

高度障害肝に対する膵ホルモンの有効性に関する基礎的研究 —Dimethylnitrosamine ラット硬変肝肝切除後の 残存肝に対する膵ホルモンの有効性に関する実験的研究—

奈良県立医科大学第1外科 (指導: 白鳥常男教授)

吉川 高志

STUDIES ON THE EFFECT OF PANCREATIC HORMONE ON SEVERE LIVER DAMAGE

—EXPERIMENTAL STUDIES ON THE EFFECT OF PANCREATIC HORMONE ON THE DIMETHYLNITROSAMINE-INDUCED CIRRHOTIC LIVER OF RATS FOLLOWING HEPATECTOMY—

Takashi YOSHIKAWA

First Department of Surgery, Nara Medical University

(Director: Prof. Tuneo Shiratori)

硬変肝肝切除後の残存肝の機能賦活ならびに再生を促進させる治療法を探究する目的で, Dimethylnitrosamine ラット硬変肝を作製し, その病態を検索するとともに, 70%肝切除を行い, Insulin 0.5 U/kg/day および Insulin 4U/kg/day+Glucagon 2mg/kg/day を門脈内に持続投与してその効果を検討した. 肝組織学的検索, 肝 ATP 含量および血液生化学検索からは両組成液の効果はみられず, DNA 合成能から Madden の Grade (1+) および Grade (2+) で Insulin 0.5U/kg/day が, Grade (2+) で Insulin 4U/kg/day+Glucagon 2mg/kg/day がそれぞれ有意の再生促進効果を示し, また肝切除後の生存率においても両組成液が Grade (2+) で良好な成績を示した. このことは両組成液が硬変肝肝切除後の有効な術後療法となることを示唆するものである.

索引用語: Dimethylnitrosamine 硬変肝, 硬変肝肝切除, 肝切除後肝再生, Insulin 門脈内補充療法, Glucagon 門脈内補充療法

I. 緒 言

最近, 各種画像診断法の進歩^{1)~3)}および AFP などによる血清スクリーニング⁴⁾⁵⁾によって小さな肝癌の発見が比較的容易となり, 肝切除症例も増加しているが, その多くは併存する肝硬変のため治療成績は必ずしも良好とはいえない⁶⁾. 確かに, 肝予備能検査などの進歩による術前の病態に即した肝切除量の決定⁷⁾⁸⁾, かなり適切な術後療法が行なわれるようになってきているが^{9)~12)}, 肝臓癌の根治的治療という面からみればこれらはいまだ不十分なものであり, 肝切除後には残存

能を賦活して術後肝不全を予防し, また残存肝の再生を促進し, ひいては肝切除量を増大して根治性を高めうる治療法の開発が要求されている.

近年, この目的に沿って門脈内因子^{13)~18)}に関する多くの研究がなされており, 特に膵ホルモンである Insulin, Glucagon には有効性が認められ臨床的にも応用されている¹⁹⁾. 著者はこの Insulin, Glucagon の効果に注目し D-galactosamine (以下 Gal-N と略す) ラット障害肝の再生には Insulin 0.5U/kg/day の門脈内持続投与が最も有効であることを実験的に証明しすでに報告した²⁰⁾.

本実験ではひきつづいて Dimethylnitrosamine (以下 DMN と略す) ラット硬変肝を作製し, その硬変肝

の病態を検索するとともに、Insulin 0.5U/kg/day および Insulin 4U/kg/day + Glucagon 2mg/kg/day を肝切除後に門脈内に持続投与して、その残存肝に対する機能賦活および再生促進効果と肝庇護作用を検討することを目的として実験を行い、若干の知見を得たので報告する。

II. DMN 硬変肝の病態

A. 実験方法

1. 実験動物の作製

実験動物として、DMN 硬変肝の作製には体重 180~220g の Wistar 系雄性ラットを、正常肝の対照群（以下対照群）には体重 220~250g の Wistar 系雄性ラットを用い、ともに日本クレア製標準固型飼料で飼育した。

DMN 硬変肝は Haney らの方法²¹⁾に準じて DMN（半井化学薬品）を正常飲料水に 1,000ppm の割合で溶解し、体重 100g あたり 1.0ml の割合で 4 週間にわたって、週に 3 日間連続して金属性胃管を用いて経口投与することにより作製した。経口投与終了後 4 週間の休業期間をおいた後に硬変肝モデルとして実験に供した。

DMN 硬変肝群および対照群に Anderson-Higgins の方法²²⁾に基づいて 70% 肝切除を行い、肝切除後 2 日目に屠殺して以下の検索を行った。

2. 検索方法

肝切除時に採取した肝で、肝の病理組織像および肝 ATP 含量を検索した。肝切除後 2 日目の屠殺時に採取した肝で、肝 ATP 含量および DNA 合成能を検索し、さらに屠殺時に採取した血液で血液生化学的検索を行った。

a. 病理組織学的検索

肝切除時採取した肝を、10%ホルマリンで固定し、HE 染色と Azan-Mallory 染色を行った。そして、DMN 硬変肝の障害度を Madden の Histological Grading²³⁾に基づいて 4 つの Grade に分類した。

b. 肝 ATP 含量

肝切除時および肝切除後 2 日目に、ラットをエーテル浅麻酔下に開腹し、肝を液体窒素でよく冷却したステンレススチール製のプレート付鉗子ではさみとり、すばやく液体窒素を満した磁製乳ばち内へ沈めできる限り細かく破碎した。この破碎した肝の重量を測定した後、Potter-Elvehjem 型ガラスホモジナイザーで 6% Perchloric acid（以下 PCA と略す）を加えてホモジネートした。そして、再度肝重量を測定した後

0℃ 10,000rpm で 15 分間遠心分離して得た上清を、69% K₂CO₃ でメチルオレンジを指示薬として滴定した。さらにこれを 0℃ 10,000rpm で 5 分間遠心分離して得た上清をヌクレオチド抽出液とした。

ATP 含量の測定は、Lamprecht-Tautschold の方法²⁴⁾で酵素学的に分光光度計（日立製 Model 356）で測定した。

c. 肝 DNA 合成能（DNA specific activity）

肝切除後 2 日目に、ラットの腹腔内に ³H-thymidine 1μCi/g 体重を投与し、1 時間後に屠殺して肝を 1g 採取した。

DNA の分画抽出は Scott の変法²⁰⁾²⁵⁾に準じて行った。抽出液の一部で既報²⁰⁾のごとく放射活性を測定し、他の一部で DNA の定量を Diphenylamine 法²⁶⁾により行った。

抽出液中のカウント数を DNA 量で除して比活性（cpm/μg DNA）を求め、DNA 合成能を表わす指標とした。

d. 血液生化学的検索

肝切除後 2 日目にラットをエーテル浅麻酔下に開腹して、下大静脈より血液を採取し、血清 GOT、GPT（ライトマン-フランケル法）、血清 Albumin（BCG 法）を測定した。

B. 実験成績

1. DMN 硬変肝の病理組織像

DMN を投与したラットの総数は 44 匹であるが、肝切除施行時まで生存したラットは 15 匹（34%）であった。その病理組織像は図 1 に示したように Madden の Histological Grading²³⁾に従って分類し、図 1-A のような所見のものを Grade (1+), 図 1-B のような所見を Grade (2+), 図 1-C のような所見のものを Grade (3+) とした。また、図 1-D のような所見のものを Grade (4+) としたが、このような Grade (4+) の肝組織像は肝切除時まで生存したラットではみられず、肝切除時までに死亡したラットの剖検肝で得られた。

肝切除時まで生存したラット 15 匹の肝硬変の程度は、Grade (1+) が 5 匹、Grade (2+) が 4 匹、Grade (3+) が 6 匹であった。

なお、肝切除時の肝組織像が Grade (3+) であった 6 匹には肝切除後 2 日目まで生存したものはいなかった。

2. 肝 ATP 含量

肝切除時および肝切除後 2 日目の肝 ATP 含量の値は図 2 のごとく、それぞれ対照群が 2.386 ± 0.246

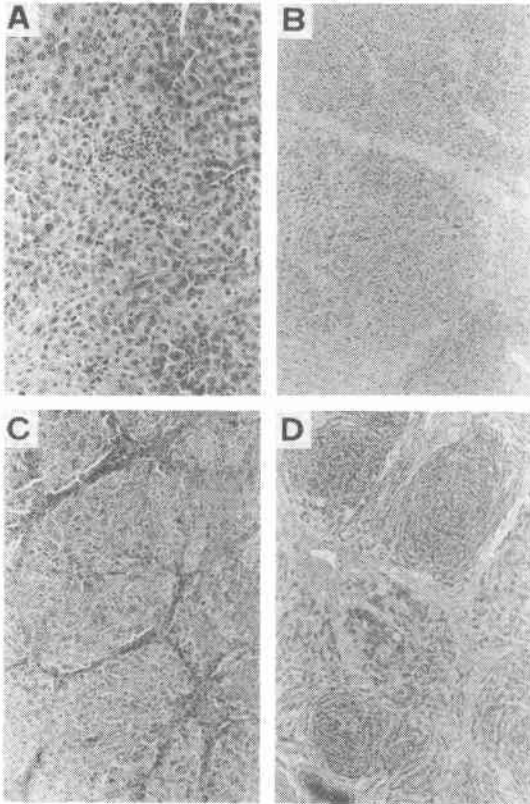
図1 DMN 硬変肝の障害度別病理組織像

Grade (1+) : 図Aのごとく, 好中球, リンパ球を主体とする炎症性細胞浸潤および focal necrosis が認められるが, 肝細胞索はよく保たれ, 線維化もみられない (HE, ×100)

Grade (2+) : 図Bのごとく, 線維の増加を認め, 中心静脈—グ翰, 中心静脈—中心静脈間に bridge 形成がみられるが, 偽小葉の形成には至っていない. 正常の小葉構造は失われているが, 炎症反応は認めない. (HE, ×200)

Grade (3+) : 図Cのごとく, 線維性隔壁は偽小葉を形成しており, 肝硬変の初期像である. (HE, ×200)

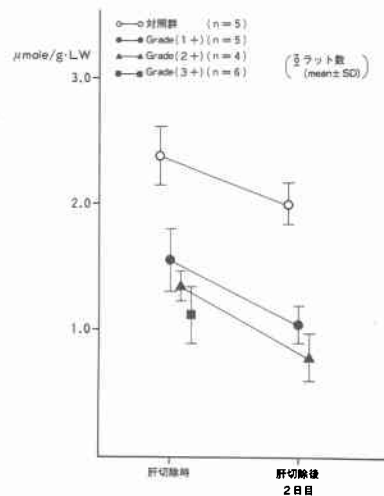
Grade (4+) : 図Dのごとく, 線維性隔壁は幅広く, 肝細胞は変性壊死傾向が強い. 再生結節を認め進行した肝硬変像である. (HE, ×200)



μmole/g. LW, 2.002±0.179μmole/g. LW, Grade (1+) が1.557±0.257μmole/g. LW, 1.036±0.143 μmole/g. LW, Grade (2+) が1.354±0.112μmole/g. LW, 0.784±0.186μmole/g. LW, Grade (3+) の肝切除時が1.114±0.232μmole/g. LW であった.

肝切除時の肝 ATP 含量は, 対照群が最も高値で,

図2 肝 ATP 含量



Grade (1+), Grade (2+), Grade (3+) と肝障害の進行に比例して減少する傾向を示した. すなわち対照群と Grade (1+) の間, および Grade (1+) と Grade (3+) の間にそれぞれ有意差 (p<0.01, p<0.01) を認めたが, Grade (1+) と Grade (2+) の間, および Grade (2+) と Grade (3+) の間には有意差を認めなかった.

また, 肝切除後 2 日目の肝 ATP 含量も, 対照群が最も高値で, Grade (1+), Grade (2+) と肝障害の進行に比例して有意の減少を示した. すなわち, 対照群と Grade (1+) の間, および Grade (1+) と Grade (2+) の間にそれぞれ有意差 (p<0.01, p<0.1) を認めた.

肝 ATP 含量は各群いずれも肝切除後 2 日目の値が肝切除時に比べ減少する傾向を示した. その減少は Grade (1+) と Grade (2+) でそれぞれ有意 (p<0.1, p<0.02) であったが, 対照群では有意ではなかった.

3. 肝 DNA 合成能 (DNA specific activity)

DNA specific activity は図3のごとく, 対照群が 78.4±6.75cpm/μg DNA, Grade (1+) が43.81±16.07cpm/μg DNA, Grade (2+) が41.57±17.95 cpm/μg DNA であり, 対照群に比べ, Grade (1+), Grade (2+) の 2 群はそれぞれ有意 (p<0.01, p<0.01) の低値を示した. しかし, Grade (1+) と Grade (2+) の間には有意差を認めなかった.

4. 血液生化学的検索

a. 血清 GOT 値

血清 GOT 値は図4左のごとく, 対照群が, 120.6±12.8K.U., Grade (1+) が249.8±40.9K.U., Grade

図3 DNA specific activity

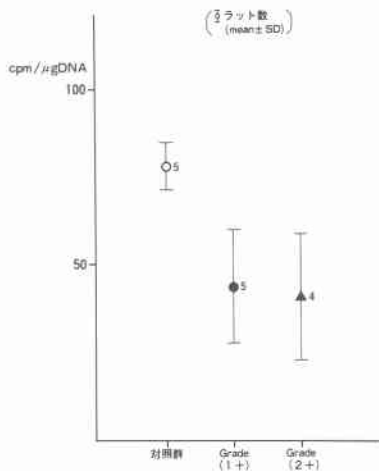
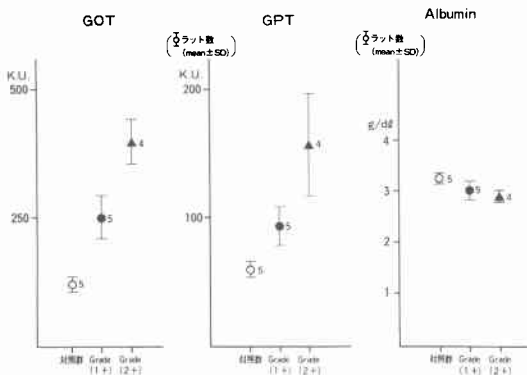


図4 血清 GOT, GPT および血清 Albumin 値



(2+)が397.6±45.8K.U.であり、対照群が最も低値で、Grade (1+), Grade (2+)と肝障害の進行に比例して有意の増加を示した。すなわち、対照群と Grade (1+)の間、および Grade (1+)と Grade (2+)の間にそれぞれ有意差 (p<0.01, p<0.01) を認めた。

b. 血清 GPT 値

血清 GPT 値は図4中央のごとく、対照群が62.8±7.4K.U., Grade (1+)が92.7±14.5K.U., Grade (2+)が156.1±40.9K.U.であり、血清 GOT 値と同様、対照群が最も低値で、Grade (1+), Grade (2+)と肝障害の進行に比例して有意の増加を示した。すなわち、対照群と Grade (1+)の間、および Grade (1+)と Grade (2+)の間にそれぞれ有意差 (p<0.01, p<0.05) を認めた。

c. 血清 Albumin 値

血清 Albumin 値は図4右のごとく、対照群が3.27±

0.07g/dl, Grade (1+)が3.01±0.19g/dl, Grade (2+)が2.89±0.08g/dlであり、対照群が最も高値で、Grade (1+), Grade (2+)と肝障害の進行に比例して減少する傾向を認めた。すなわち、対照群と他の2群の間にはそれぞれ有意差 (p<0.05, p<0.01) を認めたが、Grade (1+)と Grade (2+)の間には有意差を認めなかった。

III. DMN 硬変肝における肝切除後の残存肝に対する Insulin, Glucagon の効果

A. 実験方法

1. 実験動物の作製

実験動物には体重180~220gのWistar系雄性ラットを用い、DMN硬変肝モデルを前節IIと同じくHaneyらの方法²¹⁾に準じてDMNを投与して作製し、実験に供した。

このDMN硬変肝をAnderson-Higginsの方法²²⁾に基づいて70%肝切除し、同時にシラスコンチューブ(ダウコーニング社製, size 0.5~1.0mm)の先につけた26G皮内針を門脈本幹に直接刺入し外科用接着剤アロンアルファAで固定した。同チューブを皮下を通じて背部より体外へ導出し、Cannular free through Swivelを用いて持続注入ポンプ(シャープ製PIP21, MP21)に接続した。

このように処置したラットを、10%glucose(基礎液)のみを注入する群(I群=対照群), Insulin 0.5U/kg/dayを10%glucoseに溶解して注入する群(II群), Insulin 4U/kg/day+Glucagon 2mg/kg/dayを10%glucoseに溶解して注入する群(III群)の3つの群に分けて、各組成液を肝切除直後より48時間にわたって屠殺するまで、5ml/24時間の割合で門脈内へ持続投与した。

そして、前節IIと同様、3群のラットの肝切除時の肝組織像をMaddenのHistological Grading²³⁾に基づいて4つのGradeに分類し以下の検索を行った。

2. 検索方法

a. 病理組織学的検索

肝切除時および肝切除後2日目にラットを屠殺した時に採取した肝を、前節IIと同様、10%ホルマリンで固定し、HE染色とAzan-Mallory染色を行った。そして、4つのGrade別にDMN硬変肝の肝切除前後の障害度の変化を検討した。

b. 肝 ATP 含量

肝切除時および肝切除後2日目に、前節IIと同じ方法で測定した。

c. 肝 DNA 合成能 (DNA specific activity)

肝切除後 2 日目に、前節 II と同じ方法で測定した。

d. 血液生化学的検索

肝切除後 2 日目に、前節 II と同じ方法で、血清 GOT, GPT および Albumin 値を測定した。

e. 肝切除後の生存率

生存率は肝切除を行ったラット数で、肝切除後 2 日目の屠殺時まで生存したラット数を除して求めた。

B. 実験成績

1. 病理組織学的検索

a. DMN 硬変肝の病態

DMN の投与を行ったラットの総数は274匹であるが、肝切除施行時まで生存したラットは92匹(33.5%)であった。しかし、その92匹のうち18匹に術死および組成液の注入不足があり、肝切除時に硬変肝モデルとして実験に供したものは74匹である。この74匹をI群(対照群)に29匹、II群に25匹、III群に20匹とそれぞれ振り分けた。

この3群の硬変肝の障害度は、I群(対照群)ではGrade(1+)が10匹、Grade(2+)が12匹、Grade(3+)が7匹、II群ではGrade(1+)が10匹、Grade(2+)が11匹、Grade(3+)が4匹、III群ではGrade(1+)が4匹、Grade(2+)が9匹、Grade(3+)が7匹であった。前節 II と同様、Grade(4+)の肝組織像は肝切除時まで生存したラットではみられなかった。

b. 肝切除前後の肝組織像の変化

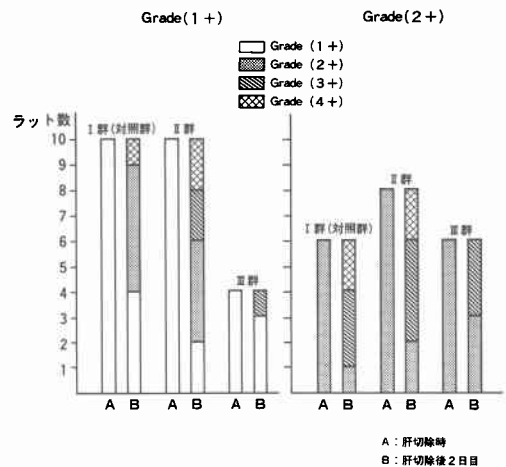
実験に供された74匹のラットのうち、肝切除後、2日目まで生存したのは44匹であった。

そこで、この44匹について肝切除後の肝組織像の変化を検討したが、肝切除時の肝組織像はすべてGrade(1+)およびGrade(2+)であり、I群(対照群)ではGrade(1+)が10匹、Grade(2+)が6匹、II群ではGrade(1+)が10匹、Grade(2+)が8匹、III群ではGrade(1+)が4匹、Grade(2+)が6匹であった。なお、肝切除時の肝組織像がGrade(3+)のラットには肝切除後2日目まで生存したものはなかった。

肝切除後2日目の残存肝は、MaddenのHistological Grading²³⁾からみると、図5のようにGrade(1+), Grade(2+)のいずれにおいても3群とも肝切除時より肝障害が進行する傾向を認めたが、その進行の程度には3群の間に有意差を認めなかった。

なお、以下の肝ATP含量、肝DNA合成能および血液生化学的検索は、この44匹のうちの一貫した観察を

図5 肝切除前後の肝組織像の変化

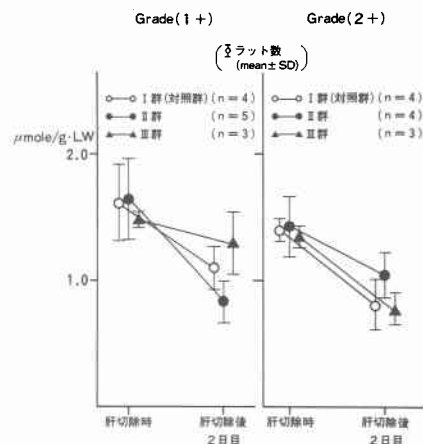


行い得た23匹を対象として検討された。すなわち、I群(対照群)ではGrade(1+)が4匹、Grade(2+)が4匹、II群ではGrade(1+)が5匹、Grade(2+)が4匹、III群ではGrade(1+)が3匹、Grade(2+)が3匹である。

2. 肝ATP含量

肝切除時および肝切除後2日目の肝ATP含量の値は図6のごとく、Grade(1+)のものでは、それぞれI群(対照群)が $1.613 \pm 0.305 \mu\text{mole/g. LW}$ 、 $1.094 \pm 0.162 \mu\text{mole/g. LW}$ 、II群が $1.637 \pm 0.324 \mu\text{mole/g. LW}$ 、 $0.831 \pm 0.164 \mu\text{mole/g. LW}$ 、III群が、 $1.472 \pm 0.058 \mu\text{mole/g. LW}$ 、 $1.286 \pm 0.235 \mu\text{mole/g. LW}$ であった。Grade(2+)のものでは、それぞれI群(対照群)が $1.387 \pm 0.090 \mu\text{mole/g. LW}$ 、 0.799 ± 0.188

図6 肝ATP含量



$\mu\text{mole/g. LW}$, II群が $1.410 \pm 0.233 \mu\text{mole/g. LW}$, $1.032 \pm 0.171 \mu\text{mole/g. LW}$, III群が $1.328 \pm 0.083 \mu\text{mole/g. LW}$, $0.767 \pm 0.113 \mu\text{mole/g. LW}$ であった。

肝切除時の肝ATP含量は, Grade (1+), Grade (2+) のいずれにおいても3群の間に有意差を認めなかった。

肝切除後2日目の肝ATP含量は, Grade (1+) のものでは, I群(対照群)とIII群が, II群に比べそれぞれ有意 ($p < 0.1$, $p < 0.05$) に高値であったが, I群(対照群)とIII群の間には有意差を認めなかった。Grade (2+) のものでは, 3群の間に有意差を認めなかった。

肝ATP含量は, 肝切除後2日目の値が肝切除時に比べ減少する傾向をいずれの群でも認めた。その減少は, Grade (1+) のI群(対照群), II群, Grade (2+) のI群(対照群), II群, III群でそれぞれ有意 ($p < 0.1$, $p < 0.02$, $p < 0.02$, $p < 0.1$, $p < 0.02$) であったが, Grade (1+) のIII群では有意ではなかった。

3. 肝DNA合成能 (DNA specific activity)

DNA specific activityは図7のごとく, Grade (1+) のものでは, I群(対照群)が $42.13 \pm 15.34 \text{cpm}/\mu\text{g DNA}$, II群が $79.63 \pm 28.90 \text{cpm}/\mu\text{g DNA}$, III群が $44.09 \pm 12.04 \text{cpm}/\mu\text{g DNA}$ であり, II群がI群(対照群)に比べ有意 ($p < 0.1$) に高値であったが, I群(対照群)とIII群の間およびII群とIII群の間には有意差を認めなかった。

Grade (2+) のものでは, I群(対照群)が $41.23 \pm 18.91 \text{cpm}/\mu\text{g DNA}$, II群が $90.97 \pm 25.83 \text{cpm}/\mu\text{g DNA}$, III群が $88.73 \pm 10.14 \text{cpm}/\mu\text{g DNA}$ であり, II

群とIII群が, I群(対照群)に比べそれぞれ有意 ($p < 0.05$, $p < 0.05$) に高値であったが, II群とIII群の間には有意差を認めなかった。

4. 血液生化学検査

a. 血清GOT値

血清GOT値は図8のごとく, Grade (1+) のものでは, I群(対照群)が $251.3 \pm 41.3 \text{K.U.}$, II群が $475 \pm 307 \text{K.U.}$, III群が $266 \pm 141 \text{K.U.}$ であり, 3群の間には有意差を認めなかった。

Grade (2+) のものでは, I群(対照群)が 399 ± 46.1

図8 血清GOT値

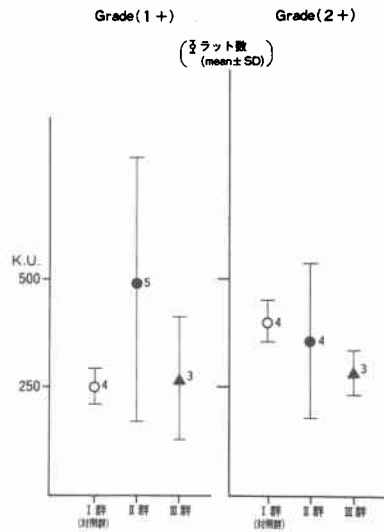


図9 血清GPT値

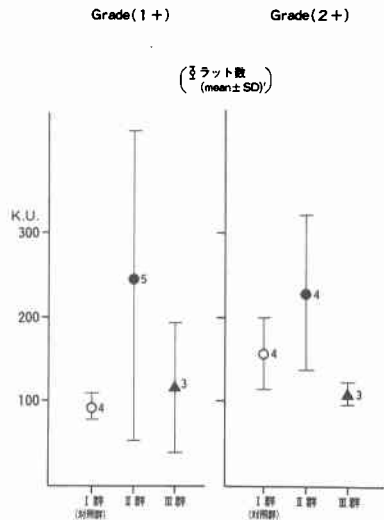
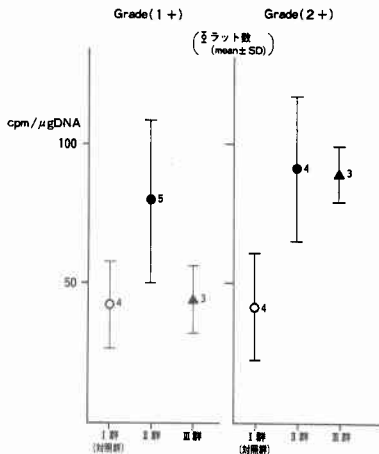


図7 DNA specific activity



る促進的結果と肝細胞壊死抑制作用を報告している。また、硬変肝肝切除後にも、本邦では両ホルモンが様々な量や比率および方法で投与されているが⁹⁾⁻¹²⁾、未だその投与方法は確立されていない。

実験的に、硬変肝肝切除後に Insulin, Glucagon を投与してその効果を検討した報告は少ない。長尾³⁵⁾は、Insulin, Glucagon をおのおの単独で DAB 硬変肝肝切除後に大腿静脈より投与して、両ホルモンが残存肝の Energy 代謝および核酸代謝障害の改善に有効であったと報告している。

今回の著者の実験では、DMN 硬変肝肝切除後に Insulin 0.5U/kg/day および Insulin 4U/kg/day + Glucagon 2mg/kg/day を門脈内に持続投与したが、両組成液には Energy 代謝の賦活効果および肝庇護作用は Madden のどの Grade でもみられなかった。しかし、肝再生促進効果は Insulin 0.5U/kg/day には Grade (1+) および Grade (2+) において、Insulin 4U/kg/day + Glucagon 2mg/kg/day には Grade (2+) において認められ、両組成液の肝切除後のラットの生存率に対する改善効果も Grade (2+) において認められた。

Grade (3+) で Energy 代謝の賦活効果、肝庇護作用、肝再生促進効果および肝切除後の生存率の改善がみられなかったことは、Grade (3+) を 70% 肝切除した時の病態が小沢ら¹²⁾のいう動脈血中ケトン体比 0.7 以下に相当するのではないかと思われ、そうであれば彼らのケトン体比が 0.7 以下の症例には Insulin が無効であるとの報告に合致する。

以上、本実験で Madden の Grade (2+) 以下 (特に Grade (2+)) の肝組織像を呈するラットの 70% 肝切除後において、Insulin 0.5U/kg/day および Insulin 4U/kg/day + Glucagon 2mg/kg/day が有効であり、Grade (3+) では無効であるとの結果は、臨床面において Grade (2+) 以下のような併存肝病変をもつ肝癌を切除した場合の術後療法として有効であり、根治面から 70% まで肝切除を拡大しても術後合併症を減少させうることを示唆するものである。

今後さらに、Insulin, Glucagon の量と比率、および硬変肝の程度と肝切除量のかねあいによる Insulin, Glucagon の効果などを検討していきたいと考えている。

V. 結 語

DMN ラット硬変肝を作製し、その病態を検索するとともに、Insulin 0.5U/kg/day および Insulin 4U/

kg/day + Glucagon 2mg/kg/day を 70% 肝切除直後より 48 時間にわたって門脈より持続投与して、両組成液の残存肝に対する効果を検討し、以下の結果を得た。

1. DMN 硬変肝は、Energy 代謝および核酸代謝の両機能とも低下しており、特に肝 ATP 含量の値は Madden の組織学的障害度の進行に比例して減少する傾向を示した。また、組織学的障害度の進行に比例して血清 GOT, GPT 値は高値を示し、血清 Albumin 値は低値を示す傾向を認めた。

2. 両組成液には、DMN 硬変肝肝切除後の残存肝に対する機能賦活および肝庇護面での効果は、肝組織学的検索、肝 ATP 含量および血液生化学的検索からみられなかった。しかし、肝再生促進効果は、Insulin 0.5U/kg/day には Grade (1+) および Grade (2+) において、Insulin 4U/kg/day + Glucagon 2mg/kg/day には Grade (2+) において DNA 合成能から認められ、また両組成液の肝切除後の生存率に対する改善効果も Grade (2+) において認められた。以上の結果から、臨床面において両組成液が、残存肝の再生促進の目的で、硬変肝肝切除後の術後療法として応用しうる可能性が示唆された。

稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜った白鳥常男教授、また直接御指導、御援助いただいた深井泰俊助教授、吉田英晃博士に深謝する。また御支援、御協力をいただいた教室の諸兄に謝意を表する。

本論文の要旨は第 83 回日本外科学会総会において発表した。

なお、本研究の一部は文部省科学研究費 (No. 57770814) によってなされたことを付記する。

文 献

- 1) 大藤正雄, 品川 孝, 木村邦夫ほか: 超音波リニア電子スキャンによる小肝細胞癌の診断, とくに他検査法との対比による診断能の検討. 肝臓 22: 119, 1981
- 2) 大上庄一, 大石 元, 黒崎喜久ほか: 細小肝細胞癌の CT による検討. 画像診断 2: 785-793, 1982
- 3) 大石 元, 大上庄一, 今井幸子ほか: 小肝細胞癌の血管造影像に関する検討. 日医放線会誌 42: 1-7, 1982
- 4) 松本由朗, 麻田 勇, 鈴木 敏ほか: 血中 AFP 動態からみた Hepatoma の臨床分類—AFP による Hepatoma の早期診断のための基礎的研究—, 肝臓 18: 847-855, 1977
- 5) 安藤啓次郎, 沖田 極, 渡辺精四郎ほか: 肝細胞癌早期診断のための screening 法の検討—肝細胞癌合併 high risk group 設定の試み—. 肝臓 22: 1162-1169, 1982

- 6) 日本肝癌研究会：原発性肝癌に関する追跡調査—第5報—。肝臓 23：675—681, 1982
- 7) 小澤和恵, 山本正之, 戸部隆吉：肝癌の手術適応と限界。消外 2：1173—1182, 1979
- 8) 水本龍二, 野口 孝, 中川 毅：肝機能予備力と手術危険度の判定。外科治療 39：71—78, 1978
- 9) 岡本英三, 山中若樹, 京 明雄：肝切除後の管理。消外 2：1207—1212, 1979
- 10) 川原田嘉文：術後一週間の患者管理—肝切除術。臨外 36：539—545, 1981
- 11) 平澤博之, 小高通夫, 大竹喜雄ほか：われわれの行なっている肝切除術後 critical stage の管理法。消外 5：349—355, 1982
- 12) 小澤和恵, 田中純次, 山本正之ほか：肝切除後の術後管理。外科 Mook 31：113—122, 1983
- 13) Starzl TE, Halgrimson CG, Francavilla FR et al： The origin, hormonal nature, and action of hepatotrophic substances in portal venous blood. Surg Gynecol Obstet 137：179—199, 1973
- 14) Price JB Jr, Takeshige K, Max MH et al： Glucagon as the portal factor modifying hepatic regeneration. Surgery 72：74—82, 1972
- 15) Whittmore AD, Kasuya M, Voorhees AB Jr et al： Hepatic regeneration in the absence of portal viscera. Surgery 77：419—426, 1975
- 16) Bucher NLR, Swaffield MN： Regulation of hepatic regeneration in rats by synergistic action of insulin and glucagon. Proc Nat Acad Sci USA 72：1157—1160, 1975
- 17) Fisher B, Szuch P, Fisher ER： Evaluation of a humoral factor in liver regeneration utilizing liver transplants. Cancer Res 31：322—331, 1971.
- 18) Leffert HL： Growth control of differentiated fetal rat hepatocytes in primary monolayer culture. VII. Humoral control of DNA synthesis and its possible significance to the problem of liver regeneration. J Cell Biol 62：792—801, 1974
- 19) 沖田 極, 相部 剛, 加屋 茂ほか：肝疾患治療薬の作用に関する基礎的研究。(3). glucagon-insulin 療法による急性, 慢性肝不全の治療。肝臓 19：854—861, 1978
- 20) 吉川高志：高度障害肝に対する膵ホルモンの有効性に関する基礎的研究—D-galactosamine ラット障害肝に対する膵ホルモンの有効性に関する実験的研究—。日消外会誌 16：953—959, 1983
- 21) Haney A, Peacock EE Jr, Madden JW： Liver regeneration and hepatic collagen deposition in rats with dimethylnitrosamine-induced cirrhosis. Ann Surg 175：863—869, 1972
- 22) Higgins GM, Anderson RM： Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal. Arch Pathol 12：186—202, 1931
- 23) Madden JW, Gertman PM, Peacock EE Jr： Dimethylnitrosamine-induced hepatic cirrhosis： A new canine model of an ancient human disease. Surgery 68：260—268, 1970
- 24) Lamprecht W, Trautschold I： Determination with hexokinase and glucose-6-phosphate dehydrogenase. In： Method of enzymatic analysis. Edited by HU Bergmyer. New York, London, Academic Press, 1963, p2101—2110
- 25) Konishi Y, Denda A, Takahashi S et al： Effect of chemical carcinogens on pancreatic DNA synthesis in vivo. Gann 67：781—786, 1976
- 26) Burton K： A study of the conditions and mechanism of the diphenylamine reaction for the colorimetric estimation of deoxyribonucleic acid. Biochem J 62：315—323, 1956
- 27) Magee PN： Toxic liver injury. Inhibition of protein synthesis in rat liver by dimethylnitrosamine in vivo. Biochem J 70：606—611, 1958
- 28) Magee PN： Toxic liver injury. The metabolism of dimethylnitrosamine. Biochem J 64：676—682, 1956
- 29) 水田哲明：肝硬変の外科的治療に関する実験的研究。日外会誌 82：1236—1247, 1981
- 30) Ryser H, Frei J, Vannotti A： Enzymic studies in small amounts of human tissue with the help of microanalytical methods. III. Energetic metabolism of cirrhotic and precirrhotic liver tissue removed by needle biopsy. Clin Chim Acta 3：486—493, 1958
- 31) O'Donnel JF, Schiff L, Piller M： Acid-soluble nucleotides. J Lab Clin Med 59：963—969, 1962
- 32) Pagliaro L, Notarbartolo A, Mannino V et al： Reduced ability of mitochondria isolated from liver tissue of patients with cirrhosis to synthesize ATP. J Lab Clin Med 62：184—192, 1963
- 33) Diaz Gil J, Rossi I, Escartin P et al： Mitochondrial functions and content of microsomal and mitochondrial cytochromes in human cirrhosis. Clin Sci Molec 52：599—606, 1977
- 34) 梅田政吉：実験的脂肪性肝硬変進展に伴う代謝異常にかんする研究。第1編。分離ラット肝ミトコンドリアの呼吸調節能, 酸化的リン酸化について。日消病会誌 72：1502—1510, 1975
- 35) 長尾 桓：肝再生における膵ホルモンの有効性に関する実験的研究。日外会誌 80：685—700, 1979
- 36) 桜井秀憲：肝大量切除後における残存肝細胞ミトコンドリアの動態。特にエネルギー代謝とミトコ

- ンドリアDNAの複製について, 肝臓 17: 158-169, 1976
- 37) 中谷寿男, 小沢和恵, 浅野元和ほか: 肝切除後のエネルギー基質の変化に関する実験的研究. 日消外会誌 14: 1420-1426, 1981
- 38) Mann FC, Fishback FC, Green GF: Experimental pathology of the liver. Arch Pathol 12: 787-793, 1931
- 39) Cameron GR, Karunaratne WAE: Carbon tetrachloride cirrhosis in relation to liver regeneration. J Pathol Bacteriol 42: 1-21, 1936
- 40) Kaufmann G: Tetrachlorkohlenstoff-zirrhose und restauration der leber. Beit Pathol Anat 113: 253-270, 1953
- 41) Islami AH, Pack GT, Hubbard JC: Regenerative hyperplasia of the cirrhotic liver following partial hepatectomy. Cancer 11: 663-686, 1958
- 42) Ravinovici N, Wiener E: Liver regeneration after partial hepatectomy in carbon tetrachloride-induced cirrhosis in the rat. Gastroenterology 40: 416-422, 1961
- 43) Solopaev BP, Butnev YuP, Kuznetsova GG: Reparative regeneration of liver with experimentally induced cirrhosis. Biull Eksp Biol Med 51: 74-79, 1961
- 44) Pechet G, MacDonald RA: Repair of nutritional cirrhosis, Autoradiographic and histological study after partial hepatectomy. Cancer 14: 963-970, 1961
- 45) Bengmark S, Olsson R, Rehnström B: The influence of partial hepatectomy in experimental nutritional cirrhosis in the rats. Acta Chir Scand 132: 112-128, 1966
- 46) 舟木昭蔵: 実験的肝硬変の再生に関する研究. 北海道医誌 40: 139-150, 1965
- 47) 白倉徹哉: 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
- 48) Starzl TE, Watanabe K, Porter KA et al: Effects of insulin, glucagon, and insulin/glucagon infusions on liver morphology and cell division after complete portcaval shunt in dogs. Lancet II: 821-825, 1976
- 49) Starzl TE, Porter KA, Francavilla JA et al: A hundred years of the hepatotrophic controversy. Ciba Found Symp 55: 111-129, 1977
- 50) Stevenson RW, Parsons JA, Alberti KGMM: Insulin infusion into the portal and peripheral circulations of unanesthetized dogs. Clin Endocrinol 8: 335-347, 1978
- 51) 小澤和恵, 山岡義生, 本庄一夫: 肝再生と門脈血内の因子. 医のあゆみ 88: 283-288, 1974