肝ミトコンドリア機能よりみた閉塞性黄疸肝切除後の病態に関する実験的研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 澤, 敏治 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8248

金沢大学十全医学会雑誌　第100巻　第1号　117－126（1991）

肝ミトコンドリア機能よりみた閉塞性黄疸肝切除後の病態に関する実験的研究

金沢大学医学部外科第二学講座（主任：宮崎逸夫教授）
澤　　敏　　治

（平成3年1月14日受付）

閉塞性黄疸が肝切除後の肝ミトコンドリア機能に及ぼす影響を雑種の成熟イヌを用いて検討した．総胆管結紮にて黄疸を作成し，1週後に40%肝切除及び黄疸解除手術を併施した．対照群は単開腹1週後に40%肝切除を行った．対照群では肝ミトコンドリア機能は肝切除後1日目に最上昇し1週後に肝切除直前に復した．一方黄疸群の肝ミトコンドリア機能は黄疸作成1週後には軽度亢進した．しかし，この黄疸群における肝切除後の機能亢進は1週目まで遷延してみられたものの対照群に比べ有意に抑制された．また黄疸群おける血液生化学検査成績は総蛋白，血清アルブミン値，ヘパプラスチンテストが肝切除後有意に低下し，黄疸群では肝切除後1週の肝湿重量再生率も有意に低値であった．以上より，黄疸肝肝切除後は肝ミトコンドリア機能亢進が抑制され，その結果として蛋白合成の低下，肝再生率の低下が惹起された．すなわち，閉塞性黄疸に対する肝切除では術後の肝ミトコンドリア機能低下を予測した術前，術中，術後管理が重要であることが示された．

Key words　閉塞性黄疸，肝ミトコンドリア機能，黄疸肝肝切除，肝再生，蛋白合成

近年肝切除術の手術手技ならびに術前術後管理能力の向上[1)~5)]により広範囲肝切除術はより安全に行われるようになってきた．また，胆道系悪性腫瘍に対して積極的に根治手術をめざす努力が払われ，肝門部胆管癌や胆嚢癌に対して肝切除術を施行することが多くなってきた[6)~11)]．しかし，胆道系悪性腫瘍では閉塞性黄疸を合併することが多く黄疸肝肝切除時には術後に肝不全を中心とする合併症がしばしば発生し，問題となることが少なくない．

肝葉の一部を切除すると残存肝では DNA 合成，RNA 合成，蛋白合成が盛んとなり，肝細胞の分裂が著しく亢進し[12)]，肝ミトコンドリア機能が亢進することが知られている[13)14)]．一方，黄疸肝ではミトコンドリア膜が強く障害され，肝ミトコンドリア機能が低下するといわれている[15)~19)]．さらに，黄疸肝に肝切除を加えた際の残存肝は黄疸解除術を付加しないとその再生は抑制されることが報告[20)]されている．しかし，黄疸肝肝切除術後の病体に関する研究は依然として少なく，より安全な肝切除術の施行のためには残存肝の再生機能を解明することが重要な課題となる．

本研究では，イヌにおいて総胆管を結紮して作成した閉塞性黄疸肝において肝切除と同時に黄疸解除を行い，残有肝の機能を肝ミトコンドリア機能を中心に経時的に検索した．その結果黄疸肝における肝切除術の安全性について幾つかの知見を得たので報告する．

対象および方法

Ⅰ．実験動物および作成法

体重 10kg 前後の雑種の成熟イヌを用いた．麻酔は，塩酸ケタミン (ketamine HCl) を 12.5mg/kg 皮下注し，導入後チオペンタールナトリウム (thiopental sudium) 25mg/回を静注して維持した．

Abbreviations: ADP, adenosine diphosphate; Alb, albumin; BDL, bile duct ligation; GOT, glutamic oxaloacetic transaminase; GPT, glutamic pyruvic transaminase; HPT, hepaplastin test; Mit, mitochondria; RCR, respiratory controlratio; TP, total protein

閉塞性黄疸は十二指腸直上で胆嚢管合流部位より十二指腸側の総胆管を2重に結紮し，切離した．

正常イヌ肝は Price[21] によると左から外側左葉，内側左葉，方形葉，内側右葉，外側右葉，尾状葉の6葉に分葉しており，本研究では全肝の40%となる肝左2葉を切除した．なお左2葉の重量は10頭の検討では42.8±3.2%となった．肝切除は肝門部であらかじめ切除予定領域の肝動脈，門脈，肝管技を結紮して行った．また黄疸肝解除術としては胆嚢十二指腸吻合を施行した．

黄疸作成の有無により以下の2群に分けた．

対照群：単開腹後1週にて肝左2葉を切除した．

黄疸群：先述したごとく，開腹にて閉塞性黄疸を作成後，1週にて対照群と同様に肝左2葉切除を行い，同時に黄疸解除手術を併施した．

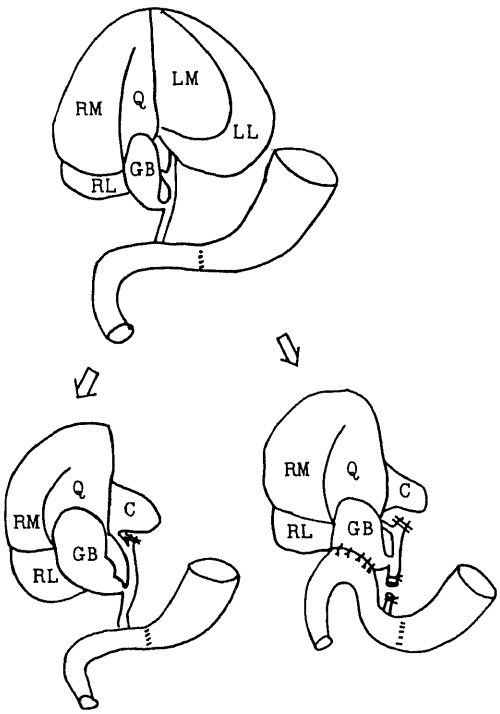

Fig. 1. Diagram of bile duct ligation, hepatectomy and cholecysto-duodenostomy. Control group received 40% resection of the liver one week after simple laparatomy. Jaundice group was prepared by ligation of the common bile duct, and both 40% resection of the livre and jaundice releasing operation were performed one week thereafter. GB, gallbladder; LL, left lateral lobe; LM, left media lobe; Q, quadrate lobe; RM, riaht medial lobe; RL, right lateral lobe; C, caudate lobe.

これら対照群，黄疸群について術前，肝切除術，肝切除後1日，2日，3日，7日目に各々犠牲屠殺を行い，肝組織の採取，血液生化学的検査および肝重量の測定を行った．

II．検査項目および方法

1．一般生化学検査

1）血清総ビリルビン値 Jendrassik-Cleghorn 法[22]

2）血清総蛋白 (total protein, TP)-BCG 法[23]

3）血清アルブミン量 (serum albumin, Alb)-電動泳動法[24]

4）血清 glutamic oxaloacetic transaminase 活性値 (glutamic oxaloacetic transaminase, GOT)-Karmen 法[25]

5）血清 glutamic pyruvic transaminase 活性値 (glutamic pyruvic transaminase, GPT)-Karmen 法[25]

6）ヘパプラスチンテスト (hepaplastin test, HPT)-ヘパプラスチンテスト用試薬 (エーザイ，東京)

2．肝湿重量再生率

重量再生率は Grindlay[26]の計測法に従った．すなわち (屠殺時肝重量－肝切時残肝重量)÷肝切時残存肝重量×100によって算出した．

3．肝ミトコンドリア (mitochondria, Mit) 機能

脱血屠殺後すみやかに肝右葉内側葉より約 5g の肝組織を採取し，Ozawa ら[27]の方法に準じ，Mit の分離調整を行った．酸素消費量は自記呼吸酸素測定装置

Table 1. Preparation of liver mitochondria

Liver tissue			
⇩			
Homogenize			
⇩	2,000 rpm	×	7 min
Supernatant			
⇩	2,000 rpm	×	7 min
Supernatant			
⇩	10,000 rpm	×	12 min
Precipitate			
⇩	10,000 rpm	×	12 min
Precipitate			
⇩	7,500 rpm	×	12 min
Precipitate			
⇩			
Polarography			

PO-100 A型 (柳本製作所, 京都) を用いて測定した. 反応液には 0.3M mannitol, 10mM Tris-phosphate buffer (pH 7.4), 10mM KCl, 2mM $Mgcl_2$を用い, 基質として 4mM glutamate を使用した. Mit の酸素消費量を Chance[25]の定義による state 4 呼吸と, さらに adenosine diphosphate (ADP) を200μMを加えてリン酸化をおこなわせた state 3 呼吸について測定した. Mit の機能は呼吸調節比 (respiratory control ratio, RCR), 酸化的リン酸化能 (ADP/O), 活動呼吸の酸素消費量 (state 3 activity, state 3) および ATP 生成量 (phos/mg) を測定して判定された.

Ⅲ. 統計学的検討

各測定値は平均値±標準偏差 (mean±S.D.) で表し, 各測定値の比較検定には student の t 検定を用い, $p<0.05$にて有意の差とした.

成　　績

Ⅰ. 血清総ビリルビン値の変化

対照群では, ビリルビンは肝切除前から肝切除後 7 日目まで0.1～0.5mg/dl の範囲内にあり, 上昇はみられなかった. 一方黄疸群では, ビリルビンが黄疸作成1週後には6.3±0.6mg/dl と上昇したが, 肝切除後は経時的に減少がみられ, 肝切除後 7 日目には0.5±0.1 mg/dl とほぼ正常に回復した.

Ⅱ. GOT の変化

対照群では前値 24.8±5.4Uから肝切除後 1 日目に 208±43Uと最も高い上昇をみたが, 以後経時的に漸

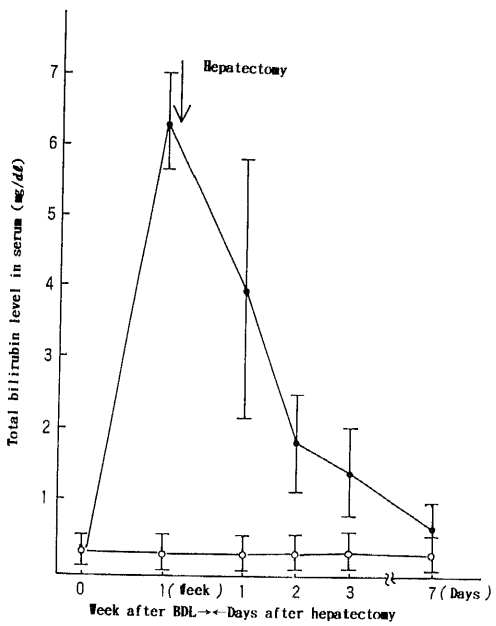

Fig. 2. Total bilirubin level in serum after bile duct ligation (BDL) and after hepatectomy. Mean values±S.D. are given for each group; ○, control group; ●, jaundice group. Numbers of dog used for each group were 5 for each point.

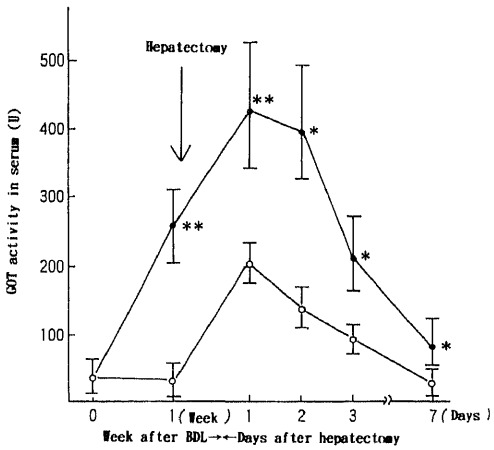

Fig. 3. GOT activity in serum after bili duct ligation (BDL) and after hepatectomy. Significant level in comparison with the control group at each day; *, $p<0.05$; **, $p<0.01$.

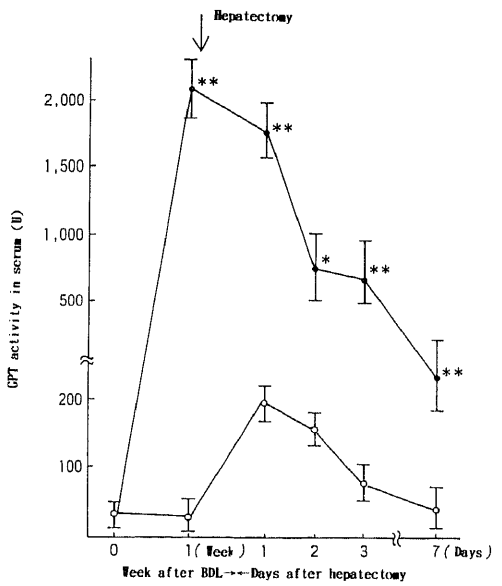

Fig. 4. GPT activity in serum after bile duct ligation (BDL) and after hepatectomy. Significant level in comparison with the control group at each day; *, $p<0.05$; **, $p<0.01$.

減し，肝切除後7日目には48±8Uとほぼ肝切除前値に復した．黄疸群では黄疸作成後1週目に278±41Uと上昇し，肝切除後1日目には472±93Uと最高値を示したが，以後対照群と同様に経時的に低下した．しかし，肝切除後7日目でも213±59Uと対照群に比べ有意に高値 ($p<0.01$) であった．

Ⅲ．GPT の変化

対照群では前値41.3±13Uから肝切除後1日目で208±43Uと最高値となり，以後 GOT と同様に低下した．黄疸群では黄疸作成1週後2160±121Uと上昇したが，肝切除後は再上昇することなく経時的に漸減した．しかし，肝切除後7日目でも278±132Uと対照群比べ有意に高値 ($p<0.01$) であった．

Ⅳ．TP の変化

対照群は前値5.9±0.1g/dl から肝切除後1日目，2日目と低下し，3日目より上昇に転じ，肝切除後7

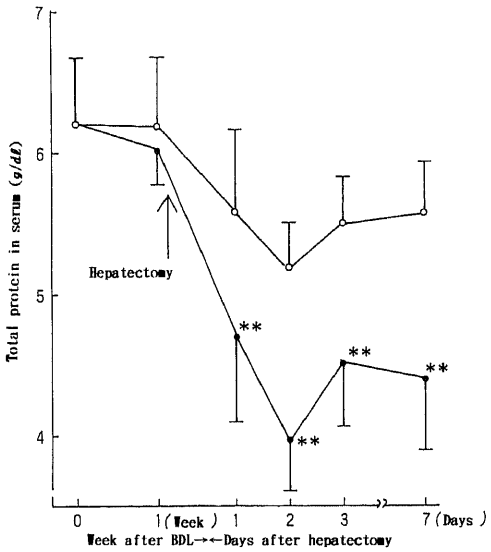

Fig. 5. Total protein in serum after bili duct ligation (BDL) and after hepatectomy. Significant level in comparison with the control group at each day; **, $p<0.01$.

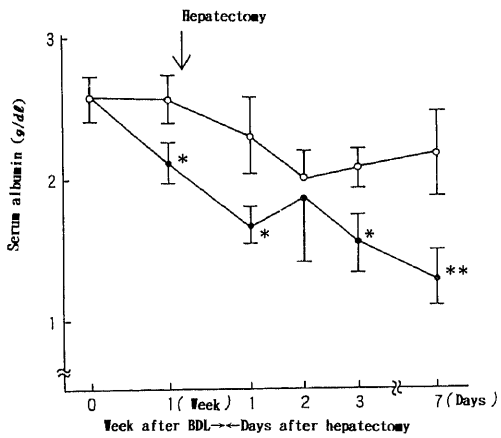

Fig. 6. Serum albumin after bili duct ligation and after hepatectomy. Significant level in comparison with the control group at each day; *, $p<0.05$; **, $p<0.01$.

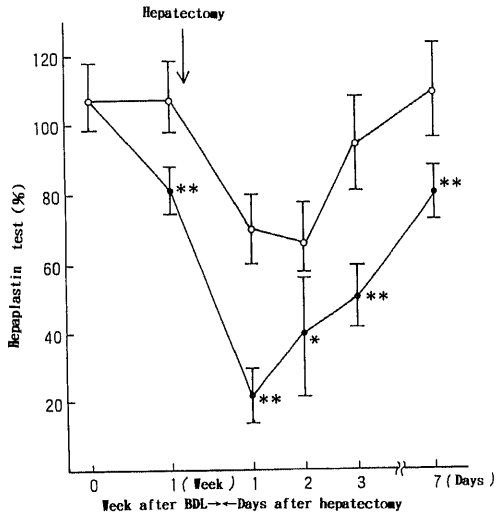

Fig. 7. Changes of the hepapiastin test after bili duct ligation (BDL) and after hepatectomy. Significant level in comparison with the control group at each day; *, $p<0.05$; **, $p<0.01$.

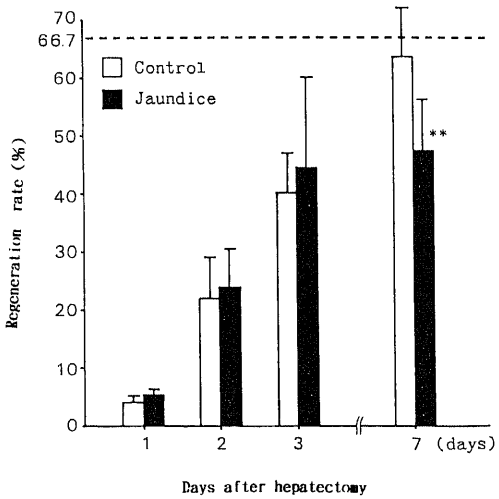

Fig. 8. Changes of hepatic rageneration rate after hepatectomy. Significant level in comparison with the control group ; **, $p<0.01$.

日目には5.6±0.3g/dl とほぼ前値に回復した．黄疸群は黄疸作成1週後に変化はみられず，肝切除後1日目，2日目と急激に低下，対照群と同様に肝切除後3日目以降回復したが，肝切除後7日目でも5.3±0.2g/dl と低値であった．すなわち肝切除後全経過を通じて黄疸群は対照群に比べ有意に低下 ($p<0.01$) していた．

V．Alb の変化

対照群は前値2.7±0.3g/dl から肝切除後1日目，2日目と TP と同様に大きく低下した．肝切除後3日目よりの回復は TP と異なり遅延した．黄疸群は黄疸作成1週後2.1±0.4g/dl と対照群に比べ有意に低下 ($p<0.01$) した．肝切除後さらに著しく低下し，肝切除後7日目でも回復はみられなかった．

VI．HPT の変化

対照群は前値128±6％から肝切除後1日目に61±9％と最も低下したが，以後漸減し，肝切除後7日目には前値に回復した．黄疸群は黄疸作成1週後に82±4.3％と有意に低下し ($p<0.01$) 肝切除後1日目で最低値となり，その後経時的に回復したが，肝切除後7日目にても対照群と比べ有意に低下 ($p<0.01$) していた．

VII．肝湿重量再生率の変化

肝湿重量再生率は，対照群で肝切除後漸次上昇し，肝切除後7日目には64±8％とほぼ肝切除前推定肝重量に等しく再生していた．黄疸群は肝切除後3日目までは対照群と同等の再生をみたが，肝切除後7日目では48±9％と有意に再生率は低下 ($p<0.01$) した．

VIII．Mit 機能の変化

肝切除前値から肝切除後7日目までの Mit 機能 (RCR, ADP/O, state 3, Phos/mg) の変化を表2に示した．RCR は，対照群で肝切除前値3.17±0.31から肝切除後1日目に最も大きく上昇し，以後経時的に漸減したが，肝切除後7日目でも4.82±0.63と肝切除前値に比べ亢進していた．黄疸群は黄疸作成後1週にて3.97±0.26と対照群に比べ有意に亢進 ($p<0.01$) したが，肝切除後は肝切除後2日目に最も大きい上昇をみたものの，対照群に比べ有意に低値 ($p<0.01$) であった．ADP/O は対照群では RCR と同様の変化をみた．黄疸群では黄疸作成後1週にて亢進はみず，また肝切除術の亢進もみず，Mit 膜の障害をみた．state 3 は，対照群では RCR と同様に肝切除後1日目

Table 2. Changes of mitochondrial oxidative phosphoeylation after bile duct ligation, and after hepatectomy

	RCR	ADP/O	State 3	Phos/mg
No operation (n=5)	3.15±0.26	1.98±0.1	33.6±1.5	66.4±4.4
1 week after				
Sham operation (n=5)	3.17±0.31	1.97±0.1	34.3±1.7	67.8±5.2
Bile duct ligation (n=5)	3.97±0.26**	1.96±0.03	39.7±2.3**	75.2±4.8
1 day after hepatectomy				
Control (n=5)	6.24±0.54	2.38±0.03	71.4±7.7	178 ±18
Jaundice (n=5)	5.72±0.59**	2.06±0.04*	50.8±5.7**	104.5±11.8**
2 days after hepatectomy				
Control (n=5)	6.20±0.81	2.21±0.1	68.4±10.8	152 ±30
Jaundice (n=5)	5.73±0.43*	2.01±0.03*	87.6±11.1**	43.2±5.1**
3 days after hepatectomy				
Control (n=5)	5.86±0.13	2.27±0.03	55.4±4.1	126 ±8
Jaundice (n=5)	4.10±0.34**	1.90±0.05*	49.7±9.0*	95.2±17.1*
7 days after hepatectomy				
Control (n=5)	4.82±0.63	2.07±0.02	42.7±4.4	88.4±16
Jaundice	3.92±0.24**	2.03±0.02*	42.0±5.2	89.45±14.2*

Phosphorylative activity was measured at 22° at pH 7.4 in a medium containing 0.3 M mannitol, 0.01 M KCl, 0.02 M $MgCl_2$, 0.01 M Tri-HCl buffer, 0.2 mM EDTA and 220 μM ADP. Glutamate was added at a concentration of 4 mM. Data are means±S.D.: Significant level in comparison with the control group at each day, $p<0.05$; **, $p<0.01$.
RCR: respiratory control ratio (n mole atoms/min/mg protein).
Phos/mg; Phosphorylation rate (n moles ATP/min/mg protein).

に最も大きい上昇をみた．　黄疸群では黄疸作成後1週にて39.7±2.3と，対照群に比べ有意な亢進 ($p<0.01$) をみたが，肝切除後は肝切除後1日目に最大上昇したものの，対照群に比べ有意に低値 ($p<0.01$) であった．Phos/mg は，対照群では肝切除後1日目に178±18と最も大きい上昇をみ，以後 RCR と同様な経過をみた．黄疸群は黄疸作成後1週にて前値に比べ亢進する傾向をみたが，肝切除後の亢進は対照群に比べて有意に低値 ($p<0.01$) であり，または肝切除後1週目までに軽度の亢進状態が遷延した．

考　　察

正常肝は70～80%の切除に耐えることが実験的[26)30)31)]にも臨床的[4)]にも明らかにされており，また正常肝や硬変肝での肝切除後における切除後の代謝の変動や残存肝の再生に関して多くの詳細な研究[32)～35)]がある．一方，近年外科管理能力の向上に伴って肝門部胆管癌や胆嚢癌に対して積極的な肝切除術の機会が増えるようになってきた．しかし，これらの疾患では閉塞性黄疸を伴っていることが多く，この対策について様々論議がでてきている．また，経皮経肝胆管ドレナージを中心とするドレナージなどを行っても減黄の不十分なことが多く[8)36)37)]，有黄疸下で手術を施行しなければならないことも少なくない．当然，このような黄疸軽減不良な症例では術後合併症を伴うことが多く，閉塞性黄疸の存在下で大きな手術侵襲である肝切除術を施行しうるか否かは極めて重要な問題となりつつある．そこで著者は実験的にイヌで閉塞性黄疸を作成し，その後に肝切除術を行って，閉塞性黄疸下での肝切除術における術後残肝機能に及ぼす影響を検討しようとした．

実験における胆道の閉塞期間については，総胆管閉塞1週間にて血清総ビリルビンは平衡に達すること[36)37)]，総胆管結紮5日目には肝ミトコンドリア障害が発生するとの大柳ら[37)]の報告により，閉塞期間を1週間とした．肝切除量はより安全に実験可能な限界にとどめる必要があるが，山脇[38)]は40%の肝切除にて生存率が88%得られたとしており，40%肝切除にて本研究を行うことにした．

肝左2葉切除が切除量42.8±3.2%とほぼ40%であることを10頭の検索で確認した．閉塞性黄疸の解除には最も手術手技上侵襲の少ない胆嚢十二指腸吻合を選んだ．著者は以上の観点にたって，肝再生能をみる上で最も基本となる肝ミトコンドリア機能および肝再生率さらに一般生化学的検査を合わせて検討した．

まず，総胆管閉塞後の血清総ビリルビン値についてであるが，1週間で6.3±0.6mg/dl となり，減黄術によって以後漸次減少し，肝切除後7日目にはほぼ正常となった．一方対照群は肝切除後も上昇はみられず，山脇[38)]や Aronsen[39)]の報告と一致した．

血清 GOT, GPT 値は肝細胞の変性または壊死により細胞内から血中に遊出する酸素と言われ，肝実質障害の指標とされている．対照群は肝切除後1日目に GOT, GPT 値はともに最上値を示し，以後漸減して7日目にはほぼ正常化した．黄疸群では GOT, GPT 値はともに黄疸作成後1週間で有意の上昇をみたが，GOT 値が対照群と同様に肝切除後上昇して以後漸減したのに対し，GPT 値は肝切除後に上昇することはなく漸減し，両者の動きに違いがみられた．なお，肝切除後7日目でも黄疸群の GOT, GPT 値はともに有意に上昇しており，肝実質障害が示唆された．

血清総蛋白は黄疸1週にては低下せず，3週にて低下するとの Macgregor[40)]の報告がみられるが，本研究でも黄疸1週では低下しなかったものの，肝切除後に対照群に比べ有意に低下し，黄疸による蛋白合成能の低下が示唆された．血清アルブミン値は黄疸1週にて有意に低下し，肝切除後も有意に低下していた．血清アルブミン値の低下は予後との相関がみられたとの報告[39)]もあり，重要な所見と判断された．

ヘパプラスチンテストは蛋白合成能を忠実に反映すると言われている．中谷ら[42)]は肝切除後6～24時間でヘパプラスチンテストが最低値を示し，その後急速に回復して，8日目には肝切除前値に復し，この値は総肝細胞機能の変化を反映すると報告している。本研究でも肝切除後1日目に最低値となり，7日目には肝切除前値にほぼ回復したが，黄疸群では黄疸1週にて有意に低下し，肝切除後も全経過を通じて有意の低値を認めた．すなわち黄疸肝の肝切除後蛋白合成能は有意に低下することが判明した．

従来からイヌの正常肝肝切除による残存肝の再生は6～12週で完成すると言われている．一方黄疸肝肝切除後の湿重量再生率は正常肝肝切除群に比べ高値を示すとの報告[39)44)]がみられるが，本研究では黄疸群は肝切除後7日目に有意の再生率低下をみた．湿重量再生率がそのまま真の再生を表すとはいえず，胆汁うっ滞の影響も考慮せねばならないが，比較的短時間の閉塞であることと胆嚢十二指腸吻合による充分な減黄をえていることを考えると，真の再生結果をえたものと判断している．

肝ミトコンドリア機能の測定は肝の機能的予備力を把握するための重要な指標である[13)14)]．一方，血液生化学的検査値は肝障害の程度や肝障害からの回復程度を適確には示していないと言われている[44)]．小沢[13)]は，肝

再生には残肝ミトコンドリアの機能亢進が肝再生のDNA 合成に必須であると報告している．しかし，黄疸が肝ミトコンドリア機能に及ぼす影響については抑制[13]あるいは亢進[17]と相反する報告がみられる．岩月[18]は分離肝細胞においてビリルビンが直接的にミトコンドリア機能を抑制すると報告している．また黄疸時に黄疸を解除しない肝切除後の肝ミトコンドリア機能は著明に抑制され，生体は死亡するとの報告[45]もみられる。臨床的にはなんらかの黄疸解除手段が必要なことは明らかであり，そこで黄疸解除併施肝切除後の肝ミトコンドリア機能の測定することにした．黄疸1週間後は肝ミトコンドリア機能は軽度亢進をみた．このことはOzawaら[45]，山岡ら[46]も報告しており，チトクロームの増加が指摘されている．しかし，肝切除術後は肝ミトコンドリアの機能亢進は対照群に比べ有意に低下し，呼吸調節比，酸化的リン酸能，state 3 ectivity 及び ATP 生成量などのミトコンドリア機能は全て機能亢進の抑制をみた．また肝切除術後の抑制された機能亢進状態が肝切除後7日目まで持続していた．これは肝ミトコンドリア機能亢進の抑制及び回復の遷延傾向と判断された．このことが蛋白合成の低下に直接影響し，総蛋白，アルブミン，ヘパプラスチンテストの低下に反映され，その結果として肝再生率が低下したものと推察された．

すなわち，閉塞性黄疸作成1週間後には著明なGOT, GPT などの血液生化学検査値の異常をみ，肝切除はさらに著明な蛋白合成能の低下が出現して，肝ミトコンドリアの機能亢進は抑制され，その結果肝再生率の低下が起こるものと推察された．

すなわち，閉塞性黄疸作製1週間後には著明なGOT, GPT などの血液生化学検査値の異常をみ，肝切後はさらに著明な蛋白合成能の低下が出現して，肝ミトコンドリアの機能亢進は抑制され，その結果肝再生率の低下が起こるものと推察された．

今後閉塞性黄疸肝の肝切除時には術後肝ミトコンドリアの機能低下を予測した術前，術中，術後対策が必要と考えられる．

結　　論

総胆管の結紮摂理にて閉塞性黄疸犬を作製し，有黄疸下での肝切除と減黄処置を併施し，肝ミトコンドリアの機能および肝再生率，一般生化学検査を検討した．対照群として無黄疸での正常肝切除術を行い，両群間を比較して以下の成績をえた．

1．肝切除後7日目の肝再生率は，対照群64±8％，黄疸群48±9％と有意に低下 ($p<0.01$) した．

2．肝切除後 GOT, GPT 値は，対照群では肝切除後1日目に最も上昇したが，黄疸群では GOT は黄疸1週間後有意に上昇し，肝切除後1日目に最も大きな上昇をみたが，GPT は黄疸1週間後で最高値を示し，肝切除後は漸次減少した．

3．肝切除後血清総蛋白，血清アルブミン，ヘパプラスチンテストは著明に低下したが，対照群では肝切除後7日目にはほぼ前値に回復したものの，黄疸群は低下がさらに著明となり，肝切除後7日目にても有意に低下 ($p<0.01$) しており，肝のでの蛋白合成能は著しく低下した．

4．肝ミトコンドリア機能は黄疸作成1週後で軽度亢進をみた．しかし肝切除後は対照群にみられた機能亢進は著しく抑制され，また軽度の肝切除後機能亢進状態が肝切除後7日目まで続き，遷延する傾向がうかがわれた．

以上，閉塞性黄疸時の肝切除に際しては，術前からの蛋白合成能の低下，肝切除後の肝ミトコンドリアの機能亢進の抑制を念頭において術前，術中，術後管理することが必要である．とくに術前の経皮的な胆道ドレナージによる減黄処置は術後肝機能回復の面より重要な意義があるものと考えられた．

謝　　辞

稿を終わるに臨み，懇篤なる御指導と御校閲と御校閲を賜りました恩師宮崎逸夫教授に謹んで謝意を捧げるとともに，直接御指導を戴いた金沢医療短期大学部永川宅和教授に篤く感謝の意を表します．また，肝ミトコンドリア機能測定法を御教示戴いた京都大学第2外科小澤和恵教授と洛和会音羽病院副院長上山泰男博士に深謝致します．

尚本論文の要旨は第18回日本肝臓学会西部会（昭58年，京都）において発表した．

文　　献

1） **Lort-jacob, J. L. & Robert, H. G.:** Hepatectomiedroitereglee. PresseMed, **60,** 549 (1952).

2） **Pinkerton, J. A. & Sawyere, J. L.:** A study of the postoperative course after hepatic lobectomy. Ann. Surg., **173,** 800-811 (1971).

3） **長谷川博:** 肝切除の術前，術中，術後管理．日中会誌，**77,** 1059-1061 (1976).

4） **McDermott, W. V., Greenberger, N. J., Isselbacher, K. J. & Weber, A. L.:** Major hepatic resection: diagnostic techniques and metabolic problems. Surgery, **54,** 56-66 (1973).

5） **葛西洋一，中西昌美，佐藤文男，柿田　章:** 肝切除の基本術式．消化器外科，**5,** 429-436 (1982).

6) **Longmire, W. P., Mcarthur, M. S., Bastounis, E. A. & Hiatt, J.:** Garcinoma of the extra-hepatic biliary tract. Ann. Surg., **178,** 333-345 (1973).

7) **Cady, B. & Fortner, J. G.:** Surgical resection of intrahepatic bili duct cancer. Am. J. Surg., **118,** 104-107 (1969).

8) **永川宅和，楊　伯二，高田道明，魚岸　誠，小森和俊，滝田佳夫，薬袋俊次，浅野栄一，B．ソンディ，佐々木紘昭，倉地　圓，宮崎逸夫：**悪性閉塞性黄疸の外科的治療成績と問題点，とくに黄疸遷延因子について．日消外会誌，**10,** 729-735 (1977).

9) **Altemier, W. A., Culbertson, W. R. & Inge, W. W.:** Sclerosing carcinoma of the intrahepatic (hilar) bile ducts. Surgery, **60,** 191-200 (1966).

10) **岩崎洋治，岡村隆夫，植松貞夫，小野沢君夫，久我克也，劉　崇正，丸山達興，神谷定茂，浅野武秀，神津照雄，西島　浩，轟　　健，浜野頼隆，田畑陽郎，小越章平，雨宮　浩，小高通夫，佐藤　博：**肝門部肝管癌の切除例について．日消外会誌，**8,** 28-36 (1975).

11) **都築俊治，緒方佳郎，石田元比呂，島津元秀，松原　了，竹中能文：**黄疸合併症の肝切除．日消外会誌，**76,** (第80回臨時増刊号), 264 (1979).

12) **Schneider, W. C.:** Phosphorus compounds in animal tissues III, A comparison of methods for the estimation of nucleic acids. J. Biol., **164,** 747-751 (1946).

13) **小沢和恵：**肝の機能と energy chargen．代謝，**15,** 1645-1657 (1978).

14) **Yamaoka, Y., Ohsawa, T., Takasan, H., Ozawa, K. & Honjo, I.:** Energy requirement in regenerative and atrophic processes of the liver in man and other mammals. Surg. Gynecol. Obstet., **139,** 234-240 (1974).

15) **小沢和恵，武田博士：**肝障害．外科治療，**31,** 612-619 (1974).

16) **小山研二，伊藤賢司，音羽　剛，山内英生，高木靖，大和田康夫，大内清昭，渡辺秀一，松原修二，三井照夫，佐藤寿雄：**閉塞性黄疸肝のミトコンドリア機能について．肝臓，**20,** 579-586 (1979).

17) **Mustafa, M. C., Cowger, M. L. & King, T. E.:** Effects of bilirubin on mitochondrial reactions. J. Biol. chem., **244,** 6403-6414 (1969).

18) **岩月　淳：**肝外閉塞性黄疸時および閉塞解除後の肝細胞ミトコンドリア機能に関する研究．日消外会誌，**9,** 622-630 (1976).

19) **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).

20) **Ozawa, K., Ukigusa, M., Kimura, K. & Tobe, T.:** Early metabolic diaturbances in the liver following unilateral hepatic or common bile duct obstruction in rebbits. Eur. Surg. Res. **11,** 61-70 (1979).

21) **Price, J. B., Voorhees, A. B. & Britton, R. C.:** Partial hepatic autotrans planation with complete revascularization in the dog. Arch. Surg., **95,** 59 (1967).

22) **Jendrassik, L. & Cieghorn, R. A.:** Photometrische Bilirubinbestimmung. Biochem. Z., **289,** 1-14 (1936).

23) **Doumas, B. T. & Watson, Biggs, H. G.:** Albumin Standards and the measurement of serum albumin with bromcresol green. Clin. Chim. Acta., **31,** 87-96 (1971).

24) **Kohn, J.:** Cellulose acetate electrophoresis and immunodiffusion techniques. Chromatographic and electropholetic techniques. In I. Smiht & W. Heinemann, Zone electrophoresis,3rd ed. Vol. II, p56, Books LTD, Lodon, 1962.

25) **日本消化器病学会肝機能研究会：**血清トランスアミラーゼ測量基準操作法補遺．医学あゆみ，**69,** 577-579 (1969).

26) **Grindlay, J. H. & Bollmann, J. L.:** Regeneration of the liver in the dog after partial hepatectomy. Surg. Gynecol. Obstet, **94,** 491-496 (1952).

27) **Ozawa,K., Kitamura, O., Miqukami, T., Kamano, T., Takeda, H., Ohsawa, T., Murata, T. & Honjo, I.:** Eeffect of ligation of portol vein on liver mitochondrial metabolism. J. Biochem., **70,** 755-764 (1971).

28) **Chance, B. & Williams, GR.:** Respiratory enzymes in ozidative phosphorylation. J., Biol. Chem., **217,** 383-393 (1955).

29) **Fishback, F. C.:** A morphologic study of regeneration of the liver after partial removal. Arch. Pathol., **7,** 955-977 (1929).

30) **Higgns, G. M. & Anderson, R. M.:** Experimetal pathology of the liver: I. Restoration of the liver of the white rat following partial

surgical removal Arch. Pathol., **12**, 186-202 (1931).

31) **都築俊治**：硬変合併肝癌治療上の問題点．日外会誌，**79**, 629-632 (1978).

32) **木南義男，泉　良平，宮崎逸夫**：肝硬変併存肝細胞癌に対する肝切除術の意義．日消外会誌，**18**, 1659-1663 (1985).

33) **Lin, T. U. & Chen, C. C.**: Metabolic function and regeneration of cirrhotic and non-cirrhotic livers after hepatic lobectomy in man. Ann. Surg., **162**, 959-972 (1965).

34) **白倉徹也**：肝切除後残存肝の再生肥大に関する実験的研究及び臨床的知見．日外会誌，**77**, 1394-1410 (1976).

35) **浅野栄一**：閉塞性黄疸に関する実験的研究．十全医会誌，**87**, 498-517 (1978).

36) **東野義信**：閉塞性黄疸に関する実験的研究：とくに胆道感染の胆汁分泌能に及ぼす影響について．十全医会誌，**92**, 237-251 (1983).

37) **大柳治正，山下修一，岡田幹雄，白川　勝，中谷正史，奥村修一，手嶋和彦，光野孝雄**：閉塞性黄疸の病態生理と新しい parameter．日外会誌，**75**, 1175-1177 (1974).

38) **山脇武敏**：閉塞性黄疸における肝切除の実験的研究．肝臓，**21**, 872-882 (1980).

39) **Aronsen, K. F., Ericsson, B. & Pihl, B.**: Metabolic changes following maior hepatic resection. Ann. Surg., **169**, 102-110 (1969).

40) **Macgregor, C. A.**: Nature of liver failure due to complete biliary obstruction. Arch. Surg., **67**, 878-901 (1953).

41) **Owren, P. A.**: Thrombo test, A new method for controlling anticoagulant therapy. Lancet, **2**, 754-758 (1959).

42) **中谷泰康，高田　昭，金山隆一，松田芳郎，高瀬修二郎，根井仁一**：肝疾患重症度と肝総予備能力判定の指標について．血液と脈管，**8**, 45-50 (1977).

43) **向山憲男**：肝再生に関する実験的研究．日消外会誌，**14**, 1427-1435 (1981).

44) **Yamamoto, M., Yamada, T. Ida, T. & Ozawa, K.**: Inhibitory effects of jaundice on regeneration liver. Res. exp. Med., **171**, 121-128 (1977).

45) **Ozawa, K. & Honjo, I.**: Adaptive increase of respiratory enzymes in jaundiced patients. Am. J. Surg., **133**, 307-311 (1977).

46) **山岡義生，南部裕和，高三秀成**：ミトコンドリア機能からみた閉塞性黄疸．医学あゆみ，**86**, 499-503 (1973).

An Experimental Study of the Influence of Obstructive Jaundice on the Hepatic Mitochondorial Function after Hepatectomy

Toshiharu Sawa, Department of Surgery (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920
－J. Juzen Med. Soc., **100**, 117－126 (1991)

Key words obstructive jaundice, hepatic mitochondrial function, hepatectomy, hepatic regeneration, proteosynthesis

Abstract

The influence of obstructive jaundice on the hepatic mitochondrial function after hepatectomy was examined using mongrel adult dogs. An experimental jaundice was induced by ligation of the common bile duct, and both a 40 % resection of the liver and a jaundice releasing operation were performed one week later. The control group received a 40 % resection of the liver one week after simple laparatomy. The control group showed the hightest elevation of the hepatic mitochondrial function one day after liver resection and returned to the pre-resection value one week later. The jaundice group showed a slight elevation of the hepatic mitochondrial function one week after ligation of the bile duct. Its hyperfunction was prolonged up to one week following liver resection, but its level was inhibited significantly when compared with the control group. Biochemical test values after ghpatectomy, including total protein, serum albumin and hepaplastin, showed significantly decreased levels in the jaundice group, and the regeneration rate of the liver wet weight one week after hepatectomy

was also significantly decreased in the jaundice group. It was observed that hepatic mitochondrial hyperfunction is inhibited after hepatectomy, leading to decreases in proteosynthesis and the regeneration rate of the liver. Therefore, in the case of a patient with obstructive jaundice requiring hepatic resection, careful pre-, per-and post-operative management should be carried out and a relatively low post-operative hypofunction of hepatic mitochondria should be anticipated.