

## 肝再生因子としての小腸血の実験的検討

兵庫医科大学第2外科

橋本 直樹 西脇 学 西岡 昭彦  
芦田 寛 琴浦 義尚 宇都宮 讓二

肝再生因子としての門脈血の意義は、以前より報告されている。今回、われわれは、門脈因子の中で、膵島ホルモンと小腸因子では、どちらが肝にとって大切かを検討するため雑種成犬(10kg~15kg)に以下のモデルを作成した。(1)脾静脈血のみをsystemicへdiversionするsplenocaval shunt, sc shunt (n=5) (2)小腸血のみをsystemicへdiversionするpartial mesocaval shunt (partial MC shunt) n=5 (3) sham operation n=5を作成し、術後4週目、アミノ酸、肝ATP、肝血流、一般肝機能を比較し、肝に対する影響を検討した。アミノ酸、一般肝機能、肝血流においては、両群ともコントロールと比較し差は、認められなかった。しかし、肝ミトコンドリア呼吸能を反映する肝ATPにおいては、sc shuntでは、コントロールに近似したが、P-MC shuntは、コントロールに比べ有意に低値をとり、門脈血の中で小腸血は、膵ホルモンより肝にとって重要なことが示唆された。

**Key words:** hepatotrophic factors, hepatic ATP, partial mesocaval shunt, splenocaval shunt, Eck fistula

### 緒 言

肝臓は動脈と門脈の二重血行支配を受ける特有の臓器であり、その意義については、古くから注目されてきた。1894年 Moister<sup>1)</sup>が肝部分切除後の肝再生について報告して以来、この百年間に肝再生に関する膨大な実験的並びに臨床的研究が行われている。肝再生における門脈血の量的な意義は、1931年 Mann<sup>2)</sup>の成績により注目された。Eck 瘻犬では肝切除後に形態的な肝再生をほとんど認めないという事実から、肝再生には門脈血流の維持が必須条件でかつ門脈系臓器からの血流中の因子も無視しがたいことを報告した。Marchioro<sup>3)</sup>は犬を用い、左右の肝葉を門脈血と下大静脈で別々に灌流して門脈血供給側の肝葉の肥大を認めたことから、門脈血中にある hepatotrophic factor の存在を示唆した。Starzl<sup>4)5)</sup>は splanchnic flow diversion やグルカゴン、インシュリン持続入実験結果より、hepatotrophic factor として、インシュリンが重要であることを報告した。また Price<sup>6)7)</sup>はイヌの内臓全摘と肝再生の研究によりグルカゴンの肝再生因子としての役割を指摘し、以後肝再生因子としての膵島ホルモンの重要性が指摘されるようになった。一方、

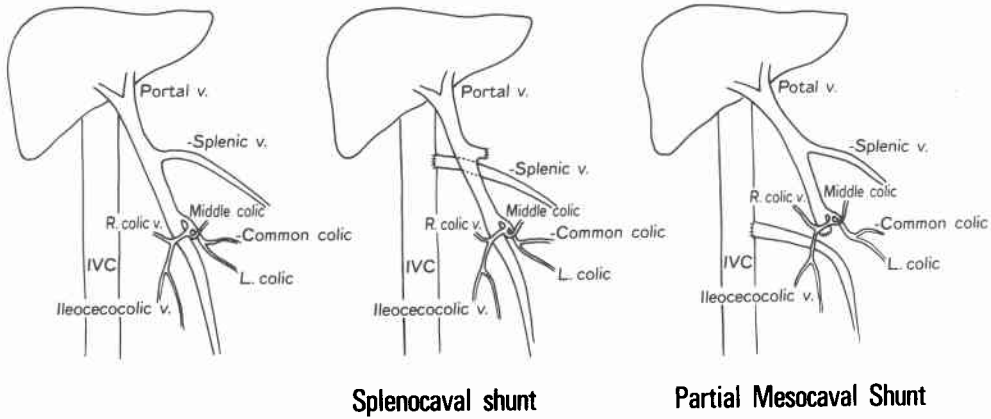
Fischer<sup>8)</sup>は交叉循環ラットを用いた実験より回腸末端に由来する肝再生促進物質の存在を示唆した。肝再生ならびに恒常性に関するこれらの研究は質的因子としての門脈性因子を指摘している。今回われわれは門脈性因子の中で膵島ホルモンと小腸因子では、どちらが肝にとって大切かを検討するため雑種成犬(10~15kg)に以下のモデルを作成した。

### 方法および対象

(1) Splenocaval shunt (脾静脈血のみをsystemicへdiversion) SC shunt n=5, (2) Partial mesocaval shunt (Partial MC shunt) (小腸血のみをsystemicへdiversion) n=5 (Fig. 1), (3) sham op n=5を作成して以後 dog food (CD5日本クレア製)を毎朝1回与え術後4週目にネプタール麻酔下に開腹し、アミノ酸、肝局所血流、肝ATP、一般肝機能を測定した。1) アミノ酸分析:末梢血より採血し4%ズルホサリチル酸で除蛋白後、日立JLC全自動アミノ酸分析装置で測定した。2) 肝局所血流<sup>9)</sup>:肝左葉に肝局所血流測定用のneedle型電極を挿入し、電解式組織血流計(RBF-2バイオメディカルサイエンス株式会社)を用いて記録し、この曲線上の値を時間を横軸にして片対数にプロットしグラフよりの半減期(T/1/2分)を求めFickの理論式より血流を算出した( $F = \lambda \cdot \frac{0.693}{T \cdot 1/2} \times 100 \times \text{ml/min/100g Tissue} = 1$ )。3) 肝ATP:肝組織片1g

<1992年9月9日受理>別刷請求先:橋本 直樹  
〒663 西宮市武庫川町1-1 兵庫医科大学第2外科

Fig. 1 Experimental model



を採取後直ちにアセトンドライアイスにて凍結しPCAで処理後、Luciferin-Luciferase法<sup>10)</sup>にて測定した。

統計学的有意差の検定にはStudent t-testを採用し、 $p < 0.05$  (危険率5%未満)を有意とした。

結果

1. アミノ酸分析：Fischer比は、コントロール犬  $3.5 \pm 0.2$ 、P-MC shunt  $3.2 \pm 0.2$ 、SC shunt  $3.5 \pm 0.2$ と3群間に有意差は、認めなかった (Fig. 2)。2. 肝血

Fig. 2 Fischer ratio (M±SE)

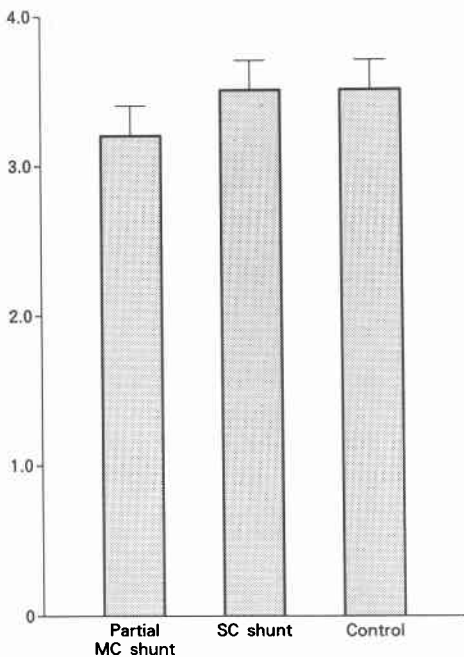
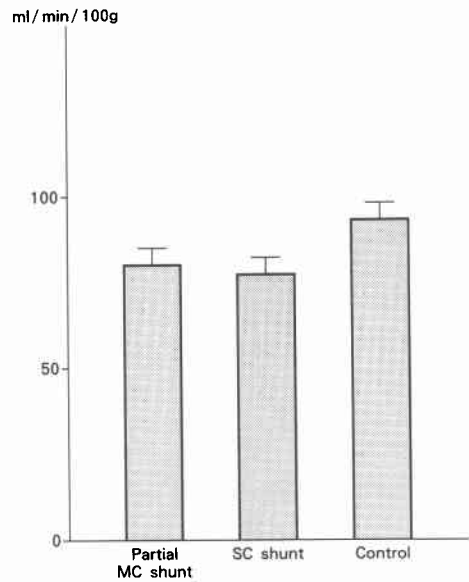
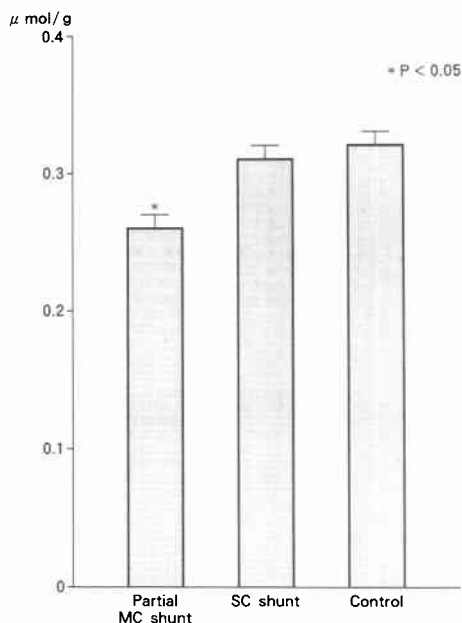


Fig. 3 Hepatic blood flow (M±SE)



流：コントロール  $93 \pm 5.3$  ml/min/100g、P-MC shunt  $80 \pm 5$  ml/min/100g、SC shunt  $77 \pm 5$  ml/min/100gと3群間に差は認めなかった (Fig. 3)。3. 肝ATP：コントロール  $0.32 \pm 0.01$   $\mu$ mol/g、SC shunt  $0.31 \pm 0.01$   $\mu$ mol/g、P-MC shunt  $0.26 \pm 0.01$   $\mu$ mol/gでP-MC shunt犬はコントロール犬に比べ有意に低値を呈した (Fig. 4)。4. 肝機能：T-Bilはコントロール犬  $0.8 \pm 0.1$  mg/dl、P-MC shunt犬  $0.8 \pm 0.1$  mg/dl、SC shunt犬  $0.5 \pm 0.1$  mg/dl、GOTはコントロール  $30 \pm 5$  ku、P-MC shunt  $48 \pm 10$  ku、SC shunt  $38 \pm 4$  ku、GPTはコントロール犬  $37 \pm 3$  ku、P-MC shunt  $32 \pm 10$  ku、SC shunt

Fig. 4 Hepatic ATP (M±SE)



27±5ku, アンモニアはコントロール65±5μg/dl, P-MC shunt 78±5μg/dl, SC shunt 83.9±4μg/dlといずれも3群間に差は認めなかった。しかし、LDHではコントロール犬80±15mu, P-MC shunt 75±10mu, SC shunt 363±50muとSC shuntにおいて有意に高値を呈した。

### 考 察

雑種成犬にEck瘻を作成すると、肝は組織学的に萎縮変性が認められ、このような原因としては、肝血流の低下および質的因子である門脈血の欠除が考えられた<sup>11)</sup>。一方、門脈血の代りに下大静脈が流入するportacaval transpositionでは、肝は、組織学的には正常に近いが軽度の脂肪変性が認められ、質的因子としての門脈血の重要性が認識された<sup>12)</sup>。門脈血中肝再生因子としては、1. 膵島ホルモン(インシュリン、グルカゴン)、2. 小腸因子が広く承認されている。Starzl, Price, Whittemoreら<sup>13)</sup>は、インシュリン、グルカゴンが再生肝細胞のDNA合成に深い関係をもつと報告している。その反面で、水戸ら<sup>14)</sup>の脾内移植肝細胞を指標に、門脈血流交換で、膵ホルモンを検討した実験では、肝再生に対する直接作用は否定的であり、Jungeなど<sup>15)</sup>の肝切除後、インシュリン、グルカゴンを経門脈的に直接肝内へ注入した実験も再生促進に直接的な関係をもとめなかったと報告している。一方、岡部ら<sup>16)</sup>は、

ラット70%肝切除術に小腸粘膜可溶性分画中に分離肝細胞をtransformさせる因子のあることを発見し、またFischerらは交叉循環ratを用いた実験より回腸末端部に由来する再生促進物質の存在を示唆している。このように質的因子である門脈血の中で膵ホルモンと小腸血とでは、どちらが肝にとって大切かを検討するため、小腸血のみsystemicへdiversionするpartial MC shunt犬および膵ホルモンのみをsystemicへdiversionするsplenocaval shunt犬を作成し、肝に対する影響を、肝ATP、Fischer比、一般肝機能、肝血流、アンモニアで比較検討した。肝血流は、partial MC shunt, SC shuntは、おのおの75±5ml/min/100g, 80±5ml/min/100gで差はみられず、またコントロールとも有意差を認めなかった。またFischer比、一般肝機能、アンモニアも、コントロール、partial MC shunt, SC shuntの3群間に差はみとめられなかった。以上のことより小腸血および膵静脈血が、肝で分解されなくてもEck瘻にみられるような高アンモニア血症、amino acid imbalanceは、みられず、Eck瘻における高アンモニア血症、amino acid imbalanceは、大腸血が肝で分解されないことに起因するのではないかと考えられた。肝臓は大量のATPをミトコンドリアで生成し、それをエネルギー源として種々の代謝反応を行い、肝細胞の増殖、再生には、ATPは、大切なものといえる。肝のミトコンドリア呼吸能を反映するATPにおいては、脾静脈血をsystemicへdiversionしても、肝ATPは、コントロールに近似したが、小腸血をsystemicへdiversionした場合、肝ATPは、コントロールに比べ有意に低下した。前述したごとく、SC shuntとpartial MC shuntの肝血流は、ほぼ差は認められず、肝ATPの低下の原因としては、質的因子によるものと考えられた。以上より、われわれの実験では、門脈血の中で小腸間血は、膵ホルモンより肝にとって重要なことが示唆された。

### 文 献

- 1) Meister vV: Rekreation des Lebergewebes nach abtragung ganzer leberlappen. Beitr Pathol Anat 15: 1-116, 1894
- 2) Mann FC, Fishback Fc, Green GF: Experimental pathology of the liver. Arch Pathol 12: 787-835, 1931
- 3) Marchioro TL, Porter KA, Brown BI: The effect of partial portacaval transposition on the canine liver. Surgery 61: 723-730, 1967
- 4) Starzl TE, Francavilla A, Halgrimson CG:

- The origin, hormonal nature and action of hepatotrophic substances in portal venous blood. *Surg Gynecol Obstet* 137 : 179—197, 1973
- 5) Starzl TE, Watanabe K, Potter KA: Effects of insulin, glucagon and insulin/glucagon infusions on liver morphology and cell division after complete portacaval shunt in dogs. *Lancet* 1 : 821—825, 1976
  - 6) Price JB, Takeshige K, Parsa M: Characteristics of animals maintained without splanchnic portal organs. *Surgery* 70 : 768—777, 1971
  - 7) Price JB, Takeshige K, Max MH: Glucagon as the portal factor modifying hepatic regeneration. *Surgery* 72 : 74—82, 1972
  - 8) Fischer B, Szuch P, Levine M: The intestine as a source of a portal blood factor responsible for liver regeneration. *Surg Gynecol Obstet* 137 : 210—214, 1973
  - 9) Aukland K, Bower BF, Berliner RW: Measurement of local blood flow with hydrogen gas. *Circ Res* 14 : 164—187, 1964
  - 10) Ozawa K: Hepatic function and liver resection. *J Gastroenterol Hepatol* 5 : 296—309, 1990
  - 11) 橋本直樹: Portal blood diversionの肝へ及ぼす影響. *肝臓* 24 : 1032—1038, 1983
  - 12) Hashimoto N, Ishikawa Y, Utsunomiya J: Effects of portacaval shunt, transposition and dimethylnitrosamine induced chronic liver injury on pancreatic hormones and amino acids in dog. *J Surg Res* 46 : 35—40, 1989
  - 13) Whittemore Ad, Kasuya M, Price TB: Hepatic regeneration in the absence of portal viscera. *Surgery* 77 : 419—426, 1975
  - 14) 水戸迪朗, 江端英隆, 草野満夫: 門脈血流と肝再生. *肝・胆・膵* 2 : 283—293, 1981
  - 15) Junge U, Creutzfeldt W: Hepatotrophic effects of pancreatic and gastrointestinal hormones in the rat in vivo and vitro. Hepatotrophic factors. *Ciba Foundation symposium* 55, Elsevier, Excerpta Medica, North Holland, Amsterdam 1978, p269—297

### The Significance of Small Intestinal Blood as a Hepatotrophic Factor

Naoki Hashimoto, Manabu Nishiwaki, Akihiko Nishioka, Hiroshi Ashida,  
Yoshinao Kotoura and Joji Utsunomiya  
Second Department of Surgery, Hyogo College of Medicine

Diversion of portal blood from the liver results in liver atrophy. Starzl attributes this to the absence of hepatotrophic factors derived from the pancreas, predominantly insulin. Other investigators maintain that intestinal venous blood serves as the most important source of hepatotrophic factors. Portal blood consists of that of the mesenteric and splenic veins. In order to determine which one of these two is the more important factor in maintaining the liver, we created the canine models of a splenocaval shunt and a partial mesocaval shunt, diverting the small bowel venous outflow into the systemic circulation but leaving the gastric, duodenal, pancreatic and colonic venous outflow undisturbed. We compared the metabolic changes of the two shunt. There was no difference among splenocaval shunt, partial mesocaval shunt and control dogs in amino acids, ammonia and conventional liver function. In hepatic ATP reflecting hepatic mitochondrial function, splenocaval shunt dogs had values similar to those in control dogs. On the other hand, partial mesocaval shunt dogs showed values lower than those of control dogs. These data suggest that venous effluent from the small intestine may be more important in maintaining normal liver function.

**Reprint requests:** Naoki Hashimoto Second Department of Surgery, Hyogo College of Medicine  
1-1 Mukogawacho, Nishinomiya, 663 JAPAN