

8

網膜芽細胞腫：診断・治療の歴史 III

柳澤 隆昭

東京慈恵会医科大学脳神経外科学講座

網膜芽細胞腫は、小児期最も頻度の高い眼部悪性腫瘍である。小児がんの2.5~4%を占め、我が国では年間約80例が新たに診断される。本学会において、I(2020年)では、本疾患の病態解明の過程と、眼底鏡など診断技術の進歩により早期診断が可能となり、眼球摘出により救命可能となった1900年代前半までを展望した。II(2021年)では、放射線治療の導入から、治療の進歩によって治療目標が、救命から眼球・視機能の温存へと変わっていった1990年代までを展望した。今回IIIでは、全身化学療法の導入から、1990年代に眼球温存の治療として放射線治療に代わって、全身化学療法、局所化学療法が導入されて治療が大きく変わってきた現代までの様子を展望する。

化学療法は、1953年C. Kupferがナイトロジェン・マスタードを放射線治療と併用したのが最初とされる。1950年代には、本疾患の病期分類に名前を残すA.B. Reeseらにより、トリエチル・メラニンが放射線増感剤として多用された。その後抗がん剤、シクロフォスファミド、ビンクリスチン、ドキシソルビシン、エトポシド、カルボプラチンが新たに開発され、救命目的の治療に導入されるようになった。網膜芽細胞腫においても診断時に、眼球外に進展あるいは転移している場合があり、救命のため化学療法が、多くは放射線治療と併用して実施され、奏効する抗がん剤の併用治療が見いだされていった。

IIで述べたように、本疾患では、放射線治療の進歩の中で、眼球温存のために眼球を摘出せずに腫瘍の治療を企て放射線治療が採用されるようになり、標準的温存治療となった。しかし、その後、網膜芽細胞腫遺伝子(RB-1)の生殖細胞系列変異(germ-line mutation)をもち、2次癌発症のリスクの高い遺伝性例(hereditary cases)で、放射線治療が、2次癌の発症率を上昇させることが示されるようになった。この他にも治療後の整容的問題、視機能障害など他の放射線治療の障害も問題視されるようになった。このため、1980年代後半より、アメリカのShields夫妻らをはじめとして、欧米で、全身化学療法が放射線治療に代えて眼球温存の初期治療として試みられるようになった。化学療法に対する腫瘍の奏効率は高かったが、進行例など多くの場合は、単独で根治に導くのは困難であった。

わが国では、1989年、金子明博、毛利誠らにより、眼球温存のための放射線治療後の腫瘍残存あるいは再発例に対し、局所化学療法としてメルファランの選択的眼動脈注入法が開発導入された。更にその後、腫瘍が硝子体に播種した播種例の治療として、メルファラン硝子体注入が独自に開発され、温存治療に導入された。いずれもそれまでの温存治療で根治が困難であった例での有効性が示されていった。2000年代にはいって、我が国においても、温存治療の初期治療として全身化学療法が導入され、上記の局所化学療法や他の局所治療と併用して根治と眼球あるいは視機能の温存が図られるようになった。

全身化学療法は、上述の如く、奏効率は高く、腫瘍縮小効果は良好であるが回数を重ねても根治に至らないこと多く、一方、全身化学療法そのものによる二次がん誘導の可能性も問題視されるようになった。このような中で、欧米で、選択的眼動脈注入が注目されるようになり、温存治療の初期治療として採用されることも多くなり、眼球温存治療として世界に広まった。

このような進歩を遂げてきた網膜芽細胞腫の治療であるが、先進国ではまれながら今も認める中枢神経系転移例は大量化学療法と放射線治療の併用などの強力な治療でもなお救命が困難で、一方温存治療も現在の治療では進行例の温存には限界がある。このような中で、他の腫瘍と同様に分子標的治療や免疫治療など新たな治療がなお模索されている。