

肝膵同時大量切除の研究

特に手術許容限界と肝機能の変化並びに肝再生について

三重大学医学部第1外科学教室（指導：水本龍二教授）

須 崎 真

〔原稿受付：昭和61年9月22日〕

Studies on Simultaneous Major Resection of the Liver and the Pancreas, with Special Reference to Resectability, Liver Function and Regeneration

MAKOTO SUZAKI

First Department of Surgery, School of Medicine, Mie University
(Director: Prof. Dr. RYUJI MIZUMOTO)

The simultaneous resection of the liver and the pancreas would be warrantable if resection of the pancreas was confined to less than 92% in 70% hepatectomy, while resection of the pancreas may be expanded to more than 92% in 40% hepatectomy. Changes on liver function and the secretion of pancreatic hormones after surgery with hepatectomy depended on the sizes of the resected pancreas. The liver regeneration rates after 70% and 40% hepatectomy with more than 92% pancreatectomy were both significantly lower than those in hepatectomy alone.

は じ め に

膵頭十二指腸切除や肝切除は腹部消化器外科手術中最も侵襲の大きい術式であるが、手術手技の改良や術前術後管理の進歩にともなって、比較的安全に施行できるようになった。近年胆嚢癌や肝門部胆管癌などの胆道系悪性腫瘍に対しても、その根治性を高める目的で、これらを組み合わせた肝膵同時切除が行われるようになってきているが、その歴史は浅く、肝膵同時切除の許容限界や術後の代謝の変動及び肝再生に関する詳細な研究は行われておらず、これらの基礎的検討は本術式

を臨床応用する上できわめて重要である。

本研究は実験的に肝及び膵を同時に種々の割合で切除して、術後の肝機能や膵内分泌機能を検索し、肝膵同時大量切除の許容限界や肝再生との関係を明らかにすることを目的とした。

実験材料並びに方法

体重 10-20 kg の雑種成犬を雌雄の別なく使用した。24時間絶食の後、nembutal 25 mg/kg 体重の静脈麻酔下で気管内挿管を行って肝切除や膵切除を施行した。なお、各種負荷試験も同様に nembutal 25 mg/kg の

Key words: Resectability of both the liver and the pancreas, Liver function, Pancreatic hormones, Diabetes mellitus, Liver regeneration.

索引語：肝膵同時切除限界、肝機能、膵ホルモン、糖尿病、肝再生。

Present address: First Department of Surgery, Mie University School of Medicine, Tsu, Mie, 514, Japan.

静脈麻酔下で行った。

犬の肝は6葉に分葉している。Price¹⁹⁾らはこれを caudate(C), right lateral(RL), right central(RC), quadrate(Q), left central(LC), left lateral(LL), と命名しており、さらに papillary process(PP) が caudate lobe に連結している。本研究では正常犬10頭的全肝重量に対する左4葉(LL, LC, Q, RC, -PPを含む)の重量比が $71.2 \pm 3.5\%$ 、左2葉(LL, LC)の重量比が $41.5 \pm 3.2\%$ であったため、左4葉切除を70%肝切除(A群)、左2葉切除を40%肝切除(B群)とした。また、脾切除は主脾管を損傷しないようにして左右両葉から全脾の80%以上を切除し、教室矢野³²⁾の脾広範切除の研究にもとずいて切除率を正確に測定し、これを(1). 全脾の92%以上、(2). 74—92%、(3). 74%以下の脾切除の3群に分類した。なお70%肝切除単独群(A4群)、40%肝切除単独群(B4群)、脾切除単独群(C群)及び肝切除も脾切除も行わず、試験開腹にとどめた群(C4群)を対照とした。

術中及び術後72時間は5%ブドウ糖加乳酸リンゲル液 300-500 ml/日の点滴静注と抗生物質(セフメタゾン三共 KK 1000 mg 日)の筋注を行い、以後は魚、野菜などを煮込んだ米飯及びドッグフードを1日1回摂取させた。検索項目は以下の如くである。

1. 生存率並びに死因

肝、脾切除後1週以上の生存例81頭を耐術例として検索の対象とし、長期生存例は10週目に犠牲剖検を行った。なお、術後10週未満の死亡例については死後剖検し、死亡前の検査所見と合せて死因を検索した。

2. 脾内分泌機能検査

術後1週毎に早朝空腹時に末梢静脈より採血して血糖値を測定した。また、術後3週毎に経静脈性糖負荷試験を行って耐糖能を検索した。すなわち、早朝空腹時に nembutal 麻酔下に、50%ブドウ糖液を用いて 0.5 g/kg 体重のブドウ糖を末梢静脈より急速に注入し、注入前、注入後 5. 15. 30. 45. 60. 120分に反対側の末梢静脈より採血して血糖値を測定し、この曲線より O'Sullivan ら¹⁸⁾の規準に従って K 値 (glucose disappearance constants) を算出したが、これが持続的に 1.2以下、空腹時血糖値が 130 mg/dl 以上持続するものを糖尿病と判定した。なお、血糖値は O-toluidine 法を改良した和光社のグルコーステスト・ワコーキットを用い、分光光度計にて測定した。また、術後2, 10週目に次の如く、門脈より採血してその血清インスリン値(以下 IRI)、及び血漿グルカゴン値(以下 IRG)

を測定した。すなわち、早朝空腹時に nembutal 麻酔下に開腹し、上腸間膜静脈より肝門部門脈内へカテテルを挿入して採血した。なお、IRI は採血後直ちに 4°C で血清を冷却遠心分離して -80°C で凍結保存し、IRI テストシオノキによる一抗体法で測定した。また、IRG は採血後直ちに血液を 1 ml あたり 0.1 mg の EDTA-aprotinin 液を入れた氷冷試験管に採取して混和し、 4°C で血漿を冷却遠心分離した後、 -80°C に冷却保存し、ダイナボット社のグルカゴン測定キットを用い、二抗体法で測定した。

3. 肝機能検査

術前及び術後1週毎に早朝空腹時に末梢静脈より採血して、血清アルブミン値、glutamic-oxalacetic-transaminase (GOT) 活性、glutamic-pyruvic-transaminase (GPT) 活性、ヘパプラスチンテスト値を測定した。また、術前及び術後1, 4, 7, 10週目に、それぞれ indocyanine green 最大除去率 (ICG Rmax) の測定を行った。なお、犬の ICG Rmax は教室の野口¹⁵⁾による ICG 10 mg/kg 体重の1回大量投与法を用いて測定した。

4. 肝再生率

術後10週目に犠牲剖検を行い、切除肝重量と剖検時肝重量とから Child ら⁴⁾の式を用いて肝再生率を算出した。

$$\frac{\text{剖検時肝重量} - \text{肝切除時推定残存肝重量}}{\text{切除肝重量}} \times 100(\%)$$

5. 組織学的検索

剖検により肝及び脾切片を採取し、10%ホルマリン液で固定した後、ヘマトキシリン・エオジン染色を行って、組織学的に検索した。なお、肝切片についてはズダンⅢ染色も行って検索した。

推計学的処理は student-t test を用い、 $P < 0.05$ を有意と判定した。

実験成績

1. 生存率並びに死因

A. 生存率

肝及び脾の単独切除群について術後10週の生存率をみると70% (A4群) 及び40% (B4群) 肝切除単独群ではそれぞれ83.3%, 100%, また、92%以上 (C1群)、74—92% (C2群) 及び74%以下 (C3群) の脾切除単独群ではそれぞれ80.0%, 100%, 100%の生存率であった。一方、肝臓同時切除を行ったものでは70%肝切除兼92%以上脾切除群 (A1群) で25.0%と最

表1. 10週生存率並びに糖尿病（DM）発現率

群	肝切除率	脾切除率	NO	10週生存例	
				NO（％）	DM NO（％）
A	70％	（1）92％以上	20	5（25.0）	2（40.0）
		（2）74～92％	8	5（62.5）	0
		（3）74％以下	8	6（75.0）	0
		（4）（-）	6	5（83.3）	0
B	40％	（1）92％以上	7	5（71.4）	3（60.0）
		（2）74～92％	7	6（85.7）	0
		（3）74％以下	7	7（100）	0
		（4）（-）	6	6（100）	0
C	（-）	（1）92％以上	5	4（80.0）	4（100）
		（2）74～92％	4	4（100）	1（25.0）
		（3）74％以下	3	3（100）	0
		（4）（-）	10	10（100）	0

も低い10週生存率を示したが、肝及び脾の切除量が少なくなる程生存率は上昇し、70％肝切除兼74～92％脾切除群（A2 群）では62.5％、70％肝切除兼74％以下脾切除群（A3 群）では75.0％の10週生存率であった。また、40％肝切除に脾切除を併施した場合の10週生存率は92％以上脾切除併施群（B1 群）では71.4％、74～92％脾切除併施群（B2 群）では85.7％と良好で、74％以下脾切除併施群（B3 群）では100％の生存率であった（表1）。

B. 死因

正常対照群（C4 群）を除いて術後1週以上生存した81頭中10週以内の死亡例は25頭で、すべて術後8週目までに死亡しており、このうち21頭（84.0％）は術後4週目までの死亡であった。死因の判明した20頭は肝不全と肺炎によるもので、肝不全で死亡した8頭はいずれも70％肝切除に脾切除を併施したものであり、肉眼的に黄疸を認め、かつ死亡前のヘパラスチンテスト値は10％以下を示し、いずれも術後4週以内に死亡した。一方、肺炎で死亡した12頭はいずれも術後8週目までに死亡しており、死亡時の肺は組織学的に気管支肺炎の所見を認めた。また、70％肝切除単独群（A4 群）及び92％以上の脾切除単独群（C1 群）における死亡は各1頭で、いずれも肺炎によるものであったが、肝脾同時切除群ではこれらに肝不全による死亡が加わり、特に70％肝切除兼92％以上脾切除群（A1 群）では肝不全6頭、肺炎4頭と、肝不全による死亡

例が多かった（図1）。

2. 脾内分泌機能の変化

A. 糖尿病の発現

10週生存例の糖尿病発現率をみると、92％以上脾切除単独群（C1 群）では全例、74～92％脾切除単独群（C2 群）では25.0％に糖尿病の発現が認められた。一方、肝脾同時切除群のうち40％肝切除兼92％以上脾切除群（B1 群）では60.0％、70％肝切除兼92％以上脾切除群（A1 群）では40.0％と肝切除量の増大に伴って、糖尿病の発現率は減少した（表1）。

B. インスリン及びグルカゴン分泌の変化

70％肝切除単独群（A4 群）の術後2週目及び10週目の門脈血中 IRI はそれぞれ $48.5 \pm 3.1 \mu\text{U/ml}$ （以下単位省略）、 44.1 ± 2.1 であり、これに92％以上（A1 群）の脾切除を併施すると 23.7 ± 4.7 、 18.2 ± 2.8 、74～92％（A2 群）の脾切除の併施では 28.1 ± 4.1 、 25.4 ± 3.9 、74％以下（A3 群）の脾切除の併施では 39.4 ± 2.1 、 37.4 ± 1.6 で、併施する脾切除の量が多くなる程 IRI は低下し、肝脾同時切除群（A1、A2、A3群）の術後2週目及び10週目の値はいずれも肝切除単独群（A4 群）に比し有意（ $p < 0.001$ ）に低下していた。同様に40％肝切除単独群（B4 群）の術後2週目及び10週目の門脈血中 IRI はそれぞれ 46.3 ± 4.2 、 43.2 ± 3.3 であったが、92％以上（B1 群）の脾切除を併施すると 21.6 ± 4.7 、 16.9 ± 4.2 、74～92％（B2 群）の脾切除の併施では 27.8 ± 3.8 、 24.1 ± 4.1 、74％以下（B3 群）

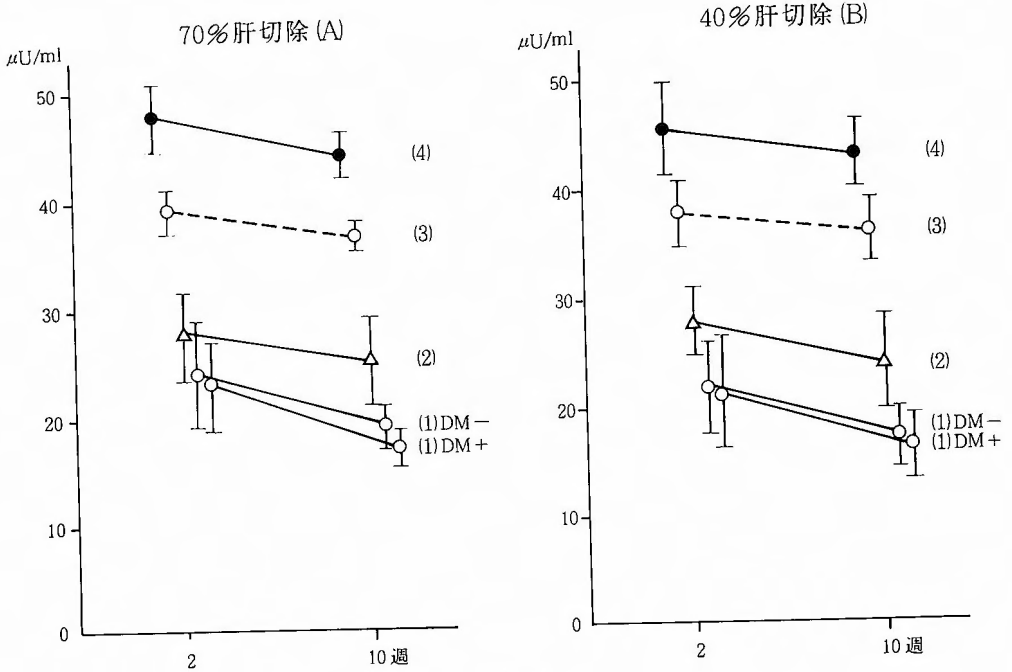


図 2a.

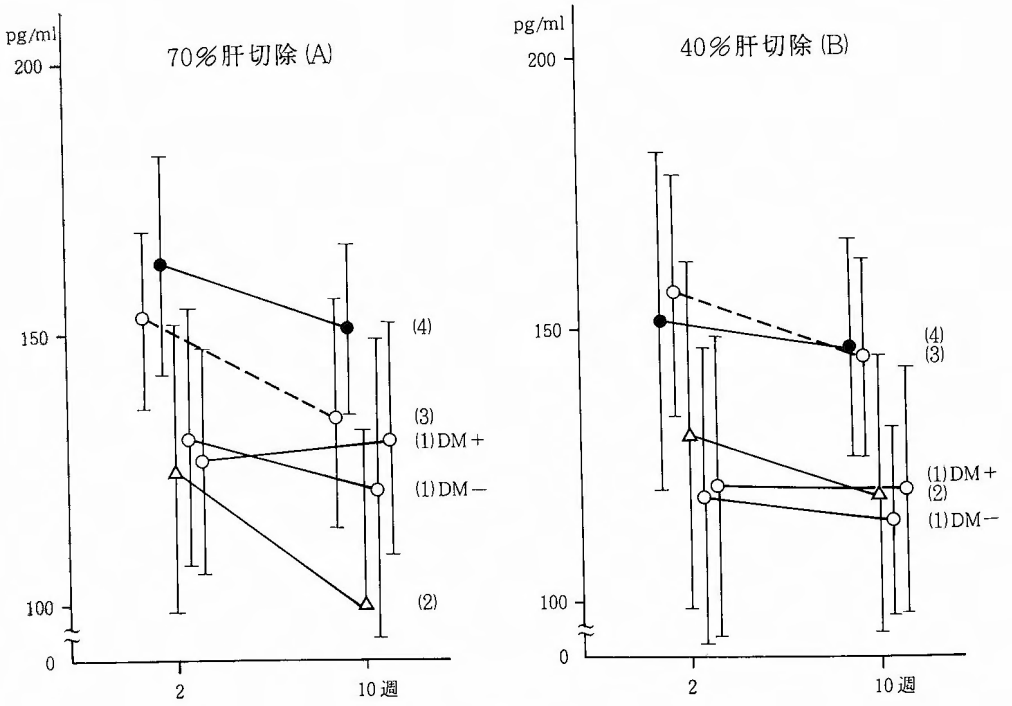


図 2b.

表2. 門脈血中 IRI 並びに IRG の変動

群	肝切除率	脾切除率	NO.	I R I μ U/ml		I R G pg/ml	
				2 週	10 週	2 週	10 週
A	70 %	(1) 92%以上	5	23.7 $\pm$ 4.7	18.2 $\pm$ 2.8	130 $\pm$ 22.3	126 $\pm$ 25.9
		DM +	(2)	23.4 $\pm$ 3.8	17.6 $\pm$ 1.8	127 $\pm$ 20.5	130 $\pm$ 21.5
		DM -	(3)	23.9 $\pm$ 4.9	19.0 $\pm$ 2.1	131 $\pm$ 23.1	121 $\pm$ 27.2
		(2) 74-92%	5	28.1 $\pm$ 4.1	25.4 $\pm$ 3.9	125 $\pm$ 25.9	103 $\pm$ 31.3
		(3) 74%以下	6	39.4 $\pm$ 2.1	37.4 $\pm$ 1.6	153 $\pm$ 16.8	135 $\pm$ 20.6
		(4) (一)	5	48.5 $\pm$ 3.1	44.1 $\pm$ 2.1	163 $\pm$ 20.1	151 $\pm$ 15.1
B	40 %	(1) 92%以上	5	21.6 $\pm$ 4.7	16.9 $\pm$ 4.2	120 $\pm$ 27.7	118 $\pm$ 29.2
		DM +	(3)	21.5 $\pm$ 4.9	16.7 $\pm$ 2.7	121 $\pm$ 27.4	121 $\pm$ 22.7
		DM -	(2)	21.8 $\pm$ 4.4	17.2 $\pm$ 3.3	119 $\pm$ 28.3	115 $\pm$ 17.8
		(2) 74-92%	6	27.8 $\pm$ 3.8	24.1 $\pm$ 4.1	131 $\pm$ 31.6	120 $\pm$ 25.3
		(3) 74%以下	7	37.8 $\pm$ 3.1	36.2 $\pm$ 2.9	157 $\pm$ 22.2	145 $\pm$ 18.1
		(4) (一)	6	46.3 $\pm$ 4.2	43.2 $\pm$ 3.3	152 $\pm$ 31.2	147 $\pm$ 20.3

∴P<0.001 ∴∴P<0.01 ∴∴∴P<0.05……A群, B群とも各週毎に肝切除単独群(+)との比較

ではそれぞれ127 $\pm$ 20.5, 130 $\pm$ 21.5と術後10週目の値は2週目よりもやや高値を示し, 40%肝切除兼92%以上脾切除群でも糖尿病非発現例では2週目よりも10週目の方がやや低値をとったが, 糖尿病発現例では10週目の低下はみられなかった(表2, 図2b).

3. 肝機能の変化

A. 血清アルブミン値

術前, 正常犬(n=10)の血清アルブミン値は3.06 $\pm$ 0.21 g/dl (以下単位省略)であったが, 70%及び40%肝切除単独群(A4 群及び B4 群)では術後2週目にそれぞれ2.10 $\pm$ 0.16, 2.37 $\pm$ 0.12と最低値をとり以後回復した. これらに脾切除を併施すると, 脾切除量の大きいもの程最低値は低下して, その回復も遷延し,

特に70%肝切除兼92%以上脾切除群(A1 群)の糖尿病非発現例の術後2週目の値は1.73 $\pm$ 0.12と70%肝切除単独群(A4 群)2週目の2.10 $\pm$ 0.16に比し有意に(p<0.02)低値を示し, 糖尿病発現例ではさらに1.70 $\pm$ 0.14と低下した. 一方, 74-92%脾切除併施群(A2 群)及び74%以下脾切除併施群(A3 群)の2週目の値はそれぞれ2.02 $\pm$ 0.16, 2.10 $\pm$ 0.18で70%肝切除単独群(A4 群)の2週目の値に比し有意差はみられなかった. また, 40%肝切除群においても92%以上(B1 群)の脾切除を併施すると, 糖尿病非発現例の術後2週目の値は2.00 $\pm$ 0.14と低値を示し, 糖尿病発現例では1.97 $\pm$ 0.21とさらに低下して, 40%肝切除単独群(B4 群)2週目の2.37 $\pm$ 0.12に比し有意(p<0.01)

図2a. 門脈血中 IRI の変動

図2b. 門脈血中 IRG の変動

- 肝切除兼92%以上脾切除 (1)
- △—△ 肝切除兼74-92%脾切除 (2)
- 肝切除兼74%以下脾切除 (3)
- 肝切除単独 (4)
- DM : 糖尿病

に低下した。同様に、74—92% (B2群) の脾切除を併施すると、術後2週目の値は 2.17 ± 0.15 と40%肝切除単独群 (B4群) の2週目の値に比し有意 ($p < 0.05$) に低下した。74%以下脾切除併施群 (B3群) の術後2週目では 2.33 ± 0.21 と40%肝切除単独群 (B4群) との間で有意差はなかった。また、70%肝切除群では肝切除単独群 (A4群) でも術後10週目の血清アルブミン値は 2.94 ± 0.11 と術前よりやや低値をとったのに対し、40%肝切除群では肝切除単独群 (B4群) 及び74%以下脾切除併施群 (B3群) とも術後10週目にはほぼ術前値に回復した。一方、70%及び40%肝切除兼92%以上脾切除群 (A1及びB1群) では10週目でも低値を保持し、特に糖尿病発現例では糖尿病非発現例に比し一層低値をとって経過した (図3)。

B. 血清 GOT 値

術前、正常犬 ($n=10$) の血清 GOT 値は 23.6 ± 2.4 IU/L (以下単位省略) であったが、肝切除後は各群とも術後1週目に最高値をとり、以後経時的に下降した。しかるに、40%肝切除群では肝切除単独群 (B4

群) と脾切除併施群 (B1, B2, B3群) との間で明らかな差が認められなかったのに対し、70%肝切除群では併施する脾切除量が大きくなる程高値を示し、特に70%肝切除兼92%以上脾切除群 (A1群) の糖尿病非発現例では10週目でも 62.0 ± 24.3 と70%肝切除単独群 (A4群) 10週目の 25.0 ± 1.0 に比し有意 ($p < 0.02$) に高値を示し、糖尿病発現例では 117.5 ± 23.3 とさらに高値を示した。また、74—92%脾切除併施群 (A2群) でも術後10週目の値は 34.8 ± 4.3 と70%肝切除単独群 (A4群) の10週目の値に比し有意 ($p < 0.01$) に高値を示した。74%以下脾切除併施群 (A3群) の術後10週目では 26.7 ± 8.1 と肝切除単独群との間で有意差はなかった。また、70%肝切除兼92%以上脾切除 (A1群) の糖尿病発現例では糖尿病非発現例に比し術後4週以降に高値をとり、かつ回復が遅延した (図4)。

C. 血清 GPT 値

術前、正常犬 ($n=10$) の血清 GPT 値は 24.2 ± 4.8 IU/L (以下単位省略) であったが、肝切除後は各群とも上昇した。しかるに、肝脾同時切除群では肝切除

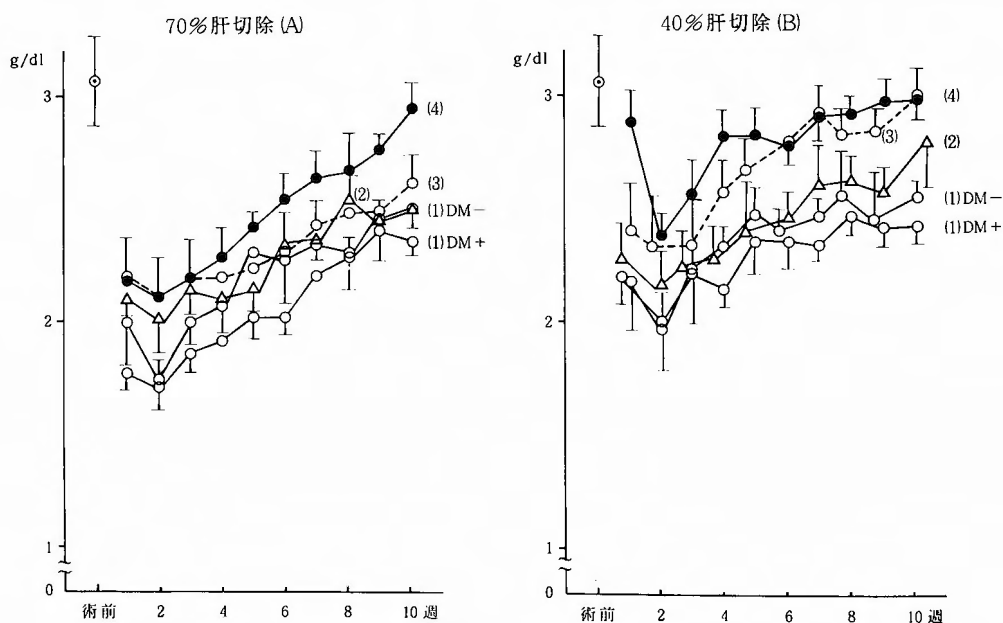


図3. 血清アルブミン値の変動

- ◎ 正常値 (前値)
- 肝切除兼92%以上脾切除 (1)
- △—△ 肝切除兼74—92%脾切除 (2)
- 肝切除兼74%以下脾切除 (3)
- 肝切除単独 (4)
- DM—糖尿病

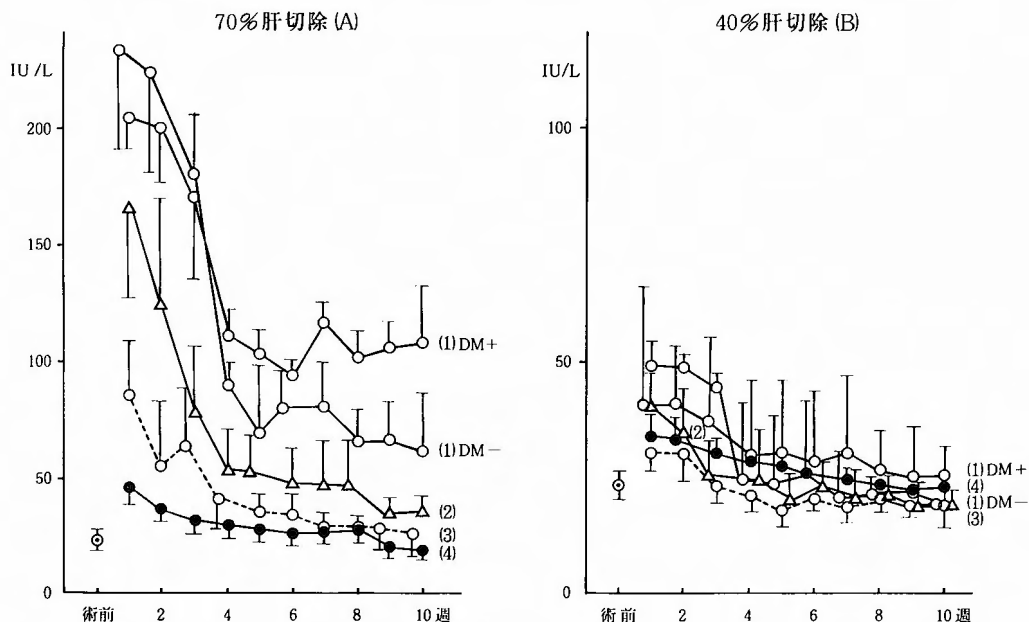


図4. 血清 GOT 値の変動

- ◎ 正常値 (前値)
 ○—○ 肝切除兼92%以上脾切除 (1)
 △—△ 肝切除兼74—92%脾切除 (2)
 ○—○ 肝切除兼74%以下脾切除 (3)
 ●—● 肝切除単独 (4)
 DM 糖尿病

単独群に比しやや遅れて最高値に達する傾向がみられ、以後下降した。また、40%肝切除群では92%以上脾切除の併施 (B1 群) で比較的高値を示すも、74—92%及び74%以下脾切除併施群 (B2 及び B3 群) と同様に肝切除単独群 (B4 群) との間で有意差はみられなかったが、70%肝切除群では各群間の隔差が明瞭であった。特に70%肝切除兼92%以上脾切除群 (A1 群) の精尿病非発現例の10週目の値は 124.0 ± 29.9 と70%肝切除単独群 (A4 群) 10週目の 35.4 ± 3.0 に比し、有意 ($p < 0.001$) に高値を示し、糖尿病発現例では 245.0 ± 49.5 とさらに高値を示した。また、74—92%脾切除併施群 (A2 群) においても術後10週目の値は 66.4 ± 9.1 と70%肝切除単独群 (A4 群) 10週目の値に比し、有意 ($p < 0.001$) に高値を示した。74%以下脾切除併施群 (A3 群) の術後10週目では 41.2 ± 12.3 と肝切除単独群 (A4 群) との間で有意差はなかった。また、70%肝切除兼92%以上脾切除群 (A1 群) の糖尿病発現例では糖尿病非発現例に比し回復は著しく遅延した (図5)。

D. ヘパプラスチンテスト

術前、正常犬 ($n=10$) のヘパプラスチンテストの値

は $145.0 \pm 5.0\%$ であったが、肝切除後は各群とも術後1週目に最低値をとり、以後経時的に回復した。しかるに、40%肝切除群のヘパプラスチンテスト値の低下は比較的軽度で、かつ各群間に有意差はみられなかったが、70%肝切除群では術後1週目の値は92%以上脾切除併施群 (A1 群) の糖尿病非発現例では $61.7 \pm 2.9\%$ と70%肝切除単独群 (A4 群) の術後1週目の $80.0 \pm 10.0\%$ に比し、有意 ($p < 0.05$) に低値を示し、74—92%脾切除併施群 (A2 群) でも、 $64.0 \pm 4.2\%$ と同様に有意 ($p < 0.02$) の低下を示した。74%以下脾切除併施群 (A3 群) の術後1週目では $75.8 \pm 16.3\%$ と肝切除単独群 (A4 群) との間で有意差はなかった (図6)。また、術後肝不全発生例では全例回復傾向を認めず、いずれも10%以下に低下して死亡した (図7)。

E. ICG Rmax

術前、正常犬 ($n=10$) の ICG Rmax は 0.320 ± 0.03 mg/Kg/min (以下単位省略) であった。70%及び40%肝切除単独群 (A4 群及びB4 群) では術後1週目にはそれぞれ 0.230 ± 0.01 , 0.285 ± 0.01 と最低値をとり以後回復に向かったが70%肝切除単独群 (A4 群) では

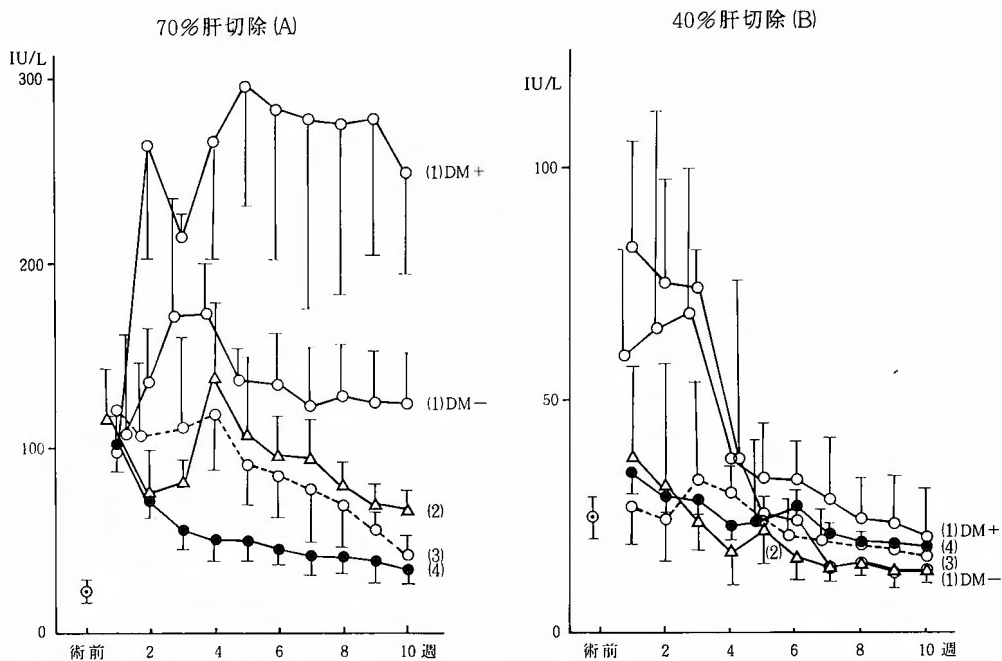


図5. 血清 GPT 値の変動

◎ 正常値 (前値)

○—○ 肝切除兼92%以上脾切除 (1)

△—△ 肝切除兼74—92%脾切除 (2)

○—○ 肝切除兼74%以下脾切除 (3)

●—● 肝切除単独 (4)

DM 糖尿病

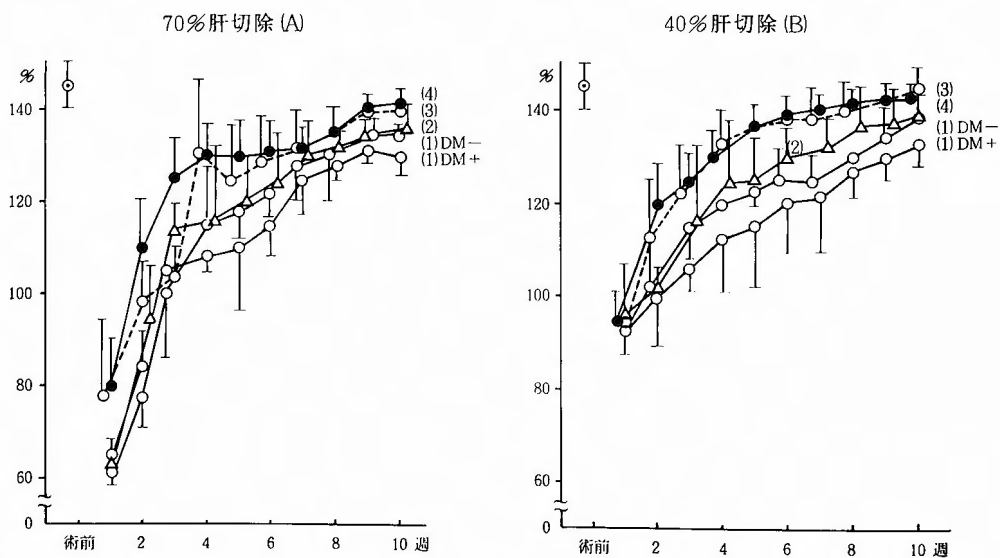


図6.

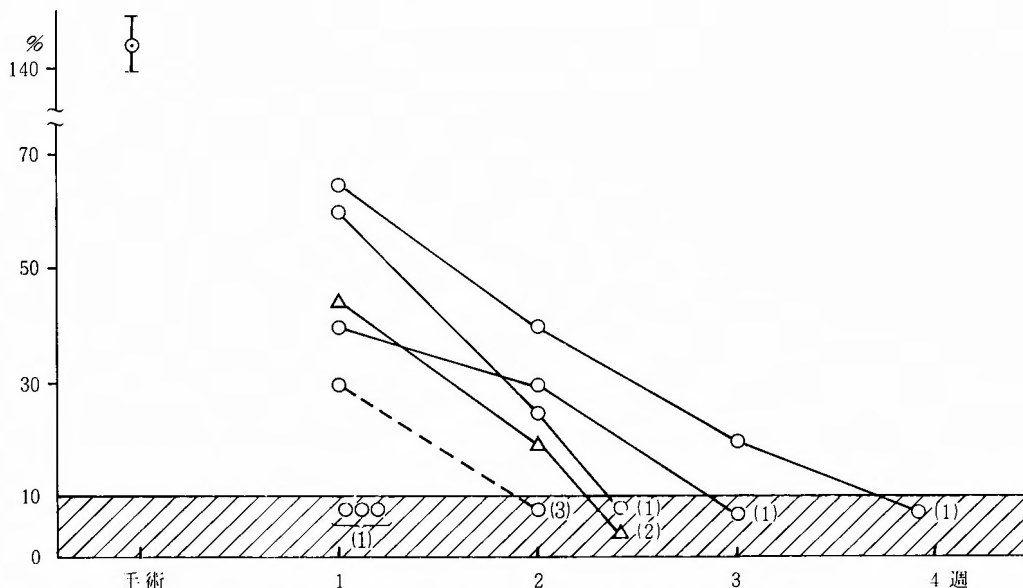


図7. 70%肝切除術後肝不全例のヘパプラスチンテスト値の変動

- ◎ 正常値 (前値)
 ○—○ 肝切除兼92%以上脾切除 (1)
 △—△ 肝切除兼74—92%脾切除 (2)
 ○---○ 肝切除兼74%以下脾切除 (3)

術後10週目でも 0.260 ± 0.02 と術前値にまで回復しなかったのに対し、40%肝切除単独群 (B4 群) では10週目には 0.320 ± 0.01 と術前値に回復した。一方、肝臓同時切除群では肝切除単独群のような術後4週以降の良好な回復はみられず、1週目の値よりさらに低下し、回復は遷延した。また、これらの低下は脾切除量が大きい程著しかった。肝臓同時切除群と肝切除単独群で術後の最低値を比較すると、70%肝切除兼92%以上脾切除群 (A1 群) 及び70%肝切除兼74—92%脾切除群 (A2 群) ではそれぞれ 0.156 ± 0.02 , 0.199 ± 0.02 と、70%肝切除単独群 (A4 群) の最低値 0.230 ± 0.01 に比し有意 ($p < 0.001$, $p < 0.02$) に低値を示した。74%以下脾切除併施群 (A3 群) では 0.221 ± 0.01 と肝切除単独群 (A4 群) との間で有意差はなかった。また、40%肝切除群においても92%以上の脾切除の併施 (B1 群) で 0.222 ± 0.02 , 74—92%の脾切除の併施 (B2 群)

で 0.233 ± 0.05 とそれぞれ40%肝切除単独群 (B4 群) の最低値 0.285 ± 0.01 に比し、有意 ($p < 0.001$, $p < 0.05$) に低値を示した。74%以下脾切除併施群 (B3 群) では 0.264 ± 0.04 と肝切除単独群 (B4 群) との間で有意差はなかった。また、70%肝切除兼92%以上脾切除群 (A1 群) 及び40%肝切除兼92%以上脾切除群 (B1 群) の糖尿病発現例では糖尿病非発現例に比しいずれも低値をとって経過した (表3, 図8)。

4. 肝再生

10週生存例の肝再生率 (Child 法) をみると、70%肝切除単独群 (A4 群) では $98.4 \pm 20.1\%$ 、40%肝切除単独群 (B4 群) では $133.3 \pm 8.8\%$ であった。これを肝臓同時切除群と比較すると、92%以下の脾切除を併施した場合には70%肝切除及び40%肝切除とも肝切除単独群との間で肝再生率に有意差は認められなかったが、肝切除に92%以上の脾切除を併施すると、肝の再

図6. ヘパプラスチンテスト値の変動

- ◎ 正常値
 ○—○ 肝切除兼92%以上脾切除 (1)
 △—△ 肝切除兼74—92%脾切除 (2)
 ○---○ 肝切除兼74%以下脾切除 (3)
 ●—● 肝切除単独 (4)
 DM : 糖尿病

表3. ICGR_{max} の変動

群	肝切除率	脾切除率	NO.	術 後 (週)			
				1	4	7	10
A	70 %	(1) 92%以上	5	0.188± 0.06	$\ddagger$ <u>0.156±</u> <u>0.02</u>	0.167± 0.01	0.186± 0.01
		DM+	(2)	0.162± 0.03	<u>0.144±</u> <u>0.005</u>	0.162± 0.004	0.182± 0.0007
		DM-	(3)	0.205± 0.07	$\ddagger$ <u>0.164±</u> <u>0.02</u>	0.171± 0.01	0.189± 0.02
		(2) 74-92%	5	0.208± 0.03	$\ddagger\ddagger\ddagger$ <u>0.199±</u> <u>0.02</u>	0.219± 0.02	0.237± 0.01
		(3) 74%以下	6	0.228± 0.02	<u>0.221±</u> <u>0.01</u>	0.235± 0.02	0.252± 0.02
		(4) (-)	5	<u>0.230±</u> <u>0.01</u>	0.235± 0.02	0.240± 0.01	0.260± 0.02
B	40 %	(1) 92%以上	5	0.239± 0.03	$\ddagger$ <u>0.222±</u> <u>0.02</u>	0.246± 0.006	0.256± 0.01
		DM+	(3)	0.234± 0.03	$\ddagger$ <u>0.218±</u> <u>0.02</u>	0.243± 0.006	0.251± 0.01
		DM-	(2)	0.246± 0.03	<u>0.227±</u> <u>0.02</u>	0.250± 0.001	0.262± 0.004
		(2) 74-92%	6	0.262± 0.06	$\ddagger\ddagger\ddagger$ <u>0.233±</u> <u>0.05</u>	0.247± 0.03	0.266± 0.04
		(3) 74%以下	7	0.283± 0.02	<u>0.264±</u> <u>0.04</u>	0.281± 0.04	0.297± 0.04
		(4) (-)	6	<u>0.285±</u> <u>0.01</u>	0.295± 0.01	0.302± 0.01	0.320± 0.01

アンダーラインは経過中の最低値を示す。
 $\ddagger$: P<0.001 $\ddagger\ddagger$: P<0.02 $\ddagger\ddagger\ddagger$: P<0.05..... A群, B群とも肝切除
単独群(4)との比較

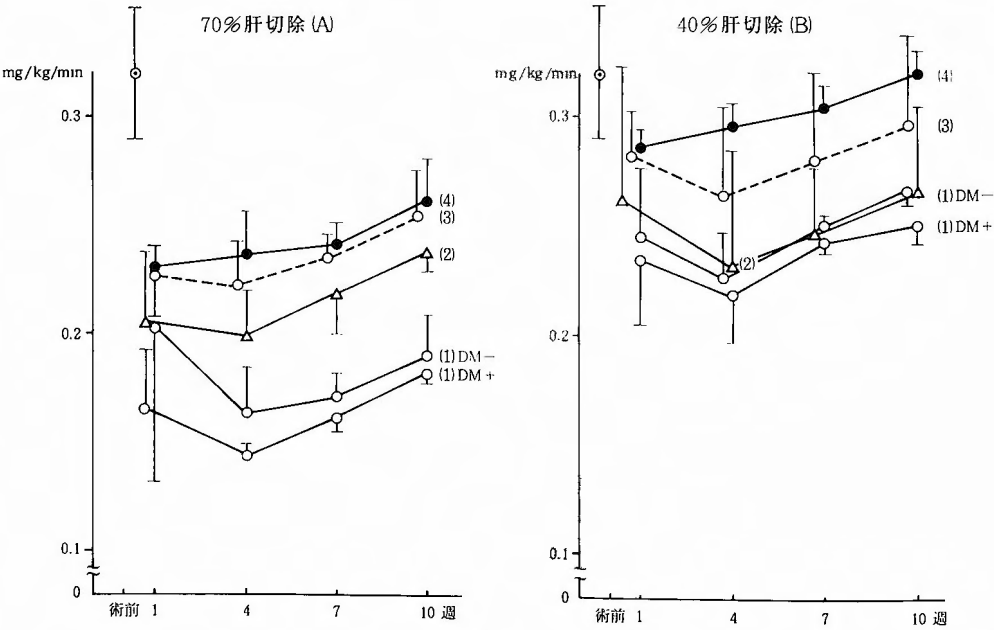


図8.

表4. 10 週 生 存 例 の 肝 再 生 率

群	肝切除	脾切除	NO.	再生率 (Child <i>h.</i>) %
A	70%	(1) 92%以上 DM+ DM-	5 (2) (3)	57.2 ± 10.6 59.4 ± 13.3 55.8 ± 11.3
		(2) 74-92%	5	85.9 ± 16.2
		(3) 74%以下	6	103.0 ± 36.7
		(4) (-)	5	98.4 ± 20.1
B	40%	(1) 92%以上 DM+ DM-	5 (3) (2)	84.5 ± 33.4 73.8 ± 41.6 100.6 ± 12.0
		(2) 74-92%	6	126.1 ± 24.2
		(3) 74%以下	7	134.7 ± 15.7
		(4) (-)	6	133.3 ± 8.8

∴ P<0.01 ∴∴ P<0.02..... A 群, B 群とも肝切除単独群(4)との比較

生率は著明に低下し, 70%肝切除兼92%以上脾切除群 (A1 群) では57.2±10.6%, 40%肝切除兼92%以上脾切除群 (B1 群) では84.5±33.4%とそれぞれ肝切除単独群に比し, 有意 (p<0.01) の低下が認められた (表4, 図9).

5. 肝の組織学的変化

肝不全で死亡した犬の肝は組織学的に細胆管レベルでの比較的高度な胆汁鬱滞と肝細胞の変性, 萎縮, 壊死及び中等度の脂肪変性が認められた. また, 10週生存例の肝は組織学的にはほぼ正常肝の所見を呈し, 糖尿病発現例と糖尿病非発現例との間でも脂肪沈着などを含めて組織学的に差は認められなかった.

考 察

肝や脾の単独切除に関しては今日まで幾多の研究が行われており, 教室でも野口¹⁶⁾や山崎³¹⁾らによる黄疸肝や出血ショック下の肝切除に関する研究, 五島⁶⁾, 玉置²⁸⁾, 世古²²⁾らによる Sandmeyer 型糖尿病を中心とする一連の脾切除の研究があり, 教室ではこれまでこれらの病態生理の解明につとめてきた. 一方, 最近胆嚢癌の進展様式の解明に伴い, その根治手術を目的として, 肝及び脾の同時切除の必要性が指摘される

ようになり³³⁾, 臨床的にも応用されるようになっていく^{14,27,29)}. しかしに, 肝臓同時切除の基礎的研究は少なく, その多くは肝再生の研究の一端として行われているにすぎず^{5,24)}, 術後の病態や切除限界に関する検討はほとんど行われていない. 本研究では教室における過去の研究をもとに, 肝臓同時切除後の病態を解明すべく実験を行った. 臨床例での肝切除は90%切除の成功例も報告されているが¹³⁾, 多彩な機能を有する肝の大量切除の影響は大きく, 肝切除が過大になればそれだけ術後の肝不全の可能性も高くなり, 一般に臨床的には Starzl ら²⁵⁾の言う trisegmentectomy が一期的肝切除の限界とされており⁹⁾, これは全肝の約80%に相当する¹⁶⁾. 一方, 脾切除はインスリンや消化酵素の補充で術後のコントロールが可能のため, 脾頭十二指腸切除や脾体尾部切除などの脾広範切除のほか, 最近では脾全摘も積極的に行われるようになっていく¹¹⁾. すなわち, 臨床的には肝及び脾の単独切除の限界はそれぞれ80%及び100%と考えられるが, 肝と脾は代謝の面でも密接な関係を有しており, 同時切除による機能的損失は大きく, その切除限界は単独切除の限界より制限されているものと推定される. 現在胆嚢癌や肝門部胆管癌に対して行われている根治術式としての肝

図8. ICGRmax の変動

- ◎ 正常値
 ○——○ 肝切除兼92%以上脾切除 (1)
 △——△ 肝切除兼74—92%脾切除 (2)
 ○——○ 肝切除兼74%以下脾切除 (3)
 ●——● 肝切除単独 (4)
 DM: 糖尿病

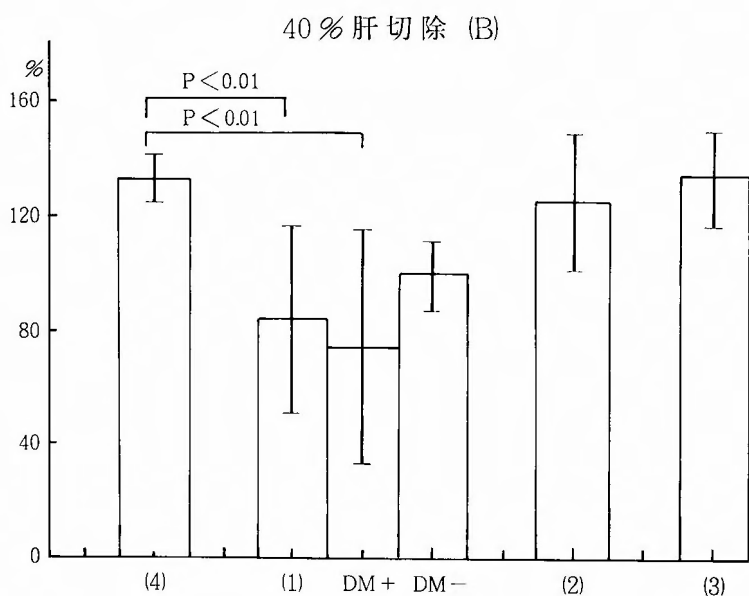
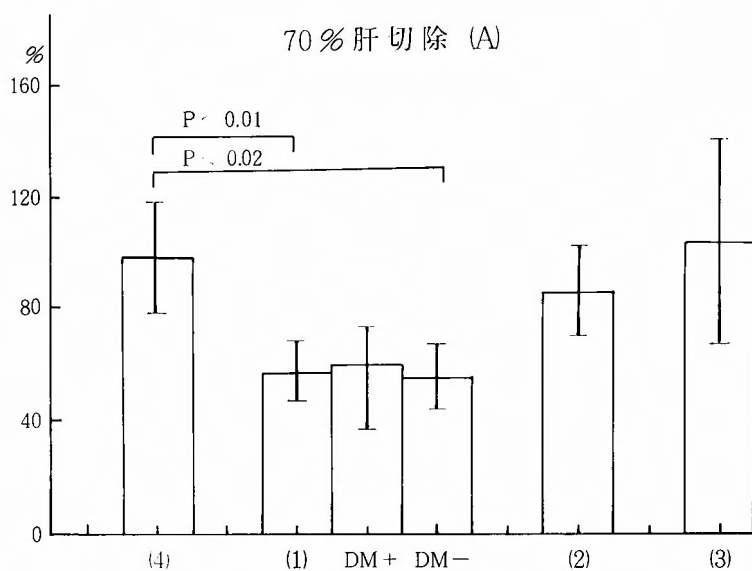


図9. 肝再生率 (Child 法)

- (1) 肝切除兼92%以上脾切除
- (2) 肝切除兼74-92%脾切除
- (3) 肝切除兼74%以下脾切除
- (4) 肝切除単独

DM: (1)群中の糖尿病の有無

脾同時切除は拡大肝右葉切除兼脾頭十二指腸切除または拡大胆嚢摘除兼脾頭十二指腸切除のことが多く^{14,27,29)}、教室の臨床例では術死は経験していないが、他施設の報告では術死も少なくなく^{27,29)}、肝脾同時切除の許容限界の決定は臨床上重要な問題である。本研究における肝脾同時切除の手術成績をみると70%肝切除では92%以下の脾切除が可能であり、40%肝切除では92%以上の脾切除も可能と考えられた。死因は肝不全と肺炎によるものが主であったが、40%肝切除単独群と40%肝切除兼74%以下脾切除群及び92%以下の脾切除単独群では死亡例はなく、肝脾同時切除群では肝または脾の切除量が多いもの程死亡率は増加した。しかも肝不全による死亡は術後4週目までに集中しており、70%肝切除兼92%以上脾切除群では20頭中6頭(30%)と高率に肝不全死が認められた。これら肝不全死例ではヘパラスチンテスト値は術後回復傾向のないまま10%以下に低下して死亡したか、10週生存例のヘパラスチンテスト値は併施する脾切除量に応じて低下が著しいものの経時的に回復した。また、10週生存例では他の一般肝機能検査成績も脾切除量に応じて低下し、特に70%肝切除兼92%以上脾切除群では肝機能の著しい低下と回復の遷延が認められた。また、肝脾同時切除群の糖尿病発現例では同一群間でも糖尿病非発現例に比し肝機能の増悪及び回復の遷延が著しかった。10週生存例のICG Rmaxの変動をみると、肝切除単独群では術後1週目を最低値として以後回復に向かったが、肝脾同時切除群では4週目の値は1週目よりもさらに低値を示し以後回復に向かうものの、10週目の値でも脾切除量に応じて低下が著しかった。ICG Rmaxはまた、肝切除後の肝再生とよく相関することが知られているが^{12,15,21)}、本研究でも肝脾同時切除群では肝切除単独群に比べ、肝再生が著明に抑制されていた。すなわち、70%肝切除後では一旦critical level近くにまで低下した残存肝機能は肝の再生によりその機能を回復していくものと思われるが、肝脾同時切除群、特に70%肝切除兼92%以上脾切除群では術後早期の肝再生が著しく抑制されることにより術後の肝機能障害を克服できず肝不全に移行して死亡するものが多いものと考えられた。肝再生に関しては前世紀以来多くの研究が行われているが、特に1931年 Higgins と Anderson⁷⁾ がラットの簡単な肝切除法を紹介してから急速に研究が進歩し、多くの知見が報告されてきた。肝再生因子としては、下垂体ホルモン³⁾、甲状腺ホルモン²³⁾ 及び脾からのインスリンやグルカゴンの他、

再生の trigger としてトロンボキサン⁸⁾ 等が注目されており、また、hepatic chalone³⁹⁾ のように肝再生抑制因子と言う考えも呈示されてきた。近年肝再生因子として、Starzl ら²⁶⁾ の犬の門脈下大静脈吻合を用いた実験や小澤ら¹⁷⁾ のウサギの門脈枝結紮による研究にもとずいたインスリン、Price ら²⁰⁾ の犬の門脈系臓器摘出を施行した実験によるグルカゴン、さらに Bucher ら²⁾ の門脈系臓器摘出ラットにおけるインスリン、グルカゴンの相乗作用などの重要性が指摘され、肝再生における脾ホルモンの重要性が注目を集めており、臨床的にも激症肝炎や肝切除後の肝再生の促進を目的として、インスリン・グルカゴン療法¹⁴⁾ が行われている。本実験では脾の切除率の増大にともなう、門脈血中のIRI、IRGは低下し、また、これに平行して肝再生率の低下及び肝機能の低下と回復の遷延が認められ、肝の量的及び機能的再生に脾ホルモンが強く関与していることが指摘された。すなわち、犬では70%及び40%肝切除群のいずれに、74%以下の脾切除を併施しても肝再生率は肝切除単独群のそれとほとんど差がなく、肝再生の抑制はみられなかったが、これらの肝切除に92%以上の大量の脾切除を併施すると肝の形態的再生や機能的回復は著しく低下することが確認された。

結 語

雑種成犬を用い70%及び40%の肝切除に92%以上、74—92%または74%以下の脾切除を組み合わせる種々の肝脾同時切除群を作製し、肝脾同時切除の許容限界や脾内分泌機能及び肝機能の変化、並びに肝再生を検索して次の結果を得た。

1) 70%肝切除兼92%以上脾切除群の10週生存率は25%にすぎなかったが、70%肝切除兼92%以下の脾切除及び40%肝切除では92%以上の脾切除でもいずれも60%以上が長期生存し、これが肝脾同時大量切除の許容限界と考えられた。

2) 肝脾同時大量切除の死因をみると肝不全と肺炎が主なものであり、特に70%肝切除兼92%以上脾切除群では肝不全による死亡率が高かった。

3) 肝脾同時切除後の肝機能は脾切除量が大きい程低下が著しく、その回復も遷延し、この傾向はまた、肝切除量が大きい程明らかであった。さらに、糖尿病発現例では糖尿病非発現例に比し、肝機能の増悪及び回復の遷延が著しかった。

4) 肝脾同時切除後の門脈血中IRI、及びIRGは脾

切除量が大きい程低下が著しかった。

5) 肝臓同時切除後の肝再生率は脾切除量が大きい程低下し、特に92%以上の脾大量切除を併施すると肝再生率は著しく低下した。

以上、70%肝切除に92%以上の脾大量切除を併施すると、インスリン及びグルカゴン分泌は著しく低下して、肝再生は著明に抑制され、術後の肝機能の増悪と回復の遷延をきたして、肝不全で死亡するものも多く、肝臓同時切除の許容限界は70%肝切除では92%以下の脾切除であり、40%肝切除では92%以上の脾切除も可能と考えられた。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました水本龍二教授に深甚なる謝意を表しますとともに、終始御指導、御協力を戴きました川原田嘉文助教授をはじめ、三重大学第1外科研究室の諸先生に感謝致します。

なお、本論文の要旨は第70回日本消化器病学会総会、第21回日本外科代謝栄養学会総会及び第85回日本外科学会総会にて発表した。また、本研究の一部は昭和58年度科学研究費補助金(一般研究C、課題番号58570533)によった。

参 考 文 献

- 1) Baker AL, Jadpan JB, Haines NW, et al: A randomized clinical trial of insulin and glucagon infusion for treatment of alcoholic hepatitis: progress report of 50 patients. *Gastroent* **80**: 1410-1414, 1981.
- 2) Bucher NLR, Swaffield MN: Regulation of hepatic regeneration in rats by synergistic action of insulin and glucagon. *Proc Nat Acad Sci USA* **72**: 1157-1160, 1975.
- 3) Cater DB, Holmes BE, Mee LK: The effect of growth hormone upon cell division and nucleic acid synthesis in the regenerating liver of the rat. *Biochem. J* **66**: 482-486, 1957.
- 4) Child CG, Barr D, Holswade GR: Liver regeneration following portacaval transposition in dog. *Ann Surg* **138**: 600-608, 1953.
- 5) Duguai LR, Orloff MJ: Regulation of liver regeneration by the pancreas in dogs. *Surg Forum* **27**: 355-357, 1976.
- 6) 五島博道: 脾切除後糖尿病の病態生理の研究、特に Sandmeyer 型糖尿病における糖代謝ならびに脾臓の変化について。日外会誌 **80**: 542-551, 1979.
- 7) Higgins GM, Anderson RM: Experimental pathology of the liver: I. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal. *Arch. Path.* **12**: 186-202, 1931.
- 8) Kanzaki Y, Mahmud I, Asanagi M: Thromboxane possible trigger of liver regeneration. *Cellular & Molecular Biol* **25**: 147-152, 1979.
- 9) 葛西洋一, 中西昌美: 肝癌の切除療法—切除術式—。肝胆膵 **5**: 1075-1079, 1982.
- 10) 松田彰史: 急性肝不全に対する glucagon-insulin 療法に関する研究(I)臨床的研究。肝臓 **21**: 730-739, 1980.
- 11) 水本龍二, 小倉嘉文: 脾癌の治療—特に脾全摘をめぐって—。外科治療 **49**: 155-162, 1983.
- 12) Mizumoto R, Kawarada Y, Yamawaki T, et al: Resectability and functional reserve of the liver with obstructive jaundice in dogs. *Am J Surg* **137**: 768-772, 1979.
- 13) Monaco AP, Hallcrimsson J, McDermott WV, et al: Multiple adenoma (Hamartoma) of the liver treated by subtotal (90%) resection: morphological and functional studies of regeneration. *Ann Surg* **159**: 513-519, 1964.
- 14) 永川宅和, 上野桂一, 滝 邦和: 胆嚢癌の根治手術について。特に術式の選択を中心として。消化器外科 **4**: 1117-1122, 1981.
- 15) 野口 孝: 閉塞性黄疸における肝予備力と肝切除限界の研究。日外会誌 **10**: 931-940, 1979.
- 16) 奥平雅彦: 肝葉切除と再生 1. 脈管構造からみた肝区域。肝臓 **10**: 98-101, 1969.
- 17) 小澤和恵, 山岡義生, 本庄一夫: 肝再生と門脈血内の因子。医学のあゆみ **88**: 283-288, 1974.
- 18) O'Sullivan RB, Synder PJ, Sporer AC: Intravenous glucose tolerance test and its modification by pregnancy. *J Clin Endocrinol* **31**: 12-85, 1895.
- 19) Price JB, Voorhees AB, Britton RC: Partial hepatic autotransplantation with complete revascularization in the dog. *Arch Surg* **95**: 59-64, 1967.
- 20) Price JB, Takeshige K, Max MH, et al: Glucagon as the portal factor modifying hepatic regeneration. *Surg* **72**: 74-82, 1972.
- 21) Rikkers LF, Moody FG: Estimation of functional hepatic mass in resected and regenerating rat liver. *Gastroent* **67**: 691-699, 1974.
- 22) 世古口務: 脾広範切除後の糖代謝と残存脾臓の変化、特に Sandmeyer 型糖尿病における脾臓D細胞について。日内分泌会誌 **57**: 891-901, 1981.
- 23) Short J, Brown RF, Husakova A, et al: Induction of deoxyribonucleic acid synthesis in the liver of the intact animal. *J Biol Chem* **247**: 1757-1766, 1972.
- 24) Starzl TE, Francavilla A, Porter KA, et al: The effect of splanchnic visceral resection upon canine liver regeneration. *Surg Gyn Obstet* **141**: 193-207, 1978.
- 25) Starzl TE, Bell RH, Beart RW, et al: Hepatic

- trisegmentectomy and other liver resections. Surg Gyn Obstet **141**: 429-437, 1975.
- 26) Starzl TE, Watanabe K, Porter KA, et al: Effects of insulin, glucagon and insulin/glucagon infusions on liver morphology and cell division after complete portacaval shunt in dogs. Lancet **2**: 821-825, 1976.
- 27) 高崎 健, 小林誠一郎, 武藤晴臣, 他: 拡大肝右葉切除兼脾頭十二指腸切除により切除し得た胆嚢癌 5 症例の検討. 胆と脾 **7**: 923-932, 1980.
- 28) 玉置久雄: 脾広範切除後の糖代謝と残存脾島の変化, 特に Sandmeyer 型糖尿病における抗インスリン系機能の変動について. 日内分泌会誌 **56**: 962-972, 1980.
- 29) 田代征記, 横山育三: 胆嚢癌の手術. 外科 Mook **31**: 229-244, 1983.
- 30) Verly WG: The hepatic chalone. National Cancer Inst. Monograph **38**: 175-184, 1973.
- 31) 山崎芳生: 出血ショック下肝切除限界の研究. 日外宝 **51**: 144-158, 1982.
- 32) 矢野隆嗣: 脾再生の実験的研究—犬脾広範切除後残存脾の形態的再生と機能的回復—. 日外会誌 **86**: 470-481, 1985.
- 33) 横山育三: 胆嚢癌. 日消外会誌 **12**: 381-386, 1979.