

Title	網膜芽細胞腫の放射線治療成績
Author(s)	竹政, 和彦; 伊東, 久夫; 西口, 郁 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1992, 52(6), p. 804-810
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18697
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

網膜芽細胞腫の放射線治療成績

慶応義塾大学医学部放射線科学教室¹⁾，同 眼科学教室²⁾
竹政 和彦¹⁾ 伊東 久夫¹⁾ 西口 郁¹⁾
橋本 省三¹⁾ 田中 靖彦²⁾ 小口 芳久²⁾

（平成3年8月21日受付）

（平成3年11月7日最終原稿受付）

Radiation Management of Retinoblastoma

Kazuhiko Takemasa¹⁾, Hisao Ito¹⁾, Iku Nishiguchi¹⁾, Shozo Hashimoto¹⁾,
Yasuhiko Tanaka²⁾ and Yoshihisa Oguchi²⁾

1) Department of Radiology, Keio University, School of Medicine

2) Department of Ophthalmology, Keio University, School of Medicine

Research Code No. : 615

Key Words : Retinoblastoma, Radiotherapy, Vision, Cataract

Forty-five patients with retinoblastoma were treated at Keio University Hospital from 1970 to 1990. Thirty-two patients had unilateral lesions and 13 had bilateral lesions. Twenty-nine patients with unilateral and 12 with bilateral lesions underwent enucleation for advanced tumor. As a result, 3 patients with unilateral retinoblastoma and all patients with bilateral disease were treated with radiotherapy (40—50 Gy) combined with or without cryotherapy and/or photocoagulation. One patient with unilateral lesion treated with radiotherapy and chemotherapy had metastases at the first visit to our clinic and was excluded from this analysis. Among 16 eyes (15 patients) treated with radiotherapy, 6 eyes had recurrence and needed retreatment. Cataract occurred in 6 of 12 eyes and good vision was preserved in 5 of 10 eyes in which function could be evaluated.

はじめに

網膜芽細胞腫は出生約15,000～34,000人に1人と比較的希な疾患であるが，ほとんどは乳幼児に発生し¹⁾，進行腫瘍でも転移の発生がなければ眼球摘出により根治出来，生命予後が極めて良好なため²⁾，治療法による生涯の quality of life が問題となる．特に，両眼に発生した場合，手術により両眼の摘出を行うと，極めて高い腫瘍根治率を得られるが失明する．網膜芽細胞腫には手術療法以外にも放射線療法，化学療法，冷凍療法や光凝固療法が有効で，これらの治療法の単独あるいは併用により，眼球的保存的療法も行われている^{3)～4)}．小さな腫瘍には障害の少ない光凝固や冷

凍療法が第一選択とされ，黄斑部や乳頭に近接した腫瘍や最大腫瘍が4乳頭径以上のもの，硝子体散布の認められるものは放射線療法の適応とされている⁵⁾．我々は従来，片眼性の場合には根治性を考えて手術療法を主体に治療し，両眼性の時は失明を避けるため保存療法を第一にして，進行腫瘍側が Reese-Ellsworth 分類²⁾で group V の場合のみ眼球摘出，軽度の眼球には放射線療法を主体に各種治療法の併用を行ってきた．

本検討では，放射線療法を主体にした治療成績，および保存眼球的機能について若干の知見を得たので報告する．

対象および方法

1970年より1990年1月までの20年間に、慶応義塾大学病院を受診し、網膜芽細胞腫と診断されて治療を受け、当院で経過観察を行った患者は、片眼性が32例、両眼性は13例の45例であった。片眼性の場合にはほとんどの症例がgroup Vの腫瘍であったため手術療法が行われ、3例のみに保存的治療が適用された。保存的治療が適応された片眼性の患者の腫瘍の進行期をFig. 1に示した。2例は進行期が軽度のもので、1例は初診時すでに頭蓋内転移があり、放射線と化学療法が適用された。両眼性の13例では、12例で進行した方の腫瘍の進行期がgroup Vであったため、進行腫瘍側の眼球摘出が行われ、軽度の腫瘍に眼球保存療法が適用された。1例は進行側がgroup IIのため、両眼球ともに保存療法が行われた。両眼性のそれぞれの患者に於ける対側の腫瘍の進行期はFig. 1に示した。したがって、放射線治療を主体に保存的療法が行われたのは、片眼性3例3眼、両眼性13例14眼の17眼であった。

保存的治療が行われた片眼性3例と、両眼性13例の初診時の年齢をFig. 2に示した。両眼性の患

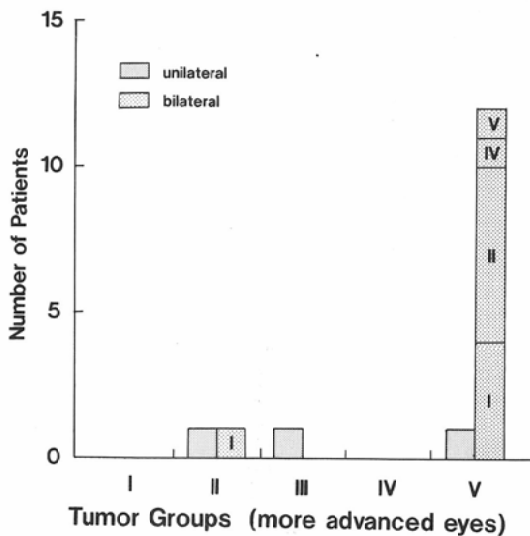


Fig. 1 Tumor Group Distribution of patients with unilateral or bilateral disease. Tumor group of the other eye (less advanced) in bilateral disease patients was shown in the column.

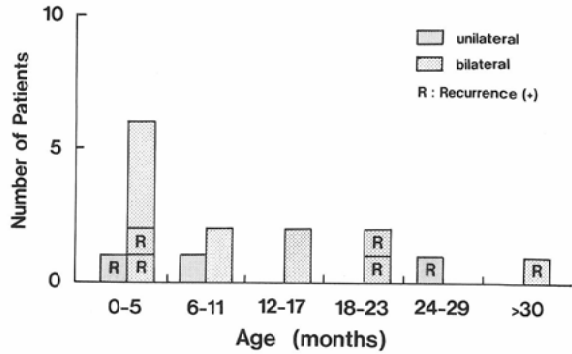


Fig. 2 Age distribution of patients with unilateral or bilateral disease. Patients with recurrence after radiotherapy were shown with the letter "R".

者13例の中1例に家族内発生が見られ、染色体異常は (del (13) q12~q14) が2例に認められた。

放射線治療は6MV リニアック X線を使用し、2眼には正面と側方の2門照射を行ったが、その他は側方1門照射とした (Table 1)。最近 half block を使用して、可能な限り水晶体の照射を避けるように、側方1門照射を行っている。1回2 Gy 連日あるいは4Gy 週3回の照射により、総線量40~50Gy を目標とした。照射は午睡時に行い、麻酔を使用しないことを原則としたが、睡眠が不十分な場合は静脈注射による全身麻酔を使用した。比較的大きな腫瘍では放射線治療の前後に、冷凍療法や光凝固療法が併用された症例が多い。保存的療法後の再発に対しては、冷凍療法、光凝固療法、ラジウムやコバルトによる密着照射治療が行われた。治療後の観察期間は Table 1 に示したが、最低1年6月、平均5年3月であり両眼性の1例は再発後転院し追跡不能となった。

結果

1. 放射線治療による腫瘍制御

放射線治療に対する腫瘍の反応は Table 1 に示したごとく、放射線治療終了時に CR (complete response) になった腫瘍はなかったが、多くの腫瘍は腫瘍サイズの縮小を示し、PR (partial response) は17眼中12眼にみられた。しかし、5眼では腫瘍サイズに変化がなかった。これら PR 群では4カ月後に4眼 (33%) が、8カ月後には8

Table 1 Patients Treated with Radiotherapy

Pat. No.	Group	Rad. Dose (Gy)	Combined Tx	Month after RTx				Recurrence	Follow-up
				0	4	8	12		
Unilateral									
1.	II	lat. 40		PR	PR	PR	CR	2y10m	7y 2m
2.	III	ant. 30, lat. 15		PR			CR		3y 2m
3.	V	lat. 40	chemoth.	no control and dead with metastases					
Bilateral									
1.	I	lat. 45	Ph*	PR	CR				1y10m
2.	I	lat. 38	Ph	NC	PR	RG		6m	3y
3.	I	lat. 45		PR	CR				8y
	II	lat. 40	Ph	PR	PR	RG		4m	
4.	I	lat. 45	Ph	PR	PR	PR	CR		9y
5.	I	lat. 40		NC	NC	RG		8m	8y
6.	II	lat. 40		PR	CR				1y 3m
7.	II	lat. 40	Ph, Cr**	PR	CR				5y
8.	II	lat. 45	Ph, Cr	PR	PR	CR			7y
9.	II	lat. 50	Ph, Cr	NC	PR	PR	CR		10y
10.	II	lat. 40		PR	PR	CR			1y 3m
11.	II	ant. 32, lat. 8	Ph, Cr	PR		CR			4y 2m
12.	IV	lat. 40		NC	NC	RG		8m	loss of f/u
13.	V	lat. 45		PR	PR	PR	RG	9m	4y 5m

Ph*: phototherapy, Cr**: cryotherapy

眼(67%), 12カ月後には10眼(83%)がCRとなった。しかし、PRとなった12眼中3眼(1眼はCRになってから再増殖)は4カ月から2年10カ月の間に腫瘍の再増殖がみられた。照射終了時腫瘍サイズの縮小が見られなかった(NC: no change)5眼中2眼はサイズの縮小がなく、8カ月後に再増殖し、1眼は4カ月後に腫瘍サイズの縮小はみられたが6カ月後に再増殖した。1眼(初診時頭蓋内浸潤例)は腫瘍が増殖し続け、放射線治療5カ月後遠隔転移で死亡した。したがって、照射終

了時NC群では5例中1例のみCRとなった。

放射線治療が根治目的で行われた16眼中10眼(62%)が放射線を主体にした保存療法で原発腫瘍が制御されたが、6例(38%)に再発がみられた。これらの再発・再増殖は初回治療時の腫瘍が再増殖したもので、眼球内の初回治療と異なる部位に新たに腫瘍が出現した症例は無かった。照射線量としては38~40Gyが11例、45Gy 5例、50Gy 1例であった。40Gy以下では5例(45%)、45Gyでは1例(20%)の再発がみられたが、症例が少なく

Table 2 Treatment for Patient with Regrowing Tumor

Pat. No.	Group	Rad. Dose (Gy)	Combined Tx.	Recurrence	Tx. for Recurrence
Unilateral					
1.	II	40		2y10m	photo
3.	V	40	chemotherapy		no control with metastases
Bilateral					
2.	I	38	photo	6m	Ra plaque, cryo & photo
3.	II	40	photo	4m	Ra plaque
5.	I	40		8m	cryo & photo, Co plaque
12.	IV	40		8m	loss of follow-up
13.	V	45		9m	Co plaque

照射線量と局所制御率の関係を明らかにするまでには至らなかった。両眼性で片眼を摘出した症例の摘出眼球の組織型と、放射線治療を行った対側眼球の治療効果の関係を Table 2 に示した。両者の間には明らかな治療効果の相関関係は認められなかった。

再発腫瘍に対して、冷凍療法、光凝固療法、化学療法、Co-60またはRa-226針の密着照射併用療法が行われた。各症例の初回治療時の放射線の線量、再発に対する治療法は Table 3 に示した。放射線治療後の生存率は、再発により再治療した症例を含めて良好であり、16例中死亡例は初診時頭

蓋内転移のあった1例のみであった。1例は初回治療より1年後に再発のため眼球摘出を勧めたが、手術療法を拒否して転院し追跡不能となった。したがって、保存療法の生存率は88%となり、初回治療時遠隔転移がなければ100%の生存率となっていた。

2. 視力の保持と障害

放射線治療を主体に保存療法を行った患者の視力と主な障害は Table 4 に示した。視力の評価で good としたのは患者が遠方に転居し最近の視力を測定できなかったが、日常生活に支障のないことを確認した。片眼性で放射線治療が行われた2例は、治療眼に1例で十分な視力が、1例は僅かに視力が保持された。健常眼の視力は正常であった。両眼性13例では1例が追跡不能となり、追跡調査の行われている12例中11例に光覚以上の視力は存在していた。3例は乳幼児のため、1例は重症の精神障害のため視力の検索が出来ていない。したがって、視力の保持を期待して保存療法が行われ、視力評価の対象となりえたのは8例であった。患者が通常の日常生活を送るのに支障の無い視力が治療眼に保持出来たのは4例のみで、片眼性の1例と併せて10例中5例に満足すべき視力が保持された。本検討に用いた様な治療法では、再発も多く十分な視力を保持させることは困難であった。白内障は40Gy以上照射し2年以上経過

Table 3 Relationship between Pathological Diagnosis and Radioresponse of the Tumor

Pat. No.	End of RTx	Recurrence	Differentiation of tumor in the enucleated eye
1.	PR		differentiated
2.	NC	6m after RTx	loss of the file
4.	PR		well differentiated
5.	NC	8m after RTx	undifferentiated
6.	PR		differentiated
7.	PR		undifferentiated
8.	PR		differentiated
9.	NC		differentiated
10.	PR		differentiated
11.	PR		differentiated
12.	NC	8m after RTx	well differentiated
13.	PR	9m after RTx	differentiated

Table 4 Vision and Cataract after Radiotherapy

Pat. No.	Group	Rad. Dose (Gy)	Tx for recurr.	Macular lesion	Vision	Cataract	Other Compl.
Unilateral							
1.	II	40	(+)	(-)	0.5		
2.	III	45		(+)	0.06	1y 6m	hemorrhage
Bilateral							
3.	I	45		(-)	good		
	II	40	(+)	(-)	0.00		retinopathy*
4.	I	45		(+)	0.075	4y 8m	
5.	I	40	(+)	(-)	0.01	4y10m	retinopathy*
7.	II	40		(-)	0.7		
8.	II	45		(-)	0.6	2y 4m	keratinopathy
9.	II	50		(-)	good	3y	keratinopathy
11.	II	40		(+)	0.06	3y 3m	
13.	V	45	(+)	(-)	0.0		

retinopathy* : severe retinopathy

観察した12眼中6眼に、照射後2年4カ月から4年10カ月の間に発生した。これらのうち2例は前方からの照射を行った症例で、1例は再増殖に対して再治療を行っている。half blockを使用し側方1門照射のみを行った6例では1例に白内障が発生した。視力障害の原因が白内障のみの場合は水晶体手術により視力は改善するため、白内障は視力障害の主な原因では無いが、腫瘍分布が黄道より後方に限局する場合は出来るだけ発生は避ける方が好ましい。重症な視力障害は元来の腫瘍の存在部位に関係するものも多く、黄斑部に腫瘍の一部が存在した3例はいずれも放射線治療後の視力の子は不良であった (Table 4)。また重症の retinopathy (2例) や、角膜の band keratopathy (2例)、あるいは硝子体出血 (1例) も重複して発生し視力障害の一因となっていた。

考 察

片眼性の患者は放射線治療で腫瘍の制御が可能と思われる場合、両眼性の症例では放射線治療を主体に保存療法を試みるのが、網膜芽細胞腫の基準的治療方針とされている¹⁾。本検討では片眼性の多くが group V であったが、group V 以下の進行期でも眼球摘出が行われ、眼球摘出症例はすべて再発が無く完全治癒になっていた。放射線で治療した3例中1例は腫瘍が制御されたが、1例は34カ月後に再発し、1例は広範な転移があり腫瘍が制御されずに死亡した。両眼性の場合も、進行した方の眼球が group V の時は眼球摘出が行われ、手術を行った眼球ではすべて腫瘍が制御されていた。腫瘍進行期が相対的に早期の眼球に冷凍療法や光凝固療法を併用した放射線治療が行われたが、13例中8例で成功し、5例は再発して他の治療法が適応され、4例は再発腫瘍が制御された。1例は再発後の治療を拒否して転院し、経過観察が行われていない。したがって、放射線治療が行われ、治療効果判定の対象となる15眼 (14例) 中9眼 (60%) が、初回治療に成功したことになる。初回治療に小線源放射線治療を行った場合、腫瘍の制御率は40~57%と報告されている⁶⁾。最近の報告では、外照射を使用して group I~IV の割合限局した腫瘍では、73~94%の制御率とされてお

り^{7,8)}、本検討で得られた成績はこれらと比較すると必ずしも十分ではなかった。放射線治療による腫瘍の制御は腫瘍サイズに依存し、進行した腫瘍は制御が困難となるが、本検討対象はほとんどが group I~II であり、制御可能な範囲内であった。4MV X 線を使用して前方より照射した場合、眼球前方のレンズ付近は40%の線量となり、前方に発生した腫瘍には不適當な線量分布となることが報告されている⁹⁾。本検討では6MV X 線を用いたが、対象とした患者に眼球前方網膜の腫瘍は無く、またこの部位からの再発も無かった。さらに、白内障の発生頻度よりみて、網膜前方の線量が著しく低下していたとは考えにくい。総照射線量と腫瘍の治癒の間に明確な線量-効果関係は証明されていないが、40~45Gy が至適とされている^{2,7)}。本検討でも40~50Gy の照射が行われたが、40Gy では再発が多い傾向がみられ45Gy 程度は必要かもしれない。網膜芽細胞腫の再発には初回治療時の腫瘍以外に、他の部位に発生した second primary も報告されているが⁸⁾、本検討ではすべて初回治療した腫瘍の再増殖であり、腫瘍そのものの放射線感受性が低かったと考えられる。欧米の報告と我々の成績の違いについて、その原因は現在のところ不明である。両眼性の場合、摘出眼球と保存眼球の腫瘍の組織型が同一であるか否かが問題となるが、摘出眼球の組織型と放射線による腫瘍の反応を検討した。しかし、摘出眼球の組織型と保存眼球の放射線治療効果の間に、明らかな相関関係は認められず、摘出眼球の組織型から放射線感受性を推測することは難しいと思われた。

放射線治療後の腫瘍の縮小効果と放射線治療成績をみると、終了時に PR となった場合は9/12例 (75%) が治癒したが、NC の場合は1/5例 (20%) しか CR になっていない。したがって、放射線治療終了時に PR にならない患者では、さらに追加治療が必要と考えられる。追加治療としては光凝固療法や冷凍療法が行われているが、これらを積極的に併用し、化学療法、小線源による密着療法も考える必要があると思われる。

放射線治療を行う主目的である視力の保持に関しても、黄斑部に腫瘍が及んでいる症例を含め、

我々の成績は必ずしも良好とはいえず、白内障の発生も38%となっていた。白内障の発生は放射線照射法とも密接に関連している。Salemonsensらは側方より眼球前方を避け照射したため、白内障の発生を4%としているが、照射野外の眼球前方網膜に再発が多かった⁸⁾。Egbertらは白内障を66%に起こしたが、同部位の再発は無かったと報告した⁹⁾。我々の場合は、白内障の発生はこれらの中間になったが、照射野外と思われる再発は無かった。Schipperはコンタクトレンズを用いて、眼球前部の照射を避ける治療法を報告し、この部位の腫瘍には光凝固や冷凍療法を併用し、腫瘍の制御と白内障の発生でいずれでも優れた成績を報告している¹⁰⁾。本検討でも、最近ではhalf blockを用いて眼球前部の照射は避けるようにしている。白内障は照射後12年まで発生すると報告されているため⁹⁾、現在の時点では目的を十分に達成したか否かは判定出来ない。水晶体や角膜への障害を考慮して眼球前部の照射を避けると、網膜前方の腫瘍において再発する場合があるため⁸⁾、眼球前部の照射を避ける場合は、眼科医との密接な連絡により、厳重な経過観察を必要とすると思われる。一方、放射線治療による視力の障害は、白内障より網膜や角膜の障害に由来し、網膜の障害は放射線量や腫瘍の位置、サイズに関係すると報告され⁹⁾、照射法の改善により白内障が減少しても、視力の改善に結びつくか否かは明確ではない。白内障に対する治療を十分に行うことが可能なら、眼球前部の保護を考えるより眼球を十分に照射する方が、腫瘍の治癒の上からは有効であるとの考え方も出来る。いずれにしても、網膜芽細胞腫は小さな照射野が用いられ、極めて微妙な照射が行われるため、患者の体位をいかに正確に保つかという問題を含めて、慎重な上にも慎重な照射を行う必要性が痛感されるが、網膜前部に腫瘍が存在する場合は白内障の予防にとらわれて、眼球前部の遮蔽を大きくすることは避けねばならないと思われる。

まとめ

1970年から1990年の間に慶応義塾大学病院で治療した45例の網膜芽細胞腫の中、放射線治療を主

体に眼球保存療法を行った場合の治療成績について検討した。

(1) 片眼性32例中、眼球保存放射線治療は3例に行われ、根治照射を行った2例中1例は再発した。1例は放射線治療時すでに遠隔転移があり、根治治療とはならなかった。

(2) 両眼性13例中12例はより進行した眼球を摘出し、程度の軽い眼球に放射線療法(40~50Gy)を主体とした保存的治療を行い、1例は両眼とも保存的に治療したが5例は再発した。

(3) 放射線治療終了にPRになった12眼中9眼球は治癒したが、NCの5眼球では4眼球で再増殖した。再発症例は1例を除き再治療により腫瘍の制御は可能であった。

(4) 保存的治療を行った16例中、視力の評価が可能な10例で、十分な視力が保存できたのは5例のみであった。白内障は12例中6例に発生したが、視力障害の主な原因ではなかった。

本研究の一部は資生会研究助成金(理事長大島武雄)、伊藤テルミー研究助成金によったことを記して謝意を表します。

文 献

- 1) Pizzo PA, Horowitz ME, Poplack DG, et al: Solid tumors of childhood. Retinoblastoma, p1631-1636. (In) Cancer Principle and Practice of Oncology (3rd ed), DeVita VT, et al (eds), JB Lippincott Comp, Philadelphia, 1989
- 2) Schipper J, Tan KEWP, van Peperzeel HA: Treatment of retinoblastoma by precision megavoltage radiation. Radiother Oncol 3: 117-132, 1985
- 3) Howarth C, Meyer D, Hustu HO, et al: Stage-related combined modality treatment of retinoblastoma: Results of a prospective study. Cancer 45: 851-858, 1980
- 4) Freeman CR, Esseltine D-L, Whitehead VM, et al: Retinoblastoma: The case for radiotherapy and for adjuvant chemotherapy. Cancer 46: 1913-1918, 1980
- 5) 小島孚允: 網膜芽細胞腫の保存的療法に関する最近の進歩, あたらしい眼科, 3: 1081-1085, 1986
- 6) Bedford MA, Bedotto C, Macfaul PA: Retinoblastoma: A study of 139 cases. Br J Ophthalmol 55: 19-27, 1971
- 7) Cassady JR, Sageman RH, Tretter P, et al: Radiation therapy in retinoblastoma, an analy-

- sis of 230 cases. Radiology 93; 405—409, 1969
- 8) Salmonsens PC, Ellworth RM, Kitchin FD: The occurrence of new retinoblastoma after treatment. Ophthalmol 86: 837—840, 1979
- 9) Egbert PR, Donaldson SS, Moazed K, et al: Visual results and ocular complications following radiotherapy for retinoblastoma. Arch Ophthalmol 96: 1826—1830, 1978
- 10) Schipper J: An accurate and simple method for megavoltage radiation therapy of retinoblastoma. Radiother Oncol 1: 31—41, 1983
-