日消外会誌　13（8）：910～919，1980年

宿題報告 I

代償性機能からみた肝臓外科の限界とその将来への展望

京都大学第1外科
小　澤　和　恵

HEPATIC SURGERY FROM THE STANDPOINT OF THE COMPENSATORY FUNCTION

Kazue OZAWA
Department of Surgery, Kyoto University Medical School

索引用語：肝臓外科，代償性機能，肝ミトコンドリア，Liver support

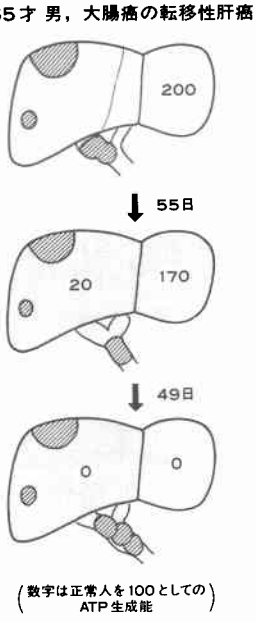
肝臓は他臓器と比較して著しく代償機能が旺盛な臓器である．手術に際し，この代償能の程度を的確に把握し，その範囲内で根治手術を施行し，術後には代償能を改善せしめるよう努めなくてはならない．しかし，この代償機能に関しては漠然と理解されているのみでその機構についてはほとんど検索がなされていない．このような理由から，肝臓の代償機能について（1）その存在意義，（2）判定法，（3）代謝的特徴，最後に（4）代償機能の維持また改善のための対策について論及する．

I　代償機能の存在意義

肝障害が発生すると，蛋白，核酸合成が著しく亢進して修復再生される．しかし，それらの代謝活性の増加は，正常におけるよりも多量に ATP が供給されて，はじめて起こりうるものである．したがって，肝障害時には，基本的な代償機能は，まずエネルギー生成系に発現する筈である．細胞内の ATP のほとんどが，ミトコンドリア（Mt）によって生成されるから，私は十数年来，Mt を中心とするエネルギーの産生授受機構に注目してきたわけである．

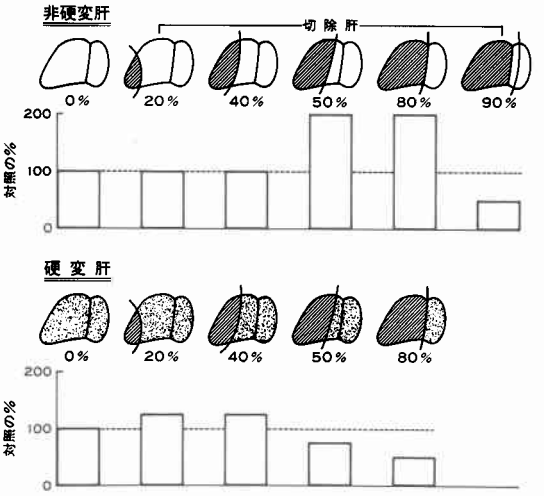
図1は肝臓の代償機能が Mt に発生することを明らかにしえた最初の症例で，65歳の男子で大腸癌で，肝臓，肺臓に転移している症例である[1]．第1回の手術時には肝癌が自然に崩壊し，主に左肝管を閉塞し，右葉に著しい胆汁うつ滞をきたしていた．左葉の肝生検材料より Mt を分離して ATP 生成能をみると200％に亢進していた．その腫瘍塊を摘出して手術を終えたが，55日後，黄疸が増強し，再手術を施行した．今度は腫瘍塊は総胆管を充全に閉塞し，両葉の胆汁うつ滞は著明であった．この時点では右葉の Mt の ATP 生成能は20％に低下し，左葉の Mt はまだ170％に亢進していた．このことは左葉の Mt は右葉の Mt の低下を補うためた亢進し，肝臓全体として energy balance が維持されるわけである．しかし，黄疸がさらに増強し，49日後，肝不全で死亡した時点では Mt の ATP 生成能は著しく低下していた．これらの事実は実験的にも実証され[2]，肝臓が障害されても，Mt が ATP を代償的に増産しうる限り生命を維持しうることが可能である．

図1　胆汁うっ滞によるミトコンドリアの ATP 生成能の変化



なお，この Mt の ATP 生成能の亢進には，門脈中

図2　肝切除量とミトコンドリアの ATP 生成能



の insulin が重要な役割を演じており，肝細胞に対する insulin 量が相対的に増加する時に発生する[3)16)]．

通常の手術において，どれだけ Mt の代償能が温存されるように工夫されているかを考えてみる．これらの知見は臨床および実験的成績より綜合的にまとめたものである．次の**図2**は肝癌に対する肝切除症例で，肝切除後では残存肝細胞に対する insulin 量の増加によって Mt の ATP 生成能は亢進する[14)15)]．上段の非硬変肝では，切除量が40%以下では，Mt 機能は正常で，50%～80%切除では Mt は著しく亢進する．しかし，90%切除近くなると，Mt は亢進しえず，急速に肝不全においちいる．一方，下段は硬変肝症例で，一般に肝硬変が高度になると，Mt の亢進は強く制約され，約30%肝切除で軽度に上昇するが，50%以上の肝切除では Mt の代償能は障害され肝不全におちいる症例が多いようである．

次の**図3**は insulin が Mt の代償能の発現に重要な役割を演じているという意味で膵臓切除と肝 Mt の代償能の関係をみたものである[12)]．上段の膵全摘また20%以下の残存膵では代償能どころか Mt を正常に維持することも困難で insulin の投与が必要である．しかし，これによって肝 Mt の代償能まで回復することはできない．実際，膵全摘症例が肝障害を合併すると容易に不可逆性の障害に移行することが多い．現在，膵癌の根治性を高めるために膵全摘が施行されるが，その対策は膵全摘症例で長期生存を期待するためには解決せねばならぬ重要な問題である．20～50%の残存膵では Mt の代償能の発現には不十分で，最大の亢進には50%以上の残存膵が必要である．

図3　ミトコンドリアの機能亢進と膵臓

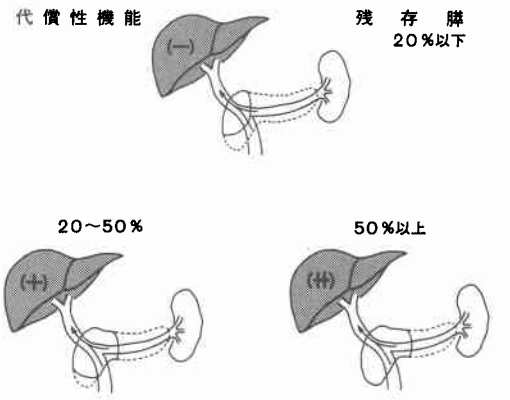
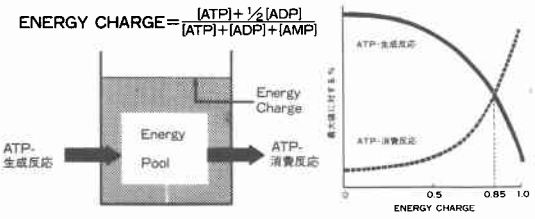


図4　ミトコンドリアの機能亢進と門脈血

食道静脈瘤に対する手術は門脈血流を変化せしめるから，当然，肝細胞に対する insulin 量は変化する．**図4**は食道静脈瘤の術式について考えたものである[10)]．右上の portocaval shunt は膵臓よりの insulin が直接体循環に入るために，Mt 機能は低下していて，肝障害が発生しても Mt の代償能は起こりにくい．これも，肝性脳症の1つの要因と考えられる．その反面，Warren の distal spleno renal shunt[17)]，井口教授の coronocaval

図　5

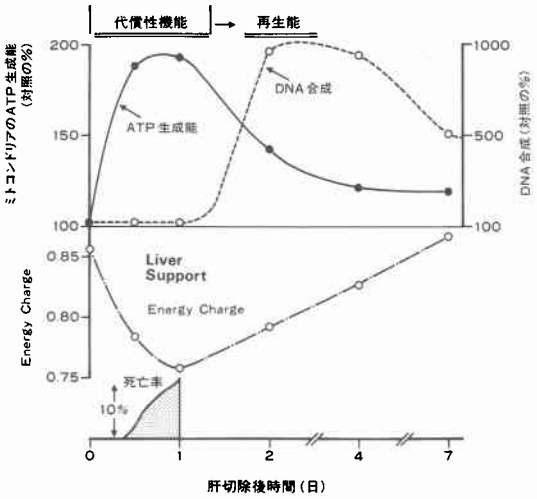


shunt[18)19)]は少なくとも，50%以上の膵よりの insulin が肝臓に流れ，Mt に十分な代償能が発生しうる．また杉浦[20)21)]，山本両教授[22)]によって広められた直達手術は肝細胞に対して，より動脈血を供給することになり，代償能の温存からみて理にかなった術式である．

以上の如く Mt の代償能の発現は肝障害時に主要な役割を演じているが，その他 septic shoch の hyperdynamic state[23)24)]や肝虚血よりの再循環[25)26)]時においても，その機能の維持に重要な因子であることを明かにしている．では何故 Mt の機能が亢進せねばならないかである．次の**図5**は少し基礎的であるが，その役割を理解するためにご了承願いたい．Atkinson[27)28)]の提唱した energy charge の概念をしめしたもので，energy charge は〔ATP+1/2ADP〕/〔ATP+ADP+AMP〕からなる単純なものであるが，これが細胞のエネルギー状態を調節している．energy charge はエネルギー生成系とエネルギー消費系の均衡の度合を表し，常に一定に保たれ，energy charge が上昇または低下した場合には，正常化しようとする制御機構が働く．右図の如く，正常での energy charge はエネルギー生成系とエネルギー消費系との交点の 0.85に保たれている．もし energy charge が低下すると ATP 生成系は上昇し，エネルギー消費系は低下する．したがって，energy charge が低下している時にはエネルギーを消費する蛋白，核酸合成は起こりえず細胞は壊死崩壊へとすすみ，energy charge の低下は肝不全状態をしめすことになる[29)30)]．また逆に肝障害が修復再生するためには，なによりもまず energy charge を上昇せしめねばならない．この energy charge を回復せしめることに Mt の代償能の重要性があり，これは他のいずれの代償能よりも最も本質的なものである．

以上の事実から Mt の機能はいずれの肝臓手術においても予後を左右する重要な因子であるが，Mt の代償能が最も典型的にみられるのは肝切除後であり，また理解し易い点から，以下主に肝切除を中心に述べる．肝切除は肝再生を期待した手術であり，この肝再生を Mt の代

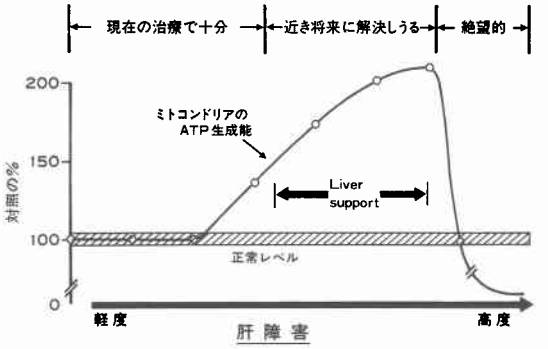
図6　肝切除後における liver support の時期



償能とはいかなる関係にあるを示したのが次の**図6**である[31)]．家兎に70%肝切除を施行し，その再生過程で，Mt 機能，energy charge，核 DNA 合成の関係をみたものである．肝切除直後より残存肝ではエネルギー需要が著しく増大するため energy charge は急速に低下し，Mt はこの低下を回復せしむべく著しく亢進する．時には極限に達し，それでも energe charge が上昇しえない場合もあり，この時には肝不全におちいり死亡する．実際，この時期には最下段の如く死亡率が最も高い．しかし，この時期を耐えると energy charg は回復しはじめ亢進していた Mt の ATP 生成能も低下し，いわゆる，予備力が蓄積し，これ以後では死亡することはない．この時期になって核 DNA 合成の増加，細胞分裂が著明となる[32)33)]．したがって，Mt が代償機能を十分に発生しえなければ肝再生は起こりえず，肝再生においても，この Mt の代償能の有無が決定的な因子となる．しかし，Mt の代償能は種々の障害によって抑制される．肝癌そのものは担癌葉の肝細胞内の呼吸酵素量を減少せしめて障害する[34)45)]．肝硬変は副血行路形成によって，糖尿病は insulin 分泌障害によって，いずれも肝細胞に対する insulin 量を低下して Mt の代償能を抑制してゆく[9)14)15)]．黄疸時にはビリルビンが直接 Mt 膜を障害し，最も強く Mt の代償能を抑制する[35)36)]．したがって，黄疸，硬変肝，高度糖尿病では広範な肝切除は一般に強く制約される．

このような立場より考えると肝臓の手術に耐えるためには，術前において Mt が十分に代償能を温存している

図7　ミトコンドリア機能からみた手術限界



ことが必要である．次の**図7**は Mt 機能からみた手術限界を模式図的にしめしたものである．下段のように肝障害が増強すると仮定すると，軽度なときには energy の需要はわずかで，Mt の ATP 生成能は正常内で修復される．その障害が強くなるにしたがい，energy の需要が増大すると，Mt の ATP 生成能は亢進し，時には極限に達する．さらに進むと Mt の代償能自体が抑制され，最後には不可逆性の障害におちいる．この過程で手術の限界を考えると，術前において Mt 機能が正常内にとどまっているものは十分な代償能を潜在的に保有しており，多くの根治的な手術は可能である．しかし，術前において，すでに Mt 機能が亢進している症例では手術は強く制約され，とくに Mt 機能が著しく亢進して energy charge が辛うじて維持されている症例では，後述するように liver support の導入によって，近き将来には完全に手術が可能になりうるものと考えられる．しかし，Mt の代償能に障害が及んだ症例では，その手術適応は現時点では絶望的である．

II　肝 Mt の代償能発現時の判定法

Mt 機能も energy charge も肝組織を用いて直接測定する以外不可能である．これに関して，最近までに3種類の判定法を明かにしている．1) 耐糖能曲線の解析，2) 肝組織の cytochrome a(+a_3) 量の測定　3) 血中ケトン体比（アセト酢酸/β-ヒドロオキシ酪酸）．

耐糖能曲線に注目したのは Mt の代償能の発現に insulin が重要な役割を演じているからである[37)38)]．**図8**は経口糖負荷後の血糖，insulin 値と肝の energy charge および Mt の酸化環元比の変動をしめしている．肝の energy charge, Mt の酸化環元比は血糖値および insulin 値と並行して変化し，糖負荷試験は insulin すなわち血糖曲線という単純なものではなく，この間には肝の Mt

図8　グルコース負荷後の血糖，インスリン，肝 Energy charge 及びミトコンドリア酸化還元比の変化

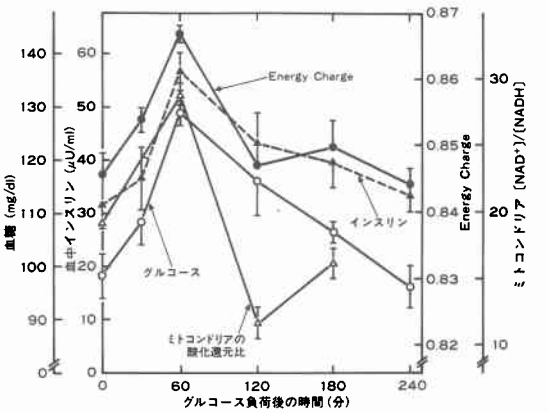
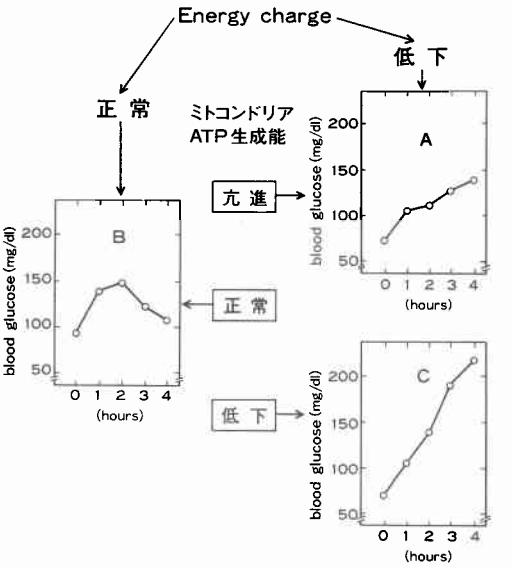


図9　Energy charge と耐糖能曲線



を介しての複雑な代謝過程が存在する．次の**図9**は energy charge, Mt 機能と耐糖能曲線をしめす．energy charge が正常内にある場合には，左図の如く，血糖曲線は放物線 parabaolic 型をしめし，energy charge が低下している場合には右図の如く，血糖値が直線的に増加する linear 型をしめす．この場合には肝切除の如く Mt の ATP 生成能が着しく亢進している場合（A），すなわち，代償能が高まっている時と，黄疸時の如く Mt が障害されている場合（C）がある．いずれにしても parabolic 型は Mt 代償能の温存を，linear 型は Mt の

図10　肝癌症例と耐糖能パターン

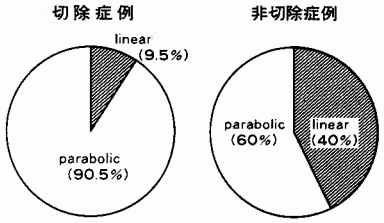
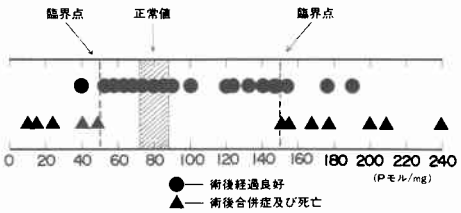


図11　肝硬変症における肝ミトコンドリアのチトクロームA量の変動



予備力の低下をしめす．一般に肝障害が進行すると parabolic から linear 型となり，最後には肝不全におちいる．術後経過からみると，術前 parabolic であった症例は術後の合併症は少ないが，linear 型のものでは合併症および死亡率が著しく高くまた生存期間も短い[39)-44)]．

最近の教室での肝癌症例で肝切除症例と非切除症例について，耐糖能をみると肝切除症例の90％以上は parabolic 型であり，一方非切除症例では parabolic 型であるが，肝癌が両葉にまたがるなど高度に進展したものが60％で linear 型のために不可能であったものが40％に達している（**図10**）．

Mt の代償能の第2の判定法として肝 Mt また肝組織中の cytochrome a(+a_3) 量の測定がある．一般に黄疸，肝硬変など肝障害が進行して，Mt の代償能が抑制されると，cytochrome a(+a_3) の絶対量は逆相関的に増加する[45)-50)]．例えば**図11**は硬変肝症例における Mt の cytochrome a(+a_3) 量をしめすが，正常の3倍に増加するものもある．しかし，2倍以上になる症例では合併症，死亡率が著しく高くなるし，また逆に cytochrome a(+a_3) が正常の60％以下のものでは手術死亡率は80％以上である．この理論から，肝切除時，cytochrome a(+a_3) 量を20分以内に測定して最大切除許容量を決めて満足すべき成績を収めている[51) 52)]．

Mt の代償能の第3の判定法として，動脈血中のケトン体比の測定がある．この血中ケトン体比は Mt の酸化環元比 NAD^+/NADH と平衡状態にあり．しかも，電子

図12　ミトコンドリア機能と血中ケトン体比

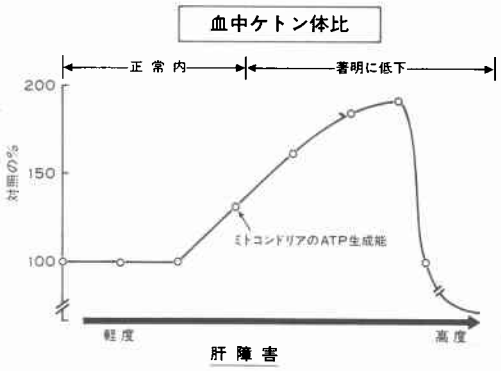
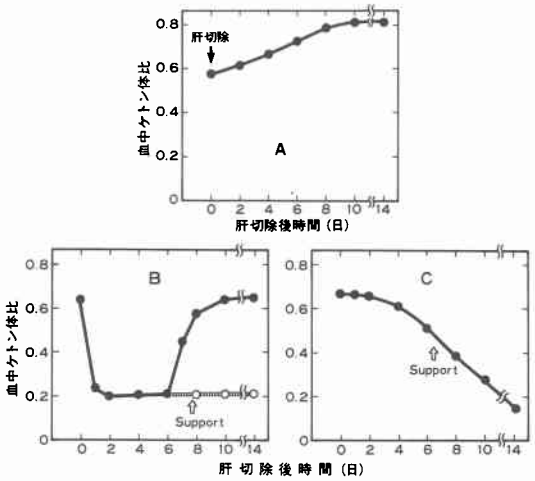


図13　血中ケトン体比からみた肝切除症例の分類と Liver support の時期



伝達，酸化的燐酸比能，energy charge と密接に関係している．**図12**は臨床および実験データから綜合的に，Mt の代償能と血中ケトン体比の関係をしめしたものである．肝障害が発生しても，Mt 機能が正常内である場合には血中ケトン体比は変化しないが，Mt の代償能が発生してくると，糖負荷時でもケトン体比は逆に低下する．さらに障害がすすみ，Mt が障害されてもケトン体比は低値を持続する．したがって，血中ケトン体比の著しい低下は肝の機能的予備力の低下を意味する[53)-57)]．とくに，血中ケトン体比は肝切除後の残存肝のエネルギー状態を的確にしめし[58)]，術後の血中ケトン体比によって，肝切除症例は大別して3群に分類される[59)]（**図13**）．A群は切除量が少ない時で，血中ケトン体比は低下することなく，一般にその術後経過は良好である．B群では

広範な切除例に多く，ケトン体比は急速に低下し，多くは数日内に回復して軽快する．しかし，この低下が遷延するものは種々の合併症をきたし，時に肝不全に移行する．C群ではケトン体比が除々低下する症例で，高度黄疸をきたし肝不全で死亡する例が多い．これらの症例ではMt代償が障害されていて，最も予後が悪い．

III Mt の代償能発現時の代謝的特徴

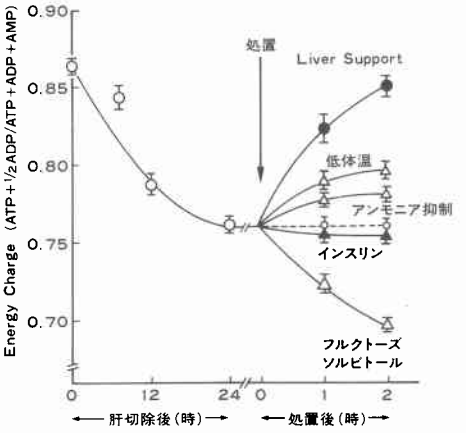
細胞がエネルギーを生成する場合には glucose か脂肪酸をエネルギー源として酸化する．Mt に代償能が発生している時にいずれの基質を用いているかを考えてみたい．家兎の70%肝切除後で Mt の ATP 生成能が著しく亢進していて，energy charge が低下している時期に，門脈内に脂肪酸酸化を阻害する（+)-octanoyl carnitine を投与すると残存肝の energy charge はさらに著しく低下し動物は死亡する．逆に，glucose 酸化を阻害する NaF を投与しても影響をあたえない．一方，Mt 機能が亢進せずまた，energy charge が低下しない25%肝切除家兎に（+)-octanoylcarnitine を投与しても，energy charge は低下しないが，NaF を投与すると有意義に低下する．以上の事実から，energy charge, Mt 機能ともに正常である時には，glucose を酸化し，TCA 回路を経て ATP を生成し，energy charge が低下し Mt が亢進している時には，脂肪酸を酵化して，energy を効率よく生成する[60)61)]．又この脂肪酸の酸化時には Mt の NAD+/NADH 比は低下し pyruvate dehydrogenase 活性は阻害を受け glucose を酸化しえない．一般に肝切除といえばエネルギー源として，主に glucose を用いるが，その残存肝のエネルギー状態からは，将来的にはその Mt の代償能の有無によって，基質の選択にも工夫を加えるべきと考える．

IV 肝の代償能の維持また改善のための対策

肝臓の外科的治療にあたって，その肝障害に対して energy charge を改善せしめるような対策をたてることが原則である．そのためにはまず，その時点で Mt の機能がどのような状態にあるかを的確に把握することが必要で，血中ケトン体比または耐糖能によって知ることができる．

現時点では linear 型又糖負荷時血中ケトン体比が著しく低下している時期と parabolic 型また血中ケトン体比が正常である時期を区別して治療を行うべきである．一般に後者では特別な治療を必要をしない．問題なのは linear 型また血中ケトン体比の著しく低下した時期で，この時期には energy charge が値下しており，再生過程

図14 残存肝の energy charge に対する治療効果



以外のエネルギー消費を抑制すること，換言すれば，他臓器より肝臓への代謝負荷をとり除くことが重要である．**図14**はこの立場より肝切除後における治療手段を energy charge の観点よりみたものである．抗生物質，lactulose の投与による腸内アンモニアの抑制[62)]，低体温療法，liver support が energy charge を上昇せしめ，それに反して fructose, sorbitol は energy charge を低下するので用いるべきではない．これらの内で liver support によるものが最も期待される．

liver support に関しては，日本においても，20数年前すでに木本一門によって，肝不全患者と犬とのセロファン膜を介しての画期的な業績がある[63)]．しかし，以後 liver support について多くの実験的，臨床的報告があるが全て劇症肝炎や肝性脳症に対してのみ適用されているのが現状である．私の意図するとこれは別で硬変合併肝癌に対する肝切除後の肝不全対策に応用することである．先程のべた（**図6**）ごとく，肝切除後 energy charge が著しく低下し，Mt の代償能が最大に亢進している時が，肝不全になる可能性が最も強い時期であり，この energy charge が低下している期間こそ，liver support の絶対的適応の時期と考えられる．この時点で再生以外の代謝的負荷を肩代りすることに liver support の役割がある．

では何放，肝切除後に残存肝の energy charge が低下するか？**図15**は家兎に70%肝切除を行い残存肝の energy charge が低下した時点で正常家兎と交叉循環を行ったものである．始めに低下していた肝切除動物の残存肝の energy charge は交叉循環開始とともに速かに上昇する．逆に正常動物の肝臓の energy charge は著しく

図15　交叉循環による energy charge の変化

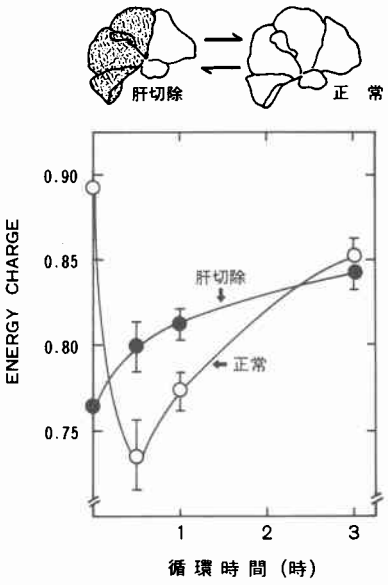
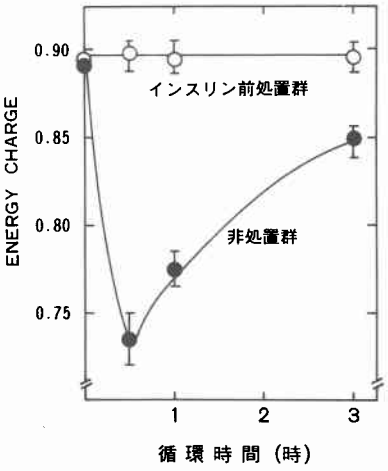
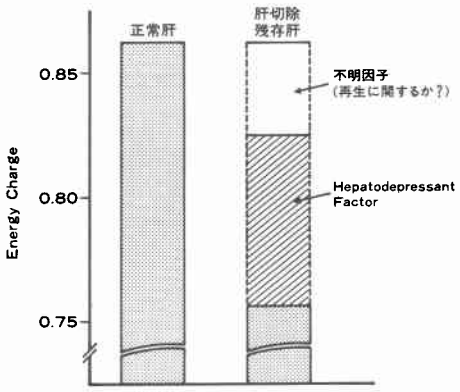


図16　交叉循環時インスリン前処置の効果



低下し，次いで上昇する．このことは肝切除動物の血中には残存肝のエネルギーを消費して energy charge を低下せしめる humoral factor，いわゆる hepatodepressant factor が蓄積していて，血液交換中正常動物の肝臓によって，代謝されることをしめしている[64]．この交叉循環の際，正常動物の肝臓の energy charge が急激に低下するために正常動物が危機に頻することがしばしばあるが，この場合には**図16**の如く正常動物の皮下に insulin を投与しておくと，肝切除動物よりの代謝負荷がかかっ

図17　血中 Hepatodepressant Factor の存在

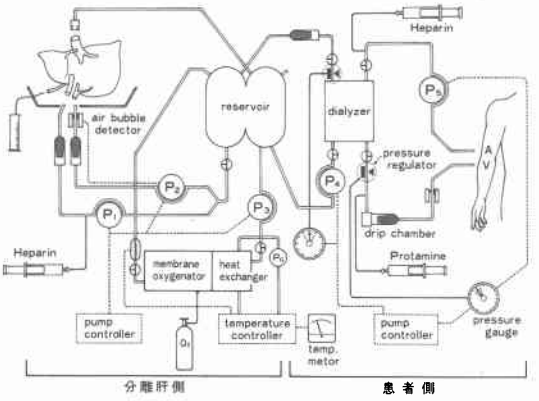


ても，energy charge が低下することなく長時間 liver support を続けることが可能である[64)65)]．

交叉循環は liver support ととして最大の効率をもつが，これによって，低下している残存肝の energy charge の大部分は回復するが，完全には回復しえない（**図17**）．この回復せしめえない部分は肝再生自体の energy 需要によるものと考えられる．再生即ち細胞増殖は energy charge が0.8以上であれば十分に発生しうるから，0.8以上の回復で十分である[66]

現在，一般に行われている hemoperfusion がどの程度に効果があるか，charcoal による血液灌流を試みたが，わずかに energy charge を上昇せしめうるにすぎない．一方，先程の交叉循環の際，両者間に cuprophane 膜をおき，肝切除動物の血液と正常動物の血液がまざらずに膜を介して物質交換するようにしても，著しい効果がある．この事実，すなわち，代謝負荷の転換が膜を介してもできることが臨床的応用を可能にしたのである．さらに一歩すすめて，生きた動物との cross-dialysis でなくて分離肝を用いての交叉透析へと研究を進めたわけである．しかし，そのためには分離肝は十分なる代謝活性ももつことが必要である．蛋白合成は勿論のこと，アンモニアの尿素への転換も，糖新生も energy charge が高い時にのみ効率よく営まれる[67]．この事実から支持肝（supporting liver）の energy charge は常に0.80以上に維持される必要がある．実際，高い energy change を維持することは困難であったが，工夫改良し，最近では12時間の間，豚の分離肝の energy charge を0.8以上に保つことが可能となった．また liver support 中の代謝負荷の転換による encergy charge の低下は持続的に supporting liver に insulin を投与することによって防

図18 肝補助装置の模式図



止することに成功している．

これらの研究と並行して，肝補助装置の開発に努力し，日機装会社の協力をえて，**図18**の如く患者側と分離肝側のおのおのの回路を cuprophane 膜を介して交叉透析する装置を完成したのである．

次に臨床的にいかなる時期に適応するかが問題である．現時点では糖負荷時，血中ケトン体比が低下している時期が一つの目安になる．しかし，Mt の代償能が障害されて血中ケトン体比が低下する時には liver support の効果は小ないようである．liver support の絶対的適応の時期は Mt に代償能が発現している時期である．肝切除後を考えると，**図13**のC群は Mt の障害を伴い多くを期待できない．B群は血中ケトン体比が低下していて，Mt の代償能が亢進しており，liver support が最も有効と考えられる．特に，血中ケトン体比が回復せず，低下が遷延した場合には比較的早期に liver support を施行すべきである．症例は少なく，結論はだせないが，今後一症例毎に工夫改良を加え，肝不全対策を確立し，手術成績の向上に努める所存である[68]．

以上，Mt より出発して十数年，やっと治療面にたどりついた所である．今後は臨床知見の集積に努め，より安全に硬変肝癌に対する肝切除が施行できるように全力を尽す所存であることを述べ講演を終りたいと思う．

最後に講演の機会をあたえて下さつた本学会会長，本多憲児教授，司会の労をとりいただいた井口潔教授に厚くお礼申し上げます．ご静聴を感謝致します．

文　献

1) Ozawa, K., et al.: Alteration in liver mitochondrial metabolism in a patient with biliary obstruction due to liver carcinoma. Am. J. Surg., **126:** 653—657, 1973.
2) Ozawa, K., et al.: Early metabolic disturbances in the liver following hepatic or common bile duct ligation in rabbits. Eur. Surg. Res., **11:** 61—70, 1979.
3) Ozawa, K., et al.: Effect of ligation of portal vein on liver mitochondrial metabolism. J. Biochem., **70:** 755—764, 1971.
4) Ozawa, K., et al.: Metabolic responses of the liver of human beings and other mammals to deprivation of portal blood supply. Surg. Gynecol. Obstet., **137:** 623—628, 1973.
5) Ozawa, K., et al.: Role of portal blood on the enhancement of liver mitochondrial metabolism. Am. J. Surg., **124:** 16—20, 1972.
6) Ozawa, K., et al.: Insulin as the primary factor governing changes of mitochondrial metabolism leading to liver regeneration and atrophy. Am. J. Surg., **127:** 669—675, 1974.
7) Ida, T., et al.: Effect of mitochondrial oxidative phosphorylation and energy charge of the perfused guinea pig liver. J. Lab. Clin. Med., **87:** 925—933, 1976.
8) Ozawa, K., et al.: Role of insulin as a portal factor in maintaining the viability of liver. Ann. Surg., **180:** 716—719, 1974.
9) Ozawa, K., et al.: Comparison of subcutaneous and intraportal insulin administrations on adenylate energy charge of the liver in diabetic rats. J. Lab. Clin. Med., **89:** 937—945, 1977.
10) Yamaoka, Y., et al.: Role of portal venous blood supply from pancreas in maintaining hepatic functional reserve-appraisal of Warren's shunt operation. Arch. Surg., **113:** 981—985, 1978.
11) Ukikusa, M., et al.: Appraisal of distal splenorenal shunt from the standpoint of the energetic metabolism of liver. Eur. Surg. Res. 10 (Supple 1), 80—81, 1978.
12) Sato, M., et al.: Hepatic mitochondrial deterioration after pancreatectomy in the dogs. J. Surg. Res., 25: 226—231, 1978.
13) Ozawa, K., et al.: Adenine nucleotide metabolism in regenerative, atrophic and necrotizing processes of the liver. Gastroenterology, **67:** 1225—1230, 1974.
14) Yamada, T., et al.: Insulin requirement for hepatic regeneration following hepatectomy. Ann. Surg., **185:** 35—42, 1977.
15) Ozawa, K., et al.: Suppression of mitochondrial response to hepatectomy in diabetic rats. Life Sci., **19:** 1865—1872, 1976.

16) Honjo, I. and Ozawa, K.: Liver regeneration and mitochondrial metabolism-presence of a mitochondria-stimulating factor in portal blood and its relation to regeneration and atrophy. In: Regeneration Hepatique, Edited by Molimard. pp. 143—166, 1972.
17) Warren, W.D., et al.: Selective transsplenic decompression of gastroesophageal varices by a distal splenorenal shunt. Ann. Surg., **166:** 437—455, 1967.
18) Inokuchi, K., et al.: New selective decompression of esophageal varices by a left gastric venous-caval shunt. Arch. Surg., **100:** 157—162, 1970.
19) Inokuchi, K., et al.: Results of left gastric vena caval shunt for esophageal varices; Analysis of one hundred clinical cases. Surgery, **78:** 628—636, 1975.
20) Sugiura, M., et al.: A new technique for treating esophageal varices. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., **66:** 677—685, 1973.
21) Sugiura, M., et al.: Further evaluation of the Sugiura procedure in the treatment of esophageal varices. Arch. Surg., **112:** 1317—1321, 1977.
22) Yamamoto, S., et al.: The rate results of terminal esophagoproximal gastrectomy (TEPG) with extensive devascularization and splenectomy for bleeding esophageal varices in cirrhosis. Surg., **80:** 106—114, 1976.
23) Ozawa, K.: Energy metabolism. In: Cell Injury in Shock, Anoxia and Ischemia. Edited by B.F. Trump and R.S. Cowley, Williams S Wilkins, in press.
24) Shimabara, Y., et al.: Role of mitochondrial enhancements in endotoxin shock. Circ. Shock, in press.
25) Kohno, Y., et al.: Significance of mitochondrial enhancement in restoring the viability of ischemic liver. J. Surg. Resr., in press.
26) Tanaka, J., et al.: Mitochondrial enhancement determining successful liver preservation in situ. Eur. Surg. Res., **10:** 18—19, 1978.
27) Atkinson, D.E.: Enzymes as control elements in metabolic regulation. In: The Enzymes, Vol. 1. edited P.D. Boyer, p. 461, New York, Academic Press, 1970.
28) Atkinson, D.E.: The energy charge of the adenylate pool as a regulatory parameter interaction with feedback modifiers. Biochem., **7:** 4030—4034, 1968.
29) Kamiyama, Y., et al.: Hepatic metabolic changes following energy deprivation by ammonium in jaundiced patients and rabbits. Surg. Gynecol. Obstet., **145:** 33—40, 1977.
30) Asano, M., et al.: Essential role of energy charge and mitochondrial function in hepatic insufficiency. Eur. Surg. Res., **11:** 28, 1979.
31) Kamiyama, Y., et al.: Changes in mitochondrial phosphorylative activity and adenylate energy charge of regenerating rabbliver. J. Biochem., **80:** 875—881, 1976.
32) Yamaoka, Y., et al.: Energy requirement in regenerative and atrophic processes of the liver in man and other mammals. Surg. Gynecol. Obstet., **139:** 234—240, 1974.
33) Ozawa, K., et al.: Hepatic mitochondrial enhancements and DNA synthesis in regenerating liver of diabetic rats. J. Surg. Res., in press.
34) Ozawa, K., et al.: Quantitative analysis of respiratory enzymes of mitochondria isolated from liver tissues of patients. J. Lab. Clin. Med., **81:** 379—392, 1973.
35) Ozawa, K., et al.: Primary cause of decreased functional reserve in the liver of icteric patients and rats. Surg. Gynecol. Obstet., **139:** 358—362, 1974.
36) Yamamoto, M., et al.: Inhibitory effects of jaundice on regenerating liver. Res. Exp. Med., **171:** 121—128, 1977.
37) Kimura, K., et al.: Changes in adenylate energy charge of the liver following an oral glucose load. Gastroenterology, **70:** 665—668, 1976.
38) Kimura, K., et al.: Changes in mitochondrial redox state following an oral glucose load. Acta Diab. Lat., **15:** 283—286, 1978.
39) Yamada, T., et al.: Two distinct patterns of glucose intolerance in icteric rats and rabbits. The relationship to impaired liver mitochondrial function. J. Lab. Clin. Med., **86:** 38—45, 1975.
40) Ozawa, K., et al.: Oral glucose tolerance in patients with jaundice. Surg. Gynecol. Obstet., **140:** 582—588, 1975.
41) Ida, T., et al.: Glucose intolerance after massive liver resection in man and other mammals. Am. J. Surg., **129:** 523—527, 1975.
42) Ozawa, K., et al.: Significance of glucose tolerance as prognostic sign in hepatectomized patients. Am. J. Surg., **131:** 541—546, 1976.
43) Ozawa, K., et al.: Glucose tolerance predicting surgical risk and survival in patients with pancreatic carcinoma. Am. J. Surg., **139:** 352—356, 1980.
44) Honjo, I.: Useful criteria of hepatic functional reserve of oral glucose tolerance test in critically ill patients—its relation to mitochondrial phosphorylative activity. Proc. Inter. Coll.

Surg., edited N.C. Louros, Vol. III, pp. 1006—1008, Excerpta Medica, Amsterdam, 1977.

45) Ozawa, K., et al.: Hepatic cellular responses to liver cancer. Abnormalities in metabolism of mitochondria isolated from human liver involved with carcinoma. Ann. Surg., **179:** 79—87, 1974.

46) Ozawa, K., et al.: Clinical application of cytochrome a($+a_3$) assay of mitochondria from liver specimens: An aid in determining metabolic tolerance of liver remnant for hepatic resection. Ann. Surg., **180:** 868—876, 1974.

47) Ozawa, K., et al.: Phosphorylative capacity of liver mitochondria with an elevated ratio of cytochrome $c+c_1$ to cytochrome a($+a_3$). J. Lab. Clin. Med., **83:** 97—103, 1974.

48) Ozawa, K., et al.: Relation of phosphorylative capacity of liver mitochondria to cytochrome a($+a_3$) content. Am. J. Surg., **127:** 306—309, 1974.

49) Ozawa, K. and Honjo, I.: Control of phosphorylative activity in human liver mitochondria through changes in respiratory enzyme contents. Clin. Sci. Mol. Med., **48:** 75—82, 1975.

50) Ozawa, K. and Honjo, I.: Adaptive increase of respiratory enzymes in jaundiced patients. Am. J. Surg., **133:** 307—311, 1977.

51) Kamiyama, Y., et al.: Prediction of postoperative hepatic failure in major abdominal operation. Clinical application of cytochrome a ($+a_3$) assay of liver specimen. Gastroent. Surg., **9:** 523—527, 1975.

52) Yamaoka, Y., et al: Indication for the successful hepatectomy. Eur. Surg. Res., **10:** 89, 1978.

53) Tanaka, J., et al.: Significance of blood ketone body ratio as an indicator of hepatic cellular energy status in jaundiced rabbits. Gastroenterology, **70:** 691—700, 1979.

54) Ukikusa, M., et al.: The influence of hypoxemia and ischemia upon adenylate energy charge and bile flow in rats. Surg. Gynecol. Obstet., **149:** 346—352, 1979.

55) Yamamoto, M., et al.: Significance of acetoacetate/β-hydroxybutyrate ratio in arterial blood as an indicator of the severity of hemorrhagic shock. J. Surg. Res., **28:** 124—131, 1980.

56) Tanaka, J., et al.: Application of blood ketone body assay for evaluating the energy status for the liver in jaundiced rabbits and patients. Eur. Surg. Res., **10:** 101—102, 1978.

57) Ozawa, K., et al.: The mechanism of suppression of renal function in patients and rabbits with jaundice. Surg. Gynecol. Obstet., **149:** 54—60, 1979.

58) Ukikusa, M., et al.: Biological significance of changes in blood ketone body ratio after major hepatic resection. Arch. Surg., in press.

59) Asano, M., et al.: Evaluation of hepatic energy status by changes in blood ketone body ratio in hepatectomized patients. Ann. Surg., in press.

60) Nakatani, T., et al.: Changes in predominant energy substrates after massive hepatic resections. Life Sci., in press.

61) Nakatani, M., et al.: Significance of enhanced fatty acid oxidation in restoring decreased energy charge. Eur. Surg. Res., **12:** 31—32, 1980.

62) Ngala, J.F.K., et al.: Stimulation of mitochondrial phosphorylative activity in the regenerating rabbit liver following oral antibiotics treatment. Eur. Surg. Res., in press.

63) Kimoto, S., et al.: The artificial liver; Experiments and clinical application. Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs, **5:** 10 2,1959.

64) Ozawa, K., et al.: A blood-borne factors stimulating hepatic biosynthetic process in hepatectomized rabbits. Life Sci., **19:** 919—926, 1976.

65) Yamaoka, Y., et al.: Effect of insulin on donor hepatocyte energy charge during cross-dialysis liver support. World J. Surg., in press.

66) Chapman, A.G., et al.: Adenylate energy charge in Escherichia coli during growth and starvation. J. Bacteriol., **108:** 1072—1086, 1971.

67) Yamato, T., et al.: Ammonia metabolism and energy charge in perfused liver. J. Surg. Res., in press.

68) Ozawa, K., et al.: Significance of hepatic energy charge and blood ketone body ratio as criteria of liver support efficiency in hepatectomized patients. In: Artificial Liver Support. Edited by G. Brunner, Springer-Verlag, Berlin, New York, in press.