

neuroblastoma and are not used for conventional chemotherapy prior to HDC [4, 14, 15]. This HDC regimen consisted of 2 cycles of administration of thiotepa and melphalan with a 1-week interval: this interval facilitated combination therapy at the maximum tolerated dose of a single agent without severe complications. The major adverse effect of this regimen is gastrointestinal mucositis and narcotic drugs are frequently required. However, life-threatening complications such as veno-occlusive disease and renal insufficiency are not observed.

In this case series, the effect of chemotherapy was pathologically validated in primary tumors. No residual tumor cells were observed except in one patient. Scattered viable tumor cells were detected in other resected tumor specimens, though the number of these cells was small and they were embedded in the connective tissue. Similar findings were observed in regional lymph nodes. These scattered cells are tightly embedded in fibrous tissue and might possibly proliferate, contributing to relapse. Thus, it was shown that even HDC rarely totally eradicates tumor cells of the primary tumors.

Concerning local therapy, gross total resection was eventually performed after completion of all systemic chemotherapies. No conclusion has been drawn concerning the role of gross total resection. With our treatment strategy, systemic disease seemed to be controlled sufficiently, and under such conditions the significance of the local therapy may increase. Radiation therapy was not performed in this case series and local recurrence was observed in 2 patients without recurrence in other sites. This might suggest that radiotherapy is beneficial to selected patients who undergo gross total resection. To identify these patients, histopathological evaluation of chemotherapy outcome may provide useful information, in addition to the extent of local disease at initial diagnosis and the extent of surgery. Although the relationship between histopathological findings and clinical outcome was unclear in this series, recruitment of additional patients may assist in drawing some conclusions.

This novel treatment strategy consisting of the postponement of local surgery until the end of chemotherapy combined with intensive induction and consolidation chemotherapy seems feasible. A multicenter phase II study is being planned in Japan to confirm the utility of this strategy.

REFERENCES

- [1] Berthold F, Hero B, Kremens B, et al. Long-term results and risk profiles of patients in five consecutive trials (1979–1997) with stage 4 neuroblastoma over 1 year of age. *Cancer Lett.* 2003;197(1–2):11–17.
- [2] Brodeur GM, Maris JM. *Neuroblastoma*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006: 933–970.
- [3] Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-*cis*-retinoic acid. Children's Cancer Group. *N Engl J Med.* 1999;341:1165–1173.

- [4] Stram DO, Matthay KK, O'Leary M, et al. Consolidation chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation versus continued chemotherapy for metastatic neuroblastoma: a report of two concurrent Children's Cancer Group studies. *J Clin Oncol.* 1996;14:2417-2426.
- [5] Berthold F, Boos J, Burdach S, et al. Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2005;6:649-658.
- [6] Castel V, Tovar JA, Costa E, et al. The role of surgery in stage IV neuroblastoma. *J Pediatr Surg.* 2002;37:1574-1578.
- [7] Kaneko M, Ohakawa H, Iwakawa M. Is extensive surgery required for treatment of advanced neuroblastoma? *J Pediatr Surg.* 1997;32:1616-1619.
- [8] Kushner BH, Wolden S, LaQuaglia MP, et al. Hyperfractionated low-dose radiotherapy for high-risk neuroblastoma after intensive chemotherapy and surgery. *J Clin Oncol.* 2001;19:2821-2828.
- [9] Haas-Kogan DA, Swift PS, Selch M, et al. Impact of radiotherapy for high-risk neuroblastoma: a Children's Cancer Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56:28-39.
- [10] Bradfield SM, Douglas JG, Hawkins DS, et al. Fractionated low-dose radiotherapy after myeloablative stem cell transplantation for local control in patients with high-risk neuroblastoma. *Cancer.* 2004;100:1268-1275.
- [11] Mugishima H, Matsunaga T, Yagi K, et al. Phase I study of irinotecan in pediatric patients with malignant solid tumors. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24:94-100.
- [12] Hara J, Osugi Y, Ohta H, et al. Double-conditioning regimens consisting of thiotepa, melphalan and busulfan with stem cell rescue for the treatment of pediatric solid tumors. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22:7-12.
- [13] The Committee of Histological Classification of Childhood Tumors. *Histological Classification and Color Atlas of Tumors in Infancy and Childhood: Peripheral Neuroblastic Tumors and Pheochromocytoma.* Tokyo: Kanehara; 2004: 34-35.
- [14] Kletzel M, Abella EM, Sandler ES, et al. Thiotepa and cyclophosphamide with stem cell rescue for consolidation therapy for children with high-risk neuroblastoma: a phase I/II study of the Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1998;20:49-54.
- [15] Pinkerton CR. ENSG 1-randomised study of high-dose melphalan in neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant.* 1991;7 (Suppl 3):112-113.

■ 特集 神経芽腫マスキリーニングの今後

マスキリーニング陽性でその後の無治療期間を経て腫瘍進展が考えられた症例

杉藤 公信* 草深 竹志

はじめに

6カ月時神経芽腫マスキリーニング（以下、MS）は1985年から2004年3月まで約20年間にわたり、日本で全国的に導入され、その結果として乳児神経芽腫の症例数が増加した。MS発見症例においては、進行症例であってもその多くの例で分子生物学的に良好な予後因子を示し¹⁾、臨床上也良好な転帰をとることが経験されてきた。一方、MS症例に対する治療戦略においては、外科治療が中心的役割を担ってきたが、外科的合併症や手術による死亡例の報告²⁾がなされ注意が促されるとともに、自然退縮例の報告³⁾も得られるようになり、1994年頃からは施設により無治療経過観察が行われるようになった。その結果については一般的に良好であるとの報告⁴⁻⁸⁾が多く発表され、無治療経過観察されるMS症例数は時間経過とともに増加した。しかし、無治療経過観察の施行にあたり、1)腫瘍が完全に消失しない、もしくは増大する症例、2)腫瘍マーカーが正常化しない、もしくは上昇する症例、3)経過観察の経緯の後、進行神経芽腫へと進展した症例なども存在すると思われたが、それらの詳細が明らかとなっていないと言いはる。とくに、3)に該当する例についてはどの程度の症例が存在したのか不明と思われる。

当院ではMS陽性症例に対して無治療経過観察が行われた後に進行神経芽腫として紹介となった1例と、MSで陽性であったが医療機関での再検査で陰性と判断され、引き続いての経過観察が

行われず、後に進行神経芽腫として発症した1例とを経験した。これらの例に関しては、MSの結果が疑陽性であったのか否かという問題も含み持つが、MSにかかわる問題を考えるうえで興味深い症例と考えられるのでその経緯について記述する。

I. 当院での経験症例

症例 1

2歳4カ月、男児。

既往歴：先天性ガラクトース血症。6カ月時の神経芽腫MSにて尿中VMA 22.3 μ g/mg Cre (cut off 値 16 以下)、HVA 28.8 μ g/mg Cre (cut off 値 26 以下)で陽性であった。他院にて画像検査を行わずに腫瘍マーカーのみで無治療経過観察が開始され、尿中VMA、HVAは次第に低下し、1歳2カ月時には尿中VMA 9.4 μ g/mg Cre、HVA 12.6 μ g/mg Creと正常化が得られていた。血清NSE値は15ng/ml(正常10以下)であった。この時点で、初めての画像検査として、腹部超音波検査と胸部単純X線写真とを施行されたが腫瘍は同定されなかった。ところが1歳3カ月頃より尿中VMA、HVA値と血清NSE値との上昇を認め、2歳3カ月時には、尿中VMA 77.8 μ g/mg Cre、HVA 84.0 μ g/mg Cre、血清NSE 48ng/mlとなった。この時点で行われた腹部CT検査、MRI検査にて左腎の上極に5.0 \times 7.0cm大の腫瘤像(図1)が指摘され、当院へ紹介された。当院紹介までの経過経過を図2に示す。骨シンチグラフィ、MIBGシンチグラフィ、骨髄検査にて骨転移と骨髄転移を認めstage IVAと判断された。開腹腫瘍生検にて、neuroblastoma (NB)、

* 日本大学医学部外科学系小児外科学分野
〔〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1〕

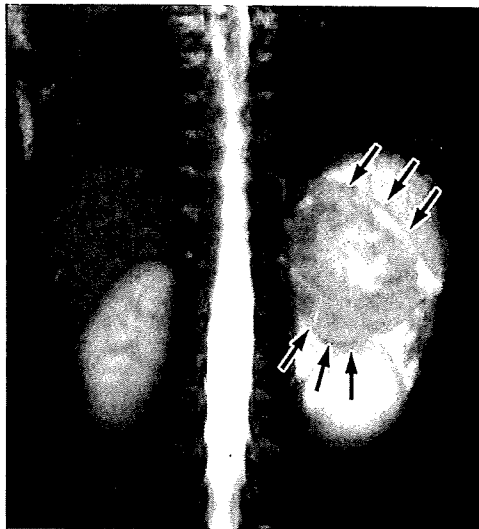


図 1 当院初診時腹部 MRI (T2)
左腎上極に 5.0×7.0 cm 大の腫瘤像を認める (矢印)。

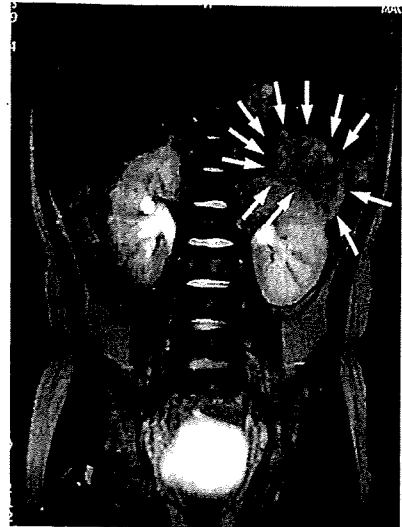


図 3 当院初診時腹部 MRI (T2)
左腎上極に 3.0×4.0 cm 大の腫瘤像を認める (矢印)。

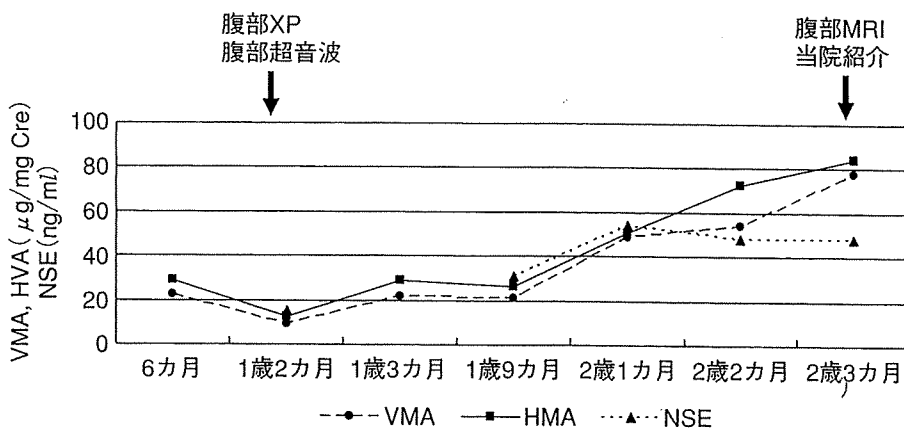


図 2 当院紹介までの観察経過 (症例 1)

14 カ月時に腫瘍マーカーは正常化するも、15 カ月時より徐々に上昇を認め、27 カ月時に腹部 CT 検査にて腫瘤を認めた。

poorly differentiated (INPC 分類) の所見を得、予後因子は MYCN 遺伝子増幅なし、DNA diploidy, TrkA 高発現, 1p deletion なし, 17q gain なし、嶋田分類 unfavorable histology であった。98A3 プロトコルを 2 コース終了した時点で腫瘍マーカーは正常化し、遠隔転移巣は消失した。さらに 98A3 プロトコル 4 コースを追加した。大量化学療法を家族に勧めるも同意が得られず、腹部リンパ節郭清を伴う原発巣切除、ならびに 10 Gy の術中開創照射を施行した。開創照射が不十分と考えられた部位に 21 Gy の術後体外照射を追加し治療を終了した。切除標本の病理所見は、

ganglioneuroma (GN), mature (INPC 分類) で viable な悪性細胞は認めなかった。術後 3 年 10 カ月の現在無病生存中である。

症例 2

2 歳 9 カ月, 女児。

既往歴：無ハプトグロブリン血症。6 カ月時に MS にて陽性とされたが、他院における尿中 VMA, HVA の再検査では正常範囲内であり、その後の経過観察はなされていなかった。2 歳 6 カ月時頃から発熱、膝関節痛ならびに腸骨部痛が出現し、紹介元を受診した。骨髓炎の診断で加療を受

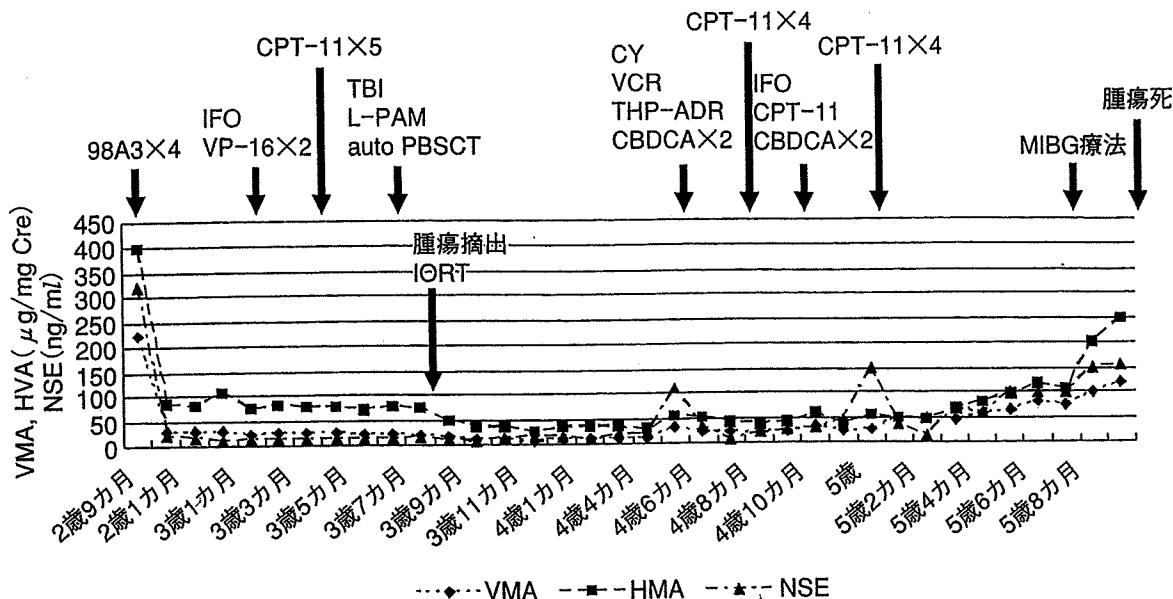


図 4 全治療経過 (症例 2)

腫瘍マーカーは、最初の 98A3 で著明に低下したが、正常化はしなかった。それ以降レジメンの変更、腫瘍摘出術、大量化学療法などの治療を行うも腫瘍マーカーは正常化しなかった。

CY : cyclophosphamide, IFO : ifosfamide, VP-16 : etoposide, CPT-11 : 塩酸イリノテカン, L-PAM : melphalan, PBSCT : 末梢血幹細胞移植, VCR : vincristin, THP-ADR : adriamycine, CBDCA : carboplatin, IORT : Intra Operative Radiation Therapy

けるも症状の軽快はなく、腸骨からの骨髓生検にて悪性腫瘍が疑われ 2 歳 9 カ月時に当院へ紹介入院となった。入院時尿中 VMA 223.9 μg/mg Cre, HVA 398.2 μg/mg Cre, 血清 NSE 48 ng/ml と高値を示し、腹部 CT 検査、腹部 MRI 検査では、左腎の上極に 3.0×4.0 cm 大の腫瘤像(図 3)を認めた。MIBG シンチグラフィ、骨シンチグラフィ、骨髓検査にて骨転移と骨髓転移とを認め (stage IVA)、開腹腫瘍生検にて、NB, differentiating (INPC 分類) の診断を得た。予後因子は MYCN 遺伝子増幅なし、DNA diploidy, TrkA 測定不可, 1p deletion なし, 17q gain なし, 嶋田分類 favorable histology であった。98A3 プロトコルを開始し、4 コース終了時点で骨髄転移は消失したが、腫瘍マーカーの正常化と骨転移巣の陰性化とは得られなかった。その後 VP-16, IFO を 2 コース, CPT-11 を 4 コース施行するも同様であり、引き続き TBI 10 Gy と L-PAM を前処置とした PBSCT を施行したが、尿中 VMA 10.0 μg/mg Cre, HVA 30.0 μg/mg Cre, 血清 NSE 20 ng/ml で、骨転移巣も消失しなかった。家族はさらに外科治療と放射線治療とを希望し、3 歳 8 カ月時

に原発巣切除と腹部リンパ節郭清ならびに 10 Gy の術中開創照射とを施行した。切除標本は、ganglioneuroblastoma (GNB), nodular (INPC 分類) の所見であった。術後に骨転移巣に対して局所照射を加えたが、腫瘍マーカーの正常化は得られず、レチノイン酸内服療法を外来にて行った。4 歳 5 カ月時頃より腫瘍マーカーの上昇を認め、IFO, CPT-11, CBDCA, VCR, THP-ADR などによる多剤併用療法を施行し、5 歳 7 カ月時には他院にて MIBG 治療を施行するも効果はなく、初診時より 3 年 1 カ月で腫瘍死した。全治療経過を図 4 に示す。

II. 考 察

2004 年 4 月から全国的な MS は中止されたが、それまでの約 20 年間に於いて、MS 症例の大部分の予後が良好であるものの、MS の効果として本来期待されていた 1 歳以上の小児で発症する進行神経芽腫の発生率の低下については、明確に示されてこなかった。他方、MS では本来自然退縮するなど治療の必要性に乏しい症例を多く検出しているとの推測のもとに、1990 年代後半から

は無治療経過観察の対象とされた例が多くなったと思われる。

無治療経過観察において、その選択基準は施設により多少の差はあるが、1) stage I, II, IVs の症例、2) 尿中 VMA, HVA 値が $50 \mu\text{g}/\text{mg Cre}$ 以下、3) 腫瘍径 5 cm 以下、4) 主要血管や臓器が腫瘍に巻き込まれていないこと、5) 両親への IC (informed consent) が取れていることなどである。こうした基準によって無治療経過観察を行った症例においては、無治療経過観察中に腫瘍が縮小傾向を示したものが 42~92% 程度、腫瘍が完全に消失したものが 0~37% 程度であったことが報告されている^{4~8)}。また無治療経過観察中に腫瘍増大傾向などにより手術に至った症例^{4~6, 8)}も相当数存在し、例えば日本小児がん学会神経芽腫委員会の報告⁸⁾によると、無治療経過観察の行われた 82 例中 23 例が腫瘍摘出を受けており、このなかの 17 例においては、尿中 VMA, HVA が上昇あるいは低下しない、腫瘍が増大あるいは縮小しないことが摘出術の理由とされていた。しかし、これらの報告においては、無治療経過観察はその後に治療を選択する場合でもほとんどの例で問題なく対応がなされており、MS 症例の治療方針を考えた場合、従来の早期腫瘍摘出と同様にほぼ安全に行われている選択肢のひとつである⁸⁾とされている。

一方、経過観察を行ったために、MS 発見時に治療を行った場合より手術や化学療法による患者の負担が増大する症例が存在する⁹⁾とも思われている。高間ら⁹⁾は MS にて発見後 19 カ月の観察期間中にマーカー値の上昇とリンパ節転移を疑わず所見を認め、腫瘍摘出を行ったところ腫瘍は椎管孔へ浸潤していたため亜全摘とし術後化学療法を併用した症例を報告している。そのほかにも当初 stage I と判断されていた 2 例が約 5 カ月から 8 カ月の経過観察期間を経て stage III と判断され、やはり化学療法を追加して治療した症例が報告されている⁴⁾。

これまで無治療経過観察が行われ、その過程で stage IV となった症例の報告は文献上見当たらずその存在も含めて実情は不明である。しかし、われわれの提示した症例のうち、症例 1 は MS に

て陽性を指摘され、その後画像検査を行わないまま腫瘍マーカー値を経時的に観察され、1 歳 2 カ月時に腫瘍マーカーは正常化した。その 1 カ月後には上昇に転じ、2 歳 3 カ月時で初めて MRI が施行された時点では $5.0 \times 7.0 \text{ cm}$ 大の腫瘍が指摘されるとともに骨、骨髄転移も確認された。この症例では、MS 施行時には確かに腫瘍マーカーは上昇しており腫瘍が存在したものが、いったん早期に退縮傾向を示した後 1 歳 3 カ月時から約 1 年の経緯で原発巣増大のみならず遠隔転移にまで進展した可能性が考えられる。ただ、MS 陽性時に画像診断がなされておらず、2 歳 3 カ月時に診断された腫瘍が MS 時から存在していたことを示す確証に欠ける。しかし、マーカー値の推移が MS 時期からの腫瘍量を反映していたとすると、1 歳 2 カ月前後にいったんその量を減じた時期があったとしても、継続して同一の腫瘍が存在したと考えるのがより自然であると思われる。一般に MS 発見無治療経過観察後の摘出標本所見は、1 歳頃までに摘出されたものでは poorly differentiated のものが多く、それ以降では GNB intermixed や GN maturing など成熟傾向が顕著になる⁸⁾とされている。症例 1 での 2 歳 3 カ月時での腫瘍生検の病理所見は NB, poorly differentiated であったが、このことは MS 発見例には乳児期を経て成熟傾向を示さず、未分化な性格と増殖性を維持して腫瘍進展をきたす一群も含まれることを示すのかも知れない。この例では MS 陽性として医療機関を受診し無治療経過観察が行われるに当たり、画像検査が行われないなど開始時点での扱いが適切でなかったことが考えられる。その一因として当時 MS 症例の扱いには、直ちに手術を含めた治療を行うもの、無治療経過観察が適当とするものなど種々の考えが出されており、具体的に治療法を選択する際に医療機関において混乱が生じていたかも知れないこと、また一方で、MS 症例全般の予後が良いことから無治療経過観察も問題なく行いうる行為であるという認識が、やや安易に受けとられていたかも知れないことなどが考えられる。いまだに MS 症例の自然経過については不明である部分があると思われ、時には予想と異なる経緯をとりうるという立場で、注意

して無治療経過観察例を扱うことは重要であったと思われる。また、こうした例は経時的な所見、検査結果の把握が十分でないこともあり報告に至っていない例もあるのかも知れない。

症例2に関しては、MS陽性として医療機関を受診したが、再検査の結果が陰性と判断され、その後の経過観察が行われていなかった。1回の再検査で判断を確定し、その後の腫瘍マーカーの推移を観察しなかったことや、各種画像検査も行われなかったことには問題があったかも知れない。この例では、発熱、骨痛など症状が出現し診断が得られたのが2歳9カ月時であり、それまでの経過については腫瘍マーカー値などの情報はなく、腫瘍の存在を強く支持するものに乏しい。MSに関しては単に疑陽性の症例であり、6カ月時に腫瘍は存在していなかった可能性も考えられる。しかし、MS時に種々の検査を施行しておれば腫瘍を検出していた可能性や、また疑陽性と考えても、その後の経過観察をしばらく長期に行っておれば、進行神経芽腫に至らない時点で病変に気づかれた可能性もあると思われ、やはりMSに関連する問題を提起する症例であると考えられた。

最近Nakaokaら¹⁰⁾は、MSにて陽性を指摘されるも腫瘍マーカー値が18カ月時で正常化したため、その後follow-upは中止されていた症例を報告している。この例ではMS時に施行されたCTやMIBGシンチグラフィなどの画像検査で腫瘍は見過ごされており、偶然8歳10カ月時に増大した後腹膜腫瘍が発見され、摘出したところGNB, nodularであり嶋田分類でunfavorable histologyの所見であったという。この例なども、医療機関におけるMS陽性例での腫瘍の見落としの可能性や、またMS発見例のなかには一般的な予想と異なる経緯をとりうるものが存在するというを示す1例とも言える。

今後MSの再開を考慮する場合、自然退縮例を除外するとともに、真に早期発見が必要とされる症例を有効に検出することが課題となる。これまでにMS無治療経過観察例やその摘出腫瘍標本から得られた知見をもとに、その時期を決定するとともに、症例の取り扱いのガイドラインの提示

や、全数にわたる症例の把握システムなど、十分な体制整備についても考えておく必要があると思われる。無治療経過観察が行われた症例については引き続き長期的にfollow-upされることが望ましいと思われた。

文 献

- 1) Suita S, Zaizen Y, Sera Y, et al : Mass screening for neuroblastoma : quo vadis? A 9-year experience from the Pediatric Oncology Study Group of the Kyushu area in Japan. *J Pediatr Surg* 31 : 555-558, 1996
- 2) Ikeda H, Suzuki N, Takahashi A, et al : Surgical treatment of neuroblastomas in infants under 12 months of age. *J Pediatr Surg* 33 : 1246-1250, 1998
- 3) Matsumura M, Tsunoda A, Nishi T, et al : Spontaneous regression of neuroblastoma detected by mass screening. *Lancet* 17 : 447-448, 1991
- 4) Oue T, Inoue M, Yoneda A, et al : Profile of neuroblastoma detected by mass screening, resected after observation without treatment : results of the Wait and See pilot study. *J Pediatr Surg* 40 : 359-363, 2005
- 5) Nishihira H, Toyoda Y, Tanaka Y, et al : Natural course of neuroblastoma detected by mass screening : a 5-year prospective study at a single institution. *J Clin Oncol* 18 : 3012-3017, 2000
- 6) Yoneda A, Oue T, Imura K, et al : Observation of untreated patients with neuroblastoma detected by mass screening : a "wait and see" pilot study. *Med Pediatr Oncol* 36 : 160-162, 2001
- 7) Yamamoto K, Hanada R, Kikuchi A, et al : Spontaneous regression of localized neuroblastoma detected by mass screening. *J Clin Oncol* 16 : 1265-1269, 1998
- 8) 水田祥代, 山本圭子, 浜崎 豊, 他 : マスクリーニングで発見され無治療経過観察された神経芽腫82例—日本小児がん学会 平成10-12年度神経芽腫委員会報告一. *小児がん* 39 : 131-136, 2002
- 9) 高間勇一, 窪田昭男, 大植孝治, 他 : 無治療経過観察中に腫瘍増大し椎間孔へ進展したマスクリーニング発見神経芽腫の1例. *小児がん* 42 : 857-862, 2005
- 10) Nakaoka T, Uemura S, Nakagawa Y, et al : Retroperitoneal ganglioneuroblastoma resected 8 years after mass screening : a case report. *J Pediatr Surg* 42 : E29-32, 2007

Stage IV Neuroblastomas Developed During Non-treatment Period : Possible Instances Observed in Two Patients with Initially Positive Mass Screening Results

KIMINOBU SUGITO, TAKESHI KUSAFUKA

Division of Pediatric Surgery, Department of Surgery, Nihon University School of Medicine

Key words : Mass screening, Wait-and-see policy.

Jpn. J. Pediatr. Surg., 40(9) ; 997~1002, 2008.

Japan's mass screening (MS) program aimed at 6-month-old infants to detect neuroblastomas was discontinued in April 2004. During the MS-period of over 20 years, a wait-and-see policy, observing MS-detected patients without treatment, had been adopted for selected patients in various institutions to avoid over-treatment and to estimate how frequently tumor regression occurs. To date, neuroblastomas in such patients have been shown to have taken various but favorable courses including complete tumor regression and partial regression with normalization of urinary tumor marker levels. In one group of patients, gradual or rapid increase in tumor marker levels and/or in tumor size had been observed, but the tumors were subsequently managed by prompt and secure surgical treatment. On the other hand, there is still a possibility that unforeseen tumor progression might have been overlooked in some instances. We describe herein two stage IV neuroblastoma patients, in whom the tumors that developed during the non-treatment period after MS test showed positive results.

* * *

2年9か月間の無治療経過観察を経て腫瘍摘出術を施行したマスキューニング発見 ganglioneuroblastoma, intermixed の1例

井上 幹也*, 杉藤 公信*, 植草 省太*, 川島 弘之*
池田 太郎*, 越永 従道*, 草深 竹志*

要 旨

症例は、6か月乳児マスキューニング (MS) にて陽性を指摘され、右副腎原発神経芽腫 (38×21 mm 大, stage I) と診断された女児である。無治療経過観察を行ったが腫瘍マーカーは正常化せず、腫瘍増大を認めた。2歳10か月時に開腹腫瘍生検を行ったが、ganglioneuroma (GN), maturing の診断で、経過観察が継続された。しかし、その後も腫瘍は増大傾向にあり、3歳4か月時に腫瘍摘出術を施行した。摘出腫瘍は70×50×50 mm 大であり ganglioneuroblastoma (GNB), intermixed の診断であった。腫瘍マーカー値は術後速やかに正常化した。本症例は MS 発見神経芽腫無治療経過観察症例のうちでも、自然退縮には至らず全摘出を必要とした例であり、しかも2年9か月にわたる観察期間に GN へ完全には分化せず悪性の神経芽細胞の部分を残したまま増大傾向を維持していた。MS 症例の自然経過を示す興味深い症例であると思われた。

索引用語: ganglioneuroma, ganglioneuroblastoma, neuroblastoma, マスキューニング, 無治療経過観察

I はじめに

尿中 VMA/HVA マスキューニング (以下 MS) は、京都市や札幌市での先行¹⁾²⁾に引き続き 1985 年から日本で全国的に導入された。MS 発見症例の生存率は 97% 以上で³⁾、進行神経芽腫であってもそのほとんどで分子生物学的な予後因子は良好であった⁴⁾。一方 MS が行われ、乳児神経芽腫症例数は増加したが、進行神経芽腫の発生率の低下への効果については明確にされてこなかった⁴⁾⁷⁾。また MS 症例に対して外科的切除を行った結果、手術関連の合併症や死亡例が経験されたこと⁸⁾、他方 MS 症例の自然退縮例が観察されたこと⁹⁾などから、MS 症例に対する無治療経過観察が行われるようになった。無治療経過観察においては、その治療成績が良好であると報告されている¹⁰⁾¹⁴⁾が、無治療経過観察を行った結果として有害と思われる事象に至った症例についてはその存在も含め詳細は不明であり、また腫瘍が完全に

消失しなかった症例に関して病理組織学的ならびに分子生物学的な特性を検討された例¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾は限られている。

今回、我々は MS 症例に対して無治療経過観察を行い、腫瘍マーカー値の正常化を認めず、腫瘍増大を呈した ganglioneuroblastoma (GNB), intermixed の1例を経験した。腫瘍摘出まで結果的に2年9か月という比較的長い期間を経ており、乳児神経芽腫の自然経過を示す一群の例として興味深いものがあり報告する。

II 症 例

症例: 6か月, 女児。

主訴: MS 陽性。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 生後6か月時の MS にて尿中バニリルマンデル酸 (vanillylmandelic acid; VMA) 19.2 μg/mgCre (cut off 値 16 以下), ホモバニリン酸 (homovanillic acid; HVA) 26.5 μg/mgCre (cut off 値 26 以下) と MS 陽性を指摘され、当院へ紹介となった。

血液生化学検査・尿一般検査所見: 血清 NSE 20

* 日本大学小児外科

(〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1)

ng/ml (正常 10 以下) と高値であったが, LDH 値やフェリチン値は正常で, その他に異常は認めなかった。

腹部超音波検査・腹部 MRI 検査所見 (図1) : 右腎頭側に径 38×21 mm 大の腫瘤を認めた。

MIBG シンチグラフィ, 骨シンチグラフィ, 骨髄検査を施行するも, 遠隔転移巣は認めなかった。以上より右副腎原発神経芽腫 stage I (日本小児外科学会悪性腫瘍委員会による分類) と診断し, 無治療経過観察を行う方針とした。当院での無治療経過観察の選択基準は (1) stage I, II, IV s の症例 (2) 尿中 VMA, HVA 値が 50 μg/mgCre 以下 (3) 腫瘍径 5 cm 以下 (4) 主要血管や臓器が腫瘍に巻き込まれていないこと (5) 両親への IC (informed consent) が取れていることである。中断基準としては尿中 VMA, HVA が上昇あるいは低下しない, 腫瘍が増大あるいは縮小しないことである。

1 歳 4 か月の時点で尿中 VMA 値は正常化したが, 尿中 HVA 値については上昇を認めないものの低下傾向になく高値が持続し, 血清 NSE 値についても同様であった (図2)。腫瘍径は約 2 か月毎に腹部超音波検査に

て観察したが, 2 歳時頃には腫瘍径 42×30 mm 大となり以後増大傾向を示した (図2)。腫瘍摘出術も考慮したが, 家族の希望で 2 歳 10 か月時に開腹腫瘍生検を施行した。Ganglioneuroma (GN), maturing (INPC 分類¹⁵⁾⁻¹⁷) と良性腫瘍の診断であったため, その後も無治療経過観察を継続したが, 尿中 HVA 値と血清 NSE 値

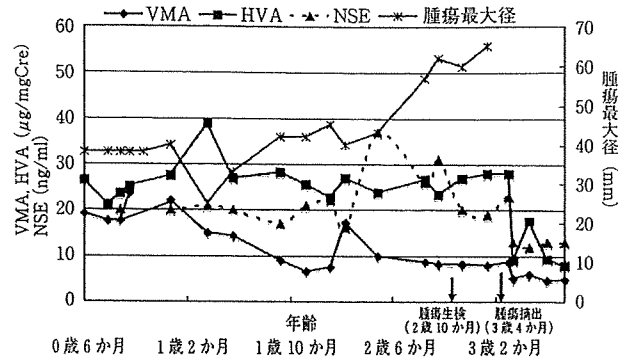


図2 臨床経過

VMA は正常化したが, HVA, NSE は低下せず, また腫瘍は 2 歳時頃より増大傾向を示した。

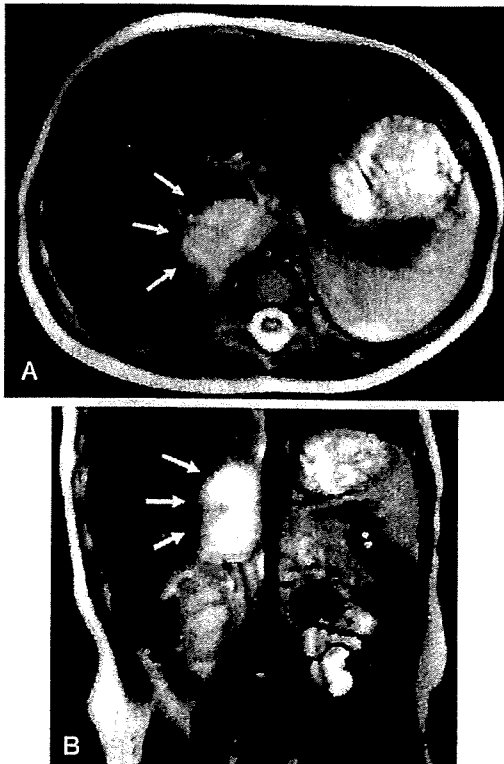


図1 入院時腹部 MRI 検査所見

(A) 水平断, (B) 冠状断, T2 強調画像において, 右腎頭側に径 38×21 mm 大の high density な腫瘤像 (矢印) を認めた。

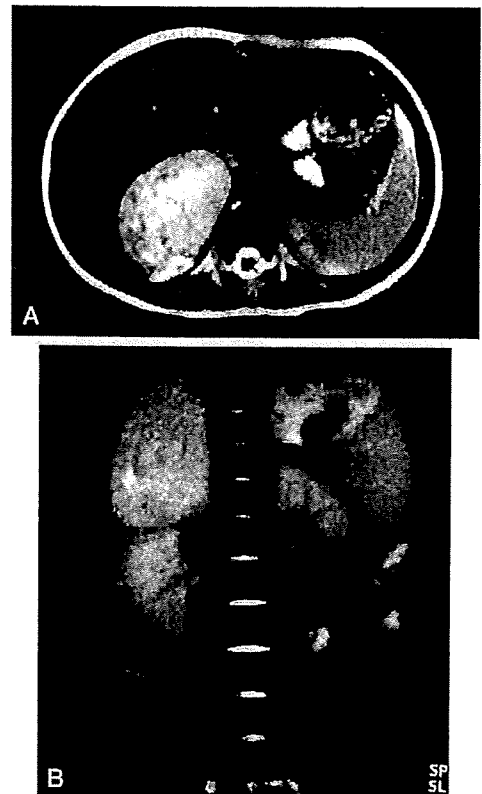


図3 切除時腹部 MRI 検査所見

(A) 水平断, (B) 冠状断, T2 強調画像において, 右腎頭側に径 62×40 mm 大の high density な増大した腫瘤像を認めた。

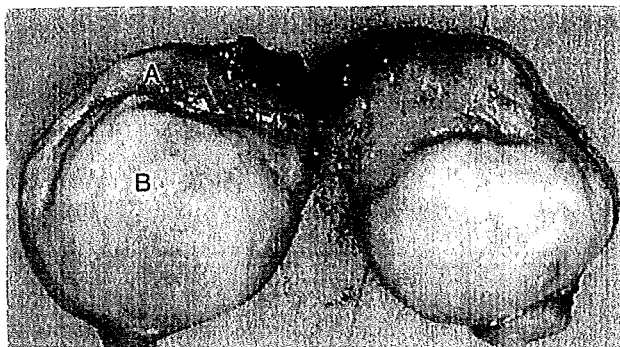


図4 摘出標本肉眼所見

腫瘍は大きさ 70×50×50 mm, 重さ 95 g で, 断面は頭側 (A) と尾側 (B) とで異なる肉眼構造を呈した。(A) 部分はやや暗赤色でやや軟であった。(B) 部分は黄白色でより弾性硬であった。

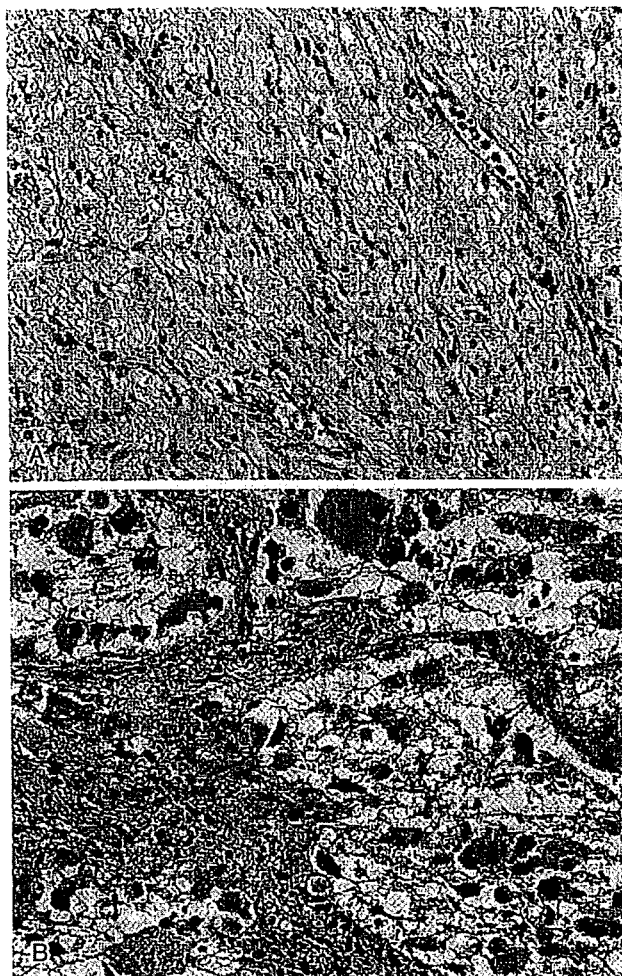


図5 摘出標本組織学的所見

(A) Ganglioneuroma が主体の部分 (×200), (B) neuroblastic cell が主体の部分 (×400), 全体として GNB, intermixed と診断された。

とは低下せず, さらに腫瘍径は 62×40 mm 大と増大し (図3), 3歳4か月時に腫瘍摘出術を施行した。初診時から切除に至るまで MIBG シンチグラフィーを3回施行したが全て陰性の所見であった。

手術所見: 腫瘍は右腎頭側に位置し, 下大静脈を腹側に圧排し, 前回生検部が肝下面に強固に癒着していた。リンパ節腫大は認めなかった。肝臓と腫瘍との癒着は強固で癒着部の肝臓を合併切除し, 腫瘍全摘出術を行った。

摘出標本 (図4): 腫瘍は 70×50×50 mm 大, 重さ 95 g で, 断面は隆起した充実性の形態を示したが, 頭側部分 (A) と尾側部分 (B) でそれぞれ異なる肉眼的構造を呈した。(A) 部位の色調はやや暗赤色で硬さはやや軟であった。一方, (B) 部位は黄白色であり (A) 部位より弾性と硬さに富んでいた。

病理組織学的所見: 腫瘍の大部分は Schwann 細胞の増生と成熟した交感神経節細胞様大型細胞から構成されていた。これらの大型細胞はしばしば satellite 細胞を伴っており GN, maturing の所見 (図5-A) であったが, 一部に分化傾向にある神経芽細胞と神経線維が島嶼状に残存しており (図5-B), 腫瘍全体としては GNB, intermixed (INPC 分類¹⁵⁻¹⁷) の像を呈していた。GN の成分に関して腫瘍断面の (A) 部位と (B) 部位における差異は認めなかったが, neuroblastic cell の成分は, 黄白色, 弾性硬であった (B) 部位に偏在して認められた。

予後因子: MYCN 遺伝子増幅なし, TrkA 高発現, 1 p deletion なし, 17 q gain なし, 嶋田分類 favorable histology で予後不良因子は認めなかった。

最終診断は, GNB, intermixed (INPC 分類¹⁵⁻¹⁷), stage 1 (INSS 病期分類^{18,19}) であった。術後1週目には, 尿中 HVA 値と血清 NSE 値とは正常化し, 術後2年の現在再発を認めず日常生活にも問題はない。腫瘍マーカーと腫瘍径の推移など臨床経過を図2に示す。

III 考 察

神経芽腫は, 小児における腹部悪性固形腫瘍の主体をなし, 1歳以上の進行症例における予後は不良である。本邦では, 1985年から尿中 VMA/HVA による MS が全国的に導入され, かかる進行症例の発生を減少せしめ予後を改善する試みがなされたが, その効果については明確に示されてこなかった^{4,7}。また一方で, 1991年に MS 症例における腫瘍の自然退縮例⁹が観察されて以来, 1994年頃から MS 症例に対する無治療経過観察が行われるようになり, その成績については良好であると報告されている¹⁰⁻¹⁴。

表1 無治療経過観察後24か月時以降に腫瘍摘出がなされた例

No. 文献	手術時年齢 (月)	部位	腫瘍マーカー	腫瘍サイズ (最大径 mm)	組織型
1. 20)	28	後腹膜	上昇	増大 (59)	GNB, int
2. 14)	27	副腎	低下	増大 (53)	GNB, int
3. 14)	27	縦隔	不変	増大 (60)	GNB, int
4. 14)	44	後腹膜	正常化	増大 (72)	GN, mat
5. 14)	48	副腎	正常化	増大 (39)	GN, mat
6. 14)	53	副腎	正常化	増大 (34)	GN, mat
7. 自験例	40	副腎	不変	増大 (70)	GNB, int

GNB, int : GNB, intermixed. GN, mat : GN, maturing.

さて、安全に行われているとされる無治療経過観察であるが、症例によりその経過は異なることが示されている。Nishihira ら¹¹⁾は26例の検討から4群に分けられるとし、A群(4例):VMA, HVAの正常化と共に腫瘍退縮が著明で画像上検出されなくなるもの、B群(14例):VMA, HVAは正常化し腫瘍も縮小するが消失には至らぬもの、C群(4例):VMA, HVAは50 $\mu\text{g}/\text{mgCre}$ 以下の範囲で種々の値を示すと共に腫瘍サイズが増大するもの、D群(4例):VMA, HVAが40~110 $\mu\text{g}/\text{mgCre}$ 程度まで上昇すると共に腫瘍サイズが増大するもの、が存在したと述べている。AおよびB群については、腫瘍マーカー値は18か月時までに正常化し、また完全な自然退縮や明らかな腫瘍サイズの縮小を示す例であり、両親からの外科治療の希望がなければ、無治療経過観察を継続することが妥当な対応となり得る症例と考えられる。CおよびD群の症例はいずれも腫瘍摘出が行われる結果となっているが、その経緯には明らかな違いがある。C群は12か月から27か月時の年齢まで経過が見られており、特に18か月以降まで経過したものではGNやGNB, intermixedの所見を呈し、Schwann細胞の増加を反映した成熟分化傾向が著しい。一方、D群は経過観察開始早期より腫瘍マーカー値と腫瘍サイズが増大があり、12か月時までに腫瘍摘出がなされ、NBの組織型を示したという。

組織所見における同様の観察は、2002年に日本小児がん学会が報告¹⁴⁾した無治療経過観察を行った神経芽腫82例においても指摘されている。経過観察中に腫瘍摘出(23例)あるいは生検(2例)がなされた症例は25例(30.5%)であり、このうち24例について組織学的に検討されているが、12か月時までに腫瘍が摘出された9例では、1例のみGNB, nodularの所見で他の例は全てNBの組織型であった。一方、1歳を越える15例については、15か月頃からGNB, intermixed, GN,

maturingなどへの成熟傾向を示し、18か月以降になると7例中6例がこれらの組織型を示したことが報告されている。

さて、こうした無治療観察症例の群分けを背景に自験例を比較すると、我々の症例は腫瘍マーカー値が正常化せずに3歳4か月(40か月)時の摘出標本ではGNB, intermixedの所見を示し、Nishihira ら¹¹⁾の言うところのC群や日本小児がん学会報告¹⁴⁾の18か月以降に顕著に見られる成熟傾向を示す神経芽腫に関連すると思われる。ここで、腫瘍摘出が24か月時以降である症例¹⁴⁾²⁰⁾を他報告¹¹⁾²¹⁾と重複の恐れのあるものを除外して抽出してみると(表1)、自験例以外に6例が該当し腫瘍サイズは不変の1例を除き5例で増大していた。また腫瘍マーカーについても正常化したものが3例であったが、他の3例は低下、不変、上昇を示していた。自験例では、腫瘍サイズが70mmまで増大し、またHVA値はおおよそ30 $\mu\text{g}/\text{mgCre}$ 弱で不変であり、これらの6例とはほぼ同様の所見を示していると解釈される。しかし、組織型に注目すると、28か月時までに摘出された3例がGNB, intermixedで悪性腫瘍の範疇であるのに対し、他の44か月以降のものはGN, maturingと良性腫瘍にまで成熟した所見を示している。これを鑑みると、自験例が40か月時で未だ完全には分化成熟せず腫瘍マーカー上昇の源と思われる神経芽細胞成分を維持していたことは、本例における特異な所見である可能性がある。すなわち、自験例は分化成熟傾向を示す一群の中でも、その過程が完全には進まず、長期にわたり悪性の神経芽腫成分が維持される例であるとも考えられる。仮にGNBのままさらに長期に経過したとすれば、その予後にも影響を及ぼしたかも知れない。

一方、自験例でさらに待機して腫瘍を摘出すれば、完全なGN, maturingまで成熟が進んでいたか否かは不明であり、むしろ40か月時までHVAが横ばいで正常

化しなかった経過を考えるならば、さらに1年程を経過してもマーカー値の変化は期待できなかった可能性がある。また、2歳時点から著明となってきた腫瘍増大傾向には、表1に挙げた例も同様であるが、Schwann様細胞すなわちGN成分の増生によるところが大きいと思われる。この増生は40か月以降も続いたと想像され、自験例ではこの時点を越えて無治療経過観察を継続することは手術を困難にする可能性が高く妥当な選択ではないと判断された。

他方、IVS期の症例を含む乳児神経芽腫においては完全切除が行われずとも自然退縮の過程が加わり完全緩解に至ることがしばしば経験されるが、その後年余を経過して悪性度の高い腫瘍として再発する例²³⁾²⁴⁾も、以前より報告されている。また、乳児症例以外でもGNからの悪性転化を示唆する報告²³⁾²⁵⁾も見られている。こうした事実は、腫瘍が摘出されず無治療経過観察が継続された症例においても、その一部に将来再発を来すことを無視し得ない一群が含まれる可能性を示唆している。

自験例の取り扱いに関しては、結果的には3歳4か月より以前に腫瘍摘出が適切である可能性も考えられた。特に生検についてはGNの部分にしか操作が及ばず正診に至らなかったが、こうした不確実性も考慮して、少なくともこの時点では生検に代えて腫瘍摘出を施行しておくべきであったと思われる。

自験例における腫瘍の生物学的因子については、MYCN、染色体、TrkA、嶋田分類などにおいて、いずれも予後不良因子は認めていなかった。本例のごとく分化成熟傾向が明らかで18か月以降に摘出された腫瘍では生物学的予後因子は良好な所見を示すようであるが、これ以前に摘出に至った腫瘍にはしばしば予後不良因子を有することを報告するもの¹⁰⁾もある。ただし無治療経過観察後に摘出された腫瘍で生物学的予後因子を検討された例は多くはなく、実際の状況は未だ明確にはなっていないと思われる。

これまでに自然退縮する例のほとんどは月齢18か月程度までに尿中VMA、HVAは正常化していることが示されている¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾。2004年3月で全国的なMSは廃止されたが、現在いくつかの自治体では自然退縮しない症例のみを有効に検出することを期待して、18か月など施行時期を変えてMSが行われている¹⁷⁾。自験例なども、18か月時にスクリーニングを受診していても陽性例として検出される例に当てはまることになる。こうした試みが有効なスクリーニング事業となり得るかどうかが今後の成果が期待される。

(本症例の病理組織所見について、国立成育医療センター 秦順一先生にご教示いただきました。深謝致します。)

文 献

- 1) Sawada T, Todo S, Fujita K, et al: Mass screening of neuroblastoma in infancy. *Am J Dis Child*, 136: 710-712, 1982.
- 2) Nishi M, Miyake H, Takeda T, et al: Effects of the mass screening of neuroblastoma in Sapporo City. *Cancer*, 60: 433-436, 1987.
- 3) Matsumura T, Shikata T, Sawada T: Treatment modality for neuroblastoma infants in Japan: Retrospective analysis and future directions. *Proceedings of the 31st American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol*, 14: 456, 1995.
- 4) Suita S, Zaizen Y, Sera Y, et al: Mass screening for neuroblastoma: Quo vadis? A 9-year experience from the Pediatric Oncology Study Group of the Kyushu area in Japan. *J Pediatr Surg*, 31: 555-558, 1996.
- 5) Yamamoto K, Hayashi Y, Hanada R, et al: Mass screening and age-specific incidence of neuroblastoma in Saitama Prefecture, Japan. *J Clin Oncol*, 13: 2033-2038, 1995.
- 6) Bessho F, Hashizume K, Nakajo T, et al: Mass screening in Japan increased the detection of infants with neuroblastoma without a decrease in cases in older children. *J Pediatr*, 119: 237-241, 1991.
- 7) Kaneko Y, Kanda N, Maseki N, et al: Current urinary mass screening for catecholamine metabolites at 6 months of age may be detecting only a small portion of high-risk neuroblastomas: A chromosome and N-myc amplification study. *J Clin Oncol*, 8: 2005-2013, 1990.
- 8) Ikeda H, Suzuki N, Takahashi A, et al: Surgical treatment of neuroblastomas in infants under 12 months of age. *J Pediatr Surg*, 33: 1246-1250, 1998.
- 9) Matsumura M, Tsunoda A, Nishi T, et al: Spontaneous regression of neuroblastoma detected by mass screening. *Lancet*, 17: 447-448, 1991.
- 10) Oue T, Inoue M, Yoneda A, et al: Profile of neuroblastoma detected by mass screening, resected after observation without treatment: Results of the Wait and See pilot study. *J Pediatr Surg*, 40:

- 359-363, 2005.
- 11) Nishihira H, Toyoda Y, Tanaka Y, et al: Natural course of neuroblastoma detected by mass screening: A 5-year prospective study at a single institution. *J Clin Oncol*, 18: 3012-3017, 2000.
 - 12) Yoneda A, Oue T, Imura K, et al: Observation of untreated patients with neuroblastoma detected by mass screening: A "wait and see" pilot study. *Med Pediatr Oncol*, 36: 160-162, 2001.
 - 13) Yamamoto K, Hanada R, Kikuchi A, et al: Spontaneous regression of localized neuroblastoma detected by mass screening. *J Clin Oncol*, 16: 1265-1269, 1998.
 - 14) 水田祥代, 山本圭子, 浜崎 豊, 他: 平成10年—13年度日本小児がん学会神経芽腫委員会報告—マススクリーニングで発見され無治療で経過観察された神経芽腫 82 例. *小児がん*, 39: 131-136, 2002.
 - 15) Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al: Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: Recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. *Cancer*, 86: 349-363, 1999.
 - 16) Shimada H, Umehara S, Monobe Y, et al: International neuroblastoma pathology classification for prognostic evaluation of patients with peripheral neuroblastic tumors: A report from the Children's Cancer Group. *Cancer*, 92: 2451-2461, 2001.
 - 17) 日本小児腫瘍分類委員会編: 神経芽腫群腫瘍—国際分類 INPC による—小児腫瘍組織カラーアトラス, 第2巻, 第1版, 2004.
 - 18) Brodeur GM, Seeger RC, Barrett A, et al: International criteria for diagnosis, staging and response to treatment in patients with neuroblastoma. *Prog Clin Biol Res*, 271: 509-524, 1988.
 - 19) Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al: Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol*, 11: 1466-1477, 1993.
 - 20) 高間勇一, 窪田昭男, 大植孝治, 他: 無治療経過観察中に腫瘍増大し椎間孔へ進展したマススクリーニング発見神経芽腫の1例. *小児がん*, 42: 857-862, 2005.
 - 21) Iwanaka T, Yamamoto K, Ogawa Y, et al: Maturation of mass-screened localized adrenal neuroblastoma. *J Pediatr Surg*, 36: 1633-1636, 2001.
 - 22) Kato K, Ishikawa K, Toyoda Y, et al: Late recurrence of neuroblastoma stage 4S with unusual clinicopathologic findings. *J Pediatr Surg*, 36: 953-955, 2001.
 - 23) Hata Y, Sasaki F, Naito H, et al: Late recurrence in neuroblastoma. *J Pediatr Surg*, 26: 1417-1419, 1991.
 - 24) Moschovi M, Arvanitis D, Hadjigeorgi C, et al: Late malignant transformation of dormant ganglioneuroma? *Med Pediatr Oncol*, 28: 377-381, 1997.
 - 25) Kulkarni AV, Bilbao JM, Cusimano MD, et al: Malignant transformation of ganglioneuroma into spinal neuroblastoma in an adult. Case report. *J Neurosurg*, 88: 324-327, 1998.

(2008年8月8日受付)

(2008年10月3日採用)

A Case of Intermixed Ganglioneuroblastoma Detected by Mass Screening and Observed Without Treatment for 2 Years and 9 Months

Mikiya Inoue*, Kiminobu Sugito*, Shota Uekusa*, Hiroyuki Kawashima*,
Taro Ikeda*, Tsugumichi Koshinaga*, and Takeshi Kusafuka*

* *Division of Pediatric Surgery, Department of Surgery, Nihon University School of Medicine*

A female infant with a mass screening (MS)-detected neuroblastoma originating from the right adrenal gland is presented. The tumor was 38 × 21 mm in size and classified as stage I, which led us to adopt a wait-and-see policy without any treatment. Tumor markers, however, did not decrease to the normal levels, and the tumor size increased after the 1st year of age. Histological finding of open biopsy performed at 2 years and 10 months old was ganglioneuroma (GN), maturing, and the observation policy was continued. After

biopsy, the tumor size still kept increasing, and resection of the tumor was finally performed when the patient was 3 years and 4 months old. The tumor was 70 × 50 × 50 mm in size and histologically diagnosed as ganglioneuroblastoma (GNB), intermixed. After surgery, tumor marker levels were promptly normalized. Although this case was found by MS, it neither spontaneously regressed nor completely matured into GN during the observation period of 2 years and 9 months, but rather kept growing in size while maintaining malignant neuroblastic components. Such findings and natural course of the tumor in our case are likely to represent the unusual character of MS-detected neuroblastoma.

Key words: ganglioneuroma, ganglioneuroblastoma, neuroblastoma, mass screening, observation policy

* 30-1, Oyaguchikami-cho, Itabashi-ku, Tokyo, 173-8610 JAPAN

the probe may be subjected to thermal effects during lengthy surgical procedures.

Caution should be applied regarding light intensity in lengthy surgical procedures using this illumination system, and preventive methods must be further investigated.

References

van den Biesen PR, Berenschot T, Verdaasdonk RM et al. (2000): Endoillumination during vitrectomy and phototoxicity thresholds. *Br J Ophthalmol* **84**: 1372–1375.

Eckardt C (2003): Twin lights: a new chandelier illumination for bimanual surgery. *Retina* **23**: 893–894.

Gaynon MW, Schepens CL & Hirose T (1986): Four-port bimanual vitrectomy. *Arch Ophthalmol* **104**: 1088–1089.

Kadonosono K, Kamezawa H, Uchio E et al. (2006): Bimanual vitreous surgery with slit-beam illumination and multicoated contact lens. *Retina* **26**: 708–709.

Shimada H, Hattori H, Mori R et al. (2007): Thermal injury caused by chandelier fibre probe. *Am J Ophthalmol* **143**: 167–169.

Correspondence:

Michel Eid Farah MD
Avenida Ibiú 331-17º andar
Moema
São Paulo 04524-020
Brazil
Tel: + 55 11 5055 1177
Fax: + 55 11 5055 9557
Email: mefarah@uol.com.br

Prolonged exposure to topical cyclosporine A does not seem to promote conjunctival malignancy

Daniel Böhringer, Bartosz Wojanowski and Thomas Reinhard

doi: 10.1111/j.1600-0420.2007.01046.x

Editor,

Yarosh et al. (2005) recently reported an inhibitory effect on cyclobutane pyrimidine dimer repair in normal epithelial keratinocytes by calcineurin inhibitors such as cyclosporine A (CsA) and the ascomcin

derivatives tacrolimus and pimecrolimus. They suggest an increased susceptibility of sun-exposed skin and conjunctiva towards malignant transformation from mutations induced by ultraviolet light (UV). Accordingly, conjunctival carcinomas have been observed after systemic administration of CsA in organ transplantation (Macarez et al. 1999); the US Food and Drug Administration (FDA) issued a cancerogenicity alert for topical tacrolimus by way of precaution.

We prescribed CsA eye drops 1% and 2% for Thygeson's superficial punctate keratitis and adenoviral opacities in a series of 76 eyes to avoid cataract and glaucoma from protracted application of topical corticosteroids (Reinhard & Sundmacher 1999; Hillenkamp et al. 2001). Treatment period was 2.2 ± 2.1 [standard deviation (SD)] years; follow-up averaged 5.9 ± 1.9 years. Because these patients could be at increased risk of conjunctival carcinoma from UV-induced DNA damage, slit-lamp examinations and brush impression cytology were performed at the end of follow-up.

Signs of malignant transformation were found neither in slit-lamp examinations nor in brush cytology specimens from conjunctival epithelium. In case of pronounced cancerogenicity from CsA eye drops 1–2%, slit-lamp examinations should detect advanced carcinoma during follow-up whereas brush cytology is expected to detect even early dysplastic cellular changes. Our negative finding in 76 eyes renders a major risk of conjunctival malignancy from CsA eye drops unlikely. The superficial layers of conjunctival epithelium might protect the vulnerable basal stem cells by absorbing a sufficient amount of mutagenic UV. Superficial epithelial cells are most likely shed before DNA damage can culminate into malignoma. However, caution should be exercised in cases with atopic dermatitis (Heinz et al. 2003).

References

Heinz C, Fanihagh F & Steuhl KP (2003): Squamous cell carcinoma of the conjunctiva in patients with atopic eczema. *Cornea* **22**: 135–137.

Hillenkamp J, Reinhard T, Ross RS et al. (2001): Topical treatment of acute adenoviral keratoconjunctivitis with 0.2% cidofovir and

1% cyclosporine: a controlled clinical pilot study. *Arch Ophthalmol* **119**: 1487–1491.

Macarez R, Bossis S, Robinet A, Le Callonec A, Charlin JF & Colin J (1999): Conjunctival epithelial neoplasias in organ transplant patients receiving cyclosporine therapy. *Cornea* **18**: 495–497.

Reinhard T & Sundmacher R (1999): Topical cyclosporin A in Thygeson's superficial punctate keratitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **237**: 109–112.

Yarosh DB, Pena AV, Nay SL, Canning MT & Brown DA (2005): Calcineurin inhibitors decrease DNA repair and apoptosis in human keratinocytes following ultraviolet B irradiation. *J Invest Dermatol* **125**: 1020–1025.

Correspondence:

Dr. Daniel Böhringer
University Eye Hospital
Killianstr. 5
79106 Freiburg
Germany
Tel: +49 761 270 4001
Fax: +49 761 270 4163
Email: daniel.boehringer@uniklinik-freiburg.de

Glial extrusion from regressed retinoblastoma after conservative treatment

Tadashi Yokoi,¹ Miina Hiraoka,¹ Yumi Suzuki,¹ Kentaro Matsuoka,² Atsuko Nakagawa,² Sachiko Nishina¹ and Noriyuki Azuma¹

¹Department of Ophthalmology, National Centre for Child Health and Development, Tokyo, Japan

²Department of Pathology, National Centre for Child Health and Development, Tokyo, Japan

doi: 10.1111/j.1600-0420.2007.01047.x

Editor,

Yes with a retinoblastoma are preserved by conservative treatment, including chemotherapy, radiotherapy, photocoagulation, cryotherapy, transpupillary thermotherapy, and episcleral plaque brachytherapy, or a combination of these. Once retinoblastoma recurs and is uncontrolled by additional conservative treatments, enucleation is the only option. Although regrowth or

the presence of subretinal seeds or retinal infiltrates from the regressed retinoblastoma suggest a recurrence (Judisch & Folberg 1987), we report a case of recurrence-like large glial proliferation from conservatively treated retinoblastoma, identified by transcorneal biopsy using a vitreous surgery system.

A 6-month-old girl had bilateral leucocoria. The tumour (Reese-Ellsworth group Vb) occupied almost the entire vitreous cavity in the left eye. Two bulky masses (group IVa) of 10–15 disc diameters were observed in the right eye (Fig. 1A). Computed tomography failed to detect systemic anomalies except for the intraocular tumours. The left eye was enucleated; the right eye underwent three cycles of chemotherapy (carboplatin, vincristine and etoposide) and 30-Gray of external beam irradiation. Twelve months later, a dome-like proliferation gradually developed from the margin of one regressed tumour, and a rhegmatogenous retinal detachment developed with the break at the edge of the other regressed tumour (Fig. 1B). A biopsy was performed using a three-port vitreous surgery system inserted through the peripheral cornea. The lens was removed, and the proliferative tissue was resected using endo-ocular scissors and forceps. Rapid frozen-section examination failed to identify any signs of malignancy. The retinal detachment was treated by scleral buckling, vitrectomy, fluid–gas exchange and endophotocoagulation. The retina was reattached (Fig. 1C). Corrected vision in the right eye was 20/40 at the last examination. Immunohistochemistry disclosed that the proliferative tissue was widely and strongly positive for glial fibrillary acidic protein (GFAP), locally and weakly positive for vimentin, and negative for Ki67, suggesting benign glial proliferation (Fig. 2).

Immunohistochemistry has shown that Müller cells and immature astrocytes are positive for vimentin, and astrocytes and activated Müller cells are positive for GFAP. Because of the types of staining identified, the glial proliferation in this case may be of astrocytic origin. When the central nervous system is damaged by trauma, neurodegeneration, inflammatory disease or ischaemia, the astrocytes commonly proliferate to protect and repair neurons (Dayer & Cepko

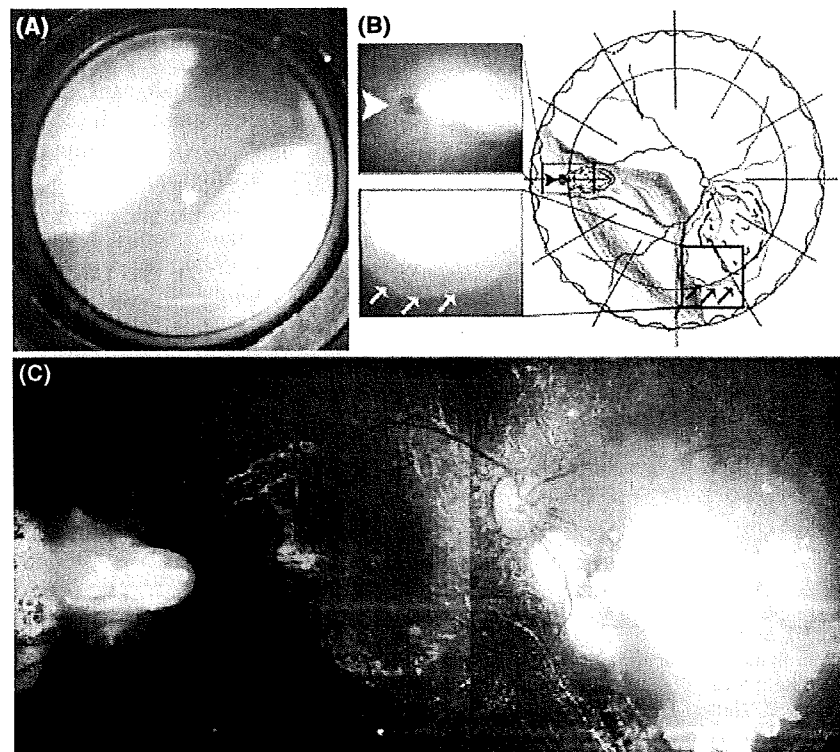


Fig. 1. Fundus photographs and chart of the preserved right eye. (A) The right eye showed two bulky masses. (B) A dome-like proliferation (arrows) from the regressed tumour and a retinal break (arrowhead) are seen associated with the second regressed tumour. (C) The detached retina is reattached after biopsy, scleral buckling and vitrectomy.

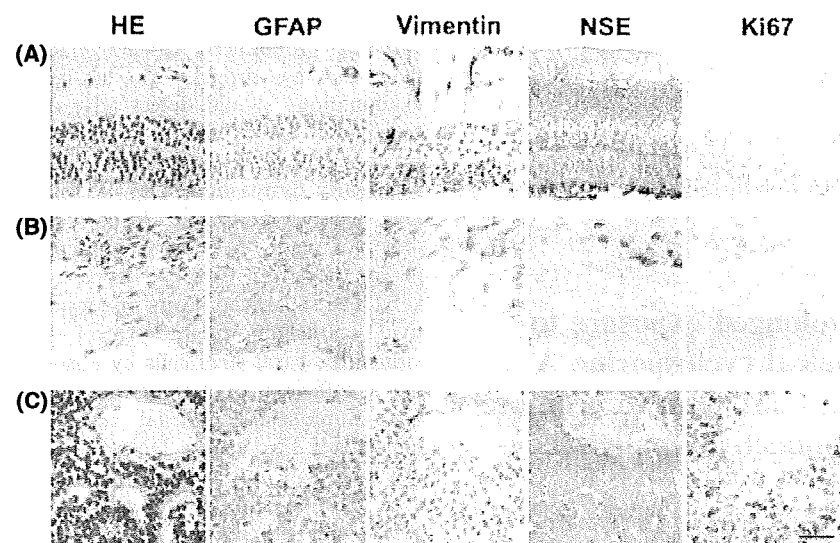


Fig. 2. Immunohistochemistry of the proliferative tissue. (A) Control retina, (B) proliferative tissue, and (C) retinoblastoma in the left eye. The tissue is strongly positive for GFAP, weakly positive for vimentin, and negative for Ki67, while the retinoblastoma is strongly positive for Ki67, suggesting high mitotic activity (HE = haematoxylin-eosin; GFAP = glial fibrillary acidic protein; Scalebar = 50 μ m).

2000). In the retina, reactive astrocytic proliferation is identified when retinal detachment, proliferative vitreoretinopathy or diabetic retinopathy develop (Nork et al. 1987). Because the glial

cells survive in the regressed retinoblastoma (Demirci et al. 2003), they may represent another source of proliferation after conservative treatment. One pathology report showed benign

retinal infiltration from the regressed retinoblastoma that probably originated from the retinal pigment epithelium (Judisch & Folberg 1987). Thus, a biopsy may be helpful to determine whether the proliferation is malignant or benign, especially in subjects with only one seeing eye.

Fine-needle aspiration biopsy is recommended when the diagnosis of primary retinoblastoma is difficult to confirm with other examinations (Shields et al. 1993). The needle should be inserted through the peripheral cornea and the zonules of Zinn to prevent malignant cell metastasis (Shields et al. 1993). In the case of a solid tumour, which is difficult to aspirate by fine-needle biopsy, tissue resection using endo-ocular scissors and forceps via the transcorneal approach may be a safe and reliable way of establishing a diagnosis, although removal of the lens is necessary.

References

- Dayer MA & Cepko CL (2000): Control of Müller glial cell proliferation and activation following retinal injury. *Nat Neurosci* 3: 873–880.
- Demirci H, Eagle RC Jr, Shields CL & Shields JA (2003): Histopathologic findings in eyes with retinoblastoma treated only with chemoreduction. *Arch Ophthalmol* 121: 1125–1131.
- Judisch GF & Folberg R (1987): Post-radiation retinal infiltrates simulating recurrent retinoblastoma: a clinical and pathologic case report. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 24: 301–304.
- Nork TM, Wallow IH, Sramek SJ & Anderson G (1987): Müller's cell involvement in proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 105: 1424–1429.
- Shields JA, Shields CL, Ehya RC, Eagle RC Jr & Potter PD (1993): Fine-needle aspiration biopsy of suspected intraocular tumours. The 1992 Urwick Lecture. *Ophthalmology* 100: 1677–1684.

A new diagnostic approach in patients with type 2 macular telangiectasia: confocal reflectance imaging

Peter Charbel Issa, Robert P. Finger, Hans-Martin Helb, Frank G. Holz and Hendrik P.N. Scholl

Department of Ophthalmology, University of Bonn, Germany

doi: 10.1111/j.1600-0420.2007.01041.x

Editor,

Type 2 idiopathic macular telangiectasia (type 2 IMT) usually presents with a slow decrease in visual acuity in the fifth to seventh decade. This typically bilateral disease is characterized by occult, parafoveal telangiectasia and minimal exudation that may be visible on fluorescein angiography only (Gass & Blodi 1993; Charbel Issa et al. 2007a). Typical clinical findings are located predominantly in the temporal parafovea and include a reduction of parafoveal retinal transparency, superficial retinal crystalline deposits, dilated blunted venules. Functional deterioration is predominantly due to foveal atrophy, intraretinal pigment proliferation or development of neovascular membranes (Charbel Issa et al. 2007b). Diagnosis is usually confirmed by invasive fluorescein angiography.

We present findings in two patients with type 2 IMT using non-invasive blue (488 nm) and infrared (820 nm) reflectance imaging with a confocal scanning laser ophthalmoscope (cSLO; HRA2, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany). The images are compared to findings of fluorescein angiography and digital fundus photography.

Patient 1 (female, 65 years) had a visual acuity of 20/80 in the right eye and 20/63 in the left eye. There was slight parafoveal greying bilaterally and a dilated blunted venule in the upper temporal quadrant of the macula in the left eye.

Patient 2 (male, 54 years) presented with a visual acuity of 20/63 in the right eye and 20/200 in the left eye. He had an advanced disease with int-

retinal pigment proliferation in both eyes and a secondary vascular membrane in the left eye.

In both patients, red-free imaging (Zeiss FF450 fundus camera; Zeiss, Oberkochen, Germany; filter with a transmission range of 515–575 nm) highlighted the dilated right-angled venules and enabled the visualization of small ectatic parafoveal capillaries (Fig. 1D,J). Retinal crystals in patient 2 appeared to follow the topography of retinal nerve fibres, suggesting a superficial location of these deposits.

In both patients, confocal blue reflectance imaging (Fig. 1E,K) using the cSLO disclosed a well-defined area of increased reflectance topographically related to the leakage in late-phase angiography (Fig. 1B,H).

Infrared reflectance (Fig. 1F,L) showed a uniform reflectance in patient 1 and a decreased reflectance in patient 2. The latter again coincided with the area of leakage in late-phase angiography.

Spectral narrowing of the fundus illumination by using filters may reduce chromatic aberrations and enhance the contrast and resolution of details. Small retinal vessels are best imaged at wavelengths of 510–570 nm (Delori et al. 1977). The use of an appropriate filter enhanced the visualization of the parafoveal ectatic vascular changes in type 2 IMT.

Macular imaging by cSLO technique allows the detection of light from a conjugate plane and decreases artefacts by stray light (Jorzik et al. 2005). Increased confocal reflectance at 488 nm may be explained by decreased light absorption and/or increased reflection in the retina. These retinal areas are related to the area of leakage in late-phase fluorescein angiography and hence may provide information as to the extent of the macular area involved. Since alterations in type 2 IMT can be detected in an early disease stage (patient 1) using confocal blue reflectance imaging, this imaging modality might be helpful in the early detection of the disease. Because confocal infrared reflectance imaging showed major changes only in patient 2 (who represents a later disease stage), this imaging mode may rather be suitable for follow-up in patients with type 2 IMT.

In summary, spectral narrowing in fundus photography using red filters

Correspondence:

Noriyuki Azuma MD, PhD
Department of Ophthalmology
National Centre for Child Health and Development
2-10-1, Okura, Setagaya-ku
Tokyo 157-8535
Japan
Tel: + 81 3 3416 0181
Fax: + 81 3 3416 2222
Email: azuma-n@ncchd.go.jp

Aggressive posterior ROP (AP-ROP) occurs in the posterior retina and progresses rapidly to total retinal detachment.² We report an atypical case of AP-ROP in which the neovascularization developed in the posterior retina around the optic disc.

Case Report

A female infant was born at 30 weeks' gestation (birth weight, 1670 g) with severe persistent pulmonary hypertension from prolonged premature rupture of the membranes and oligohydramnios. She was treated with nitric oxide (NO) inhalation for 28 days. At 33 weeks postmenstrual age, an ophthalmoscopic examination identified initial signs of zone I AP-ROP bilaterally, including marked dilation and tortuosity of the posterior pole vessels (zone I, stage 1 ROP with plus disease).

Argon laser photocoagulation was performed (duration, 300–400 ms; power, 300–400 mW; 3751 shots OD, 3658 shots OS) under intravenous sedation (fentanyl) with topical anesthesia. However, fibrovascular proliferation and retinal detachment developed bilaterally in the posterior retina around the optic disc 1 week postoperatively (Fig. 1a, b). The patient underwent vitrectomy with lensectomy as a secondary treatment at 35 weeks postmenstrual age. The retina was reattached and the ROP stabilized in the left eye, but the fibrovascular tissue regrew from the posterior retina of the right eye (Fig. 1c). A second vitrectomy stabilized the ROP in that eye (Fig. 1d).

Immunohistochemistry of the fibrovascular tissue collected during vitrectomy was strongly positive for factor VIII over a wide area and locally positive for vimentin but negative for glial fibrillary acidic protein. These findings suggested that the tissue consisted mainly of vascular endothelial cells (Fig. 2).

Comments

We report the successful surgical results of early vitrectomy for AP-ROP.³ Our findings suggest that when neovascularization develops only at the peripheral end of the developing vessels, the retina can be reattached by removing the vitreous framework around the fibrovascular tissue and the vitreous base. These procedures reduce the tractional forces of the fibrovascular tissue and suppress neovascular growth. Residual vitreous gel did not affect the retinal reattachment, and a regrowth of neovascularization was not observed in a previous study.³

In our case, the neovascularization that developed in the posterior retina could have grown along the residual vitreous gel on the retinal surface and around the optic disc. This tissue could not be completely removed during the initial vitrectomy. In cases such as this, another vitrectomy to peel the residual vitreous gel can lead to retinal reattachment, which worked well in our case.

Case of Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity with Atypical Neovascular Growth

Fibrovascular proliferation in eyes with retinopathy of prematurity (ROP) usually, but not always, appears at the junction of the vascularized and nonvascularized retina.¹

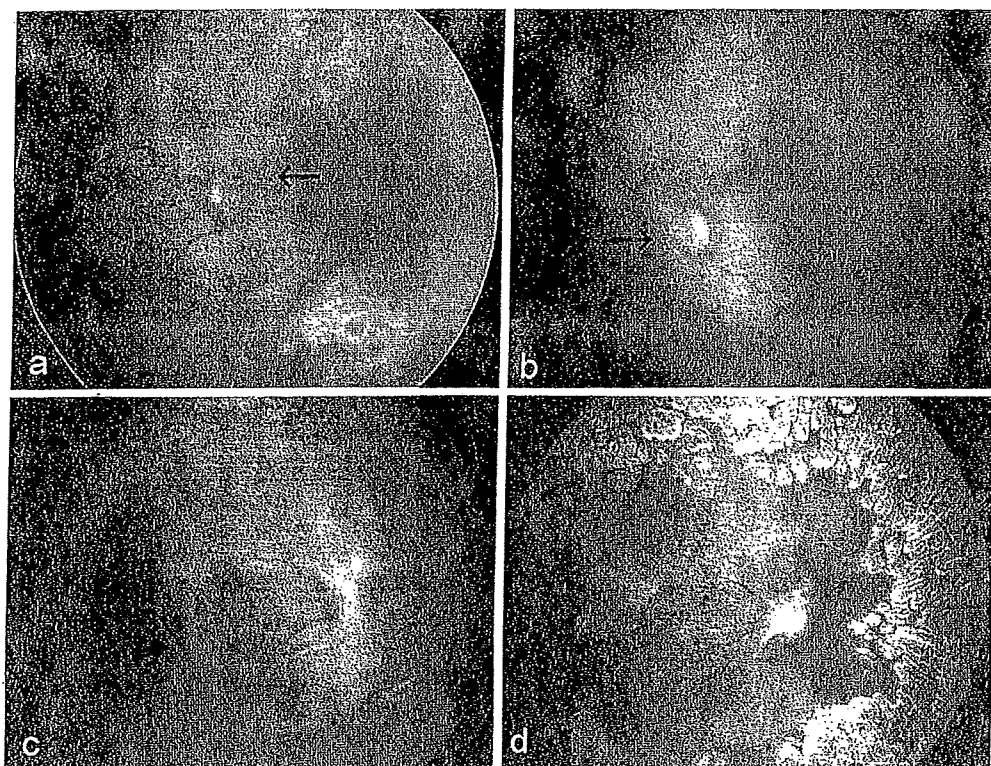


Figure 1a-d. Preoperative and postoperative fundus photographs of eyes with aggressive posterior retinopathy of prematurity (ROP). a Preoperative fundus image of the right eye. b Preoperative fundus image of the left eye. Fibrovascular proliferation and tractional retinal detachment (*arrows*) are present nasally in the posterior retina of both eyes. c Two weeks after the initial vitrectomy, the neovascularization has regrown and formed a fibrous membrane and tractional retinal detachment in the right eye. d The retina is reattached and the ROP is stabilized after additional vitrectomy of the right eye.

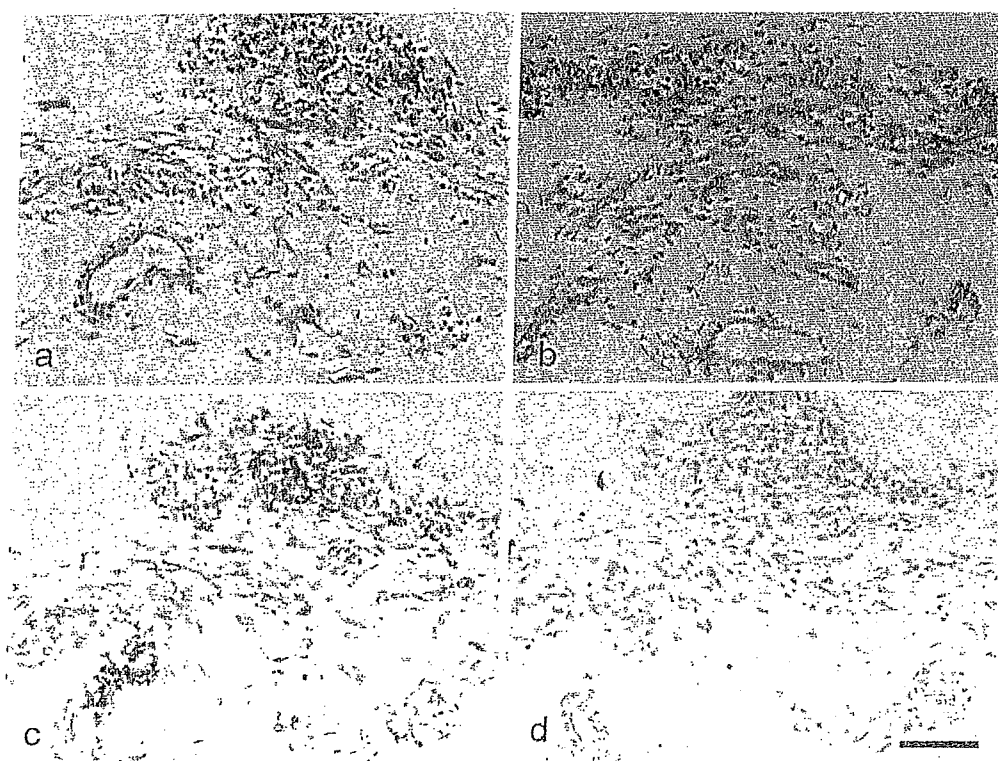


Figure 2a-d. Pathology and immunohistochemistry of the fibrovascular tissue obtained during the second vitrectomy. H&E staining (a) and immunohistochemistry with antibodies against factor VIII (b), vimentin (c), and glial fibrillary acidic protein (d). Immunohistochemistry showed that the fibrovascular tissue was strongly positive for factor VIII over a wide area (b), and was locally positive for vimentin (c) but negative for glial fibrillary acidic protein (d). These findings suggest that the tissue was composed of vascular endothelial cells (scale bar = 50 μ m).

In eyes with AP-ROP, a flat network of neovascularization arises from the peripheral terminals of the developing vessels as in classical ROP, even though vascular shunts occur in the vascularized retina. However, in our patient,

the fibrovascular proliferation developed atypically in the posterior retina around the optic disc. Except for the prolonged NO inhalation, systemic therapies including oxygen administration and laser application might not contribute