

肝局所有効血流指数の測定方法とその臨床的意義

岡山大学第1外科

三村 久 上田 祐造 大原 利憲
小林 敏幸 浜崎 啓介 津村 眞
大野 靖彦 松田 忠和 折田 薫三

同 放射線科

田 辺 正 忠 玉 井 豊 理

MEASUREMENT OF EFFECTIVE HEPATIC BLOOD FLOW INDEX AND ITS CLINICAL SIGNIFICANCE

Hisashi MIMURA, Yuzo UEDA, Toshinori OHHARA, Toshiyuki KOBAYASHI,
Keisuke HAMAZAKI, Makoto TSUMURA, Yoshihiko OHHNO, Tadakazu MATSUDA,
Kunzo ORITA, Masatada TANABE* and Toyosato TAMAI*

1st Department of Surgery, Department of Radiology*, Okayama University Medical School

肝切除前後の肝機能を規定する因子として有効肝血流量に注目し、 ^{198}Au コロイドを用いて、コンピューター解析により、任意の肝部分の肝局所有効血流指数を測定する方法を考案し、臨床的意義について検討した。

有効肝血流量の正常値は $(183 \pm 13) \times 10^{-3} / \text{min}$ であった。広範囲肝切除術後には有効肝血流量は、切除量にはほぼ比例して減少した。手術前における残存予定肝部の有効肝血流量の予測値は、術後の残存肝有効肝血流量の実測値と相関係数0.67ではほぼ一致した。有効肝血流量の生存可能下限は $50 \times 10^{-3} / \text{min}$ 前後と考えられた。有効肝血流量は、肝機能の一示標として、またとくに肝切除範囲の決定の上で有力な指標となる。

索引用語： ^{198}Au コロイド，肝局所有効血流指数，残存肝血流量，肝切除可能範囲

緒 言

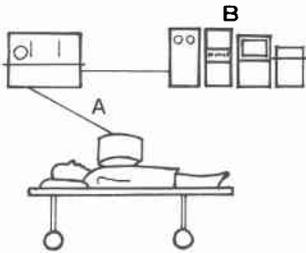
近年、CT、超音波、シンチグラムなどの画像診断技術の進歩はめざましく、肝 SOL の診断が容易かつ正確に行われるようになってきたとともに、肝切除の手技の工夫や、術前術後の患者管理の進歩により、肝切除症例は急激に増加しつつあるようである。しかし肝は全身の代謝の中枢臓器であって、過大切除は不可逆性の肝不全を招来するため、術前にどの程度まで切除可能であるかを診断することが、われわれ外科医にとっては重要であり、種々な grade 判定^{1)~3)}の基準が提唱されている。しかし肝循環動態の面からこの問題を考察した報告は少ないようである。著者らは肝切除前後の肝機能を規定す

る1つの大きな因子は肝実質を灌流する血流量であろうという考えから、 ^{198}Au コロイド法による有効肝血流量の測定法にデータ処理コンピューターを組み合わせることによって、肝の任意の部分の局所有効血流量を測定する試みを行い、肝切除前後の変化を検討した。この方法は患者に対する侵襲が少なく、肝切除という循環動態が大きく変化する状態の中での肝機能の示標として、手術前後の評価のみならず、切除可能範囲の決定の上でも有意義であると考えられた。

測定方法

1. データの収集
大口径高分解能ガンマカメラ (東芝 GCA-401) を

図1 データー収集システム



A : 大口径ガンマカメラ GCA401 (東芝)
 B : データー処理システム scintipac 1200 (島津)

detector として患者の上腹部の上におき、これとデータ処理コンピューター (島津 Scintipac-1200) をオン・ラインで結んで測定した (図1)。

患者の肘静脈から ^{198}Au コロイド (第一ラジオアイソトープ研究所) $5\mu\text{Ci}/\text{kg}$ を bolus 注入し、肝、脾における ^{198}Au コロイドの uptake を経時的に約30分間に亘りデータ収集した。

2. データの処理

1) 肝、脾の ^{198}Au シンチグラムおよび摂取率 (KAU) の測定

注入された ^{198}Au コロイドは、正常では主として肝の星細胞 (Kupffer cell) にとりこまれるため、シンチグラムでは肝のみが描出されるが、肝障害例では脾にも摂取されて肝と脾があらわれる。

^{198}Au コロイドの肝 (肝障害例では肝+脾) における摂取曲線を描画させて摂取率を算出させると、摂取率 (KAU) は肝 (または肝+脾) の有効血流指数 (effective blood flow index) であり、肝 (または肝+脾) の有効血流量 (effective blood flow) は $\text{KAU} \times \text{循環血液量}$ (ml/min) と考えられる (図2)。

図2 有効肝血流量の測定

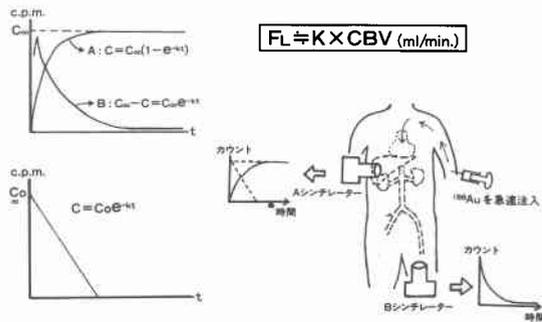


図3 ^{198}Au シンチグラムと Matrix ROI の設定

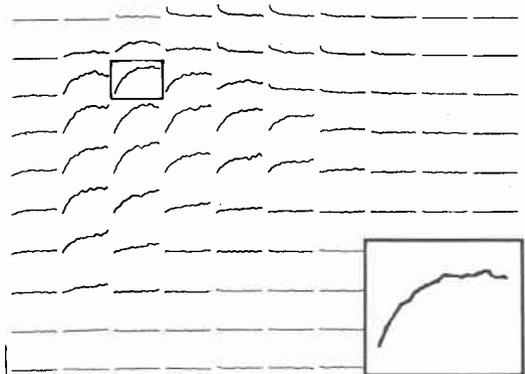
T.T. ♂. 47 y. cholelithiasis



| | | | | | | | | | |
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|
| 01 | 02 | 03 | 04 | 05 | 06 | 07 | 08 | 09 | 100 |
| 01 | 02 | 03 | 04 | 05 | 06 | 07 | 08 | 09 | 00 |
| 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 00 |
| 01 | 02 | 03 | 04 | 05 | 06 | 07 | 08 | 09 | 00 |
| 51 | 52 | 53 | 54 | 55 | 56 | 57 | 58 | 59 | 00 |
| 41 | 42 | 43 | 44 | 45 | 46 | 47 | 48 | 49 | 00 |
| 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 | 39 | 00 |
| 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 00 |
| 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 00 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 00 |

図4 肝小区域における ^{198}Au 摂取曲線

T.T.



- 2) 肝および脾の局所血流指数の算出
- ① 局所 ^{198}Au のコロイド摂取率

図5 肝小区域における ¹⁹⁸Au 摂取率の算出

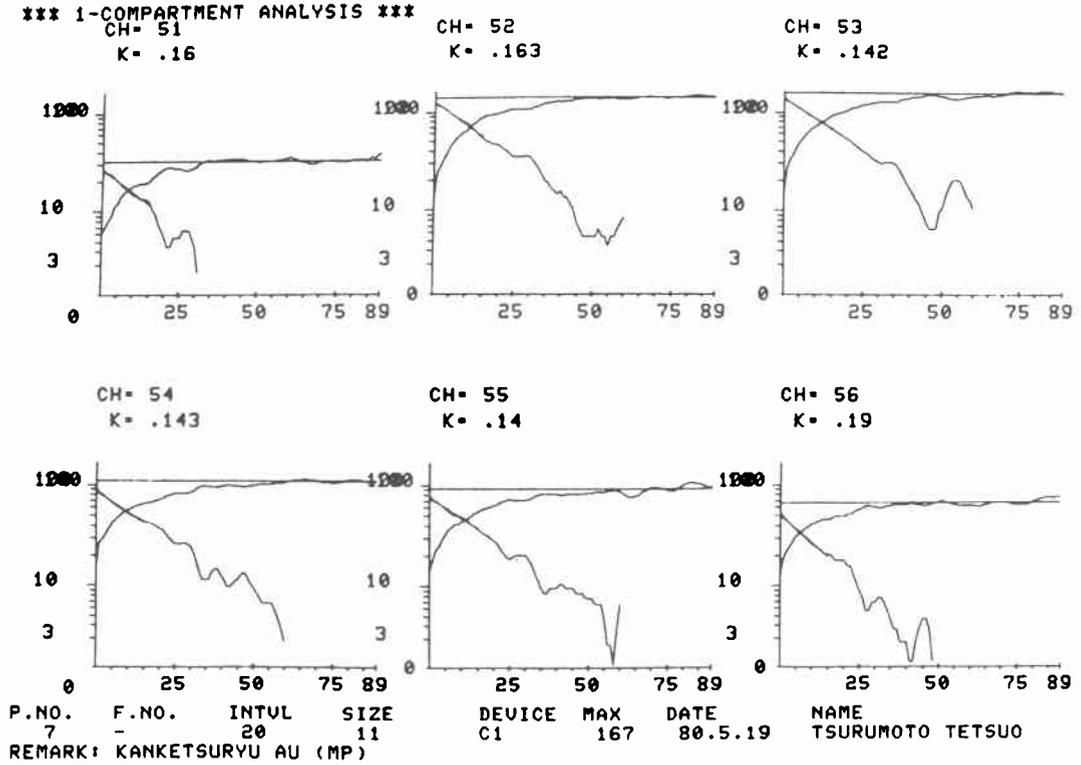
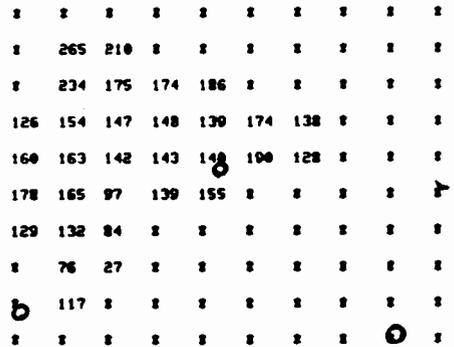
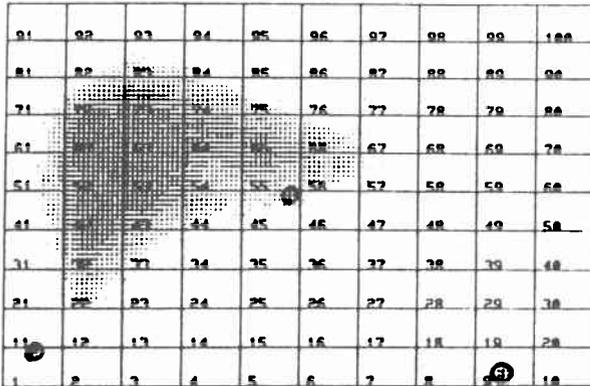


図6 肝局所における ¹⁹⁸Au コロイドの摂取率 (k)

DATE 80.5.19 NAME TSURUMOTO TETSUO

*** K-FAST *** (1/MIN) SCALE FACTOR = 1000
 RI-NO. 1 ROI-NO. 1 7 CHANNEL FROM 1 TO 100
 MEAN= 149 S.D.= 44 MAX= 265 MIN= 27 H= 31



(K: 149, SD 44)

CT 像から計測した値とは7%の誤差でよく一致した。

③ 肝, 脾局所の血流量比および局所血流指数の算出 各小区域における臓器の厚さを知って, (k×小区域の面積×厚さ) すなわち (k×小区域の体積) を各小区域ごとに描画させると図8のごとくなり, これらの値は各小区域における血流量比を表わすことになる。

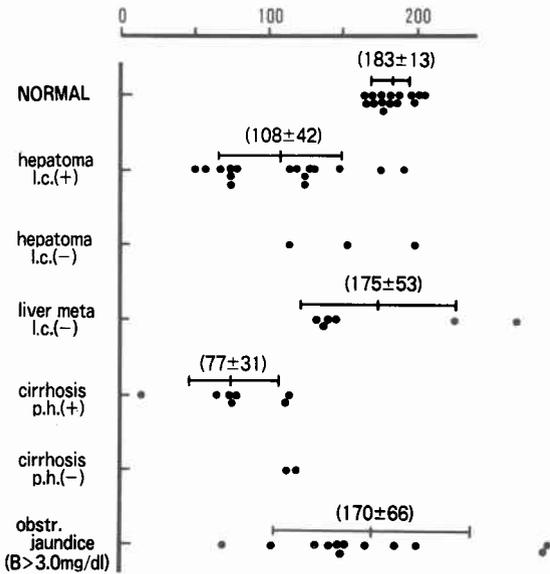
全体の血流指数 (KAU) の値をこれらの値の比によって配分すれば, 肝および脾の任意の部分または領域の局所有効血流量指数が算出されることになる。

成績

1. 正常例および肝疾患例の有効肝血流量指数, effective hepatic blood flow index—(EHBF index または KL と略す) の比較

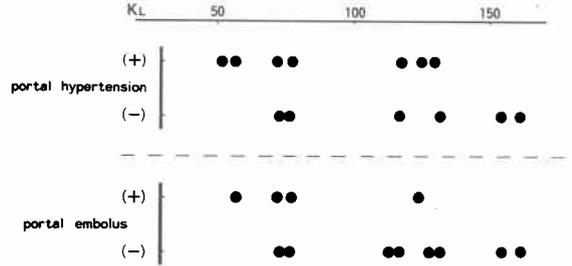
正常例および各種肝疾患患者の有効肝血流量指数 (KL) は図9のごとくであった。

図9 正常例および肝疾患例の有効肝血流量指数 有効肝血流量指数 (KL)



正常例15例の平均は (183±13) × 10⁻³/min (以下 × 10⁻³/min を省略する) であった。門脈圧亢進を伴う肝硬変7例では平均77±31と低値を示した。肝癌では腫瘍部は angiography 上 hypervascular となって血流が豊富であるにも拘わらず, ¹⁹⁸Au シンチグラムでは陰影欠損となって有効血流量はない。肝癌症例19例の有効肝血流量指数は, 非腫瘍部分の肝の状態に左右され, 肝硬変を伴わない例では正常に近く, 肝硬変を伴う症例では平均

図10 肝癌症例の有効肝血流量 (¹⁹¹Au コロイド法による KL)

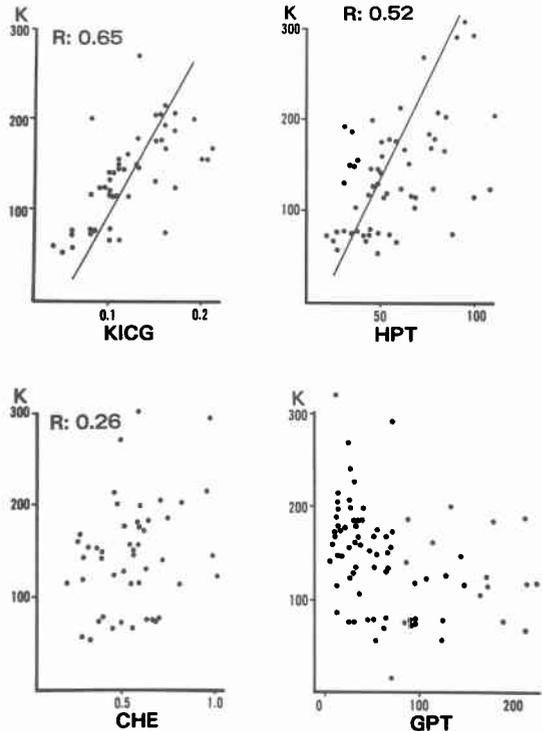


108±42で, 硬変の程度に応じて低値を示した。また門脈圧亢進を伴う症例では低値を示す傾向がみられた (図10)。転移性肝癌症例6例では KL は175±53とほぼ正常値を示した。血清ビリルビン値が 3.0mg/dl 以上を示した閉塞性黄疸例12例では, 症例ごとにかかなりばらつきがあったが, 平均値では170±66と正常値に近い値を示した。

2. 有効肝血流量指数 (KL) と K_{ICG}, CHE, HPT, GPT 値との比較

正常例および閉塞性黄疸例を除く肝疾患例について,

図11 K値と肝機能 (K_{ICG}, CHE, GPT) との相関



正常であった。図のごとく術前の ^{198}Au シンチグラムでは脾は描出されず、有効肝血流指数は $\text{KL}=189\pm 51$ と正常で、functional volume は 943.5cm^3 であった。

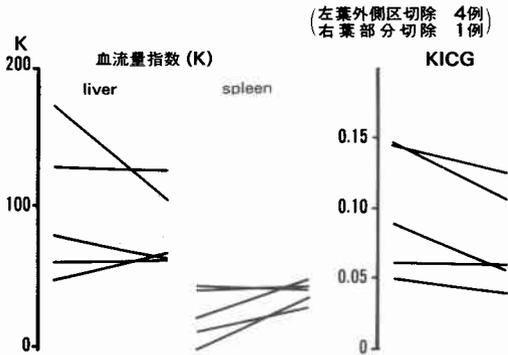
angiography で拡大右葉切除の適応と判断されたので、図12のごとく図形の上で切除線を設定して、残存予定肝部の有効血流指数を計算した。結果は $\text{KL}=189$ のうち切除予定肝部の血流指数は85、残存予定肝部の血流指数は104となった。1981年2月19日に拡大右葉切除が施行された。術後4日目に右副腎破裂、右副腎動脈出血で緊急再手術（右副腎摘除術、右副腎動脈結紮術）が行われたが、その後は順調に経過して肝切除術後45日目に退院した。図13は術後20日目の有効肝血流指数の測定結果である。術後には ^{198}Au シンチグラム上に脾が大きく描出されており、門脈系へのうっ滞が考えられた。 $\text{KL}+\text{s}=105\pm 47$ となり、 $\text{KL}=75$ 、 $\text{Ks}=30$ で、有効肝血流指数 ($\text{KL}=75$) は術前の予測値よりやや低値を示した。

2) 肝切除前後の肝、脾血流指数 (KL & Ks) の変化

(1) 小範囲切除

左外側区域切除4例、右葉部分切除1例の計5例の小範囲切除例について術前および術後3~4週頃の肝、脾血流指数と Kicg の変化をみると図14のごとくであ

図14 肝切除前後における肝・脾血流指数および Kicg の変化 (1)

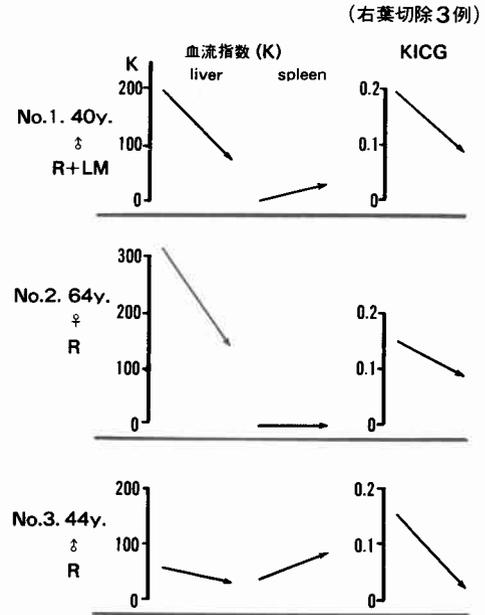


た。 Kicg は4例が術前に比しやや低下、1例が不変であったが、 KL は術前値に比して減少3例、不変1例、増加1例であり、 Ks は増加3例、不変2例であった。

(2) 広範囲切除

右2区域切除2例、右3区域切除1例の広範囲切除例についてみると、図15のごとく Kicg も KL も著明に低下した。 Ks は術後の KL 値が低いものほど上昇を示

図15 肝切除前後における肝・脾血流指数および Kicg の変化 (2)

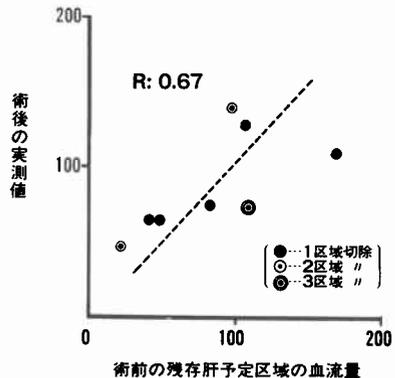


した。No. 3の症例では、術前に Kicg は0.16とほぼ正常値を示したが、 KL は58.7と著明に低く Kicg と KL の値に不一致がみられ、術前から高値を示した Ks 値は術後には KL 値よりも高くなり、術後76日目に肝不全で死亡した。No. 1, 2は術後経過順調であった。

(3) 残存肝血流指数の術前予測値と術後実測値との対比

肝癌切除例8例（小範囲切除5例、広範囲切除3例）について、術前の残存予定肝血流指数の予測値と、術後3~4週の残存肝血流指数の実測値とを対比してみる

図16 残存肝有効血流指数の予測値と実測値の比較



と、図16のごとくであり、両者の間には相関係数0.67で $Y=1.05X-2.5$ の相関がみられた。すなわち ^{198}Au コロイドで測定する血流指数でみるかぎり、肝切除後の残存肝には術前に同区域を流れていたのとはほぼ同量の血流が流れており、血流の増加はみられなかった。術後の KL 値が47.8と低下した1例が肝不全にて死亡した。

考 察

1. 測定方法について

肝血流量の測定方法には、従来から表1のごとき種々の方法があるが、現在比較的良好に用いられている方法は、肝細胞による clearance を応用した ICG 法、星細胞の clearance を利用した ^{198}Au コロイド法、水素ガスの clearance を用いた水素ガスクリアランス法、肝動脈および門脈に直接プローブを装着する電磁流量計法などであろう。このうち ^{198}Au コロイド法は Vetter⁴⁾ (1954), Krook⁵⁾ (1956) によって始められ、その後上田⁶⁾, 松山⁷⁾, 清水⁸⁾, 加嶋⁹⁾, 前田¹⁰⁾, 藤井¹¹⁾, Zilbersmit¹²⁾, Mundschenk¹³⁾, NeNardo¹⁴⁾ によって検討、確立され、種々な肝疾患における成績が報告されており、また他の測定方法との比較検討がなされた。

本法では注入された ^{198}Au コロイド粒子は1回の肝通過で極めて高率に肝の星細胞に摂取されることが知られているが、コロイド粒子の大きさによって摂取率に相違があり、粒子の直径が小さく(10 μ) となると摂取率が悪くなるため¹²⁾, 適当な大きさの均一な粒子をもつ製品を用いる必要がある。著者らの用いた製品(第一アイソトープ)は平均直径 30 μ の均一性のよいコロイドであった。

肝局所の血流量測定については、肝の一部に1~数コ

表1 Methods for the determination of volumetric total hepatic blood flow

| |
|--|
| 1. Clearance techniques |
| Hepatocyte excretory clearance |
| BSP |
| ICG |
| ^{131}I -rose bengal |
| Hepatocyte metabolic clearance |
| Ethanol |
| Galactose |
| Reticuloendothelial particle clearance |
| ^{33}P -chromic colloid |
| ^{198}Au -colloid |
| ^{59}Fe -sacchate |
| ^{99}Tc -sulfur colloid |
| ^{131}I -heated denatured serum albumin |
| Miscellaneous |
| ^{133}X -gas |
| H_2 -gas |
| 2. Indicator dilution techniques |
| ^{131}I -serum albumin |
| ^{51}Cr -red blood cells |
| 3. Physical techniques |
| Electromagnetic flowmetry |
| Heat transfer |

(Bradley²²⁾ より引用, 一部変更)

の ROI を設置して ^{198}Au 摂取率を測定した報告¹⁵⁾があるが、この方法では ROI の部の血流量を単に比較することにどまり、肝全体の血流との関連について観察することができない。また ^{198}Au コロイドは ^{99}Tc コロイドのように脾に摂取される率は少ないものそれでも肝障害が強い例では脾における摂取も無視できなくなってくる。DeNardo¹⁴⁾ らは正常例の hepatic clearance rate constant は $16.8 \pm 3.5 \text{ ml/min/100ml plasma}$ で、splenic

表2 健康成人の肝血流指数

| 報告者 | 年代 | 指標 | 成績 |
|------------------------|------|------------------------|---------------------------------|
| Bradley ⁶⁾ | 1945 | BSP | 1497 ml/min/1.73 m ² |
| Shaldon ¹⁷⁾ | 1961 | ^{131}I アルブミン | K = 0.339 |
| Vetter ⁴⁾ | 1954 | ^{198}Au コロイド | K = 0.164 |
| Krook ⁵⁾ | 1955 | " | K = 0.158 |
| 松山 ⁷⁾ | 1965 | " | K = 0.147 |
| 清水 ⁸⁾ | 1969 | " | K = 0.193 |
| DeNardo ¹⁴⁾ | 1976 | " | 16.8 ml/min/100 ml plasma |
| 藤井 ¹¹⁾ | 1979 | " | K = 0.185 |
| 著者 | 1981 | " | K = 0.183 |

clearance constant は $1.4 \pm 0.8 \text{ ml/min/100ml plasma}$ であり, extrahepatic clearance rate は $3.4 \pm 1.6 \text{ ml/min/100ml plasma}$ であるが, 肝硬変では hepatic clearance の低下とともに splenic clearance が増大することを観察している。 ^{198}Au コロイドがほぼ肝のみで摂取される症例については問題はないが, 脾にも摂取されている場合には KAU 値は肝+脾による ^{198}Au コロイド摂取率 (= 血中消失率) となるため, 肝の有効血流量を知るには K 値を肝血流指数と脾血流指数に配分しなければならなくなってくる. そこで著者らは肝および脾をふくめた領域に ROI を設定した. すなわち, 肝と脾にわたる領域に matrix ROI をおいて小区域に区分し, 各小区域の機能的な臓器の厚さを算出し, 面積を乗じて, 各小区域の機能的体積を計算した. この小区域の機能的体積に各小区域の ^{198}Au 摂取率 (k) を乗じると, この値は各小区域の血流量の比をほぼ正確に表わすと考えられる. これによって肝+脾の有効血流指数 KAU は肝血流指数 (KL) と脾血流指数 (KS) に配分することができ, また肝の任意の領域の血流指数も算出することが可能となる.

2. 有効肝血流指数の臨床的意義について

肝血流量の正常値は測定方法によって多少異なるが, 諸家の成績をまとめてみると表 2 のごとくである. 肝機能が正常の場合, ^{198}Au コロイドによる KAU は KICG とほぼ一致しており, 肝硬変では両者ともに低下し, KICG は肝血流量の反映であることがわかる.

しかし閉塞性黄疸では ICG は胆道から排出されなくなり, KICG はその意義を失うに反し, KAU は閉塞性黄疸では正常ないし高値を示す. 一般に敗血症や肝硬変では全身的に心拍出量が増加し, 末梢抵抗が减弱して hyperdynamic な状態にあるといわれているが, 齊藤¹⁸⁾ は閉塞性黄疸でも hyperdynamic な状態が起っていると述べている. 松山⁷⁾ は閉塞性黄疸犬および閉塞性黄疸患者で肝の KAU が正常より高値を示したと報告しており, Djaldetti ら¹⁹⁾ は intrahepatic cholestatic jaundice の症例で肝の電顕的観察により, 星細胞の数が増加していることをみており, これが回復した時点ではほぼ正常に復したと報告している. 青木²⁰⁾ は組織学的に肝の小葉内間葉性固定細胞 (星細胞) の肥大, 細胞数の増加, 胞体内 PAS 陽性物質の増加を間葉機能亢進の表われと考え, 肝癌部付近ではこれらの細胞の著明な萎縮, 細胞数の減少などをみている. このように KAU は肝星細胞の数によって左右されるように, 肝網内系機能の指標で

もある. 最近, 川原田²¹⁾ は肝切除の許容限界の判定に際して ICG Rmax のほかに肝網内系機能を考慮する必要があるとのべているが, 肝血流指数 KL は肝血流量のほかに肝網内系機能をふくめた指標とも考えられる.

肝癌の切除に際して, 肝の循環動態がどのように変化するかについての詳細な報告は乏しいが, 豊富な血流をうける肝癌組織の切除によって, 腫瘍への blood steal が解消し, 残肝への動脈血の供給が回復すると考えられる一方, 切除によって減少した肝容積に術前と同量の門脈血流が押し寄せることになり, 肝内門脈系の血流受容許容限度が問題となる. 肝が正常の場合には門脈床は広い包容力を有しているが, 肝硬変の場合には事情が異なってくる. とくに肝硬変性門脈圧亢進症を伴う症例では, 術前に既に門脈流入許容限界に近いが, またこれを上回る血流をうけており, あふれた血流は脾の増大やシャントとなって観察される.

著者らの成績によると, 小範囲の肝切除では, 肝血流指数 (KL) はほとんど変化しないが, 増加する例もみられたに反し, 広範囲切除では切除量にほぼ比例して減少し, 脾血流指数 (KS) が増加した. すなわち, 術前に図形上で行った肝切除で残存予測肝部を術前に流れている有効血流量と, 術後の残存肝有効血流量とはほぼ同量であるという成績が得られた. すなわち有効肝血流指数 (KL) には殆んど予備力はなく, 肝実質を流れる血流量は, 肝切除によって増加せず, シャント血流量が増加すると推測された. そして肝実質血流量 (有効肝血流量) と肝内シャント血流量の和が, 肝流入量より少ない場合には, その不足分だけが肝外シャントとなり脾の増大となって表われるのではなからうかと想像された. 肝切除術後早期に肝不全死した症例の剖検では, 門脈領域のうっ滞と, 小葉中心壊死がみられ, 残存肝の血流障害が示唆された.

肝硬変末期の症例や肝切除後に肝不全死した症例の検討から生存可能な下限の肝血流指数は 50 附近にあると推測され, 術前に残存予測肝部の血流指数が 50 以下にならないような切離線を考慮すべきであると考えた.

結 論

^{198}Au コロイドを注入して, 肝, 脾における uptake を経時的にデータ収集し, これとデータ処理コンピューターを結んで肝の局所血流指数を測定した. ^{198}Au シンチグラム上に格子状の matrix ROI をおいて小区域に区分した. 各小区域の Au 摂取率 (k), 面積, 臓器の厚

さを算出すると各小区域の局所血流指数は

$$K_{AU} \times \frac{\text{小区域の}(k \times \text{volume})}{\sum \text{小区域の}(k \times \text{volume})}$$

で算出され、肝(および脾)の任意の領域の有効血流指数が測定された。

有効肝血流指数の正常値は $(183 \pm 13) \times 10^{-3} / \text{min}$ であり、肝硬変では低値を示した。

有効肝血流指数は K_{ICG} 値と相関係数0.65で相関がみられた。

肝切除前後の有効肝血流指数の変化をみると、小範囲切除では、術後には殆んど変化しないか、増加する例もみられたが、広範囲切除では、切除量にほぼ比例して減少した。

手術前における残存予測肝部の有効血流指数の予測値と術後残存肝有効血流指数の実測値とは相関係数0.67でほぼ一致した。有効肝血流指数の生存可能下限は50前後と考えられた。

有効肝血流指数は、肝機能の一指標として、またとくに肝切除範囲の決定の上で有力な指標となると考えられた。

文 献

- 河野信博ほか：慢性肝炎患者の外科手術。臨床成人病，5：533—541，1975。
- 水本龍治ほか：肝機能予備力と手術危険度の判定。外科治療，39：71—78，1978。
- 小林迪夫ほか：肝硬変合併例に対する外科手術適応決定の方策。手術，32：531—538，1978。
- Vetter, H., et al.: The disappearance rate of colloidal radiogold from the circulation and its application to the estimation of liver blood flow in normal and cirrhotic subjects. *J. Clin. Invest.*, **33**: 1594—1602, 1954.
- Krook, H.: Circulatory studies in liver cirrhosis. *Acta. Med. Scand.*, **156**: (Supple) 318, 1956.
- 上田英雄：肝疾患の循環異常。最新医学，16：2316—2322，1961(昭36)。
- 松山迪也：肝・胆道系疾患における ^{198}Au コロイド法による肝循環の研究。核医学，2：99—110，1965。
- 清水淑文：消化管手術前後に於ける肝循環動態の変動に関する研究。日外会誌，70：516—559，1969。
- 加嶋政昭：肝，門脈循環測定法。綜合臨床，20：1728—1733，1971。
- 前田知穂ほか：血行動態。診断と治療，48：85—92，1973。
- 藤井正博：放射性金コロイドの肝クリアランスによる有効肝血流量の測定。核医学，16：667—675，1979。
- Zilversmit, D.B., et al.: The effect of particle size on blood clearance and tissue distribution of radioactive gold colloids. *J. Lab. Clin. Med.*, **40**: 255—260, 1952.
- Mundschenk, H., et al.: Phagocytic activity of the liver as a measure of hepatic circulation—A comparative study using ^{198}Au and ^{99}Tc -sulfur colloid. *J. Nucl. Med.*, **12**: 711—718, 1971.
- DeNardo, S.J., et al.: Diagnosis of cirrhosis and hepatitis by quantitative hepatic and other reticuloendothelial clearance rates. *J. Nucl. Med.*, **17**: 449—459, 1976.
- 吉田祥二：Auコロイドによる局所肝循環動態の研究。日医放会誌，31：913—927，1971。
- Bradley, S.E., et al.: The estimation of hepatic blood flow in man. *J. Clin. Invest.*, **24**: 890—897, 1945.
- Shaldon, S., et al.: The estimation of hepatic blood flow and intrahepatic shunted blood flow by colloidal heat-denatured human serum albumin labeled with ^{131}I . *J. Clin. Invest.*, **40**: 1346—1354, 1961.
- 斉藤英昭：閉塞性黄疸の hyperdynamic な循環の病態とその意義に関する研究。日外会誌，82：483—497，1981。
- Djaldetti, M., et al.: Ultrastructural observations on Kupffer cells in intrahepatic cholestatic jaundice. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, **102**: 49—51, 1978.
- 青木敏郎：剖検例による肝癌，肝腺腫及び肝結節性肥大病巣周囲の肝組織における小葉内間葉性固定細胞の変化について。日病会誌，51：603—610，1962。
- 川原田嘉文ほか：肝障害例における手術危険度の判定，特に multiple organ failure の発生と網内系機能評価の重要性について。日外会誌，82：126，1981。
- Bradley, E.L.: Measurement of hepatic blood flow in man. *Surgery*, **75**: 783—789, 1974.