日消外会誌　23（12）：2764～2771，1990年

イヌ肝血流遮断下肝切除術後の血中 prostaglandin I_2, thromboxane A_2（TXA_2）の推移と抗 TXA_2剤投与の効果に関する研究

金沢大学医学部外科学第2講座（主任：宮崎逸夫教授）
藪　下　和　久

血流遮断下における肝切除時の虚血障害の病態を，血中 thromboxane A_2（TXA_2），prostaglandin I_2産生量の推移から検討した．雑種成犬にて25％肝切除群（control 群），60分肝血流遮断後25％肝切除群（clamp 群），OKY-046投与＋60分肝血流遮断後25％肝切除群（OKY 群）を作成し，術後，血中 prostaglandins 値，肝機能，血液凝固機能および肝組織について検索した．術後 thromboxane B_2値は clamp 群で，control 群，OKY 群に比べ有意に高値をとり，一方6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$ 値には差を認めなかった．肝機能，血液凝固機能では，clamp 群で肝細胞障害に一致する異常値をとり，control 群，OKY 群との間で有意差を認めた．術後7日目の肝組織像では，clamp 群で小葉中心性凝固壊死を認めたが，control 群，OKY 群では異常所見を認めなかった．以上の成績より，肝虚血障害時における TXA_2の重要性，ならびに肝虚血障害防止を目的とした TXA_2合成酵素阻害剤の有用性が示された．

Key words: The pringle manoeuvre, liver ischemic injury damage, thromboxane A_2, prostaglandin I_2, OKY-046

はじめに

肝臓外科では，肝切離中の肝切断面からの出血量を最小限に抑えることは，術中の循環動態の安定のみならず，術後肝不全の予防という意味からも重要である．1908年 Pringle[1]が，肝外傷に対して一時的に肝十二指腸間膜を圧迫して肝血流を遮断し，肝阻血下に肝切除を安全に行いえたとの報告以来，肝切離の際に肝臓の全血流遮断を行う方法は，Pringle 氏法として広く普及してきた．現在では肝癌に対する肝切除の際にも Pringle 氏法を併用することにより，良好な治療成績が報告されている[2)3)]が，肝虚血障害に関する研究は少ない．

一方，組織虚血時における虚血性細胞障害の発生原因として，近年各種 prostaglandins（PGs）の作用が注目されている．なかでも，血小板凝集作用，血管平滑筋収縮作用に相反する作用を有する thromboxane A_2（TXA_2）と prostaglandin I_2（PGI_2）は，心，腎，脳などの各種臓器における虚血性障害と密接な関係にあることが報告されてきた[4)~7)]．今回著者は，肝血流遮断下での肝切除時の血中 TXA_2，PGI_2産生量の推移から，肝虚血障害の病態を検討し，さらに，選択的 TXA_2合成酵素阻害剤である OKY-046の肝虚血に対する効果につき検討した．

対象と方法

1）実験モデルの作成

実験動物として，8～14.5kg（平均10.5kg）の雑種成犬を用いた．前処置として24時間絶飲食としたイヌを Thiopental 10mg/kg の静脈内投与にて導入し，気管内挿管ののち Harvard 型麻酔器による GOF 麻酔（FiO_2 40％）にて維持した．循環動態が安定したのち，正中切開にて開腹した．開腹後，肝右葉を脱転，肝十二指腸指腸間膜を肝門部へ向かって剝離し，右外側葉と尾状葉の尾状突起に注ぐ門脈第1分枝と，それに伴走する肝動脈枝を遊離した．

A）Control 群（n＝5）

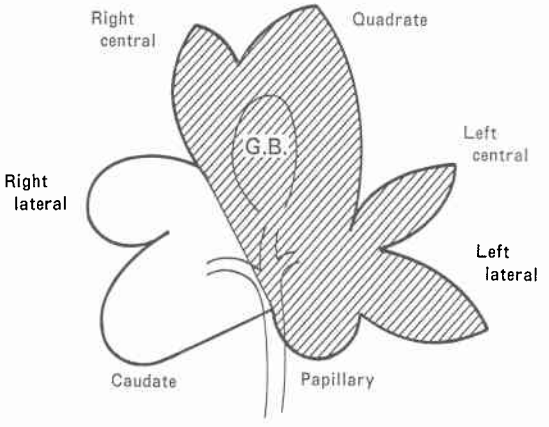
右外側葉と尾状葉の尾状突起を切除した後，閉腹した．肝切除量は25.5±2.5％であった．

B）Clamp 群（n＝8）

遊離した右外側葉と尾状突起に注ぐ脈管以外の全肝

＜1990年9月12日受理＞別刷請求先：藪下　和久
〒920　金沢市宝町13－1　金沢大学医学部第2外科

Fig. 1 Canine liver. The shaded area represent the portion had ischemic liver injury damage during inflow occlusion for 60 minutes. The open area represent the portion removed during the procedure of 25% liver resection. G.B.: gall bladder



十二指腸間膜を血管鉗子にて60分間clampした．clamp中門脈血は右外側葉と尾状突起を経て流れ，腸管血流の鬱滞はみられず，また術中の循環動態には変化は認められなかった．60分後clampを解除し，control群と同様の肝切除を施行した．本手技では，60分間阻血を加えた肝のみが残存することになり，本法を肝阻血下の肝切除術のモデルとした（**Fig. 1**）．

C）OKY群（n=6）

血流遮断の1時間前より，TXA_2合成酵素阻害剤であるOKY-046（小野薬品工業株式会社）を10μg/kg/minで点滴静注した．以後clamp群と同様の手技を行った．なお，OKY-046は閉腹直後まで投与したが，術中の循環動態に及ぼす影響は認められなかった．

3群とも術中は乳酸リンゲル液20ml/hr/kgを点滴静注し，また術後は500～1,000ml/dayの糖質を含んだ電解質輸液とセフェム系抗生間質1g/dayの投与を行い，1週間代謝ゲージにて管理した．

2）検体の採取

術前，術直後，術後1，3，5，7日目に大腿静脈より採血を行った．PGs測定に際しては，インドメタシン入り専用採血管を用いて採血し，採血後直ちに血漿を分離した．得られた血漿は－80℃にて測定時まで保存した．

1週間後犠牲死させ，全肝を摘出し，ホルマリン固定した．HE染色後，組織学的検討を行った．

3）検査項目

血清GOT値，血清GPT値，血小板値(Plts)，プロトロンビン時間(PT)，ヘパプラスチン値(Hpt)を測定した．またPGs値測定については，以下の順序で行った．凍結した血漿を酢酸エチル，メタノール混合溶媒系により除蛋白し，石油エーテルにて脱脂した．乾固後蒸留水で溶解し，塩酸酸性下酢酸エチルにて抽出した．有機層を乾固後，アッセイバッファーで溶解し，TXA_2，PGI_2の安定代謝産物であるthromboxane B_2（TXB_2），6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$（6-keto-$PGF_{1\alpha}$）をRIA法（第一RIキット，NENキット）にて測定した[8]．

4）統計学的検討

測定値はすべて平均値±標準偏差（M±SD）で示した．平均値間の検定にはt検定を用い，危険率5％以下をもって有意とした．

成　績

A）肝機能，血液凝固系

GOT値では，Control群で術前26±11IU/l，術直後149±38IU/l，1日目212±27IU/l，3日目124±42IU/l，5日目80±36IU/l，7日目75±33IU/lであったのに対し，clamp群では，術直後1,766±819IU/l，1日目4,535±1,951IU/l，3日目491±96IU/l，5日目244±232IU/l，7日目46±11IU/lと術直後より高い値を維持し，両群間で術直後，1日目，3日目で有意差が認められた．OKY群では，術直後182±33IU/l，1日目387±211IU/l，3日目163±72IU/l，5日目64±19IU/l，7日目62±21IU/lとControl群とほぼ同様の推移を示し，Clamp群と比べ，術直後，1日目，3日目において有意に低い値をとった（**Fig. 2**）．

GPT値では，control群で術前40±22IU/l，術直後162±78IU/l，1日目294±71IU/l，3日目382±94IU/l，5日目283±132IU/l，7日目246±97IU/lであった

Fig. 2 Serial changes in GOT levels after operation. POD: post operative days

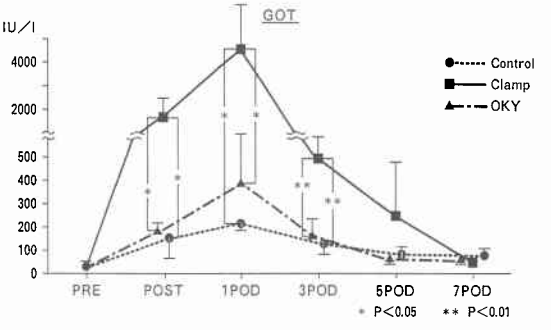
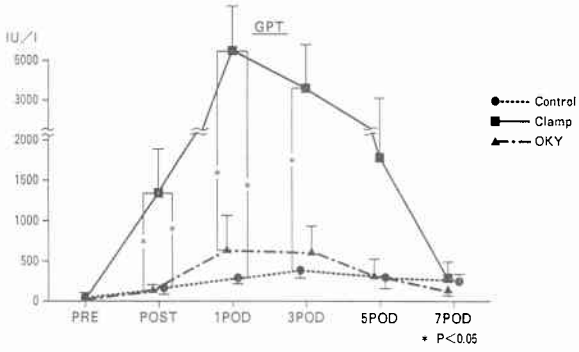


Fig. 3 Serial changes in GPT levels after operation.



のに対し，clamp 群では，術直後1,338±552IU/l，1日目5,479±2,261IU/l，3日目3,589±2,211IU/l，5日目1,778±1,322IU/l，7日目288±209IU/l と術直後より高い値を維持し，両群間で術直後，1日目，3日目で有意差を認めた．OKY 群では，術直後148±46IU/l，1日目645±423IU/l，3日目620±319IU/l，5日目320±210IU/l，7日目144±74IU/l と control 群とほぼ同様の推移を示し，clamp 群との間で術直後，1日目において有意差が認められた（**Fig. 3**）．

Hpt 値は3群とも手術侵襲のため術直後より低値をとった．Control 群では術前159±36%，術直後137±12%，1日目85±16%，3日目99±23%，5日目145±31%，7日目143±39%と5日目以降術前値に近い値まで回復したのに対し，clamp 群では，術直後92±9%，1日目37±21%，3日目62±14%，5日目81±45%，7日目87±57%と低値のまま経過した．両群間で1日目，5日目にて有意差を認めた．OKY 群では，術直後88±17%，1日目65±49%，3日目67±27%，5日目111±23%，7日目82±30%であった．control 群，clamp 群と同様手術侵襲にて Hpt 値は低下するが，clamp 群に比べ，その度合は少ない傾向にあった．しかし control 群，clamp 群との間に統計学的有意差は認められなかった（**Fig. 4**）．

Plts 値では，control 群で術前25.8±8.1×10^4/mm^3，術直後43.7±10.3×10^4/mm^3，1日目30.6±9.8×10^4/mm^3，3日目30.3±10.7×10^4/mm^3，5日目28.4±9.8×10^4/mm^3，7日目28.8±6.7×10^4/mm^3，clamp 群で，術直後20.6±4.4×10^4/mm^3，1日目22.2±3.9×10^4/mm^3，3日目22.9±7.6×10^4/mm^3，5日目19.5±11.7×10^4/mm^3，7日目25.3±13.1×10^4/mm^3，OKY 群では，術直後21.8±7.9×10^4/mm^3，1日目22.8±8.4×10^4/mm^3，3日目27.0±5.5×10^4/mm^3，5日目29.6±11.4×10^4/mm^3，7日目30.5±11.7×10^4/mm^3であり，3群とも術後より低値をとる傾向にあるものの，3群間に有意差は認められなかった（**Fig. 5**）．

Fig. 4 Serial changes in hepaplastin (Hpt) levels after operation.

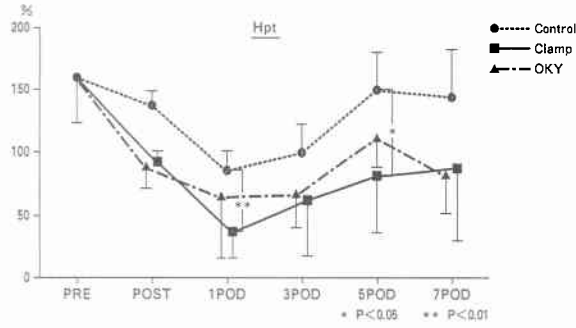
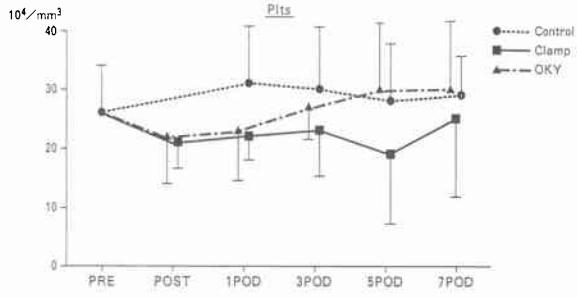


Fig. 5 Serial changes in platelet (Plts) levels after operation.



PT 値は，control 群で術前6.30±0.54sec，術直後6.95±0.25sec，1日目6.92±0.48sec，3日目6.83±0.22sec，5日目6.71±0.31sec，7日目6.74±0.26sec と，ほとんど変動は認められなかったものにたいし，clamp 群では，術直後7.08±0.54sec，1日目10.20±1.37sec，3日目8.08±1.19sec，5日目7.50±0.60sec，7日目6.70±0.50sec と術直後より延長を認めた，両群間で1日目，5日目で有意差を認めた．OKY 群では，術直後6.44±0.41sec，1日目7.35±0.95sec，3日目6.33±0.29sec，5日目6.06±0.30sec，7日目6.20±0.10sec と，3群間で最も値の変動幅が小さく，control 群，Clamp 群と比較し，3日目，5日目で有意差を認めた（**Fig. 6**）．

B）PGs 値

TXB_2 値は，control 群で術前219±133pg/ml，術直

Fig. 6 Serial changes in prothrombin time (PT) levels after operation.

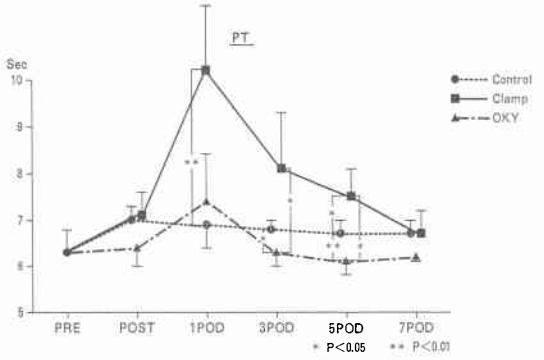
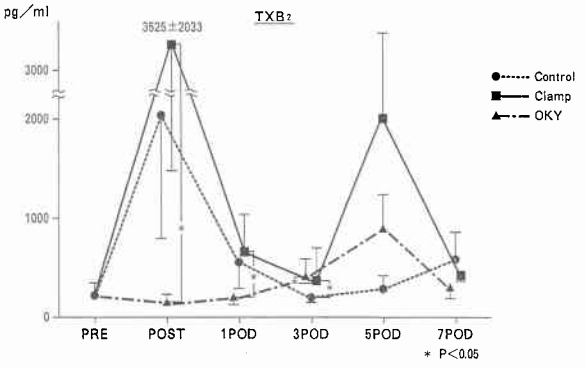


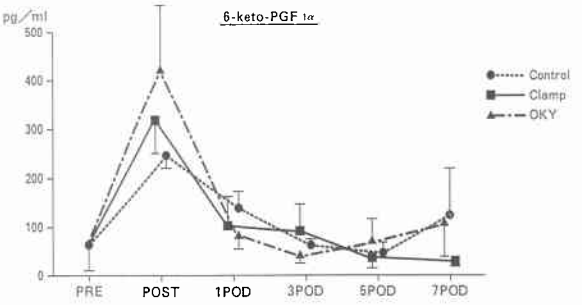
Fig. 7 Serial changes in serum thromboxane B_2 (TXB_2) levels after operation.



後2,065±1,235pg/ml，1日目557±264pg/ml，3日目195±45pg/ml，5日目283±140pg/ml，7日目583±284pg/ml, clamp群では，術直後3,525±2,033pg/ml，1日目663±378pg/ml，3日目868±341pg/ml，5日目2,003±1,777pg/ml，7日目425±55pg/mlと両群とも術後の侵襲により術直後より高値をとるが，clamp群においてより高い値を維持し，3日目にて有意差を認めた．OKY群では，術直後152±85pg/ml，1日目200±75pg/ml，3日目413±184pg/ml，5日目896±34pg/ml，7日目303±111pg/mlと推移した．OKY群でTXB_2値は，術直後，1日目において術前値と変わらず低値をとり，3日目より漸増した．clamp群との間で，術直後，1日目，3日目において有意差を認めた(**Fig. 7**)．

6-keto-$PGF_{1\alpha}$値では，control群で術前62±52pg/ml，術直後245±25pg/ml，1日目139±35pg/ml，3日目61±14pg/ml，5日目46±23pg/ml，7日目124±99pg/ml，clamp群で，術直後317±66pg/ml，1日目

Fig. 8 Serial changes in serum 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$ (6-keto-$PGF_{1\alpha}$) levels after operation.



102±62pg/ml，3日目91±57pg/ml，5日目35±20pg/ml，7日目28±10pg/ml，OKY群では，術直後422±137pg/ml，1日目83±29pg/ml，3日目42±17pg/ml，5日目72±45pg/ml，7日目109±71pg/mlと推移した．3群ともTXB_2と同様術直後より高値をとるが，control群，clamp群ともTXB_2値に比べ変動幅は小さく，3群間に統計学的有意差は認められなかった(**Fig. 8**)．

C) 組織学的所見

術後7日目に犠牲死させ残肝を摘出し，HE染色を行った．3群間で組織学的所見を比較検討した．

Control群においては，肝切除術の影響は認められず，ほぼ正常な肝組織所見を呈したのに対して，clamp群では，小葉中心性の凝固壊死を認め，虚血性の肝障害に一致した組織学的所見を認めた(**Fig. 9**)．一方OKY群では，以上のような虚血性変化は認められず，control群と同様ほぼ正常な肝組織と考えられた(**Fig. 10**)．

考　察

近年，超音波，computed tomography，血管造影などの画像診断学の発達とともに，肝再生や機能的肝予備力などの肝臓に対する研究が進歩し，肝臓外科は飛躍的な発展を遂げてきた[9)10)]．肝臓外科では，肝切離時の出血を最小限にとどめることは，最も重要な課題の一つである．1908年Pringleは，用手的に肝門部で肝十二指腸間膜を圧迫することによって，肝実質からの出血を制御できることを報告した[1)]．この方法は，現在でも肝外傷に対する止血術や肝腫瘍に対する肝切除時に用いられている．

Pringle氏法は出血防止には有用であるが，肝臓の血流を完全に遮断するため，切除後の肝臓における虚

Fig. 9 Liver from clamp group showed centrolobular necrosis. (H.E. ×64)

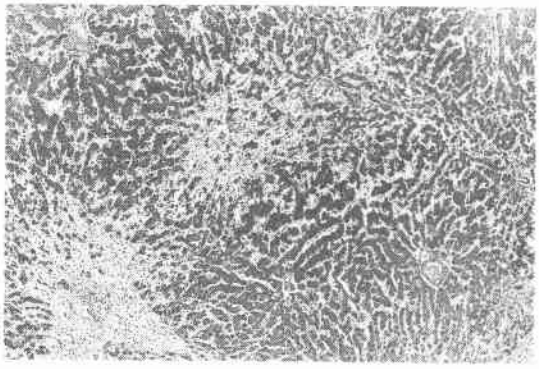
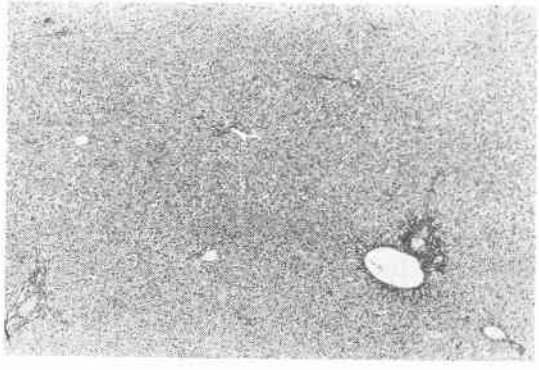


Fig. 10 Liver from dog administered with OKY-046 showed almost normal histologic findings similar to those of control group. (H.E. ×64)



血細胞障害が問題となる．肝阻血の許容時間には，Francisco ら[11]のイヌを用いた実験では20分，Huguet ら[3]の臨床例では最長65分平均38分といわれる．しかしながら，機能的肝予備力が低下した硬変肝における肝切除術では，肝阻血施行時の組織障害が術後の肝不全の発症に重大な影響をもたらすことが報告されている[12][13]．

ところで，近年，組織虚血障害の発生原因として各種 PGs の作用が研究されている．中でも血管内の血液凝固機転を調節していると考えられている TXA_2 と PGI_2 は，虚血とそれに伴う組織障害に対して重要な役割を担っていることが報告されてきた[4]~[7]．TXA_2 は主に血小板で産生され，きわめて強い血小板凝集作用と，血管平滑筋収縮作用を有する．一方，PGI_2 は主に血管内皮細胞または血管平滑筋細胞で産生され，TXA_2 とはまったく逆の作用である強力な血小板凝集阻止作用，および血管平滑筋弛緩作用を有する[14]．この相反する作用をもつ TXA_2 と PGI_2 は，その相互作用によって血管内生理作用の調節を行っているものと考えられている[15]．こうした観点から，各種臓器で，阻血およびその後の血流再開による組織内の微小循環への影響に関して，TXA_2，PGI_2 産生量の検討が行われてきた．Lelcuk ら[5]は，ラット腎の45分間阻血モデルにおいて血流再開後の血中 TXB_2 値の上昇を認め，Klausner ら[4]は腎虚血阻害の防止には，TXA_2 合成を阻害し PGI_2 を投与することが有効であると報告している．また Linz ら[7]は，ラット心阻血モデルにおいて，reperfusion arrhythmia の発生防止に TX 合成阻害剤の前投与と PGI_2 による灌流が有効であったと述っている．

本研究では，肝血流遮断下での安全な肝切除術の施行という観点から，肝虚血障害における血中 TXA_2，PGI_2 産生量が術後経時的に観察された．TXA_2 と PGI_2 はともに不安定な物質であり，生体内で非酵素的に加水分解され，その半減期は，TXA_2 30秒，PGI_2 5分程[16]といわれる．したがって，それぞれの安定代謝産物である TXB_2，6-keto-$PGF_{1\alpha}$ を測定した．

今回著者は，実験モデルとして雑種成犬を用い，60分間の肝阻血を行った．イヌは人間と異なり門脈系の側副血行路が未発達であるため，肝阻血よりも，門脈遮断による腸管鬱血の影響を受けやすい．そこで，Mackenzie ら[17]の実験方法に準じ，切除予定の肝葉への血液流入路を開放とし，門脈のバイパス路を作ることにより，腸管の鬱血を防止した．このため，肝切除は，阻血解除後に行われたが，人間と違いイヌでは，肝葉は分葉化しているため，ほとんど出血させることなく肝切除が施行できた．ところで，肝阻血期間中，全肝の血流遮断を行う Pringle 氏法ではほぼ無肝期状態となるのに対し，本術式ではバイパス路を通って肝への流入血が認められるため，手術中の肝臓の代謝機能はおおむね温存されていることになる．しかし肝切除終了後は，阻血をうけた肝臓のみが残存することになり，本術式をイヌにおける Pringle 氏法術後の虚血障害肝作成モデルとした．

阻血後の肝機能の推移をみると，GOT，GPT 値は，control 群，clamp 群ともに術直後より上昇するが，clamp 群において術後の上昇が control 群に比べ著明に認められた．また，両群とも上昇のピークが術後1～3日目にみられ，以後回復を示した．このことより，clamp 群で認められた GOT，GPT 値の変動は，肝血流遮断に起因する虚血肝細胞障害であることが推察さ

れた．血液凝固系機能に関しては，両群間および，各群の経過を通して血小板数には差が認められなかったにもかかわらず，両群間でPT値に有意差を認めたことは，肝機能低下による凝固系機能異常が発症したためと考えられた．さらに，病理組織学的に術後7日目の組織を検討すると，clamp群において，肝虚血障害に特徴的な小葉中心性の凝固壊死が認められた．以上より，イヌにおいて肝十二指腸間膜を60分間clampし，肝切除を行う本実験は，Pringle氏法施行時の虚血障害肝作成モデルとして妥当であると考えられた．

今回の実験では，TXB_2値はcontrol群，clamp群ともに術直後より著明に上昇したが，clamp群で有意に高い値をとった．一方，6-keto-$PGF_{1\alpha}$値は術直後において両群とも高値をとるが，1日目以降術前値に近い値まで回復し，全経過を通じてclamp群，control群の間に差を認めなかった．

以上よりイヌ肝臓を60分間阻血することによる肝虚血細胞障害の発生に関し，血少板凝集作用，血管平滑筋収縮作用をもつTXA_2産生量の増加が重要な役割を果たすことが示唆された．そこで，阻血時のTXA_2産生を阻害する目的で，選択的なTXA_2合成酵素阻害剤であるOKY-046を阻血前より投与し，虚血障害に対する効果を検討した．OKY-046は，アラキドン酸代謝経路のうち，血小板で，PGH_2をTXA_2に変換するTX合成酵素を強力かつ選択的に抑制し，cyclooxygenaseやPGI_2合成酵素は抑制しないことを特徴とする薬物である[18~~20]．

OKY群におけるTXA_2産生は，術直後，1日目，3日目で著明に抑制され，clamp群との間で有意差を認めた．また，術直後の値を除けば，control群と似た推移を示した．一方，OKY-046投与によって6-keto-$PGF_{1\alpha}$産生が促進されるという報告があるが[19)20)]，本実験にては，術直後の6-keto-$PGF_{1\alpha}$値でOKY群が3群中最高値をとるものの，有意差は認められず，1日目以降術前値に近い値で推移し，control群，clamp群と同様の経過をとった．

次にOKY投与群での肝機能の推移をみると，clamp群で認められたGOT，GPT値の術後1日目をピークとした変動は認められず，control群に近い値で推移した．Hpt値，PT値においても同様の結果が認められた．また，組織学的所見からも，OKY群では，clamp群で認められた小葉中心性の凝固壊死は認められず，control群に近い像を呈していた．以上の成績より，OKY投与による阻血時のTXA_2産生抑制が，肝虚血障害の発生および進行防止に有用であったと考えられた．

1960年，Jenningsら[21)]により"reperfusion injury"の概念が確立されて以来，虚血細胞障害は，狭義のischemic injuryとreperfusion injuryに分けられ，虚血細胞障害は，阻血時に限定されて起こるのではなく，血流再開時にも引き起こされることが明らかになってきた．今回の実験におけるTXA_2産生増加による細胞障害は，ischemic injury，reperfusion injuryのいずれに関与するものかはあきらかでないが，TXA_2産生が主に血小板にて行われることを考えると，血流阻止，再開通後組織障害の両方の病態に関与していることが推察される．すなわち，血流停止，再開によって引き起こされると考えられる肝内末梢レベルでの血管壁障害や微小血栓形成などの結果，血管内の病態生理に変化を生じ，TXA_2の産生が増加したと推察される．

近年，虚血障害発生機序に関し，reperfusion injuryによる組織障害の発生原因の1つとして，血流再開通にて生成されるoxygen free radicalの存在が重要視されている[22)23)]．しかしながら，この概念にも賛否両論の報告があり[24)25)]，いまだ虚血細胞障害の発生機序は解明されてはいない．

PGsと虚血細胞障害に関しても，PGI_2，TXA_2以外にPGE_1[26)27)]，Leukotriene B_4[28)]など数々のPGsにおける報告がある．このように虚血障害の発生，進行に関し，そのメカニズムは複雑で，TXA_2産生量の増加がそのまま直接的に虚血障害の主原因であると考えることには異論がある．しかし，今回の成績では，肝虚血障害時のTXA_2産生増加が認められ，またTXA_2産生阻害剤であるOKY-046の投与が，肝虚血障害の発生，進行予防に有効であったことより，肝虚血障害におけるPGI_2，TXA_2の役割が示唆された．

稿を終えるに臨み，御指導，御校閲を賜った恩師宮崎逸夫教授に深甚なる謝意を捧げるとともに，直接御指導，御助言を頂いた金沢大学第2外科学教室泉良平講師，清水康一助手，また病理組織学的所見につき御助言をいただきました金沢大学第2病理学教室斉藤勝彦助手に深く感謝の意を表します．

本論文の要旨は第24回日本肝臓学会西部会（福岡），第35回日本消化器外科学会総会（三重）において発表した．

文　献

1) Pringle JH: Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. Ann Surg 48:

689—693, 1908
2) Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y et al: Segmental and subsegmental resections of the cirrhotic liver under hepatic inflow and outflow occlusion. Br J Surg 72: 565—568, 1985
3) Huguet C, Nordlinger B, Bloch P et al: Tolerance of the human liver to prolonged normothermic ischemia. A biological study of 20 patients submitted to extensive hepatectomy. Arch Surg 113: 1448—1451, 1978
4) Klausner JM, Paterson IS, Kobzik L et al: Vasodilating prostaglandins attenuate ischemic renal injury only if thromboxane is inhibited. Ann Surg 209: 219—224, 1989
5) Lelcuk S, Alexander F, Kobzik L et al: Prostacyclin and thromboxane A_2 moderate postischemic renal failure. Surgery 98: 207—212, 1985
6) Grosfeld JL, Kamman K, Gross K et al: Comparative effects of indomethacin, Prostaglandin E_1, and ibuprofen on bowel ischemia. J Ped Surg 18: 738—741, 1983
7) Linz W, Lau HH, Beck G et al: Influence of thromboxane synthetase inhibitor HOE 944, prostacyclin and indomethacin on reperfusion arrythmias, cardiodynamics and metabolism in isolated ischemic rat hearts. Biomed Biochim Acta 47: 23—26, 1988
8) Jaffe BM, Behrman HR, Parker CW: Radioimmunoassay measurement of prostaglandins E, A, and F in human plasma. J Clin Invest 52: 398—405, 1973
9) 日本肝癌研究会編：原発性肝癌に関する追跡調査—第8報—. 肝臓 29: 1619—1626, 1988
10) 菅原克彦, 山本正之：肝臓外科の歴史と将来への展望. 日外会誌 86: 881—892, 1985
11) Francisco LR, Owen HW: Tolerance of dogs to occulusion of entire afferent vascular inflow to the liver. Surg Forum 1: 191—195, 1950
12) Nagasue N, Yukaya H, Suehiro S et al: Tolerance of the cirrhotic liver to normothermic ischemia. —A clinical study of 15 patients—. Am J Surg 147: 772—775, 1984
13) Lin T, Lee C, Chen C et al: Regeneration of human liver after hepatic lobectomy studied by repeated liver scanning and repeated needle biopsy. Ann Surg 190: 48—53, 1979
14) Moncada S, Gryglewski RJ, Bunting S et al: An enzyme isolated from arteries transform prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. Nature 263: 663—665, 1976
15) Moncada S: Prostacyclin/thromboxane mediated mechanisms in platelet-vascular wall interaction. Adv Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res 15: 507—512, 1985
16) 室田誠逸, 森田育男：代謝経路. 日臨 43: 480—488, 1985
17) Mackenzie RJ, Furnival CM, O'keane MA et al: The effect of hepatic ischemia on liver function and the restoration of liver mass after 70 per cent partial hepatectomy in the dog. Br J Surg 62: 431—437, 1975
18) 辻 正純, 斉藤 頼, 田村裕男ほか：Thromboxane A_2合成酵素阻害剤OKY-046が有効と考えられた難治性狭心症の1例. 循環器科 16: 176—184, 1984
19) 橋本哲夫：同種膵移植における急性拒絶反応とプロスタグランジン産生量の推移に関する実験的研究. 移植 24: 46—56, 1989
20) 氏家新生, 平工誠治, 内藤 惇：Tromboxane合成特異的阻害薬(OKY-046)の薬理作用, TXA_2産生とそれに伴う PGI_2産生亢進の有無の検討. 応用薬理 29: 659—685, 1985
21) Jennings RB, Sommers HM, Swyth GA et al: Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. Arch Pathol 70: 68—70, 1960
22) Atkinson D, Hollwarth ME, Benoit JN et al: Role of free radicals in ischemia-reperfusion injury to the liver. Acta Physiol Scand 548: 101—107, 1986
23) McCord JM: Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury N Engl J Med 312: 159—163, 1985
24) 竹川節男：肝虚血時の細胞障害の発生機序における活性酸素の役割についての実験的検討. 肝臓 30: 459—467, 1989
25) 大竹善雄, 平沢博之, 菅井桂雄ほか：肝の hypothermic ischemia-reperfusion injury に対する ATP と allopurinol 併用の有効性. 肝臓 30: 444—449, 1989
26) Schror K, Thiemermann C, Ney P et al: Protection of the ischemic myocardium from reperfusion injury by prostaglandin E_1 inhibition of ischemia-induced neutrophil activation. Arch Pharmacol 338: 268—274, 1988
27) Torsello G, Schror K, Szabo Z et al: Effects of prostaglandin E_1 (PGE_1) on experimental renal ischemia. Eur J Vasc Surg 3: 5—13, 1989
28) Klausner JM, Paterson JS, Goldman G et al: Postischemic renal injury is mediated by neutrophils and leukotrienes. Am Physiol Soc 256: 794—802, 1989

Study of Serial Changes in Prostaglandin I_2 and Thromboxane A_2 (TXA_2) Levels after Canine Liver Resection under Hepatic Inflow Clamp and Effect of TXA_2 Synthetase Inhibitor

Kazuhisa Yabushita
Department of Surgery II, Kanazawa University School of Medicine

As a possible means of preventing ischemic liver injury, serum thromboxane A_2 (TXA_2) and prostaglandin I_2 (PGI_2) levels were investigated regarding tissue injury after liver resection under hepatic inflow clamp. Mongrel dogs were divided into three groups. The control group recieved 25% liver resection. The clamp group recieved 25% liver resection after hepatic inflow clamp for 60 minutes. The OKY group was given OKY-046 and then treated in the same way as the clamp group. Blood sumples were collected for 1 week after the operation. During the postoperative days, TXB_2 levels in the clamp group increased more gradually than those in the control and OKY groups. In contrast, 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ levels showed no significant differences among the three groups. Also in liver functions and blood coagulating functions, the clamp group had significantly abnormal levels compared with the control and OKY groups. In pathological findings of liver tissues 7 days after the operation, centrolobular coagulative necrosis was observed in the clamp group, but no abnormal findings were observed in the control and OKY groups. These findings suggest that TXA_2 is important for progression of tissue injury after liver ischemia and that TXA_2 synthetase inhibitor is effective for prevention of ischemic liver injury.

Reprint requests: Kazuhisa Yabushita Department of Surgery II, School of Medicine, Kanazawa University
13-1 Takara-machi, Kanazawa, 920 JAPAN