

網膜芽細胞腫に対する選択的動脈注入療法におけるmelphalanの一回注入量について

金子 明博 金子 卓 毛利 誠
(東邦大学医療センター大橋病院眼科)

背景

- ・網膜芽細胞腫 (以下RB) の眼球保存療法に melphalan (以下MP) が有効であることは金子等⁽¹⁾により1990年に初めて報告された。
- ・Inomata等⁽²⁾による in vitroでの研究により、MPはわが国で通常に使用され、入手可能な抗がん剤の中で最もRBに対し有効であることが1987年に報告された。
- ・しかしMP注射液は骨髄抑制作用が強く、我国では骨髄移植前の前処置の目的にのみ保険適用が可能である。
- ・毛利⁽³⁾は眼筋を栄養する動脈にのみ薬物を注入し、少量の投与量で十分な効果を挙げ、しかも全身的な副作用を最小にする目的で、1993年にバルーンカテーテルを使用する選択的動脈注入法 (以下SOAI)を開発し報告した。この方法を使用して、MPによる強い骨髄抑制を生じずに、RB患者の眼球保存療法が可能となり、国立がんセンター中央病院と東邦大学医療センター大橋病院で20年以上にわたり継続して使用されている。本法は腫瘍縮小効果は著名であるが、再発率がかなり高いため、早期に完治させるための研究が進められてきた。
- ・2008年米国のAbramson等⁽⁴⁾は、眼動脈に直接カテーテルを入れる方法でMPを使用して、RBの眼球保存療法を行い良好な治療成績を報告した。彼らの方法ではMPの1回注入量は3~7.5mgであり、これはわが国で行われている体表面積あたりの注入量の1.5倍~2倍多い事となる。注入するMPの投与量が少ない事が、わが国での再発率が高い原因である可能性があり、我々も2008年8月からAbramsonらの投与量で治療したのでその結果を報告する。

方法

症例は東邦大学医療センター大橋病院で、平成20年7月から平成21年5月までにMPのSOAIを使用して、RBの眼球保存療法を行った9例、10眼である。SOAIの詳細はYmane⁽⁵⁾により報告された方法に従ってバルーンカテーテルを使用し、毛利誠により行われた。患児の月齢を勘案して1歳未満では5mg、1歳以上では7.5mgとし、1分以内に注入された。MPの前治療がある場合あるいは両側片側だけにより、7.5mgにしない場合もあった。多くの症例でRinderon[®] 1mgをMP注入直後に注入した。2回目以後は初回治療の反応を見て、同量あるいは減量した。原則として3-4週おきに3回の眼動脈注入を行った。2回目以後には、腫瘍の状態に応じて半導体レーザー凝固、MP又はTopotecanの硝子体注入、冷凍凝固などを施行した。治療効果及び合併症などの判定は、外眼観察と全身麻酔下での双眼倒像鏡による眼底検査で行った。症例の詳細は表1に記述した。

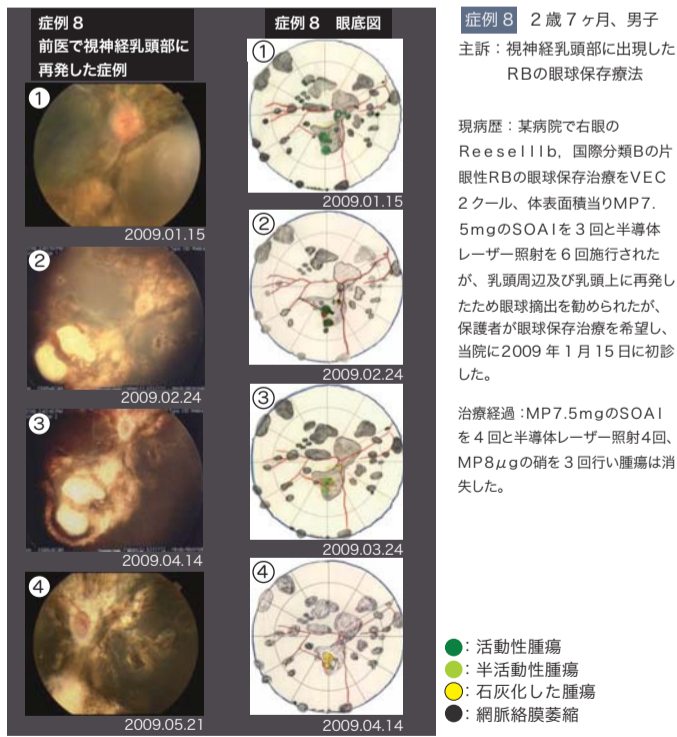
Patient	Age at First IA (mos)	Follow-up (mos)	No. of IA Sessions (nos)	Dose at Each Session (mg) (Melphalan)	ERG	Enucleation
5	6	9	2	3.3	T	No
10	10	3	3	5.3,3	SAME	No
4	14	10	2	5.5	SAME	No
1	22	14	3	3.5,5	NA	No
6	22	6	3	7.5,7.5,7.5	SAME	Yes
8	34	4	3	7.5,7.5,7.5	↓	No
7	51	6	2	7.5,7.5	SAME	No

結果

症例と治療の詳細は表2に示した。代表的な4症例を紹介する。

症例1 2ヶ月、男子 主訴：RBの眼球保存療法
現病歴：父親が両眼性RBで金子に治療を受けたために、出生後に早期の眼底検査をすすめられていた。長男出生後5日で眼科を受診し、両眼性のRBが発見された。両眼共にReese IIb, 国際分類Bであった。

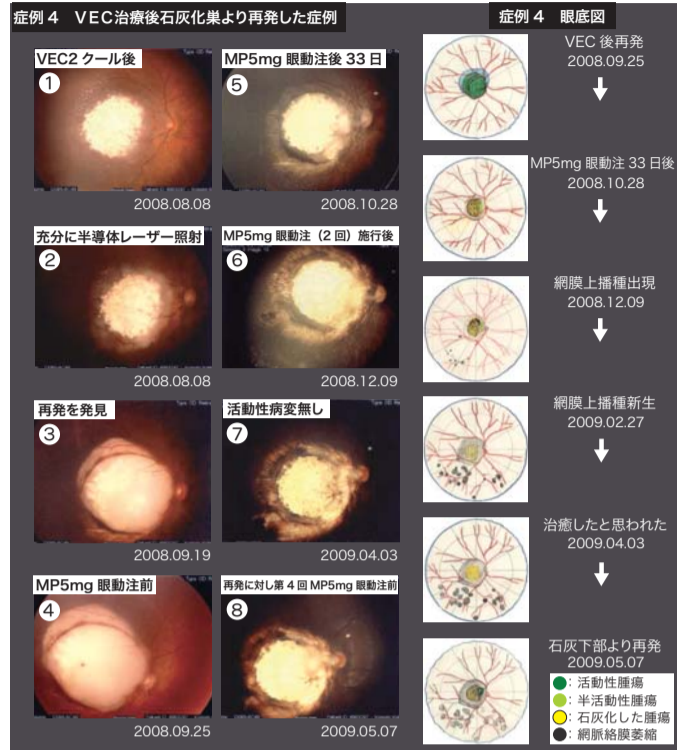
治療経過：VEC全身化学療法を2コース行い、腫瘍が縮小したため半導体レーザーによる治療を行ったが、再発した。そこで2005年10月28日よりSOAIを体表面積あたり7.5mg両側に2回行い、半導体レーザー照射を2回併用した。2006年9月8日全身麻酔下で眼底検査を行い、完治したと診断された。しかし2008年5月23日の外来での定期眼底検査で左眼の再発が発見された。同年7月29日に左SOAIをMP7.5mg行い著明な腫瘍の縮小と石灰化が認められた。同様に3回の眼動脈注入と半導体レーザー照射を行った。最終治療後4ヶ月の2009年3月に再発は認められず、矯正視力は0.5と良好であった。



症例4 男子、生後40日 主訴：片眼性RBの眼球保存療法
現病歴：一卵双生児として未熟児で生まれたため眼底検査を受けて、右眼のRBが発見された。視神経乳頭の耳側に接し5乳頭径の大きさがあり、Reese IIa, 国際分類Bであった。

治療経過：2008年4月にVEC療法を3クールを半量で行われた。腫瘍の縮小は著明で、石灰化したほぼ扁平な瘢痕のみが残っていたが、念のため半導体レーザー照射を瘢痕周辺を含み充分行った。しかし、1ヶ月半後に再発した。2008年9月25日からMP5mgのSOAIを1回と半導体レーザー照射を2回行った。腫瘍の縮小は著明であったが、網膜上に播種が発症しMP5mgのSOAIと半導体レーザー照射、MP8μgの硝子体注入を行った。その後は半導体レーザー照射と硝子体注入を3回行い活動性のある腫瘍は認められなかったが、約1ヶ月に石灰化した瘢痕部から小腫瘍が再発しMP5mgのSOAIを再施行した。

症例6 男子、生後53日 主訴：両眼性のRBの眼球保存療法
現病歴：両眼性のRBが生後2ヶ月で発見された。右眼はIIIb、左眼はIaであり、台湾で全身化学療法を6コース行われたが再発し、SOAIを受けるため当院に紹介され受診した。2009年1月20日からMP5mg+Rinderon[®] 1mg)を3週間毎に注入した。第3回目注入から8日後に患側の眼瞼腫脹と動脈不全麻痺が生じたが、2週後に軽い眼瞼下垂を残して軽快した。2009年4月24日広範な網膜上播種を生じたためSOAIとレーザー照射を予定している。



症例	初回治療時月齢	初回治療時病期	初回治療時化学療法	新眼動脈注時月齢	新眼動脈注時病期	新眼動脈注回数	投与量 (mg)	治療効果	副作用	観察期間 (月)
1-左	0.7	Ib	vec(2) soa(2)7.5x bsa*	41	Ila	4	7.5,5,5,5	良好	無	6
2	4	Vb	vec(2)	34	Vb	3	7.5,5,5	良好	再発、抽出	3
3	54	Vb	vec(2) soa(2)7.5x bsa	75	Vb	3	7.5,7.5,7.5	良好	無	-
4	1.3	Ila	vec(3)**	6	Ila	3	5,5,5	2ヶ月後再発	無	3
5-右	17	Va	vec(2) soa(6)7.5x bsa	25	Ila	7	5,5,5,5,5,5,5	網膜上播種再発	無	1
6-右	3.5	IIIb	vec(4) cdv(2)**	9.5	Vb	3	5,5,5	網膜上播種再発	網膜剥離(一度性的) 動脈不全麻痺(第3回)	1
7	9.3	Ila	vec(2)	11	Ila	2	5,5	良好	無	7
8	21	IIIb	vec(2) soa(3)7.5x bsa	32	IVb	4	7.5,5,5,5	良好	無	1.5
9-右	7	Vb	無	7	Vb	2	5,5xsa	良好	骨髄抑制(第1回)	0.5
9-左	同上	Ila	同上	同上	Ila	2	5,5xsa	良好	同上	同上



考按

1、MPの投与量の増加は有意義か？
症例8のように、既に体表面積を考慮したMPを投与されていた症例が、これを考慮しないで約2倍の投与量に変更したため視神経乳頭に浸潤した腫瘍が消失していることから、増量することは十分意味があったと評価できる。しかし、かなりMPの量を増量しても再発がありMP治療の限界も感じさせるが、粘り強く治療を続ける事により治癒する症例もあるのでSOAIを継続せざるを得ない。他の選択肢として放射線照射、硝子体手術、眼球摘出などが考えられる。

2、どの位MPの初回注入量が安全で有効であるか？
我々はこれまでの20年間の経験から初回は体表面積 (M²)あたり、7.5-5.0mgの投与をきたした。新生児から3歳児までの標準的な体表面積は0.2~0.6m²であるから初回7.5mg投与したとしても20~60%の投与量となるので、5mg投与した場合と比較する生後6か月児では約50%の投与量となり、少な過ぎたきらいがある。MPは非常に切れ味のよい抗がん剤であり、わずかの量の違いにより、体の反応が大きく違うので安全な範囲で出来るだけ多量を投与したい。しかし、症例9で見るように両眼性の場合には、それぞれ5mgを投与しても全身には10mg投与される事となるので骨髄抑制が臨床的に表れた。

3、2回目以後の注入量の適量は如何ほどか
初回は副作用が生じていなくても、2回目以後に眼瞼腫脹や動脈不全麻痺が生ずる症例があるので、2回目以後は初回投与量に体表面積を掛け合わせた量が、副作用を防ぐ意味で安全であると思われる。

4、合併症の原因と対策
MPにより血管が障害され循環障害が生じているためと推測される。2回目以後はMPを初回量に体表面積を乗じた量に減量するとともに、ステロイドの投与で症状の発症を軽減化することが適切であると思われる。

5、Abramsonと我々の方式との比較
Abramsonのカテーテルを直接眼動脈内に注入する方法では、彼らも述べているように生後6ヶ月以下では一般に細いカテーテルが無いので彼らの方式ではSOAIが出来ない。30分かけて注入すると我々のように数分間で注入するのはどちらが治療効果が高いかは今後の彼らの治療成績の報告を待っている。

結論

- 1、MPのSOAIの初回治療としては1歳以上では7.5mg、1歳未満では5.0mgが適当であるが、両側に注入する場合は、臨床的に問題となる骨髄抑制が発症することを念頭に置いて施行すべきである。
- 2、2回目以後は、維持的な治療なので、初回治療投与量に体表面積を掛け合わせた量が安全であると思われる。

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。ポスター製作にご協力いただいた、岡田眼科岡田栄一先生と美術部の皆様から御礼を申し上げます。

文献：1) 金子明博、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

2) Inomata, M et al : Chemosensitivity profiles of primary and cultured human retinoblastoma cells in a human tumor clonogenic assay. Jpn J Cancer Res 78 : 858-868, 1987

3) 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がん剤の選択的注入法の開発、慶応医学 70 : 679-87, 1993

4) Abramson, D et al : A phase I / II of direct intraarterial (Ophthalmic Artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma. Ophthalmology 115 : 1389-1404, 2008

5) Yamane, T et al : The technique of ophthalmic artery infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. Int J Clin Oncol 9 : 69-73, 2004

連絡先：金子明博 E-mail: akikane@jcom.home.ne.jp
携帯電話：090-1703-6112

ご希望の方は一部お持ち帰り下さい