

P3-49.**肝腫瘍における水溶性フェノキサジン化合物と
2-deoxy-D-glucoseの併用効果**

(外科学第四)

○竹村 晃、田淵 崇文

(生化学)

車 暁芳、宮澤 啓介、友田 輝夫

【背景と目的】 フェノキサジン化合物である 2-aminophenoxazine-3-one (以下 Phx-3) は各種の癌細胞に対して抗腫瘍効果を持つことが示されてきている。今回われわれは、これまで未検討であった肝腫瘍細胞に対する Phx-3 の抗腫瘍効果を検討し、また近年オートファジーの観点から抗腫瘍効果が期待されている 2-deoxy-D-glucose (以下 2DG) との併用効果についても検討した。

【対象および方法】 使用した細胞株はラット肝癌株: dRLh-84、ラット正常肝細胞株: RLN-10、ヒト肝癌株: HepG2 の3種類の細胞株である。それぞれ3種類の細胞株に対して Phx-3 単独、2DG 単独、Phx-3+2DG を種々の濃度で添加し、細胞生存率、アポトーシスの測定、細胞形態の変化などを測定することにより、Phx-3 および 2DG の単独および併用投与による抗癌作用を検討した。細胞生存率は CellTiter-Blue™ Cell Viability Assay を、アポトーシスは AnnexinV/PI Assay Kit と JC-1 染色を使用しフローサイトメトリー (FACS) で測定し、細胞形態変化は薬剤添加 24 時間後の各細胞についてメイ・ギムザ染色し観察した。

【結果】 Phx-3 と 2DG を添加した各細胞の生存率は、dRLh-84 と HepG2 では時間及び濃度依存性に増殖抑制作用が見られたが、RLN-10 では濃度依存性を認めるのみで時間依存性の増殖抑制作用は見られなかった。アポトーシスに関しては、すべての細胞で濃度依存性にアポトーシスを促進することが認められ、特に HepG2 では低濃度の Phx-3 と高濃度 (10 mM) の 2DG の添加によって強い抗癌作用がみられた。細胞形態変化については、Phx-3 を添加した各細胞で細胞膜構造の変化や核の凝集がみられ、アポトーシスが引き起こされていることが明らかとなった。

【考察】 これまで未検討であった肝腫瘍細胞に対して Phx-3 が強い抗腫瘍効果を示すことが明らかと

なった。とくにヒト肝癌株: HepG2 においては Phx-3 と 2DG との併用により強い抗癌作用が示された。以上の結果から、肝癌に対する治療薬として Phx-3 が応用できる可能性が示唆された。

P3-50.**国内多施設を対象とした眼内悪性リンパ腫の生命予後**

(眼科学)

○木村 圭介、臼井 嘉彦、森 秀樹
後藤 浩

【目的】 眼内悪性リンパ腫の生命予後を明らかにする。

【方法】 国内 25 施設で眼内悪性リンパ腫 (IOL) と診断された 220 例の生命予後とその背景について、診療録をもとに患者背景、生命予後、生命予後を左右する因子について検討した。5 年生存率の推定には Kaplan-Meier 生存曲線を用い、2 群間の比較には log rank 検定を用いた。また、生命予後因子の同定、リスク比の推定には Cox 比例ハザード分析 (多変量解析) を用いた。

【結果】 初診時の平均年齢は 63.6 歳、男性が 89 例、女性が 131 例で、平均経過観察期間は 41.5 か月であった。病変の存在部位では眼内+中枢神経系 (CNS) の症例が 52%、眼内のみの症例が 28%、眼内+CNS+他臓器の症例が 10%、眼内+他臓器の症例が 9%であった。IOL 220 例の 5 年生存率は 60.5% で、CNS 病変合併例で死亡率が高く、眼内のみの症例は他の 3 群と比較し、有意に生命予後が良好であった。また、初診時年齢が 65 歳未満の症例の 5 年生存率は 66.6% であったのに対し、65 歳以上の症例では 47.7% と統計学的に有意差を認めていた。生存例と死亡例での硝子体内 IL-10 値を検討したところ、生存例では 2,945 pg/ml であったのに対し、死亡例では 6,548 pg/ml と死亡例で有意に高値を示していた。治療内容では高容量メトトレキサート (HD-MTX) 施行例では 5 年生存率 69.5% であったのに対し、HD-MTX 未施行例では 55.6% と生命予後に有意差を認めていた。

【結論】 眼内悪性リンパ腫において、患者背景としては年齢と硝子体内 IL-10 値が、治療内容では HD-

MTX が生命予後に関与している可能性が示唆された。今後は病型別の治療方針を確立していくためのプロスペクティブな検討が必要である。

(平成 22 年度東京医科大学研究助成金 受給)

P3-51.

視神経炎患者の末梢血単核球サイトカイン産生とステロイド治療に対する反応性の検討

(眼科学)

○平野美恵子、毛塚 剛司、臼井 嘉彦
馬 娟、安 暁明、山川 直之
後藤 浩

(内科学第三)

増田 眞之、加藤 陽久、大塚 敬男
内海 裕也

【目的】 視神経炎患者に対する副腎皮質ステロイド薬（ステロイド）の薬剤感受性を明らかにするために、末梢血単核球（PBMC）由来のサイトカインを測定し、臨床経過との関連性を検討する。

【対象と方法】 対象は活動性のある視神経炎患者 10 例（男性 3 例、女性 7 例）、27 歳～65 歳（平均 42 歳）、平均観察期間は 6.2 か月である。全例ステロイドの投与前に PBMC を採取、分離し、コンカナバリン A（ConA）および異なる濃度のベタメサゾンと 24 時間共培養し、上清中の IFN- γ 、TNF- α 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17 を Cytometric Bead Array Flex kit と ELISA 法で測定した。これらのサイトカイン産生量と臨床経過を比較検討した。

【結果】 初診時視力は手動弁から 0.08 で、ステロイド治療後の最高視力は 10 例中 9 例が 0.9 以上であった。ベタメサゾン添加によるサイトカイン産生の減少率と視力の改善は有意に関連していた。ステロイドの平均総投与量はプレドニン換算で $4,460 \pm 2,480$ mg であり、個々の症例の総投与量と培養内ベタメサゾン添加によるサイトカイン産生の減少率には有意な関連性は認めなかった。なお、ベタメサゾンを培養細胞に添加した際に IL-17 産生の減少が乏しかった 1 例は、ステロイド総投与量が 6,000 mg にもかかわらず視力の改善が得られなかったため、血漿交換療法を行い、最終的に視力の改善を得た。

【結論】 in vitro における PBMC のステロイド感受

性試験は、ステロイド治療に対する視力予後判定や、至適治療法を決定するうえで有用な指標となる可能性がある。

P3-52.

ベーチェット病ぶどう膜炎の診断基準確立に向けた統計学解析

(眼科学)

○坂本 俊哉、横井 克俊、松永 芳径
臼井 嘉彦、森 秀樹、毛塚 剛司
坂井 潤一、後藤 浩

【目的】 ベーチェット病（以下 BD）に伴うぶどう膜炎は、サルコイドーシス、Vogt-小柳-原田病について頻度が高く、重要な疾患である。サルコイドーシスについては研究班により「眼サルコイドーシス診断のてびき」が、Vogt-小柳-原田病については国際診断基準が定められており、日常診療でも応用されている。一方、BD については 1987 年厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班から眼症状の診断指針が提示されているが、記載事項は多くのぶどう膜炎に共通してみられる眼所見や眼合併症であり、特異的なものではなく、診断に結び付く内容とはなっていない。

そこで、BD にみられる眼所見の発現頻度と本症を示唆する検査所見の診断的価値を統計学的に解析することによって、他のぶどう膜炎との診断上の差別化を図り、BD にみられるぶどう膜炎の眼科独自の診断基準を確立することを目的とした。

【対象と方法】 2005 年 1 月～2009 年 10 月に当院眼科ぶどう膜外来を受診した BD 患者 106 例とその他のぶどう膜炎患者（対照）89 例を対象とした。診療録をもとに、BD に特徴的な眼所見と BD を示唆する検査所見の診断的価値を検討し、診断的価値が高いと考えられる所見を抽出して診断基準項目を設定する。診断上の感度、特異度を解析し、診断的価値を検討する。

【結果】 ① フルオレセイン蛍光造影（FA）上羊歯の葉様漏出、FA 上びまん性黄斑浮腫 ② びまん性硝子体混濁、前房蓄膿 ③ 両眼性、嚢胞様黄斑浮腫、④ 後極部滲出斑、再発性非肉芽性虹彩炎 ⑤ HLA-B51、以上 5 項目から構成される診断基準項目を作成した。5 項目中 3 項目以上がみられた場合、BD