<短 報>

ヒト肝硬変症における BrdU 標識率の二峰性について

清水 昭男 原田 昌興 多羅尾和郎
 岡本 直幸 杉政 征夫 武宮 省治*
 有村 明彦** 井上 達 蟹沢 成好***

Bromodeoxyuridine (BrdU) を用いた S 期細胞の検出法は、近年ヒト癌を中心に各種組織の細胞動態の解析などに応用されている¹⁾。我々は、BrdU *in vitro* 標識法によりヒト各種肝疾患における S 期細胞を観察し、肝癌合併肝硬変症 (HCC-LC) は肝癌非合併肝硬変症 (LC) に比して標識率高値となる傾向があること、LC 症例は標識率高値および低値の 2 群に分かれる傾向があることを指摘してきた²⁾。今回、LC の症例数を累積、標識率の分布につき新たな知見を得たので報告する。

方法：対象は当院消化器内科および外科を受診した LC 症例 37 例、HCC-LC 症例 28 例、腹腔鏡または肝切除術施行時に tru-cut 針にて肝硬変部より組織を採取し

た。当該の標本で組織学的診断のつかなかったものも含まれているが、癌部の組織採取が不可能であった HCC-LC については画像診断により、また LC については組織学的に癌を認めないことに加え画像診断的に占拠性病変を認めないことを根拠とした。採取された材料を既報に従い^{2,3)}、0.1% BrdU 溶液中、37℃ 45 分間振盪培養後 10% リン酸緩衝中性ホルマリンで固定、型のごとく 4μm のパラフィン切片を作成、取り込まれた BrdU を免疫組織学的に検出し光顕的に観察した。各標本から無作為に抽出した 5-7 視野に含まれる肝細胞合計 1000 個以上あたりの BrdU 陽性細胞核数を算定し、標識率 (LI) を千分率 (%) で求めた。結果の解析は LI を自然対数変換した後に行い、解析後の数値は指数変換によりもとの値に戻して表示した。

成績：代表的組織像を Fig. 1 に示す。BrdU 陽性の核は単独もしくは数個の小集団をなして散在性に認められたが、偽小葉周囲の線維成分との境界付近に若干多く見られた。LC および HCC-LC 各群の対数変換後の LI の分布範囲をそれぞれ 10 等分して横軸に示し、各階級の症例数を縦軸にとったヒストグラムを Fig. 2 に示す。図から明らかなごとく、LC は二つの頂点を有し、また HCC-LC は一つの頂点のみ有する分布となった。平均 LI は LC 11.2 (標準偏差の範囲 3.9~32.8)、HCC-

Fig. 1 A representative microphotograph of a LC case.
 Left: H.E. stain, $\times 160$. Right: BrdU immunostain, $\times 320$.

* 神奈川県立がんセンター臨床研究所病理、疫学、同 病院消化器内科、外科
 ** 横浜南共済病院内科
 *** 横浜市立大学医学部病理学教室

<受付日 1989 年 5 月 15 日>

LC 25.5 (標準偏差の範囲 16.0~40.9) であり、これらの平均値と標準偏差より導かれる正規分布から求めた各階級の期待値と実測値との間に χ^2 検定を行うと、LC では χ^2 値 14.67 (自由度 9)、HCC-LC では χ^2 値 6.33 (自由度 9) となり、LC がより対数正規分布から

Fig. 2 Histogram of BrdU L.I. of LC cases and HCC-LC cases. Range of BrdU L.I. was divided into 10 classes after logarithmic transformation, and the number of the case included in each class was shown in the vertical axis.

離反していることが示唆された。なお両群のLIの平均値にはWilcoxonの順位和検定により危険率5%で有意差を認めた。

考案：我々は、今回と同様の方法により各種肝疾患におけるS期細胞を観察し、LI高値のLCからは早期に肝癌が発見される率が高いこと⁴⁾、LCのLI分布の標準偏差は大きいことなどを指摘してきた^{2,3)}。今回新たに累積された症例を加え、LIに対数変換を加えて解析を行った結果、LC症例のLIは2つの頂点を有する分布を呈し、一方、HCC-LC症例のLIは対数正規分布に従うことが示唆された。さらに、LC症例のうちLI

高値群のLIはHCC-LC症例のLIとほぼ同様の分布を示すことがヒストグラムから推定された。肝細胞が増殖する条件下では肝発癌が増加することは実験的に証明されており⁵⁾、今回の結果もLI高値のLC症例が発癌しやすい状態にあることを示している可能性も考えられる。しかしながら、LCから肝癌の発生をみた3例についての肝癌発見に至るまでの観察期間は9, 18, 24カ月と短いこと⁴⁾、肝癌の発育は緩慢なものが多いこと⁶⁾、LI高値のLC症例とHCC-LC症例のLIはほぼ同様の分布を示すこと、などを考え合わせると、LC症例のうちLI高値のものはHCC-LCと同様の理由による、すなわち、このような症例には診断不可能な程度の小HCCが既に発生している可能性も否定し難い。LI高値をもたらす機構として、腫瘍による増殖因子の産生⁷⁾や腫瘍による肝実質の損傷に対しての体液性因子を介する反応⁸⁾、などが考えられ、今後さらに検討を要する。本法により、より早期に肝癌発生を発見し得る可能性が示され、基礎的研究の手段としてのみならず、臨床的にも有用な情報をもたらす手法となり得る可能性が示唆された。

索引用語：BrdU, 肝硬変症, 肝細胞癌

文 献：1) Tada T, et al: Jpn J Clin Oncol 16: 129, 1986 2) Shimizu A, et al: Hepatology 8: 1535, 1988 3) 多羅尾和郎, 他: 肝臓 29: 488, 1988 4) Tarao K, et al: Cancer, in print. 5) Cayama E, et al: Nature 275: 60, 1978 6) Okuda K, et al: Gastroenterology 73: 109, 1977 7) 上木 昇, 他: 肝臓 29: 90, 1988 8) 中村敏一: 癌'86: 111, 1986

Twin peak of the BrdU labeling index in human liver cirrhosis

Akio SHIMIZU, Masaaki HARADA, Kazuo TARAO, Naoyuki OKAMOTO,
Masao SUGIMASA, Shouji TAKEMIYA*, Akihiko ARIMURA**,
Tohru INOUE and Masayoshi KANISAWA***

* Department of Pathology, Department of Epidemiology, Clin. Res. Inst., and Department of Gastroenterology, Department of Surgery, Hospital, Kanagawa Cancer Center (Yokohama)

** Department of Internal Medicine, Yokohama Minami Kyouusai Hospital (Yokohama)

*** Department of Pathology, Yokohama City University School of Medicine (Yokohama)