

広範肝切除後のブドウ糖とインスリンの投与に関する実験的研究

岡山大学第1外科(指導:折田薫三教授)

難波 康男

ADMINISTRATION OF GLUCOSE AND INSULIN AFTER MAJOR HEPATIC RESECTION: AN EXPERIMENTAL STUDY

Yasuo NANBA

First Department of Surgery, Okayama University Medical School
(Director: Prof. Kunzo Orita)

70%肝切除犬を作成し、肝切除後6時間、2日、4日、1週、2週で、門脈内糖負荷を行い、肝と末梢組織におけるインスリンのとりこみと糖の出入りを糖負荷前と糖負荷時で検討し、以下の成績を得た。1) 肝のインスリン摂取率は、肝切除後2日間で低下し、4日以後上昇した。門脈内糖負荷による影響をみると、肝切除後2日においてのみ上昇がみられた。2) 肝切除前後において、糖は肝で一定量放出されていた。門脈内糖負荷時には、肝切除後2日間は放出のままで、4日以後は肝切除前と同じくとりこみを示した。以上より、肝にとって、インスリン投与は肝切除後2日では有用であり、糖過剰投与は肝切除後2日間は無意味ではないかと考えられた。

索引用語: 広範肝切除, 門脈内糖負荷, 肝インスリンとりこみ, 肝糖放出, ブドウ糖利用

緒言

肝切除の術後管理は、近年ある程度確立されてきた¹⁾²⁾。輸液管理では、ブドウ糖の投与とともに肝再生を促進させる目的で、インスリンを積極的に投与するようになった³⁾。肝再生に対する膵ホルモンの有効性に関しては数多くの報告がなされているが^{4)~8)}、インスリンまたはグルカゴンの単独投与が有効なのか、それとも両ホルモンの同時投与が有効なのか、しかもどの量が、どの比率がもっとも再生促進効果を示すのかは明らかでない。逆に、肝切除後早期のインスリン投与はむしろ控えるべきであるとの報告もみられる⁹⁾。ブドウ糖についても、肝切除後には積極的に投与することが従来よりすすめられてきたが^{10)~12)}、最近では低血糖を防ぐ程度の投与で十分ではないかとの報告もある⁹⁾。このように肝切除後のブドウ糖とインスリンの投与量と投与時期については決定的なものはない。そこで70%肝切除犬を作成し¹³⁾、肝と末梢組織におけるインスリンのとりこみと糖の出入りを経時的に観察すると同時に、門脈内糖負荷の影響をみることに、

肝切除後のブドウ糖とインスリンの投与について検討を加えた。

対象および方法

10~16kgの雑種成犬25頭に、24時間絶食後ネブタール0.5ml/kgで静脈麻酔を行い、肝臓の左上・下葉と中葉を切除し、70%肝切除犬を作成した¹³⁾。肝切除後6時間、2日、4日、1週、2週において各5頭ずつ下大静脈、腹部大動脈、肝静脈、門脈へカニューレションを行った後、腸間膜静脈より糖負荷を施行した(図1)。糖負荷は10%ブドウ糖液1g/kgを1時間で持続注入した。採血は負荷前30分、直前、負荷開始後30分、45分、60分にそれぞれ上記4カ所より行い、血糖値とimmunoreactive insulin(以下IRI値)を測定した。血糖値は酵素法、IRI値は固相法を使用した。無処置犬5頭についても同様の実験を行い、対照群とした。

血糖値、IRI値を検討するにあたり、門脈内糖負荷前の値は、負荷前30分と直前の平均値を、糖負荷時の値は、負荷開始後30分、45分、60分の平均値を用いた。

肝におけるインスリンのとりこみについては、(肝流入インスリン)-(肝流出インスリン)/(肝流入インスリン)×100%を算出して、肝のインスリン摂取率(以下EI)を求めた(表1)。なお門脈、肝動脈血流比(Fp/

<1987年1月14日受理>別刷請求先: 難波 康男
〒723 三原市皆実町1427-1 医療法人里仁会興生
総合病院外科

図1 カキュレーションの部位

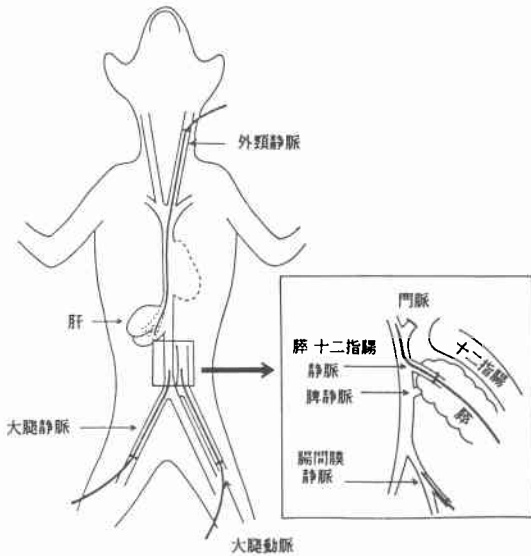


表1 肝のインスリン摂取率 (E_i) の算出方法

$$E_i = \frac{(F_p \times I_p + F_{ha} \times I_{ha}) - (F_p + F_{ha}) \times I_{hv}}{F_p \times I_p + F_{ha} \times I_{ha}}$$

$$= \frac{\left(\frac{F_p}{F_{ha}} \times I_p + I_{ha}\right) - \left(\frac{F_p}{F_{ha}} + 1\right) \times I_{hv}}{\frac{F_p}{F_{ha}} \times I_p + I_{ha}}$$

- F_p (門脈血流量)
- F_{ha} (肝動脈血流量)
- I_p (門脈血中 IRI 値)
- I_{ha} (肝動脈血中 IRI 値 = 腹部大動脈血中 IRI 値)
- I_{hv} (肝静脈血中 IRI 値)

F_{ha}) は、柿木ら (1970, 1971年)¹⁴⁾¹⁵⁾の報告にもとづき、対照群3.3, 肝切除後6時間2.6, 2日2.5, 4日2.7, 1週3.1, 2週3.1とした。肝動脈血中 IRI 値は腹部大動脈血中 IRI 値を用いた。

肝における糖の放出についても、同様の方法で (肝流出糖) - (肝流入糖) / (肝流入糖) × 100% を算出して、肝の糖放出率 (以下 O_G) を求めた (表2)。肝動脈血中血糖値は腹部大動脈血中血糖値を用いた。

成 績

1) 下大静脈血の血糖値と IRI 値

糖負荷前の下大静脈血の血糖値は、対照群と肝切除群で有意差はみられなかったが、肝切除後6時間でわずかに低下していた。糖負荷時の下大静脈血の血糖値

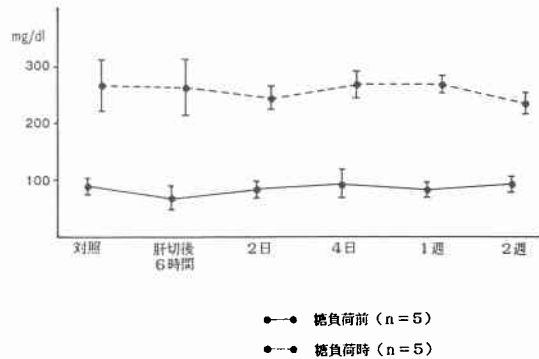
表2 肝の糖放出率 (O_G) の算出方法

$$O_G = \frac{(F_p + F_{ha}) \times Ghv - (F_p \times G_p + F_{ha} \times G_{ha})}{F_p \times G_p + F_{ha} \times G_{ha}}$$

$$= \frac{\left(\frac{F_p}{F_{ha}} + 1\right) \times Ghv - \left(\frac{F_p}{F_{ha}} \times G_p + G_{ha}\right)}{\frac{F_p}{F_{ha}} \times G_p + G_{ha}}$$

- F_p (門脈血流量)
- F_{ha} (肝動脈血流量)
- G_p (門脈血中血糖値)
- G_{ha} (肝動脈血中血糖値 = 腹部大動脈血中血糖値)
- G_{hv} (肝静脈血中血糖値)

図2 糖負荷前と糖負荷時の下大静脈血の血糖値



は、対照群と肝切除群で変化はみられなかった (図2)。

糖負荷前の下大静脈血の IRI 値は、対照群と肝切除群で変化はみられなかった。糖負荷時の下大静脈血の IRI 値は、対照群に比し、肝切除後2日, 4日, 2週で高く、特に4日と2週では有意に高値を示した (図3)。

下大静脈血においては、門脈内糖負荷による血糖値の上昇の程度は対照群と肝切除群で変化しなかったにもかかわらず、IRI 値の上昇の程度は対照群と肝切除群でかなり異なっていた。

2) 門脈, 肝動脈, 肝静脈血の IRI 値と肝のインスリン摂取率 (E_i)

(1) 糖負荷前

糖負荷前の門脈血の IRI 値は、対照群では 48.9 ± 26.0 μU/ml (M ± SD) であったが、肝切除後6時間と2日でそれぞれ 14.3 ± 3.0 μU/ml, 16.8 ± 11.6 μU/ml と有意に低下していた。しかし4日以後は、対照群との差はみられなかった。肝動脈血と肝静脈血の IRI 値も、肝切除後6時間と2日でわずかに低下を示したが、

図3 糖負荷前と糖負荷時の下大静脈血の IRI 値

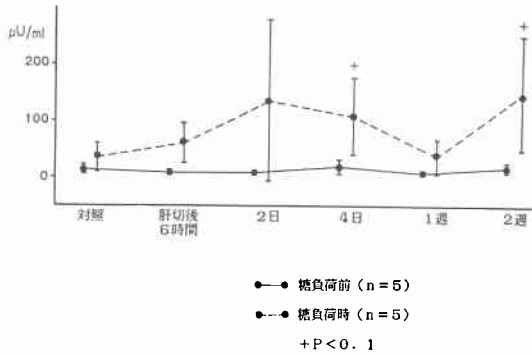


図5 糖負荷前の EI

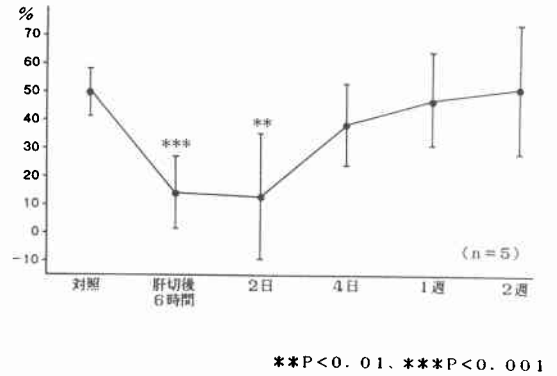


図4 糖負荷前の門脈, 肝動脈, 肝静脈血の IRI 値

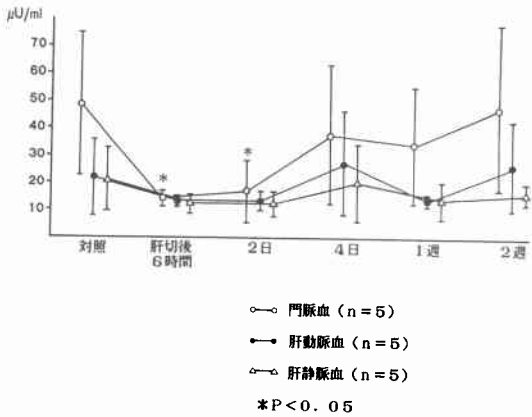
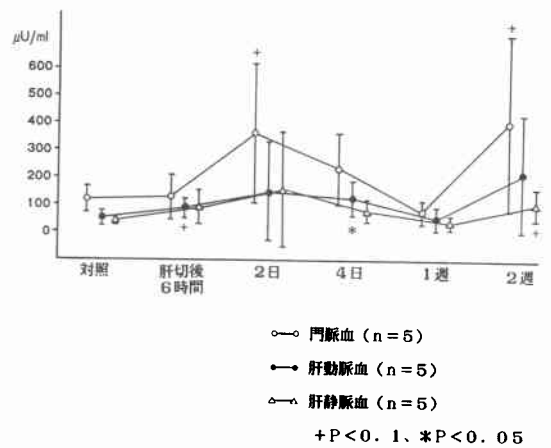


図6 糖負荷時の門脈, 肝動脈, 肝静脈血の IRI 値



有意差はみられなかった (図4)。

糖負荷前の EI は、対照群で $50.2 \pm 8.5\%$ 、肝切除後 6 時間で $14.2 \pm 13.1\%$ 、2 日で $13.0 \pm 22.3\%$ 、4 日で $38.6 \pm 14.4\%$ 、1 週で $47.4 \pm 16.4\%$ 、2 週で $51.6 \pm 22.2\%$ となり、肝切除後 6 時間と 2 日では有意に低下がみられた (図5)。

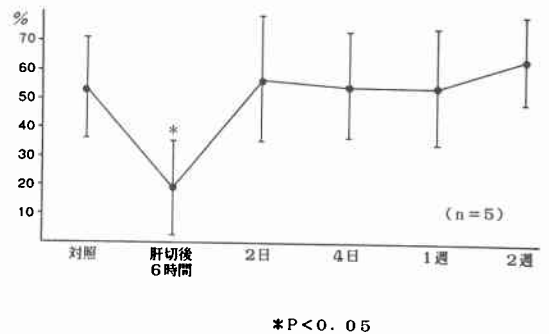
肝切除後 6 時間と 2 日では、肝流入インスリン (門脈血 IRI 値と肝動脈血 IRI 値) が減少するとともに、EI も低下がみられた。

(2) 糖負荷時

糖負荷時の門脈血の IRI 値は、対照群では $121.6 \pm 50.5 \mu\text{U/ml}$ であったが、肝切除後 2 日と 2 週でそれぞれ $364.4 \pm 255.2 \mu\text{U/ml}$ 、 $405.5 \pm 319.5 \mu\text{U/ml}$ と有意に高値を示した。肝動脈血では肝切除後 6 時間と 4 日で、肝静脈血では肝切除後 2 週で有意に高値を示した (図6)。

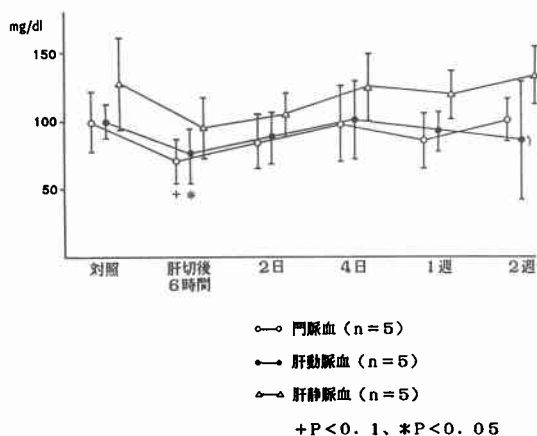
糖負荷時の EI は、対照群で $53.6 \pm 17.5\%$ 、肝切除後

図7 糖負荷時の EI



6 時間で $18.6 \pm 16.7\%$ 、2 日で $57.0 \pm 21.6\%$ 、4 日で $54.4 \pm 18.6\%$ 、1 週で $54.0 \pm 19.9\%$ 、2 週で $63.8 \pm 15.2\%$ となり、肝切除後 6 時間で有意に低下がみられた (図7)。

図8 糖負荷前の門脈, 肝動脈, 肝静脈血の血糖値



肝切除後6時間では、肝流入インスリンは軽度増加し、Eiは低下していた。これに対し肝切除後2日では、肝流入インスリンは増加し、Eiは対照群と変わらなかった。

(3) 肝流入インスリンとEiの門脈内糖負荷による変化

対照群では糖負荷により、肝流入インスリンは増加したが、Eiはほとんど変化しなかった。肝切除後6時間では糖負荷により、肝流入インスリンは著明に増加したが、Eiは低下したままでほとんど変化しなかった。すなわち肝切除後6時間では、肝にとってインスリンの増加は無意味ではないかと考えられた。これに対し、肝切除後2日では糖負荷により、肝流入インスリンは著明に増加するとともに、低下していたEiは増加し、対照群と同程度になった。すなわち肝切除後2日では、肝にとってインスリンの増加は有用であると考えられた。肝切除後4日以後では糖負荷により、肝流入インスリンは増加したが、Eiは対照群と同程度のままでほとんど変化はみられなかった。

3) 門脈, 肝動脈, 肝静脈血の血糖値と肝の糖放出率(OG)

(1) 糖負荷前

糖負荷前の門脈血の血糖値は、対照群では99.0±22.3mg/dlであったが、肝切除後6時間で70.8±16.1mg/dlと有意に低下していた。しかし2日以後は、対照群との差はみられなかった。肝動脈血と肝静脈血の血糖値も、肝切除後6時間で低下したが、肝静脈血では有意差はみられなかった(図8)。

糖負荷前のOGは、対照群で28.4±22.0%、肝切除後

図9 糖負荷前のOG

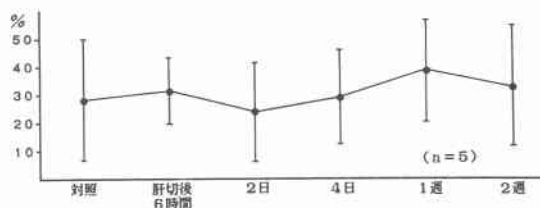
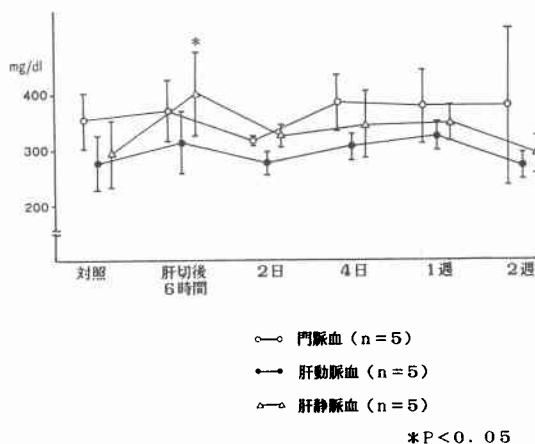


図10 糖負荷時の門脈, 肝動脈, 肝静脈血の血糖値



6時間で31.4±11.7%、2日で23.8±17.7%、4日で29.2±16.8%、1週で38.4±18.4%、2週で32.8±21.3%となり、有意差はみられなかった(図9)。

肝切除後6時間では、肝流入糖(門脈血中血糖値と肝動脈血中血糖値)は減少したが、OGは変化しなかった。

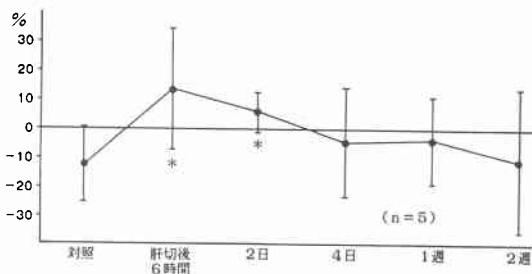
(2) 糖負荷時

糖負荷時の門脈血の血糖値は、対照群では357.4±53.2mg/dlで、肝切除後に変化はみられなかった。肝動脈血の血糖値も肝切除後に変化はみられなかったが、肝静脈血では肝切除後6時間で有意に高くなった(図10)。

糖負荷時のOGは対照群で-12.6±12.9%、肝切除後6時間で13.6±21.2%、2日で6.0±7.0%、4日で-4.4±19.0%、1週で-3.6±15.0%、2週で-11.2±24.8%となり、対照群の負に対し、肝切除後6時間と2日で正を示し、有意の差がみられた。肝切除後4日以後は再び負を示し、対照群との差はみられなかった(図11)。

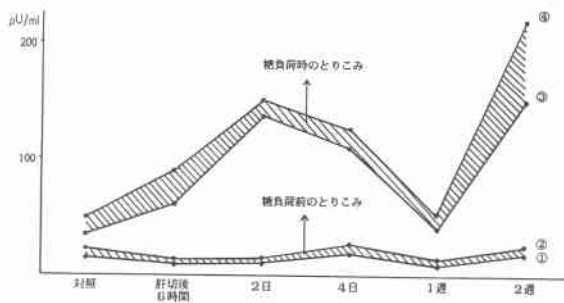
肝切除後6時間と2日で、肝流入糖は変化しなかったが、OGは対照群で負すなわち糖摂取を示したのに

図11 糖負荷時のOG



*P < 0.05

図12 末梢組織におけるインスリンのとりこみ



- ①糖負荷前における下大静脈血中IRI値の平均値 (n=5)
- ②糖負荷前における腹部大動脈血中IRI値の平均値 (n=5)
- ③糖負荷時における下大静脈血中IRI値の平均値 (n=5)
- ④糖負荷時における腹部大動脈血中IRI値の平均値 (n=5)

対し、正すなわち糖放出を示した。

(3) 肝流入糖とOGの門脈内糖負荷による変化

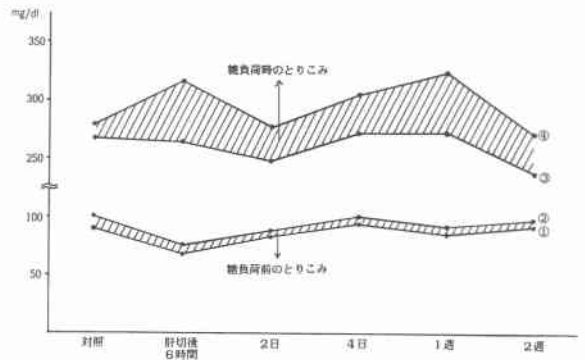
門脈内糖負荷により、当然ではあるが肝流入糖は対照群と肝切除群で同程度の上昇を示した。しかしOGに関しては、対照群で糖負荷により正から負に変化したのに対し、肝切除術後6時間と2日では糖負荷しても正のままであった。すなわち肝切除術後6時間と2日では、肝流入糖が増加しても肝にはほとんどとりこまれていないと考えられた。肝切除後4日以後では、対照群と同様に、OGは糖負荷により正から負に変化した。

4) 末梢組織におけるインスリンと糖のとりこみ

(1) インスリン

図12の斜線部は、腹部大動脈血中IRI値と下大静脈血中IRI値の差で、末梢組織におけるインスリンのとりこみを示すと考えられる。糖負荷前と糖負荷時に、対照群と肝切除群で差はみられなかった。

図13 末梢組織における糖のとりこみ



- ①糖負荷前における下大静脈血中血糖値の平均値 (n=5)
- ②糖負荷前における腹部大動脈血中血糖値の平均値 (n=5)
- ③糖負荷時における下大静脈血中血糖値の平均値 (n=5)
- ④糖負荷時における腹部大動脈血中血糖値の平均値 (n=5)

(2) 糖

インスリンと同様に、図13の斜線部は、末梢組織における糖のとりこみを示すと考えられる。糖負荷前に、肝切除群と対照群で差はみられなかったが、糖負荷時には、肝切除群で対照群より糖のとりこみが増加していた。

考 察

肝切除術後に肝再生を促進させることは、手術成績を向上させるための重要なポイントである。この肝再生における門脈内因子の有効性については多くの研究がなされている。

Bucher ら⁷⁾は門脈系臓器を全摘出したラットに肝切除を行い、インスリンとグルカゴンを種々の量と比率で投与して肝再生能を検討し、両ホルモンの同時投与の有効性を報告している。また三谷ら¹⁰⁾はラットにソマトスタチンを投与してインスリンとグルカゴンの分泌を抑制して肝切除を行うと、術後24時間目には肝再生能は約10%に低下するが、両ホルモンを補充投与すると約50%まで回復すると報告している。その他肝再生におけるインスリンの有効性を重視する報告¹⁷⁾¹⁸⁾とグルカゴンを重視する報告⁴⁾¹⁹⁾がなされている。一方馬場ら²⁰⁾は肝再生は肝における血流量の増加と比例せず、門脈血が欠けても再生はおくと述べている。Leong ら²¹⁾は肝臓の中葉を前腹壁に自家移植して門脈血を遮断しても、対照と同様の再生が残存肝にも移植肝にもみられたと報告している。このように肝再生における門脈内因子の有効性については種々の報告がみられるが、臨床面では最近肝切除術後ブドウ糖の投

与とともに肝再生を促進させる目的で、インスリンを積極的に投与することが一般的となりつつある。しかし肝切除後早期のブドウ糖とインスリンの積極的な投与は控えるべきではないかとの中谷ら⁹⁾の報告もあり、肝切除術後のブドウ糖とインスリンの投与量と投与時期については決定的なものはない。

肝切除後のインスリン投与の必要性を検討するにあたっては、肝でのインスリンのとりこみは非常に大きな問題となる。正常肝のEIは一般には約50%と報告されているが^{22)~24)}、肝流入インスリンの量によって多少変化する。Kaplanら²⁵⁾は、人においてはブドウ糖の投与によりインスリンの分泌を増加させた時にはEIは減少すると述べ、Erwaldら²⁶⁾は逆に増加すると述べている。正常犬の実験で、Kadenら²²⁾は経十二指腸的糖負荷でEIは徐々に増加すると述べ、Hardingら²³⁾は門脈内インスリン投与によってEIは変化しないと述べている。肝切除後の実験では、Caruanaら²⁷⁾²⁸⁾は70%肝切除犬で、術直後から3時間には肝の単位重量あたりの単位時間における糖とインスリンとグルカゴンのとりこみは有意に亢進したと報告している。小林ら²⁹⁾は40%肝切除犬で、術後2週~3カ月のインスリンの末梢血・門脈血比を調べ、2週後のみで低下、すなわち肝でのインスリンのとりこみ亢進がみられたと報告している。

本実験では肝でのインスリンのとりこみを正確に知るため、門脈、肝動脈、肝静脈血のIRI値を測定した。肝静脈血についてはカニューレシヨンの方法によりIRI値がかなりのばらつきを示し、予備実験をくり返した。当初Caruanaら²⁷⁾と同じく、先端から1.5~2.5cmで30°~60°に屈曲させた種々のカテーテルを作成し、大腿静脈より挿入し肝静脈にひっかけたが、呼吸性移動などでぬけやすくIRI値が一定しなかった。そこで先端から3cmで140°に屈曲させたカテーテルを作成し、頸静脈より挿入し肝静脈内へ2cm入れて留置したところ、一定の値が得られるようになった。これまでの諸家の報告^{22)~28)}で、正常肝のEIでも多少差がみられたのは、このような理由からとも考えられる。

今回の成績では対照群のEIは50%であった。肝切除後6時間では肝流入インスリンが低下するとともに、EIも14%と低下していた。門脈内糖負荷時には、肝流入インスリンは著明に増加したが、EIは19%と低下したままであった。この時期には、肝にとってインスリン投与は無意味ではないかと考えられた。肝切除後2日では肝流入インスリンが低下するとともに、EIも

13%と低下していた。門脈内糖負荷時には、肝流入インスリンが著明に増加するとともに、EIは57%と増加し、対照群よりむしろ高値を示した。この時期には、肝にとってインスリン投与は有用と考えられた。肝切除後4日以後では、EIは対照群との有意差はみられず、門脈内糖負荷時にも変化しなかった。

この結果はCaruanaら²⁷⁾²⁸⁾の報告と一見正反対にみえるかもしれない。しかし本実験は残存肝全体の機能として肝のインスリン摂取率をみているのに対し、Caruanaらは残存肝の単位重量あたりの単位時間におけるインスリンのとりこみをみているため、その内容は全く異なってくる。ここで今回の結果を、肝の単位重量あたりの単位時間におけるインスリンのとりこみ(以下EIとする)で検討し直してみる。柿木¹⁴⁾は肝100gあたりの肝流入血流量は肝切除後6時間では対照群の約2.3倍、2日では約2.0倍になると報告している。EIにこの肝流入量の倍率をかけるとEIの比較ができる。今回の実験結果のEIは対照群を1とすると、肝切除後6時間は0.28、2日は0.26で、それぞれを2.3倍、2.0倍にすると、0.64、0.52となり、これがEIの対照群との比率を示している。同様にして門脈内糖負荷では、EIの対照群との比率は肝切除後6時間と2日でそれぞれ0.87、2.28、となり、肝切除後6時間でのインスリン投与は無意味で、2日では有用ではないかとの結論はかわらない。しかし肝切除後のインスリン投与を論ずるならば、著者らのように残存肝全体の機能すなわちEIで検討するほうが適していると考えられる。ただし肝再生について論ずるならば、EIのほうが適しているかもしれない。

末梢組織におけるインスリンのとりこみについては、肝切除後も門脈内糖負荷時にも全く変化はみられなかった。

糖に関しては、肝切除後低血糖に備えてブドウ糖を投与する必要があることは以前より知られていた^{10)~12)}。ブドウ糖を投与するにあたってはやはり肝での糖の出入りがどうなっているのか興味深い。正常肝では糖は放出の状態にあるが、糖を負荷した場合にはOGは低下する。これについてKadenら²²⁾は経十二指腸的に、Saccaら³⁰⁾は経静脈的に糖負荷を行い報告している。また前述したように、Caruanaらは広範肝切除後早期には肝での糖のとりこみは有意に亢進したと報告している。本実験では対照群のOGは28%で、肝切除後に変化はみられなかった。しかし門脈内糖負荷では、対照群が-13%と糖摂取を示したのに対し、肝切

除後6時間と2日ではそれぞれ14%、6%と低下はしているものの糖放出のままであった。肝切除後早期には、肝流入糖が増加しても肝にはとりこまれていない、すなわち肝での糖とりこみ能低下がみられ、この時期にはブドウ糖の過剰投与は控えるべきではないかと考えられた。肝切除後4日以後では、門脈内糖負荷時のOGに対照群との有意差はみられなかった。Idaら³¹⁾はラットと家兎で広範肝切除を行い、術後経時的に経口糖負荷を行ったところ、1日と2日で著明な糖尿病型を示し、1週以後は徐々に回復、6週で正常になったと報告している。またIrieら³²⁾は人でも同様の結果で、広範肝切除後早期には耐糖能が低下していたと述べている。これらの報告は著者の成績と一致している。

末梢組織における糖のとりこみについては、肝切除後に変化はみられなかったものの、門脈内糖負荷時には肝切除群で対照群より増加していた。すなわち肝切除後には末梢組織では糖負荷による糖利用亢進がみられた。

中谷ら⁹⁾は70%肝切除家兎において、残存肝細胞のエネルギーレベルと残存肝で利用され得るエネルギー基質の関係について検討し、次のように報告している。残存肝のenergy chargeが低下する術後早期には、残存肝のミトコンドリアにおけるエネルギー産生は、主として脂肪酸々化によっており、その後energy chargeが回復するにつれて、主として解糖によってエネルギー供給がなされるようになった。このことから広範肝切除後早期の大量のブドウ糖の投与はインスリン分泌を介して、末梢組織よりの脂肪酸の動員を抑制するので、むしろ控えるべきであり、同時にインスリン投与も再考を要する。著者の実験でも広範肝切除後2日間はブドウ糖の過剰投与は控えるべきではないかとの結論を得た。またインスリン投与については、術後6時間目には無意味で、2日目には有用ではないかと考えられた。

結 語

正常犬と70%肝切除犬で門脈内に1g/kgのブドウ糖負荷を行い、肝と末梢組織でのインスリンと糖の出入りを検討し、以下の結果を得た。

1) 肝のインスリン摂取率は、正常犬では50.2%で、肝切除後6時間で14.2%、2日で13.0%と低下したが、4日以後は正常であった。門脈内糖負荷時には正常犬では53.6%で、肝切除後は6時間で18.6%と低下したが、2日では57.0%となり、4日以後は正常であった。このことから、肝にとってインスリンの積極的な投与

は、肝切除後6時間では無意味で、2日では逆に有用ではないかと考えられた。

2) 肝の糖放出率は、正常犬では28.4%で、肝切除後は正常のままであった。門脈内糖負荷時には、正常犬では-12.6%ととりこみを示したが、肝切除後は6時間で13.6%、2日で6.0%と放出を示し、4日以後は正常と同じくとりこみを示した。すなわち肝切除後2日間は、糖負荷時の肝での糖とりこみ能低下がみられ、この時期には肝にとって、ブドウ糖の過剰投与は控えるべきではないかと考えられた。

3) 肝切除後2週間の末梢組織における糖のとりこみは正常犬と同じであったが、門脈内糖負荷時には上昇した。すなわち、肝切除後には末梢組織では、糖負荷による糖利用亢進がみられた。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜った折田薫三教授ならびに三村 久助教授に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) 岡本英三, 山中若樹, 京 明雄: 肝切除後の管理. 消外 2: 1207-1212, 1979
- 2) 水本龍二, 野口 孝: 肝切除後の長期管理. 消外 4: 463-469, 1982
- 3) 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
- 4) Price JB Jr, Takeshige K, Max MH et al: Glucagon as the portal factor modifying hepatic regeneration. Surgery 72: 74-82, 1972
- 5) Starzl TE, Francavilla A, Halgrimson CG et al: The origin, hormonal nature, and action of hepatotrophic substances in portal venous blood. Surg Gynecol Obstet 137: 179-199, 1973
- 6) Whittemore AD, Kasuya M, Voorhees AB Jr et al: Hepatic regeneration in the absence of portal viscera. Surgery 77: 419-426, 1975
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) Mc Dermott WV, ottinger LW: Elective hepatic resection. Am J Surg 112: 376-381, 1966
- 11) Pinkerton JA, Sawyers JL, Foster JH: A study of the postoperative course after hepatic lobectomy. Ann Surg 173: 800-811, 1971
- 12) Ochsner JL, Meyers BE, Ochsner A: Hepatic lobectomy. Am J Surg 121: 273-282, 1971

- 13) 山田淳一：肝広汎切除に関する実験的研究において留意すべき2, 3の基礎的問題I) 肝切除量算出基準の検討。北海道医誌 37: 681—686, 1962
- 14) 柿木千昌：肝切除から再生に至る血行動態の実験的研究。肝臓 11: 205—217, 1970
- 15) 柿木千昌, 津保善次郎, 寺島 肇ほか：肝循環の研究—肝再生と肝動脈・門脈循環の関係—。肝臓 12: 225—227, 1971
- 16) 三谷 進, 菅原克彦：肝再生のホルモン支配—体液性膵肝相関の重要性。医のあゆみ 105: 868—874, 1978
- 17) 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: 282—288, 1974
- 18) Starzl TE, Watanabe K, Porter KA 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
- 19) Short J, Brown RF, Husakova A et al: Induction of DNA synthesis in the liver of the intact animal. *J Biol Chem* 247: 1757—1766, 1972
- 20) 馬場恒男, 石井美枝子：ネズミ再生肝の問題。蛋白質・核酸・酵素 11: 952—962, 1966
- 21) Leong GF, Grisham JW, Hole BV et al: Effect of partial hepatectomy on DNA synthesis and mitosis in heterotopic partial autografts of rat liver. *Cancer Res* 24: 1496—1501, 1964
- 22) Kaden M, Harding P, Field JB: Effect of intraduodenal glucose administration on hepatic extraction of insulin in the anesthetized dog. *J Clin Invest* 52: 2016—2028, 1973
- 23) Harding PE, Bloom G, Field JB: Effect of infusion of insulin into portal vein on hepatic extraction of insulin in anesthetized dogs. *Am J Physiol* 228: 1580—1588, 1975
- 24) Rödmark S, Bloom G, Chou MCY et al: Hepatic extraction of exogenous insulin and glucagon in the dog. *Endocrinology* 102: 806—814, 1978
- 25) Kaplan N, Madison LL: Effects of endogenous insulin secretion on the magnitude of hepatic binding of labelled insulin during a single transhepatic circulation in human subjects. *Clin Res* 7: 248, 1959
- 26) Erwald RR, Nygren HA, Rödmark S et al: Insulin concentration in portal and peripheral venous blood after oral glucose in human pancreatitis. *Acta Med Scand* 194: 103—109, 1973
- 27) Caruana JA, Gage AA: Increased uptake of insulin and glucagon by the liver as a signal for regeneration. *Surg Gynecol Obstet* 150: 390—394, 1980
- 28) Caruana JA, Goldman JK, Camara DS et al: Insulin, glucagon and glucose in the regeneration response of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 153: 726—730, 1981
- 29) 小林 衛, 武藤正樹：肝再生におけるブドウ糖の利用と肝のインスリン取り込みに関する実験的研究。日消外会誌 17: 729—735, 1984
- 30) Sacca L, Vitale D, Cicala M et al: The glucoregulatory response to intravenous glucose infusion in normal man: Roles of insulin and glucose. *Metabolism* 30: 457—462, 1981
- 31) Ida T, Ozawa K, Honjo I: Glucose intolerance after massive liver resection in man and other mammals. *Am J Surg* 129: 523—528, 1975
- 32) Irie R, Kono Y, Aoyama H et al: Glucose intolerance after major hepatic resection: Its mechanism and clinical meanings. *Arch Jpn Chir* 52: 3—16, 1983