の発生頻度に関する調査がされておらず、推測の域を出なかった。

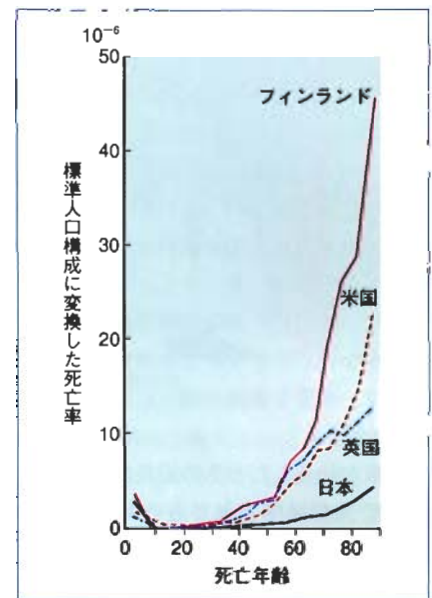
眼部悪性腫瘍は頻度が低いため、医療機関の協力が得られやすいのではないかと考え、眼部メラノーマ(眼瞼、結膜、涙嚢、ぶどう膜、眼窩)⁶⁾の全国調査を行った。その結果全国のほとんどの眼科のある病院から回答が得られたので、その後網膜芽細胞腫⁷⁾、涙腺癌⁸⁾について発生頻度の調査を行い、これを明らかにできた。人口1億人規模の国でこのような頻度が明らかになっている地域は皆無である。御多忙にもかかわらずご協力いただいたわが国眼科関係者の良識には深く敬服している。

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年に医学博士号を授与され、眼科医長心得から眼科医長となることができた。

2. 眼部悪性腫瘍のTNM分類制定への参加

腫瘍の進行度を分類することは、治療法の選択や治療成績の比較に必要不可欠なものであるが、眼部悪性腫瘍については国際的に協議して決められたものが存在しなかった。他科領域ではTNM分類が日本でも広く知られていた。Tは原発腫瘍の進展度、Nは所属リンパ節への転移の有無、Mは遠隔転移の有無の三つの因子で進行度を表現する方法であ

る。1980年5月にジュネーブで開催された国際対癌連合(UICCのTNM委員会)で、眼科領域についてもTNM分類を作成することが決定された。その委員会に日本代表として出席した石川七郎国立がんセンター総長は、同年6月に東京大学眼科学教室の三島濟一教授を日本TNM委員会眼科委員、筆者を実行委員に指名し、眼科領域の悪性腫瘍に関するTNM分類の作成について検討するように依頼した。そこで筆者はわが国では網膜芽細胞腫の全国登録が1975年からされており、数百例が集積されているので、治療後5年以上経過している症例について、登録施設に依頼して予後調査を行った。これに基づきTNM試案を作成して、1981年3月に開催された日本TNM委員会において発表した。同年5月に開催されたUICCのTNM委員会で、現在の眼科関係者のほかに、日本、仏国、東独の専門家を加えた委員会で眼部悪性腫瘍に関するTNM分類試案を作成することが正式に決定された。同年11月にジュネーブのUICC事務局で眼科グループの会議が行われ、筆者は日本代表として出席した。ほかの眼科側の出席者はCampbell(米国)、Naumann(西独)、Oosterhuis(オランダ)、Wybar(英国)、Brini(仏国)、Lommatsch(東独)などの著名な学者ばかりであり、大変勉強になった(図4)。特に悪性黒色腫に関しては欧米は圧倒的に症例数が多いので、筆者が討論に参加する根拠となるものがなく、ご高説を拝聴した。網膜芽細胞腫については多少のデータもあり、主張すべきところは主張できた。1982年10月にも同様



【図3】眼部悪性腫瘍による年齢別死亡率



【図4】ジュネーブにおける眼科領域のTNM分類作成のための委員会(1981年11月30日、UICC事務局の会議室にて)

の会合があり、最終案が決定された。筆者には、この分類法を普及させる責務があるため、日本語の翻訳をつけた解説書を「眼部悪性腫瘍のTNMと解説」⁹⁾と題して金原出版より1986年11月出版した。現在この分類法は国際的にみて広く

KEY SENTENCE

◆ 温熱療法は腫瘍の放射線や化学療法に対する感受性を増強する

普及しているとは必ずしもいえないが、ほかの新しい分類法ができていないわけではないので、その存在意義は十分にあると思われる。

3. 網膜芽細胞腫に関する研究

網膜芽細胞腫の眼球保存的治療法はレントゲンがX線を発見してから8年後の、1903年から放射線照射を使用して行われてきた¹⁰⁾。しかし再発時に再度放射線照射すると放射線網膜症が発生して、失明することが多いので、ほかの治療法の開発が必要であった。小線源療法、レーザー光凝固、冷凍凝固などは局在する小腫瘍の再発に対しては非常に有効であるが、大きな腫瘍、小さくても多数ある場合や硝子体播種に対しては有効な治療法は存在しなかった。大西はDoughertyらが開発したHPDの誘導体を使用する光化学療法を網膜芽細胞腫に応用した。ただし高価なdye laserを使用せず、眼科で普通使用しているアルゴンレーザーを用いても効果があることを発見した¹¹⁾。これにより従来小腫瘍の周囲の正常組織を熱凝固して栄養血管を閉塞し壊死に陥らせる方法から脱却して、腫瘍本体に対してレーザー照射することにより治癒が可能となった。しかしこの治療法は小腫瘍にしか有効でなく、副作用として皮下に残存する色素により光線過敏症が生じるため、約1ヵ月間直射日光に当たれない不便さがあるため現在はあまり使用されていない。

1970年代後半になると放射線治療の効果を上げるために、温熱療法を併用することが他科領域で、世界的に流行と

なり出した。眼科領域でも1982年にオランダのUtrecht大学の放射線治療医Legendijkにより硝子体腔全体を加温する装置が発表され、網膜芽細胞腫の治療に放射線照射と併用して使用されていた¹²⁾(図5)。この装置は2,450 MHzのmicrowaveを用いているため、筆者にとっては手の届かない高嶺の花であるので、金属性のスプーンを少し厚めにしたものの内部に、手近にある温水を循環させる方法で温め、強膜に接触させて、その裏にある腫瘍を加温することを思いつき試作した。家兎眼で実験を繰り返し、強膜を50°Cに15分間維持して、7mm離れた硝子体の部分の温度を、42.5°Cにできた¹³⁾。しかし加温した部分は強い網脈絡膜萎縮を生じた。この方法は眼球的な加温方法となる可能性はあったが、治療成績の向上に必要な眼球全体を加温することは不可能であった。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こられた。柄川先生は帝京大学時代にALOKA社と共同で2,450 MHzのmicrowaveを使用する温熱療法の装置を開発されていたので、同じ周波数を使用する、Legendijkの眼球加温用のapplicatorが存在することをご存じであった。眼球全体を加温する装置はこれしかないので、筆者が是非これを使用してみたいとお願いしたところ、快くご協力下さり、早速Legendijk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。そこで家兎眼を使用してテストを行い、安全性を確認後1985年7月に患児



〔図5〕Utrecht 大学病院放射線治療科で記念撮影(1988年5月6日)
左からLegendijk, Scipper, 筆者, 佐藤真一郎先生。



〔図6〕ALOKA社が開発した眼球加温用applicator

に使用した。良好な印象であったので、購入したapplicatorはALOKA社が切断して内部構造を検討し、1986年3月に試作を行い、同年7月に2歳男児について臨床試験を行った。以後試行錯誤を繰り返して現在も放射線治療や化学療法と併用して使用している(図6)。

化学療法は他科領域と同様に最もその効果が期待されていた。しかしneuroblastomaとの病理組織学的類似性から使用されてきたJames法(cyclophosphamide, vincristine)の有効率は低く、再発

KEY SENTENCE

- ❖ 網膜芽細胞腫の眼球保存療法の治療成績向上のためには化学療法の使用が必要である
- ❖ バルーンカテーテルによる選択的眼動脈注入法は確実に眼動脈に薬物を注入できる

率は高く、より優れた regimen の開発が必要であった。1982 年ごろ、職員食堂で昼食をとっているとき、たまたま相席となった研究所薬効試験部長の星 昭夫先生と世間話をしている、「網膜芽細胞腫に何か有効な抗癌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からアルキル化剤が良いのではないか。」とのお話があった。当時抗癌薬の感受性試験として Hamberger と Salmon が開発した二重軟寒天培地を使用するコロニー assay が注目されており、薬効試験部でも大腸癌について猪俣素子研究員が担当して研究を始めていたので、網膜芽細胞腫についても試験していただくこととなった(図7)。猪俣氏はたまたま筆者と住居が近く、同じ駅から職場に通勤していたので、通勤途中にいろいろお話を伺う機会があった。非常に熱心な研究者で、研究のためには私生活をも顧みない方なので、筆者の研究班にも入っていただき網膜芽細胞腫の化学療法の発展のために重要な次のような基礎医学的事実を解明していただいた。まず、網膜芽細胞腫の抗癌薬に対する感受性試験の結果、melphalan が最も有効であり、42°C、1時間の加温が多数の抗癌薬に対する感受性を増加させることを明らかにした¹⁴⁾(図8)。また、従来は困難であった網膜芽細胞腫の初代培養の効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を発見し¹⁵⁾、発生頻度が比較的少なく、試料が集めにくい本症の基礎研究の発展に貢献している。

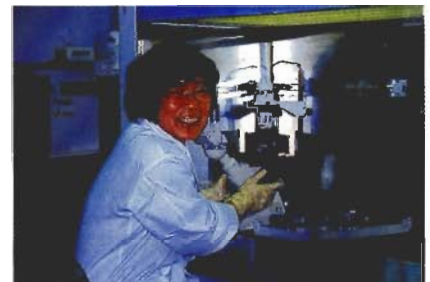
網膜芽細胞腫に抗癌薬があまり効かな

いのは、眼球内移行が悪いからではないかとの見解もあり、抗癌薬の眼球内移行について興味があった。当時臨床検査部の藤田 浩先生が抗生物質系の抗癌薬の腫瘍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より注入した場合とで、どの程度腫瘍内濃度が異なるかを、眼球摘出直前の約15分前に注入して比較したところ、総頸動脈注入でも、静脈注入と比較して、腫瘍内濃度は5-FUでは3.4倍、bleomycinでは16倍多かった¹⁶⁾。

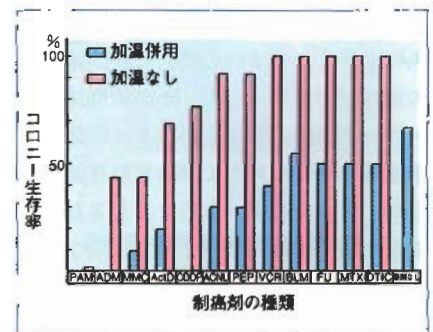
このことから melphalan を内頸動脈より注入し、猪俣氏の *in vitro* の研究成果を踏まえて、温熱化学療法を試みた。melphalan の注射液は日本では認可されておらず、輸入するためには、面倒な手続きをして厚生省の許可を得なければ、通関できないことになっている。たまたま小児科の伊勢 泰医長が10本ほどのバイアルをお持ちであることを知り、事情をお話ししたら快くすべてを無料で譲って下さった。

melphalan の 40 mg/m² を患側の内頸動脈から注入して、Lagendijk により開発された眼球温熱療法用の applicator を使用して、眼球内部が 42°C になるように加温した。放射線照射後に再発した6症例中2例に1回の治療だけで有用な視力を温存して治癒させることができて、その治療効果のすばらしさに感激した¹⁷⁾(図9a, b)。

しかしこの治療法には骨髄抑制や脱毛などの通常の抗癌薬の副作用が伴うので、より注入する薬物の量を減らすため



【図7】猪俣素子博士、薬効試験部研究室のクリーンベンチ前で



【図8】網膜芽細胞腫の抗癌薬感受性

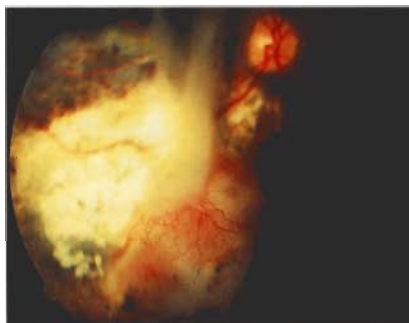
に内頸動脈注入ではなく、眼動脈に選択的に注入する必要があった。私の前任者である桐淵光智先生は、耳鼻科領域で上顎癌の化学療法に、浅側頭動脈から逆行性にカテーテルを挿入して行い、良好な局所治療効果が得られていることに着目し、上眼窩動脈から逆行性に眼動脈に抗癌薬を注入することを試みた¹⁸⁾。私もこの方法を追試したが、小児でもあり手技が非常に困難で安定した成功率を得られなかった。そこで、当時眼科領域の放射線診断で有名な、慶應大学病院放射線科志賀逸夫先生にご相談したところ、同門の毛利 誠先生をご紹介いただき、研究班に入っていたいただいた(図10)。毛利先生

KEY SENTENCE

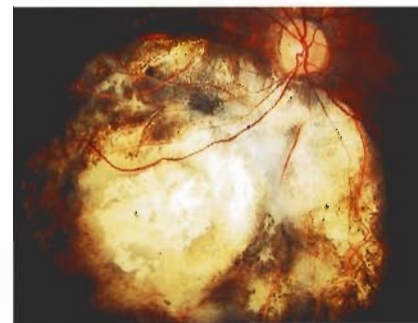
- ❖ 新しい事を開発するのは何事によらず大変な根気と努力を要する
- ❖ 研究の成功は「閃きと忍耐」につきる

は Seldinger 法で introducer より、外カテを入れ、内カテにバルーンカテーテルを使用し、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、一時的に脳への血流を遮断し、眼動脈にだけ血流を流す方法で選択的網膜脈注入法の開発に 1989 年成功した¹⁹⁾(図 11a, b, c)。その年に開始してから現在まで 11 年になる。乳幼児ばかりの 176 症例の網膜芽細胞腫に 511 回行い、93% の眼動脈注入成功率で、重大な後遺症は発生していない。どのくらいの量の melphalan を注入したらよいか、世界最初の方法なので前例がなく迷った。最初 10 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があり、次に 5 mg/m^2 に減量したがやや効果が弱い嫌いがあり、現在は、 7.5 mg/m^2 で行って数年になるが、問題となる障害は発生していない。欧米では現在、初回治療として、carboplatin, vincristine, etoposide を使用する三者併用の全身的化学療法が主体となっており²⁰⁾、全身的な副作用はかなり高度である。その点本法は当日の嘔吐程度の軽微な副作用のみで、患児に非常に優しい治療法である。本法は小腫瘍に対しては chemoreduction して、半導体レーザーの照射により治癒させる方向で発展している。また大腫瘍では眼球温熱療法と併用して使用している。より良い治療成績を上げるために、投与間隔や回数などの検討を現在行っている。

硝子体播種に対しては放射線照射が有効であるが、腫瘍の残存や再発がしばしば認められる。そこで、再発した硝子体播種に対し melphalan の眼動脈注入を



〔図9〕放射線治療後に再発した網膜芽細胞腫の眼底写真
a 治療前。



b 治療後5年、再発は認められず、視力は1.0ある。

行っても治癒できない場合に、硝子体内注入と眼球温熱療法の併用を試み有効であった症例を経験し、melphalan による眼球温熱化学療法の一環として使用している(図 12a, b, c)。この方法による視機能障害については、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もとで、上田満之先生に博士論文のテーマとしてご研究いただき基礎医学的裏づけをしていただいた²¹⁾。本法は眼球内部の腫瘍細胞を眼球外部に漏出させる危険性があるので、慎重に症例を選択して行う必要があるが、これまで治癒困難であった硝子体播種の治療法として画期的なものである。

これまで片眼性網膜芽細胞腫は保存治療の対象としては、よほど初期である以外は適応とは考えておらず、安全性や有用性から、眼球摘出するものと考えられていた。筆者らによる新しい治療法の開発により、従来眼球摘出が常識であった



〔図10〕選択的網膜脈造影準備中の毛利 誠先生

片眼性網膜芽細胞腫に眼球保存療法が可能となった。しかし小児科サイドから、生命に対する危険性についての危惧があり、これを実証する必要が生じた。幸い桐淵先生の時代から保護者の希望により、片眼性でかなり眼球内部で進行して

KEY SENTENCE

- ❖ 「必要は発明の母」であり、臨床家は現実には患者の病を予防または治癒させるために何が必要なのかをしっかりと認識して、他の分野の専門家の協力をお願いしなければならない

いても保存治療した症例が38症例あったので、同じ程度に進行していて初回から眼球摘出した75症例と10年以上にわたる長期生存率を比較したところ、全く違いがないことが判明し、安全性に対する筆者の考え方の正しさが証明された(図13)。

1990年から9年間に国立がんセンター中央病院眼科を初診した片眼性の初回治療例124症例のうち、94症例に眼球保存治療が行われ、30症例には眼球摘出が選択された。9年生存率は98%で、転移のために死亡した症例は2例あり、1例は二次的な摘出を勧めても拒否された症例であり、ほかの1例はCT検査などの画像検査で経過観察していたが異常が検出されないために摘出が遅れた症例であった。二次的眼球摘出は25症例で行われ、9年眼球保存率は69%であった。従来の方法では30%の眼球保存成功率であり、著しい治療成績の向上といえる。しかし二次的に摘出されると結膜嚢が収縮して浅くなり、眼窩内容の萎縮や、眼窩骨の成長障害などで、初回治療として摘出された場合と比較して、義眼を入れても外観が悪いため、何とか二次的な摘出が不要となるように治療成績を向上させる必要がある。

●おわりに

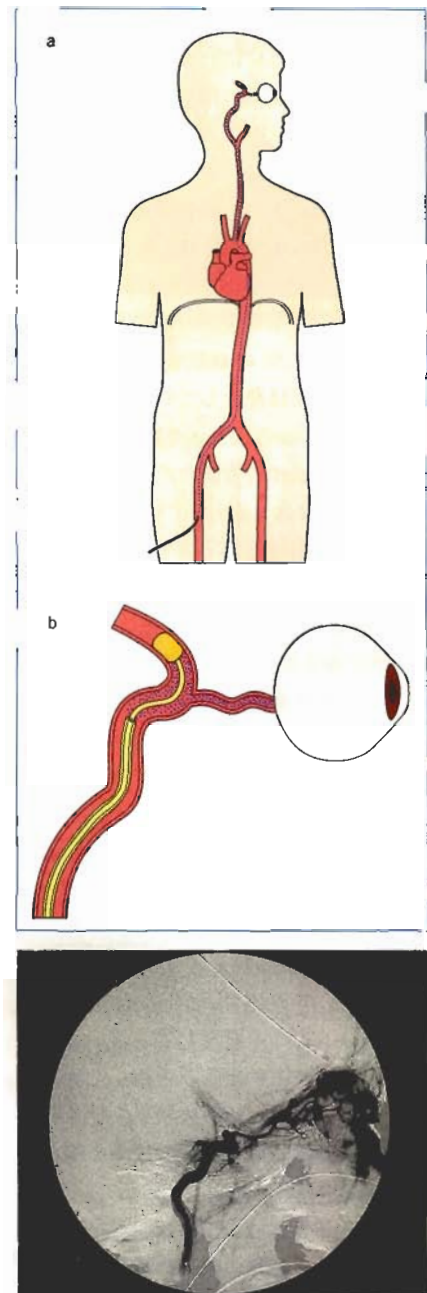
ここまでで、私の人生の約半分にあたる34年間を回顧したことになる。専門家としての実績がなく、試行錯誤のなかで、多くの苦労があったが、若さと眼腫瘍に対する情熱だけで乗り切ってきた。特に初めころは眼腫瘍の患者の来院が少な

く、受診するのを心待ちにしていたものであった。しかし、27年後の現在では昔と異なり、患者の権利意識の向上と情報化社会が進んだためか、当院の眼腫瘍に対する経験の蓄積と新しい治療法の開発が評価されたためか、大学の系列とは無関係に、全国の病院からご紹介をいただくことができるようになった。そのため、いかに多数の患者を効率よく治療していくかが第一の課題となっており、隔世の感を禁じ得ない。

自分の興味ある眼腫瘍患者だけに集中して仕事ができる国立がんセンターという日本では最も恵まれた施設で働けた好運に本当に感謝せざるを得ない。また、多くの先輩、同僚、後輩の方々に私が眼腫瘍の専門家として育つのを暖かくご支援していただけなかったら、現在の私は存在していないことは間違いないので、心から御礼を申し上げる。

「必要は発明の母」といわれるとおり、臨床の場での体験から、何が必要で、それを解決するためにはどのようにしたらよいかを種々の角度から検討し、種々の専門家に相談して、粘り強く取り組むことが大切であると思う。「閃きと忍耐」こそが成功へのキーワードである。

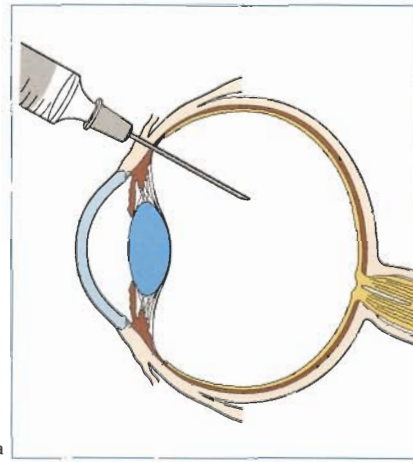
これからは、これまでの貴重な体験を生かして、種々の場で後進の育成にあたり、わが国の眼腫瘍患者の quality of life の一層の向上のため尽くしていきたいと思っている。



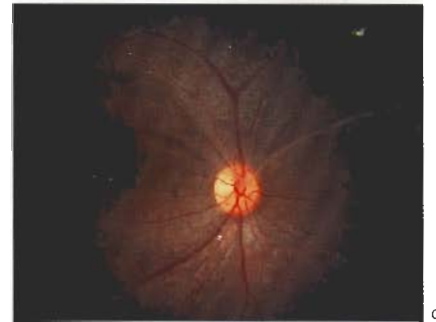
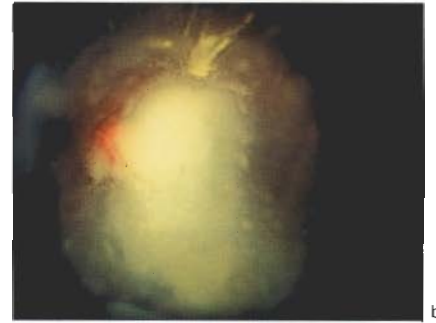
[図11] a, b 選択的動脈注入法の原理。
c 眼動脈造影像。

文献

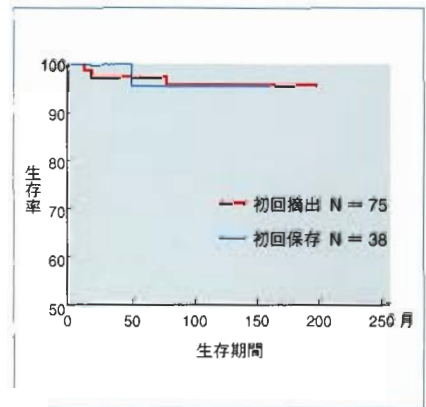
- 1) Mundt, GH et al: Ultrasonics in ocular diagnosis. Amer J Ophthal 41: 488-498, 1956
- 2) 金子明博: 網膜芽細胞腫の超音波による鑑別診断. 日眼会誌 75: 2148-2157, 1971
- 3) Kaneko, A: A new ultrasonic apparatus for ophthalmology using manual compound scanning. Documenta Ophthalmologica 43: 137-146, 1977
- 4) Bronson, NR: Development of a simple B-scan Ultrasonoscope. Tr Amer Ophthal Soc 70: 365-408, 1972
- 5) Kaneko, A: Stastical analysis of the mortality from malignant neoplasms of the eye in Japan and 17 other countries. Intraocular tumors, Lommatzsch, PK et al eds, Akademie-Verlag, Berlin, 100-108, 1983
- 6) 金子明博: 日本における眼部悪性黒色腫の頻度について. 臨眼 33: 941-947, 1979
- 7) 金子明博: 日本の1975-1979年にお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
- 8) 金子明博: 涙腺癌の治療. あたらしい眼科 8: 23-26, 1991
- 9) 金子明博: 眼部悪性腫瘍のTNM分類と解説. 金原出版, 1986
- 10) Hilgartner, HL. Report of a case double glioma treated with X-ray. Texas Med J 18: 322, 1903
- 11) Ohnishi, Y et al: Photoradiation therapy using argon laser and a hematoporphyrin derivative for retinoblastoma—a preliminary report—. Jpn J Ophthalmol 30: 409-419, 1986
- 12) Legendijk, JJW: Microwave applicator for hyperthermic treatment of retinoblastoma. Natl Cancer Inst Monograph 61: 469-471, 1982
- 13) 金子明博ほか: 眼球内悪性腫瘍に対する温熱療法の検討. 臨眼 39: 916-917, 1984
- 14) Inomata, M et al: Chemosensitivity profiles of primary and cultured human retinoblastoma cells in a human tumor clonogenic assay. Jpn J Cancer Res 78:



[図12] a 硝子体注入法の原理
 b 放射線照射後に、硝子体播種が高度に残存する網膜芽細胞腫の1例。
 c 硝子体内 melphalan 注入療法後1.5年の眼底、視力は0.7ある。



- 858-868, 1987
- 15) Inomata, M et al: Culture of retinoblastoma cells from clinical specimens: growth-promoting effect of 2-mercaptoethanol. J Cancer Res Clin Oncol 120: 149-155, 1994
- 16) 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
- 17) 金子明博ほか: 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
- 18) 桐瀬光智ほか: 眼内悪性腫瘍に対する逆行性眼動脈インフージョン法. 医療 22: 772-776, 1968
- 19) 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. 愛媛医学 70: 679-687, 1993
- 20) Shields, CL et al: Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma Arch Ophthalmol 114: 1330-1338, 1996
- 21) 上田満之ほか: 網膜芽細胞腫の眼球保存療



[図13] 片眼性網膜芽細胞腫の初回治療法別・生存率

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