

第35回神奈川術後代謝栄養研究会

日 時：平成26年1月13日（祝日） 14時00分から17時00分
会 場：ホテルキャメロットジャパン 5階 ジュブリーⅡ

開会の辞：横浜市立大学 消化器・腫瘍外科学 教授 遠藤 格

一般演題：14：00～15：00

座長：横浜市立大学消化器・腫瘍外科学 武田 和永

コメンテーター：藤沢市民病院 仲野 明

1. Application of conditionally replicative adenovirus for chemosensitivity of pancreatic cancer cells (ISW2013 Yokohama Award of ISS/SIC)

Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of
Medicine, Yokohama-city University 木村 準

2. Recombinant human soluble thrombomodulin prevents liver failure after excessive hepatectomy in rats (ISW2013 Yokohama Award of ISS/SIC)

Yokohama City University Graduate School of Medicine 大田 洋平

3. 膵癌における術前放射線化学療法に伴う免疫能の変化

(第44回日本膵臓学会大会PanCAN Award Young Investigator Award)

横浜市立大学附属病院 村上 崇

4. Endotoxin Activity Assay (EAA) による胆道炎の重症化予測の検討

(第25回日本肝胆膵外科学会Plenary Session 理事長賞)

横浜市立大学 消化器・腫瘍外科 佐藤 真理

(15：00～16：00 横浜市立大学 消化器・腫瘍外科同門会 総会)

特別講演：16：00～17：00

座長：横浜市立大学 消化器・腫瘍外科学 教授 遠藤 格

演者：千葉大学大学院医学研究院 臓器制御外科学

教授 宮崎 勝 先生

「肝胆膵外科での私の歩み」

閉会の辞：市大センター病院 消化器病センター 教授 國崎 主税

主 催：横浜市立大学 消化器・腫瘍外科学 学術委員会

Application of conditionally replicative adenovirus for chemosensitivity of pancreatic cancer cells

Jun Kimura¹⁾, Hidetaka A. Ono¹⁾, Takashi Kosaka¹⁾, Hirotohi Akiyama¹⁾,
Yasushi Ichikawa²⁾, Shuichi Hirai³⁾, Chikara Kunisaki¹⁾, Itaru Endo¹⁾

1) Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medicine, Yokohama-city University

2) Department of Clinical Oncology, Graduate School of Medicine, Yokohama-city University

3) Department of Molecular Biology, Graduate School of Medicine, Yokohama-city University

Background: Complete macroscopic resection in combination with chemotherapy is only potentially curative treatment for pancreatic cancer. Even after neoadjuvant chemotherapy, surgeries often fail to achieve R0 resection. Since current techniques of cross-sectional imaging including PET-CT cannot reliably distinguish viable cancer from scar tissue, microscopic cancer cells may remain on the resectional margin. In this study, we investigated whether conditionally replicative adenovirus (Ad5/3Cox2-CRAAd-delta ADP-Luc) is an useful imaging tool for diagnosis of chemotherapeutic effect on pancreatic cancer.

Methods: CRAAd has infectivity toward pancreatic cancer cells enhanced virus with a Ad5/3 chimeric fiber and Cox-2 promoter and E3 region is deleted while maintaining the *adenovirus death protein*(ADP) gene in its native position and which is inserted the *luciferase* gene in the next to the *ADP* gene. A total of 24 BALB/c nu/nu mice with subcutaneous xenografts of MiaPaCa-2 were divided into two groups: untreated A group (n:12) and gemcitabine (GEM) treated B group (n:12). When a tumor diameter grew up to 4-6mm (day 0), PBS was administered by intra-

peritoneally injected in the group A and GEM (1000 mg/kg) was administered by intraperitoneally injected bi-weekly in the group B. The correlations between tumor volume and pathological evaluation (area of viable tumor (%)) and bioluminescent imaging using this CRAAd were analyzed.

Results: On day 22, 29, 36, 43, tumor volumes (mm³) were 172.7 ± 20.2, 286.8 ± 28.7, 463.0 ± 59.6 and 842.0 ± 53.4, ROI (×10⁴ p/s/cm²/sr) were 39.7 ± 5.5, 80.7 ± 9.6, 734.7 ± 158.8, 1013.3 ± 315.6, rates of viable tumor area were 100 %, respectively in the group A, by contrast, tumor volumes (mm³) were 47.5 ± 6.5, 37.3 ± 2.3, 44.8 ± 7.9 and 37.3 ± 2.3, ROI (×10⁴ p/s/cm²/sr) were 56.6 ± 11.2, 53.3 ± 9.9, 21.0 ± 5.3, 0.02 ± 0.005, rates of viable tumor area (%) were 72.7 ± 1.0, 67.0 ± 1.3, 36.3 ± 3.8, 10.7 ± 9.2, respectively in the group B. Bioluminescent imaging correlated closely with rate of viable tumor area (%) (R=0.96) but not tumor volume (R= 0.31).

Conclusion: CRAAd could be one of a reliable imaging tool to diagnose chemotherapeutic effect on pancreatic cancer in terms of distinguish viable tumor from scar tissue.

Recombinant human soluble thrombomodulin prevents liver failure after excessive hepatectomy in rats.

Yohei Ota, Takafumi Kumamoto, Ryutarou Mori, Koichi Taniguchi,
Ryusei Matsuyama, Yasushi Ichikawa, Kuniya Tanaka, Itaru Endo

Yokohama City University Graduate School of Medicine

Introduction: Recent advances in surgical procedures and perioperative management have enabled aggressive and excessive hepatectomy (Hx) for the treatment of malignant liver tumors. However, may cause fatal liver failure. We have shown that 90% Hx was safe, whereas 95% Hx was fatal in rats. We found that liver failure after excessive Hx results from hepatocyte apoptosis and a delay in the early phases of regeneration.

Recombinant human soluble thrombomodulin (rTM) protects endothelial cells by inhibiting coagulation, inflammation, and apoptosis. We therefore hypothesized that rTM may block hepatocyte apoptosis and promote liver regeneration.

Materials and methods:

Experiment 1:

rTM was dissolved in physiological saline to concentrations of 1.0, 2.0, and 4.0 mg/kg or saline. Seven-day survival rates were compared among each group.

Experiment 2:

Rats administered 2.0 mg/kg rTM or saline were subjected to 95% Hx, as described. Remnant liver and blood were corrected immediately after 95% Hx, and 1, 3, 6, 12, and 24 hours later.

Serum concentrations of ALT and AST and high-mobility group box 1 (HMGB-1) were utilized.

The remnant liver /body weight ratio and Ki67 positive cell ratio were calculated to evaluate liver

regeneration. Hepatocyte apoptosis was analyzed by the TUNEL positive ratio. RT-PCR was utilized to assess the levels of mRNAs encoding plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 as hepatic regeneration maker, protease activated receptor (PAR)-1 and Bax as apoptosis regulated makers. The PAR-1 expression was also compared using immunohistochemistry and western blotting.

Result:

Experiment 1:

All saline-injected rats died within 52 hours after Hx, whereas survival was significantly prolonged in rats injected with 2.0 mg/kg rTM (Figure).

Experiment 2:

rTM suppressed serum ALT expression, but had no effect on the expression of HMGB-1. rTM enhanced remnant liver growth, with the number of Ki67 positive cells increasing within 24 h, and reduced the numbers of TUNEL positive cells. RT-PCR showed that rTM enhanced PAR-1, while reducing PAI-1 and Bax. Immunohistochemistry and western blotting showed that PAR-1 expression 24 h after Hx was higher in rTM-treated than in control rats.

Conclusion:

rTM may improve survival following excessive Hx by inhibiting apoptosis and promoting liver regeneration.

膵癌における術前放射線化学療法に伴う免疫能の変化

村上 崇¹⁾、本間祐樹¹⁾、松山隆生¹⁾、中澤正年²⁾、谷口浩一¹⁾、森隆太郎¹⁾、熊本宣文¹⁾、
野尻和典¹⁾、武田和永¹⁾、上田倫夫¹⁾、秋山浩利¹⁾、田中邦哉¹⁾、遠藤 格¹⁾

1) 横浜市立大学医学部 消化器・腫瘍外科学

2) 横浜市立大学医学部 実験動物医学

【目的】

膵癌に対する術前放射線化学療法（NACRT）の効果を末梢血および腫瘍局所の評価から明らかにする。

【方法】

2006年1月から2011年12月までの膵癌切除52例を対象としNACRT施行22例（NACRT群）、切除先行30例（non-NAC群）の2群に分け比較検討した。NACRTのレジメンはTS-1+GEM+Rad 20例、GEM+Rad 2例であった。切除標本における効果判定はEvans分類を用い、腫瘍浸潤リンパ球としてCD4およびCD8の免疫染色を行い、Treg markerとしてFoxp3染色を行った。さらにMHCクラスI抗原、ストレスタンパクとしてCalreticulin, Hsp70の評価を行った。末梢血では比重遠心法にてPBMCを分離採取し、CD4+CD25+Foxp3+T細胞をTregマーカーとした。またPBMC増殖能に関しては 2×10^5 個の単核球に対し、抗CD3抗体下で72時間刺激培養を行った後に3Hを添加し8時間後の細胞内取り込みをシンチレーションカウンターで測定した。

【結果】

NACRT群とNon-NAC群で進行度に有意差はなかった。末梢血では、Foxp3/CD4 T cell比は化学療法前 $8.5 \pm 2.3\%$ 、化学療法後 $5.4 \pm 2.8\%$ と有意に低下した（ $p=0.024$ ）。PBMC増殖能は化学療法前 5967 ± 6858 cpm、化学療法後 12041 ± 10264 cpmであった（ $p=0.13$ ）。

腫瘍局所ではEvans分類を用いたHE染色での局所効果判定はGrade1:1例、Grade2a:9例、Grade2b:11例、Grade3:1例であった。癌部に浸潤するリンパ球（NACRT群/Non-NAC群）はCD8: 50.1 ± 38.1 個/ 24.1 ± 21.4 個（ $p=0.010$ ）、CD4: 59.0 ± 22.6 個/ 39.2 ± 32.1 （ $p=0.041$ ）、Foxp3: 25.7 ± 17.7 個/ 37.8 ± 24.9 個（ $p=0.061$ ）であった。NACRT群でCalreticulinの発現が有意に多かったが（ $p=0.001$ ）、MHCクラスI, Hsp70とは相関がなかった。

【結論】

NACRT群で癌部のCD4陽性およびCD8陽性T細胞浸潤が高度でありCalreticulin発現が高度であった。NACRTにより末梢血中Tregの有意な低下がみられた。以上のことからNACRTは癌局所および全身免疫に対して増感作用を持つことが示唆された。

Endotoxin Activity Assay (EAA) による 胆道炎の重症化予測の検討

佐藤真理、松山隆生、森隆太郎、熊本宜文、野尻和典、
谷口浩一、武田和永、秋山浩利、田中邦哉、遠藤 格

横浜市立大学 消化器・腫瘍外科

【目的】

重症胆道炎は急激に敗血症性ショック、播種性血管内凝固 (DIC) に陥り重症化することがある。重症化にはエンドトキシン血症が関与するとされているが、その検知法は未だ信頼度が低い。今回我々は胆道炎の重症化予測因子としての Endotoxin Activity Assay(EAA)の有用性について検討した。

【対象と方法】

対象は2011年6月から2012年6月までに当科でSIRS陽性で入院加療を要した胆道炎症例98例で、EAA値(2時間で結果判明する)によってL群 ($0<0.39$)、H群 (≥ 0.4)に分けた。入院時EAA値とエンドトキシン定量値、炎症マーカー(白血球数、CRP、プロカルシトニン)、血小板数、急性期DIC score、SOFA score、入院期間及び胆道炎ガイドライン重症度との関連性を検討した。

【結果】

胆道炎のうち胆管炎が95例、胆嚢炎が3例であった。診断ガイドラインに基づいた重症度は、軽症26例(27%)、中等症51例(52%)、重症21例(21%)であった。EAA値はL群64例、H群34例であった。EAA値と比濁時間

分析法によるエンドトキシン定量値とは有意な相関は認めなかった ($r^2=0.055$, $p=0.02$)。白血球数は2群間で差を認めなかった (8900 vs 9350, $p=0.499$) が、CRP値 (5.23 vs 8.57, $p=0.060$)、プロカルシトニン値 (0.48 vs 2.45, $p=0.004$)、血液培養陽性率 (15% vs 50%, $p<0.001$) はいずれもH群で有意に高値であった。血小板数はH群が有意に低値であった (23.9 ± 7.7 vs 13.5 ± 6.60 , $p=0.004$)。入院時急性期DIC score4点以上の症例はH群で有意に多く (14% vs 32%, $p=0.032$)、DICを離脱するまでの期間もH群で有意に長かった (2.5日 vs 6日 $p=0.006$)。入院時の臓器障害指数 (SOFA score) が5点以上の症例はH群で有意に多く (6% vs 21% $p=0.038$)、入院期間もH群の方が有意に長かった (10日 vs 15日 $p=0.008$)。さらに胆道炎重症度が軽症・中等症の症例よりも、重症の症例の方が、EAA高値の症例が有意に多かった (15% vs 32%, $p=0.05$)。

【結語】

EAA値はエンドトキシン定量値とは独立した因子で、入院時の臨床的重症度及び胆道炎の重症度を反映し、胆道炎の早期重症度予測因子として有用である。

第36回神奈川術後代謝栄養研究会

主 題 「肝胆膵外科における周術期管理」

日 時：平成26年6月28日（土） 15時30分から17時45分
会 場：パシフィコ横浜アネックスホール F206

NPO法人横浜臨床腫瘍研究会YCOG社員総会：14：30～15：00

YCOG事務局

松山 隆生

横浜市立大学消化器・腫瘍外科学医師会 臨時総会：15：00～15：30

大学会長

松山 隆生

開会の辞：横浜市立大学 消化器・腫瘍外科学 教授

遠藤 格

一般演題：15：30～16：30

座長：横浜市立大学附属病院

武田 和永

コメンテーター：横浜医療センター

関戸 仁

1. 胆管内乳頭状腫瘍（IPNB）の1例

横浜市立市民病院

中川 和也

2. 当院の肝切除術方法と術前・術後管理

横須賀共済病院

野尻 和典

3. 肝細胞癌残肝再発に対する再肝切除術の有効性

横浜市立大学附属病院

熊本 宜文

特別講演：16：30～17：30

座長：横浜市立大学 消化器・腫瘍外科学 教授

遠藤 格

演者：神戸大学大学院医学研究科 肝胆膵外科学

教授 具 英 成 先生

「肝胆膵の高難度手術の要点～若手外科医へのメッセージ～」

閉会の辞：市大センター病院 消化器病センター 教授

國崎 主税

主 催：横浜市立大学 消化器・腫瘍外科学 学術委員会

胆管内乳頭腫瘍（IPNB）の1例

中川和也、望月康久、藪野太一、辰巳健志、鬼頭礼子、
小金井一隆、高橋正純、石山 暁、杉田 昭

横浜市立市民病院 消化器外科

症例は60歳代の男性。2013年6月に腹部大動脈瘤のフォローのため施行したCT検査で、肝左葉の30mm大の嚢胞性病変と、内部に充実成分を疑う造影効果を伴う領域を指摘された。血液検査では γ GTPの軽度上昇を認めたほか、肝胆道系酵素の上昇は認めなかった。またCEA、CA19-9などの腫瘍マーカーは正常範囲内であった。精査の内視鏡的逆行性胆道造影（ERC）では当初外側区域が造影されなかった。粘液が吸引された後に再度造影すると、外側区域枝（B3）の著明な拡張と、門脈臍部からB3にかけての陰影欠損を認めた。また管腔内超音波検査（IDUS）では拡張した胆管内に乳頭状の隆起があり、同部位からの生検では胆管上皮の異型と細胞質内の粘液を認め、胆管内乳頭腫瘍（IPNB）が疑われた。2013年7月当科紹介受診され、手術：肝

左葉切除術が施行された。

切除標本の肉眼所見では、B3の拡張と内部に15mm大の充実性腫瘍を認めた。病理組織学的には充実性腫瘍は狭い線維性血管芯を有する乳頭状腫瘍で、腺管密度が高く、分岐も多く、N/Cの高い細胞を認め、高度異型からcarcinomaと診断された。また一部で粘膜下層への浸潤像も認めた。以上より、IPNB with an associated invasive carcinoma、乳頭膨脹型、15×9mm、Bh、int、SM、Hinf0、H0、Ginf0、pn0、ly0、v0、PV0、A0、pStage1と診断された。現在術後1年が経過し、無再発で外来通院中である。

今回の症例では、ERCでの粘液の証明と、IDUSでの拡張した胆管内の乳頭状腫瘍の証明がIPNBの術前診断に有用であったと考えられた。

当院の肝切除方法と術前・術後管理

野尻和典、舛井秀宣、山田淳貴、矢後彰一、小暮 悠、遠藤千穂、
菊地祐太郎、門倉俊明、山口直孝、渡邊 純、盛田知幸、茂垣雅俊、長堀 薫

横須賀共済病院 外科

【目的】

当院の肝切除術後短期成績を明らかにし、術前・術後管理方法を再検討する。

【対象・方法】

2002年1月から2014年6月までに施行した肝切除370例。年次推移を提示し、現在当院で施行している典型的開腹肝切除手技を供覧、術後短期成績を解析した。

【結果】

年間平均肝切除症例数は29例（21-40例）であった。疾患別ではHCC：182例（49%）、肝転移：133例（36%）、胆道癌：35例（10%）の順であった。術式別は系統切除：114例（31%）、非系統切除：256例（69%）であった。腹腔鏡下肝切除は63例（17%）に施行されていた。術式は部分切除と外側区域切除のみであった。肝離断の方法は、超音波外科吸引装置（CUSA®）で肝実質破碎し、微小脈管はLigaSureでシール・切離、脈管シール・止血にはBiClamp、ソフト凝固を使用している。肝切除症例は全例クリティカルパスが導入されている。原則手術前日に入院、下剤服用し夕食は絶食としている。閉鎖式ドレーンを全例に挿入し術後24日後に明らかな胆汁漏所見がない場合に抜去している。予防抗菌薬はセフトリアム1g執刀前、術中3時間毎投与し、術

後3日目まで投与継続している。第2病日から水分摂取、3病日から食事の摂取を開始し6病日-10病日に退院を基本としている。周術期成績は、手術時間：308分（64-824分）、出血量：450ml（5-11160ml）で合併症発生率36.1%、Clavien-Dindo 分類gradeIII以上の割合は5.6%であった。手術関連死亡は2例（0.5%）、術後在院日数は9日（3-92日）であった。原疾患別の合併症発生率は肝転移：22.4%、HCC：45.5%、胆道癌：61.5%、Clavien-Dindo 分類gradeIII以上の割合は肝転移：2.4%、HCC：5.4%、胆道癌：30.8%であった。合併症の内訳は、HCCに関しては、利尿剤投与を要する胸水・腹水貯留：21.4%、治療抗菌薬投与を要する腹腔内感染：9.8%、穿刺ドレナージを要する腹腔内膿瘍：5.4%、胆汁瘻：1.8%、肝不全：1.8%の順であった。胆道癌肝切除術後腹腔内膿瘍は30.8%に生じた。

【まとめ】

当院で施行した肝切除のうち約50%がHCCを対象としていた。Clavien-Dindo 分類GradeIII以上の合併症発生率5.6%であった。HCCに対する肝切除後の腹水コントロール、腹腔内感染に対する対策が必要と考えられた。周術期管理（術前下剤、食事開始日）においては今後微調整する予定である。

肝細胞癌術後残肝再発に対する再肝切除の有用性

熊本宜文、武田和永、大田洋平、本間祐樹、南 裕太、
森隆太郎、松山隆生、田中邦哉、秋山浩利、遠藤 格

横浜市立大学 消化器腫瘍外科

【目的】

当科では、肝細胞癌術後残肝再発に対して、肝機能が保たれ、肝切除で根治性の得られる場合に再肝切除を施行している。今回再肝切除術の有効性を明らかにし、その予後規定因子を解析した。

【方法】

1992年から2013年までの肝細胞癌治癒切除症例430例を対象とした。

【結果】

430例中245例(57.0%)が再発し、210例が肝に限局した再発であった。再発治療は再肝切除(RH)群45例(21.4%)、RFA群70例(33.3%)、TACE群75例(35.7%)、その他20例(9.6%)であった。5年生存率はRH群52.5%、RFA群38.7%、TACE群12.2%であった。RH群と肝細

胞癌治癒切除症例430例から再肝切除症例45例を引いた初回肝切除例(IH)群385例と比較すると、5年生存率はRH群52.5%、IH群54.0%で有意差を認めなかった。再肝切除症例の予後不良因子は初回肝切除時のvp陽性(Hazard比6.623 p=0.025)と、初回肝切除からの無再発生存期間が12ヵ月以内(Hazard比3.52 p=0.041)であり、両項目が合致した症例のMSTは24.6か月と短く、他の症例の60か月と比較し有意に予後不良であった。また両項目が合致したTACE群のMSTは33.3か月とRHと有意差を認めなかった。

【結語】

再肝切除は、初回肝切除と同等の治療効果を得られた。しかしながら、初回切除時vp陽性かつ初回肝切除からの無再発生存期間が12ヵ月以内の場合はTACE等其他治療を選択すべきであると考えられた。