

## 特集：ここまでの低侵襲性がん治療の進歩

## — 眼科における腫瘍治療Update —

## Update management of orbital tumors

原 浩 昭

Hiroaki HARA

## 要 旨

がんに対する治療成績の向上による長期生存率の改善によって、転移を含む眼科腫瘍の症例が増加しつつある。かつては外科的切除のみの治療選択肢しかなく、美容的に問題を残す症例も多かったが、近年の放射線治療をはじめとする腫瘍に対する治療法の進歩によって、眼科の美容的、視機能維持目的での加療がおこなわれている。本院の定位放射線治療とこれらの非侵襲的な治療方法とについて解説した。

## はじめに

画像診断の進歩によるがん発見率の向上と、放射線療法、化学療法、分子標的薬治療をはじめとするがん治療の進歩によって、原疾患での生存率の向上がみられるようになってきている。しかしながら、原疾患への治療が奏功しても、長期にわたる経過観察中に他臓器への転移をきたす症例も稀ではない。

眼科における原発性腫瘍、転移性腫瘍に対しては、眼球摘出術、眼窩内容除去術といった外科的な腫瘍摘出術、化学療法または放射線照射療法が行われてきた。最近では美容的な観点、視機能の保持といったquality of vision (QOV) の目的から、低侵襲ながん治療もおこなわれるようになってきている。ここでは、本院でおこなっている定位放射線治療と他の治療とについて述べる。

## I 放射線治療

## 1. ノバリス

CTやMRIなどの画像データをもとに体や病変を画像融合のソフト（全自動イメージ・フュージョン機能）で3次元的に把握し、病変部に対して多方向から低線量の放射線ビームを、高精度に集中照射する放射線治療法である。通常の門数の少ない放射線治療よりも、周囲の正常組織への放射線量を極力抑えて治療することが可能となっている。分割しておこなう照射治療が定位放射線治療（SRT: stereotactic

radiotherapy）である。

ノバリスはドイツのBrainLAB社によりSRTを行う目的に開発された専用システムで、マイクロマルチリーフコリメーターにより、腫瘍の形に合わせてリニアック（直線加速器Linac: linear accelerator）からの放射線ビームの形を変えることが可能で、病変にフィットさせた照射野を形成し、複雑な形状でも正常組織への放射線量を抑えて治療することができる特徴をもつ。これは、ノバリスによる強度変調放射線治療（IMRT: intensity modulated radiotherapy）によるもので、病変の近傍に放射線感受性の高い臓器があっても、これらの臓器への放射線量を制限し、なおかつ病変部に十分量の放射線が当たるような計画をコンピューターが算出し、治療できることによる。

これらの機能により、従来の放射線治療では制御不能であった疾患も、また放射線治療による副作用の問題で治療対象とならなかったような腫瘍も対象になるようになった。頭部の病変に対してはガンマナイフ治療もおこなわれているが、ガンマナイフは定位放射線手術（SRS: stereotactic radiosurgery）が主体となり、ノバリスは分割照射のSRTも可能である。また、ガンマナイフは治療の際の頭部の固定には、頭蓋骨にスクリューやピンによる固定をし、金属フレームを用いる必要がある。それに対して、ノバリスでは治療中の動きをなくすための特殊な樹脂製のマスクを使用するが、苦痛をとまなうピン固定は不要で非侵襲的である。ノバリスの治療室には、

フロアに埋め込まれたX線による透視装置があり、このX線透視画像とCT画像からの合成画像の比較により、治療台の上の患者の位置のズレを計算し、正確な照射位置の調整が可能となっている。また、ノバリスは高い線量率での照射が可能であり、相対的に短時間での治療が可能となっている。

ノバリスではガンマナイフで治療が困難であった直径3-5cmの病変、不整形の病変にも対応できるが、照射可能な照射野の大きさが10×10cmと限られているため、これを超えるような大きな腫瘍は治療できないという限界がある。

当科では2005年にノバリスが導入されてからの5年間で視神経鞘髄膜腫2例、乳原発悪性リンパ腫にともなう眼内悪性リンパ腫1例、乳がんの転移性眼窩腫瘍1例および転移性下直筋腫瘍3例の7例に対してSRTをおこなった。視神経鞘髄膜腫には54Gy、乳原発悪性リンパ腫にともなう眼内悪性リンパ腫には42Gy、乳がんの転移性腫瘍には48-50Gyの照射をおこない、腫瘍の縮小効果を5例に認めたが、照射野内の再発が1例、副作用としての白内障が1例と放射線網膜症が1例みられた。白内障は眼内悪性リンパ腫に対する照射後に後嚢下白内障が進行したものであり、放射線網膜症は発症から16年経過した視神経鞘髄膜腫から、眼窩全体に充満した巨大腫瘍に対する照射後に生じた<sup>1)</sup>。

図1は左乳がんの治療後、複視の自覚を契機として眼科を受診し、画像診断にて右下直筋に見つかった転移性腫瘍である。図2はノバリス42Gy照射後で、腫瘍の縮小効果が認められる。

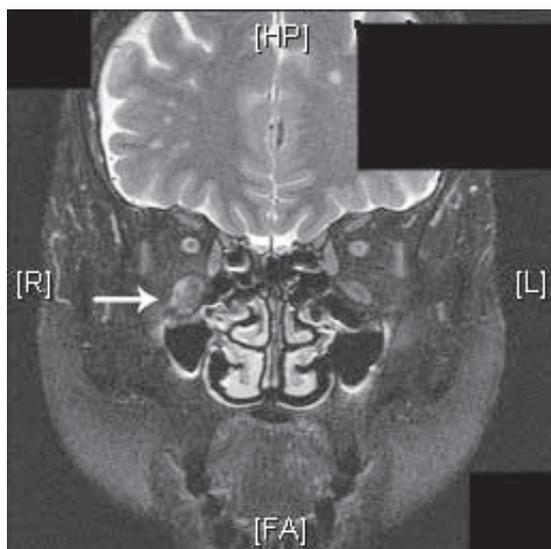


図1 ノバリス照射前のMRI画像；右下直筋への転移性腫瘍を認める（白矢印）。

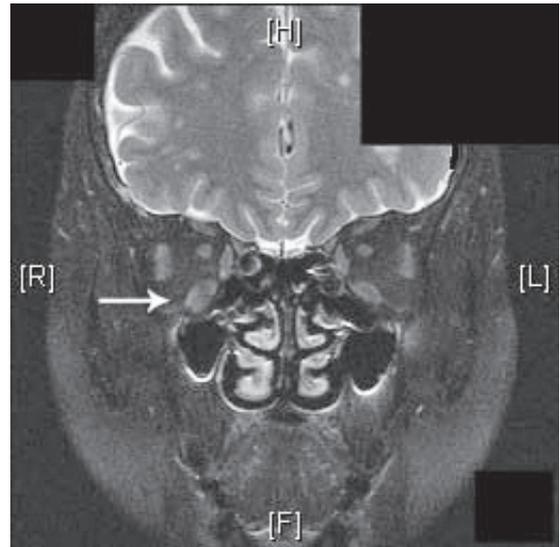


図2 ノバリス照射後のMRI画像；照射による腫瘍の縮小効果が認められる（白矢印）。

## 2. サイバーナイフ

1994年、スタンフォード大学のJohn Adlerが開発したロボットとリニアックを組み合わせた定位放射線装置である。患者の位置を測定するTLS:target locating systemがあり、透視画像とコンピューター断層撮影像から誤差を修正して照射し、ネットによる患者固定のみで治療が可能である<sup>2)</sup>。

国内では2004年から導入されており、脈絡膜悪性黒色腫4例では平均5.3mmの腫瘍の高さが50Gyの照射後、平均3.9mmとなり、良好な腫瘍の縮小効果がみられたとする報告がある<sup>3)</sup>。海外では5眼の脈絡膜悪性黒色腫に60Gyの照射をしたところ、3眼で腫瘍が縮小、2眼は不変であったと報告されている<sup>4)</sup>。

## 3. ガンマナイフ

<sup>60</sup>Coガンマ線を用いる頭部専用の定位的放射線治療装置である。同心円かつ半球状に配置された201個のコバルト60線源から放射されるγ線が鉛製のコリメーターヘルメットの小孔を通して中心に集束するようになっており、周囲正常組織の被曝線量を減らし、病巣への高線量放射線照射が可能となっている。

治療には頭蓋骨に固定するガンマフレームが必要であり、脳外科だけでなく、眼科領域でも治療がおこなわれているが、眼内腫瘍照射の際には眼球運動抑制のため球後麻酔、強膜への通糸または外直筋への制御糸を必要とする。固定後、SRSがおこなわれるが、腫瘍径が3cm以下および視神経との距離が5cm以上離れている場合に限られる<sup>5)</sup>。

ガンマナイフは小～中等度の大きさの腫瘍に有効で、治療成績と合併症の報告例は多数ある。腫瘍8mm大の脈絡膜悪性黒色腫に対して50Gyの照射をおこない、腫瘍は消失し、網膜は瘢痕化したものの、

視力は維持できたとする報告がある<sup>6)</sup>。

合併症については、脈絡膜の悪性黒色腫11例の照射後、腫瘍の増大はなかったものの、1例で硝子体出血、1例で硬性白斑の黄斑集積、1例にドライアイを生じたとする報告<sup>7)</sup>や、32例の脈絡膜黒色腫に50Gyの照射をおこなったところ、1-22カ月で84%に放射線網膜症、47%に血管新生緑内障を生じたとする報告がある<sup>8)</sup>。

また48例のぶどう膜黒色腫で84%は腫瘍サイズをコントロールできたものの16%では増大し、25%に血管新生緑内障を生じたとされている<sup>9)</sup>。60例の脈絡膜悪性黒色腫で93%に腫瘍縮小効果が認められたものの、35%に血管新生緑内障がみられた報告もあるが、これは大きな腫瘍に対して高線量を要した症例、または、毛様体に近い腫瘍への照射後の症例に見られやすいとされている<sup>10)</sup>。

#### 4. 重粒子線

放射線のなかでヘリウムイオンより重いものが重粒子線であるが、おもに炭素イオンによる治療がおこなわれている。炭素イオン線は荷電粒子線であり、Bragg peakという付与線量のピークを形成する。照射ビームのエネルギーによってピークの深さが変わるため、病巣部に集中した線量分布を形成することができる。標的的病巣に対して線量の集中度が高く、生物学的効果比(RBE: Relative Biological Effectiveness)が高く、細胞致死効果が高いという特徴がある。炭素イオンを光速の約60-80%に加速した重粒子線照射は脈絡膜悪性黒色腫を対象に2001年から行われている。国内では放射線医学総合研究所重粒子医科学センター、群馬大学医学部附属病院重粒子線医学センター、兵庫県立粒子線医療センターでおこなわれている。従来の放射線治療に抵抗を示す腫瘍や大きな腫瘍にも効果があり<sup>11)</sup>、脈絡膜腫瘍59例に対して照射をおこなったところ、照射3年後の眼球温存率は97.4%と報告されている<sup>12)</sup>。ただし、他の治療方法同様、再発をきたして二次的に眼球摘出にいたった症例の報告もある<sup>13)</sup>。

#### 5. 陽子線

ガンマ線やエックス線と同等の生物効果をもつ陽子線は、エネルギーの高いうちは組織を通過し、徐々にエネルギーを落として、止まる瞬間に自己エネルギーを放出する。陽子線照射の設定のため、セーフティマージンから2mm離して強膜上に金属製のマーカーリングを縫着し、仰臥位で頭部を固定、眼前の固視燈を固視する必要がある。腫瘍の側方、後方への照射がリニアックに比べて少なく、Bragg peakにより特定位置の組織への限局した大量照射が可能となっている<sup>14)</sup>。

1970年、米国ハーバード大学においてGragoudasらによって開始されたが<sup>15)</sup>、海外の多施設研究であ

るCOMS: Collaborative Ocular Melanoma Study分類による直径8-16mm、高さ3-10mmの中腫瘍30例、直径8mm未満、高さ3mm未満の小腫瘍2例の脈絡膜悪性黒色腫32例で陽子線治療をおこなったところ、局所制御率は90.6%であった。直径16mm以上高さ10mm以上の大腫瘍では適応外であった。

陽子線治療の眼合併症として血管新生緑内障4例、放射線視神経症3例、角膜潰瘍2例、眼瞼障害2例が報告されている<sup>16)</sup>。

#### 6. 小線源縫着

放射性物質を一時的もしくは長期にわたって組織内または周囲に配置して局所の放射線治療をおこなう方法である。低線量率LDR: low-dose rateと高線量率HDR: high-dose rateとがあり、脈絡膜黒色腫の照射にはLDRが使用されている。

核種としてヨウ素<sup>125</sup>I、ルテニウム<sup>106</sup>Ru、イリジウム<sup>192</sup>Ir、パラジウム<sup>103</sup>Pd、金<sup>198</sup>Auが用いられており、小線源を封入した金属製アプリケーターを縫着し、一定の期間照射後、アプリケーターを除去する。眼内腫瘍の治療として網膜芽細胞腫、脈絡膜悪性黒色腫が適応となるが、国内では国立がんセンター中央病院でルテニウム線源のみが使用可能である。これはβ線を放出するドイツBebig社製のルテニウム線源を強膜面に縫着し、網膜芽細胞腫では40Gy、悪性黒色腫では85Gy以上が照射されるようにする。腫瘍頂点からの線源の距離、位置関係が重要であり、傾斜があった場合には線量計算の修正が必要となる<sup>17)</sup>。

COMS研究では、中等度以下の腫瘍では眼球摘出と小線源治療とでは生存率に差はみられないとしている<sup>18)</sup>。

## II 放射線治療の適応となる疾患

### 1. 血管性腫瘍

小児では眼瞼に生じると眼球の偏位や弱視を生じる可能性がある。また、眼窩尖端部に及んだ場合には、眼球突出や突出による角膜障害、視神経への圧迫を生じるため、切除不能の海綿洞血管腫や自然消褪せず、化学療法も無効で視機能予後にかかわる場合には適応となる。毛細血管血管腫には4.5Gyの照射がおこなわれ、スタージ=ウェーバー症候群にともなう血管腫<sup>19)</sup>や成人でのカポジ肉腫<sup>20)</sup>、脈絡膜血管腫<sup>21)</sup>が対象とされている。

### 2. リンパ腫

リンパ腫は眼窩、眼瞼、結膜に発生するが放射線に感受性を示すものが多く、悪性リンパ腫では平均32Gyの照射が行われる。

### 3. 結膜、眼瞼、副鼻腔より進展する腫瘍

化学療法後にリニアックによる34-65Gyの照射がおこなわれる。切除できなかった脂腺がんの30例

で45-63Gyの照射をおこなったところ、90%の局所コントロールがえられたとの報告がある<sup>22)</sup>。

#### 4. 視神経鞘腫

視神経鞘腫は完全切除が望ましいが切除断端に腫瘍が残存していたり、再発性、手術不能例、他眼の視力が不良な症例では補助治療として50-54Gyの照射がおこなわれる<sup>23-24)</sup>。

#### 5. 眼窩への転移性腫瘍

眼窩への転移性腫瘍の頻度は増加しており、特に乳がんの治療成績の向上によるとされている。眼窩への転移腫瘍は無症状では早期発見がむずかしいが、転移の頻度は12%とも報告されている。

海外での報告では、原発巣の内訳は乳がん42%、肺がん11%、不明11%、前立腺がん8.3%、黒色腫5.2%、消化管がん4.4%、腎臓がん3.2%、扁平上皮がん2.0%、その他12.9%であり、転移腫瘍の原発巣によって30-40Gyの照射がおこなわれる<sup>25-26)</sup>。他の施設では、転移腫瘍の内訳が乳がん48%、黒色腫12%、前立腺がん12%、肺がん8%、腎細胞がん7%とする報告もある<sup>27)</sup>。

当科における1997年から2006年の10年間の転移性眼窩腫瘍は13例あり、原発巣は肺がん6例(腺がん)、乳がん2例、子宮体がん2例、肉腫2例(大腿骨osteosarcoma 1例、大腿clear cell sarcoma 1例)、急性リンパ性白血病1例であった。転移巣は脈絡膜6例、眼窩内浸潤5例、虹彩2例であり、これらに照射5例、化学療法3例をおこなっている<sup>28)</sup>。原発腫瘍が発見されてから脈絡膜転移が見つかるまでは腫瘍によって異なり、肺がんが2.5カ月、乳がんは68カ月、平均55カ月とされている。脈絡膜転移には35.5Gy以上の照射が有効とされている<sup>29)</sup>。

#### 6. 視神経膠腫

視神経膠腫は15歳以下の小児の全中枢神経腫瘍の1%を占める。視交叉浸潤、眼球突出、角膜障害、視力低下をきたすため、45-54Gyの照射がおこなわれる<sup>30)</sup>。

#### 7. 横紋筋肉腫

横紋筋肉腫は小児の悪性腫瘍の4-8%を占め、6-8歳に多いとされている。肺、骨、肝臓、胸部に転移しやすく、適切な生検による病理検索やステージング後に、化学療法と45-50Gy照射の併用療法がおこなわれる。ただし副作用として高線量の照射のために放射線の後遺症を残しやすいとされている<sup>31)</sup>。

#### 8. 涙腺腫瘍

一般に放射線抵抗性であるが、外科手術による摘出後の術後照射や小線源の縫着が行われている。

#### 9. 脈絡膜黒色腫

強膜外に進展した黒色腫には眼球摘出後50Gyの照射がおこなわれる<sup>32)</sup>。

#### 10. 網膜芽細胞腫

網膜芽細胞腫には化学療法、放射線治療がおこなわれるが、35Gyで10%に、45Gyで66%に、80Gy以上で100%に放射線網膜症がおこると報告されている<sup>33-34)</sup>。また照射後の骨成長の遅れにより顔の変形をきたすことから、現在は35-45Gyで治療されている。

### Ⅲ 放射線の副作用

放射線による急性～慢性の副作用として、眼瞼結膜炎、皮膚の発赤、脱色素、毛細血管の拡張、萎縮、脱毛、睫毛の欠損、眼瞼外反症、内反症がある。

また照射後の涙液減少または角膜幹細胞の機能不全によるドライアイがあり、30Gy以下ではドライアイを示さず、57Gyでは100%ドライアイを生じるとする報告がある<sup>35-36)</sup>。

白内障は8Gyで生じ<sup>37)</sup>、600Gy以上で強膜の融解がみられる。小線源を縫着した強膜には菲薄化がみられる。30-40Gyでは虹彩炎がみられ、虹彩の新生血管や血管新生緑内障をひきおこす<sup>38)</sup>。45-60Gyで放射線網膜症を生じ、60Gy以上では放射線視神経症がみられるようになる<sup>39)</sup>。

### ま と め

がん治療として、原疾患に対する治療をおこなう生命予後が第一であるが、眼球形態の維持、視機能の温存も近年の多様な放射線治療の進歩により可能となってきた。

従来、脈絡膜悪性腫瘍に対する外科的切除術は、眼球摘出によって腫瘍細胞の散布の危険性が増大することが報告されてから、保存療法が試みられてきた<sup>40)</sup>。海外での多施設研究であるCOMSでは大腫瘍では眼球摘出術が必要であるが、中等度の大きさの腫瘍に対する眼球摘出術と眼球保存療法との生存率に差はみられないと報告している。さらに小腫瘍では光線力学療法、光凝固術も可能であるとしている。そのため中等度以下の大きさの眼内腫瘍に対する光凝固治療<sup>41)</sup>、経瞳孔的温熱療法<sup>42)</sup>、硝子体手術による腫瘍摘出術<sup>43)</sup>、またはこれらを組み合わせた治療がおこなわれるようになってきている<sup>44)</sup>。

治療方法は、腫瘍の大きさ、位置、活動性、また年齢、罹患眼と他眼の視力の状態、全身状態といった患者の背景によって異なるが、さまざまな治療方法を選択することが可能となってきた。しかしながら、各治療法にはまだ、問題点や治療の限界もあり、今後の改良やあたらしい治療方法の進歩に期待したい。

## 文 献

- 1) 大矢佳美：眼窩内腫瘍に対するノバリスの定位放射線治療. 新潟がんセンター病医誌. 50:1-8, 2011.
- 2) AdlerJR, HancockSL: The Neutron 1000. A system for flameless stereotactic radiosurgery. *Perspectives in Neurological Surgery*. 5:127-133, 1994.
- 3) 田平瑛美, 吉川 洋, 川野庸一, 他：サイバーナイフ治療を行った脈絡膜悪性黒色腫の4例：臨眼. 64:1897-1904, 2010.
- 4) ZorluF, SeleK, KiratliH: Initial results of fractionated CyberKnife radiosurgery for uveal melanoma. *J Neurooncol*. 94:111-117, 2009.
- 5) 大西寛明, 光田幸彦, 川村哲朗, 他：ノバリスによる定位放射線治療の特徴と今後の展望. 定位放射線治療. 10:27-36, 2006.
- 6) 坂口仁志, 菅澤 淳, 池田恒彦, 他：ガンマナイフ治療が奏功した脈絡膜悪性黒色腫の1例. 眼科手術. 20:297-300, 2007.
- 7) WoodburnR, Danis R, TimmermanR, et al: Preliminary experience in the treatment of choroidal melanoma with gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg*. 93:177-179, 2000.
- 8) HaasA, PinterO, PapaefthymiouG, et al: Incidence of radiation retinopathy after high-dosage single-fraction gamma knife radiosurgery for choroidal melanoma. *Ophthalmology*. 109:909-913, 2002.
- 9) Simonová G, Novotný J Jr, Liscák R, et al: Leksell gamma knife treatment of uveal melanoma. *J Neurosurg*. 97:635-639, 2002.
- 10) LangmannG, PendlG, Klaus-Müllner, et al: Gamma knife radiosurgery for uveal melanomas: an 8-year experience. *J Neurosurg*. 93:184-188, 2000.
- 11) 辻比呂志, 石川 仁, 辻井博彦: 眼窩悪性腫瘍に対する重粒子線治療の現況. 眼科手術. 19:29-32, 2006.
- 12) TsujiH, IshikawaH, YanagiT et al: Carbon-ion radiotherapy for locally advanced or unfavorably located choroidal melanoma: a phase I/II dose-escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 67:857-862, 2007.
- 13) 山田紗衣, 澤田 淳, 田中 稔他：炭素イオン線照射後に照射野内再発をきたした脈絡膜悪性黒色腫の1例. 臨眼. 64:963-966, 2010.
- 14) PaulTF: Radiation therapy for orbital tumors: concepts, current use, and ophthalmic radiation side effects. *Surv Ophthalmol*. 54:545-568, 2009.
- 15) GragoudasES, GoiteinM, KoelerA, et al: Proton irradiation of choroidal melanomas: preliminary results. *Arch Ophthalmol*. 96:1583-1591, 1978.
- 16) 箕田健生：脈絡膜悪性黒色腫-Radiation therapy of choroidal melanoma-. 眼科. 42:399-404, 2000.
- 17) 鈴木茂伸, 佐野秀一：超音波断層装置を用いたルテニウム小線源の位置確認. 眼科手術. 19:419-422, 2006.
- 18) Collaborative Ocular Melanoma Study Group: The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: COMS Report No.28. *Arch Ophthalmol*. 124:1684-1693, 2006.
- 19) GreberH, WessingA, AlbertiW, et al: Successful treatment of choroid hemangioma with secondary changes caused by Sturge-Weber syndrome. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 185:276-278, 1984.
- 20) SinghNB, LakierRH, DondeB: Hypofractionated radiation therapy in the treatment of epidemic Kaposi sarcoma: a prospective randomized trial. *Radiation Oncol*. 88:211-216, 2008.
- 21) RitlandJS, EideN, TausjoJ: External beam irradiation therapy for choroidal haemangiomas. Visual and anatomical results after a dose of 20 to 25 Gy. *Acta Ophthalmol Scand*. 79:184-186, 2001.
- 22) PardoFS, BorodicG: Long-term follow-up of patients undergoing definitive radiation therapy for sebaceous carcinoma of the ocular adnexa. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 34:1189-1190, 1996.
- 23) TurbinRE, ThompsonCR, KennerdellJS, et al: A long-term visual outcome comparison in patients with optic nerve sheath meningioma managed with observation, surgery, radiotherapy, or surgery and radiotherapy. *Ophthalmology*. 109:890-899, discussion 899-900, 2002.
- 24) PitzS, BeckerG, SchieferU, et al: Stereotactic fractionated irradiation of optic nerve sheath meningioma: a new treatment alternative. *Br J Ophthalmol*. 86:1265-1268, 2002.
- 25) BlochRS, GartnerS: The incidence of ocular metastatic carcinoma. *Arch Ophthalmol*. 85:673-5, 1971.
- 26) GoldbergRA, RootmanJ, ClineRA: Tumor metastatic to the orbit: a changing picture. *Surv Ophthalmol*. 35:1-24, 1990.
- 27) Shields JA, Shields CL, Scartozzi R: Survey of 1264 patients with orbital tumors and simulating lesions. The 2002 Montgomery lecture, Part 1. *Ophthalmology*. 111:997-1008, 2004.
- 28) 太田亜紀子, 難波克彦：眼科領域における転移性腫瘍の予後. 新潟がんセンター病医誌. 46:20-21, 2007.
- 29) Rosset A, Zografos L, Coucke P et al: Radiotherapy of choroidal metastases. *Radiation Therapy and Oncology*. 46:263-268, 1998.
- 30) KhafagaY, HassounahM, Kandila, et al: Optic gliomas: a retrospective analysis of 50 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 56:807-812, 2003.
- 31) SagermanRH, CassadyJR, TretterP: Radiation therapy for rhabdomyosarcoma of the orbit. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 72:849-854, 1968.
- 32) Hykin PG, McCartneyAC, PlowmanPN, et al: Postenucleation orbital radiotherapy for the treatment of malignant melanoma of the choroid with extrascleral extension. *Br J Ophthalmol*. 74:36-39, 1990.
- 33) PradhanDG, SandridgeAL, MullaneyP, et al: Radiation therapy for retinoblastoma: a retrospective review of 120 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 39:3-13, 1997.
- 34) SchipperJ, ImhoffSM, TanKE: Precision megavoltage external beam radiation therapy for retinoblastoma. *Front Radiat Ther Oncol*. 30:65-80, 1997.
- 35) ParsonsJT, BovaFJ, FitzgeraldCR, et al: Severe dry-eye syndrome following external beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 30:775-80, 1994.
- 36) ParsonsJT, BovaFJ, MendenhallWM, et al: Response of the normal eye to high dose radiotherapy. *Oncology (Williston Park)*. 10:837-847, discussion 47-48, 51-52, 1996.
- 37) SchipperJ, AlbertiW: Late effects of radiation on surviving retinoblastoma patients. *Ophthalmology*. 92:60A-3A, 1985.
- 38) RadcliffeN, FingerP: Eye cancer related glaucoma: current concepts. *Surv Ophthalmol*. 54:47-73, 2009.
- 39) ParsonsJT, BovaFJ, FitzgeraldCR, et al: Radiation retinopathy after external-beam irradiation: analysis of time-dose factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 30:765-773, 1994.
- 40) ZimmermanLE, McLeanIW, FosterWD: Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumor cells? *Br J Ophthalmol*. 62:420-425, 1978.
- 41) JalkhAE, WeiterJJ, TrempeCL, et al: Treatment of small choroidal melanomas with photocoagulation. *Ophthalmic*

Surg.19:738-742,1988.

42) DiazCE,CaponeAJr,GrossniklausHE:Clinicopathologic findings in recurrent choroidal melanoma after transpupillary thermotherapy. *Ophthalmology*. 105:1421-1424,1998.

43) 齋藤代志明, 白尾 裕, 高比良雅之, 他: 経硝子体的に眼内切除した後極部脈絡膜悪性黒色腫の1例の長期経

過. *日本眼科学会雑誌*. 112:607-614, 2008.

44) 臼井亜由美, 溝田 淳, 竹林 宏, 他: 脈絡膜悪性黒色腫に対して炭素イオン線照射を行った後に, 硝子体手術で腫瘍切除を施行した1例. *眼科臨床紀要*. 3:653-659, 2010.