

網膜芽細胞腫全国登録(2001 年度調査)

分担研究者 東 範行 国立成育医療センター眼科医長
網膜芽細胞腫全国登録委員会

研究要旨：2001 年度の網膜芽細胞腫登録を行った。新規登録は 85 例 113 眼で、発生率はほぼ同等であった。白色瞳孔あるいは猫眼となり進行した段階で発見されるものが多く、早期発見は稀であった。治療は、進行例では眼球摘出を行うが、保存治療では化学療法が広く行われるようになってきている。

A. 研究目的

網膜芽細胞腫全国登録委員会は 1975 年に「がんの子どもを守る会」の後援により設立された。毎年全国の大学病院、国公立・私立病院(206 施設)に患者の有無を問い合わせ、登録票記載を依頼し、症例は発見した年ごとに番号をつけて登録される。現在までに 2500 余例が登録されている。今回は 2001 年度の登録調査を行った。

B. 研究方法

2001 年度登録症例について登録施設に追跡調査票を送付し、これを回収して調査を行った。

C. 研究結果

新規登録は 85 例 113 眼であった。うち 2001 年に初回治療を行ったものは 83 例で、他に 1993 年度 1 例、2000 年度 1 例であった。片眼性が 57 例、両眼性は 28 例であった。

腫瘍の進行度は、Reese 分類において Group Ia)3 眼(2%)、Ib) 4 眼(3%)、Group IIa)16 眼(14%)、IIb) 5 眼(4%)、Group IIIa)5 眼(4%)、IIIb)6 眼(5%)、Group IVa)3 眼(2%)、IVb)2 眼(1.5%)、Group Va)16 眼(14%)、Vb) 45 眼(40%)、Va)- Vb)3 眼(2%)、不明/記載なし 5 眼(4%)であった。

治療は、眼球摘出 51 眼(44%)、後療法 13 眼(11%)、保存療法 53 眼(45%)であった。保存療法/後療法の内訳は、総数 129 眼中、光凝固 34 眼(26%)、冷凍凝固 4 眼(3%)、放射線療法 29 眼(22%)、化学療法 58 眼(45%)、温熱療法 4 眼(3%)であった。放射線療法を行ったのは 29 眼で、外照射 25 眼(43%)、小線源 4 眼(21%)であった。化学療法は 58 眼に行い、静脈注射 11 眼(19%)、眼動脈注入 26 眼(45%)、

硝子体内注入 21 眼(36%)であった。保存療法後の追加治療は 8 眼に行われ、眼球摘出 4 眼(50%)、眼窩内容除去 1 眼(13%)、その他 3 眼(37%)であった。

D. 考察

網膜芽細胞腫の発症率は出生当たりの 1:16,000-20,000 であり、わが国では出生率の低下にもなっており、やや登録症例が減少しているものの、ほぼ 70-90 例/年を推移している。今回の結果もほぼ同等であった。

腫瘍の進行度はさまざまであるが、すでに Reese 分類 Group V に至っているものが 61 眼(54%)と過半数を占めていた。これは、3 歳健診まで眼科の健診が行われておらず、腫瘍の発見は白色瞳孔や猫眼などかなり進行した兆候に家族が気づいてから受診するためと考えられる。したがって、治療も 51 眼(44%)に眼球摘出を行わざるをえなくなっている。本疾患は腫瘍が小さければ保存療法による予後は良いので、発生率は少ないとはいえ早期発見を目指した乳幼児期の適切なスクリーニング検査が望まれる。

保存療法の特徴としては、従来の放射線療法に加えて化学療法の占める割合が増加してきたことが挙げられる。3 剤併用療法による治療は、まだ放射線治療に取って代わるものではないが、放射線治療による骨変形が顕著である 1 歳前ではことに有用である。今後、登録事業と追跡調査によって、これら保存療法の長期予後も明らかになると期待される。

E. 結論

2001年度の網膜芽細胞腫登録結果は、新規登録85例113眼であった。進行した段階で発見されるものが多く、治療は、進行例では眼球摘出を行わざるを得なかった。しかし、保存治療も半数に行われ、放射線療法に加えて化学療法が広く行われるようになってきている。

F. 健康危険情報

該当する危険は無し

G. 研究発表

1. 論文発表

Azuma N, Yamaguchi Y, Handa H, Tadokoro K, Asaka A, Yamada M. Mutations of the *PAX6* gene detected in patients with a variety of optic nerve malformations. *Am J Hum Genet* 2003; in press.

Azuma N, Hida T, Kohsaka S, Akiya S, Uemura Y. Glial overgrowth from the optic nerve head in fetuses of 16 weeks gestation. *Arch Ophthalmol* 2003; in press.

Kamata Y, Tanabe A, Kanaji A, Kosuga M, Fukuhara Y, Li X-K, Suzuki S, Yamada M, Azuma N, Okuyama T. Long-term normalization in the central nervous system, ocular manifestations, and skeletal deformities by a single systemic adenovirus injection into neonatal mice with mucopolysaccharidosis. *Gene Therapy* 2002; in press.

Kamata Y, Okuyama T, Kosuga K, O'hira A, Kanaji A, Sasaki K, Yamada M, Azuma N. Adenovirus-mediated gene therapy for corneal clouding in mice with mucopolysaccharidosis type VII. *Mol Ther* 4:307-312, 2001.

Kawase E, Azuma N. A case of atypical WAGR syndrome with anterior segment anomaly and microphthalmos. *Arch Ophthalmol* 119: 1855-1856, 2001.

Nishina S, Azuma N. Severe macular pucker after infantile retinal detachment surgery. *Br J Ophthalmol* 86:354-355, 2002.

Sano Y, Yamada J, Ishino Y, Adachi W, Kawasaki S, Suzuki T, Kinoshita S, Okuyama T, Azuma N. Non-cleavable mutant Fas ligand transfection of donor cornea abrogates ocular immune privilege. *Exp Eye Res* 75:475-83, 2002

Ayaki M, Ohoguro N, Azuma N, Majima Y, Yata K, Ibaraki N, Singh DP, Ko V, Shinohara T. Detection of cytotoxic anti-LEDGF autoantibodies in atopic dermatitis. *Autoimmunity* 35:319-27, 2002

Mashima Y, Suzuki Y, Sergeev Y, Ohtake Y, Tanino T, Kimura I, Miyata H, Aihara M, Tanihara H, Inatani M, Azuma N, Iwata T, Araie M. Novel cytochrome P4501B1 (CYP1B1) gene mutations in Japanese patients with primary congenital glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42:2211-2216, 2001

仁科幸子・新井千賀子・越後貫滋子・赤池祥子・富田 香・守田好江・千田耕基・東 範行. 乳幼児のロービジョンケアの現状と問題点－医療機関と教育機関の共同ケアによる成果. *眼臨医* 96:37-61, 2002.

仁科幸子・越後貫滋子・赤池祥子・三井田千春・東 範行・富田 香. 視覚障害児に対する遮光レンズ選定のためのコントラストグレアテストの利用. *眼臨医* 96:395-399, 2002

東 範行. 分子生物学による疾患の解明－眼形態形成遺伝子とその変異－. *眼科* 44:813-821, 2002.

東 範行. 先天白内障の問題点. *日眼会誌* 106:263-264, 2002.

東 範行. 検眼鏡による視神経乳頭のみかた. *眼科診療プラクティス* 5:2-11, 2002.

東 範行. 機能弱視. *薬の知識* 53:2-4, 2002.

東 範行. 国立成育医療センター. *日本の眼科* 73:879-890, 2002.

- 東 範行. 見下すことによって距離を判断する. 日本の眼科 73:225-226, 2002.
- 東 範行. 骨髄由来の網膜血管新生. 日本の眼科 73:995-996, 2002.
- 東 範行. 分子生物学による疾患の解明. 日眼会誌増刷「20世紀における眼科学の総括」 259-262, 2002.
2. 学会発表
- 東 範行. ワークショップ 視覚進化と高等動物の視覚. 日本分子生物学会 2001年12月(横浜)
- 川瀬英理子・山田正夫・東 範行. Pax6 と Pax2 の相互作用. 日本分子生物学会 2001年12月(横浜)
- 東 範行. 小児の視覚. 東京都眼科医会 2001年12月(東京)
- 東 範行. 小児の視覚障害とその管理. 神奈川県眼科医会 2002年2月(横浜)
- 東 範行. 眼の形態形成遺伝子とその変異. 感覚器障害研究講演会 2002年2月(東京)
- 東 範行. 眼の形態形成遺伝子. 宮崎眼科医会 2002年2月(宮崎)
- 東 範行. シンポジウム「20世紀の総括」分子生物学による疾患の解明. 日本眼科学会 2002年5月(仙台)
- 東 範行. 講習会 小児眼科の診療「後眼部疾患」. 日本小児眼科学会 2002年4月(豊橋)
- 川瀬英理子・山田正夫・東 範行. Pax6 と Pax2 の相互作用. 日本小児眼科学会 2002年4月(豊橋)
- 仁科幸子・東 範行・宮内 潤・金子 剛. 眼
- 險に再発を繰り返した若年性黄色肉芽腫の1例. 日本小児眼科学会 2002年4月(豊橋)
- Kamata Y, Tanabe A, Kanaji A, Kosuga M, Fukuhara Y, Li X-K, Suzuki S, Yamada M, Azuma N, Okuyana T. Long-term normalization in the central nervous system, ocular manifestations, and skeletal deformities by a single systemic adovirus injection into neonatal mice with mucopolysaccharoidosis. 米国遺伝子治療学会 2002年6月(ボストン)
- 東 範行. シンポジウム 眼の形態形成遺伝子の機能と眼先天異常における変異. 日本先天異常学会 2002年6月(宮崎)
- 東 範行. 電子カルテ. Japan Macula Club 2002年8月(蒲郡)
- 東 範行. 小児の視覚障害とその管理. 信州眼科医会 2002年9月(松本)
- 東 範行. 電子カルテ. 日本臨床眼科学会 2002年9月(盛岡)
- 東 範行. 生涯教育講習会 乳幼児の集団検診. 日本臨床眼科学会 2002年9月(盛岡)
- 川瀬英理子・山田正夫・東 範行. 視神経先天異常における PAX6 遺伝子の変異. 日本臨床眼科学会 2002年9月(盛岡)
- 野田英一郎・仁科幸子・東 範行. 小角膜を伴う両眼先天白内障の手術成績. 日本臨床眼科学会 2002年9月(盛岡)
- 仁科幸子・東 範行. 乳幼児における遮断弱視の治療経過. 日本臨床眼科学会 2002年9月(盛岡)
- 鎌田裕子・仁科幸子・川瀬英理子・高本紀子・東 範行・河村益徳. 眼科診療における電子カルテ運用のためのデータファイリングシステムの効用. 日本臨床眼科学会 2002年9月(盛岡)

綾木 雅彦・大黒伸行・末野利治・東 範行・馬嶋清如・他：アトピー性皮膚炎患者では水晶体上皮細胞由来の自己抗体が高い。 日本臨床眼科学会 2002 年 9 月（盛岡）

仁科幸子・野田英一郎・東 範行. 重複障害児における両眼先天・発達白内障術後のハビリテーション. 日本ロービジョン学会 2002 年 10 月（仙台）.

東 範行. 特別講演 眼を作るしくみ. 九州硝子体研究会 2002 年 10 月（宮崎）

東 範行. 眼の形成と Pax6. 開放的融合研究公開シンポジウム「ゲノム機能から個体発生を探る」2002 年 10 月（東京）

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

研究成果の刊行表

欧文 (2002-2003)

- 1) Yoshida NL, Miyashita T, U M, Yamada M, Reed JC, Sugita Y, Oshida T. Analysis of gene expression patterns during glucocorticoid-induced apoptosis using oligonucleotide arrays. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 293(4): 1254-1261.
- 2) Shikama Y, Shen L, Yonetani M, Miyauchi J, Miyashita T, Yamada M. Death effector domain-only polypeptides of caspase-8 and -10 specifically inhibit death receptor-induced cell death. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 291(3): 484-493.
- 3) Inoue H, Takemura H, Kawai Y, Yoshida A, Ueda T, Miyashita T. Dexamethasone-resistant Human Pre-B Leukemia 697 Cell Line evolving elevation of intracellular glutathione level: An additional resistance mechanism. *Jpn J Cancer Res* 2002; 93(5): 582-590.
- 4) Fujii K, Miyashita T, Omata T, Kobayashi K, Takanashi J, Kouchi K, Yamada M, Kohno Y. Gorlin syndrome with ulcerative colitis in a Japanese girl. *Am J Med Genet* (in press).
- 5) Fujii K, Sugita K, Kohno Y, Nakamura M, Moroi Y, Urabe K, Furue M, Yamada M, Miyashita T. Mutations in the human homologue of *Drosophila* patched in Japanese nevoid basal cell carcinoma syndrome patients. *Hum Mutat* (in press).
- 6) Oguchi K, Takagi, T, Mizutani S et al: Missense mutation and defective function of *ATM* in a childhood acute leukemia patient with MLL gene rearrangement. *Blood* *in press*
- 7) Mizutani S. Genetic background as a possible determinant of clinical and biological features of Epstein-Barr virus infection—a hypothetical view. *Crit Rev Oncol Hematol.* 44(3):217-25.2002
- 8) Tsuchida, R., Miyauchi, J., Takagi, M., Yamada, S., Tsunematsu, Y., Saeki, M., Honna, T., Kato, J and Mizutani, S. Expression of Cyclin-dependent Kinase Inhibitor p27/Kip1 and AP-1 Coactivator p38/Jab1 Correlates with Differentiation of Embryonal Rhabdomyosarcoma. *Jap J Cancer Res* 93(9):1000-6.2002
- 9) Tanaka, H., Yamashita, T., Asada, M., Mizutani, S., Yoshikawa, H. and Tohyama M.: Cytoplasmic p21Cip1/WAF1 regulates neurite remodeling by inhibiting Rho-kinase activity. *J. Cell Biol.* 158(2):321-9.2002
- 10) Tsuchida, R., Yamada, T., Takagi, M. Shimada, A., Ishioka, C., Igarashi, T. Chessa, L., Delia, D., Teraoka, H and Mizutani, S.: Detection of *ATM* Gene Mutation in Human Glioma Cell Line M059J by a Rapid Frame-Shift/ Stop Codon Assay in Yeast. *Radiation Research* 158 ; 195-201, 2002.
- 11) Wu Z, Shen L, Inatomi Y, U M, Miyashita T, Toyama K, Miyauchi J: Effects of TNF α on the growth and sensitivity to cytosine arabinoside of blast progenitors in acute myelogenous leukemia with special reference to the role of NF- κ B. *Leukemia Res.* (in press)
- 12) Sawaguchi A, Sawaguchi T, Matoba R, Togari H, Nakagawa S, Miyauchi J, Nishida H: Study to increase the frequency of autopsies performed for cases of infant deaths: proposed revision of the law on postmortem examination and corpse preservation and other related regulations. *Forensic Sci. Int.* 130S:S96-S103, 2002
- 13) Sekino T, Kiyokawa N, Taguchi T, Ohmi K, Nakajima H, Suzuki T, Furukawa S, Nakao H, Takeda T, Fujimoto J. Inhibition of Shiga toxin cytotoxicity in human renal cortical epithelial

- cells by nitrobenzylthioinosine. *J Infect Dis* 185:785-796, 2002.
- 14) Matsuoka K, Kiyokawa N, Taguchi T, Matsui J, Suzuki T, Mimori K, Nakajima H, Takenouchi H, Tang W, Katagiri YU, and Fujimoto J.: Rum1, an inhibitor of cyclin-dependent kinase in fission yeast, is negatively regulated by mitogen-activated protein kinase-mediated phosphorylation at Ser and Thr residues. *Eur J Biochem* 269:3511-3521, 2002.
 - 15) Saito M, Kiyokawa N, Taguchi T, Suzuki K, Sekino T, Mimori K, Suzuki T, Nakajima H, Katagiri YU, Fujimura J, Fujita H, Ishimoto K, Yamashiro Y, and Fujimoto J.: Granulocyte colony-stimulating factor directly affects human monocytes and modulates cytokine secretion. *Exp Hematol* 30:1115-1123, 2002.
 - 16) Katagiri YU, Ohmi K, Tang W, Takenouchi H, Taguchi T, Kiyokawa N, Fujimoto J. Raft. 1, a monoclonal antibody raised against the raft microdomain, recognizes G-protein b1 and 2, which assemble near nucleus after Shiga toxin binding to human renal cell line. *Lab Invest* 82:1735-1745, 2002.
 - 17) Taguchi T, Kiyokawa N, Mimori K, Suzuki T, Sekino T, Nakajima H, Saito M, Katagiri YU, Matsuo N, Matsuo Y, Karasuyama H, and Fujimoto J. Pre-BCR-mediated signal inhibits CD24-induced apoptosis in human pre-B cells. *J Immunol* (in press).
 - 18) Mori T, Kiyokawa N, Shimada H, Miyauchi J, Fujimoto J. Retrospective analysis of 34 patients with anaplastic large cell lymphoma diagnosed at the National Research Institute for Child Health and Development. *Br J Hematol* (in press).
 - 19) Honma D, Uenishi H, Hiraiwa H, Watanabe S, Tang W, Kiyokawa N, Fujimoto J, Yause H, and Sakimura K. Cloning and characterization of porcine common g chain gene. *J Interf Cytok Res* (in press).
 - 20) Mimori K, Kiyokawa N, Taguchi T, Suzuki T, Sekino T, Nakajima N, Saito M, Katagiri YU, Isoyama K, Yamada K, Matsuo Y, Fujimoto J. Co-stimulatory signals distinctively affect CD20- and B-cell-antigen-receptor-mediated apoptosis in Burkitt's lymphoma/leukemia cells. *Leukemia* (in press).
 - 21) Kamata Y, Tanabe A, Kanaji A, Kosuga M, Fukuhara Y, Li X-K, Suzuki S, Yamada M, Azuma N, Okuyana T. Long-term normalization in the central nervous system, ocular manifestations, and skeletal deformities by a single systemic adovirus injection into neonatal mice with mucopolysaccharoidosis Gene Therapy; *in press*
 - 22) Sano Y, Yamada J, Ishino Y, Adachi W, Kawasaki S, Suzuki T, Kinoshita S, Okuyama T, Azuma N. Non-cleavage mutant Fas ligand transfection of donor cornea abrogates ocular immune privilege *Exp Eye Res* 74:475-483 2002
 - 23) Azuma N, Yamaguchi Y, Handa H, Tadokoro K, Asaka A, Yamada M. Mutations of the PAX6 gene detected in patients with a variety of optic nerve malformations. *Am J Hum Genet* 2003; in press.
 - 24) Azuma N, Hida T, Kohsaka S, Akiya S, Uemura Y. Glial overgrowth from the optic nerve head in fetuses of 16 weeks gestation. *Arch Ophthalmol* 2003; in press.
 - 25) Ayaki M, Ohoguro N, Azuma N, Majima Y, Yata K, Ibaraki N, Singh DP, Ko V, Shinohara T. Detection of cytotoxic anti-LEDGF autoantibodies in atopic dermatitis. *Autoimmunity*

- 26) Yamamoto K, Ohta S, Ito E, Hayashi Y, Asami T, Mabuchi O, Higashigawa M, and Tanimura M : Marginal decrease in mortality and marked increase in incidence as a result of neuroblastoma screening at 6 months of age: Cohort study in 7 Prefectures in Japan. *J Clinical Oncol* 20: 1209-1214, 2002.
- 27) Matsubasa T, Uchino T, Karashima S, Kondo Y, Maruyama K, and Tanimura M, Endo F. Oxidative stress in very low birth weight infants as measured by urinary 8-OHdG. *Free Radical Research* 36: 189-193, 2002.
- 28) Kuroda T, Saeki M, Nakano M, Morikawa N: Biliary atresia, the next generation: a review of liver function, social activity, and sexual development in the late post-operative period. *J Pediatr Surg* 37:1709-1712, 2002.

邦文 (2002-3)

- 1) 恒松由記子, 佐々木祥子: 今日のがん治療と看護 小児がん. *がん看護* 8(1): 59-69, 2003.
- 2) 恒松由記子: 小児期悪性腫瘍後の妊娠—特集 腫瘍性疾患と周産期医学—悪性腫瘍を中心に. *周産期医学* 32 (8) 1114-1119, 2002
- 3) 恒松由記子, 伊藤知賀子: 小児悪性腫瘍の緩和ケア. 緩和ケアテキスト. 山室誠編著, p.204-p 208, 中外医学社, 2002
- 4) 黒田達夫, 佐伯守洋, 本名敏郎, ほか: 悪性軟部腫瘍に対する外科治療. *小児外科* 34:383-388, 2002.
- 5) 東 範行 分子生物学による疾患の解明—眼形態形成遺伝子とその変異—. *眼科* 44:813-821, 2002.
- 6) 東 範行, 骨髄由来の網膜血管新生. *日本の眼科* 73:995-996, 2002.
- 7) 東 範行. 分子生物学による疾患の解明. 日眼会誌増刷「20世紀における眼科学の総括」259-262, 2002.
- 8) 谷村雅子 新生児悪性腫瘍の疫学. *周産期医学* 32: 1068-1072, 2002.
- 9) 谷村雅子他 小児がん全国登録委員会 小児悪性新生物全国登録登録委員会報告—1999年度成績. *小児がん* 39: 493-517, 2002.
- 10) 秦 順一, 藤本純一郎, 浜崎 豊, 橋本公夫, 堀江 弘, 北條 洋, 今村正克, 伊東 宏, 小林庸次, 町並睦夫, 宮内 潤, 森川征彦, 中島伸夫, 中山雅弘, 小川恵弘, 田中祐吉, 恒松正澄: 悪性リンパ腫、白血病および関連病変. 日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会 (編)、小児腫瘍組織カラーアトラス (第1巻)、金原出版 (東京)、2002年
- 11) 宮内 潤: Alveolar soft part sarcomaの最新知見. *小児外科* 34:469-474, 2002
- 12) 宮内 潤: 組織球症の分類と病理診断. *病理と臨床* 20:812-817, 2002
- 13) 宮内 潤, 恒松由記子: 死亡宣告と解剖承諾. *小児科診療* 65:1898-1901, 2002
- 14) 嶋寺伸一, 佐伯守洋, 中野美和子, 黒田達夫, 中目和彦, 宮内 潤, 正木英一: Multifocal neuroblastomaが示唆された副腎および仙骨前神経節芽腫の1例. *日小外会誌* 37:305-310, 2001
- 15) 国仲伸男, 宮内 潤, 藤川淳策, 中村宏紀, 柳橋宏子, 藤本純一郎: 未分化大細胞型リンパ腫の新規マーカーとなるクラスタリンの検討. *臨床検査* 46:1045-1049, 2002

- 46) 宮内 潤、松岡健太郎：縦隔腫瘍を形成した混合性白血病の1例。こども医療センター医学誌 31：32, 2002
- 47) 宮内 潤、松岡健太郎：転移巣で褐色細胞腫に分化した神経芽腫の1例。こども医療センター医学誌 31：104, 2002
- 48) 宮内 潤：肝細胞癌(Fibrolamellar carcinoma)と肝内胆管癌混合型の1例。小児がん 39:84, 2002
- 49) 宮内 潤：回腸の神経線維腫症に粘膜内 diffuse ganglioneuromatosis を伴った von Recklinghausen 病の1例。小児がん 39:91, 2002
- 50) 宮内 潤：幼児の唾液腺原発腺房細胞癌の1例。小児がん 39:586, 2003