

閉塞性黄疸における肝切除の実験的研究 —特に肝切除可能時期の検討—

三重大学医学部第1外科学教室（指導：水本龍二教授）

山 本 宣 一

〔原稿受付：昭和55年5月13日〕

Experimental Studies on Major Resection of the Liver in Obstructive Jaundice, with Special Reference to Timing of Hepatectomy and Biliary Decompression

NORIKAZU YAMAMOTO

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

In the radical treatment of obstructive jaundice due to carcinoma of the hepatic hilus, it is necessary to resect the liver with obstructive jaundice ; however, few reports on the resectability of the liver in obstructive jaundice have appeared in the literature. The purpose of the present studies was to estimate the resectability and operative timing for the liver with obstructive jaundice, and to evaluate hepatic functional reserve using ICG Rmax and the other functional tests of the liver.

To produce obstructive jaundice, the distal common bile duct was ligated with cholecystectomy in mongrel dogs.

The survival rates of more than 1 week after 70 per cent hepatectomy and biliary decompression were 50, 33 and 0 per cent at 1, 2 and 3 weeks after the ligation of the common bile duct, respectively. Therefore, it was concluded that 70 per cent hepatectomy for obstructive jaundice would be tolerated 1 week after the ligation of the common bile duct with adequate postoperative care.

Furthermore, when 70 per cent of the liver was removed 2 weeks after per-

Key words : Obstructive jaundice, Hepatic functional reserve, Biliary decompression, Resectability, Operative timing

索引語：黄疸肝切除限界，手術時期，肝機能予備力，閉塞性黄疸，肝再生率。

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

formed biliary decompression at 3 weeks after obstructive jaundice, the survival rate of more than 1 week was 29 per cent, but all dogs died within 5 weeks after surgery. However, after 70 per cent hepatectomy 3 weeks following biliary decompression, all dogs survived more than 1 week and 67 per cent of them survived longer than 5 weeks. Therefore, even 3 weeks after obstructive jaundice, if biliary decompression was performed at first, 70 per cent hepatectomy would be tolerated 3 weeks later.

If serum albumin level is above 2.0g/dl, hepaplastin test is above 85 per cent and ICG Rmax is above 0.17mg/kg/min before hepatectomy, 70 per cent of the liver with obstructive jaundice was resectable until 2 weeks after the ligation of the common bile duct. Therefore, it is useful to evaluate the serum albumin level, hepaplastin test and ICG Rmax before hepatectomy.

However, even if hepaplastin test and ICG Rmax revealed good levels in 3 weeks after the ligation of the common bile duct and also 2 weeks after biliary decompression, only a few dogs survived after 70 per cent hepatectomy. Therefore, it was concluded that the criteria of 70 per cent hepatectomy 3 weeks later or more should be higher than that of 1 or 2 weeks after the ligation of the common bile duct.

Changes of liver function tests, including serum albumin level, hepaplastin test, ICG Rmax were observed every week after hepatectomy until the 10th postoperative week in the normal dogs and in 3 weeks following biliary decompression which was performed 3 weeks after the ligation of the common bile duct. All data were the lowest in the first week in both groups and then gradually increased. However, in latter group the liver function tests were lower than those in former one, and their recovery prolonged.

The mean regeneration rate calculated by Grindlay's formula 10 weeks after hepatectomy was almost equal in both groups.

肝門部癌に対する根治手術には肝広範切除を必要とすることが多いが、閉塞性黄疸存在下ではしばしば肝不全、出血などの重篤な合併症をまねいて予後不良であり、通常予め黄疸の軽減をはかって手術がおこなわれている。しかるに肝門部閉塞では PTC-D などによって黄疸の軽減をはかっても、しばしば肝の一侧 drainage となるため効果が不良のことがあり、或はこの間に腫瘍が進行して切除不能となることも少なくない^{4,12,32,35,36)}。従って肝門部癌に対する根治手術は例え黄疸が存在していても、肝障害がこれに耐える程度に回復したら速やかに施行されるべきであるが、その適切な時期の判定は必ずしも容易ではない。

本研究では実験的に犬を用い胆嚢を摘除し、総胆管を結紮して、肝門部癌に近似した閉塞性黄疸を作成

し、これに肝切除を加え、或は黄疸軽減手術（以下減黄術）後二期的に肝切除を行って、その術後経過や肝再生を検索し、黄疸肝切除限界や減黄術後の肝切除可能な時期の判定を明らかにすることを目的とした。

実験方法

体重 12~25kg の雑種成犬を雌雄の別なく使用した。

1. 閉塞性黄疸の作成および肝切除法

犬の肝は大略 6 葉に分葉しており Price³⁰⁾ らにより caudate lobe, right lateral lobe, right central lobe, quadrate lobe, left central lobe, left lateral lobe と命名されており、さらに caudate lobe は papillary process と連結している。本研究に際して正常犬 7 頭

の papillary process を含めた左4葉 (left lateral lobe, left central lobe, quadrate lobe, right central lobe) の全肝に対する重量比は $70.5 \pm 2.8\%$ であったため以下これらを全肝の70%領域としてあつかった。

Nembutal 25mg/kg の静脈麻酔下で腹部正中切開で開腹し、総胆管結紮切離および胆嚢摘出を行って閉塞性黄疸を作成し、その1週、2週および3週後に70%領域の肝切除と、同時に減黄手術として総胆管十二指腸側々吻合を一期的に施行した。また同様の方法で閉塞性黄疸を作成し、3週後まず減黄術のみを施行し、その2週後および3週後に二期的に70%領域の肝切除を施行した。

第1群：一期的手術 (肝切除、減黄術同時施行群)
閉塞性黄疸作成後

- a) 1週目に70%肝切除および減黄術施行 (8頭)
- b) 2週目に70%肝切除および減黄術施行 (9頭)
- c) 3週目に70%肝切除および減黄術施行 (6頭)

第2群：二期的手術 (減黄術後二期的肝切除群)
閉塞性黄疸作成3週後まず減黄術を施行し、その後

- a) 2週目に70%肝切除施行 (7頭)
- b) 3週目に70%肝切除施行 (6頭)

他に正常犬 (5頭) に70%肝切除を行って対照とした。

使用した犬は全て24時間絶食後手術を行い、術中および術後24時間以内に5%ブドウ糖加乳酸リンゲル液500~700mlを点滴静注し、その後は自由に水や食餌を摂取させた。また全手術操作は無菌的に行ったが、術後2日間は抗生物質 (Keflin 500mg) を筋肉内注射した。術後1週以上生存した例を耐術例とし、5週以上生存した例は長期生存例と判定して経過を観察し、術後10週で犠牲剖検を行い、切除肝重量と剖検時残存肝重量とから Grindlay⁵⁾ の式により肝再生率を算出した。すなわち

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

2. 肝機能検査

黄疸作成前後と肝切除前、さらに肝切除後10週にわたり血清アルブミン値、総ビリルビン値、アルカリ性フォスファターゼ値、glutamic-oxalacetic-transaminase (GOT), glutamic-pyruvic-transaminase (GPT) などの一般肝機能検査の他、最近肝機能予備力の指標として重視されている hepaplastin test^{17,25,27,28)} や indocyanine green (ICG) 最大除去率 (maximal removal rate : Rmax^{22,31)}) などを検索し、これらの成績

と手術成績とを対比した。なお教室の野口²³⁾による基礎実験の成績から、犬の ICG Rmaxは ICG 10mg/kg の1回大量投与により得られかつ高ビリルビン血症の影響をうけないことが明らかとなったので以下の ICG Rmax の測定は ICG 10mg/kg の1回大量投与法を用いた。すなわち24時間絶食させた犬に nembutal 15mg/kg の静脈麻酔後20分で一側の頸静脈より体重1kgあたり10mgのICGを投与し、投与前、投与後3分、6分、9分、12分に他側の頸静脈より各3ml採血し、6時間以内に血中のICG濃度を分光光度計 (波長805nm) により測定した。これらの値から血漿消失率 (K ICG) を求め、これに各 ICG 投与量を乗じて ICG 除去率 (removal rate) を算出し、Lineweaver-Burk¹⁴⁾ に従い ICG 最大除去率 (Rmax) を求めた。

実験成績

I. 黄疸肝切除後生存率と肝機能検査成績

1. 肝切除後生存率 (表1)

対照とした正常犬では5頭全例手術に耐え、かついずれも長期生存し、術後10週で犠牲剖検した。

第1群：一期的手術

a) 閉塞性黄疸作成後1週で70%肝切除兼減黄術を行うと8頭中4頭 (50%) が1週以上生存し3頭 (38%) が5週以上の長期生存した。b) 黄疸作成2週後では9頭中3頭 (33%) が1週以上生存し2頭 (22%) が5週以上生存したにすぎなかった。c) 黄疸作成3週後の70%肝切除兼減黄術では6頭全例が1週以内に死亡し、その死因は3頭が肝不全、2頭が消化管出血、1頭が呼吸不全であった。

第2群：二期的手術

閉塞性黄疸作成3週後にまず減黄術を施行し、a) その2週後に二期的に70%肝切除を行うと7頭中2頭 (29%) が手術に耐えたが、それぞれ術後2週と4週で消化管出血および呼吸不全で死亡し長期生存例はなかった。b) 減黄術3週後70%肝切除では6頭全例が手術に耐え、さらに4頭 (67%) が5週以上長期生存した。

2. 肝機能検査成績

(1)血清総ビリルビン値 (図1)：対照とした正常犬の血清総ビリルビン値は $0.4 \pm 0.17 \text{ mg/dl}$ で黄疸作成後1週では $6.4 \pm 2.03 \text{ mg/dl}$ 、2週では $5.5 \pm 2.62 \text{ mg/dl}$ 、3週では $6.2 \pm 1.71 \text{ mg/dl}$ と上昇したが各群でのばらつきも多く、黄疸持続期間との関係は明らかではなかった。また黄疸作成後3週で行った減黄術によ

表 1 閉塞性黄疸および減黄術後70%肝切除の生存率

		胆道閉塞 期間(週)	総 数	※ 耐術例 (%)	※※ 長期生存例 (%)
対照群：正常犬70%肝切除		なし	5	5 (100)	5 (100)
一 手 期 的 術	70 % 肝 切 除 + 減 黄 術	1	8	4 (50)	3 (38)
		2	9	3 (33)	2 (22)
		3	6	0 (0)	0 (0)
二 手 期 的 術	減黄術 2 週後除 70 % 肝 切 除	3	7	2 (29)	0 (0)
	減黄術 3 週後除 70 % 肝 切 除	3	6	6 (100)	4 (67)

※ 耐術例：肝切除後1週以上生存例

※※ 長期生存例：肝切除後5週以上生存例

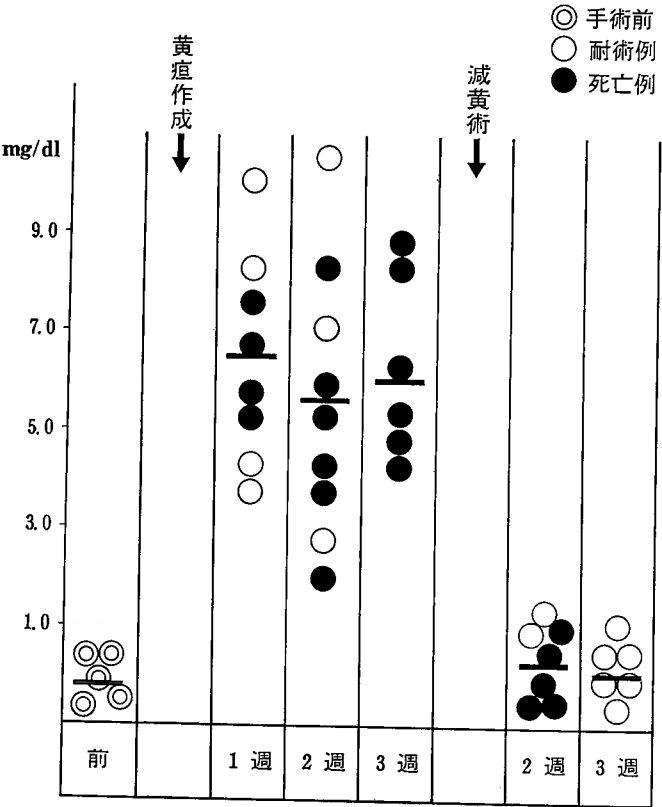


図 1 血清総ビリルビン値の変化

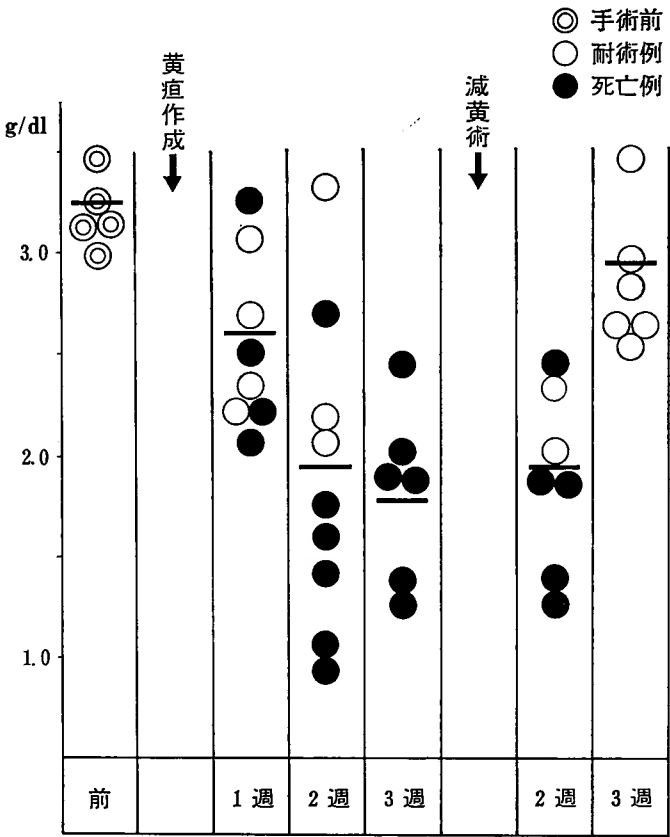


図2 血清アルブミン値の変化

表2 血清アルブミン値と手術成績

	肝 切 除 前				
	(一期的手術) 閉塞性黄疸作成後			(二期的手術) 減黄術後	
	1 週	2 週	3 週	2 週	3 週
全 平 均 値※ g/dl	2.55±0.39	1.90±0.72	1.82±0.37	1.87±0.38	2.89±0.31
死 亡 例 平 均 値	2.50±0.43 (2.1-3.2)	1.58±0.58 (0.9-2.7)	1.82±0.37 (1.3-2.4)	1.76±0.39 (1.3-2.4)	—
生 存 例 平 均 値	2.60±0.34 (2.2-3.1)	2.53±0.54 (2.1-3.3)	—	2.15 (2.0-2.3)	2.89±0.31 (2.5-3.4)

※対照正常犬の平均値は 3.19±0.58g/dl

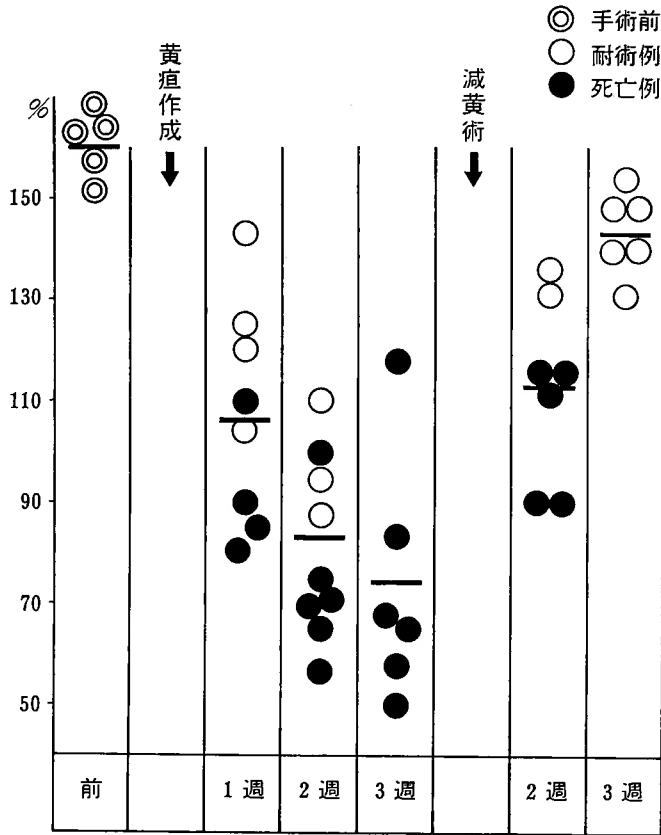


図3 Hepaplastin test の変化

表3 Hepaplastin test と手術成績

	肝 切 除 前				
	(一期的手術) 閉塞性黄疸作成後			(二期的手術) 減黄術後	
	1 週	2 週	3 週	2 週	3 週
全 平 均 値 ※ (%)	106.6±20.1	81.8±16.8	73.2±21.8	114.0±10.8	143.2±9.0
死 亡 例 平 均 値	90.8±11.4 (80-110)	74.0±13.5 (57-100)	73.2±21.8 (50-117)	104.2±11.5 (90-115)	—
生 存 例 平 均 値	122.5±13.9 (103-142)	97.3± 9.5 (87-110)	—	132.5 (130-135)	143.2±9.0 (130-155)

※対照正常犬の平均値は 161.0±12.5%

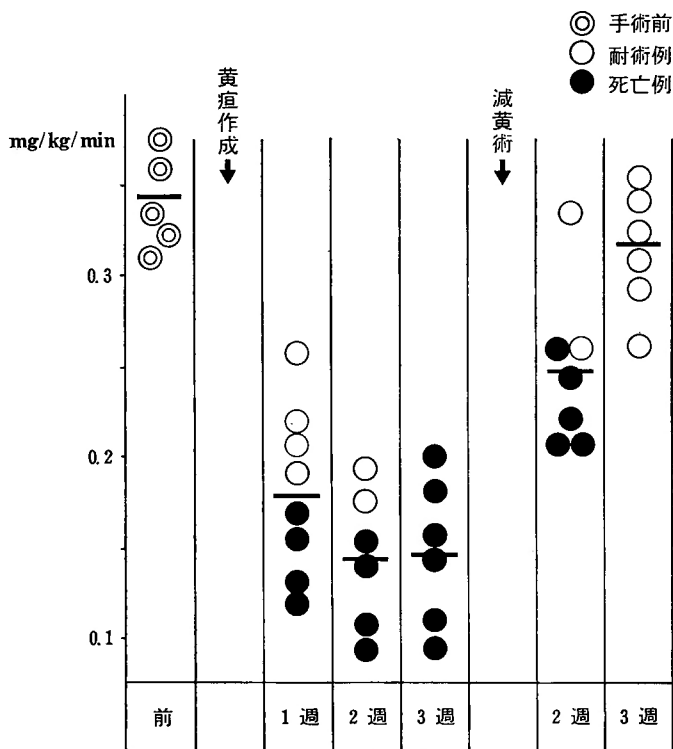


図4 ICG Rmax の変化

り、その2週後では $0.7 \pm 0.37 \text{ mg/dl}$ 、3週後では $0.6 \pm 0.34 \text{ mg/dl}$ と低下し減黄効果が明らかであった。一方各群の手術成績と肝切除前の血清総ビリルビン値との関係を見ると黄疸作成1週後、2週後とも死亡例よりも生存例の方が高値を示しているものがあり、減黄術2週後肝切除群でも同様で、血清総ビリルビン値と肝切除後の予後との間には相関はみられなかった。また同様にアルカリ性フォスファターゼ値、GOT、GPTと肝切除後の予後との間にも相関はみられなかった。

(2)血清アルブミン値(図2): 正常犬の血清アルブミン値は $3.19 \pm 0.58 \text{ g/dl}$ であったが黄疸作成後1週では $2.55 \pm 0.39 \text{ g/dl}$ となり、以後次第に低下し、2週では $1.90 \pm 0.72 \text{ g/dl}$ 、3週では $1.82 \pm 0.37 \text{ g/dl}$ となり正常犬に比べて有意($p < 0.01$)の低下を示した。黄疸作成後3週で行った減黄術の2週後では $1.87 \pm 0.38 \text{ g/dl}$ と血清アルブミン値の改善は明らかではなかったが、3週後では $2.89 \pm 0.31 \text{ g/dl}$ と上昇し正常値に近づいた。さらに各群の手術成績と肝切除前の血

清アルブミン値との関係を見ると、70%肝切除に耐えたものはいずれも 2.0 g/dl 以上を示していた。また黄疸作成1週後肝切除群では生存例と死亡例の血清アルブミン値の平均値(表2)はそれぞれ $2.60 \pm 0.34 \text{ g/dl}$ および $2.50 \pm 0.43 \text{ g/dl}$ を示し両者に有意の差を認めなかったが黄疸作成2週後肝切除では生存例では平均 $2.53 \pm 0.54 \text{ g/dl}$ 、死亡例では $1.58 \pm 0.58 \text{ g/dl}$ と有意の差を示し、また黄疸作成後3週目に減黄術を施行し、その2週後の肝切除では生存例では平均 2.15 g/dl 、死亡例では $1.76 \pm 0.39 \text{ g/dl}$ と両者の間で有意($p < 0.05$)の差が認められた。

(3)hepaplantin test(図3): 正常犬のhepaplantin testは $161.0 \pm 12.5\%$ であったが黄疸作成1週目では $106.6 \pm 20.1\%$ 、2週目では $81.8 \pm 16.8\%$ 、3週目では $73.2 \pm 21.8\%$ と黄疸持続期間が長くなるに従って急速に低下し、黄疸作成後3週目で行った減黄術の2週後では $114.0 \pm 10.8\%$ 、3週後では $143.2 \pm 9.0\%$ と急激に上昇した。これらのうち黄疸作成後1週および2

表 4 ICG Rmax と手術成績

	肝 切 除 前				
	(一期的手術) 閉塞性黄疸作成後			(二期的手術) 減 黄 術 後	
	1 週	2 週	3 週	2 週	3 週
全 平 均 値※ mg/kg/min	0.18±0.04	0.14±0.04	0.145±0.04	0.24±0.04	0.31±0.03
死 亡 例 平 均 値	0.15±0.02 (0.12-0.16)	0.12±0.02 (0.08-0.15)	0.145±0.04 (0.08-0.20)	0.23±0.02 (0.21-0.25)	—
生 存 例 平 均 値	0.22±0.03 (0.19-0.26)	0.18 (0.17-0.19)	—	0.29 (0.25-0.33)	0.31±0.03 (0.26-0.35)

※対照正常犬の平均値は 0.34±0.08 mg/kg/min

週での70%肝切除に耐えたものはいずれも85%以上を示したが、黄疸作成3週後では85%以上を示したものの生存例はなく、さらに黄疸作成後3週で施行した減黄術後2週でも85%以上130%以下のものに生存例はなかったが、減黄術後3週ではいずれも130%以上を示し、70%肝切除に耐えている。また黄疸作成1週後および2週後70%肝切除群で生存例(表3)の肝切除前の平均値はそれぞれ122.5±13.9%, 97.3±9.5%であり、死亡例ではそれぞれ90.8±11.4%, 74.0±13.5%であり、黄疸作成後3週目に施行した減黄術の2週後も生存例は132.5%と死亡例104.2±11.5%より高値を示し、生存例と死亡例との間で有意(p<0.05)の差が認められた。さらに黄疸作成後3週目に施行した減黄術後3週では143.2±9.0%と正常値に近く70%肝切除後全例生存した。

(4) ICG Rmax (図4): 正常犬の ICG Rmax は 0.34±0.08 mg/kg/min であったが、黄疸作成1週後では 0.18±0.04 mg/kg/min であり、2週後では 0.14±0.04 mg/kg/min と低下し、3週後では 0.145±0.04 mg/kg/min と横ばいであったが、黄疸作成後3週で施行した減黄術の2週後では 0.24±0.04 mg/kg/min と上昇し、3週後では 0.31±0.03 mg/kg/min と正常値に近づいた。黄疸作成後1週および2週での70%肝切除に耐えたものはいずれも0.17 mg/kg/min 以上を示したが、hepaplantin test と同様黄疸作成3週後では0.17 mg/kg/min 以上を示しても死亡しており、さらに黄疸作成3週後に減黄術を施行し、その2週後では ICG Rmax が 0.17 mg/kg/min 以上を示すものでも死亡例があった。また黄疸作成1週後および2週後70%肝切除群で生存例(表4)の肝切除前の平均値はそれぞれ 0.22±0.03 mg/kg/min, 0.18

mg/kg/min であり、死亡例ではそれぞれ 0.15±0.02 mg/kg/min, 0.12±0.02 mg/kg/min であり、黄疸作成後3週目に施行した減黄術の2週後も生存例は 0.29 mg/kg/min と死亡例 0.23±0.02 mg/kg/min より高値を示し、生存例と死亡例との間で有意(p<0.01)の差が認められた。さらに黄疸作成後3週目に施行した減黄術後3週では 0.31±0.03 mg/kg/min と正常値に近く70%肝切除後全例生存した。

II. 肝切除後の変動

黄疸作成後3週での減黄術後さらに3週で行った70%肝切除後長期生存した4頭と、正常犬で70%肝切除を行った5頭とで肝切除後の肝機能検査成績の変動や肝再生率を比較検討した。

1. 肝機能検査成績

(1)血清アルブミン値(図5): 正常犬および減黄術3週後肝切除群とも肝切除後1週でそれぞれ 1.91±0.58 g/dl, 1.90±0.64 g/dl と最低値を示し、その後5週まで両群とも横ばい状態であったが、正常犬ではその後上昇をつづけ10週で 2.92±0.21 g/dl と術前値に近づいた。また減黄術3週後肝切除群では正常犬に比べて低値を示しながらも同様に経過を追って上昇し10週で 2.61±0.17 g/dl まで回復した。

(2) Hepaplantin test (図6): 正常犬肝切除群および減黄術3週後肝切除群ともに肝切除後3日目それぞれ 55.6±9.5%, 53.3±10.9%と最低値を示し、以後は経時的に上昇し、10週で正常犬では 151.7±12.3%, 減黄術3週後肝切除群では148.3±8.0%とほぼ術前値に回復した。

(3) ICG Rmax (図7): 正常犬および減黄術3週後肝切除群共に肝切除後1週でそれぞれ 0.17±0.05 mg/kg/min, 0.17±0.03 mg/kg/min と最も低値を示した

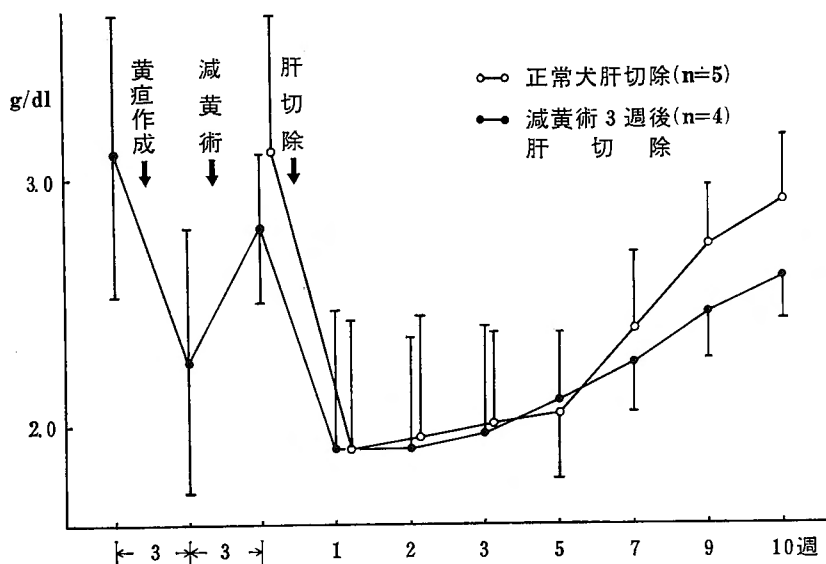


図5 血清アルブミン値の変動

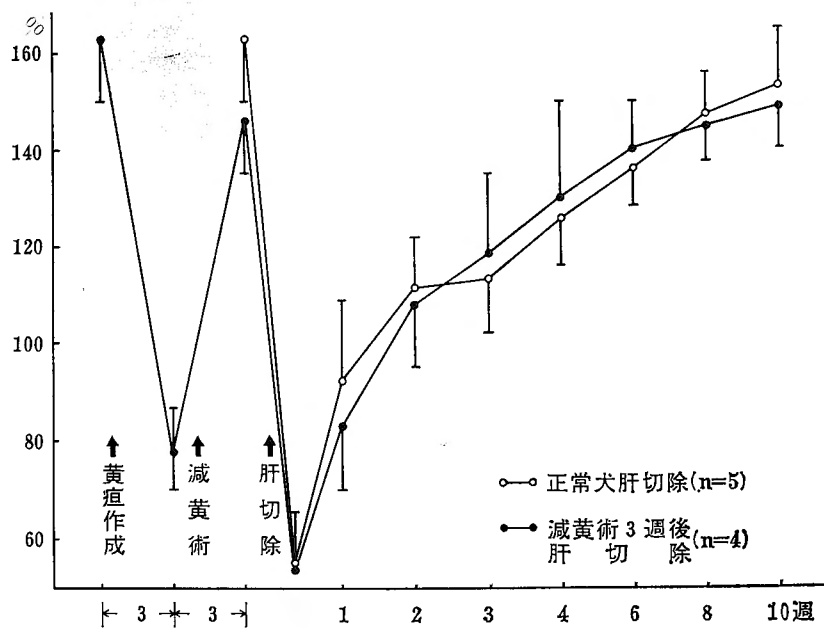


図6 Hepaplastin test の変動

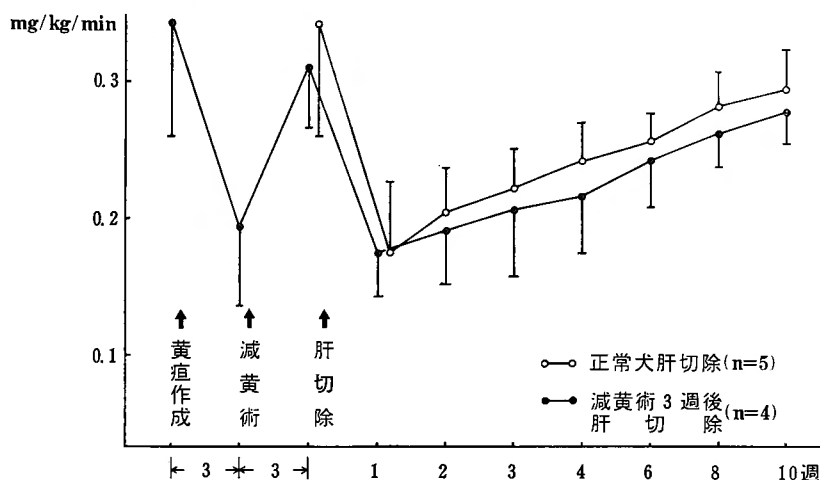


図7 ICG Rmax の変動

表5 肝切除後10週の肝再生率
(Grindlay 法)

正 肝	常 切	大 除	減黄術3週後 肝切除
217.6%			227.6%
196.2			191.2
190.3			183.5
198.5			165.4
173.1			
mean ± S.D.			mean ± S.D.
195.1 ± 16.0%			191.9 ± 26.3%

が、減黄術3週後肝切除群では正常犬に比べ低値を示しながらも次第に上昇した。しかし10週後でも正常犬の ICG Rmax は 0.29 ± 0.03 mg/kg/min, 減黄術3週後肝切除群では 0.27 ± 0.02 mg/kg/min と低下しており、術前値にまでは回復しなかった。

2. 肝再生率 (表5)

Grindlay の方法により算出した肝切除後10週での肝再生率は、正常犬70%肝切除で $195.1 \pm 16.0\%$ であり、黄疸作成後3週で施行した減黄術3週後の70%肝切除では $191.9 \pm 26.3\%$ であり、両者の間には有意の差は認められなかった。

考 案

近年麻酔や抗生物質、手術手技などの進歩により、肝広範切除も次第に安全に行われるようになってき

た。実験的にも臨床的にも正常肝の切除許容限界は80%前後とされているが^{9,16)}、肝切除の成否を決定づけるものは残存肝の機能と再生であり、その病態生理については既に多くの詳細な研究^{2,13,20,34)}が行われている。

一方肝切除の対照となる原発性肝癌や肝門部癌では肝硬変や、閉塞性黄疸を合併していることが多く、障害肝の肝切除限界を明らかにすることは外科治療上重要な課題であり、これには教室の水本^{10,18)}らによる実験的研究がある。すなわち雑種成犬を用い、肝動脈結紮、門脈結紮、肝静脈結紮などを行って肝血行動態の立場から、或は dimethylnitrosamine を投与して薬物学的に肝硬変類似病変を作成し、それぞれ肝切除限界を検討しており、中等度以上の肝硬変症における肝切除限界は全肝の40%以下であるという成績を報告している。

一方肝門部癌は通常高度の黄疸をともない、黄疸症例の手術は一般に出血や肝不全などの問題をともなうことが多く、他方肝門部癌の根治手術には肝広範切除が必要となり、黄疸存在下で肝切除と胆道再建術^{19,21)}を同時に施行しうるか否かは外科治療上極めて重要な課題である。

Aronsen¹⁾ は犬を用い総胆管結紮を行って、総胆管閉塞による肝障害が閉塞解除により回復し得る限界は完全閉塞後2週間であり、それ以上閉塞が持続すると完全回復は期待出来ないと述べている。小川²⁴⁾は胆道完全閉塞後の肝機能は閉塞2週までは可逆的であり、

4週でも回復は期待し得るとしている。また小山^{11,32)}は胆管閉塞4週後に閉塞を解除すると3週後に明らかに回復するが、6週および12週の長期胆管閉塞例では閉塞解除後7週に至って初めて回復するのがみられると述べている。しかしこれらの成績はすべて胆嚢が残され、総胆管下部を閉塞した場合であり、胆嚢を持たないラットの実験では白川³³⁾は総胆管結紮3週後ですでに肝機能の回復は得られなくなると述べている。

著者は肝門部癌に近似した閉塞性黄疸を作成するため犬の胆嚢を摘出し総胆管を結紮して肝切除限界を検討し、或は黄疸軽減手術後、二期的に肝切除を行って黄疸肝切除の可能性を検討した。

閉塞性黄疸作成後1週で70%肝切除兼減黄術を行うと1週以上の生存率は50%であり、2週後肝切除では33%が手術に耐えたが、3週後肝切除では全例が1週以内に死亡しており、黄疸作成後3週以上閉塞性黄疸が持続すると肝障害は高度に進行して肝広範切除に耐えないことを示している。

そこで閉塞性黄疸作成3週後にまず減黄術を行って、さらに2週後に二期的に70%肝切除を行うと29%が1週以上生存したのみであったが、減黄術3週後に70%肝切除を行うと全例が手術に耐えさらに67%が長期生存した。

すなわち肝障害の進展が高度と考えられる黄疸作成3週後もまず黄疸軽減手術を行い、二期的に肝切除を行えば、減黄術後3週ですでに肝広範切除に耐え長期生存も可能であるという成績であった。

次に閉塞性黄疸における肝障害を肝機能検査成績からみると、血清総ビリルビン値は黄疸作成後上昇し、減黄術により低下するが黄疸持続期間との間には一定の相関はなく、さらにこれらと肝切除後の生存率との間にも有意の相関はみられなかった。

MacGregor¹⁵⁾は犬で胆道閉塞後血清アルブミン値の著しい低下がみられることを指摘している。本研究でも黄疸作成後黄疸の持続期間と平行して血清アルブミン値は低下し、黄疸作成後3週で減黄術を行うとその2週後では未だ著明な改善はみられなかったが、3週後では正常値に近くまで回復した。また70%肝切除に耐えたものはいずれも血清アルブミン値が2.0 g/dl以上を示しており、血清アルブミン値は肝切除の予後と有意の相関がみられた。

Owren^{27,28)}らにより開発され、内因性凝血阻外因子に影響されず、肝、胆道疾患で低下し、肝でのみ合成される3種の凝固因子(第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅹ因子)の

活性を正確に測定できる *hepaplantin test* は、肝障害の程度を迅速に反映する有用な検査法として近年注目されている。本研究でも *hepaplantin test* の値は黄疸作成後1週から3週になるに従って急速に低下し、減黄術後急激に上昇し回復するのが観察された。また黄疸作成後1週および2週目に一期的に70%肝切除兼黄疸軽減手術を行い、手術に耐えたものはいずれも *hepaplantin test* が85%以上を示したが、黄疸作成後3週では85%以上を示したもののでも生存例はなく、さらに黄疸作成3週後に施行した減黄術後2週では *hepaplantin test* 130%以下のものでは70%肝切除に耐えたものではなく、黄疸作成後3週では肝障害は進行しており肝切除の予後判定には *hepaplantin test* の限界を高くとる必要があった。

ICG Rmax は黄疸作成後1週から2週まで低下し、3週では横ばいであったが、減黄術により比較的速やかに上昇した。黄疸作成後1週および2週で70%肝切除に耐えたものはいずれも0.17 mg/kg/min 以上を示したが、3週では ICG Rmax が0.17 mg/kg/min 以上を示していても死亡しており、さらに黄疸作成3週後に施行した減黄術後2週では0.17 mg/kg/min 以上を示すものでも死亡例があり、黄疸作成後3週以上を経ると肝障害は進行しており *hepaplantin test* と同様に肝切除の予後の判定の上で ICG Rmax の限界を高くとる必要があった。

このように黄疸作成3週後および減黄術後2週までのものでは *hepaplantin test* や ICG Rmax がかなりよい値を示していても肝広範切除に耐えないことが多く、これらの黄疸遷延例では肝細胞機能のみならず細網内皮系の機能など他の因子の関与が想定され、さらに最近注目されているように multiple organ failure^{3,6,7,26)} という立場からも検討を加える必要があるものと考えられる。

つぎに黄疸作成後3週で施行した減黄術3週後の二期的70%肝切除後長期生存例で肝機能検査成績の変動についてみると、血清アルブミン値、*hepaplantin test*、ICG Rmax は肝切除後1週で最低値を示し、以後正常犬肝切除に比しやや低値をとるもののこれらの値は次第に回復した。すなわち閉塞性黄疸作成後3週以上になると肝障害はかなり進行しているが、この時期に減黄術を行って3週を経過すれば正常犬に近い肝機能予備力にまで回復することが示されたといえよう。一方従来から犬の肝切除後残存肝の再生は6~12週^{8,20,29)}で完成するといわれている。本研究では減黄術3週

後二期的肝切除後10週目での Grindlay による wet liver weight からみた肝再生率は正常犬のそれと殆んど差がみられなかったが、このことから閉塞性黄疸作成後3週で肝障害のかなり進行している時期でも、減黄術後3週を経ると70%肝切除を行っても十分に耐えるだけの肝機能予備力をもつまでに回復しているといえよう。

結 語

黄疸肝の切除限界および手術可能時期を明らかにする目的で本研究を行った。すなわち雑種成犬を用いて胆嚢摘除、総胆管結紮を行って閉塞性黄疸を作成し、これに一次的に70%肝切除兼黄疸軽減手術、或は予め黄疸軽減手術を行った後、二期的に70%肝切除を加えて次の成績を得た。

(1) 閉塞性黄疸作成1週後および2週後の70%肝切除兼黄疸軽減手術ではそれぞれ50%, 33%が1週以上生存したが、黄疸作成3週後では全例が1週以内に死亡した。

そこで黄疸作成3週後にまず減黄術のみを行い、その2週後に二期的に70%肝切除を行うと29%が手術に耐えたが、5週以上の長期生存例はなく、3週後70%肝切除では全例が手術に耐え、67%が長期生存した。従って閉塞性黄疸3週後では肝障害はかなり進行しているが、この時期に減黄術を行えば、その3週後ですでに70%肝切除に耐えるまでに回復した。

(2) 肝機能検査成績と肝切除後の生存率との関係を見ると黄疸作成後2週までは血清アルブミン値が2.0 g/dl 以上、hepaplantin test 85%以上、ICG Rmax が0.17mg/kg/min 以上あれば70%肝切除が可能であり、これらは予後を判定する上で有用な指標となるものと考えられた。しかし黄疸作成後3週およびこの時期に行った減黄術後2週では hepaplantin test や ICG Rmax がこれらより良好な値を示していても死亡するものがあり、閉塞性黄疸が3週以上持続した場合の肝切除の予後判定にはこれらの値を高くとる必要があった。

(3) 閉塞性黄疸作成後3週に施行した減黄術後3週での肝切除後長期生存例につき術後の肝機能検査の変動をみると、血清アルブミン値、hepaplantin test、ICG Rmax はいずれも肝切除後1週で最低値を示し、その後正常犬肝切除に比べ、やや低値を示しながらも次第に回復した。

④ (4) 閉塞性黄疸作成後3週に行った減黄術後3週で

の肝切除後10週目の肝再生率は良好で正常犬肝切除のそれと殆んど差はみられなかった。

なお本論文の要旨は第21回日本消化器病学会総会で発表した。

稿を終るにあたり、御指導御校閲を賜った水本龍二教授に深甚なる謝意を表するとともに、御協力を頂いた三重大学第1外科研究部の諸先生に感謝致します。

文 献

- 1) Aronsen KF : Liver function studies during and after complete extrahepatic biliary obstruction in the dog. *Acta Chir Scand Suppl* **275** : 1-114, 1961.
- 2) Aronsen KF, Ericsson B, et al : Metabolic changes following major hepatic resection. *Ann Surg* **169** : 102-110, 1969.
- 3) Eiseman B, Beart R, et al : Multiple organ failure. *Surg Gyn Obst* **144** : 323-326, 1977.
- 4) Fortner JG, Kallum BO, et al : Surgical management of carcinoma of the junction of the main hepatic duct. *Ann Surg* **184** : 68-73, 1976.
- 5) Grindlay JH and Bollman JL : Regeneration of the liver in the dog after partial hepatectomy. *Surg Gyn Obst* **94** : 491-496, 1952.
- 6) 平沢博之, 佐藤博 : 外科領域における細網内皮系機能の重要性について. *外科* **41** : 390-392, 1979.
- 7) 平沢博之 : Multiple organ failure と細網内皮系. *外科* **41** : 940, 1979.
- 8) Islami AH, Pack GT, et al : Regenerative hyperplasia of the liver following major hepatectomy : chemical analysis of the regenerated liver and comparative nuclear counts. *Ann Surg* **150** : 85-89, 1959.
- 9) 葛西洋一, 水戸勉郎, 他 : 肝癌の切除適応と限界. *臨床外科* **28** : 339-346, 1973.
- 10) Kohno A, Mizumoto R, et al : Changes after major resection of experimental cirrhotic liver. *Am J Surg* **134** : 248-252, 1977.
- 11) 小山研二, 高木 靖, 他 : 閉塞性黄疸における胆道閉塞解除の意義に関する実験的臨床的研究—肝ミトコンドリア機能を中心に—. *日外会誌* **80** : 820-827, 1979.
- 12) Launois B, Campion JP, et al : Carcinoma of the hepatic hilus. *Ann Surg* **190** : 151-157, 1979.
- 13) Lin TY and Chen CC : Metabolic function and regeneration of cirrhotic and non-cirrhotic livers after hepatic lobectomy in man. *Ann Surg* **162** : 959-972, 1965.
- 14) Lineweaver H and Burk D : The determination of enzyme dissociation constants. *J Am Chem Soc* **56** : 658-666, 1934.
- 15) MacGregor CA : Nature of liver failure due

- to complete biliary obstruction. Arch Surg 67 : 878-901, 1953.
- 16) Mc Dermott WV, Greenberger NJ, et al : Major hepatic resection : diagnostic techniques and metabolic problems. Surg 54 : 56-64, 1963.
- 17) 三好秋馬, 九橋 暉, 他 : 肝胆道疾患における Hepaplastin test の意義. 血液と脈管 6 : 215-223, 1975.
- 18) 水本龍二, 横田 峻, 他 : 肝切除と肝血行二重支配. 日本臨床 31 : 905-912, 1973.
- 19) 水本龍二, 川原田嘉文, 他 : 閉塞性黄疸における肝切除限界. 医学のあゆみ 106 : 773-775, 1978.
- 20) 水本龍二, 大沢二郎 : 肝切除後の長期管理. 外科治療 32 : 396-403, 1975.
- 21) Mizumoto R, Kwarada Y, et al : Resectability and functional reserve of the liver with obstructive jaundice in dogs. Am J Surg 137 : 768-772, 1979.
- 22) Moody FG, Rikkers LF, et al : Estimation of the functional reserve of human liver. Ann Surg 180 : 592-598, 1974.
- 23) 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 80 : 931-940, 1979.
- 24) 小川哲夫 : 肝外胆道完全閉塞による肝障害の回復に関する実験的研究. 北海道医学雑誌 39 : 69-81, 1964.
- 25) 小倉和雄, 山内真義, 他 : 肝胆道疾患における凝固機能検査の意義 —Hepaplastin test 値を中心に—. 血液と脈管 8 : 33-38, 1977.
- 26) 岡田和夫, 小杉 功 : ショックにおける病態生理—免疫, 網内系機能面より—. 麻酔 25 : 431-439, 1976.
- 27) Owren PA : The interrelationship between normotest and thrombotest. Farmakoterapi 25 : 1-13, 1969.
- 28) Owren PA : Normotest in liver diseases. Farmakoterapi 25 : 46-60, 1969.
- 29) Pack GT, Islami AH, et al : Regeneration of human liver after major hepatectomy. Surg 52 : 617-623, 1962.
- 30) Price JB, Voorhees AB, et al : Partial hepatic autotransplantation with complete revascularization in the dog. Arch Surg 95 : 59-64, 1967.
- 31) Rikkers LF and Moody FG : Estimation of functional reserve of normal and regenerating dog livers. Surg 75 : 421-429, 1974.
- 32) 佐藤寿雄, 小山研二 : 閉塞性黄疸の病態生理—肝障害を中心として—. 外科 36 : 426-433, 1973.
- 33) 白川勝 : 総胆管結紮 (ラット, イヌ) による実験的閉塞性黄疸の解除の時期に関する生化学的検討. 日消外会誌 11 : 359-368, 1978.
- 34) Stone HH, Long WD, et al : Physiologic considerations in major hepatic resections. Am J Surg 117 : 78-84, 1969.
- 35) Terblanche J : Is carcinoma of the main hepatic duct junction an indication for liver transplantation or palliative surgery ? A plea for the U tube palliative procedure. Surg 79 : 127-128, 1976.
- 36) Williamson BWA, Blumgart LH, et al : Management of tumors of the liver : combined use of arteriography and venography in the assessment of resectability, especially in hilar tumors. Am J Surg 139 : 210-215, 1980.