

網膜芽細胞腫

網膜芽細胞腫は小児に特有な眼の悪性腫瘍です。発生頻度は16,000人の出生につき1人の割合で、性別や人種、国、地域で差はありません。わが国では年間70～90人に発症していると推測されます。眼球という硬い殻の中に局在しているため、早期に治療が行われれば生命が脅かされることは少なく、5年生存率は90%以上と良好なのですが、やはり悪性腫瘍ですから眼球の外への浸潤や転移が起こる危険性があります（図1）。

図1 眼球の構造と網膜芽細胞腫



したがって、発見次第ただちに治療を開始する必要がありますが、腫瘍の大きさや片眼だけか両眼にあるかによっても、方針がかなり異なりますので、十分に病気の状態を知らなくてはなりません。

1．原因

13番常染色体の長腕にあるがん抑制遺伝子の異常によって起こります。われわれの13番染色体は1対2本あるのですが、その両方のがん抑制遺伝子に異常が起こらないと網膜芽細胞腫が生じないので、ツーヒット理論と呼ばれています。片眼のみに腫瘍が生ずる場合は、網膜が発生する過程で、ある細胞内で両13番染色体とものがん抑制遺伝子の異常が起こってしまったことが考えられます。一方で、両眼に腫瘍が生ずる場合と片眼性の一部では、全身の細胞で片方の13番染色体のがん抑制遺伝子の異常が既にあるとあって、次に眼が発生する際に、それぞれの網膜内でもう片方の13番染色体のがん抑制遺伝子に異常が起こって、ツーヒットとなって眼の中に腫瘍が生じたと考えられます。その場合、全身の細胞にがん抑制遺伝子の異常があるため、他の臓器にも悪性腫瘍が生ずることがあります。

2．症状

網膜芽細胞腫で痛みや発赤が起こることはまずありません。眼底検査をしないと診断できない上に、小さい子どもでは見えない等の訴えが少ないために、腫瘍がかなり大きくなって

から発見される場合が大部分です。眼球の中で白い腫瘍が大きくなって、瞳が白く見える「白色瞳孔」で気づかれることが最も多く、夜であれば眼が光る「猫目」でわかることもあります(図2)。さらに、視力が悪いと眼球が違う向きになって「斜視」を示すこともあります。これらの症状は、両眼性では1歳前、片眼性では2歳位までに起こることが多いのですが、稀ながら10歳近くで発症した例もあります。

図2 白色瞳孔(左眼)



3. 診断

眼底検査を行って、眼底に特徴的な白い腫瘍が見えれば、だいたいは診断がつきます(図3)。しかし、網膜が剥離して腫瘍を覆っていたり、緑内障による角膜混濁、白内障などを起こしていて、診断がつきにくい場合があります。その場合は、超音波断層検査やCT、MRIなどの画像検査を行います。いずれでも、眼球内に比較的大きな腫瘍があれば容易に検出できますし、網膜芽細胞腫は腫瘍の中に石灰化を含むことが多いので、CTで石灰化が認められれば診断はほぼ確定します(図4)。また、頭部や全身のCT、MRIを行っておけば、視神経浸潤や転移、重複腫瘍も確認でき、治療方針が決定できます。他臓器への転移はLDHやNSEなどの腫瘍マーカーが血液

中で異常高値を示すので、これで調べることもできます。

ただし、腫瘍がある程度大きくないと画像に写らないため、CT、MRI で認められないからといって腫瘍が存在しないとは断定できません。また、片眼性と思えても、通常の眼底検査では見つけにくい小さい腫瘍が眼球の隅にあることは否定できませんので、睡眠薬の投与下あるいは全身麻酔をかけて十分な検査を行う必要があります。

図 3 網膜芽細胞腫の眼底写真と蛍光造影像

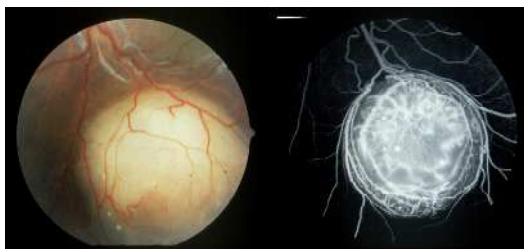


図 4 CT 画像



4 . 鑑別診断

白色瞳孔を示す小児の疾患がいくつかあります。硝子体血管の発生異常である第一次硝子体過形成遺残と網膜血管の異常で滲出性網膜剥離を起こすコーツ病が代表的です。前者は

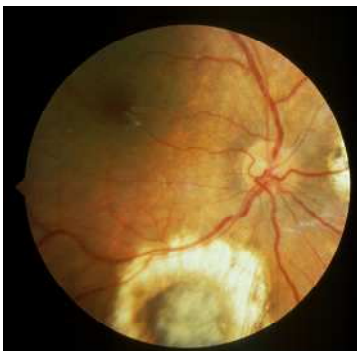
眼球が小さいことが多く、後者は画像診断で腫瘍が認められません。いずれも治療方針がまったく異なりますので、注意深い検査が必要です。どうしても区別がつかない場合は、全身麻酔下で細い針を眼球に入れて細胞を取り出し、顕微鏡下で悪性腫瘍かどうかを調べる（生検）こともあります。

5 . 治療法

網膜芽細胞腫は進行すると、視神経を通して脳へ、あるいは眼球壁を破って外に浸潤するか、血液を介して転移します。したがって、眼球の外に腫瘍があるか否かで大きく治療方針が異なります。

眼球内にある腫瘍の治療法としては、眼球摘出と保存療法に大きく分けられます。腫瘍が大きければ（視神経乳頭径の10倍以上）眼球摘出、両眼性のものは腫瘍が大きい方は摘出し片眼はできるだけ保存する、というのが従来の方針でした。最近では、保存療法ことに抗がん剤の化学療法が進歩して、眼球が保存できる機会も増えてきました（図5）。

図5 保存治療で瘢痕化した腫瘍



眼球を摘出しなくて済めば良いのは言うまでもないことですが、保存療法が万能であるわけでは決してありません。治療の選択にはご両親の判断が求められることもありますので、まずは各治療法の内容と長所、短所を良く理解していただきたいと思います。

(1) 眼球摘出

全身麻酔下で、結膜を切開し、6本ある外眼筋を切り、最後に視神経を切って、眼球を取り出します。約30分で終わります。

摘出した眼球は、病理の診断でまず眼球内の腫瘍が網膜芽細胞腫であることを確認するとともに、視神経段端まで腫瘍が及んでいるかどうかを確かめます。さらに後で詳細な病理検査を行い、視神経内や眼球外への浸潤の有無を確かめます。もし、浸潤が確認されれば、眼窩への放射線照射や全身への化学療法等の後療法が必要になります。

眼球摘出後、傷が落ち着けば、義眼を装用することができます。義眼は、正面を向いた時の整容は良く、瞬きもできるし、泣けば涙も流れるのですが、残念ながら眼球のように横を向く時に動かすことはできません。合成樹脂でできた義眼台を入れておくと、少しは動かすことができるのですが、後に義眼台が外に脱出して取り除かなければならないこともあり、入れるかどうかは意見が分かれるところです。

(2) 保存療法

放射線療法

合計 30～50Gy という量の放射線を、一日 2Gy 程度で約 1

か月かけて照射します。眼球の限局したところにかける技術も発達しており、1回の照射時間は10分程度です。

保存療法として最も効果的な治療法ですが、以下の欠点があります。

(a)早期に行うと骨の発育が妨げられ、顔面が変形する恐れがあります。したがって、1歳前に行うことは勧められません。

(b)放射線はがんを引き起こす可能性があることから、十数年経ってから、顔の骨や筋肉にがんが生ずる可能性があります。

(c)放射線によって、眼内の組織も障害され、後で白内障や網膜症が起こることがあります。白内障は、手術をすれば見えるようになります。網膜症は、放射線治療技術の進歩によって、非常に少なくなりました。

化学療法

数種類の抗がん剤を組み合わせることで投与します。投与すると血液細胞の減少が起こり、これが回復するまで待つ次の投与を行うので、1か月毎に計6回、約6か月かかります。また、抗がん剤は血管等に炎症を起こすので、首から太い静脈の中に管を挿入し、ここから投与します。管の挿入には全身麻酔での手術が必要で、治療期間の6か月は不潔になって感染しないように注意しなければなりません。抜去は麻酔の必要もなく、簡単にできます。

化学療法の欠点は以下の通りです。

(a)化学療法のみで確実に網膜芽細胞腫を治すことは難しい

ので、しばしば放射線療法の追加等が必要となります。

(b)分裂の多い正常細胞へも影響するので、治療期間中に髪の毛が抜けてしまいます。ただし、治療終了後は元に戻ります。

(c)血液細胞も減少します。特に白血球が投与直後に急に減少すると、感染症を起こす危険性がありますので、一時期は病棟で隔離することもあります。

(d)血液の幹細胞に影響するので、何年も経ってから、白血病が起こる可能性があります。その場合は、白血病の治療をしなければなりません。

凝固療法

レーザーを当てる光凝固と、眼球の外から凍らせる冷凍凝固があります。これで治すことができるのはかなり小さい腫瘍に限られます。放射線療法や他の保存療法と違って、腫瘍のある場所のみに治療効果が及ぶので、他の場所に眼底検査では判別できないような小さい腫瘍があれば、そのまま成長してしまいます。したがって、術後かなりの期間、注意深く検査を行わなければなりません。

その他の保存療法

腫瘍に熱を加える温熱療法、光を吸収しやすい色素を注射した後に腫瘍にレーザーを当てる光線力学療法、細い管を眼球の後ろの血管まで入れて眼球内に直接抗がん剤を注ぎ込む選択的動脈注入法、等があります。いずれも、特殊技術を要するのでどこの施設でもできる方法ではなく、最初の治療としてではなく追加治療として行われます。

6 . 治療法の選択

眼球摘出が腫瘍を取り除く最も確実な方法とはいえ、可能であれば眼球を保存したいのは確かです。個々の患者さんで病気の状態がさまざまなので一概にはいえませんが、眼球摘出ではなく保存療法を行うか、どの方法を選ぶかは、眼科、小児科、放射線科の主治医を交えて十分に相談しなければなりません。

通常、視機能が残っていて、視神経乳頭部に腫瘍がなく、浸潤や転移の危険性が低い場合に保存療法が行われます。腫瘍が大きく、視力が望めない場合は、保存療法を行う意義は、本人の眼球の方が義眼よりも整容が良いということに過ぎません。しかも、悪性細胞は生きていれば必ず増殖するので、保存療法はすべての悪性細胞を死滅させなければ成功とはいえません。生き残った細胞は抵抗性が強く、再発した場合は追加治療で治せないことが多く、浸潤や転移へ進行する恐れがあります。保存療法を行うと、眼内の腫瘍塊は多かれ少なかれ縮小しますが、その中で細胞がすべて死滅しているか否かを判断する術はありません。転移しても、ある程度の大きさでないとCT、MRIでは判断できず、しかも検査を頻繁にはできないことを考えると、危険と隣り合わせであり、いつ再発するかわからない不安が残ることは良く理解していただきたいと思います。

眼球を保存する場合は、1歳を過ぎており、腫瘍が比較的小さい場合は、放射線療法単独で治療できることもあります。しかし、腫瘍がかなり大きい場合や年齢が1歳前で放射線療

法の副作用が強い場合は、まず化学療法を行います。そして、化学療法の効果が万全とはいえないので、続いて放射線療法や、光凝固、冷凍凝固などの追加を検討します。化学療法は抗がん剤の組み合わせを変えるなどして繰り返すことができますが、放射線治療は最大許容放射線量が決まっており、繰り返すことができません。したがって、保存療法のプランは個々の症状に応じて、慎重に立てねばなりません。

7．義眼の扱い方

眼球を摘出した後は、義眼を装用しますが、入れ始めの時は涙が多く出て目やにが出やすく、慣れてからも風邪をひいた時や感染を起こした時には多くなります。常用はお勧めできませんが、目やにが極端に多い時や、中が赤く充血している時は、抗生物質の点眼や軟膏を使用します。日に1回は洗浄し、洗顔の時に瞼の中も洗うようにしましょう。

義眼で大きな問題は、横を見るときなどで動きが悪いことですが、顔をそちらに向けて見るようにすれば、さほど目立たないものです。しっかり瞼の中にはまっているので、人前ではずれのようなことはありませんが、水泳などでは万一紛失するといけませんのでゴーグルを着用した方が良いと思います。

義眼は、成長期では数年で大きさが合わなくなることがあります。変な向きに動いたり、瞼の膨らみが減ってきたようでしたら、作りかえましょう。

8 . 経過観察

網膜芽細胞腫は、生涯にわたって経過観察が必要です。ことに、初回治療から 1~2 年間は保存療法後の再発や、片眼性と思われていた他眼での腫瘍発生、全身では転移や重複がんが起こる危険性があるので、1~2 か月毎に外来で、時には全身麻酔下で詳細な眼底検査を行います。年 1~2 回の MRI あるいは CT 検査が推奨されます。3~5 年再発がなければ、間隔を空けられますが、なお定期検査は必要です。成長してから、良性の網膜腫が発生したという報告もありますし、保存療法を行った後に白内障や網膜症、網膜剥離などの晩期合併症が起こる危険性があります。化学療法や放射線療法の後に起こる全身合併症にも注意しなければなりません。

9 . 遺伝

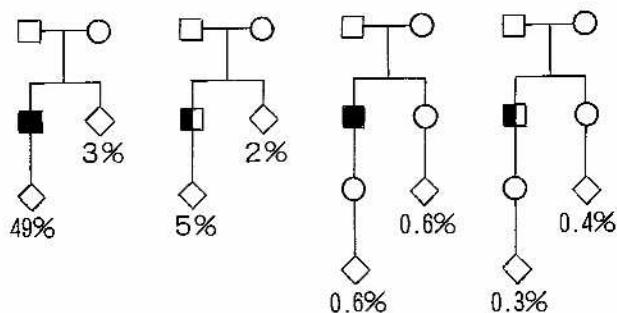
網膜芽細胞腫は、2 本ある 13 番染色体上のがん抑制遺伝子の両方にいずれも異常が起これば（ツーヒット）生じます。眼球内の網膜細胞のみでツーヒットが起これば、その片眼のみに発症し、体の細胞では 2 本とも 13 番染色体上でがん抑制遺伝子に異常はないので、精子、卵子は正常であり、遺伝はしません。しかし、父親あるいは母親から 13 番染色体のがん抑制遺伝子の異常を譲り受けた場合と、妊娠のごく初期で受精卵の細胞分裂期位に突然変異が起こった場合は、全身の細胞で片方の 13 番染色体にがん抑制遺伝子の異常が存在します。さらに眼内でもう片方のがん抑制遺伝子に異常が起こって網膜芽細胞腫が生ずるわけですが、この場合は精子、卵子

にもがん抑制遺伝子の異常があるので、子どもに遺伝します。両眼性のすべてと片眼性の 10～15%はこのような遺伝子の異常をもつため、その子どもの約半数で網膜芽細胞腫が生ずる可能性があります。

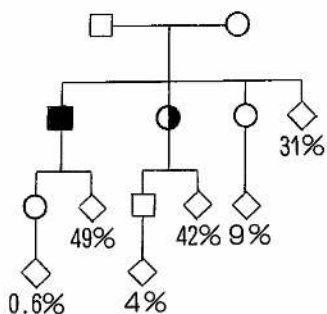
網膜芽細胞腫が片親あるいはきょうだいに起こった場合、生まれてくる子どもにどのような確率で次の子どもに発症するかの計算がありますが(図6)、あくまで目安で、がん抑制遺伝子が伝わっているか否かが第一です。妊娠の初期に羊水や絨毛を採取して遺伝子の異常を検査することは理論的には可能ですが、がん抑制遺伝子は非常に大きくて検査に時間がかかること、もし異常がみつかったとしても腫瘍の発症時期や程度は予測できず、出生前に治療を行うこともできないので、現実的ではありません。また、現在の日本では、出生前診断は生存が困難なほどの重篤な先天疾患に限定されていて、網膜芽細胞腫で行うことは問題があります。腫瘍が大きければ、出生前に超音波検査で発見できることもありますが、いずれにせよ治療は出生後になります。したがって、不安な場合は、出生後ただちに眼底検査を受けることをお勧めします。

また、遺伝子の異常は、がん抑制遺伝子の分子1か所に起きていることが多いのですが、遺伝子全体とともにその周囲のかなり広い部分が染色体内で欠損していることがあります。その場合は、精神身体の異常を伴うこともあるので、このような症状があれば、染色体検査を受けてください。染色体の中の大きな異常は、その子どもに遺伝することはまずありません。

図 6 網膜芽細胞腫の家系内再発危険率



I. 家系に 1 人しか Rtb 患者が出ていない場合の再発危険率



II. 家系に 2 人以上の Rtb 患者が出ている場合の再発危険率。

◇は生まれてくる子、下の数字はその子の再発危険率。

(松永 英: Jpn. J. Ophthalmol. 22, 1978)

*Japan Journal of Ophthalmology より許可を得て転載。

遺伝相談は、遺伝診療の専門医を受診されることをお勧めします。ただし、次の子どもに網膜芽細胞腫が生じるかを明確に判断することは難しく、また患者さん自身で遺伝子の異

常が見つかったも、病気の進行や症状を予測する助けにはなりません。また、将来結婚して子どもができた時に遺伝するか等は、本人が大人になって自らが希望する場合に調べれば済むことです。したがって、遺伝子検査を希望する場合にも、必要かどうかを遺伝診療医と十分にご相談ください。

（東 範行 国立成育医療センター眼科）

< ヂモ >

財団法人がんの子供を守る会 発行：2007年7月

〒111-0053 東京都台東区浅草橋1-3-12 TEL 03-5825-6311 FAX 03-5825-6316 nozomi@ccaj-found.or.jp

この疾患別リーフレットはホームページからもダウンロードできます(<http://www.ccaj-found.or.jp>)。

白血病 悪性リンパ腫 脳腫瘍 神経芽腫 肝がん・腎がん・胚細胞腫
横紋筋肉腫 骨肉腫・ユーイング肉腫 網膜芽細胞腫 その他の腫瘍
腫瘍に関わる(遺伝性)疾患 造血幹細胞移植 晩期障害

カット：永井泰子