

もうまくがさいぼうしゅ

小児の網膜芽細胞腫

受診から診断、治療、長期フォローアップへの流れ



患者さんをご家族の明日のために

目次

■ 網膜芽細胞腫〈小児〉について

- | | | | |
|-------------------|---|---------------------|----|
| 1. 網膜と眼について | 2 | 3. 眼球温存治療 | 9 |
| 2. 網膜芽細胞腫とは | 3 | 4. 局所治療（局所療法） | 9 |
| 3. 症状 | 3 | 5. 薬物療法（化学療法） | 10 |
| 4. 発生要因 | 4 | 6. 放射線治療 | 11 |
| | | 7. 緩和ケア／支持療法 | 12 |
| | | 8. 再発した場合の治療 | 12 |

■ 検査

1. 前眼部・眼底検査
2. 画像診断
3. 病理検査

■ 治療

1. 病期と治療の選択
2. 手術（外科治療）

■ 療養

1. 入院治療中の療養
2. 日常生活について
3. 経過観察
4. 晩期合併症／長期フォローアップ

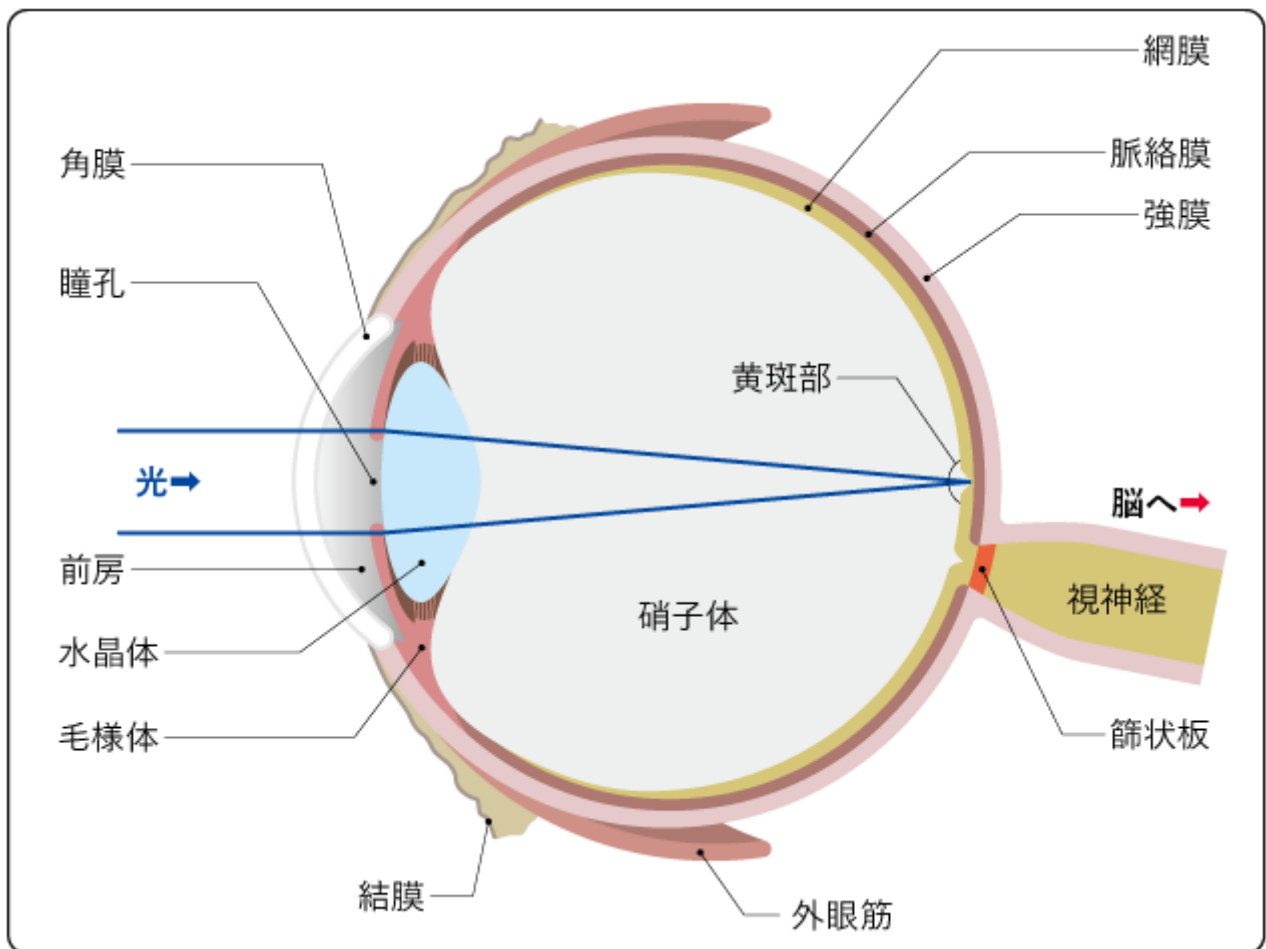
■ 網膜芽細胞腫 〈小児〉 について

1. 網膜と眼について

網膜は眼球の内面を覆う薄い膜状の組織であり、カメラに例えるとフィルムのような役割を果たしています。

角膜を通過して瞳孔から入った光は、^{どうこう} 水晶体により屈折した後、網膜に映し出されます。網膜で感じ取った光の刺激が視神経を通過して脳に伝わり、「見える」と認識されます。

図 1. 眼の構造と物が見えるしくみ



■ 網膜芽細胞腫 〈小児〉 について

2. 網膜芽細胞腫とは

網膜芽細胞腫は網膜に発生する悪性腫瘍です。乳幼児に多く、出生児 17,000 人につき 1 人の割合で発症します。

黒目の中心である瞳孔に入った光が腫瘍で反射して猫の目のように白く輝いて見える症状（白色瞳孔あるいは猫目現象と呼ばれます）に家族が気付いて受診する 경우가多く、95%が 5 歳までに診断されます。

早く治療が行われれば生命に関わることは少なく、治すことができます。発症は片方の眼球だけ（片眼性^{へんがんせい}）と両眼（両眼性^{りょうがんせい}）の場合があり、割合は 2 : 1 です。

3. 症状

乳幼児は見え方の異常などの症状を上手く伝えることができません。そのため、腫瘍が大きくなってから、白色瞳孔などの症状で周りの人に発見されることが多くなります。

また、網膜の中心部（黄斑部^{おうはんぶ}）に腫瘍がある場合は、視力不良が原因で両眼の視線を目標に向かって合わせられない斜視^{しゃし}になったり、意志とは無関係に眼球がけいれんしたように動いたり揺れたりする眼振^{がんしん}の症状が出て発見されることがあります。

腫瘍が顕著に大きくなった場合では、眼圧が上昇して充血、眼部腫脹（眼部の腫れ）、眼痛、時に痛みによる哺乳不良^{ほにゅう}や嘔吐^{おうと}の症状から発見されることもあります。

学童期（小学生）になると、乳幼児と同様に白色瞳孔や斜視で発見されることが多いですが、子ども自身が視力不良に気付いて発見されることもあります。

■ 網膜芽細胞腫 〈小児〉 について

4. 発生要因

網膜芽細胞腫は、がん抑制遺伝子の 1 つである *RB1* 遺伝子の変異と関連していることが分かっています。網膜の細胞で *RB1* 遺伝子が傷ついて腫瘍が発生したときは、必ず片眼性であり遺伝することはありません。

体のすべての細胞に *RB1* 遺伝子の変異がある場合は、この遺伝子の変異が子に引き継がれて網膜芽細胞腫を発症することがあります。両眼性の場合と片眼性の 15%が遺伝性をもっています。また *RB1* 遺伝子の変異は、骨肉腫など別の悪性腫瘍を引き起こすことがあります。



■ 検査

網膜芽細胞腫の診断は眼底検査を基本とし、必要に応じて画像診断を組み合わせて行います。初期の治療方針については、生検せいけんによる組織診断を行わずに臨床診断に基づいて決定します。また、全身の状態を把握するための診察も行います。検査に対する恐怖心を和らげたり、動きを制限したりするために、薬や麻酔を使用して眠った状態で検査をすることがあります。

1. 前眼部・眼底検査

点眼薬で瞳孔を開いた状態にして、網膜の状態と、硝子体しょうすたいや前房ぜんぼうに腫瘍が広がっていないかどうかを調べます。拡大して観察するため、1mm程度の小さな腫瘍も発見することができます。また、あわせて網膜剥離もうまくはくりや緑内障りよくないしょうなど随伴ずいはん症状しょうじょう（何らかの症状に伴って起こる症状）の有無を確認することが治療法の決定に重要です。

2. 画像診断

1) 超音波（エコー）検査

閉じたまぶたの上に測定用のプローブたんしょくし（探触子）を当てることで、眼球の状態を詳しく知ることができます。腫瘍の大きさや位置に加え、網膜芽細胞腫の特徴である腫瘍内部の石灰化を確認することもできます。超音波検査は放射線被曝の危険がなく、角膜混濁かくまくこんだくなどで眼底検査が十分できない場合にも有用です。

2) 頭部の CT 検査、MRI 検査

CT 検査は X 線を、MRI 検査は磁気を用いて、腫瘍の性質や広がりを調べることができる検査です。CT 検査は眼球内の腫瘍の石灰化を鮮明に写し出すことができ、診断に有用ですが、被曝を伴うため、可能であれば MRI 検査が優先されます。

MRI 検査は腫瘍の広がりをより鮮明に確認することができ、頭蓋内浸潤ずがないしんじゆんや、両眼性網膜芽細胞腫の約 3% で脳腫瘍を併発する三側性網膜芽細胞腫さんそくせいの検出に有用です。

■ 検査

3) 全身検査

一般的ながんでは、治療前に全身への転移があるかどうかを確認するために、薬を投与してがん細胞に目印を付け、PET 検査やシンチグラフィ検査（微量な放射線を出す物質を含んだ薬を静脈から注射して、その分布を調べる検査）、全身CT 検査などを行います。これらの検査は放射線を用いるため、低い確率ですが、放射線によって別の悪性腫瘍（二次がん）を発症する危険性があります。特に、両眼性など遺伝性の網膜芽細胞腫の場合は、健康な人と比較して二次がんを生じやすいことが分かっています。

一方で、網膜芽細胞腫は腫瘍が眼球内にとどまっている場合は転移を生じることとは非常にまれです。そのため、腫瘍が眼球外に広がっていないと判断される場合は被曝を伴う検査は最小限にとどめます。

腫瘍が眼球外へ広がっていることが疑われる場合は、被曝のリスク以上の必要性が生じるため、これらの検査とともに、^{こつずい}骨髄検査、^{のうせきずいえき}脳脊髄液検査なども組み合わせで行います。

3. 病理検査

眼球を摘出した場合は病理検査を行います。腫瘍は小型で丸い形をした細胞からなり、神経や網膜の細胞と似た性質を持っています。組織型としては一定の配列を示さない未分化型と、ロゼット様（細胞が放射状に配列）の構造を示す分化型に分けられますが、多くは混在しています。また、血流の不足などにより細胞が死に至る腫瘍壊死を伴うことが多く、壊死部分に石灰化を生じることが特徴的です。

病理検査でさらに重要なのは浸潤の範囲です。^{みやくらくまく}脈絡膜や毛様体など豊富な血管をもつ組織に浸潤している場合には、血行性転移、^{しじょうばん}篩状板を超えて視神経へ浸潤している場合には、中枢神経浸潤（転移）の危険因子と考えられます。

■ 治療

1. 病期と治療の選択

1) 病期（ステージ）

網膜芽細胞腫では眼球を残すかどうかの基準として、現在は眼球内網膜芽細胞腫の国際分類が広く使われています（表1）。国際分類A群の腫瘍は眼球を温存できる可能性が最も高く、国際分類E群では最も低くなります。

表 1. 眼球内網膜芽細胞腫の国際分類（概略）

A	3mm 以下の網膜腫瘍
B	3mm 以上、黄斑部、視神経近傍の網膜腫瘍
C	限局性播種*（硝子体・網膜下）
D	びまん性**播種（硝子体・網膜下）
E	摘出を要する進行例

*^{はしゅ}播種：腫瘍から腫瘍細胞が崩れて散らばった状態

**びまん性：腫瘍が広範囲に広がっている状態

Murphree AL. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. Ophthalmol Clin North Am. 2005; 18(1): 41-53. より作成

2) 治療の選択

(1) 転移や眼球外への広がりが見られる場合

可能な限り腫瘍を切除します。術後は全身に対する抗がん剤治療（化学療法）や腫瘍のあった部位に放射線治療を行います。転移の場合には大量化学療法と呼ばれる強い全身治療が必要です。

(2) 腫瘍が眼球内にとどまっている場合

眼底検査や画像診断で、腫瘍が眼球の外へ広がっていないと判断される場合は、眼球をなるべく^{てきしゅつ}摘出しないで、可能な限り残す方針で治療するという考え方が最近では多くなっています。眼球を摘出することによる治療効果や、眼球を残せる可能性について、担当医とよく相談しましょう。

■ 治療

(3) 眼球を温存するか、摘出するかの判断

腫瘍の大きさや場所により視力への影響は異なるため、眼球が残せても良好な視力が保てるとは限りません。また、眼球を残すことで、見た目は義眼よりも良くなる可能性があります。考慮すべき問題もあります。

例えば、再発や転移の可能性、抗がん剤による副作用の可能性が残ります。眼球を残すために全身麻酔による治療の回数が増えると、体への負担が大きくなります。また、眼球を残す治療によって眼球が小さくなったり、斜視や白内障などが起こり、外見的にも目立つようになることがあります。特に放射線治療を行った場合は目の周りの骨の成長が悪くなり、くぼんでしまうことがあります。

腫瘍が片眼だけにある場合と、両眼にある場合では治療の判断が異なります。期待される視機能や合併症の可能性なども考えて、担当医とよく相談し、治療方針を決めることが大切です。

2. 手術（外科治療）

視力の温存が期待できない場合や緑内障などを合併している国際分類 E 群の場合は、眼球摘出が行われます。摘出した眼球の病理検査で眼球外にも腫瘍が広がっている可能性がある場合には、転移のリスクを減らすために抗がん剤治療を行います。

手術治療では、腫瘍を眼球ごと摘出します。眼球内の腫瘍だけを切除することは、転移のリスクが高いため行いません。そのため、網膜芽細胞腫では、腫瘍切除が眼球摘出と同等の意味になります。手術は全身麻酔をして行われ、1時間程度で終わります。手術後は、まぶたの腫れや皮下出血が見られる場合がありますが、1～2週間で治まります。手術直後に有窓義眼ゆうそうぎがんと呼ばれる透明なプラスチック製の義眼を入れておき、結膜嚢（袋状になっている結膜）の形成を助けます。術後2～4週間で角膜が描かれている仮義眼を装用します。その後、義眼を調整し、本義眼をつくることになります。

■ 治療

3. 眼球温存治療

視力の温存が期待できる場合は眼球を残す方法で、腫瘍の治療を行います。後述する抗がん剤治療と局所治療を組み合わせますが、標準治療はまだ確立されていないのが現状です。

治療の効果は眼底検査で判断します。画像診断では小さな腫瘍を発見することはできないため、腫瘍の残存と癒痕化^{はんこん}した組織（傷あと）の区別は困難です。

4. 局所治療（局所療法）

温めたり凍らせたりすることで、腫瘍を破壊します。

1) レーザー照射（温熱療法）

比較的小さな腫瘍に対してはレーザー単独で、大きな腫瘍に対しては化学療法と併用して行います。

2) 冷凍凝固

-80℃に冷却した専用の器具を眼球の壁に当て、腫瘍を凍らせて破壊します。網膜の周辺部（眼球の前方）にある比較的小さな腫瘍に対して行います。術後に結膜の充血や腫れが見られます。

■ 治療

5. 薬物療法（化学療法）

薬物療法の1つとして、抗がん剤を用いて腫瘍を小さくします。

1) 全身化学療法

局所治療（局所療法）だけでは治癒が難しい大きな腫瘍（国際分類 B～D 群）に対して、最初に全身化学療法を行います。この治療により、眼球内の腫瘍は小さくなりますが、この治療だけで眼球の腫瘍を治癒させることは難しいため、引き続き局所治療を追加します。

抗がん剤は腫瘍だけでなく正常な細胞にも影響を及ぼすため、毛が抜けたり、吐き気がしたり、白血球や血小板が減ったりするなどの副作用が生じます。

2) 局所化学療法（眼だけの治療）

局所化学療法は、全身化学療法のあとに残っている腫瘍や、再発した眼内腫瘍に対して行います。投与方法は2種類あります。いずれも世界中で行われている治療ですが、標準治療と呼べるものではなく、研究的な治療法の位置づけで、現在は効果を評価している段階です。

(1) 選択的^{がんとみやく}眼動脈注入

眼球に流れる眼動脈にカテーテルを挿入して抗がん剤を少量注入する方法です。眼球には十分な抗がん剤が流れ、全身にはごくわずかな抗がん剤しか流れないため、全身の副作用を避けることができます。

(2) 硝子体注入

硝子体に腫瘍が播種している場合に、硝子体へ直接薬剤を注入する方法です。硝子体注入は、他の眼科疾患でもよく行われます。

■ 治療

6. 放射線治療

X線などの放射線によって腫瘍を破壊する治療です。

1) 外照射治療

1990年代までは治療の第一選択でした。20～25回に分割して毎日照射する治療で、主に顔の側方からX線を当てます。この治療により約60%の症例で腫瘍が消失し、治療効果の期待できる治療法ですが、眼部の骨の成長障害による変形や、放射線によって別の腫瘍を生じる二次がんの問題、また、^{かすいたい}下垂体（頭蓋骨の中で脳の下に存在し、さまざまなホルモンの働きをコントロールしている部位）に放射線が当たることで全身の成長が悪くなる危険性があることなどが明らかとなり、現在ではほとんど行われていません。

2016年から、小児がんに対する陽子線治療が保険適用になりました。陽子線は眼球以外の組織が被曝する範囲を狭くできるため、放射線障害を低減することが期待されています。

ただし、乳幼児の場合は鎮静が必要になるため、治療が可能な施設は限られます。また実際の治療効果と副作用については今後の評価が必要となります。治療を行う場合は担当医とよく相談することが大切です。

2) 小線源治療（内照射）

放射線を発生する金属（ルテニウム）の板を眼球の外から腫瘍部に固定して、一定時間、腫瘍部に集中して放射線を当てる治療です。周辺の組織への放射線の影響を低減することができます。手術後は物が二重に見えること（^{ふくし}複視）があります。この治療は鉛で覆われた特殊な病室が必要で、限られた施設だけで行われています。

■ 治療

7. 緩和ケア／支持療法

がんになると、体や治療のことだけではなく、学校のことや、将来への不安などのつらさも経験するといわれています。

緩和ケアは、がんに伴う心と体、社会的なつらさを和らげます。がんと診断されたときから始まり、がんの治療とともに、つらさを感じるときにはいつでも受けることができます。

支持療法とは、がんそのものによる症状やがんの治療に伴う副作用・合併症・後遺症を軽くするための予防、治療およびケアのことを指します。

治療後の視力は、腫瘍の状態、治療のダメージにより異なります。ロービジョンケア（視覚障害によって日常生活および社会生活を不自由に感じている方への支援）や視覚支援教育などを、年齢に応じて行うことが大切です。

脳転移を生じた場合には、積極的な治療を行っても治癒は非常に難しくなり、緩和ケア／支持療法が必要になることがあります。

本人にしか分からないつらさもありますが、幼い子どもの場合、自分で症状を表現することが難しいこともあります。そのため、周りの人が本人の様子をよく観察したり、声に耳を傾けたりすることが大切です。気になることがあれば積極的に医療者へ伝えましょう。

8. 再発した場合の治療

再発とは、治療の効果により腫瘍がなくなった後、再び腫瘍があらわれることをいいます。

眼球温存治療後の再発という場合は、もともと腫瘍のあった場所に残っていた腫瘍細胞が再び見える大きさになってきたことであり、眼球に対する治療を追加します。

眼球摘出後の眼部への再発や、遠隔転移を生じた場合は、前述した手術、化学療法、放射線治療を組み合わせた治療を行います。

■療養

1. 入院治療中の療養

子どもにとっての入院生活は、検査や治療に向き合う療養生活に加え、発達を促すための遊びや学びの場でもあります。医師、看護師、保育士、療養支援の専門職（チャイルド・ライフ・スペシャリスト（CLS）、ホスピタル・プレイ・スペシャリスト（HPS）、子ども療養支援士など）、薬剤師、管理栄養士、理学療法士やソーシャルワーカー、各専門チーム、院内学級の教員などが連携し、多方面から患者とご家族を支援していきます。

また、きょうだいがいる場合には、保護者が患者に付き添う時間がどうしても多くなるため、きょうだいの精神的なサポートも重要になります。

入院中のさまざまな不安が軽減できるよう、抱え込まずに、多方面と効果的にコミュニケーションを取ることが大切です。

網膜芽細胞腫の入院治療は短期間の治療を繰り返すことが多くなります。全身麻酔を必要とするため、一般的な体調管理に加えて、ご家族の理解と協力が欠かせません。

医療費のことも含めさまざまな支援制度が整っています。「どこに相談したらいいのか分からない」というときには、まずは「がん相談支援センター」に相談することから始めましょう。また、各医療機関の相談窓口、ソーシャルワーカー、各自治体の相談窓口に見つけてみることもできます。

■療養

2. 日常生活について

退院して間もなくは、入院生活と治療の影響により体力や筋力が低下している
ので、あせらずゆっくりと日常生活に慣れていくことが大切です。

また、経過観察中は感染を防御する力が十分には回復していないこともあるため、
感染予防に努めましょう。全身化学療法を受けた場合は、治療後しばらくの間、
予防接種が受けられません。近くでみずぼうそうや、はしかなどの特別な感染症が
流行した場合は、対応について担当医にご相談ください。

食欲が低下して食事内容が偏る場合がありますので、栄養のバランスを考慮した
食事を心がけるようにしましょう。

就園・就学や復学については、子どもの状態や受け入れ側の態勢によって状況
が異なります。担当医やソーシャルワーカーと、時期や今後のスケジュール、さら
に、活用できる社会的サポートについてよく話し合いながら進めていくことが
大切です。

学校生活では子どもの様子を見ながら、担任の先生や養護教諭などと相談し、
できることから徐々に慣らしていきましょう。

少なくとも片眼の視力が保たれている場合には、特別な対応は必要ありません。
良い方の目の視力が0.3以上ある場合には、普通学校への通学が可能です。自治
体によっては特別学級や、補助教員の手配などを検討することがあります。また、
必要に応じて適切なロービジョン機器を使うこともありますので、教育委員会や
学校と事前によく相談することが大切です。良い方の目の視力が0.3未満の場合
は特別視覚支援学校（盲学校）への入学が選択肢に入ってきます。

日常生活を送る上での特別な注意はありません。紫外線による健康影響が懸念
される過度の日焼けや疲れが残る強度の運動は避ける必要がありますが、できる
だけ普段の生活リズムに沿った日常生活を送りましょう。

■療養

3. 経過観察

眼球が温存できた場合は、眼球の中で再発していないかどうか、別に新しい腫瘍が生じていないかなど、治療後の眼球の状態を確認することが必要となります。

眼球を摘出した場合は、義眼の具合や^{がんか}眼窩内で再発していないかなどを確認します。

診察の間隔は治療内容や眼の状態によって変わりますが、治療後半年は月 1 回、その後は 2 カ月ごとと少しずつ間隔をのばしていきます。必要があれば血液検査や頭部 MRI 検査を行います。

4. 晩期合併症／長期フォローアップ

晩期合併症には、眼球に生じるものと、全身に生じるものがあります。

眼球の晩期合併症は、白内障、角膜障害、網膜障害、眼球萎縮などがあります。また視力不良の場合は斜視が生じやすくなります。眼球の合併症については腫瘍の経過観察とともに眼科診察を行い、必要に応じて治療を行います。

全身の晩期合併症は、成長や発達への影響、生殖機能への影響、臓器機能への影響、二次がんなどがあります。多くの合併症は全身化学療法に伴うものであり、成長に応じて小児科で評価されます。

二次がんは、遺伝性の場合に生じることが多く、治療後数年以上経過してから生じます。肉腫（筋肉、骨、神経などから発生する悪性腫瘍）の頻度が高く、早期発見のために有効な検査がないため、症状に応じて適切な検査を行うことが重要となります。

最近では、小児がん共通の長期フォローアップの重要性が指摘されており、眼以外の症状については他の腫瘍と同様のフォローアップを行うことが望ましいと考えられるようになってきました。

■療養

晩期合併症に適切に対処するためには、長期にわたる定期的な診察と検査による長期間のフォローアップが必要となります。また、治療の記録（薬物療法で使用した薬剤の名前や量、放射線治療の部位や量など）を残していくことも重要です。転居や結婚などにより生活環境や通院する医療機関が変わったときにも継続していきましょう。

晩期合併症の1つである妊よう性（妊娠するための力）の低下については、近年、卵子や精子、受精卵を凍結保存する「妊よう性温存治療」という選択肢も加わってきました。妊よう性温存治療ができるかどうかについて、治療開始前に担当医に相談してみましょう。

子どもは治療後も成長を続けていくため、発達段階に応じた、幅広いフォローアップケアが重要です。治療後は一人一人の患者に合わせて、いつ・どこで・どのようにフォローアップケアを行うかといった、長期フォローアップの方針を決めていきます。

治療部位以外でも体のことについて気になることがあれば、担当医に相談しましょう。



● 「小児の網膜芽細胞腫」参考文献

- 1) 日本小児血液・がん学会編. 小児がん診療ガイドライン 2016年版. 2016年, 金原出版.
- 2) 日本小児血液・がん学会編. 小児血液・腫瘍学 改訂第2版. 2022年, 診断と治療社.
- 3) JCCG 長期フォローアップ委員会長期フォローアップガイドライン作成ワーキンググループ編. 小児がん治療後の長期フォローアップガイド. 2021年, クリニコ出版.
- 4) PDQ[®] Pediatric Treatment Editorial Board. Retinoblastoma Treatment (PDQ[®]) Health Professional Version; 2022 (閲覧日 2022年8月17日)
<https://www.cancer.gov/types/retinoblastoma/hp/retinoblastoma-treatment-pdq>
- 5) Blaney SM, et al. Pizzo and Poplack's. Pediatric Oncology. 8th ed. 2020, Wolters Kluwer.
- 6) Murphree AL. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. Ophthalmol Clin North Am. 2005; 18(1): 41-53.

本冊子の作成にご協力いただきました方々のお名前は、「がん情報サービス」の作成協力者（団体・個人）に掲載しております。また、お名前の掲載はしていませんが、その他にも多くの方々にご協力をいただきました。



2022年9月作成 (191E-202209-1)

ISBN 978-4-910764-17-7