

Title	肝細胞癌における肝組織亜鉛の動態と臨床的意義について
Author(s)	亀田, 幸男
Citation	大阪大学, 1984, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/34910">https://hdl.handle.net/11094/34910</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【6】

氏名・(本籍)	かめ 亀	だ 田	よし 幸	お 男
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	6518	号	
学位授与の日付	昭和59年5月7日			
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
学位論文題目	肝細胞癌における肝組織亜鉛の動態と臨床的意義について			
論文審査委員	(主査) 教授	垂井清一郎		
	(副査) 教授	岸本	進	教授 松本 圭史

論文内容の要旨

(目的)

亜鉛代謝と癌との関係は密接であり、肝臓癌では転移性、原発性いずれも癌組織の亜鉛量は正常肝に比して減少している。一方担癌生体の肝臓や転移性肝癌の非癌部肝では正常肝より亜鉛が増加していることが知られている。これに対し、慢性肝炎や肝硬変を母地に発生することの多い原発性肝癌(肝細胞癌)では非癌部の肝組織亜鉛の動態についての研究は少なく、その結果も一定しないが、それは慢性肝炎や肝硬変では正常肝より組織亜鉛が減少するので、肝細胞癌を発生したときの非癌部肝組織亜鉛の比較対照を正常肝にとるのが適当でなかったことにもよる。そこで慢性肝炎や肝硬変の肝組織亜鉛をそれぞれ肝細胞癌合併群と非合併群の間で比較して組織亜鉛の増減を明確にしようとし、あわせて慢性肝炎や肝硬変における組織亜鉛の変動が肝細胞癌の発生を予測できる程の臨床的意義をもつか否かについて検討した。同時に組織亜鉛の肝での分布について、組織化学的手法により考察を加え、さらに肝組織亜鉛の変動と血清および尿中排泄亜鉛の変動との相互関係についても検討した。

(方法および成績)

1. 肝組織亜鉛の定量

対象：組織学的に診断した肝細胞癌(以下HCC)19例の非癌部19例(組織診断は肝硬変14例、慢性肝炎5例)、癌部7例、HCC非合併肝硬変(以下LC)17例、HCC非合併慢性肝炎(以下CH)9例の肝組織と、対照(以下NC)として組織学的に正常の事故死肝5例を対象とした。

方法：シルバーマン針生検肝組織は10mm長、手術又は剖検肝組織は1cm<sup>3</sup>を500℃で灰化し、1N塩酸に溶解して原子吸光光度計で亜鉛量を測定した。

成績：HCC合併CH，HCC合併LCの非癌部の肝組織亜鉛はそれぞれHCC非合併CH，HCC非合併LCに比し有意に増加していた。主結節の径が6 cm以下のHCCに比べ径が6 cm以上のより進行したものでより強い増加傾向を示した。非癌部の亜鉛の増加は癌部からの距離に関係がなかった。

LCでは肝組織亜鉛の増加に比例してHCC合併率が直線的に増加し，肝組織亜鉛が $187\mu\text{g}/\text{gm.d.w}$ 以上では83%にHCCの合併を認めた。AFP  $400\text{ ng}/\text{ml}$ 以下のAFP低産生HCCにも，その67%に非癌部肝組織亜鉛の増加を認めた。

## 2. 肝組織亜鉛の局在の組織化学的，走査電顕的研究

対象：前記対象の一部に症例を追加し剖検例を中心としたHCC22例，胆管癌2例，転移性肝癌7例，LC22例，CH11例，NC5例である。

方法：生検又は剖検組織を用いて硫化水素飽和アルコール固定ジチゾン法でパラフィン切片を染色し，可溶性亜鉛の密度と広がりに応じて判定した。

成績：可溶性亜鉛は赤色粗大顆粒状または赤色微細顆粒状を示し，前者は肝細胞やKupffer細胞の核周辺に，後者は肝細胞質内に存在した。癌部やCH，LC，NCに可溶性亜鉛を認めなかった。HCC22例中8例の非癌部肝に（剖検例では14例中7例）可溶性亜鉛を認めた。胆管癌では1例（剖検），転移性肝癌で7例中5例の非癌部肝に認め，定量の成績と同様により進行した例により高密度に認めた。可溶性亜鉛は非癌部肝小葉の門脈域周囲に局在したので肝癌肝の門脈血行動態の変化との関連が示唆された。

走査電顕X線分析：上記対象中のHCC5例の連続切片を用いた。亜鉛の特性X線のピークは癌部に認められず，非癌部肝の可溶性亜鉛の分布にはほぼ一致して認められた。

## 3. 非癌部肝組織亜鉛と血清亜鉛および尿中排泄亜鉛の関連について

対象：肝組織亜鉛定量の対象に一部症例を追加した。NCは健常者で測定した。

方法：血清は除イオン水で5倍に，尿は2倍に稀釈して原子吸光度計で測定した。

成績：血清亜鉛値はLC群ではNCより低下するがHCC合併の有無で差はなく，血清アルブミン値とも相関がなかった。尿中排泄亜鉛はHCC合併CH，HCC合併LCともにNCと差がなかった。HCC合併LCではHCC非合併LCに比し減少傾向を示した。

（総括）

1. 肝細胞癌の非癌部肝組織亜鉛は発生母地の肝硬変や慢性肝炎肝のそれより，腫瘍からの距離に関係なく増加していた。肝硬変肝で組織亜鉛が $187\mu\text{g}/\text{gm.d.w}$ 以上の場合，80%以上に肝細胞癌の合併があり，診断的意義がある。
2. 可溶性亜鉛は非癌部肝小葉の門脈域周囲に局在し，門脈血行動態変化との関連が示唆された。
3. 血清亜鉛は肝細胞癌で特異的変動を示さず，尿中排泄亜鉛は肝硬変で肝細胞癌合併例が非合併例に比し減少傾向を示したが，非癌部肝組織亜鉛の増加と直結する変動を認めなかった。

## 論文の審査結果の要旨

転移性肝癌では非癌部肝組織亜鉛が増加し診断的意義があることは知られているが，原発性肝癌での

肝組織亜鉛の動態は不明であった。本研究は原子吸光光度計による亜鉛の定量と組織化学的方法、分析電顕的方法により、肝細胞癌の癌部、非癌部肝組織亜鉛の増減と局在を検索したものである。今回検討した肝細胞癌の非癌部肝組織は、全例肝硬変ないし慢性肝炎の所見がみられたが、同部の組織亜鉛量は、肝癌を合併しない肝硬変や慢性肝炎に比べ有意に増加していた。なおかつこの増加は腫瘍からの距離に関係なく均等であるので、非癌部肝組織亜鉛の測定は肝細胞癌の診断の新しい指標になりうることが明らかとなった。これらの知見は臨床的に重要で、学位に値すると判断される。