

肝切除術の肝予備能判定に対するグルカゴン負荷テストの意義 —とくに cyclic AMP の変動—

東京慈恵会医科大学第2外科

中本 実 森永 泰良 成瀬 勝
柳沢 暁 高橋 恒夫 井出 哲也
三穂 乙実 長尾 房大

THE USEFULNESS OF GLUCAGON TEST FOR EVALUATION OF HEPATIC RESERVE ON HEPATIC RESECTION —ESPECIALLY THE REACTION OF CYCLIC AMP—

Minoru NAKAMOTO, Yasuyoshi MORINAGA, Masaru NARUSE,
TaKashi YAMAGISAWA, Tsuneo TAKAHASHI, Tetsuya IDE,
Otomi MIHO, and Fusahiro NAGAO

2nd Dpt. of Surgery, The Jikei University School of Medicine

LC c HCC の肝切除適応基準をグルカゴン負荷により、c-AMP, BS を測定し、検討した。正常肝機能群では負荷後10分で c-AMP が最高値を示し、平均1170.8±134.4 pmol/ml, Δ c-AMP/ Δ BS 比では37.8となった。s-Transaminase 異常群では Δ c-AMP/ Δ BS 比は32.1, LC 群では20.1, LC c HCC では35.8, LC c HCC では19.4であった。LC c HCC での広範囲肝切除生存例では30.9, 死亡例では2.7と著明な差を認めた。一方、ICG 15では、生存例、死亡例との間に有意の差は認めえなかった。以上の結果、グルカゴン負荷による c-AMP, BS 測定は肝予備能を予測する上で有用であり、負荷後10分値での c-AMP は400 pmol/ml, Δ c-AMP/ Δ BS 比は30以上で、広範囲肝切除に耐えられると思われた。

索引用語：LC c HCC, 肝予備能, グルカゴン負荷, Δ c-AMP/ Δ BS 比

緒言

最近、肝切除の症例が増加し、とくに肝癌の治療に大いに期待できるようになったが、日本を含め東南アジアにおける原発性肝癌は肝硬変をともなる症例が圧倒的に多いため¹⁾、肝障害の病態生理の十分な把握がなければ、肝切除の適応の範囲を判断することもできないし、あるいは肝切除後の長期生存は望めない。つまり手術手技の面から肝切除は可能だが、術後の肝障害の悪化、肝不全の発生などから、長期生存は期待しにくいところどころに、多くの外科医が悩むところであるのが現状である。

肝障害時の手術適応基準に関して、線溶系、一般肝機能、Indocyanine Green Test (ICG)、血清蛋白量、腹水の有無など種々の検査項目があり、その程度により score をつけ検討しているが、まだ決めてとなるものはない^{2)~4)}。

最近、肝の細胞膜内に存在し⁵⁾、肝の再生、増殖に関与する^{6)~8)}といわれている cyclic AMP に着眼し、グルカゴン負荷することにより cyclic AMP を測定し、種々の肝障害時にどのような変動をするかを、手術の適応基準、あるいは術後の予測に関して検討し、また血糖値も同時に測定し、両者の関係がいかなるものか、また術前、術後のアミノ酸分画を測定し、cyclic AMP との相関はどのようなものか、若干の知見を得たので報告する。

<1984年2月15日受理>別刷請求先：中本 実
〒105 東京都港区西新橋3-25-8 東京慈恵会医
科大学第2外科

方法および症例

グルカゴン負荷テストの方法はグルカゴン 1 mg を静注し、負荷前、負荷後10分、20分、40分および60分に採血し、グルカゴン、cyclic AMP および血糖値を測定した。

症例は胃十二指腸潰瘍で肝機能正常と思われるものを Control 群とし、ほかは肝胆道疾患である。

肝障害患者を \hat{T} ransaminase 異常群、肝硬変群、閉塞性黄疸群、肝硬変非併存肝癌群、ICG 15分停滞率 (ICG 15)異常群および肝硬変併存肝癌、死亡群とに分類し検討した。また、それぞれの群での10分値 Δ cyclic AMP/ Δ BS 比を検討した。肝切除群では、術前、術後のアミノ酸分画を測定し、cyclic AMP 値との関連を検討した。

結 果

I. 各病態でのグルカゴン負荷テスト

1. Control (図1, 表1)

負荷前のグルカゴン値は 161.8 ± 38.8 pg/ml cyclic

表1 Control 群における glucagon, cyclic AMP BS 値

	F	10	20	40	60	min
glucagon	161.8 ± 38.8	12425 ± 3415.7	2957.5 ± 652.3	695.3 ± 190.5	380.8 ± 138.8	ng/ml
cyclic AMP	16.8 ± 6.1	1170.8 ± 134.4	702.0 ± 227.5	148.0 ± 45.3	73.0 ± 13.0	pmol/ml
BS	92.8 ± 9.8	123.3 ± 9.4	140.8 ± 7.6	124.3 ± 4.3	105.3 ± 2.5	mg/dl

(n=8)

AMP 値は 16.8 ± 6.1 pmol/ml および血糖値は 92.8 ± 9.8 mg/dl であった。負荷後は10分値でグルカゴンは 12425 ± 3415.7 pg/ml と急激な立ち上がりを見せ、以後20分 2957.5 ± 652.3 pg/ml 40分 695.3 ± 190.5 pg/ml, 60分では 380.8 pg/ml となった。cyclic AMP も同様に負荷後10分値で最高値を示し、 1170.8 ± 134.4 pmol/ml となり、以後20分 702.0 ± 227.5 pmol/ml, 40分値 148.0 ± 45.3 pmol/ml, 60分では 73.0 ± 13.0 pmol/ml と漸次減少した。血糖値は10分 123.3 ± 9.4 mg/dl, 20分 140.8 ± 7.6 mg/dl と20分値で最高値を示し、以後40分 124.3 ± 4.3 mg/dl, 60分では 105.3 ± 2.5 mg/dl となった。

2. S-Transaminase 異常群

S-Transaminase 異常群 (n=14) では平均 GOT および GPT 値はそれぞれ 142 ± 35.6 U, 120 ± 42.5 U であった。Control 群の S-GOT は 17.0 ± 2.1 U, S-GPT は 8.0 ± 3.0 U であった。

i. 肝硬変非合併群 (図2)

症例数は9例で、負荷前のグルカゴン、cyclic AMP、血糖値はそれぞれ 176 ± 28.5 pg/ml, 32.1 ± 9.6 pmol/ml, 89.6 ± 9.2 mg/dl と Control 群表1と差は認められなかった。負荷後にも、Control 群に比べ、ほとんど差は認められなかった。

ii. 肝硬変合併群 (図3)

症例数は5例で負荷前のグルカゴン、cyclic AMP、血糖値は Control 群と有意の差は認められなかったが、2例に、 $1035, 766$ pg/ml と高グルカゴン血症の例を見た。負荷後は、グルカゴン値では Control 群に有意の差は認められなかったが、cyclic AMP 値に10分、

図1 対照群

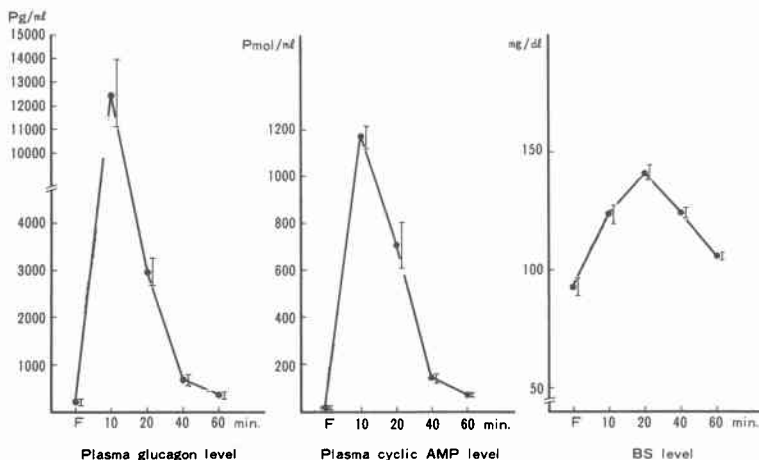


図2 Transaminase 異常群 (LCをとめない) Control 群とほとんど差は見られない pattern を呈している。

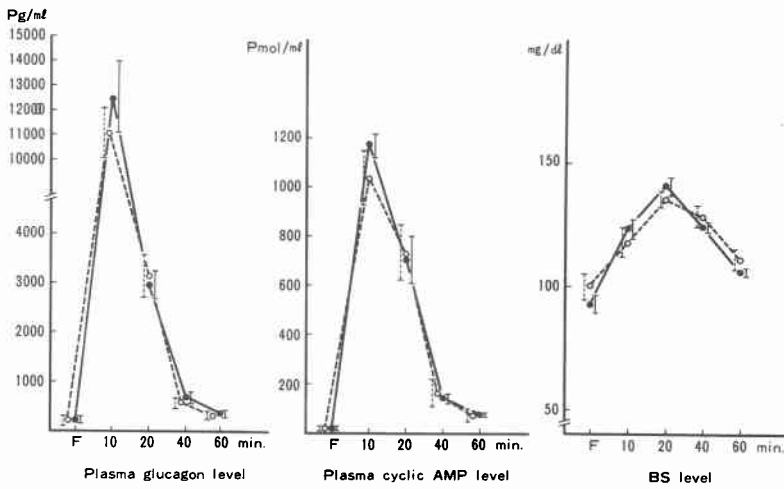
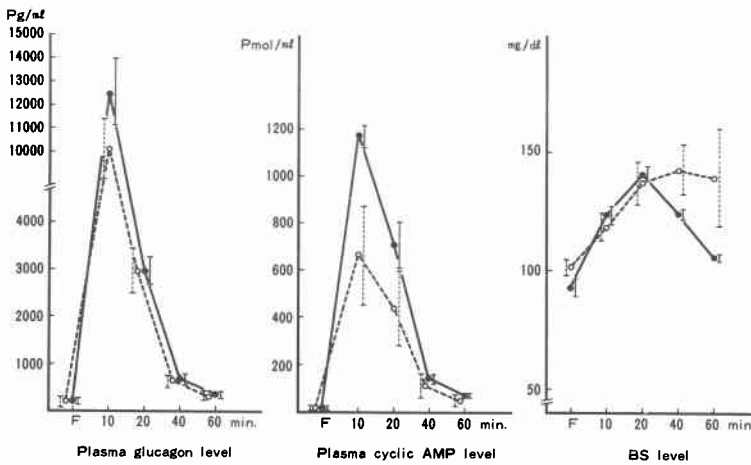


図3 Transaminase 異常群 (LCをとまらう) Control 群に比べ10分値での cyclic AMP 値は約2/3の低下を見る。



20分で、それぞれ 670 ± 210.0 pmol/ml, 440 ± 160.0 pmol/ml と control 群と比べ、10分値では約1/2の反応、しか示さず、 $p < 0.05$ と明らかな有意の差を認めることができた。血糖値に関しては40分、60分で Control 群と有意の差を認め、遷延型を呈した。

3. 肝硬変群 (表2, 図4)

組織学的に肝硬変と診断しえた群とした。

症例は12例に施行し、負荷前のグルカゴン、cyclic AMP、血糖値はそれぞれ 137.3 ± 40.3 pg/ml, 16.8 ± 3.7 pmol/ml, 93.7 ± 3.3 mg/dl で、control 群ではそれぞれ 161.8 ± 38.8 pg/ml, 16.8 ± 6.1 pmol/ml, 92.8 ± 9.8 mg/dl となっており、それぞれ $p < 0.5$ で有意の差

表2 肝硬変群におけるグルカゴン負荷テスト

	F	10	20	40	60	
glucagon	137.3 ±40.3	15138.3 ±1574.4	2830.7 ±1231.5	613.4 ±170.5	349.3 ±79.9	pg/ml
cyclic AMP	16.7 ±3.7	373.8 ±227.8	237.5 ±105.2	121.7 ±48.5	56.3 ±25.0	pmol/ml
BS	93.9 ±3.3	110.3 ±8.6	122.7 ±15.0	119.1 ±16.7	100.9 ±9.2	mg/dl

(n=12)

は認められなかった。ただし、S-Transaminase 異常群の項でも述べたように、2例に hyperglucagonemia が認められたが、10分値でのグルカゴン値にほかの肝

図4 LC群. Control群に比べ10分値での cyclic AMP 値は約1/3の反応しか示していない.

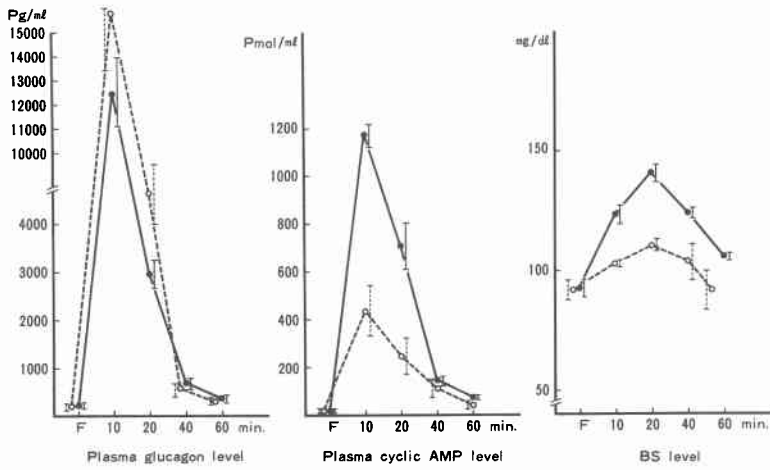
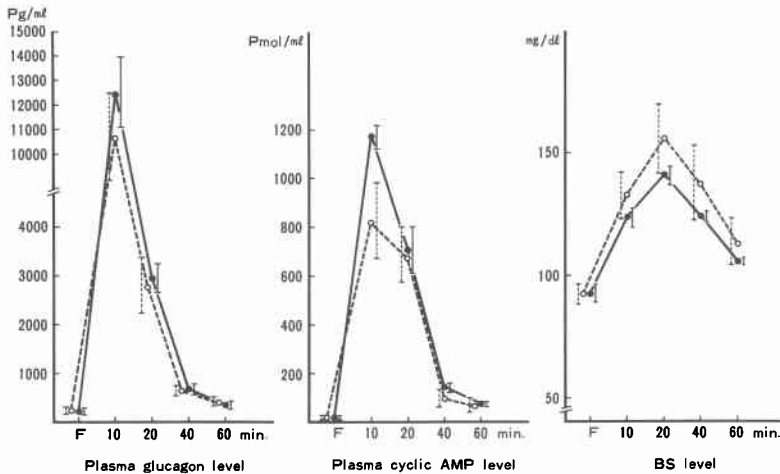


図5 肝硬変非併存肝癌. Control群に比べ10分値での cyclic AMP 値の反応はやや低下している程度である.



硬変症例と変わりにはなかった。また、10分値ではControl群に比べ、高値を示す傾向であったが有意の差は認められていない。cyclic AMPでは、10分、20分値で $373.8 \pm 227.8 \text{ pmol/ml}$, $237.5 \pm 105.2 \text{ pmol/ml}$ とそれぞれ、Control群の約1/3の反応を示したにすぎず、統計的に明らかな有意の差を認めた。

血糖値のグルカゴン負荷による反応は悪く、負荷前を除き有意の差を認めた。

4. 肝硬変非併存肝癌 (表3, 図5)

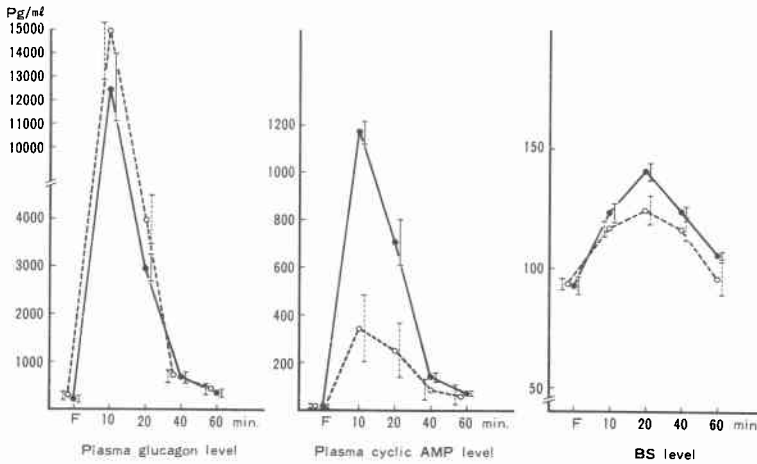
症例数は7例で、負荷前値ではグルカゴン、cyclic AMP、血糖値はControl群とに有意の差は認められな

表3 肝硬変非併存肝癌におけるグルカゴン負荷テスト

	F	10	20	40	60	
glucagon	178.0 ±76.8	15598.0 ±5865.0	4146.0 ±1549.1	723.8 ±51.1	440.0 ±69.1	pg/ml
cyclic AMP	18.2 ±5.3	838.8 ±344.1	667.8 ±290.8	196.9 ±26.7	119.5 ±34.5	pmol/ml
BS	100.3 ±41.3	123.2 ±20.7	143.0 ±30.9	134.2 ±34.6	108.7 ±28.1	mg/dl

(n=9)

図6 肝硬変合併肝癌, LC群とだいたい同様な pattern を呈した



かった。有意の差が認められたのは、やはり負荷後10分値での cyclic AMP 値であり、 838.8 ± 344.1 pmol/ml と、Control 群の約2/3の低下を見た。

5. 肝硬変併存肝癌群 (表4, 図6)

症例は14例で負荷前のグルカゴン, cyclic AMP, 血糖値は Control 群と $p < 0.5$ と有意の差は認められなかった。

著明な変化はやはり負荷後10分値での cyclic AMP の変動であり、 335.5 ± 280.7 pmol/ml と、Control 群の約1/4にしか反応せず $p < 0.05$ と明らかな有意の差を認めることができた。さらに、手術死亡例では10分, 20分値でも 53.4 ± 28.9 pmol, 52.0 ± 34.3 pmol/ml とほとんど反応を示さない結果であったが、生存例で見ると、10分値で 504.8 ± 204.9 pmol/ml とかなり反応は良くなっていた。血糖値では、20分値において、Control 群と有意の差を認めたが、生存例と死亡例との間には有意の差は認められなかった。

6. 閉塞性黄疸群 (図7)

閉塞性黄疸症例は総胆管胆石症2例, 胆管癌を7例, 胆嚢癌2例, 膵頭部癌4例の計15例である。

閉塞性黄疸群では平均 13.5 ± 4.2 mg/dl であった。負荷前では、他の群と同様 $p < 0.5$ と有意の差は認められなかった。負荷後10分値でのグルカゴンは Control 群に比べ高い傾向であった。

cyclic AMP の変動を見ると2つの group に分類でき、1つは Control 群とほとんど類似している pattern と、かなり反応の悪い pattern とに分類でき低反応症例は6例で、胆管癌4例, 膵頭部癌2例であった。グルカゴン値ではほとんど両者に変化が見られない

表4 肝硬変併存肝癌におけるグルカゴン負荷テスト

	F	10	20	40	60	
glucagon	144.7 ±41.0	18476.0 ±8498.2	3839.2 ±1918.3	796.5 ±425.5	390.5 ±80.5	pg/ml
cyclic AMP	19.3 ±6.0	335.5 ±280.7	248.1 ±233.7	166.2 ±100.9	70.1 ±41.5	pmol/ml
BS	96.0 ±3.7	113.3 ±8.9	125.6 ±13.8	125.3 ±15.5	107.7 ±13.3	mg/dl

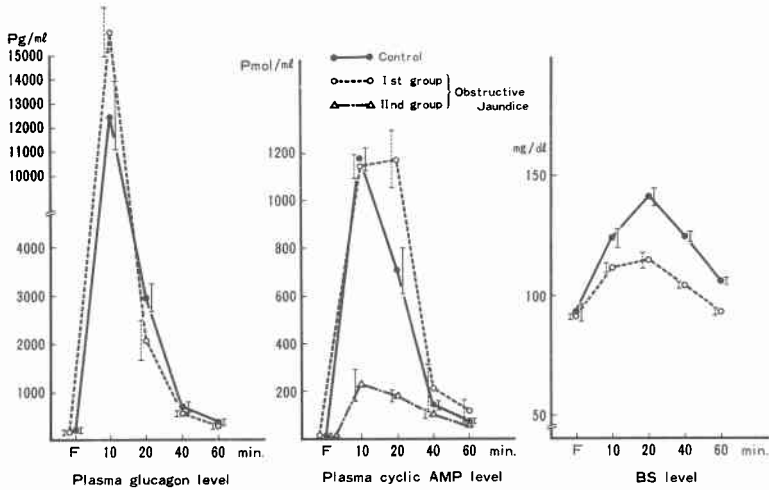
(n=14)

が、10分値での cyclic AMP は反応の良好な症例は 1165.0 ± 108.5 pmol/ml で反応の不良の症例では 214.5 ± 13.73 pmol/ml と $p < 0.01$ と明らかな差を認めた。その理由として、黄疸期間, 黄疸の強度には差が認められていない。組織学的に検討する必要があると考えられる。

7. ICG 15異常群 (図8 a, b)

ICG 15異常群は16例で負荷前のグルカゴン, cyclic AMP, 血糖値は(それぞれ, 146.4 ± 45.5 pg/ml, 18.6 ± 6.4 pmol/ml, 93.8 ± 3.1 mg/dl と) Control 群と比較し、有意の差は認められなかった。負荷後の10分値でのグルカゴンは Control 群と比べ高い傾向であったが有意の差は認められなかった。cyclic AMP の反応は10分値で 278.3 ± 281.1 pmol/ml と偏差値が高いが、Control 群に比べ明らかに有意の差を認めることができた。ICG 15異常群は平均 $28.6 \pm 14.5\%$ であった。しかし、生存例と死亡例とに分類すると生存例の ICG 15 は $34.0 \pm 11.6\%$, 死亡例では $25.3 \pm 15.5\%$ と有意の差は認められなかったが、10分値での cyclic AMP 生存

図7 閉塞性黄疸群. 2つのGroupに分類できたが, 原因は不明である.



例では 497.5 ± 235.9 , 死亡例では 59.2 ± 26.3 pmol/mlと明らかに有意の差を認めることができ, ICG 15とcyclic AMPの反応とに相関を認めることができなかった(表5).

8. 死亡群(図9)

死亡症例は6例に見られ, 負荷前でのグルカゴン, cyclic AMP, 血糖値にはControl群と比べ有意の差は認められなかった. 著しい変化はcyclic AMPの変動であり, Control群の 1170.8 ± 134.4 pmol/ml 10分値以後 53.4 ± 28.9 pmol/mlの値を維持する程度であった.

II. Δ cyclic AMP/ Δ BS比(表6)

表5 ICG₁₅異常群 (m=28.6±14.5)

	ICG ₁₅	cAMP ₁₀	Δ cAMP/ Δ BS
生存例	34.0±11.6	497.5±235.9	31.5
死亡例	25.3±15.5	59.2±26.3	2.4
平均値	28.6±14.5	278.3±28.1	17.1

以上の各病態におけるグルカゴン負荷後10分値での Δ cyclic AMP/ Δ BS比を見た. Control群では37.8, S-Transaminase異常群では32.1, 肝硬変20.1, 肝硬変非併存肝癌では35.8, 肝硬変併存肝癌では19.4, ただし,

図8(a) ICG 15異常群. Control群に比べ, cyclic AMP値は約1/4の反応しか示さない.

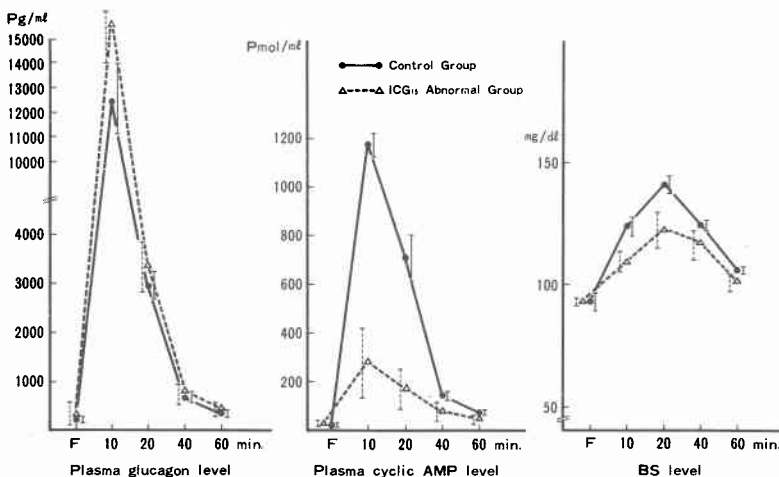


図8(b) LCG 15異常群, 生存例と死亡例を見ると, ICG 15値には差が見られないが, cyclic AMPの反応は明らかに有意の差を認めた.

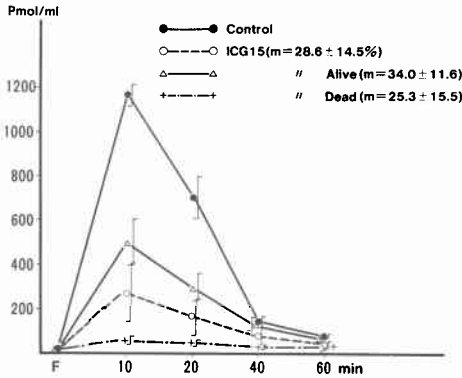


表6 cAMPとΔcAMP/ΔBS

	cAMP(pmol/ml)	ΔcAMP/ΔBS
1 対照群	1170	37.8
2 逸脱酵素異常群	905	32.1
3 ICG ₁₅ 異常群	278	16.4
(生存例)	498	31.5
(死亡例)	59	2.4
4 肝硬変併存肝癌	330	19.4
(生存例)	505	30.9
(死亡例)	53	2.7
5 肝硬変非併存肝癌	838	35.8
6 閉塞性黄疸群	592	28.8
7 死亡例	53	1.9

生存例30.9, 死亡例では2.7, ICG 15異常群では16.4, ただし, 生存例31.5, 死亡例2.4, 黄疸群28.8および全体での死亡例では1.9という値を示し, 肝硬変併存肝

表7 総アミノ酸濃度

生存例	術前	3028.5 ± 815.8	1.67 ± 0.15
	術後	2961.6 ± 866.5	2.66 ± 1.47
死亡例	術前	2556.8 ± 126.1	4.11 ± 1.66
	術後	6271.2 ± 2090.0	0.94 ± 0.27

癌, ICG 15異常群, 肝硬変群に低い値を示す結果であった.

III. 術前, 術後アミノ酸濃度 (表7)

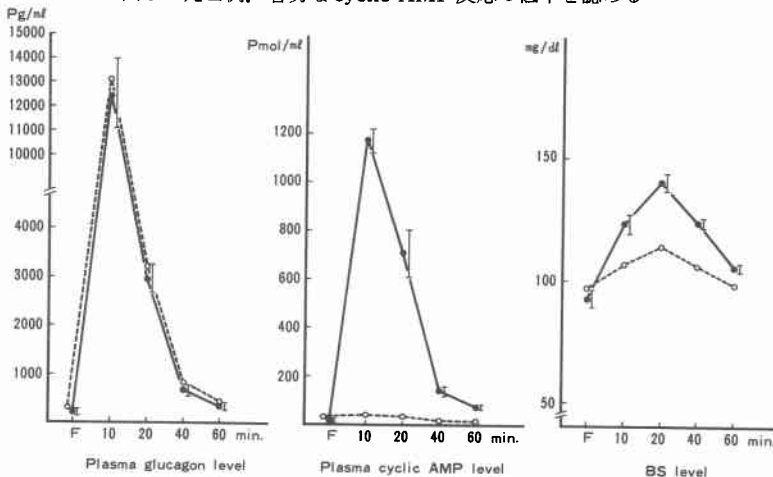
肝右葉あるいは拡大肝右葉切除における術前, 術後のアミノ酸濃度を検討した.

総アミノ酸濃度は, 生存例では術前3028.5 ± 815.8 nmol/mlで, 術後は2961.6 ± 866.5nmol/mlと術前, 術後とでは有意の差は認めことはなかった. 死亡例では術前, 2556.8 ± 126.1nmol/ml, 術後には6271.2 ± 2090.0nmol/mlと2.5倍に上昇した. また肝不全に問題とされている分岐アミノ酸(BCAA, Valine Leucine Isoleucine)と芳香族アミノ酸(AAA, Tyrosine Phenylalanine)との濃度比を見ると, 生存例では術前1.67 ± 0.15, 術後2.66 ± 1.47で上昇傾向が見られた. 反面, 死亡例では, 術前4.11 ± 1.56, 術後0.94 ± 0.27低値を示した. 生存例でも術後一時総アミノ酸濃度が上昇したがフィッシャー液にて改善した症例が1例認められた.

肝不全にて死亡した症例は, BCAA, AAA 以外にもかなり著明に上昇していた.

Δcyclic AMP/ΔBS 比と BCAA/AAA 比とは正の相関があると考えられた.

図9 死亡例. 著明な cyclic AMP 反応の低下を認める



考 察

最近, cyclic AMP の変動が肝再生あるいは癌との関係についての報告⁹⁻¹⁰⁾が多く見られるようになったが, 肝の予備能力という観点からはまだ報告が少ないと思われる。緒言でも述べたように, 肝切除術は肝硬変をとまなっていない場合は腫瘍の大きさ, 部位だけでほとんどの症例は手術の可否を決めることができるが, 日本を含め東南アジア, アフリカでは肝硬変併存肝癌が多くを占め, 病態生理を十分に把握せねば容易に肝切除術を施行できないという問題がある。肝切除後の問題は肝不全あるいは消化管出血などであり, 術後のそれらの合併症の予防には生血漿の投与が期待できるが, それだけでは解決できないのが現状であり, フィシャー液あるいはグルカゴン・インシュリン療法などもあるがなかなか困難である¹¹⁾。

したがって, 肝切除後の肝不全の予防には術前の肝障害に対する適確な手術適応基準が症例の選択あるいは手術々式の選択から役立つものと考えられる。

今回, その1つとしてグルカゴン負荷による, グルカゴン¹²⁾, cyclic AMP, 血糖値の変動を検討したわけであるが, とりわけcyclic AMPの反応と Δ cyclic AMP/ Δ BS比は病態別に見て非常に興味ある結果を得た。

cyclic AMPはThrower⁶⁾やshort⁷⁾らによると, 肝切除術後に上昇し, 肝再生と大いに関係があると報告している。われわれもラットを使用し, 実験的に肝硬変併存肝癌作製において肝切群と非肝切群とにわけ検討したが, 肝切除後の時期的には問題が多少残るが同様なことがいえた。

反面, 肝癌細胞に関して遠藤ら¹³⁾によると, 培養した肝癌細胞にcyclic AMPを投与すると肝癌細胞の増殖に抑制されると報告している。Sharma¹⁴⁾によると, 正常の肝細胞はadenylyl cyclaseと1つのbinding siteしか持たないのに対し, 肝細胞癌は2つのbinding siteを持つというtheoryを報告し, その増殖に大いに興味ある点を強調している。

またWhitfieldら¹⁵⁾はhepatomaとnormal liverとの差はグルカゴンに対するadenylyl cyclaseの変化の差があると言っている。つまりhepatomaはグルカゴンに対するresponsivenessが低いと報告している。

いずれにせよ, cyclic AMPは肝細胞自身にどのような役割を果たすかその解明はまだ先にゆずらねばならないが, 種々の肝障害時でのグルカゴン負荷テストによるcyclic AMPの変動という現象は病態により異

なった結果が出ることは興味あることと思えた。

1. S-Transaminase 異常群

S-Transaminase 異常群でも, 肝硬変をとまなっていないとほとんどControl群と同様な反応をグルカゴン, cyclic AMP, 血糖値ともに示した。S-GOT, S-GPTともに100前後と余り高くなりことも考えられるので, 高値を示す症例にて検討して行きたい。しかし, 肝硬変をとまなつた異常群では, cyclic AMPの低反応性を示し, Control群と明らかな有意の差を示した。

やはり肝硬変をとまなつてくると, かなりの影響を示し, S-Transaminaseの異常からではなかなか肝切除の適応は決めにくいと考えられた。

2. 肝硬変群

肝硬変群は組織学的に診断しえたものにしたが, 肝硬変群ではhyperglucagonemiaを起している¹⁷⁾というが, 今回の症例では20%に見られた。しかし, グルカゴン負荷後のグルカゴン値はControl群に比べ高い傾向ではあったが有意の差は認められない。しかし, hyperglucagonemia症例での, 負荷後のcyclic AMPの反応は66%に著しい低反応性を示していた。ラット使用による肝硬変作製過程において, 肝硬変時期には肝cyclic AMPは上昇せず, 肝硬変完成前の脂肪時にはcyclic AMPの上昇を見ている¹⁷⁾。今回, 臨床的にもグルカゴン負荷を施行して見ても, 10分, 20分値でControl群の約1/3にしき上昇せず, 明らかに有意の差が認められ, 肝硬変の有無あるいはその程度まで判定できる可能性があるのではないかと考えられた。Francavilla¹⁸⁾もcyclic AMPのグルカゴンに対する反応から, 正常肝と肝硬変との鑑別が可能であると述べ, 池田¹⁹⁾もラットを使用し, CCl₄投与の急性実験で, グルカゴン負荷によるcyclic AMP上昇阻害率という点から, 肝広汎切除判定に有用だと報告している。

Δ cyclic AMP/ Δ BS比を見てもcontrol群の37.8に比べ, 20.1と低傾を示し, 明らかに有意の差を認めた。

3. 肝硬変非併存肝癌

肝硬変をとまなわない原発性肝癌は5例で, 転移性肝癌はいずれもこの群に入っている。転移性肝癌6例と原発性肝癌5例との間には, グルカゴン負荷によるcyclic AMPの反応に有意の差は認められていない。その反応はcontrol群と比較し, 約2/3に低下して, Δ cyclic AMP/ Δ BS比は35.8とcontrol群と有意の差は見られない。この群の8例に肝右葉あるいは拡大肝右葉切除を施行しているが, 術後の肝不全, その他の合併症は起こしていない。したがって, これらの値を

示せば拡大肝右葉切除も問題ないと思われた。

4. 肝硬変併存肝臓

肝硬変をともなってくると、cyclic AMP のグルカゴンに対する反応は著明に低下してきて、10分値での値は 335.5 ± 280.7 pmol/ml と低値を示し、肝硬変の場合よりさらに低反応性であった。生存例と死亡例とに分類して、cyclic AMP の変動を見ると顕著な差が出て、生存例ではかなり反応が良く、10分値で見ると死亡例の約10倍の反応が見られた。また、10分値での Δ cyclic AMP/ Δ BS 比を見ると、全体では19.4であるが、生存例では30.9、死亡例では2.7と明らかなこのことと、肝硬変非併存肝癌のことと合わせて考えると、 Δ cyclic AMP/ Δ BS 比が30を越えるようであれば、右葉切除に耐えられるのではないかと考えられ、今回最も主眼としたところである。

5. ICG 15異常群

ICG 15異常群は肝硬変併存肝癌群での生存例、死亡例と同様に2群に分類できた。生存例と死亡例との間にはICG 15値に差は認められず、グルカゴン負荷による、10分値での cyclic AMP 値と Δ cyclic AMP/ Δ BS 比はともに両者間に顕著な差を認めることができたことから、ICG 15値とグルカゴン負荷による10分値 cyclic AMP, Δ cyclic AMP/ Δ BS 比との間には相関を認めず、はっきりと生存例、死亡例に分類できる肝切除の適応基準として十分な判断を下すことができるのではないと思われた。小林²⁾は、ラット使用による ICG Rmax から肝再生に関する実験的研究を行っているが、良好な Rmax 値と、低い酸素分圧は逆相関を示して流量が優先し、酸素自体は再生因子として決定的な役割を果たすとは判断しえなかったとし、40%肝切除群では術後5週後には術前の80%に復したが偏差値が大きいことと、40%肝切除群+膵頭十二指腸切除群では、ICG Rmax 値と肝重量の点では相関しなかったと指摘しているように、ICG Rmax 値では、術後の肝再生判定はなかなか困難ではないかと推察できる。

6. 閉塞性黄疸群

閉塞性黄疸群では結果で述べたように2つの pattern が見られたが、黄疸期間、黄疸の強さ、その他肝機能異常との間に特別な相関は見られなかったが、症例数が少ないのと、組織学的検索がなかなかできないのでその点、今後検討する必要があると思われる。

結 論

障害肝に対する肝右葉、あるいは拡大肝右葉切除に対する適応基準を決定するには、グルカゴン負荷テ

ストにより、10分値の cyclic AMP Δ cyclic AMP/ Δ BS 比を測定し、それぞれ400pmol/ml, 30以上の値を示せば肝右葉切除は可能であると考えられる。

以下、項目別にまとめて見た。

1. Transaminase 異常群では肝硬変をともなわない場合は、Control 群と変わらないと思われた。ただし、GOT, GPT はそれぞれ120台であった。
2. 黄疸群では Control 群と同じ pattern と、著るしく悪い pattern とに分類できたが、その原因は現在不明である。
3. 肝硬変非併存肝癌では Control に近い pattern で、 Δ cyclic AMP/ Δ BS 比は35.8と良い結果であった。
4. 肝硬変併存肝癌では生存例と死亡例とに分けられ、生存例では10分値 cyclic AMP は 504.8 ± 204.9 , Δ cyclic AMP/ Δ BS 比は30.9となった。また、死亡例での10分値 cyclic AMP は 53.4 ± 28.9 pmol/ml, Δ cyclic AMP/ Δ BS 比は2.7と低値を示した。
5. ICG 15では生存例と死亡例の2つに分類できたが ICG 15値では両者に有意の差が見られず、10分値での cyclic AMP, Δ cyclic AMP/ Δ BS 比に著明な有意の差が見られた。

文 献

- 1) Ong GB, Chan Patric KW: Primary carcinoma of the liver. Surg Gynecol Obstet 143: 31-38, 1976
- 2) 小林勝正: 肝再生に関する実験的研究, 特に ICG-GPmax による機能的肝再生について. 日外会誌 81: 640-653, 1980
- 3) 三村 久, 上田祐造, 大原利憲ほか: 肝局所有効血流指数の測定方法とその臨床的意義. 日消外会誌 15: 464-473, 1982
- 4) 小林 衛, 武藤正樹, 嶋田 紘ほか: 閉塞性黄疸における耐糖能およびインスリン反応と予後. 日消外会誌 15: 486-490, 1982
- 5) Strange RC, Mjos OD: The sources of plasma cyclic AMP: Studies in the rat using isoprenaline, nico nicotine and glucagon. Europ J Clin Invest 5: 157-162, 1965
- 6) Thrower S, Ord MG: Hormonal control of liver regeneration. Biochem J 144: 361-369, 1974
- 7) Short J, Tsukada K, Rudert WA et al: Cyclic adenosine 3',5'-monophosphate and the induction of deoxybonucleic acid synthesis in liver. J Biol Chem 250: 3602-3606, 1975
- 8) Leffert HL, Koch KS, Moran T et al: Hormonal control of rat liver regeneration. Gastroenterology 76: 1470-1482, 1979

- 9) Isaka H, Umehara S, Umeda M et al: Increased production by cyclic 3',5'-adenosine monophosphatetreated ascites sarcoma cells in vitro. *Gann* 65 : 79-83, 1974
- 10) Nambu Z, Terayama H: High affinity binders for cyclic adenosine 3',5'-monophosphate on plasma membranes isolated from rat liver and ascites hepatoma. *J Biochem* 80 : 845-852, 1976
- 11) 三村 久, 上田祐造, 大原利憲ほか: 肝切除術後肝不全の病態とその治療. *外科治療* 47 : 375-382, 1982
- 12) Endo Y: Diagnosis of primary liver cancer by feto-globulin. *Acta Hepatol Jpn* 10 : 143-146, 1969
- 13) Price JB, Takeshige K, Max MH et al: Glucagon as the portal factor modifying hepatic regeneration. *Surg* 72 : 74-82, 1972
- 14) Sharma RK, Mclaughlin CA, Pilot hC: The binding of cyclic nucleotides to membrane of the endoplasmic reticulum of normal and neoplast in rat liver. *Arch Biochem Biophys* 175 : 221-228, 1976
- 15) Whitfield JF, McManus JP, Rixon RH, et al: The positive control of cell proliferation by the interplay of calcium ions and cyclic nucleotides. *In vitro* 12 : 1-18, 1976
- 16) 田港朝彦, 藤田拓男: グルカゴン分泌異常のみられる疾患. *最新医* 36 : 2384-2390, 1981
- 17) 中本 実, 高橋恒夫, 井出哲也ほか: 肝硬変合併肝癌発生過程における肝および血漿 cyclic AMP の変動. *日消外会誌* 16 : 1486-1493, 1983
- 18) Francavilla A, Jones AF, Starzl TE: Cyclic AMP metabolism and adenylate cyclase concentration in patient s with advanced hepatic cirrhosis. *Gastroenterology* 75 : 1026-1032, 1978
- 19) 池田雄祐: 障害肝における肝広汎切除の耐術能判定に関する実験的研究. —グルカゴン負荷と血中 cAMP 変動—. *日外会誌* 81 : 632-639, 1980