

肝切除後肝再生に及ぼす肝動脈血流維持の 意義に関する実験的検討

千葉大学医学部第1外科

寺本 修 宮崎 勝 越川 尚男
宇田川郁夫 奥井 勝二

THE ROLE OF HEPATIC ARTERIAL BLOOD FLOW ON LIVER REGENERATION AFTER PARTIAL HEPATECTOMY

Osamu TERAMOTO, Masaru MIYAZAKI, Hisao KOSHIKAWA,
Ikuro UDAGAWA and Katsuji OKUI

The First Department of Surgery, Chiba University School of Medicine

肝切除後肝再生時の肝動脈血流欠如の影響を基礎的に検討した。68%肝切除群 (HTX 単独群) と肝動脈結紮+68%肝切除群 (HAL+HTX 群) を作製した。残肝組織血流は前値に比べ HTX 単独群では軽度上昇する ($p<0.001$) が HAL+HTX 群では変化をみない。HAL+HTX 群では HTX 単独群に比べ血清 GOT, GPT 値はより上昇し肝 DNA 合成能は49%の抑制を認め ($p<0.001$)、また生存率も有意の低下を示した ($p<0.05$)。さらに肝組織の過酸化脂質値および GSH 値の変動を比較すると両群間に差異を認めなかった。以上より肝切除後肝再生時の肝動脈血流の欠如は肝再生を著明に抑制するが、この抑制には肝組織過酸化脂質の上昇機構は関わっていないことが示唆された。

索引用語：肝動脈血流，肝切除後肝再生，肝組織血流，肝組織過酸化脂質値

緒 言

肝癌・胆道癌の手術手技ならびに術後管理の技術の向上に伴い、従来では考えられなかった程高度に進行した癌腫に対しても、積極的に拡大肝切除が施行されるようになってきた。その結果時として肝門部の肝・胆道癌の切除を試みる際に残存すべき肝葉を養う肝動脈に癌が浸潤しこれを温存すべきか否かについてその判断に苦慮することがある。肝切除後肝再生に肝動脈血流の欠如がいかなる影響を及ぼすのかを知ればこのような局面に遭遇した際の判断の手助けとなりうる事が出来る。そこで今回われわれはラットを用いて、肝動脈結紮が肝切除後肝再生時の種々のパラメーターに与える影響について基礎的に検討を加えた。

実験方法

(1) 実験動物

Wistar 系雄性ラット (体重250~300g) を用い、千

<1989年4月12日受理> 別刷請求先：寺本 修
〒280 千葉市亥鼻1-8-1 千葉大学医学部第1
外科

葉大学医学部中央動物舎にて、餌、水の自由摂取下に飼育した。(室温25℃照明午前5時~午後7時)

(2) 実験スケジュール

エーテル麻酔下に腹部正中切開にて開腹しラット総肝動脈を周囲より剝離し、固有肝動脈と胃十二指腸動脈の分岐を確認の後固有肝動脈のみを結紮 (hepatic arterial ligation, HAL)。その直後 Higgins & Anderson の方法¹⁾により68%肝部分切除 (partial hepatectomy, HTX) を施行した (HAL+HTX 群)。

また対照群としては総肝動脈の剝離のみ施行し、結紮をせず68%肝部分切除のみを施行した群を用いた (HTX 単独群)。なお2層に閉腹後抗生剤 (Latamoxef natrium 40mg/kg) を皮下投与した。

(3) 肝組織血流量測定

ラット肝組織血流を、電解式水素ガスクリアランス法 (ユニークメディカル社製, UHメーターMHG-DIC) を用いて測定した。

予備実験として各肝葉間の血流量の差異の有無を知るべく肝右前葉はほぼ中央および肝中葉中央にストッ

パター型電極を約3mm 刺入し不関電極(同社製 UOE-001)をラット腹部の皮下に埋没後約20分間放置し安定を得たのちに Koshu ら²⁾, 越智ら³⁾の data を参考に通電々流10 μ A 通電時間30秒の一定条件下で数回測定した。その後、門脈および肝動脈をそれぞれ遮断し同様に数回測定後これを解除し解除後また同様に数回測定しさらに心停止後測定した。血流量の結果は ml/min/100g で表示した。次いでラット正常肝の組織血流に占める肝動脈および門脈血流の割合を知るため、門脈本幹遮断、肝動脈遮断、門脈+肝動脈+胆管遮断のおのおの前後における組織血流の変化を、肝右前葉に刺入した電極により測定した。

さらに肝切除前後における肝右前葉の組織血流の変化を同様の方法で HAL の施行群と HTX 単独群に分けて測定した。

(4) 一般血清肝機能検査

血清 GOT, GPT 値, 総ビリルビン値を肝切除施行の前, 1, 3, 5, 7, 10, 15日目に同一ラットより繰り返し, 約1ml の眼静脈採血を行い, 血清を分離採取し測定した。血清 GOT, GPT 値は STA-Test WAKO を, また血清総ビリルビン値は Bilirubin-Test WAKO (いずれも和光純薬工業) を用い測定した。

(5) 肝組織過酸化脂質値の測定

肝組織の過酸化脂質値は, 真杉, 中村の方法⁴⁾により組織中の Malondialdehyde (MDA) 値を測定することにより評価した。すなわち, ラットの肝組織を摘出後ただちに液体窒素にて凍結し -80°C の deep freezer にて保存した。そして測定時にこの凍結標本の中から 0.2~0.3g の肝組織を取りだし, 0.05M-phosphate buffer を加え10%homogenate を作製した。

この0.5ml に7%の sodiumdodesyl sulphate 0.2 ml および0.1N-HCl 2ml 0.5%thiobarbital acid (TBA) 1.0ml を加え反応液を作製した。この液を 100°C , 1時間加熱し冷却した後に n-buthanol 5ml を加え攪拌後3,000rpm 10分で遠沈し buthanol 層を吸光度512nm で測定した。

さらにこの測定値を Lawry らの方法⁵⁾で測定した蛋白合成量で除し測定値を算出し nmol/mg protein で表示した。

(6) 肝組織グルタチオン値の測定

抗酸化作用を有する肝組織グルタチオン値を還元型グルタチオンおよび酸化型グルタチオンの総量として DTNB (2-nitrobenzoic acid) 法にて⁶⁾測定した。すなわち, 凍結肝組織より1.0g の組織を取りだして0.1

M-phosphate buffer を加えて20%ホモジェネートを作製した。これの0.5ml に4%sulfosalicylic acid 0.5 ml を容え4,000rpm 10分で遠沈し, その上清0.5ml に DTNB および0.1M-phosphate buffer で作製した Ellman 試薬を4.5ml 加え10分放置, 412nm で吸光度を測定し結果は nmol/g liver で表示した。

(7) 肝重量の測定

肝切除後15日目にラットを屠殺し, 残肝をすべて摘出し可及的に血液を除去し, 微量天秤にてその重量を測定しラット体重にて除して求めた。結果は g/100g BW にて表示した。

(8) 再生肝 DNA 合成能の測定

肝切除後の残存肝再生能の指標として, 肝切除後24, 36, 48時間目の再生肝の DNA 合成能を測定した。

DNA 合成能は Verly ら⁷⁾, および Miura ら⁸⁾の方法により³H-thymidine の肝 DNA への取り込みを指標として表した。すなわち, 肝切除後22, 34, 46時間目にラットを屠殺し, 再生肝(右前葉)を摘出し auto-slicer にて0.5mm 切片を作成し20 μ Ci の³H-thymidine (New England Nuclear) を含む5ml Hanks 液中に浮遊させ, 95%O₂ 5%CO₂ 下に2時間インキュベートし, 反応停止後切片より DNA を抽出しこの DNA 内に取り込まれた³H-thymidine 量を液体シンチレーションカウンターにて測定した。結果は dpm/OD₆₀₀ × 1,000 にて表示した。

(9) 組織学的検索

肝切除後, mitosis の程度を48時間目の再生肝の肝組織切片を10%ホルマリン液にて固定後ヘマトキシリン-エオジンで染色し, 核分裂像を示す細胞の数および形態を検討した。また細胞融解の指標となる好酸性変性の有無についても検討を加えた。

(10) 生存率

肝切除後24, 48, 72, 96, 120時間目における HAL+HTX 群と HTX 単独群の生存率を追跡%にて表示した。

結 果

(1) 肝組織血流

肝動脈遮断および門脈遮断の前後および心停止後の肝組織血流は, 肝右前葉においても肝中葉においてもその変動の度合いおよび実測値ともほぼ同様の値をとり, 肝葉間における肝組織血流には差を見ない(図1)。次いで肝右前葉の肝組織血流の門脈および肝動脈さらに門脈+肝動脈+胆管遮断による変化は肝動脈遮断での前値の51%, 門脈遮断で81%, 肝動脈+門脈+胆管

図1 肝組織血流量変化

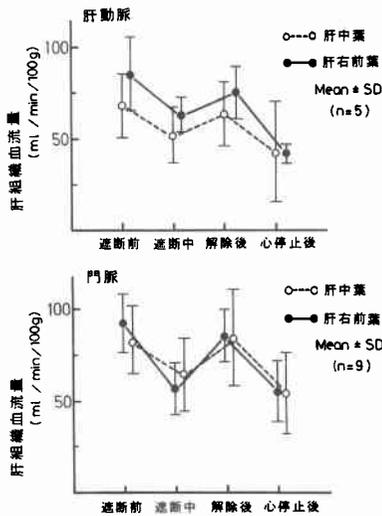


表1 肝組織血流量の変化

血管	前値	遮断中	解除後	死後	%減少 ^{a)}
肝動脈	85.4±19.0	63.0±8.8	75.0±12.0	41.9±2.7	51%
門脈	92.5±16.3	56.3±14.7	83.9±14.5	51.0±14.4	81%
肝動脈+門脈+胆管	92.7±22.4	47.2±6.7	69.3±12.8	41.8±14.6	86%

a) Mean±SD(ml/min/100g)

b) %減少 = $\frac{\text{肝組織血流量(前値)} - \text{肝組織血流量(遮断中)}}{\text{肝組織血流量(前値)} - \text{肝組織血流量(死後)}} \times 100$

遮断で86%とおおの低下をみた(表1)。

さらに肝切除後の残肝の組織血流量は、HTX単独群では前値に比べ約20%の血流増加をみたがHAL+HTX群においてはこの上昇は抑制され逆に、前値に比べ7%の血流低下を認めHTX単独群に比べ有意な抑制を示した(p<0.01)(図2)。

(2) 一般肝機能検査

肝切除後1日目でGOT, GPTとも著増するが3日目以降はほぼ前値に復した。HAL+HTX群においてはこの術後1日目の上昇がHTX単独群に比べ有意に高かった(p<0.05)。

また総ビリルビン値については肝切除後有意な変動はなく、HAL+HTX群とHTX単独群間にも有意な差は認められなかった(図3)。

(3) 肝組織過酸化脂質値(MDA)

肝組織中MDA値は前値1.79±0.27nm/mg protein

図2 肝切除後の残肝肝組織血流量変化

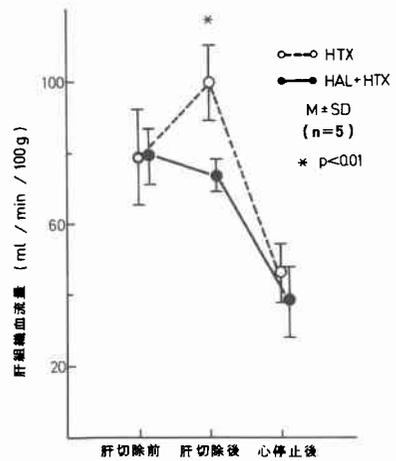
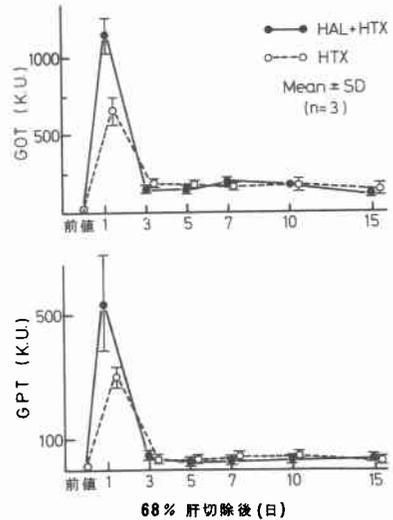


図3 血清トランスアミナーゼ値の変動



であるのに比べ、HAL+HTX群で術後1時間目に2.33±0.22、同じくHTX単独群で2.17±0.17と双方とも一過性の上昇を示しその後低下し、24時間目には両群ともほぼ前値に回復した。また36時間目にも上昇を示し48時間目にはほぼ両群とも前値に復しているのが分かる(図4)。しかしこの変動の間に両群間の差異は全く認められなかった。

(4) 肝組織グルタチオン値

肝組織グルタチオン値は前値が7.09±0.81nmol/g liverであるのに比べ肝切除後1時間目ではHAL+HTX群で7.16±0.18、HTX単独群で6.52±0.22とほぼ変化はなく肝切除後24時間目においてHAL+

図4 肝組織MDA値の変動

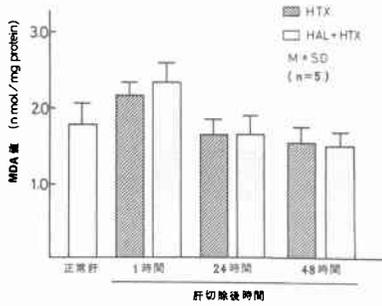


図5 肝組織グルタチオン値の変動

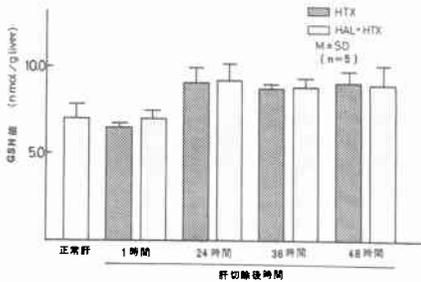
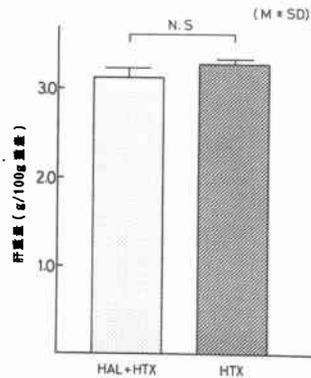


図6 肝切除後15日目の肝重量変化



HTX 群で 9.23 ± 0.91 , HTX 単独群で 9.16 ± 0.87 とも有意に上昇しており、この上昇は術後48時間目においても継続していた(図5)。しかしこのグルタチオン値の変動の間にも HAL+HTX 群と HTX 単独群の間に有意の差は認められなかった

(5) 肝重量の測定

肝切除後15日間の重量変化においては両群間に差異は認めず15日目の肝重量は HTX 単独群が 3.27 ± 0.04 g/100g BW であるのに比べ HAL+HTX 群 3.13 ± 0.09 g/100g BW であった(図6)。

図7 再生肝 DNA 合成能の変化

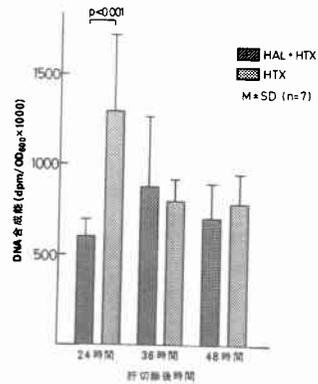
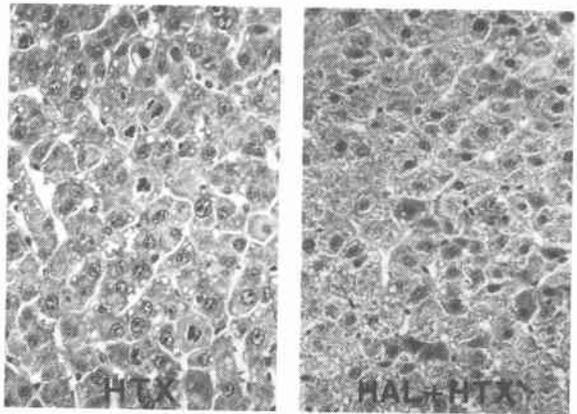


図8 肝切除48時間後の肝組織像



(6) 再生肝 DNA 合成能

HTX 後24, 36, 48時間の再生肝 DNA 合成能を比較すると、HTX 後24時間目で HTX 単独群 $1,144 \pm 469$ dpm/OD₆₀₀ × 1,000 に比べ HAL+HTX 群では 600 ± 104 と有意に低下を示していた ($p < 0.001$) (図7)。

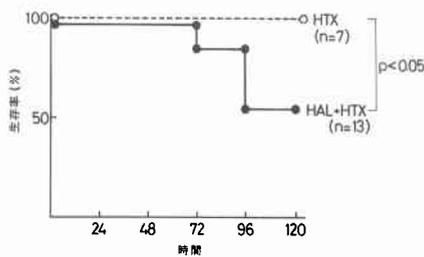
また肝切除後36時間目では HAL+HTX 群が HTX 単独群に比べやや高値をとり、HAL+HTX 群で DNA 合成能のピークの遅延を認めているが、その程度は低く、48時間目では HAL+HTX 群、HTX 単独群ともに低下しているのが分かる。

(7) 組織学的検索

正常肝切除後残存肝の mitosis のピークとなる48時目の再生肝の組織像において HAL+HTX 群では HTX 単独群に比べて肝細胞融解の初期像である好酸性変性が、より強く観察される(図8)。

また mitosis においても HTX 単独群に対し HAL+HTL 群では核分裂像を示す細胞数は、明らか

図9 生存率の変動



に減少しており著明な抑制が認められる。

(8) 生存率

肝切除後120時間目における生存率はHTX単独群で100%であるのに比べてHAL+HTX群では54%と有意な低下を示していた ($p < 0.05$) (図9)。

考 察

肝切除後の肝再生に及ぼす残肝血流の意義については、Starzlら⁹⁾¹⁰⁾のsplanchnic division modelを用いた実験による報告がある、すなわち脾を灌流する門脈領域で産生されたinsulinやglucagen等いわゆるhepatotrophic factorに富む門脈血が肝に到達し有効な肝再生を来すものとし、これらのhormonal factorに富んだ門脈血流の灌流しない領域では肝再生はほとんど起こらないとし、それ以後この門脈因子の同定に多くの研究が費やされてきた。

これに対し再生肝に及ぼす肝動脈血流の重要性に注目した報告も多くなされている¹¹⁾。その中で、Fisherら¹²⁾は門脈動脈化モデルを用いて実験し門脈血流がなくても肝再生が起きるとし、肝動脈血流こそが再生に有効であると報告しているが、この肝動脈血流の重要性に関してはむしろ否定的なデータを示すものが多い¹³⁾¹⁴⁾。

このように結果に差が出る理由としては実験に使用した動物の種の相違、肝血流量の測定方法の相違、肝再生の指標として用いた測定項目の相違などによると思われる。古くは血流測定そのものの手技上の問題からと思われるが、実験動物としてイヌ、ブタなどの比較的大きな動物が使われる傾向にあった。従来よりの肝血流量測定法として一般的であったのは、電磁流量計を用いたもの、放射性物質を用いた方法、色素クリアランスを用いた方法、超音波パルスドップラー法、血管カテーテル法など¹⁵⁾であり、いずれも複雑な操作を要し比較的大動物にたいしてのみ用いられる方法である。

これらの方法に対して、Auklandら¹⁶⁾によって開発され、Stossekら¹⁷⁾によりさらに改良された電解式水素ガスクリアランス法による血流測定は、簡便な測定が可能であり心肺機能や血液ガス組成に影響されることなく、短時間で反復測定可能である点など多くの利点を持ちラットのごとき小動物のことにmicro-flowを測定出来る点で非常に卓越した測定方法といえるであろう。この測定法の欠点としては水素ガスの自然拡散による消失カーブをflowとしてとらえてしまうために、心停止後全く血流の途絶えた状態でも幾分か血流があるかのごとき動きをしてしまう点にある²⁾。そこで本実験では心停止後一定時間経過させ、このみかけ上の血流を実測値から差し引いて本来の血流を算出したが、この点がやや不便であるといえよう。それと同時にその都度実験動物を屠殺しなければならず当然のことながら同一個体での時期を空けての連続測定は不可能であるという難点がある。

次いで肝再生の指標に用いたパラメーターに関してであるが、古くは単に肝重量測定を重視していたが、これだけでは再生の目安とはいえずこういった点が結果の解釈を混乱させた要因であるといえよう。

本実験の結果からDNA合成能はHAL+HTX群でHTX単独群に比べ約50%に近い抑制を受けることが示され、DNA合成能のピークに約24時間遅れておこるmitosisのピークもHAL+HTX群では明らかに抑制をうけていることが示され、一部の肝細胞は壊死に陥っていることも観察され肝細胞障害が組織学的にも確認された。生存率においてもHAL+HTX群では著明な低下を示すことが明らかにされHALは肝切除後の宿主に対し致命的な影響をあたえていることが推察された。

以上の肝再生抑制機構について、その機序に関して幾つかの要因が考えられるが、血流遮断時および再灌流時の障害機構として近年活性酸素およびそれに続く過酸化脂質の関与が注目を浴びている。過酸化脂質は近年多くの疾患や組織障害の発生機序に関わる因子として広く注目を集めており¹⁸⁾肝疾患においても丸林ら¹⁹⁾²⁰⁾の報告に見るごとくことに虚血モデルにおいてその障害機構への過酸化脂質の関与が明らかにされて来ている。そこでわれわれも本実験におけるHAL+HTX群の肝細胞障害および肝再生抑制機構に、過酸化脂質が関与しているのではないかと想定し、再生肝組織中の過酸化脂質量とこれらの活性酸素による過酸化脂質上昇の消去系として重要な役割を示す肝組織グ

ルタチオン値の検討を加えてみたわけである。

その結果肝動脈血流遮断における肝再生抑制過程においては、これらの因子が大きな役割を持つということは認めえない結果を得た。HAL群において過酸化脂質の有意な上昇が認められなかった理由としては、既に報告されるごとく、虚血時の活性酸素発生の機序には虚血中の組織内で hypoxanthine にまで分解された adenine nucleotide が虚血解除後に流入した過剰の酸素のため xanthine oxidase の作用を受け Uric Acid にまで代謝される過程で産生される機構が想定されており、虚血状態それよりもむしろ再流入による障害が重視されている²¹⁾²²⁾。本実験においては HAL は永続的であり虚血後の再灌流はなくこの点からも活性酸素の産生が少なかったのは十分予想される。

また肝実質は門脈、肝動脈の二重支配であり酸素供給は各50%である点からも肝動脈結紮のみではその効果はせいぜい酸素供給の低下でありかつまた門脈血流の代償性増加も予想されこのような点からも活性酸素発生機構が大きく働かなかったと考えられる。

そこでこの肝再生抑制の機序を推測すると、HALを加えた残肝の組織血流が、切除前に比べほとんど差が認められなかったことにより門脈由来の hepatotropic factor の肝への流入は低下をみないと考えられる。それにもかかわらず再生の抑制が認められるわけであり、経動脈性に肝に運ばれる因子の減少による機序を考える必要がある。一般に術後肝再生時にはかなりの高エネルギーを要することが知られており²³⁾、通常の肝再生時にはこの亢進を十分に補うミトコンドリアのレベルでのエネルギーすなわち ATP 産生の著明な増加が認められ²⁴⁾、もしこの再生肝における肝細胞の ATP 産生が低下した場合その肝再生は著明に抑制され、また ATP 産生の障害機構をブロックし ATP 産生を上昇させれば肝再生もそれにとまって回復されることが報告されてきている²⁵⁾。本実験におけるモデルでは、この肝再生に必要な基質の供給は門脈より十分に補われていると考えられることよりミトコンドリアの TCA サイクル、それに付随する電子伝達系を円滑に回転させるべき酸素に富んだ動脈血流の供給不足による酸化的磷酸化能すなわち ATP 産生の低下がその機序として最も考えられる。本実験モデルにおける再生肝のミトコンドリアの呼吸機能および、残肝の ATP レベルを詳細に検討することがこれらの推論の追証として有効であろうと思われる。

いずれにせよ本実験により HAL を加えると肝再生

は著明に抑制されることが示されたことより、実地臨床において残存肝葉を養う肝動脈に浸潤した肝癌、胆道癌の拡大切除を試みる際あるいは術前肝予備能不良例に対し同様の場面に遭遇した際には、可及的に肝動脈血流を温存する手段を講ずるか酸素供給低下に伴う ATP 産生低下およびそれに続く細胞障害に対し何らかの補助療法²⁶⁾²⁷⁾を行う必要があると結論することが出来る。

まとめ

ラットを用いた肝動脈結紮後肝切除モデルを使い以下の結論を得た。

- (1) 残肝組織血流量は HTX 単独群で上昇するのに比べ、HAL+HTX 群ではその上昇を示さず正常肝と同程度のままであった。
- (2) HAL により HTX 後の肝細胞膜障害は増強された。
- (3) HAL+HTX 群では HTX 単独群に比べて、DNA 合成能は著明に抑制され組織像および生存率の低下も明らかな差を認めた。
- (4) 残存肝の肝組織 MDA, GSH 値に HAL+HTX 群と HTX 単独群に差は無かった。

文 献

- 1) Higgins GM, Anderson RM: Experimental pathology of the liver. Restriction of the liver of white rat following partial surgical removal. Arch Pathol 12: 186-202, 1931
- 2) Koshu K, Kamiyama K, Oka N et al: Measurement of regional blood flow using hydrogen gas generated by electrolysis. Stroke 13: 483-488, 1982
- 3) 越智次郎, 小西明美, 木下良太ほか: 肝組織血流量及び組織酸素分圧同時測定による肝微小循環の解析. 日消病会誌 83: 180-188, 1986
- 4) 真杉文紀, 中村哲也: Sodium dodecylsulphate 可溶性による肝チオバルビツール酸値とビタミン E, 薬物によるその変動. Vitamins (Japan) 51: 21-29, 1977
- 5) Lowry OH, Rosebrough N, J Farr AI et al: Protein measurement with the Folinphenol reagent. J Biol Chem 193: 265-275, 1951
- 6) Ellman GL: Tissue sulfhydryl groups. Arch Biochem Biophys 82: 70-77, 1959
- 7) Verly WG, Deschamps Y, Pushpathadam J et al: The hepatic chalone, I. Assay method for the hormone and purification of the rabbit liver chalone. Can J Biochem 49: 1376-1381, 1971
- 8) Miura Y, Fukui N, Kanzaki Y et al: Induction of ornithine decarboxylase and DNA synthesis

- in isolated perfused liver after partial hepatectomy. *Adv Enzyme Regul* 16 : 195—203, 1978
- 9) Starzl TE, Francavilla A, Halgrimson CG et al : The origin, hormonal nature and action of hepatotrophic substance in portal venous blood. *Surg Gynecol Obstet* 137 : 179—199, 1973
- 10) Starzl TE, Porter KA, Kashiwagi N et al : Portal hepatotrophic factors, diabetes mellitus and acute liver atrophy, hypertrophy and regeneration. *Surg Gynecol Obstet* 141 : 843—858, 1975
- 11) 高橋 修, 宮崎 勝, 菅沢寛健ほか : 肝切除前の肝動脈塞栓術 (TAE) の安全性に関する基礎的検討. *日外会誌* 88 : 74—80, 1987
- 12) Fisher B, Russ C, Updegraff H et al : Effect of increased hepatic blood flow upon liver regeneration. *Arch Surg* 69 : 263—272, 1954
- 13) Bucher NLR, Swaffield MN : Regeneration of hepatic regeneration in rats by synergistic action of insulin and glucagon. *Proc Nat Acad Sci* 72 : 1157—1160, 1975
- 14) Whittemore AD, Kasuya H, Voorhees AB Jr et al : Hepatic regeneration in the absence of portal viscera. *Surgery* 77 : 419—426, 1975
- 15) Johnson DJ, Muhlbacher F, Wilmore DW et al : Current research review, Measurement of hepatic blood flow. *J Surg Res* 39 : 470—481, 1985
- 16) Aukland K, Bower BF, Berliner RW et al : Measurement of local blood flow with hydrogen gas. *Circ Res* 14 : 164—187, 1964
- 17) Stossek K, Lubbers DW, Cottin N et al : Determination of local blood flow (microflow) by electrochemically generated hydrogen. *Pflügers Arch* 348 : 225—238, 1974
- 18) 松村高勝, 佐藤信紘, 宮本 岳ほか : 慢性肝疾患々者の血清過酸化脂質の由来について. *過酸化脂質研究* 3 : 100—103, 1979
- 19) Marubayashi S, Dohi K, Ochi K et al : Role of free radicals in ischemic rat liver cell injury : Prevention of damage by α -tocopherol administration. *Surgery* 99 : 184—191, 1986
- 20) 丸林誠二, 土肥雪彦, 川崎 尚 : 虚血肝とフリーラジカル. *肝胆膵* 16 : 231—237, 1988
- 21) Parks DA, Granger DN : Ischemia-induced vascular changes. Role of xanthine oxidase and hydroxyl radicals. *Am J Physiol* 245 : 285—289, 1983
- 22) Hasselgren PO : Prevention and treatment of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 164 : 187—196, 1987
- 23) 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
- 24) 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
- 25) 志村賢範, 宮崎 勝, 高橋 修ほか : 部分阻血肝モデルにおける肝切除後阻血肝 DNA 合成能に及ぼす CoQ₁₀ の効果. *日外会誌* 87 : 1588, 1986
- 26) 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* 86 : 1618—1624, 1985
- 27) Miyazaki M, Makowaka L, Falk RE et al : Protection of thermochemotherapeutic-induced acute hepatic necrosis in the rat by 16, 16-dimethyl prostaglandin-E₂. *J Surg Res* 34 : 415—426, 1983