

D-ガラクトサミン障害肝の肝切除後肝再生におけるプロスタグラン ディンおよびグルカゴン, インスリン療法の 意義に関する基礎的検討

千葉大学医学部第1外科

志村 賢範	宮崎 勝	栗原 正利	高橋 修
河田 滋	宇田川郁夫	越川 尚男	伊藤 博
寺本 修	神野 弥生	中島 透	海保 隆
木村 文夫	松本 潤	藤本 茂	奥井 勝二

EFFECTS OF PROSTAGLANDINE-E₁ AND GLUCAGON-INSULIN ON HEPATIC REGENERATION FOLLOWING PARTIAL HEPATECTOMY IN D-GALACTOSAMINE INDUCED RAT LIVER

Takanori SHIMURA, Masaru MIYAZAKI, Masatoshi KURIHARA,
Osamu TAKAHASHI, Shigemi KAWATA, Ikuo UDAGAWA,
Hisao KOSHIKAWA, Hiroshi ITOH, Osamu TERAMOTO,
Yayoi KANNO, Tooru NAKAJIMA, Takashi KAIHO,
Fumio KIMURA, Jun MATSUMOTO, Shigeru FUJIMOTO
and Katsuji OKUI

First Department of Surgery, Chiba University, School of Medicine

肝細胞保護効果を有するプロスタグランディン E₁ (PG-E₁) と肝再生促進効果を有するグルカゴン-インスリン (G-I) 療法に関して, ガラクトサミン (D-Gal) 障害肝の肝切除における保護効果につき基礎的に検討した。ラットを用い D-Gal 1,000mg/kg 投与障害肝を作製し, 24時間後に68%肝部分切除を施行し, その前後40分間, 末梢静脈より PG-E₁ および G-I の持続注入を行った。① S-GOT, S-GPT, 再生肝重量および肝組織血流量には差を認めなかった。②肝切除後 DNA 合成能は, PG-E₁ + G-I の併用にて, より強い促進効果を示した。③生存率も PG-E₁ + G-I 併用にて有意の改善をみた。以上より PG-E₁ と G-I の併用療法は, 障害肝の肝切除に際して, 肝切除後 DNA 合成の抑制を軽減するものと思われた。

要引用語: ガラクトサミン障害肝, 肝切除後肝再生, プロスタグランディン E₁, グルカゴン-インスリン療法

結 言

肝再生における門脈血の重要性が, 1920年 Rous & Larimore¹⁾により報告されて以来, その意義につき, 多くの研究が, なされてきた。1970年代になり門脈血因子のうち臓由来のものが重要との報告が相次いだ^{2)~8)}。

Starzl ら^{2)~5)}は, 全門脈域臓器摘出, 門脈血流遮断あるいは血流路変更モデルにて内因性臓ホルモンのブロックが, 肝再生を遅延させ, インスリン, グルカゴンの投与で, 是正されるとした。また Short ら⁶⁾は, 正常肝においてもグルカゴンを, アミノ酸, トリヨードサイロニン, ペパリンと混合して投与した場合, DNA 合成がみられることを報告した。

以上より, さらに Bucher ら⁷⁾は, 肝切除後に外因性に, インスリンとグルカゴンを併用投与した場合の著

<1986年12月10日受理>別刷請求先: 志村 賢範
〒280 千葉市亥鼻1-8-1 千葉大学医学部第1外科

明な肝再生促進効果を報告し注目された。わが国でも沖田ら^{10)~12)}により劇症肝炎に対する Glucagon-Insulin (以下 G-I)療法が、報告され、さらに、動物実験でも、急性肝不全^{1)~3)}、肝硬変モデル¹³⁾における G-I 療法の有効性が報告された。

一方、近年 Prostaglandin- (以下 PG-) E 群が、消化管粘膜のみでなく、肝¹⁴⁾、腎¹⁵⁾、脾¹⁶⁾などの実質臓器に対しても、各種傷害に対する細胞保護効果を示していることが報告され、著者らも、すでに、16,16-dm PG-E₂, PG-E₁ derivative がこの作用を示していることを報告し¹⁷⁾¹⁸⁾、さらに、障害肝の肝切除時に投与した場合にも、肝切除後再生が、促進されることを報告してきた¹⁸⁾¹⁹⁾。

今回、われわれは、肝細胞保護効果を示している PG-E₁ と、肝再生促進効果を有する G-I 療法を臨床応用すべく、両者を併用した場合の肝切除後再生に及ぼす影響について、D-Galactosamine (以下 D-Gal) 急性肝障害ラットを用いて基礎的に検討した。

実験方法

(1) 実験動物

ウイスター系雄性ラット (体重150~200g) を用い千葉大学医学部中央動物舎にて飼育した (室温25℃, 照明 AM 5:00~PM 7:00)。

(2) 実験スケジュール

図1に示すように、ラットを16~18時間絶食後に D-Gal (Sigma 社) の necrotic dose²⁰⁾ の内の肝切除後 DNA 合成能を抑制しうる投与量である1,000mg/kg²¹⁾ を腹腔内投与し、また生存率の検討においては D-Gal 2,000mg/kg の投与下で以下の薬剤投与を行った。すなわち D-Gal 投与24時間後に Pentobarbital Sodium (8~16mg/kg) 腹腔内投与による全麻下に、尾静脈より Prostaglandin-E₁ (以下 PG-E₁) (小野薬品工業) 1.0μg/kg/min (D-Gal 障害肝切除後 DNA 合成能を有意に促進させる投与量であることを既報¹⁹⁾) および Glucagon (Novo 社) 0.05mg/kg/min, Insulin (イスジリン-20, 清水製薬) 0.5U/kg/min (河

野ら¹³⁾の報告に準じて決定)、また、対照として生理食塩水を20分間、微量注入ポンプ (Holter Pump) にて持続注入した。20分注入後に上腹部正中切開下に Higgins & Anderson らの法²²⁾により68%肝部分切除を施行し、さらに20分間の持続注入を施行した。また内因性 PG 合成阻害剤である²³⁾インドメサシン (以下 IDM) は持続注入の1時間前に12.5mg/kg 皮下投与した。実験は、生食群、PG-E₁群、G-I 群、PG-E₁+G-I 併用群の4群に分けて検討した。

(3) 一般血清肝機能検査

D-Gal 投与前、24時間後 (肝切除時)、肝切除後24時間目、3日目、5日目、7日目と経時的に眼窩静脈叢より採血し、その血清中の GOT, GPT は、STA-Test Wako (和光純薬) により、また血清アルブミン値は、Alubumin B-Test Wako (和光純薬) によりおのおの測定した。結果は、おのおの Karmen 単位, g/dl, mg/dl で示した。

(4) DNA 合成能の測定

肝切除後22時間目にラットを断頭屠殺し、肝臓を速やかに摘出し、auto slicer にて0.5mm の肝切片を作製し、in vitro にて³H-thymidine 20μCi (New England Nuclear) 含有の Hanks 液5ml にて37℃, 95%O₂, 5%CO₂ 下にて、2時間インキュベートし、24時間目の肝 DNA 中への³H-thymidine の取り込みにより DNA 合成能を測定した²⁴⁾²⁵⁾。結果は、DPM/OD600×1,000にて表示した。

(5) 再生肝重量の測定

68%肝切除を行う際、切除肝重量-(A)を測定し、これより残存肝重量-(B)を以下の計算式にて求めた。 $A : B = 68 : 32$ $B = \frac{32}{68} A = 0.47A$ 肝切除後、7日目、14日目に再生肝重量 (C) を測定した。肝重量の個体差が、比較的大きいため、重量増加は、(C) を (B) で除した値、すなわち、切除時の残存肝重量との比較により表示した。

(6) 肝組織血流量の測定

本実験における PG-E₁, Glucagon, Insulin の投与量での肝組織血流に及ぼす影響を吸入式水素ガスクリアランス法²⁶⁾を用いて、測定 (ユニークメディカル社製, UH メーター-PHG-201) した。電極はワイヤータイプを用い、肝の右前葉実質内に刺入し固定した。血流量の算出は Kety²⁷⁾ の理論式に基き計算し、結果は ml/min/100g にて表示した。

(7) 生存率の検討

図1 実験方法

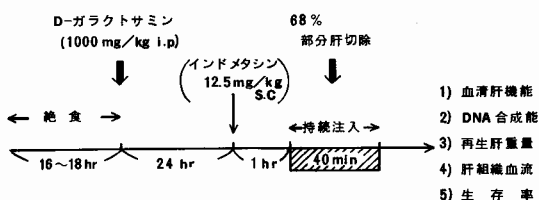


表1 一般血清肝機能値

測定項目	治療	肝 切 除 後 日 数					
		前	0	1	3	5	7
D-ガラクトサミン 1000mg/Kg ^a							
S G O T	生 食 ^c	200 ± 173 ^b	550 ± 314	2130 ± 477	260 ± 210	110 ± 160	180 ± 80
	PG-E ₁ F	196 ± 120	760 ± 230	2060 ± 398	200 ± 190	180 ± 80	240 ± 120
	G-I ^c	120 ± 30	530 ± 124	2020 ± 400	157 ± 12	320 ± 43	170 ± 60
	GI+PG-E ₁ F	180 ± 36	680 ± 236	2013 ± 560	230 ± 116	247 ± 207	170 ± 86
S G P T	生 食	90 ± 63	192 ± 81	1440 ± 260	112 ± 28	130 ± 16	80 ± 20
	PG-E ₁	120 ± 72	240 ± 48	1020 ± 200	120 ± 60	100 ± 8	120 ± 36
	G-I	96 ± 48	180 ± 30	1400 ± 205	90 ± 10	140 ± 26	100 ± 16
	GI+PG-E ₁	124 ± 30	280 ± 46	1080 ± 188	126 ± 12	98 ± 6	90 ± 16
総ビリルビン	生 食	0.78 ± 0.30	1.03 ± 0.06	1.48 ± 0.21	1.43 ± 0.31	1.03 ± 0.32	0.99 ± 0.21
	PG-E ₁	0.80 ± 0.09	1.18 ± 0.31	1.40 ± 0.16	1.20 ± 0.54	1.10 ± 0.44	0.90 ± 0.40
	G-I	0.74 ± 0.16	1.10 ± 0.30	0.82 ± 0.56	1.14 ± 0.50	0.60 ± 0.20	0.70 ± 0.03
	GI+PG-E ₁	0.91 ± 0.30	1.20 ± 0.50	1.59 ± 0.71	0.40 ± 0.12	0.60 ± 0.21	0.78 ± 0.50
血清アルブミン	生 食	4.2 ± 0.2	3.8 ± 0.15	3.4 ± 0.2	3.1 ± 0.3	3.3 ± 0.3	0.5 ± 0.4
	PG-E ₁	4.2 ± 0.3	3.9 ± 0.2	3.4 ± 0.1	3.1 ± 0.3	3.2 ± 0.4	0.8 ± 0.2
	G-I	4.0 ± 0.1	3.8 ± 0.1	3.5 ± 0.2	3.5 ± 0.2	3.5 ± 0.4	0.0 ± 0.03
	GI+PG-E ₁	4.1 ± 0.4	4.0 ± 0.4	3.5 ± 0.2	3.2 ± 0.4	3.3 ± 0.3	0.5 ± 0.4

a: D-ガラクトサミンは肝切24時間前に 1000mg/kg を腹腔内投与した。

b: Mean ± SD (n=4~6)

c: 肝切の前後40分間、尾静脈より持続注入した。

D-Gal 2,000mg/kg 投与後、24時間目に68%肝部分切除を施行し、各種薬剤の生存率に及ぼす効果を肝切除後14日目の時点にて比較検討した。

(8) 統計学的処理

結果は Mean ± SD で表した。有意差検定は、Student t test を用い、p < 0.05 をもって有意とした。

結 果

(1) 一般血清肝機能値

表1に示すごとく、D-Gal 1,000mg/kg 投与によりS-GOT, S-GPTともに上昇し、肝切除後再生が最大となる²¹⁾D-Gal 投与24時間後に肝切除を施行した。S-GOT, S-GPTともに肝切24時間後には著増を示すが、各群ともに、3日目までにはほぼ前値に復し、有意の差は認めえなかったが、S-GPTにおいて肝切後24時間で、PG-E₁群, PG-E₁+G-I群が、低値を示す傾向にあった。

血清アルブミン値は、D-Gal 投与により軽度低下傾向を示し、肝切によりさらに3日目まで低下し、その後、徐々に、回復傾向を示し7日目ではほぼ前値に復したが、各群間に、有意の差は認めなかった。血清総ビリルビン値は、D-Gal 投与で、同様に軽度上昇を示すものの、肝切後の推移は、各群間で一定の変化を示さなかった。

(2) 再生肝重量

図2に示すごとく、肝切除後、再生肝は、7日目に約3倍、14日目には約4倍と増加を示したが、各群間に有意の差は認めえなかった。

(3) DNA合成能に対する影響

図2 D-ガラクトサミン(1,000mg/kg)障害肝の68%肝部分切除後の再生肝重量

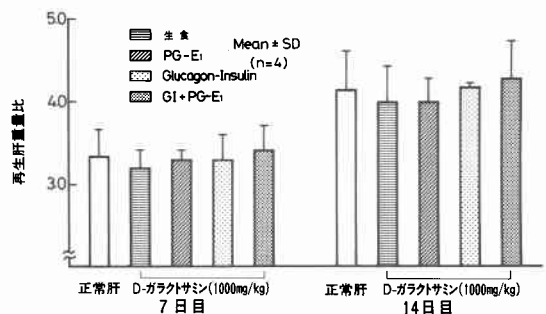


図3 68%肝部分切除後のDNA合成能

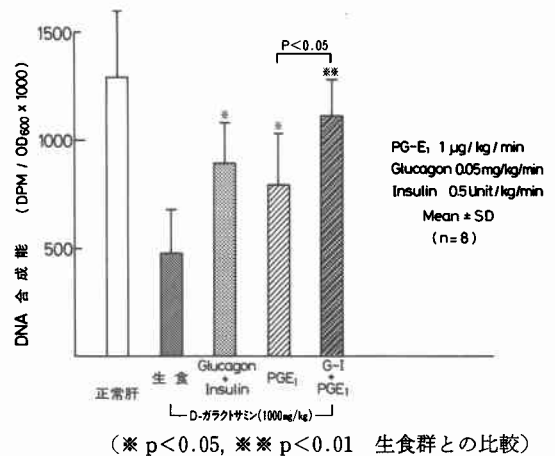


図3に示すごとく、D-Gal 1,000mg/kg 投与によりDNA合成能は、対照群(1,290 ± 310)に比べて、(480 ±

図4 インドメタシン投与ラットの68%肝部分切除後のDNA合成能

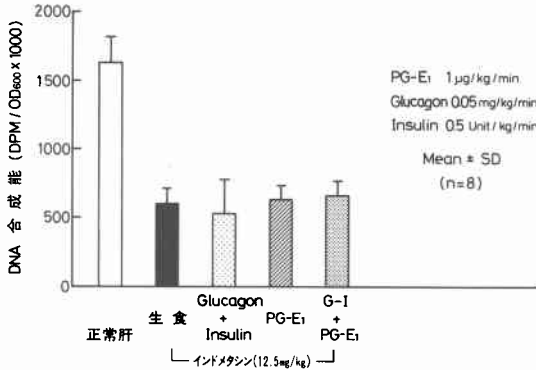
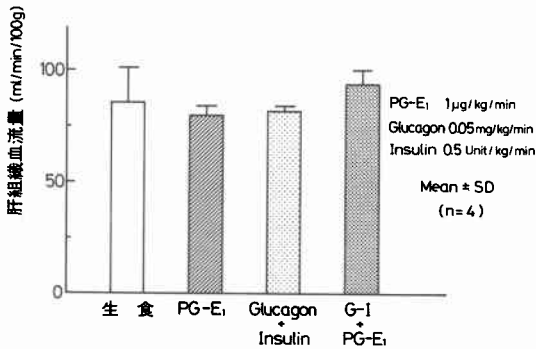


図5 肝組織血流量 (水素ガスクリアランス法)



200)と37%の著明な抑制を示した ($p < 0.01$). これに対して、PG-E₁群は生食群(480±200)に比べて(792±240) 1.65倍 ($p < 0.05$), G-I群は(897±182) 1.87倍 ($p < 0.05$), PG-E₁+G-I併用群は(1,103±177) 2.30倍 ($p < 0.01$)と有意に促進され、特に併用群においてその効果は、顕著であった。

(4) インドメタシン投与の影響

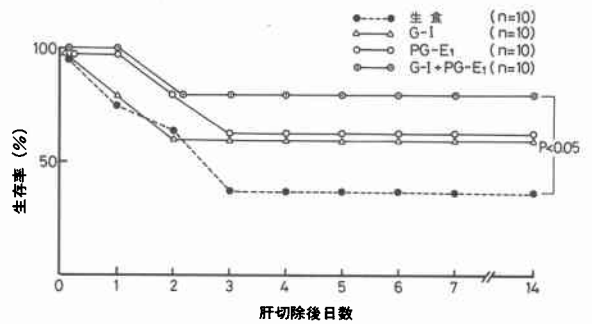
IDM投与のDNA合成能に及ぼす影響をみてみると、IDM投与によりDNA合成能は、正常肝(1,630±357)に比べて36%(600±116)と著明に抑制され ($p < 0.01$) これに対してPG-E₁(633±108), G-I(533±250), およびPG-E₁+G-I(667±108)の投与を行っても、DNA合成能は全く回復をみなかった(図4)。

(5) 肝組織血流量の測定

H₂ Has Clearance法で測定した肝組織血流量への影響を図5に示すが、本実験で用いたPG-E₁, G-Iの投与量においては肝組織血流への明らかな影響、特に血流増加作用は、認めえなかった。

(6) 生存率

図6 D-ガラクトサミン(2,000mg/kg)投与の68%肝部分切除後の生存率



D-Gal 2,000mg/kg投与障害肝の肝切除後生存率をみると、生食群の30%に比べてG-I群、PG-E₁群おのおの60%と上昇を認め、PG-E₁+G-I群においては、80%と有意の改善 ($p < 0.05$)を認めえた(図6)。

考察

近年、肝切除の普及に伴い、障害肝(特に肝硬変合併肝癌など)の術後肝不全の発生は重大な問題となっている。しかるにそのような場合の肝切除に際しての肝細胞保護作用および切除後再生促進効果を来す手段の開発は非常に重要であり、1973年 Robertら²⁸⁾が、胃粘膜に対するPGの細胞保護効果(cytoprotection)を提唱以来、この作用が、消化管粘膜のみならず肝、腎、膵などの実質臓器に対しても認めうるとの報告が相次いでおり^{14)~16)}、われわれもすでに、種々のモデルにおいて、PGの細胞保護効果を報告してきた^{17)~19)}。また、肝再生促進効果という点からは、向肝性因子(Hepatotropic Factor)という概念が、発表²⁹⁾されて以来、肝再生と、ホルモンとの関係について数多くの研究がなされ、その中でも特に、Insulin, Glucagon, EGF, Parathyroid Hormone, Iodothyronine, Glucocorticoidがあげられている³⁰⁾。これらのホルモンと、再生との関係のうちで、特にBucherら⁹⁾は、グルカゴンとインスリンの共役効果を発表し、また沖田ら¹⁰⁾は、劇症肝炎の治療法としてのG-I療法を発表し、さらに、これが、障害肝の肝切除後の再生にも促進的に作用しうることを示した。しかるに現在までのところ、G-I療法に関しては、その作用機序あるいは、その投与比、投与量についての結論はでていないのが現状であり今後さらに、詳細な検討が必要であることは言うまでもないが、少なくとも、各種肝傷害に対して、その後の再生に促進的に作用するのは確かと思われる。

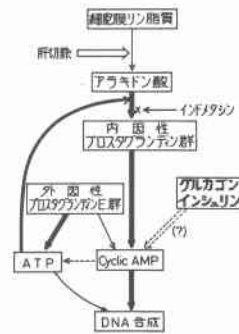
今回、われわれは、肝細胞保護効果を持つPGと肝再

生促進効果を持つ G-I 療法の作用機序が異なるとの考えの基に、併用した際に、障害肝の切除後再生において共役的效果を示しうる可能性につき検討を加えた。

本実験では、D-Gal 障害肝の肝切除後再生に及ぼす G-I および PG の効果を DNA 合成能、再生肝重量、血清肝機能値および生存率について検討した。DNA 合成能では、PG、G-I おおのこの単独投与でも効果を認めるが、両者の併用によりさらに強い促進効果が認められた。また、生存率の面においても両者の併用において、改善を認めえた。つまり、肝切除後再生において、これら PG と G-I は、共役的效果を示し、さらに、それは作用点および、作用機序を異にしていることが、強く示唆された。しかるに、この共役的效果の作用機序に関する報告は少なく、服部ら³¹⁾の報告をみるのみであり、今後、さらに、in vivo, in vitro ともにより詳細な検討を要する問題であろうと思われるが、結局は、門脈血中のグルカゴンとインスリンが、肝再生過程において種々の臓器と Homeostasis を保ちつつ、糖代謝、蛋白代謝などを介して Hepatotropic Factor としての役目を果たすものと思われる。また、われわれは、PG の作用機序に関しては、肝組織内 ATP レベルの亢進が、肝切除後の内因性 PG 合成を促進し、間接的に、DNA 合成能を促進する経路を想定し、PG が、肝切除後の非常に早期に作用しうる可能性をすでに報告している¹⁹⁾。Takatsuki ら³²⁾は、G-I の作用点につき、肝切除後の ODC 活性の出現するより前の、つまり肝切除後 2～3 時間より作用しうることを報告しており、さらに、その前段階として、別の因子の必要性も述べている。これらのことより、肝切除後、まず PG 投与により上昇した肝組織内 ATP が、作用し、内因性 GP 合成を促進し、次に G-I が作用して、ODC 活性上昇へと続く経路が推定された (図 7)。

このように G-I の作用機序に関しては、まだ未解決の部分が多く含まれるが、われわれの注目しているのは、肝細胞保護効果を有する PG と、肝再生促進効果を有する G-I とが、障害肝における肝切除という侵襲および切除後再生において、その併用により、肝再生促進効果を増強したという点である。今後は、さらに、PG と G-I の投与経路、投与量についても、より詳細な検討が必要と思われるが、今回、われわれが示した PG と G-I の併用が、臨床の肝硬変症例における肝切除時の肝細胞保護および再生促進においても、十分有効な手段となりうる有用なものである可能性を示したものと考えられた。

図 7 再生肝における DNA 合成経路の想定図



結 語

D-ガラクトサミン障害肝ラットにおいて、68%肝切除後の再生肝に与える PG-E₁+G-I 併用投与効果につき検討を加え、以下の結果を得た。

- 1) S-GOT, S-GPT, 再生肝重量および肝組織血流量には変化を認めなかった。
- 2) 再生肝 DNA 合成能は、単独投与に比べて PG-E₁+G-I 併用投与に、より強い促進効果を認めた。
- 3) 生存率も PG-E₁+G-I 併用により改善を認めた。以上より PG-E₁+G-I の併用投与は、おのこの単独投与に比べて、障害肝の肝切除後肝再生を、より促進しうることを示唆された。

文 献

- 1) Rous P, Larimore LD: Relation of the portal blood to liver maintenance. A demonstration of liver atrophy conditional on compensation. J Exp Med 31: 609-632, 1920
- 2) Starzl TE, Francavilla A, Halgrimson CG et al: Origin, hormonal nature, and action of hepatotropic substances in portal venous blood. Surg Gynecol Obstet 137: 179-199, 1973
- 3) Starzl TE, Porter KA, Putnam CW: Intraportal insulin protects from the liver injury of portocaval shunt in dogs. Lancet ii: 1241-1242, 1975
- 4) Starzl TE, Porter KA, Kashiwagi N et al: Effect of diabetes mellitus on portal blood hepatotropic factors in dogs. Surg Gynecol Obstet 140: 549-562, 1975
- 5) Starzl TE, Watanabe K, Porter UA et al: Effects of insulin, glucagon and insulin/glucagon. Infusions on liver morphology and cell division after complete portocaval shunt in dogs. Lancet II: 821-825, 1976
- 6) Bucher NLR, Swaffield MN: Regulation of hepatic regeneration in rats by synergistic

- action of insulin and glucagon. Proc Natl Acad Sci USA 72 : 1157—1160, 1975
- 7) Bucher NLR, Swaffield MN: Synergistic action of glucagon and insulin in regulation of hepatic regeneration. *Advances in Enzyme Regulation* vol New York, Pergamon Press, 1975, p281—293
 - 8) Whittemore AD, Kasuya H, Voorhees AB Jr et al: Hepatic regeneration in the absence of portal viscera. *Surgery* 77 : 419—426, 1975
 - 9) Short J, Brown RF, Husakoua A et al: Induction of DNA synthesis in the liver of the intact animal. *J Biol Chem* 247 : 1757—1766, 1972
 - 10) 沖田 極, 野田健一, 福本陽平ほか: 肝疾患治療薬の作用に関する基礎的研究(2). 重症肝炎の治療を目的とした glucagon-insulin 療法の基礎的研究. *肝臓* 19 : 848—853, 1978
 - 11) 沖田 極, 相部 剛, 賀屋 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
 - 12) Okita K, Matsuda S, Hata k et al: Clinical use of glucagon and insulin in therapy of fulminant hepatic failure. *Gastroenterol Jpn* 14 : 453—457, 1979
 - 13) 河野信博, 菅原克彦, 長尾 桓ほか: “肝再生の諸問題” 肝再生の調節—体液性因子—, 肝・胆・膵 2 : 263—270, 1981
 - 14) Stachura J, Tarnawski A, Ivey KJ et al: Prostaglandin protection of carbon-tetrachloride-induced liver cell necrosis in the rat. *Gastroenterology* 91 : 211—217, 1981
 - 15) Ruwart M, Rush BD, Friedle NM et al: Protective effects of 16,16-dimethyl PG-E₂ on the liver and kidney. *Prostaglandins* 21(Suppl): 97—102, 1981
 - 16) Manabe T, Steer ML: Protective effects of PG-E₂ on diet-induced acute pancreatitis in mice. *Gastroenterology* 78 : 777—781, 1980
 - 17) Miyazaki M, Makowka L, Falk RE et al: Protection of thermo-chemotherapeutic-induced lethal acute hepatic necrosis in the rat by 16,16-dimethyl prostaglandin E₂. *J Surg Res* 34 : 415—426, 1983
 - 18) 宮崎 勝, 藤本 茂, 志村賢範ほか: 障害肝の肝切除におけるプロスタグランジン E₁ の効果に関する基礎的検討. *日消外会誌* 17 : 1551—1556, 1984
 - 19) 志村賢範, 宮崎 勝, 越川尚男ほか: 障害肝の肝切除時における Prostaglandin E₁ 投与の意義に関する基礎的検討. *日外会誌* 12 : 1618—1624, 1985
 - 20) 沖田 極, 野田健一, 近藤信夫ほか: 肝疾患治療薬の作用に関する基礎的研究(1) Glycyrrhizin の D-Galactosamine 肝障害に対する作用. *肝臓* 16 : 620—628, 1975
 - 21) 宮崎 勝, 藤本 茂, 藤田摂子ほか: Cyclic Nucleotides (cyclic-AMP & GMP) の障害肝切除後の肝再生における意義. *日消外会誌* 17 : 2163—2168, 1984
 - 22) Higgins GM, Anderson RM: Experimental pathology of the liver. *Arch Pathol* 12 : 186—202, 1931
 - 23) Fukui N, Fujita A, Miura Y: Induction of tyrosine aminotransferase and ornithine decarboxylase in isolated perfused regenerating rat liver. *J Biochem* 75 : 867—873, 1974
 - 24) Verly WG: The hepatic chalone. *Natl Cancer Inst monogr* 38 : 175—184, 1973
 - 25) Miura Y, Fukui N: Prostaglandins as possible triggers for liver regeneration after partial hepatectomy. *A Rev Cell Mol Biol* 25 : 179—184, 1979
 - 26) Aukland K, Bower BF, Berliner RW: Measurement of local blood flow with hydrogen gas. *Circ Res* 14 : 164—187, 1964
 - 27) Kety SS: Theory and applications of the exchange of inert gas at the lungs and tissues. *Pharmacol Rev* 3 : 1—41, 1951
 - 28) Robert A, Nezamis A, Lancaster C et al: Cytoprotection of prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, hCl, NaOH, Hypertonic NaCl and thermal injury. *Gastroenterology* 77 : 433—443, 1979
 - 29) Marchioro TL, Porter KA, Brown BI et al: The specific influence of nonhepatic splanchnic venous blood flow on the liver. *Surg Forum* 16 : 280—282, 1965
 - 30) Leffert HL, Koch KS, Moran T et al: Hormonal control of rat liver regeneration. *Gastroenterology* 76 : 1470—1482, 1979
 - 31) 加登康洋, 田中延善, 服部 信: “消化器疾患とPG” プロスタグランジンと肝. *最新医* 38 : 2134—2138, 1983
 - 32) Takatsuki K, Fujiwara K, Hayashi S et al: Acceleration of DNA synthesis in post-hepatectomized regenerating liver of normal rat by insulin and glucagon. *Life Sci* 29 : 2609—2615, 1981