

票によりスコア化し評価することを目的とした。

質問票には我々も開発に関与した QOL-RTI (Radiation Therapy Instrument) 日本語版を用いた。質問票は全般的と頭頸部用モジュールに別れており、後者は頭頸部に特異的な症状に対応できるようになっている。全般的の質問票は24項目の全般的質問と点数としては集計しない包括的質問1項目より構成され、頭頸部用は14項目から成っている。すべての解答は0から10点迄の11段階評価で、全般的の最高点は合計240点、頭頸部用の最高点は合計140点となり、点が高い程 QOL は高いと評価される。放射線治療開始時と治療中は原則として週に一度調査を行い、治療後は数週間から2ヵ月間隔で調査し現在も継続中である。

2004年4月から2005年3月までに58名、合計469部の質問票が回収された。患者の年齢は26から84歳で中央値65歳。男性38例、女性20例であった。腫瘍の原発部位は喉頭23例、上咽頭3例、中咽頭4例、下咽頭5例、口腔19例、その他4例であった。照射目的別の内訳は根治39例、術後15例、術前3例、緩和1例であった。24例では化学療法の併用が行われた。

治療期間中のスコアの変化を平均値で見ると、全般的では治療開始時177、1週目171、二週目159、三週目148、四週目140であり、頭頸部用モジュールでは治療開始時106、1週目95、2週目77、3週目61、4週目58であった。2週目以降から頭頸部のスコアが下がり、それにつれて全般スコアも低下していた。更に治療目標が根治照射である39例のスコア平均値の変化は、全般的では治療開始時181、1週目174、二週目156、三週目144、四週目137であり、頭頸部用モジュールでは治療開始時106、1週目96、2週目77、3週目58、4週目57であった。特に QOL を低下させていた項目は、口や喉の痛み、嚥下、唾液分泌、味覚に関する項目であった。これらは照射野に含まれる喉頭・咽頭粘膜、唾液腺の有害事象によると考えられる。照射範囲と QOL の低下には相関があり、根治照射群の喉頭癌患者のスコア平均値は全般的では治療開始時192、1週目186、二週目176、三週目158、四週目167であり、頭頸部用モジュールでは治療開始時

111、1週目104、2週目92、3週目72、4週目73であった。一方で、上・中・下咽頭患者のスコア平均値は全般的では治療開始時175、1週目157、二週目130、三週目120、四週目109、頭頸部用モジュールでは治療開始時112、1週目88、2週目56、3週目34、4週目35であった。上・中・下咽頭患者では2週目以降に頭頸部粘膜炎症症状による嚥下困難と唾液腺障害により著しく QOL が低下した。

頭頸部多分割照射による患者の QOL 変化をスコア化し評価した。これにより、臨床的に経験されてきた患者の苦痛の程度・発現期間をより明確に把握・可能となった。今後は調査を継続し多分割照射の QOL に与える影響の経時的変化を評価していく。

ミトコンドリア異常症における細胞死分子機構とその抑制分子過程の解析：治療への応用

自治医科大学小児科

後藤 珠子, 森 雅人, 山形 崇倫
桃井真里子

[目的] MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy and lactic acidosis with stroke like episodes) では難聴、知的障害などの慢性進行性の病態に加え、脳梗塞様発作などの反復性病態が、急性、または緩徐進行性の病像を形成する。多くの進行性神経疾患の病態に Caspase 依存性、または ER ストレス関連の細胞死が関与し、その中心的な役割をミトコンドリアが担っていることが解明されつつある。ミトコンドリア機能障害が本態である MELAS の病態に Caspase 依存性細胞死がどのように関与するかを、培養筋芽細胞およびリンパ芽球を用いて検討した。

また、治療薬には MELAS のいくつかの症状に有効と報告されているものがあるが、その作用については不明の点が多い。MELAS 治療薬の細胞死機構抑制の関与、細胞内 ATP 量への効果を検討し、MELAS 治療薬の異常細胞に対する効果を検討した。

[材料・方法] MELAS 患者よりインフォーム

ドコンセントのもと採取した生検筋細胞およびリンパ球を使用した。筋細胞は Ori-SV40DNA にて不死化しクローン化した。筋芽細胞は 3243 A/G 変異を 80% 有する細胞株 (80% 株) と対照として 0% 有する細胞株 (0% 株) を使用した。リンパ球は、EB ウイルスにて芽球化して使用した。これまでの研究から培養液中のグルコースを欠損させることにより 80% 株は細胞死が誘導されることを確認しており、今回はこのグルコース欠損培地により細胞死を誘導し、以下の検討を行った。①細胞死における caspase3/7 活性の変化、細胞内 ATP 量の変化：各クローンをグルコース欠損培地に変更し、経時的に細胞内 caspase3/7 活性、細胞内 ATP 量をルシフェラーゼ反応を利用した発光シグナルにより測定できるキット (Promega, USA) を用いて検討した。②各クローンに対して培地に MELAS 治療薬を加え、同様の検討を行った。③リンパ球を用いた検討：同様の検討をリンパ球を用いて行った。

[研究結果]① 細胞内 ATP 量, Caspase 活性の検討：通常培養下での細胞内 ATP 量は 80% 株でも対照と差がなかった。また、80% 株では通常培養下で caspase3/7 活性が確認されたが、細胞死の過程では活性は上昇しなかった。

MELAS 治療薬の効果の検討：DCA を添加した検討では、80% 株にのみ ATP 量の有意な増加が見られたが、24 時間後には ATP は有意に低下していた。③リンパ球を用いた検討：リンパ球ではグルコース欠損培養条件でも細胞死は誘導されず、細胞内 ATP 量, Caspase 活性は正常と差がみられなかった。DCA を加えた検討では 100 μ g/ml では差がみられなかったが、300 μ g/ml に添加した場合において MELAS 患者のリンパ球では対照に比べ ATP 量の増加が見られた。

[考察] 筋芽細胞の検討では通常状態での細胞内 ATP 量は 80% 株も 0% 株と変わらなかった。しかし、増殖が悪く、caspase3/7 依存性のアポトーシスが常に活性化されていることが確認された。このことは MELAS の慢性進行性の病態を反映している可能性もあると考えられた。線維芽細胞における検討では ATP 量は問題ないが、ATP 合成刺激を与えたときの刺激

に対する反応が 2-20% 低下しているという報告があり、同様の結果であった。また、治療薬の効果の検討では、筋芽細胞、リンパ球ともに、変異 DNA 保有細胞にのみ、DCA による ATP 産生増加が認められ、正常細胞では、ATP 産生量は不変であった。このことは MELAS 電子伝達系の残存活性の活性化による ATP 産生増加は、ATP 産生低下細胞のみに認められる現象であり、細胞種に限らず短期的には ATP 産生を補助することを示唆すると考えられた。しかし DCA 添加の効果は 12 時間で消失していた。臨床的に DCA は短期的には episodic な症状を軽快させるが、長期的には慢性病態の抑制は困難であり、DCA を補充することで、長期的効果が得られるのか検討が必要と思われた。

新生児仮死児における胃食道逆流症の発生について さらに呼吸機能・脳血流を使った検討

自治医科大学 移植外科, 小児科*

江上 聡 河原崎秀雄 水田 耕一
桃井真理子* 本間 洋子* 高橋 尚人*

(背景と目的) 近年重症心身障害児における胃食道逆流 (GER) の手術が盛んに行われるようになった。一方重症心身障害児は出生時に新生児仮死などによる脳障害を合併している場合がほとんどである。また、重篤な呼吸器合併症を繰り返す新生児仮死症例に GER の合併が多く認められるが、GER と脳障害、呼吸器合併症との関係についての報告は少ない。そこで新生児仮死症例のうち、GER の手術を施行した患児と、GER に対して手術をせずに呼吸器合併症が軽快した患児、GER と診断されなかった患児の間で呼吸器合併症、脳障害の程度に差があるか否かを検討し、新生児仮死症例の GER 発症における呼吸器合併症および脳障害との関連、手術の適応、適応時期について模索する事を目的とした。

(対象) 2003 年 4 月より 2004 年 8 月までの間に当施設において 24 時間 PH モニター検査 (pH モニター) を行った新生児仮死 10 例 (男児 6 例, 女児 4 例 年齢: 0 歳~30 歳; 平均 7 歳) を対