

### 13. 肝細胞癌に対する腹腔鏡下肝切除の有用性の検討

第二外科学

佐藤 駿, 白木孝之, 須田光太郎, 仁木まい子, 宮下将太郎, 山口教宗, 清水崇行, 多胡和馬, 朴 景華, 櫻岡佑樹, 森 昭三, 磯 幸博, 青木 琢, 窪田敬一

【背景】消化器外科領域における腹腔鏡下手術の発展は目覚ましい。当科でも平成22年に腹腔鏡下肝切除を導入し、継続して施行している。

【目的】当科における肝細胞癌に対して行われた腹腔鏡下肝切除の有用性を、傾向スコアマッチング法を用いて検討する。

【方法】2000年4月から2019年7月までに施行された1025例の肝細胞癌手術症例を対象として、腹腔鏡(Laparoscopic群:LS群)と開腹(Laparotomy群:L群)の両群間で背景因子を検討し、有意差のあった項目を用いて傾向スコアマッチングを実施。その上で、両群間における各種臨床項目を検討した。

【結果】LS群の術後在院日数の中央値は15日であり、合併症としてはClavien-Dindo分類0が19例(76%),1が2例(8%),2が2例(8%),3bが1例(4%),4a-dが1例(4%)であった(術後脳梗塞)。全症例でLS群とL群で各種背景因子を比較すると、性( $p=0.078$ ),腫瘍数( $p=0.031$ ),Albumin値( $P=0.013$ ),PT-INR( $p=0.029$ ),AFP( $p=0.028$ )において有意差、傾向を認めた。これらの項目で二項ロジスティック回帰分析を行い、傾向スコアを算出。その値から両群20例ずつマッチングを行った。マッチング後のLS-M群とL-M群で各種臨床項目を検討した。その結果、手術時間( $p<0.001$ ),出血量( $p<0.001$ ),術後在院日数( $p=0.004$ )で有意にLS-M群で少なかった。合併症頻度に関しては両群間で有意差を認めなかった( $p=0.141$ )。両群間で全生存率(OS)と無再発生存率(RFS)を検討すると、両群間で両者とも有意差は認めなかった( $p=0.273$ ,  $p=0.749$ )。

【考察】背景因子を揃えた上で比較した結果、OSやRFSといった予後因子に有意差は認めず、合併症頻度にも有意差は認めなかった。しかし、一般的に手術時間や出血量が増加することで合併症頻度が上昇する可能性が指摘されており、今後症例を積み重ねることで手術時間と出血量の少ないLS群で合併症頻度が下がる可能性はあると考えられる。また、術後在院日数の削減に寄与すると考えられた。

【結語】今後の症例の積み重ねが必要であるが、腹腔鏡下肝切除は開腹肝切除と同様の安全性と根治性があると考えられる。

### 14. 進行性家族性胆汁うっ滞症4型の原因分子ZO familyは肝細胞バリアと胆汁ホメオスタシスを制御する

生化学

伊藤雅彦, 寺田 節, 杉本博之

【目的】ZO分子(ZO-1, ZO-2)はTight Junction(TJ)および上皮バリアの調節に重要な役割を果たすが、生体内で臓器の活動や構築にどう関与するかは十分に明らかとなっていない。一方、家族性進行性胆汁鬱滞症type4(PFIC4)の責任遺伝子がZO-2であることが報告されている。PFIC4患者は若年期より重篤な肝障害を発症するが、具体的な機序は不明である。本研究では、肝臓をモデルとして生体におけるZO分子とTJの機能を明らかにするとともに、PFIC4の発症・進行機序を解明することを目的とした。

【方法と結果】Alb-Cre Tgマウスを用いて肝細胞特異的ZO-2欠損マウスを作製したところ、PFIC4の病態に特徴的な血中AST, ALT, BA, T-bilの上昇を示さず、成長や生存の異常も認めなかった。そこで、ZO-2に類似したZO-1が機能を代替している可能性を考え、肝細胞特異的にZO-1とZO-2の両分子を欠損するマウスを作製し解析を行った。その結果、変異マウスは成長障害を示し、6週齢までに全個体が死亡した。また、PFIC4患者と同様の血液生化学的異常が認められた。さらに、in vivo imaging解析を行ったところ、実際に肝臓組織において胆汁が毛細胆管に分泌されず類洞に排出されることが判明し、変異マウスは胆汁鬱滞を発症していることが示唆された。分子レベルでは、TJ分子に加えて、胆汁酸排出トランスポーターの分布や発現が変化していた。

【考察と結論】以上の結果から、ZO分子は生体内において肝細胞間のバリアと胆汁ホメオスタシスに必須であることが明らかになった。今後、変異マウスを用いて、ZO分子の発現低下を原因としてPFICの発症・進行のプロセスをさらに詳しく解析し、治療に貢献できる知見を得ていきたい。