

2015 肝腫瘍に対する新たな焼灼療法としての焼結処理 MgFe₂O₄ stickを用いた誘導加熱法

佐藤 公一, 渡部 祐司, 堀内 淳, 湯汲 俊悟, 土居 崇, 吉田 素平, 河内 寛治
(愛媛大学第2外科)

【目的】一度留置すると繰返し加熱が可能な方法として金属磁性体が外部磁場により発熱する誘導加熱法の研究を進めてきた。新たに発熱効率を高め焼灼温度帯での加熱を行うため金属磁性体(MgFe₂O₄)粉末を焼結してstickを作成した。このstickを用いた誘導加熱法のrat肝組織/肝腫瘍に対する焼灼効果を検討した。【方法】正常肝加熱実験: rat正常肝にMgFe₂O₄stick(1mm径10mm長)を留置し高周波磁場装置(540kHz, 2kw, 4kA/m)で30分間加熱した。直後, 1日, 3日, 7日後に肝組織を4匹ずつ採取し組織学的, 酵素化学的(NADH diaphorase 染色)に検討し焼灼面積を測定した。肝腫瘍加熱実験: 肝腫瘍モデル(DRLh84株)7匹に対し加熱を行い3日後に焼灼効果を検討した。【結果】正常肝内加熱温は60.4±1.3°Cで加熱直後の組織切片にて肝細胞の核濃縮と酵素活性の失活を認めた。経時的な焼灼面積は13.45±1.04, 32.85±8.92, 41.12±5.09, 25.10±5.07mm²であった。腫瘍内加熱温は59.4±1.5°C, 腫瘍面積24.84±3.09mm²に対する焼灼面積は53.75±9.51mm²で全例が完全焼灼であった。【結語】焼結処理MgFe₂O₄stickを用いた誘導加熱法は焼灼温度帯での加熱が可能で局所療法の一つになり得ると考えられた。

2016 肝細胞癌における再発・生存予後因子としてのHMGB1発現

山本 徹, 山野井 彰, 小野 隆司, 山口 峰一, 大森 治樹, 佐藤 崇, 山本 佳生, 松原 毅, 高井 清江, 立花 光夫
(鳥根大学第2外科)

【目的】近年, DNA修復・転写調節因子である非ヒストン核内蛋白HMGB1 (high mobility group box 1)の癌増殖作用が示唆されたが, 肝細胞癌(HCC)での報告はない。【方法】HCC根治切除症例54例の切除標本でHMGB1発現を免疫染色で評価し, 臨床病理学的背景, 遠隔成績との関係を検討した。【成績】24例(45.3%)にHMGB1発現を認め, 核15例(28.9%), 細胞質24例(46.2%), 両方5例(9.6%)であった。細胞質HMGB1発現は高/中/低/未分化癌で各々2(13.3%)/16(53.3%)/5(71.4%)/1例(100%)であり, 腫瘍径3cm以上, Vp2以上で細胞質HMGB1の発現は高かった。また, 高発現例の生存・再発予後は悪い傾向があり(5年全生存率: 高/低発現=20.2/58.3%, p=0.0001, 5年無再発生存率: 13.4/36.5%, P=0.0200), 細胞質HMGB1の発現は独立予後因子であった(P=0.0010, HR=2.20)。【結論】HCCのHMGB1発現形式は組織分化を反映し, 細胞質HMGB1の発現は明確な予後因子であった。

2017 非癌部におけるCOX-2過剰発現は肝癌早期再発因子となり得るか?

中瀬 隆之¹⁾, 内山 和久¹⁾, 上野 昌樹¹⁾, 濱 卓至¹⁾, 東郷 直希²⁾, 谷 眞至²⁾, 川井 学²⁾, 松浦 成昭²⁾, 山上 裕機²⁾
(和歌山県立医科大学第2外科¹⁾, 大阪大学分子病理学²⁾)

【背景・目的】種々の癌腫で癌部におけるCOX-2の過剰発現と予後の相関が報告されている。肝癌は多中心性に発癌する原因として背景に肝硬変がある。そこで, 早期再発高危険群を正確に診断するために, 非癌部のCOX-2過剰発現が肝癌の予後不良因子及び早期再発危険因子として有用かを検討した。【対象・方法】2000~2002年に当科で手術施行した原発性肝癌44例。抗COX-2抗体で免疫染色を非癌部と癌部で施行し, 臨床病理学的因子との関連を検討した。強陽性群と弱陽性・陰性群に分け検討した。【結果】1)無病期間は, 非癌部のCOX-2強陽性群が弱陽性・陰性群に比べ短かった(P<0.01)。生存率は非癌部・癌部ともCOX-2強陽性群が予後不良であった(それぞれP<0.01, P<0.01)。2)2年以内再発危険因子について単変量解析で, 女性(P=0.02)・VPI以上(P<0.01)・IMs以上(P<0.01)・非癌部のCOX-2強陽性(P<0.01)及び癌部のCOX-2強陽性(P<0.01)で再発しやすかった。多変量解析でVPI以上(P=0.04)・IMs以上(P<0.01)・非癌部のCOX-2強陽性(P=0.03)が独立危険因子となった。【結語】COX-2強陽性は肝癌の予後不良かつ早期再発危険因子として有用であることが示唆された。

2018 肝線維化と肝細胞癌の転移能に関する検討—マウス肝細胞癌同種同所性移植モデルを用いて—

澤田 成朗¹⁾, 土屋 康紀¹⁾, 山岸 文範¹⁾, 濱 育夫²⁾, 塚田 一博¹⁾
(富山大学医学部第2外科¹⁾, 富山大学和漢薬研究所病態生化学部門²⁾)

【目的】癌の悪性化進展には癌細胞が本来保持している能力に加え, 周囲組織または癌細胞同士の相互作用により獲得する能力が影響すると考えられる。本研究では肝細胞癌の転移能と肝線維化の関係についてマウス肝細胞癌株を用いて検討した。【方法と結果】旭川医科大学病理学第1講座より恵与されたマウス肝細胞癌株CBO140C12を使った同種同所性移植モデルを用いて, 正常肝(NL群, n=11), ならびに四塩化炭素(CCl₄)100μl/kgを週3回7週間腹腔内投与して作製した線維化モデルの肝(CCl₄群, n=10)で検討した。腫瘍移植4週後, NL群では2例肺転移を認めたのに対し, CCl₄群では全例肺転移を認めた。次にMatrigelをコートしたdish(MG群)と通常のdishで培養したCBO140C12細胞からそれぞれmRNAを抽出し, 肝細胞癌の浸潤性に関与するとの報告があるMMP-2, -9, MTI-MMPの発現をPCR法にて比較検討した結果, MMP-2はMG群でのみ発現していた。【結語】マウス肝細胞癌の同種同所性移植モデルにおいて, 肺転移率は正常肝に比べ線維化肝へ移植した群で増大した。この変化は癌細胞が細胞外基質が豊富となった宿主側から刺激を受けMMP-2を発現したためと推察された。

2019 十全大補湯の抗酸化作用によるマウス肝発癌抑制効果の検討

土屋 雅人, 河野 寛, 浅川 真巳, 雨宮 秀武, 牧 章, 松田 政徳, 藤井 秀樹
(山梨大学第1外科)

【目的】十全大補湯(TJ-48)による抗酸化作用が肝発癌症に与える効果についてマウス肝発癌モデルを作成し, Kupffer細胞(KC)の活性化と肝内酸化ストレスに着目して検討した。【方法】2種類の雄性マウスを用いてdiethylnitrosamine(DEN)誘発肝発癌モデルを作成, TJ-48混餌投与群と非投与群で肝発癌率, 肝内8-OHdG, 4-HNE, 炎症性サイトカイン, CYP2E1の発現を検討した。また, TJ-48投与ならびに非投与マウスよりKCを分離しDEN刺激によるサイトカイン, ROS産生量を測定した。【成績】肝発癌率は非投与群と比較してTJ-48投与群で有意に低かった。マウス肝内8-OHdG, 4-HNE, TNFα, IL-1βの発現はTJ-48投与群で非投与群と比較し有意に低下した。TJ-48投与群でDENによる分離KCからのTNFα, IL-1β, ROS産生は有意に低下した。肝内CYP2E1の発現はTJ-48非投与群で低下した。【結論】TJ-48投与によりマウスDEN誘発肝発癌症は抑制された。その機序の1つとしてTJ-48によるKC過剰活性化, 肝内酸化ストレス, DNA障害抑制が考えられた。

2020 HBs抗原陽性肝細胞癌患者における切除後の早期再発危険因子

柳田 敦子, 波多野悦朗, 長田 博光, 成田 匡大, 阿世知弘行, 安近健太郎, 宇山 直樹, 藤井 英明, 猪飼伊和夫
(京都大学大学院消化器外科)

【目的】HBV関連肝細胞癌(HCC)の再発予防対策を明らかにするため, 早期再発の危険因子について検討。対象と方法: 1995-2004年のHCC初回手術症例522例中HBs抗原陽性症例は125例で, 術前にHBe抗原・抗体を測定した77例を対象。1年未満の再発を早期再発, 50歳未満を若年例とし, AFP値, HBe抗原・抗体, 腫瘍径, 腫瘍数, 脈管侵襲の有無, 背景肝などの因子について若年者および高齢者でそれぞれロジスティック回帰分析により単変量解析・多変量解析を行い, 早期再発危険因子を検討。結果: 若年患者27例中16例, 高齢患者50例16例に, 早期再発を認めた。若年者では単変量解析および多変量解析ともに有意な早期再発危険因子は認めなかったが, 高齢者における単変量解析ではAFP高値, HBe抗原陽性, 多発腫瘍が有意な早期再発危険因子で, 多変量解析では多発腫瘍が有意であった。結語: HBs抗原陽性HCC切除例において, 従来報告されている腫瘍因子の他に, 高齢者ではHBe抗原陽性が早期再発の危険因子となる可能性があることが示唆された。

2021 肝細胞癌切除例における血清PIVKA-2測定の臨床的意義

新川 寛二¹⁾, 田中 宏¹⁾, 竹村 茂一¹⁾, 山本 訓史¹⁾, 裴 正寛¹⁾, 市川 剛¹⁾, 高台真太郎¹⁾, 首藤 太一²⁾, 広橋 一裕²⁾, 久保 正二²⁾
(大阪市立大学肝胆外科¹⁾, 大阪市立大学医学部附属病院総合診療センター²⁾)

【目的】肝細胞癌(肝癌)切除例におけるPIVKA-2測定の意義を検討した。【対象と方法】対象は当院で高感度PIVKA-2測定が開始された1998年5月以降, 2003年12月までの期間に肝切除術が施行され, 術後2年間経過観察された肝癌162例である。これら症例における血清PIVKA-2値と臨床病理学的所見や術後再発の関係を検討した。カットオフ値は40mAU/mLとし, 104例が術前PIVKA-2陽性(陽性群)であった。【結果】陰性群と比較し, 陽性群では腫瘍径が大きく, 低分化型肝癌や門脈侵襲の頻度が高かった。肝静脈侵襲は陽性群にのみみられた。術前陽性群と陰性群の術後2年以内再発率に有意差はみられなかったが, 陽性群9例では術後2年以内に遠隔転移(初回再発発見時)がみられたのに対し, 陰性群では遠隔転移はなかった。遠隔転移9例中7例は再発発見時においてもPIVKA-2が陽性であった。【結論】PIVKA-2陽性肝癌には進行癌が多くみられ, 術後早期に遠隔転移を来す可能性があるため, 遠隔転移も考慮した経過観察が必要である。PIVKA-2陽性例では術後もPIVKA-2の測定が重要である。

2022 HCV関連肝細胞癌におけるGlutamine synthetaseの発現

長島由紀子, 坂本 和彦, 高島 元成, 為佐 卓夫, 岡 正朗
(山口大学第2外科)

【目的】HCV関連肝細胞癌(HCV-HCC)の発癌や進行に関与する蛋白を検出するためプロテオーム解析を行ったところ, 癌組織で増加している蛋白としてグルタミンシンターゼ(Glutamine synthetase: GS)が確認された。【対象と方法】当院にて初回治療として肝切除術を施行したHCV-HCCのうち, 高分化型, 中分化型, 低分化型各20例, および生検にて得られた境界病変10例を用い, GSの発現状況を免疫組織染色にて確認した。【結果】境界病変では80%強陽性, 20%弱陽性, 高分化型では75%強陽性, 25%弱陽性, 中分化型28%強陽性, 56%弱陽性, 低分化型では38%弱陽性, 62%陰性であった。【考察】GSは, HCV-HCCにおいて低分化よりも中分化, 高分化型, 境界病変でGS蛋白の高い発現が見られた。われわれはこの現象に, 腫瘍血流(組織の酸素化)の違いが関与していると考え, 肝細胞癌株を, 通常酸素濃度下および低酸素濃度下で培養し, 免疫染色およびRT-PCR法にてmRNAレベルを検討した。【結語】GSはHCV-HCCの発癌過程において重要な役割を担うと思われる。