

告示	番号	40	悪性新生物
	疾病名	網膜芽細胞腫	

網膜芽細胞腫

もうまくがさいぼうしゅ

概要・定義

網膜芽細胞腫は、胎児性神経網膜由来の悪性腫瘍である。

腫瘍が片眼のみに発症する片側性 (unilateral) と両眼に発症する両眼性 (bilateral) がある。

眼球に腫瘍を単数認める単巢性(unifocal)、多数同時に認める多巢性 (multifocal)の場合がある。

遺伝子異常の様式により、遺伝性(hereditary)、非遺伝性 (non-hereditary)に分類される。

網膜芽細胞腫は、13 番染色体の長腕のバンド 14(13q14)に存在する網膜芽細胞腫遺伝子(*RBI* 遺伝子)の異常により生じることが明らかにされている。*RBI* 遺伝子は、がん抑制遺伝子の概念を確立した遺伝子であり、細胞周期の制御をはじめ、細胞の分裂増殖に重要な役割を担っている。2 対の遺伝子の双方に異常がおこり、その機能が欠失して発症にいたる (Knudson の 2 ヒット説)。

遺伝性例では、*RBI* 遺伝子異常が、受精時に胚細胞レベルでおこっており (germ line mutation 生殖細胞系列変異)、全身のあらゆる細胞に遺伝子異常をもち、後に二次がんを発症するリスクが高い。

非遺伝性例では、受精後に体細胞レベルで遺伝子異常をおこし (somatic mutation 体細胞変異) 発症にいたると考えられ、二次がんの発症は一般人と変わらない。

症状

腫瘍が小さいうちは、症状を認めず、腫瘍がある程度大きくなってから発症することが多い。

我が国の網膜芽細胞腫全国統計によれば、初発症状の頻度は、白色瞳孔 60%、斜視 13%、結膜充血 5%、視力低下 2%、眼瞼腫脹 1%、眼球突出 0.5%の順となっており、白色瞳孔、斜視が多い。

治療

治療の目標は第 1 に救命であるが、腫瘍が眼球内にとどまる場合には、視機能や眼球を温存することが第 2 の目標とされる。今日では、疾患そのものより二次発症の有無が生命予後を左右するため、特に遺伝性例では、二次がんリスクを高めるような診断法や治療法をできるだけ用いないようにする配慮が必要である。

1. 眼球内腫瘍の治療

1) 眼球摘出と術後化学療法： 国際分類E群に分類されるような、進行病変の場合には、温存治療によっても有効な視機能が期待できないことが多く、眼球外進展の可能性も否定できないことから、眼球摘出が第一選択とされる。

眼球摘出後に、病理組織学的検査により、腫瘍の浸潤程度を評価し、術後化学療法の必要性を判断する。

摘出眼球の強膜外浸潤、視神経断端の腫瘍細胞陽性所見は、術後化学療法の適応とされる。

他に、篩状板を超えた視神経浸潤、高度の脈絡膜浸潤、前房浸潤も適応があるとされ治療が行なわれることが多かったが、不要とする報告もあり議論が多い。

術後療法の必要性に関して国際的なコンセンサスを形成する努力が行なわれ、病理組織評価のガイドラインが発表され、さらに術後療法の適応についての検討が続けられている。

2) 眼球温存治療： 温存治療は、視機能と眼球を温存しながら救命し、高い Quality of Life(QOL)を達成しようとする治療である。治療の成否は、腫瘍の進展度に左右される。

近年の報告では、温存治療例と眼球摘出例の生存率に差がないことが示されているが、治療中や治療後の眼球外進展と転移の危険性は皆無で

はなく、患者・家族がそのメリット、デメリットを十分理解し、インフォームド・コンセントを得たうえで実施する必要がある。

温存治療の標準的治療であった放射線治療（外照射）は、有効な治療法であるが、遺伝性例では治療によって二次がんリスクが上昇すること、白内障などの眼科的合併症、眼窩骨の発達障害による顔貌の問題などから、今日では他の治療法では目標を達成しがたいときに用いられる。

全身化学療法は、放射線治療に代わる初期治療として導入され、用いられるようになったが、単独では治癒にいたることが少なく、放射線治療を用いずに温存を達成するため、様々な局所療法が導入され併用されてきた。

局所療法にはレーザー治療、温熱療法、冷凍凝固治療、小線源治療があり、小腫瘍に対しては初期治療として用いられることもあるが、多くは化学療法と併用して用いられる。

抗がん剤メルファランを眼動脈に注入する局所化学療法は、放射線治療抵抗例の治療として我が国で開発され、温存率を向上させた治療である。

治療法の変遷とともに、化学療法後の局所治療として用いられる。全身化学療法や、上記の局所療法では制御が困難な硝子体播種にたいする治療として抗がん剤の硝子体注入があり、近年用いられ、温存率を向上

させている。欧米では全身化学療法を用いずに、局所化学療法と局所治療によって温存を達成する試みがはじまっている。

2. 眼球外腫瘍の治療

眼球外に腫瘍を見て認めた場合には、診断後、遠隔転移の有無を評価した後、腫瘍を摘出し、放射線治療・化学療法を併用して治療される場合が多い。

特に遠隔転移を認める場合には、通常の化学療法では制御が困難で、大量化学療法と放射線治療が併用される場合が多い。これらの治療の強化に関わらず、中枢神経系転移を認める場合は、救命が困難である。

3. 三側性網膜芽細胞腫

三側性網膜芽細胞腫は、遺伝性例に発症する脳腫瘍で、正中線上に生じ、松果体部に最も多い。

殆どが診断後9カ月以内に播種を起し死亡する。

造血幹細胞移植を併用した大量化学療法が導入され、救命例が報告されるようになった。

早期発見例に救命の可能性が高いため、放射線被爆の問題と検出感度から、MRI検査による高リスク患者のスクリーニングが薦められる。

4. 二次がん

遺伝性例では、頻度順に頭蓋骨・長管骨の骨原性肉腫、松果体腫瘍（三側性網膜芽細胞腫）、皮膚黒色腫（メラノーマ）、脳腫瘍など2次がんを発症するリスクが高い。放射線治療によりその発症リスクが上昇する。難治性の疾患が多く、2次がんの発症の有無とその治療の成否が遺伝性例の生命予後を左右する。

治療には、強力な化学療法、放射線治療を必要とすることが多く、治癒した場合、治療によりさらに3次がんが誘発され発症する可能性がある。

抜粋元：http://www.shouman.jp/details/1_5_29.html