

閉塞性黄疸下における門脈塞栓術後の 肝再生に関する実験的研究

徳島大学医学部第1外科

石川 正志 余喜多史郎 古味 信彦

国立ガンセンター外科

幕内 雅敏

EXPERIMENTAL STUDIES ON LIVER REGENERATION FOLLOWING TRANSCATHETER PORTAL EMBOLIZATION IN OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Masashi ISHIKAWA, Shiro YOGITA and Nobuhiko KOMI

First Department of Surgery, School of Medicine, The University of Tokushima

Masatoshi MAKUUCHI

Department of Surgery, National Cancer Hospital

イヌに閉塞性黄疸を作成し、全肝の70%領域の門脈塞栓術を行い、門脈塞栓術後の肝再生について実験的に検討した。肝組織血流量、肝細胞ATP量は2週間の閉塞性黄疸によって術前値の約70%に低下したが、解除後2週目にはいずれも術前値に復した。また黄疸肝においても門脈塞栓術の一般肝機能検査におよぼす影響は軽微であり、黄疸が軽度であっても減黄術が適切に行われているならば、門脈塞栓術を施行してもさしつかえないと思われた。一方門脈塞栓術後の非塞栓葉の全肝重量に対する割合については、黄疸犬(40.5±4.5%)は正常犬(47.6±3.2%)に比べて有意に低値であったが(p<0.05)、無処置群(30.1±4.4%)よりは有意に高値であり(p<0.01%)、黄疸下でも門脈塞栓術後の肝再生は期待できるものと思われた。

索引用語：門脈塞栓術，閉塞性黄疸，肝再生

はじめに

胆道系のなんらかの閉塞機転によって生じる閉塞性黄疸は、全身のあらゆる臓器に複雑な障害を与え、手術や感染を契機として肝不全、消化管出血、腎不全などの重篤な合併症を容易にきたす特異な病態である。また胆道系の悪性疾患による閉塞性黄疸では経皮経肝的胆道ドレナージ術(percutaneous transhepatic cholangio-drainage, 以下PTCD)などの胆道減圧術によって病態の改善が得られるが、効果が不十分なことが多く、根治術を断念せざるをえないことが多い。近年画像診断や麻酔法の発達によって肝門部胆管癌に対しても減黄術の後、肝切除を中心とした根治術が行

われるようになってきた。しかし、現状では手術成績はきわめて不良で、肝門部胆管癌に対する拡大肝葉切除術は安全な手術とはいえない。一方肝の代償性肥大と残肝負荷の軽減を目的とした肝内門脈枝塞栓術(transcatheter portal embolization 以下TPE)が注目され、2次的肝切除後の合併症が減少したという報告¹⁾がある。しかしTPEに関する基礎的検討はほとんどなされておらず、TPE後の肝再生、肝萎縮については不明なことが多い。教室では以前よりTPEの基礎的検討を行ってきたが、今回イヌを用いて閉塞性黄疸下でTPEを行い、TPEの黄疸肝におよぼす影響について肝血流量、肝ミトコンドリア代謝、および血清生化学検査などの面から実験的検討を行った。

実験材料および方法

1) 実験材料

<1989年7月10日受理>別刷請求先：石川 正志
〒790 松山市春日町83 愛媛県立中央病院消化器外科

体重 9～16kg の雑種成犬16頭を使用した。術前の1週間は飼育室で市販のドッグフードを与え、術前18時間前より絶食とした。ペントバルビタール16～20mg/kg による静脈麻酔後、気管内挿管を行い、Aika 製 respirator (R-60) に接続し、room air にて調節呼吸を行った。

2) 実験方法および実験群

I) 実験方法、正常成犬の肝は一般に6葉に分葉しており²⁾、papillary process を含む左4葉は約70%の領域を占めるといわれている。本実験を行うにあたってイヌ12頭を犠牲剖検したところ、左4葉の全肝に対する割合は $73.5 \pm 2.4\%$ (Mean \pm SD 以下略)であった。したがって左4葉を全肝の70%としてみなした。PTEの手技としては既報³⁾のように行い、塞栓物質としてはGelfoam powder を1頭につき約0.3g 使用した。実験モデルはヒトの肝門部胆管癌を想定し、胆嚢を摘出し総胆管を結紮することによって閉塞性黄疸を作成した。また黄疸の解除方法はPTCDに類似させるため内瘻術は行わず、総胆管にビニールチューブを挿入し外胆道瘻とした。

II) 実験群 (図1)

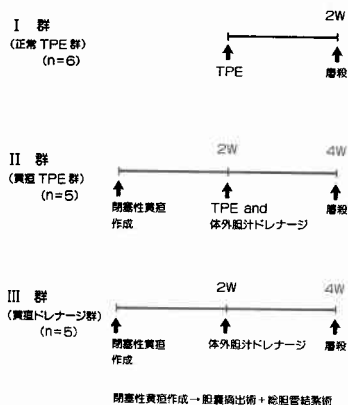
I 群 (正常 TPE 群) (n=6) : 正常犬に左葉の TPE を施行し、術後2週目で屠殺。

II 群 (黄疸 TPE 群) (n=5) : 上記方法で閉塞性黄疸犬を作成し、2週目に左葉の TPE と外胆道瘻を同時に行いさらに2週目に屠殺。

III 群 (黄疸ドレナージ群) (n=5) : II 群と同様に閉塞性黄疸を作成した後、2週目に外胆道瘻のみ行い、さらに2週目に屠殺。

以上の3群について以下の項目について検討した。

図1 実験群



a) 体重、肝重量

術前および屠殺時の体重、ならびに屠殺時の左右肝重量を測定した。なお肝重量は摘出後10分の時点で測定した。

b) 血清生化学的検討

各群の術前から屠殺時に至るまで経時的に血清総ビリルビン値、GOT 値、総タンパク値、ヘパプラスチンテスト値 (以下 HPT) などの一般肝機能検査を行った。

c) 肝循環動態

術前から屠殺時までの各開腹時における肝組織血流量を電解式水素クリアランス計 (MD 技研社) で測定した。なお水素ガス発生時の電流は $25\mu\text{A}$ 、通電時間は8秒とし、死後15分における血流量を死後拡散として扱い、粗血流量より差し引いた値を真の血流量とした。

d) 摘出肝の病理組織学的所見および門脈造影

肝を摘出した後、一部を10%ホルマリンで固定し、ヘマトキシリン-エオジン染色にて病理組織学的検討を行うとともに、ゼラチン加バリウムにて摘出肝の門脈造影を行った。

e) 肝ミトコンドリア代謝

肝ミトコンドリア機能を直接に把握するため既報のように³⁾、肝切片から得られた分離肝細胞1個当たりの adenosine triphosphate (以下 ATP) 量をルシフェリン-ルシフェラーゼを用いた発光法にて測定した。

結果の統計学的処理は各群の経時変化については paired Student's t test により、各群間および左右の比較については non-paired Student's t test により、危険率5%以下を有意差とした。

成績

a) 体重および肝重量の変化

体重は術前値を100%とした場合、I 群は術後2週目で $94.2 \pm 8.5\%$ とやや減少した。II 群では黄疸作成2週目で $88.9 \pm 9.4\%$ 、屠殺時は $83.1 \pm 10.2\%$ とさらに減少した。III 群も黄疸作成2週目 $92.0 \pm 5.6\%$ 、屠殺時 $85.8 \pm 5.6\%$ と減少したが、いずれも有意差はなかった (図2)。体重に対する肝重量比でもいずれの群も有意差がなく、それぞれ $3.56 \pm 0.60\%$ 、 $3.66 \pm 0.24\%$ 、 $3.59 \pm 0.53\%$ であった (図3)。一方全肝重量に占める右肝重量の割合は、I 群 $47.6 \pm 3.2\%$ 、II 群 $40.5 \pm 4.5\%$ 、III 群 $30.1 \pm 4.4\%$ で各群間に有意差があった (図4)。

b) 血清生化学的検討

一般肝機能検査を図5に示す。血清ビリルビン値は

図2 体重の変化

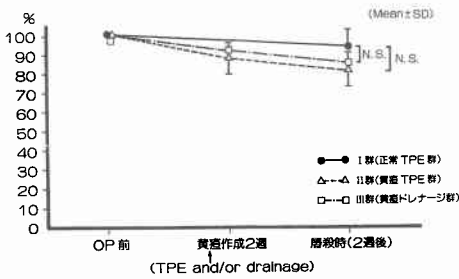


図3 TPE後の全肝重量/体重比(屠殺時)

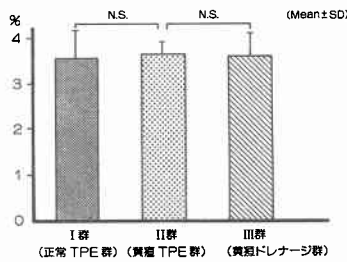


図4 TPE後の右肝重量/全肝重量比(屠殺時)

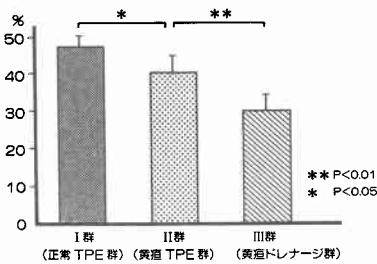
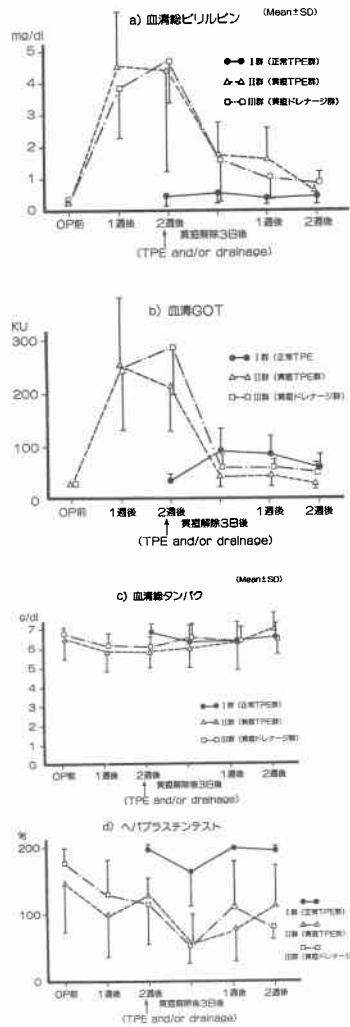


図5 肝機能検査の変化



I群ではほとんど変動がなかった。II群では黄疸作成1週後で $3.82 \pm 1.5 \text{mg/dl}$ 、2週目で $4.7 \pm 1.3 \text{mg/dl}$ となったが、黄疸解除後3日目で $1.6 \pm 1.2 \text{mg/dl}$ 、1週目で $1.0 \pm 0.7 \text{mg/dl}$ と比較的速やかに低下した。III群でも同様に黄疸作成2週目で $4.4 \pm 3.1 \text{mg/dl}$ となり、解除後3日目で $1.7 \pm 1.1 \text{mg/dl}$ 、1週目で $1.6 \pm 1.0 \text{mg/dl}$ と低下した。血清 GOT 値も黄疸作成により著明に上昇したが、黄疸解除により低下した。しかし解除後2週になっても術前値に回復せず、血清総ビリルビン値よりも改善が遅れた。血清総タンパク値はI群ではほとんど変動がなかったが、黄疸作成後2週目でII群 $5.8 \pm 1.0 \text{mg/dl}$ 、III群 $6.0 \pm 0.5 \text{mg/dl}$ と低下した。また黄疸解除によりイヌの食欲も向上し血清総タンパク値も2週目にはほぼ術前値に回復した。一方 rapid turnover protein の指標となる血清 HPT 値はI群ではほ

んど変化がみられなかったが、黄疸作成により著明に減少し、黄疸解除後3日目が最も低値となり、その後回復する傾向がみられた。

c) 肝組織血流量の変化

術前値はいずれの群でもほとんど差を認めなかった(図 6a, 6b)。I群の右葉はTPE直後に $87.1 \pm 20.0 \text{ml/min/100g}$ と術前値に比べて約60%の増加を示したが、左葉は逆に約20%の減少を示した。黄疸作成によって黄疸群ではいずれも肝組織血流量は減少し、術前値の約75%となった。II群では右葉はTPE後肝組織血流量は増加したが、I群に比べて左右とも血流量は減少の傾向にあった。またIII群では黄疸解除後2週目には術前値にほぼ回復した。

図6 肝組織血流量の変化

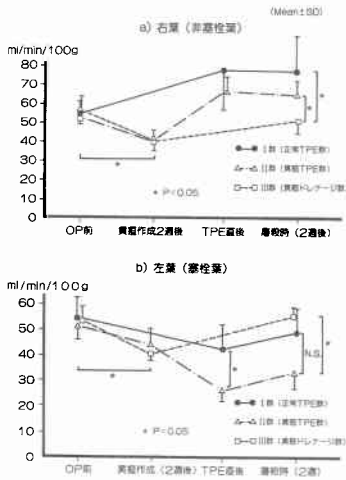
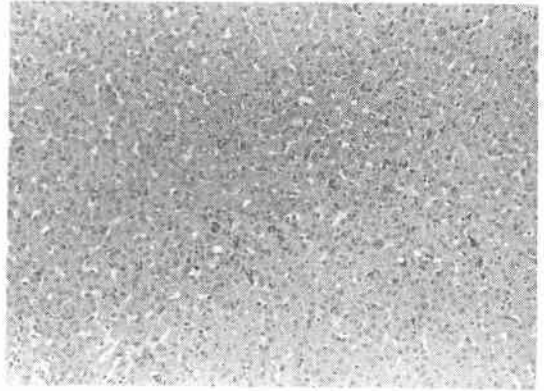


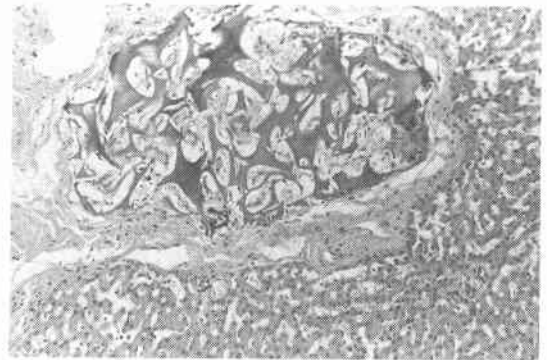
図7a 黄疸作成2週目の肝(ヘマトキシリン・エオジン染色, ×100). 毛細胆管の胆汁うっ滞所見が見られる。



d) 病理組織学的検討および門脈造影

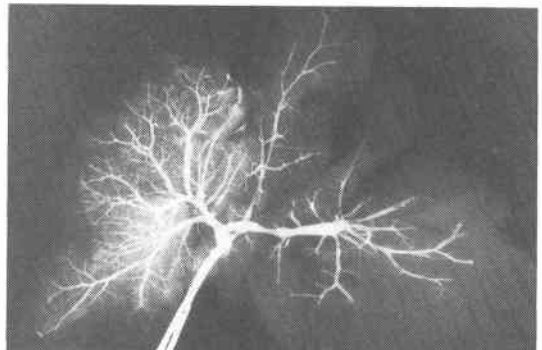
肝の病理組織学的所見：I群の左葉では門脈腔内に Gelfoam が充満していたが, Gelfoam 表面には内皮細胞が新生し, 新生血管腔を形成していた。また肝細胞および肝小葉は右葉に比べて小さく, 類洞の拡張が目立った。一方黄疸作成2週目の肝では, 毛細胆管の胆汁うっ滞および軽度の胆管拡張, Glisson 鞘周囲の線維化, 偽胆管の増生像を認めた(図7a)。解除後2週目には上記の組織変化はいずれも改善する傾向を示したが, 胆汁栓は散在し軽度の胆汁うっ滞所見がまだ認められた。II群の屠殺時の左葉では門脈の再疎通所見はI群とほぼ同様であり, 循環障害に起因するような細胞変性は認められず(図7b), また右葉の肝小葉は左葉より大きい傾向を示した。

図7b 黄疸 TPE 群の屠殺時の肝(塞栓葉)(ヘマトキシリン・エオジン染色, ×100)。門脈腔内に Gelfoam が充満し, 肝細胞は萎縮している。



門脈造影：いずれの群でも門脈左枝の3次あるいは4次分枝は造影されたが, 右枝に比べて径は細かった(図8)。また左葉の肝実質での造影剤による染まりはほとんど認められず, 造影上でもわずかに再疎通所見が始まっていた。

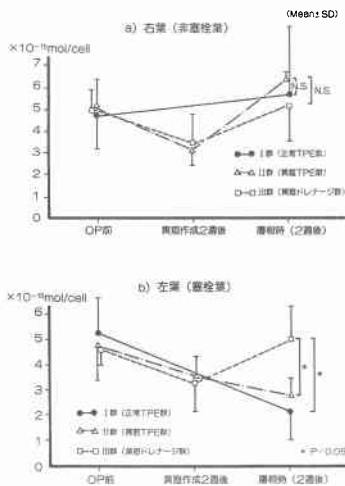
図8 黄疸 TPE 群の摘出肝の門脈造影。門脈左枝は末梢枝が造影されず, 径も細い。



e) 肝細胞 ATP 量の検討

I群の分離肝細胞 ATP 量は右 $4.87 \pm 1.55 \times 10^{-15}$ mol/cell, 左 $4.73 \pm 1.43 \times 10^{-15}$ mol/cell であった(図9a, 9b)。I群の屠殺時では TPE によって右葉の ATP 量はほとんど変化しなかったが, 左葉では $2.16 \pm 1.19 \times 10^{-15}$ mol/cell と有意に ATP 量が減少した。一方黄疸作成により肝細胞 ATP 量は術前値の約70%となったが, III群では屠殺時には術前値にまで回復した。またII群の右葉でも屠殺時は黄疸時よりも有意に上昇

図9 分離肝細胞 ATP 量の変化



し、 $6.31 \pm 0.44 \times 10^{-15} \text{mol/cell}$ となったが、左葉は黄疸時よりも有意に減少した。

考 察

閉塞性黄疸では胆汁うっ滞によって、肝はもとより腎、消化管、循環動態、血液凝固能などに障害が生じる。重篤な閉塞性黄疸が長く続いた場合、生体は肝不全、腎不全、急性潰瘍などの合併症をきたし、容易にショックになりうる。閉塞性黄疸の診断面ではPTCやendoscopic retrograde cholangio-pancreatographyを始めとする直接胆道造影やcomputed tomography, ultrasonographyにより著しい向上がみられるが、治療面では予後は不良で、特に隣胆道系の悪性腫瘍ではその手術成績はまだ満足すべきものではない。肝門部胆管癌に対する尾状葉を含む肝葉切除術はその理論の正当性から根治術になりうると思われるが、諸家の報告⁴⁵⁾をみてもその手術直接死亡率は5~28%と高く、また術後注意深い管理を行っても肝不全や縫合不全などの合併症をきたしやすい。この原因としては、1) 術前の黄疸解除によっても肝障害が十分に改善されていないことが多い、2) 非癌部の肝切除量が多い、3) 術前胆汁酸が腸管に流れないため脂肪の消化吸収障害がある、4) 術前の栄養状態の低下、5) 胆道の再建術を伴うので縫合不全や感染を伴いやすいなどがあげられる。1982年より幕内ら¹¹⁾は本庄ら⁹⁾の門脈結紮術にヒントを得たTPEを肝門部胆管癌の根治術前にを行い、手術死亡や縫合不全はなく合併症も減少したと報告している。

一方教室でのイヌを用いたTPEの基礎的検討の概

要⁹⁾は以下のごとくである。

1) 肝再生を目的とした場合、塞栓物質としてはGelfoam powderが好ましい。

2) 非塞栓葉の門脈枝はTPE後2週目で再疎通をおこし、また非塞栓葉の重量は術後2週目が最大であり以後重量はほぼ一定である。

3) 血清生化学検査ではTPE後2週目で術前値に回復し、TPEのおよぼす肝障害は軽度である。しかしこれらの結果は正常肝であって、黄疸肝でのTPE後の肝再生、肝循環動態、肝ミトコンドリア機能などは不明である。本研究では比較的解剖がヒトに似ているイヌを用い、胆嚢を摘除し総胆管を結紮することにより閉塞性黄疸を作成した。また黄疸の解除方法は外胆道瘻とし、腸管内への胆汁酸の欠乏が生じる実験モデルを作成した。

従来から閉塞性黄疸に対する減黄時期の可逆的境界については諸家の報告がある。イヌを用いた実験的検討では、Aronsen⁷⁾は閉塞性黄疸作成後2週以内に黄疸を解除すれば肝機能は回復すると述べており、小川⁸⁾は胆道閉塞後4週になっての解除でも1か月以内に肝機能は回復すると述べている。また小山ら⁹⁾も黄疸作成6週以内の解除であれば可逆性であるが、12週後に解除すると肝は不可逆性変化をとり、肝機能は回復しないと述べている。しかし、これらはいずれも胆嚢を温存し総胆管を結紮したモデルであって、イヌでは胆嚢を温存した場合、胆嚢が緩衝作用として働き、肝障害が緩和される。一方野口¹⁰⁾はわれわれと同様な閉塞性黄疸モデルを用いて、肝切除限界は40%肝切除が黄疸作成後2週目、70%肝切除が黄疸作成後1週目までと述べている。われわれは黄疸作成後2週目にTPE+外胆道瘻術を施行しており、生体に与える影響としてかなり可逆的境界に近いと思われる。

さて、黄疸肝では正常肝と比較すると一般に肝再生が抑制される¹¹⁾といわれるが、黄疸肝では胆汁うっ滞があるため、肝再生を湿重量で比較することは困難である¹²⁾。しかし本研究では3群とも肝重量/体重比に有意差がなく、右肝重量/全肝重量比について黄疸肝では無処置群より有意に高値であったことから、黄疸下でも肝再生はおこることが示唆された。ただし非塞栓葉の肥大は黄疸肝では正常肝よりも小さく、肝再生が遅れることも示唆された。

黄疸による肝障害を血清生化学検査からみると、血清ビリルビン値では黄疸作成後1週目と2週目ではほとんど差がなく、黄疸解除により3日目にはほぼ正常

値に近づき、数値的には比較的速やかに減黄された。これらは野口¹⁰⁾、小川ら⁸⁾の結果とほぼ一致した。また体重、血清総タンパク値も黄疸作成によって低下し、解除によって血清タンパク値は改善したが、体重は減少したままであった。これは脂肪の吸収障害によるところが大きいと思われた。他の血清 GOT 値、HPT 値はビリルビン値より遅れて回復し、また組織学的にも黄疸解除後2週目においては、まだ胆汁うっ滞の所見があったことから、ビリルビン値のみで肝障害の有無を判定するのは危険であるといえる。そこで、分離肝細胞の ATP を定量することによって、肝ミトコンドリア機能を把握し肝障害の程度を判定した。本研究では黄疸肝の ATP 量は正常肝に比べて約30%の減少がみられた。また、黄疸肝は胆管増生、線維化によって肝実質細胞の比率は低下しており、肝全体でのミトコンドリア機能はさらに低下していると思われる。小澤¹³⁾は黄疸下ではミトコンドリアの ATP 生成能は低下するが、耐糖能とミトコンドリア機能とは相関し、GTT 検査が parabolic curve の時はミトコンドリアの機能は可逆性で、linear curve を示す時は不可逆性であると述べている。小山ら⁹⁾も黄疸下での肝ミトコンドリア機能を詳細に報告しており、黄疸肝では energy charge、呼吸調節比、ATP 生成能、チトクローム a などは低下し、黄疸が長期になればなるほどさらに低下してくると述べている。また鈴木¹⁴⁾は黄疸肝を分離肝細胞にするとビリルビンや胆汁酸などの呼吸阻害因子が除去されるため、時間当たりの ATP 生成能は正常肝とほぼ等しい値をとると述べている。本研究では発光法により分離肝細胞の ATP の絶対量を直接定量したため、黄疸肝では正常肝に比べて低値を示したと思われる。

一方、黄疸肝での循環動態についての報告はまちまちであるが、一般に閉塞性黄疸では肝動脈、門脈血流量はいずれも低下し、門脈圧は上昇するという報告¹⁵⁾¹⁶⁾が多い。また心係数、循環血液量は増加し、全末梢血管抵抗は減少し、いわゆる hyperdynamic state を呈する¹⁷⁾といわれる。黄疸肝での肝血流量が低下する原因としては、1) endotoxin の関与、あるいは代謝産物による脈管のれん縮¹⁸⁾、2) 黄疸による肝細胞障害、3) 門脈圧の上昇に伴う門脈系の循環障害¹⁹⁾などが考えられる。本研究でも黄疸時の肝組織血流量は、正常肝の約75%に減少した。黄疸解除後2週目には術前値に回復したが、TPE 後II群の肝血流量はI群より両葉とも減少した。これは肝再生の上で、肝血流量²⁰⁾、特

に門脈血の存在²¹⁾が重要な意義を持つことを示唆していると思われる。また古川²²⁾はイヌに endotoxin を注入し、正常犬では門脈血流量の減少と反応性の肝動脈血流量の増加がみられるが、黄疸犬ではみられず、黄疸下では門脈-肝動脈相互間の交感神経による自動調節能が消失している可能性を指摘している。本研究でも正常犬の塞栓葉の肝血流量は TPE 直後は門脈血流が途絶するにもかかわらず、動脈血血流の反応性の増加があるため術前値に比べて約20%の減少を認めたと過ぎなかったが、黄疸犬の塞栓葉では TPE 直後には約40%の減少がみられた。したがって本研究における黄疸肝でも門脈-肝動脈間の自動調節能が消失していると思われた。

以上のように2週間の閉塞性黄疸では肝血流量の減少、ミトコンドリア機能の低下がみられたが、解除後2週目には術前値に回復した。また黄疸肝における肝再生は正常肝よりも遅れたが、本実験では TPE 後2週目のみの検討を行っており、もう少し経過をみれば、TPE 後の肝再生はさらに期待できると思われた。したがって肝門部胆管癌の根治術の前に TPE を行うことは、残存負荷の軽減の面から有用であると思われた。

結 語

雑種成犬16頭を用い閉塞性黄疸下において TPE を施行し、術後の代償性肝再生や肝循環動態、肝機能面に与える影響を検討した。

- 1) 閉塞性黄疸作成後2週目では肝血流量、肝ミトコンドリア機能は術前値に比べ有意に低下したが、減黄後2週目には回復した。
- 2) TPE 後の代償性肝再生は黄疸肝でもみられたが、正常肝に比べてやや不良であった。
- 3) TPE のおよぼす肝障害は黄疸肝でも軽微であり、黄疸が軽度なら TPE を施行しても減黄率には影響なかった。
- 4) これらのことから肝再生を目的にした TPE 後に2次的肝切除を行う場合、黄疸肝では正常肝に比べて肝再生が不良になることを考慮し、肝切除までの期間を長めにとるべきであると思われた。

本論文の要旨は第32回日本消化器外科学会総会にて発表した。

なお本研究の一部は対がん戦略10か年研究助成金の助成を受けた。

文 献

- 1) 幕内雅敏, 高安賢一, 宅間哲雄ほか: 胆肝癌に対する肝切除前肝内門脈枝塞栓術. 日臨外医学会誌

- 45: 1558—1564, 1984
- 2) Price JB, Voorhees AB, Britton RE: Partial hepatic autotransplantation with complete revascularization in the dogs. *Arch Surg* 95: 59—64, 1967
 - 3) 石川正志: 門脈塞栓術後の肝再生に関する実験的研究. *日消外会誌* 18: 1084—1092, 1989
 - 4) 小高通夫, 竜 崇正, 碓井貞仁ほか: 肝門部胆管癌の治療. *日消外会誌* 17: 1698—1702, 1984
 - 5) 中村光司, 羽生富士夫, 今泉俊秀ほか: 肝門部胆管癌の外科治療の問題点—とくに切除例から—, *日消外会誌* 17: 1694—1697, 1984
 - 6) 本庄一夫, 鈴木 敬: 肝癌に対する門脈右枝または左枝結紮術 (Portal Branch Ligation). *癌の臨* 16: 567—573, 1970
 - 7) Aronsen KF: Liver function studies during and after complete extrahepatic biliary obstruction in the dog. *Acta Chir Scand Suppl* 275: 1—114, 1961
 - 8) 小川哲夫: 肝外胆道完全閉塞による肝障害の回復に関する実験的研究. *北海道医誌* 39: 69—81, 1964
 - 9) 小山研二, 高木 靖, 山内英夫ほか: 閉塞性黄疸における胆道閉塞解除の意義に関する実験的, 臨床的研究. *日外会誌* 80: 820—827, 1979
 - 10) 野口 孝: 閉塞性黄疸における肝予備力と肝切除限界の研究. *日外会誌* 80: 931—940, 1979
 - 11) 向山憲男: 肝再生に関する実験的研究—閉塞性黄疸解除後の肝切除ラットについて—. *日消外会誌* 14: 1427—1435, 1981
 - 12) 山脇武敏: 閉塞性黄疸における肝切除の実験的研究. *肝臓* 21: 872—882, 1980
 - 13) 小澤和恵: 肝障害—肝の代償性からみた肝の機能的予備力の把握—. *外科* 36: 1092—1098, 1974
 - 14) 鈴木克彦: 障害肝における分離肝細胞のミトコンドリア機能について. *秋田医* 13: 543—560, 1986
 - 15) Hunt DR: Changes in liver blood flow with development of biliary obstruction in the rat. *Aust NZ J Surg* 49: 733—737, 1979
 - 16) Bosch J, Enriquez R, Groszmann RJ et al: Chronic bile duct ligation in the dog: Hemodynamic characterization of a portal hypertensive model. *Hepatology* 3: 1002—1007, 1983
 - 17) 熊沢健一: 肝外性閉塞性黄疸時の循環動態に関する実験的研究. *日消外会誌* 19: 2365—2373, 1986
 - 18) 川浦幸光, 平野 誠, 山田哲司ほか: 閉塞性黄疸における endotoxin 注入に伴う肝組織血流量の変化. *医のあゆみ* 134: 567—568, 1985
 - 19) Rosenberg JC, Lillehei RC, Lomgerbeam J et al: Studies on hemorrhagic and endotoxin shock in relation to vasomotor changes and endogenous circulating epinephrine, norepinephrine and serotonin. *Ann Surg* 154: 611—628, 1961
 - 20) Child CG, Barr D, Holswade GR et al: Liver regeneration following portocaval transposition in dogs. *Ann Surg* 138: 600—608, 1953
 - 21) Marchioro TL, Porter KA, Brown BI et al: The effect of partial portocaval transposition on the canine liver. *Surgery* 61: 723—732, 1967
 - 22) 古川 勉: 急性閉塞性化膿性胆管炎: 肝・腎血行動態および血液生化学的变化を中心とした実験的研究. *日外会誌* 83: 147—1428, 1982