

## 閉塞性黄疸解除後における肝切除後肝再生に関する基礎的検討

千葉大学医学部第1外科

木村 文夫 宮崎 勝 宇田川郁夫  
越川 尚男 奥井 勝二

閉塞性黄疸(閉黄)解除後の肝切除後再生について検討した。胆管結紮により閉黄ラットを作製し、5日(n=32)、10日(n=38)、14日(n=26)3群の閉塞期間を設け、胆管十二指腸瘻により減黄し、閉塞解除後0から50日の減黄期間を置き、68%肝部分切除を施行した。胆管結紮後の肝蛋白、DNA、RNA含量および肝切除後の血清総ビリルビン、GOT値、再生肝DNA合成能を測定して以下の結果を得た。胆管結紮後、肝蛋白含量は3群ほぼ同様に有意の低下を示し、解除後しだいに回復した。肝RNA含量は有意の変化をしなかったのに対して、肝DNA含量は3群ほぼ同様に有意に増加した。閉黄肝の肝切除後の血清総ビリルビン、GOT値は、正常肝の肝切除後に比べ高値を示した。DNA合成能は、3群ともに著明に抑制され、閉塞5日群では解除後5日でその抑制が消失したが、閉塞10、14日群では解除後21日においても有意の抑制が認められ、DNA合成能の回復には解除後30日以上を要した。

**Key words:** obstructive jaundice, liver regeneration after partial hepatectomy,  
DNA synthesis of the liver

### はじめに

閉塞性黄疸を有する症例に対する外科手術は、percutaneous transhepatic biliary drainageなどの減黄処置の進歩により比較的安に行われるようになってきた。しかし、肝門部胆管癌や胆嚢癌などの上部胆道癌に対する根治手術では、広範肝切除を伴う拡大手術を施行せざるをえない場合が多く、例えば減黄術後に手術が行われた場合でも、術後肝不全などの合併症の発生率が高く、閉塞性黄疸肝に対する肝切除は、いまだ安全性が確立されていないのが現状である<sup>1)</sup>。

Higginsら<sup>2)</sup>は、ラットを用い肝部分切除と同時に胆管結紮を施行し、閉塞性黄疸時には肝切除後再生が抑制されることを報告しており、Mannら<sup>3)</sup>もほぼ同様の結果を報告している。また、閉塞性黄疸時には、肝ミトコンドリアや肝マイクロゾームの機能障害などのさまざまな肝細胞機能障害が存在し、これらの障害は閉塞性黄疸の期間の延長とともに悪化し<sup>4)5)</sup>、減黄処置後の回復も遅延するとの報告が多い<sup>6)~9)</sup>。このように、閉塞性黄疸存在下での肝再生の抑制と肝機能障害についての報告や減黄後の肝機能の回復についての報告は

多いが、閉塞性黄疸解除後に肝切除を施行した場合の肝切除後再生や病態についての報告は少ない。

今回、著者らはラットを用い閉塞性黄疸とその解除モデルを作製し、さまざまな黄疸期間と減黄期間の後に肝部分切除を施行し、閉塞性黄疸肝における肝切除後再生について詳細なin vitroの検討を行った。

### 方法

Wistar系雄性ラット(300~350g)を用い、エーテル麻酔下に開腹し、胆管に外径0.8mm、内径0.5mmのビニールチューブ(Dural Plastics & Engineering, Australia)を挿入した後、肝門部に固定し、遠位部を盲端として閉塞性黄疸ラットを作製した。胆管閉塞期間は、5日群、10日群、14日群の3群を設け、それぞれ5日目、10日目、14日目の各時点で再開腹し、胆管に挿入したビニールチューブの遠位部を開放し、十二指腸内へ誘導することにより胆管十二指腸瘻を作製し減黄した。胆管閉塞5日群では解除後0、1、5日目の各時点で、胆管閉塞10日群では解除後0、5、10、21、30、50日目の各時点で、さらに胆管閉塞14日群では解除後0、10、21、30、40日目の各時点で、Higginsら<sup>10)</sup>の方法に準じ68%肝部分切除を施行した。肝部分切除後24時間の時点で再生肝DNA合成能を測定した。また、切除肝について肝組織蛋白および核酸含量

の測定と組織学的検討を行った。

(1) 一般血清肝機能測定

閉塞性黄疸作製後および解除後、経時的に眼窩静脈叢より採血し、血清中の GOT, GPT 値を STA-Test Wako (和光純薬) により、また血清総ビリルビン値を Bilirubin-Test Wako (和光純薬) により測定した。結果は Karmen 単位 (KU), mg/dl で示した。

(2) 肝組織 DNA, RNA, 蛋白含量の測定

肝組織より Shibko らの方法<sup>11)</sup>により核酸を抽出し、ribonucleic acid (RNA) の定量は orcinol 反応<sup>12)</sup>により、deoxyribonucleic acid (DNA) の測定は di-phenylamine 反応<sup>12)</sup>を用いて測定した。また、肝蛋白含量の測定は Lowry 法<sup>13)</sup>を用いて測定した。結果は、DNA, RNA 含量を  $\mu\text{g/g}$  liver, 蛋白含量を mg/g liver で示した。

(3) DNA 合成能の測定

肝切除後22時間目にラットの再生肝を速やかに摘出し、auto slicer を用い厚さ0.5mm の肝スライスを作製し、in vitro で<sup>3</sup>H-thymidine 20 $\mu\text{Ci}$  (New England Nuclear) 含有の Hanks 液5ml, 37 $^{\circ}\text{C}$ , 95%O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub>下で2時間培養し、24時間目の肝 DNA 中への<sup>3</sup>H-thymidine の取り込みにより DNA 合成能を測定した<sup>14)15)</sup>。結果は dpm/OD<sub>600</sub> × 1,000にて表示した。

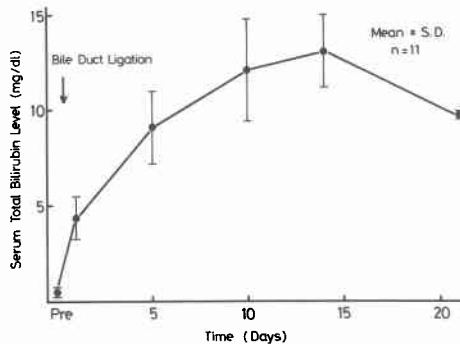
結 果

(1) 血清総ビリルビン値の変化

胆管閉塞により、血清総ビリルビン値はしだいに上昇し、術後5日で9.1±1.9mg/dl, 術後10日には12.1±2.7mg/dlに達し、その後はほぼプラトーとなり術後14日では13.1±1.9mg/dlであった (Fig. 1)。

胆管十二指腸瘻による胆管閉塞解除後、血清総ビリルビン値は3群ともに急速に低下し、胆管閉塞5日群

Fig. 1 Changes in serum total bilirubin levels following bile duct ligation.



では解除後1日目 (Fig. 2), 10日群では解除後5日目 (Fig. 3), 14日群では解除後10日目 (Fig. 4)におおの前の値に復した。また、肝部分切除後24時間の血清総ビリルビン値は、閉塞5日群 (Fig. 2), 閉塞10日群 (Fig. 3), 閉塞14日群 (Fig. 4)の3群ともに、正常肝の肝切除後に比べ高値を示し (p<0.01), 各群において閉塞解除期間の延長とともに低下する傾向を示した。

(2) 血清 GOT 値の変化

Fig. 2 The effect of drainage on serum total bilirubin levels after partial hepatectomy in rats with bile duct ligation for 5 days.

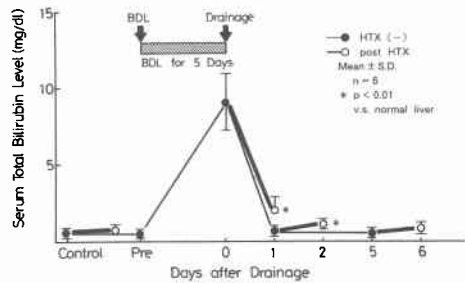


Fig. 3 The effect of drainage on serum total bilirubin levels after partial hepatectomy in rats with bile duct ligation for 10 days.

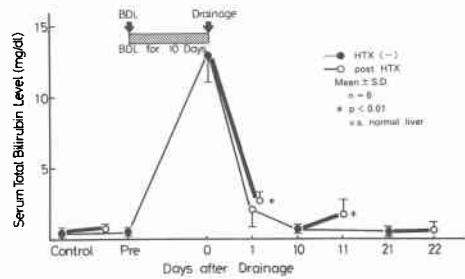
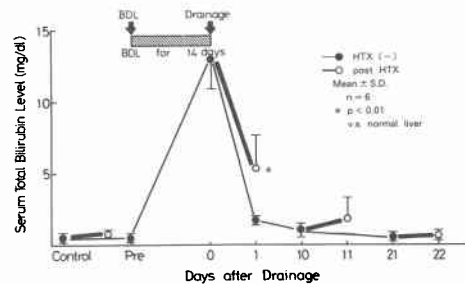


Fig. 4 The effect of drainage on serum total bilirubin levels after partial hepatectomy in rats with bile duct ligation for 14 days.



血清 GOT 値は、胆管閉塞により上昇し、胆管閉塞 5 日目で  $324 \pm 160$ KU (Fig. 5), 10 日目で  $466 \pm 108$ KU (Fig. 6), 14 日目では  $765 \pm 59$ KU (Fig. 7) であった。胆管閉塞解除と同時に肝切除を施行した場合、肝切除後 24 時間後の血清 GOT 値の上昇は、閉塞 14 日群 (Fig. 7) において、正常ラットの肝切除後に比べ高値を示し

( $p < 0.05$ )、この肝切除後の GOT 値の上昇は、解除期間の延長とともに低下する傾向を示した。

(3) 肝組織像の変化

胆管閉塞 5 日目には、門脈域に胆管増生と細胞浸潤が認められ (Fig. 8), 胆管増生は閉塞期間の延長とともに増強した。胆管閉塞 14 日目には、門脈域より小葉内へ索状の胆管増生が著明で、肝細胞の focal necrosis が目立つが、胆栓や繊維化は認められなかった (Fig. 9)。胆管閉塞解除後は、これらの変化はしだいに軽減した。胆管閉塞 14 日群の解除後 10 日目では、胆管増生は軽減していたが、肝細胞の focal necrosis が依然認められ、肝細胞の再生像も見られた (Fig. 10)。解

Fig. 5 The effect of drainage on serum GOT levels after partial hepatectomy in rats with bile duct ligation for 5 days.

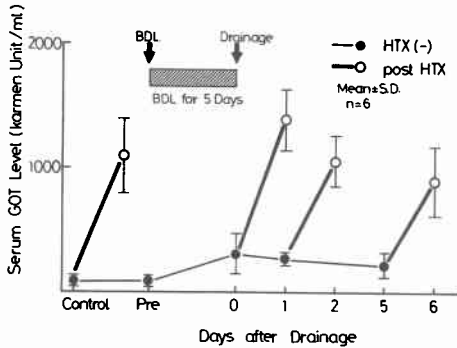


Fig. 6 The effect of drainage on serum GOT levels after partial hepatectomy in rats with bile duct ligation for 10 days.

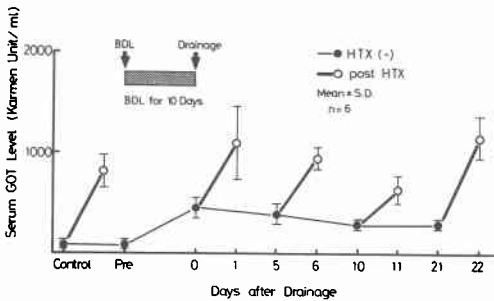


Fig. 7 The effect of drainage on serum GOT levels after partial hepatectomy in rats with bile duct ligation for 14 days.

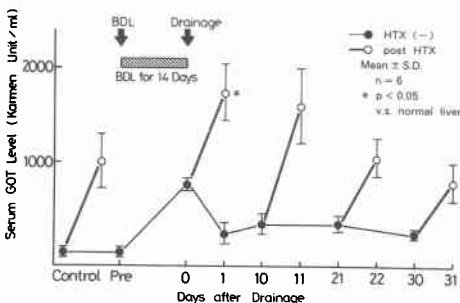


Fig. 8 Histological section of rat liver after 5 days bile duct obstruction showed a large number of newly formed bile ducts spreading from the periphery of the lobules around the portal septa (H.E. stain ×40).

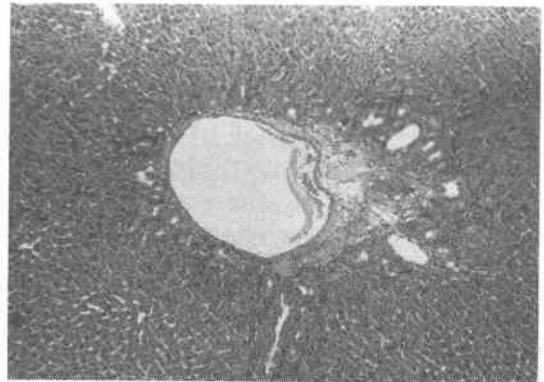
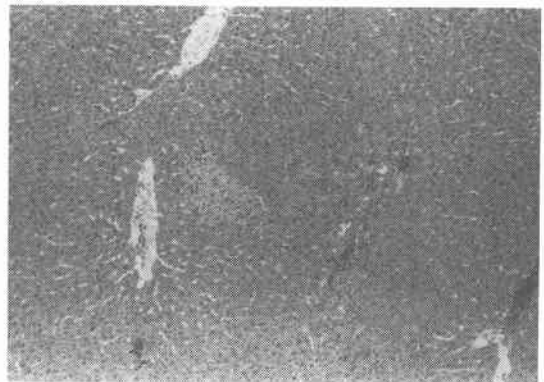
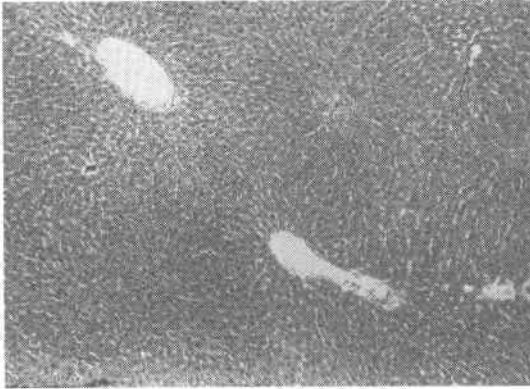


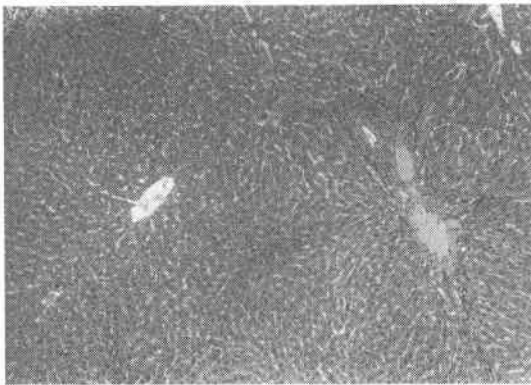
Fig. 9 The liver of a rat with 14 days bile duct obstruction revealed progressive formation of interlobular and intralobular bile ducts and focal necrosis of hepatocytes (H.E. stain ×40).



**Fig. 10** The liver of a rat with 14 days bile duct ligation followed by 10 days drainage showed decreased formation of new bile ducts and increased number of mitotic figures of hepatocytes. Focal necrosis was seen yet. (H.E. stain  $\times 40$ )



**Fig. 11** The liver of a rat with 14 days bile duct ligation followed by 21 days drainage showed only slight formation of new interlobular bile ducts and numerous mitotic figures of hepatocytes (H.E. stain  $\times 40$ ).



除後21日目には胆管増生は軽度となり、肝細胞の再生像が目立った (Fig. 11).

#### (4) 肝組織 DNA, RNA, 蛋白含量の変化

肝組織 DNA 含量は、胆管閉塞 5 日群では  $1,609 \pm 180 \mu\text{g/g liver}$  で、control 群 ( $845 \pm 42 \mu\text{g/g liver}$ ) の約 2 倍に増加していた ( $p < 0.01$ )。胆管閉塞 10 日群 ( $1,542 \pm 12$ ) および 14 日群 ( $1,526 \pm 157$ ) も閉塞 5 日群とほぼ同程度の増加を示した ( $p < 0.01$ )。胆管閉塞による DNA 含量の増加は、閉塞解除によりやや低下する傾向を示したが、解除 21 日目においても閉塞 10 日

**Table 1** Hepatic protein, DNA and RNA contents of obstructive jaundiced rats receiving biliary drainage.

	Protein (mg/g liver)	DNA ( $\mu\text{g/g liver}$ )	RNA ( $\mu\text{g/g liver}$ )
Control	$257.9 \pm 14.1$	$845 \pm 42$	$7976 \pm 1079$
BDL for 5 Days	$232.3 \pm 17.1$ **	$1609 \pm 180$ *	$8222 \pm 939$
BDL for 10 Days	$233.2 \pm 11.8$ *	$1542 \pm 12$ *	$9100 \pm 719$
BDL for 14 Days	$230.8 \pm 8.3$ *	$1526 \pm 157$ *	$8987 \pm 368$
BDL for 10 Days + Drainage for 10 Days	$239.2 \pm 20.5$	$1477 \pm 43$ *	$9014 \pm 806$
BDL for 10 Days + Drainage for 21 Days	$245.3 \pm 8.8$	$1341 \pm 247$ *	$8569 \pm 902$
BDL for 14 Days Drainage for 10 Days	$247.1 \pm 2.2$	$1443 \pm 301$ *	$10595 \pm 431$
BDL for 14 Days Drainage for 21 Days	$259.7 \pm 4.2$ †	$1388 \pm 194$ *	$8535 \pm 745$
Mean $\pm$ S.D. n=6		** $p < 0.05$ * $p < 0.01$ ] vs. control	
		† $p < 0.001$ vs. before Drainage	

群 ( $1,342 \pm 247$ )、閉塞 14 日群 ( $1,388 \pm 194$ ) とともに control 群に比べ有意 ( $p < 0.01$ ) に高値を示した (Table 1)。これに対して、肝組織 RNA 含量は、胆管閉塞により有意な変化を示さなかった (Table 1)。肝組織蛋白含量は、閉塞 5 日群では  $232.3 \pm 17.1 \text{ mg/g liver}$  で、control 群 ( $257.9 \pm 14.1 \text{ mg/g liver}$ ) に比べて有意 ( $p < 0.05$ ) に低値を示した。閉塞 10 日群 ( $233.2 \pm 11.8$ ) および閉塞 14 日群 ( $230.8 \pm 8.3$ ) も閉塞 5 日群とほぼ同程度の低値を示した ( $p < 0.01$ )。この蛋白含量の低下は、胆管閉塞解除後、しだいに回復を示し、閉塞 14 日群では解除後 21 日目で前値に復した (Table 1)。

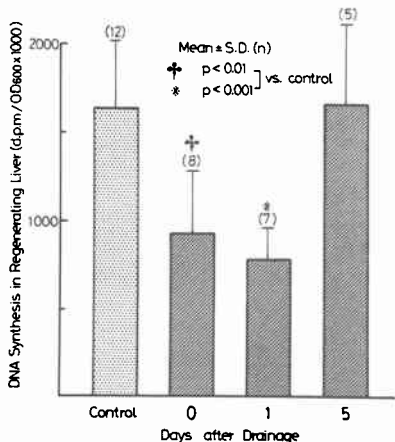
#### (5) DNA 合成能の変化

胆管閉塞 5 日群では、閉塞解除と同時に肝切除を施行した場合、再生肝 DNA 合成能が  $924 \pm 368 \text{ dpm/OD}_{600} \times 1,000$  と control 群 ( $1,652 \pm 444 \text{ dpm/OD}_{600} \times 1,000$ ) に比べて著しく抑制された ( $p < 0.01$ )。血清総ビリルビン値が正常値に復する解除後 1 日目でも DNA 合成能は  $770 \pm 193$  とやはり抑制を示し ( $p < 0.001$ )、解除後 5 日目において  $1,663 \pm 659$  と回復を示した (Fig. 12)。閉塞 10 日群および閉塞 14 日群においても、やはり DNA 合成能は著しく抑制された。閉塞 10 日群では解除後 30 日まで、DNA 合成能が control 群に比べ 39% から 58% に有意 ( $p < 0.001$ ) に抑制され (Fig. 13)、閉塞 14 日群では解除後 21 日まで、control 群に比べ 38% から 69% と有意 ( $p < 0.01$ ) な抑制が見られた (Fig. 14)。

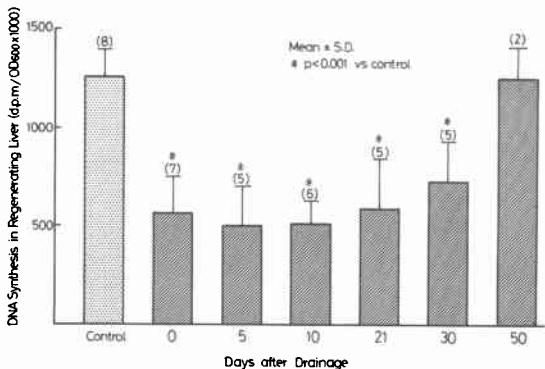
#### 考 察

近年、術前診断能と外科手術の進歩に伴い、従来手

**Fig. 12** The effect of drainage on hepatic DNA synthesis after partial hepatectomy in the rats with obstructive jaundice for 5 days.



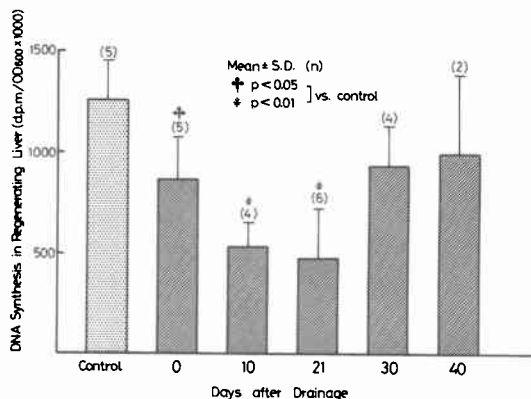
**Fig. 13** The effect of drainage on hepatic DNA synthesis after partial hepatectomy in the rats with obstructive jaundice for 10 days.



術不能またはバイパス手術に終わることの多かった上部胆道の悪性腫瘍に対して、肝切除や血行再建を伴う拡大手術により、切除可能となる症例が増加している。しかし、閉塞性黄疸肝に対する肝切除では、肝不全を含む合併症の発生率が高く<sup>1)</sup>、その予後向上のためには、閉塞性黄疸解除後の肝細胞障害や肝切除後の病態生理、特に術後肝不全の発生メカニズムの解明が必要である。

従来より、閉塞性黄疸時の肝障害についての基礎的報告は多く、閉塞性黄疸時の肝組織変化<sup>16)~18)21)</sup>、肝機能障害<sup>4)~9)</sup>、閉塞性黄疸時の肝再生<sup>2)3)23)~25)</sup>など様々な面より検討がなされてきている。しかし、閉塞性黄疸解除後に肝切除を施行した場合の肝切除後再生につい

**Fig. 14** The effect of drainage on hepatic DNA synthesis after partial hepatectomy in the rats with obstructive jaundice for 14 days.



ての報告は少なく<sup>26)</sup>、その病態についてはほとんど解明されていない。今回著者らは、ラットを用いて胆管閉塞とその解除モデルを作製し、閉塞性黄疸肝における肝切除後再生を、特に閉塞期間や解除期間との関係について詳細な検討を行った。

イスによる胆管閉塞解除モデルの報告は比較的多いが<sup>6)7)19)20)</sup>、ラットによる解除モデルの報告は少ない。Tramsら<sup>21)</sup>はOsborn-Mendel ratを用い、胆管結紮により閉塞性黄疸を作製した場合、拡張した肝門部胆管が遠位の胆管と癒着した後再開通し、胆管結紮後15日で血清総ビリルビン値が前値に復したと報告している。著者らが用いた、Wistar ratでも、一度上昇した血清総ビリルビン値が胆管閉塞後10日から14日で低下するラットを認めた。しかし、ビリルビン値の低下時期や低下速度は一定でなく、減黄モデルとしては不適切と考えられた。岩月<sup>8)</sup>は、Wistar ratを用い胆管空腸瘻による胆管閉塞解除モデルを作製しているが、14匹中5匹は減黄不良であったと報告している。著者らは、先に述べたごとく、Wistar ratを用い、胆管閉塞の胆管十二指腸瘻による内瘻化モデルを作製した。この方法により、胆管の完全閉塞と良好なドレナージ効果を得るとともに、胆管閉塞期間と解除期間を任意に設定することが可能となった。

閉塞性黄疸による肝組織変化は、動物の種類により異なるとされている<sup>16)~18)</sup>。Popperら<sup>18)</sup>は、閉塞性黄疸時に起こる肝の組織学的変化を、胆汁うっ滞、肝細胞変性および壊死、肝内胆管および細胆管の増生、炎症性変化、繊維化の5つに要約し、その障害の程度は閉塞の部位、閉塞の程度および閉塞期間に関連して相違

すると述べている。

横井<sup>19)</sup>は、イヌにおける胆管閉塞時の肝組織変化を光顕と電顕により観察し、胆管閉塞時にはミトコンドリア1個当たりの cristae の膜面積および小胞体の膜面積の減少、ライソゾームの容積比の増加、毛細胆管の拡張などを観察し、これらの変化は、胆管閉塞2週間目に閉塞を解除した場合には比較的良好な回復を示したが、閉塞3週間目に解除した場合にはその回復が遷延したと報告している。さらに、岡村<sup>20)</sup>も、イヌにおける胆管閉塞時の肝組織変化を光顕と電顕により観察し、閉塞2週群では閉塞解除後4週間で回復を認めたが、閉塞3週間以上では解除後も遷延傾向を示したと述べている。

これに対して、Tramsら<sup>21)</sup>は、ラットでの胆管結紮後の肝組織変化を経時的に観察しており、胆管閉塞3日目には門脈域から小葉周囲に胆管増生が見られ、肝細胞の壊死と再生像が認められる。閉塞7日目には門脈域の胆管増生とともに小葉内の胆管増生が目立ち、閉塞14日目には肝細胞壊死がさらに加わり、胆管周囲に薄い繊維化が発達する。閉塞28日目には肝細胞壊死が著明となり、胆管周囲の繊維化が進み、肝細胞の再生像はほとんど認められなくなると述べている。

著者らは、胆管閉塞14日目までの肝組織変化と閉塞解除後の変化について検討した。閉塞14日目までの経時変化は、Tramsらの報告にほぼ一致していたが、閉塞14日目では胆管周囲の繊維化は認められなかった。また、胆管閉塞解除後の肝組織変化を閉塞14日群について見ると、解除後10日目では肝細胞壊死像がまだ認められるが胆管増生は減少し、肝細胞の再生像が認められた。解除後21日目には胆管増生は軽度となり、肝細胞の再生像が目立つようになった。このように胆管閉塞による肝組織変化は、イヌおよびラットにおいては、少なくとも閉塞14日までは閉塞解除によりほぼ可逆的であり、その回復には3週間から4週間を要するものと考えられた。

胆管閉塞時の肝組織 DNA 含量は、胆管閉塞後早期より著しく増加していた。松尾<sup>22)</sup>も、ラットにおいて、胆管閉塞時に肝 DNA 含量が胆管閉塞期間とともに増加の傾向を示すと報告している。これは、肝組織像で認められる著明な胆管増生や炎症細胞浸潤による cell population の増加によるものと考えられる。つまり、胆管上皮細胞や炎症細胞は肝細胞に比べて小型であり、これらの細胞数の増加は単位重量当たりの細胞数の増加となり、DNA 含量の増加として現われたもの

と考えられた。

これに対して、肝組織 RNA 含量は軽度の増加を認めたに過ぎない。胆管閉塞時には、肝細胞の再生や胆管上皮細胞の増生に伴う RNA の合成亢進が考えられるが、本来 RNA 含量の多い肝細胞<sup>27)</sup>の相対的減少があり、このため、全体としての RNA 含量は大きな変化を示さなかったものとも考えられる。

一方、肝蛋白含量は胆管閉塞時に低下していた。胆管閉塞時には肝蛋白合成が亢進しているとする報告もある<sup>28)</sup>が、胆汁うっ滞による胆汁成分の増加や肝組織内水分量の増加などにより、逆に肝組織蛋白含量は減少したものと考えられた。

今回の著者らの検討では、閉塞性黄疸肝に対して肝部分切除を施行した場合、再生肝の DNA 合成能が著しく抑制されていた。胆管閉塞5日群では、胆管閉塞解除後5日で DNA 合成能の回復が認められたが、閉塞10日群および閉塞14日群では、その回復が血清総ビリルビン値の正常化よりはるかに遅れ、閉塞解除後30日以上を要した。

Higginsら<sup>2)</sup>は、ラットを用いて68%肝部分切除と同時に胆管を結紮し、閉塞性黄疸存在下では、肝重量再生が十分に起こらないと述べている。Mannら<sup>3)</sup>も、イヌを用いてはほぼ同様の結果を報告している。これに対して、胆管閉塞時でも肝部分切除後の肝重量再生や mitosis は正常肝と差がなかったとの報告<sup>24)25)</sup>もある。Cameron<sup>23)</sup>は、正常ラットと胆管閉塞ラットの肝細片を胆管閉塞ラットの大網内へ移植し、正常ラットの肝細片では肝細胞と胆管細胞の両者の増殖が認められるが、胆管閉塞ラットの肝細片では胆管細胞の増殖は認められるものの肝細胞の増殖は認められず、胆管閉塞24時間後の肝細片でも、この肝細胞の増殖抑制が認められたと述べている。このように、胆管閉塞時には、肝細胞に何らかの負荷あるいは障害機転が働いており、その結果肝細胞の増殖抑制が起こるものと考えられる。

Yamamotoら<sup>29)</sup>は Wistar rat を用いて3週間の胆管閉塞の後に肝部分切除を施行し、閉塞性黄疸状態では ATP 合成は低下していないが、そこへ肝部分切除が加わると正常肝の肝切除後に見られる肝切除後早期の ATP 合成の亢進が十分に起こらず、energy charge が低下して死亡率が高まると述べている。さらに、閉塞性黄疸肝では、肝再生の早期における energy-requiring biosynthesis が抑制されるよりも、むしろ再生肝で要求されるミトコンドリアでの ATP 合成の亢

進が十分に起こらないのではないかと推論している。しかし、この実験では肝切除後も胆管閉塞は解除されておらず、胆管閉塞解除後に遷延する肝切除後肝再生抑制現象を説明しえるものではない。このような閉塞性黄疸時の肝細胞障害、特に肝エネルギー代謝の中心であるミトコンドリア機能の障害に関しては、以前より多くの報告がなされている<sup>4)5)8)</sup>。

これに対して鈴木ら<sup>30)</sup>は、閉塞性黄疸肝より肝細胞を分離洗浄した後、肝細胞よりミトコンドリアを分画し、肝組織より直接分画したミトコンドリアと比較したところ、分離肝細胞から分画したミトコンドリアのATP合成能は、閉塞性黄疸3週後においてもほとんど障害されておらず、従来の報告に見られる閉塞性黄疸肝におけるミトコンドリアの機能低下の原因は、ミトコンドリア自体の障害によるものではなく、ビリルビン、胆汁酸などの環境因子によるものであろうと述べている。さらに、木全ら<sup>31)</sup>は閉塞性黄疸犬において血漿交換を行い、これによる有害物質の除去が肝細胞の負荷を軽減し、ミトコンドリア機能を上昇させることができたと報告している。

しかしながら、肝細胞機能の障害は血清総ビリルビン値や胆汁酸値の正常化した時点においても存在しており、Aronsenら<sup>6)</sup>、小川ら<sup>7)</sup>、小山ら<sup>9)</sup>は、閉塞性黄疸がある一定期間以上になると、閉塞性黄疸解除後の肝機能の回復が不可逆的になるとしている。つまり、閉塞性黄疸解除後に遷延する肝細胞機能障害は、血清ビリルビンや胆汁酸以外の因子によるものであると考えられる。閉塞性黄疸時の肝の繊維化もその一因と考えられるが、今回検討したように、繊維化が極めて軽度な状態においても、強いDNA合成能の抑制が見られたことは、遷延する肝機能障害が、繊維化による微小循環障害によるものとは考えにくい。著者らは、閉塞性黄疸肝における肝蛋白合成の亢進<sup>28)</sup>を、肝細胞に対する機能負荷という点よりとらえ、閉塞性黄疸解除後に遷延する肝再生抑制機構を検討している。

臨床における、閉塞性黄疸症例に対する肝切除では、肝細胞障害とその機能回復を考慮すれば、より早期の減黄処置と十分な減黄期間を置くことが理想的であるが、悪性腫瘍による胆道閉塞では、減黄期間中の腫瘍の増殖や胆道感染さらに減黄不良例などの問題があり、手術時期は決して一樣に決定出来るものではない。また、術後の肝不全発生にも、症例ごとにさまざまな因子が作用していると考えられる。このような観点から、今後閉塞性黄疸肝における肝細胞機能障害と閉塞

解除後の機能回復、さらに肝切除後の肝不全の発生メカニズムをより詳細に解明するとともに、肝再生促進や肝不全の予防手段、肝不全発生時に有効な補助療法などの確立が必要と考えられた。

#### 文 献

- 1) 佐藤寿雄：閉塞性黄疸の病態生理外科 36：426—433, 1973
- 2) Higgins GM, Anderson RM: Experimental pathology of the liver. Arch Pathol 14：42—49, 1932
- 3) Mann FC, Fishback FC, Gay JG et al: Experimental pathology of the liver. Arch Pathol 12：787—793, 1931
- 4) 小山研二, 伊藤賢司, 音羽 剛ほか：閉塞性黄疸肝のミトコンドリア機能について。肝臓 20：579—586, 1979
- 5) 白川 勝：胆管結紮(ラット, イヌ)による実験的閉塞性黄疸の解除の時期に関する生化学的検討。日消外会誌 11：359—368, 1978
- 6) Aronsen KF: Liver Function studies during complete extra-hepatic biliary obstruction in the dog. Acta Chir Scand Suppl 275：1—114, 1961
- 7) 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
- 8) 岩月 淳：肝外閉塞性黄疸時および閉塞解除後の肝細胞ミトコンドリア機能に関する研究。日消外会誌 9：622—630, 1976
- 9) 小山研二, 高木 靖, 山内英生ほか：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—肝ミトコンドリア機能を中心に—。日外会誌 80：820—827, 1979
- 10) Higgins GM, Anderson RM: Experimental pathology of the liver. Arch Pathol 12：186—202, 1931
- 11) Shibko S, Koivistoinen P, Tratnyek CA et al: A method for sequential quantitative separation and determination of protein, RNA, DNA, lipid, and glycogen from a single rat liver homogenate or from a subcellular fraction. Anal Biochem 19：514—528, 1967
- 12) Schneider WC: Phosphorus compounds in animal tissues. J Biol Chem 161：293—303, 1945
- 13) Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL et al: Protein measurement with the Folin phenol reagent. J Biol Chem 193：265—275, 1951
- 14) Verly WG: The hepatic chalone. Natl Cancer Inst Monogr 38：175—184, 1973
- 15) Mahmud I, Fukui N, Miura Y: Arachidonic acid metabolism in normal and regenerating

- liver and hepatoma. *Adv Enzyme Regul* 18 : 27—37, 1980
- 16) Cameron GR, Oakley CL: Ligation of the common bile duct. *J Pathol Bacteriol* 35 : 269—298, 1932
  - 17) Edlund Y: Studies on the carbohydrate metabolism and liver protection therapy in experimental extrahepatic biliary obstruction. *Acta Chir Scand Suppl* 136 : 1—187, 1948
  - 18) Popper, Schaffner: Liver structure and function. Blakiston division, Mc Graw-Hill Book Co. New York, 1957, p158—181
  - 19) 横井 一: 閉塞性黄疸における肝の形態的变化と減黄術後の可逆性—特に肝微細構造の定量的解析を中心とした実験的研究. *肝臓* 24 : 1381—1391, 1983
  - 20) 岡村広志: 肝電顕像, 光顕像からみた閉塞性黄疸解除前後の変化に関する実験的研究. *日消外会誌* 19 : 1952—1961, 1986
  - 21) Trams EG, Symeonidis A: Morphologic and functional changes in the livers of rats after ligation or excision of the common bile duct. *Am J Pathol* 33 : 13—27, 1957
  - 22) 松尾靖司: 閉塞性黄疸肝における核酸代謝について. *肝臓* 14 : 442—453, 1973
  - 23) Cameron GR: Liver regeneration and biliary obstruction. *J Pathol Bacteriol* 41 : 283—288, 1935
  - 24) Ferguson CC, Rogers CS, Vars HM: Liver regeneration in the presence of bile duct obstruction. *Am J Physiol* 159 : 343—350, 1949
  - 25) Weinbren K: The effect of bile duct obstruction of the rat's liver. *Br J Exp Pathol* 34 : 280—289, 1953
  - 26) 山本宣一: 閉塞性黄疸における肝切除の実験的研究—特に肝切除可能時期の検討—. *Arch Jpn Chir* 49 : 464—476, 1980
  - 27) 江上不二夫編: 核酸及び核蛋白質下巻. 共立出版, 東京, 1951, p98—114
  - 28) Lundborg H, Hamberger A: Amino acid incorporation into liver proteins during extrahepatic cholestasis in the rat. *Eur Surg Res* 6 : 95—109, 1974
  - 29) Yamamoto M, Yamada T, Ida T et al: Inhibitory effects of jaundice on regenerating liver. *Res Exp Med* 171 : 121—128, 1977
  - 30) 鈴木克彦, 小山研二, 浅沼義博ほか: 閉塞性黄疸の分離肝細胞ミトコンドリア機能について. *日外会誌* 89 : 703—708, 1988
  - 31) 木全博巳, 大柳治正, 宇佐美真ほか: 閉塞性黄疸解除時の血漿交換併用療法に関する実験的検討. *日外会誌* 89 : 1211—1222, 1988

### Experimental Study on Liver Regeneration after Partial Hepatectomy in Obstructive Jaundice Followed by drainage

Fumio Kimura, Masaru Miyazaki, Ikuo Udagawa, Hisao Kosikawa and Katsuji Okui  
The First Department of Surgery, Chiba University, School of Medicine

We determined the effect of obstructive jaundice and its relief on liver regeneration after partial hepatectomy in rats. Rats received bile duct ligation, then 5, 10 or 14 days later choledochoduodenostomy for its relief was performed. Partial (68%) hepatectomy was performed at various intervals after the relief. We assessed the changes in: hepatic protein, DNA and RNA content after bile duct ligation, serum total bilirubin, GOT levels and hepatic DNA synthesis after partial hepatectomy. The hepatic protein content was significantly low after bile duct ligation compared with control rats and was restored gradually by drainage. There was no difference in hepatic protein content among the three different periods of obstruction. The hepatic RNA content was unchanged, but the DNA content increased markedly in obstructive jaundiced rats without significant differences among the three periods. The rats with shorter periods of drainage showed higher levels of serum total bilirubin and GOT after partial hepatectomy. Hepatic DNA synthesis was significantly inhibited in obstructive jaundiced rats compared to pair-fed controls that received partial hepatectomy alone. While the inhibition disappeared after 5 days of drainage in the 5 day-obstructed group, the inhibition was detectable as late as 21 days after drainage in 10- and 14-day-obstructed groups, and the recovery of DNA synthesis occurred more than 30 days after the relief.

**Reprint requests:** Fumio Kimura First Department of Surgery, Chiba University School of Medicine  
1-8-1 Inohana, Chiba, 280 JAPAN