日消外会誌　27（8）：1923～1929，1994年

イヌ90分間肝温阻血モデルにおける門脈内 prostaglandin E_1投与の効果

弘前大学医学部第2外科
十束　英志　　佐々木睦男　　森田　隆幸　　今　　充

温阻血肝障害に対するprostaglandin E_1（PGE_1）門脈内投与の効果を，イヌ90分間肝温阻血モデルにおいて検討した．実験群はA；PGE_1非投与対照群，B；PGE_1末梢静脈投与群，C；PGE_1門脈内投与群の3群各10頭とし，PGE_1の投与は0.02μg/kg/minで阻血前後持続的に行った．A, B群は全例24時間以内に死亡したが，C群では10頭中6頭が3日間以上生存した．動脈血中ケトン体比および肝静脈血分枝鎖アミノ酸/芳香族アミノ酸比から糖，アミノ酸代謝能はC群のみで維持されていた．これらの成績は，血中過酸化脂質の変動よりC群では肝温阻血再灌流による細胞膜障害が軽減されたためと推察された．さらにC群では肝温阻血後において血小板活性化因子の産生が抑制され，また，肝エンドトキシン処理能が維持されており，温阻血肝障害に対するPGE_1門脈内投与の有効性が確認された．

Key words: warm ischemic liver damage, PGE_1, arterial ketone body ratio, lipid peroxide, platlet activating factor, endotoxin

緒　言

肝移植に際し肝阻血再灌流障害は避けられない問題であり，これに対して各種薬剤の投与が試みられている．Prostaglandin E_1（PGE_1）は肝細胞保護作用を有するとされているが[1)~3)]，多くは末梢静脈（末梢）より投与した成績で門脈内投与の報告は極めて少ない．PGE_1は末梢投与後速やかに代謝され[4)]，肝へ作用するのはごく少量と考えられるため，肝細胞に対する直接的な作用を発揮するには門脈内投与が最適と思われる．そこで著者らは既報のごとく[5)]，イヌを用い90分間肝温阻血モデルを作成し，阻血前後にPGE_1を末梢および門脈内より投与し比較検討を行ったので報告する．

実験材料と方法

実験動物として体重9.5～10.5kgの雑種成犬45頭を用いた．手術に際しては前日より水分のみを投与し，thiopental sodium salt 0.5mg/kgおよびsuxamethonium chloride 0.5mg/kgを静注した後，気管内挿管を行い半閉鎖式麻酔器を用いてroom airにて調節呼吸（15ml/kg/回，15回/min）を行った．麻酔の維持は上記薬剤の静注にて行い，実験開始時より右前腕静脈から乳酸加リンゲル液を20ml/kg/hで投与した．

開腹後，右大腿動脈，中肝静脈にカニュレーションし，PGE_1注入経路として回結腸静脈より門脈内にカテーテルを留置した．肝温阻血モデルは門脈本幹および腎下部大静脈にシリコン性T字管を留置し，両者を連結して門脈―下大静脈バイパスとしたうえで，門脈と肝動脈を含む肝十二指腸間膜および肝胃間膜を血管鉗子を用い肝流入血行を遮断することにより作成した．血流遮断時間は90分とし，血流再開と同時にバイパスを閉鎖，門脈，下大静脈よりT字管を抜去し，血管壁を縫合閉鎖した．実験群は，A；PGE_1非投与対照群（n=10），B；PGE_1末梢静脈投与群（n=10），C；PGE_1門脈内投与群（n=10）の3群とし，PGE_1（プロスタンディン500®，小野薬品社製）の投与は阻血前30分間と阻血解除後12時間目まで持続的に0.02μg/kg/minで行った．阻血前後経時的に以下の項目を測定した．なお，採血ルートは，肝静脈血分枝鎖アミノ酸/芳香族アミノ酸比のみ中肝静脈内カテーテルで，他の項目は動脈ラインとした．

1．生存率および生存時間の検討

各群10頭について阻血解除後の生存期間を計測した．なお，3日以上生存例は4日目に犠牲死させ，生存期間は72時間として計算した．

2．平均動脈圧および門脈血流量

＜1994年4月13日受理＞別刷請求先：十束　英志
〒036　弘前市在府町5　弘前大学医学部第2外科

平均動脈圧（systemic arterial pressure 以下，SAP と略記）は動脈ラインを観血血圧メーター（日本電気三栄社製）に接続して測定，門脈血流量（portal venous flow 以下，PVF と略記）は内径5.0mm プローブ（FG 型，日本光電社製）を脾静脈合流部より肝側の門脈本幹に設置，電磁血流計（MF27，日本光電社製）に接続して測定した．

3．血液生化学検査

Glutamic oxaloacetic transferase（以下，GOT と略記），glutamic pyruvic transferase（以下，GPT と略記）および alkaline phosphatase（以下，ALP と略記）を測定した．

4．動脈血中ケトン体比

動脈血中ケトン体比（arterio ketone body ratio：以下，AKBR と略記）を血中ケトン体測定キット（ケトレックス®，三和化学社製），血中ケトン体測定器（KETO-340II®，伊原電子社製）にて測定した．

5．肝静脈血分枝鎖アミノ酸/芳香族アミノ酸比

血中アミノ酸分画を高速アミノ酸分析計（835型，日立社製）にて測定し，分枝鎖アミノ酸（branched chain amino acids：以下，BCAA と略記）/芳香族アミノ酸（aromatic amino acids：以下，AAA と略記）比を算出した．

6．血清過酸化脂質

血清過酸化脂質（lipid peroxide：以下，LPO と略記）をヘモグロビンメチレンブルー法[6]にて測定した．

7．フィブリン分解産物

フィブリン分解産物（fibrin degradation products：以下，FDP と略記）をラテックス凝集反応[7]にて測定した．

8．血小板活性化因子

採血後エタノール16ml に全血4ml を混和して3,000 rpm，10分で遠心分離後，上清中の血小板活性化因子（platelet activating factor：以下，PAF と略記）をラジオイムノアッセイ法（アマシャム社製）[8]にて測定した．

9．血中エンドトキシン濃度

無菌操作で採血し，血中エンドトキシン（endotoxin：以下，Et と略記）濃度をエンドスペシー法[9]にて測定した．

10．墨汁を用いた肝 Et 処理能の検討

肝 Et 処理能を検討する目的で，さらに A，B，C 各群5頭計15頭を用いて阻血解除後6時間目に墨汁の原液0.2ml を門脈より注入，1時間後門脈よりヘパリン5,000単位含有生食500ml およびホルマリン500ml にて灌流固定を行った．各標本を hematoxylin-eosin（以下，HE と略記）染色後光学顕微鏡下1,000倍で観察し，50視野中における墨汁を貪食した Kupffer 細胞および類洞内皮細胞の数を算定した．

測定値は平均値±標準誤差で表し，有意差判定は Student t-test にて検定，5％以下をもって有意と判定した．

結　果

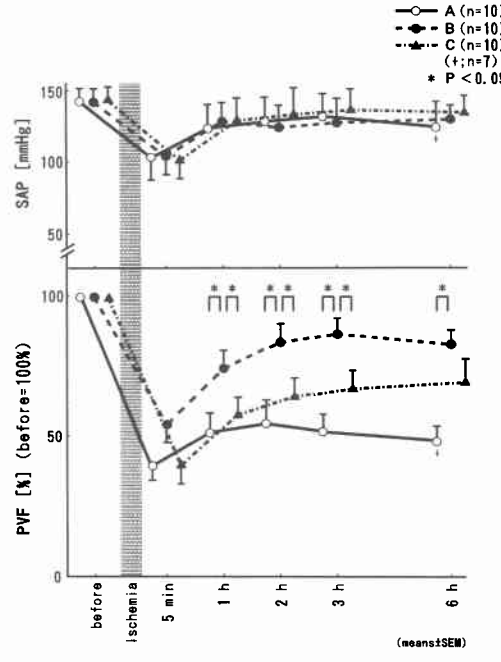
1．生存率および生存時間

A，B 群では全例，阻血解除後24時間以内に死亡，平均生存時間は A 群7.3±0.7時間，B 群16.4±0.8時間であった．C 群は10頭中8頭が24時間以上生存，そのうち6頭は4日目に犠牲死させるまで生存した．平均生存時間には54.3±8.6時間で，A，B 群に比較して有意に（$p<0.05$）生存時間の延長を認めた．

2．SAP および PVF の変動

SAP は全例阻血解除直後一過性の低下を示したが，1時間目には回復し3群間に有意差はなかった．PVF は全例阻血解除後低下，時間の経過とともに上昇したが，B 群では阻血解除後1時間目以降 A，C 群に比較して有意に（$p<0.05$）高値を示した（**Fig. 1**）．

Fig. 1 Changes in systemic arterial pressure (SAP; upper) and portal venous flow (PVF; lower) in dogs with warm ischemic liver damage.



3. 血液生化学検査

GOT, GPT, ALPは3群とも阻血解除後1時間目より高値を示し，以後も上昇傾向を示したが3群間に有意差はなかった（**Fig. 2**）.

4. AKBRの変動

AKBRは3群とも阻血後著明に低下した．A群は阻血解除後も上昇を認めず，B群は阻血解除後1時間目より上昇し2時間目には1.03±0.11まで上昇したが，以後再度低下して回復しなかった．C群では1時間目に1.57±0.15と他2群と比較して有意に（$p<0.05$）上昇，12時間目にはほぼ前値にまで回復した（**Fig. 3**）.

5. 肝静脈血BCAA/AAA比の変動

肝静脈血BCAA/AAA比はC群では阻血解除後も前値を維持したのに対し，A, B群では阻血解除後1時間目以降有意に（$p<0.05$）低下した（**Fig. 4**）.

6. LPOの変動

3群とも阻血解除後上昇，その後A，B群では徐々に低下したのに対し，C群では2時間目以降，A，B群に比較して有意に（$p<0.05$）低値を示した（**Fig. 5**）.

7. FDPの変動

Fig. 2 Changes in the values of GOT (upper), GPT (middle) and ALP (lower) in dogs with warm ischemic liver damage.

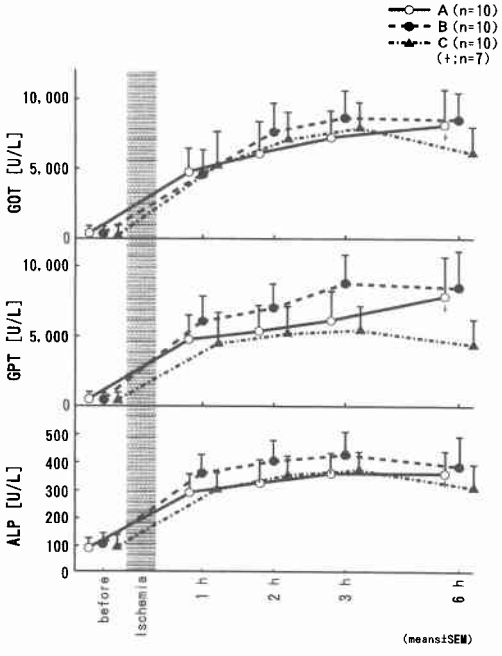


Fig. 3 Changes in AKBR values in dogs with warm ischemic liver damage.

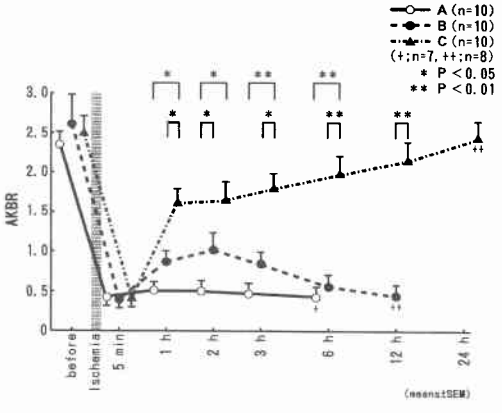


Fig. 4 Changes in hepatic venous BCAA/AAA ratio in dogs with warm ischemic liver damage.

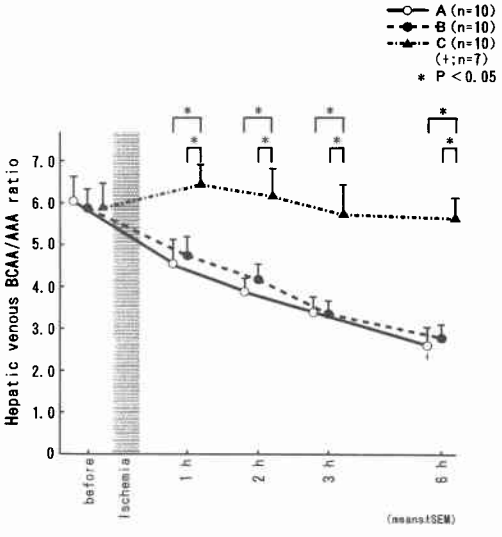
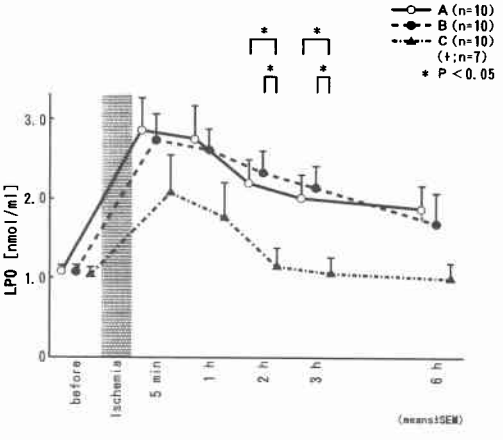


Fig. 5 Changes in LPO concentration in dogs with warm ischemic liver damage.



C群では阻血前後で著変は認められなかったが，A，B群では阻血解除後おのおの1，3時間目以降有意に（$p<0.05$）上昇した（**Fig. 6**）．

8．PAFの変動

C群では阻血解除後1時間目に一過性の上昇を認めたが，以後速やかに低下したのに対し，A，B群では阻血解除直後より上昇，2，3時間目ではC群に比較して有意に（$p<0.05$）高値を示した（**Fig. 7**）．

9．血中Et濃度の変動

血中Et濃度は3群とも阻血解除後急激に上昇し，A，B群ではおのおの6，12時間目まで低下を認めなかったが，C群では1時間目より低下，12時間目には前値に復した（**Fig. 8**）．

10．墨汁を用いた肝Et処理能の検討

Fig. 6　Changes in FDP in dogs with warm ischemic liver damage.

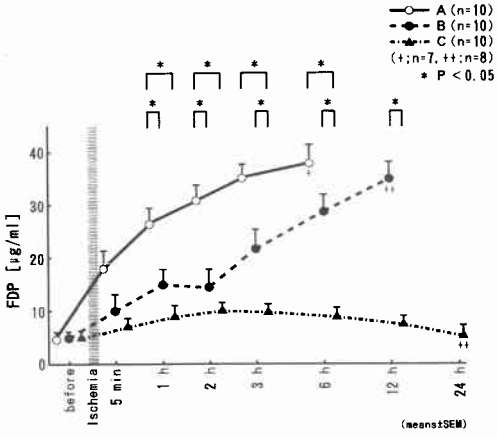


Fig. 7　Changes in PAF concentration in dogs with warm ischemic liver damage.

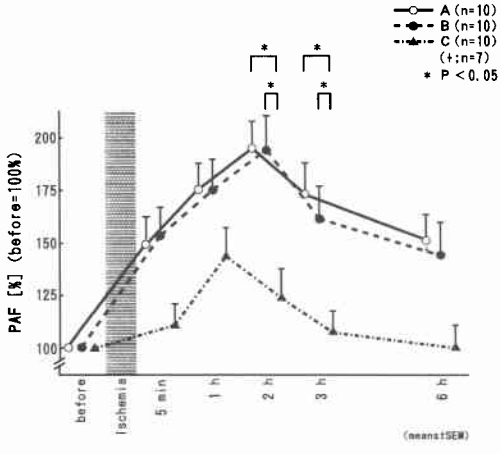


Fig. 8　Changes in Et concentration in dogs with warm ischemic liver damage.

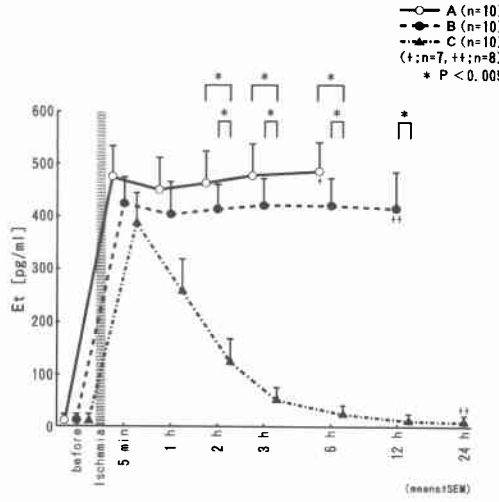
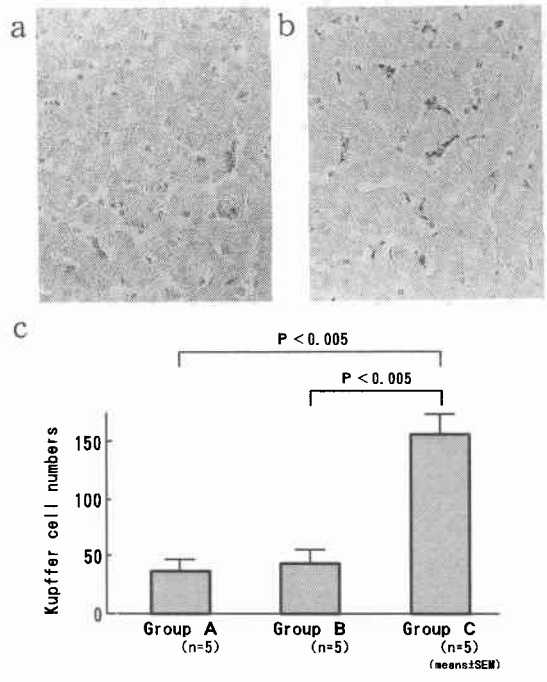


Fig. 9　Microscopic findings of the liver after injection of India ink in dogs with warm ischemic liver damage.
a : group B (HE ×100). b : group C (HE ×100).
c : The number of Kupffer cell phagocytosing India ink in dogs with warm ischemic liver damage.



墨汁注入後の肝組織では，墨汁粒子を貪食したKupffer細胞および類洞内皮細胞が観察された（**Fig. 9a, b**）．墨汁貪食細胞数を1,000倍50視野で算定すると，A群36.4±5.9，B群42.0±6.6と比較し，C群では156.8±9.2と有意に($p<0.005$)多かった(**Fig. 9c**)．

考　察

一般に，肝の温阻血許容時間はイヌでは20～50分[10]，ヒトでは約60分[11]とされ，その許容時間を越えると肝は不可逆的な代謝不全に陥る．その機序として，温阻血中の肝細胞におけるATPレベルの低下やそれに伴うCaイオンの過度の流入による細胞障害と，血流再開時における肝組織中の活性酸素発生による細胞膜障害が挙げられる[12]．その結果として肝実質細胞における代謝系の障害[2]と，Kupffer細胞のEt処理能低下[13]が起こるとされている．また，肝温阻血後における再灌流は肝障害のみならず，全身的にも阻血解除後早期よりショック状態をもたらす．この原因として肝内における播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulopathy：以下，DICと略記）の全身への波及[14]，endotoxin shock[13]，hepatic outflow block syndrome[15]および肝類洞細胞からのthromboxane A_2[16]やPAF[17]など各種mediatorの放出が報告されている．これらを改善する薬剤の1つにPGE_1があり，その肝保護作用として以下のものが挙げられている．すなわち，門脈血流量を上昇させる間接的作用と[18]，肝細胞に対する直接的な保護作用である．後者としては肝細胞質のcyclic 3′-5′ adenosine monophosphate(以下，cAMPと略記)の上昇による細胞内Caイオン濃度の低下[19]，肝組織における活性酸素産生の抑制[20]，さらにKupffer細胞のEt貪食能促進[21]，などの作用が報告されてきた．しかし，これまでの報告ではPGE_1の投与経路は末梢静脈がほとんどであり，門脈内投与に関しては門脈血流や肝微小循環に関する成績はみられるものの[22]，肝細胞に対する直接作用を明らかにした報告は見当たらない．PGE_1は静脈内投与後約7割が速やかに肺で代謝され[4]，次いで動脈および腸管でも利用されるため，その効果を有効に発揮させるためには門脈内投与が有用であると考えられる．そこで，著者らは90分間肝温阻血モデルにおいて，PGE_1を臨床常用量の0.02μg/kg/minで末梢および門脈より投与し比較検討した．

本実験においてPGE_1門脈内投与群では他2群に比較し，生存率，生存時間ともに有意に改善され，その有用性が示唆された．

肝障害の程度を反映する生化学検査では3群間に有意差を認めずPGE_1の効果は明らかでなかったが，これは肝逸脱酵素放出には大きな個体差があるためと考えられた．

一方，AKBRは肝ミトコンドリアの酸化還元能を反映していることから[23]，対照群では阻血解除後早期より，また，PGE_1末梢投与群でも3時間目以降から肝は不可逆的な代謝不全に陥ったことが示唆された．ただし，末梢投与群において阻血解除後2時間目には一過性のAKBRの上昇が認められ，安全域とされる1.0以上にまで達した．この成績はPGE_1による門脈血流量の増加に起因する肝保護作用のためと思われた[18]．しかし，以後AKBRは低下し，再灌流障害によるミトコンドリアの障害が進行したと考えられた．一方，門脈内投与群では門脈血流量の上昇は認められなかったが，AKBRは阻血解除後早期より著明に改善し，PGE_1の肝に対する直接的な保護作用は末梢投与に比較してさらに再灌流障害を可逆的なレベルにまで軽減したものと解された．

同様なことは肝アミノ酸代謝能においても認められた．肝は末梢組織で利用されるBCAAを放出，AAAを取り込むことにより，末梢血BCAA/AAA比を3.5前後に維持しており[24]，肝静脈血BCAA/AAA比は末梢のそれに比較し高値を保っている．著者らは本実験のモデルで末梢血BCAA/AAA比は阻血解除後6時間目まで大きな変動はなかったが，肝静脈血では阻血解除後早期から低下することを報告してきた[25]．これは肝不全に陥った際，末梢血BCAA/AAA比は全身のアミノ酸プールからの修飾を受けるためすぐには変動しないが，肝静脈血のそれは肝におけるBCAAとAAAの出入が障害されることにより，早期から末梢血レベルまで低下するためと考えられた．PGE_1門脈内投与群では肝静脈血BCAA/AAA比に著変は認められず，肝アミノ酸代謝能が維持されていた．

肝温阻血後再灌流による肝細胞障害の機序として活性酸素の関与が指摘されている[26]．すなわち肝温阻血後に発生した活性酸素により細胞膜リン脂質の過酸化が起こり，細胞膜の破壊と細胞障害を引き起こすとされており[27]，これに対してsuperoxide dismutaseやallopurinolなどの有効性が指摘されている[28]．PGE_1は細胞内のcAMPを上昇させ，細胞内Caイオン濃度を低下させることにより[19]，細胞膜安定化作用を有するとされる．また，肝類洞細胞における活性酸素産生系を抑制することも報告されている[20]．本実験のLPO

値の変動から PGE_1 門脈内投与群では活性酸素による細胞膜障害が，阻血解除直後には軽度に生ずるものの，以後は軽減されたことが推察された．

ここで，肝阻血後再灌流の全身に及ぼす影響と PGE_1 門脈内投与の効果を検討した．まずFDPは PGE_1 門脈内投与群で変動しなかったが，他2群では上昇しており，これらの群ではDICに陥っているものと考えられた．この原因を明らかにする目的でPAFおよびEtの血中濃度を測定した．

PAFはウサギ好塩基球より放出される強力な血小板活性化能を有する物質として報告されたが[29]，近年，肝類洞内皮細胞でも産生されることが確認され，endotoxin shockやDICなどの他臓器不全の発生と関連する炎症性mediatorの1つとされている[30)31]．PGE_1 はPAFの産生を用量依存性に抑制するという報告がなされており[32]，本実験においても PGE_1 門脈内投与により，阻血解除後のPAF上昇が抑制されていた．

次に肝のEt処理能について検討した．腸管内細菌由来のEtは，通常，門脈より肝に流入して肝Kupffer細胞で処理される[33]．本実験において阻血解除後，血中Et濃度は急激に上昇していた．これは阻血中における腸管の微小循環のうっ血により発生した内因性のEtが門脈一下大静脈バイパスより大循環に移行したためと考えられた．その後対照群および PGE_1 末梢投与群で血中Et濃度は低下しなかったが，PGE_1 門脈内投与群では有意に低値を示し，Kupffer細胞のEt処理能が同群において維持された結果と判断された．

さらにKupffer細胞の機能を検討する目的で，墨汁を門脈より注入し，直接Kupffer細胞および類洞内皮細胞の貪食能を観察した．従来より墨汁を末梢静脈より注入して血中のクリアランスを求める方法は報告されているが[34]，同方法は全身の網内系の機能によるところが大きく肝に特異的ではないとされている．そこで著者らは墨汁を門脈より注入後，ヘパリン含有生食で灌流することにより，残存した墨汁と血球成分を除去して観察する方法を用いた．墨汁は主にKupffer細胞に貪食されていたが，一部類洞内皮細胞にも貪食が認められた．対照群および PGE_1 末梢投与群に比較して，PGE_1 門脈内投与群では墨汁貪食細胞数は約3倍以上認められ，Kupffer細胞のEt処理能は PGE_1 の直接作用により維持されていることが確認された．

以上より，温阻血肝障害に対する PGE_1 の投与経路として，末梢投与よりも門脈内投与の方がより効果的であることが判明した．

なお，本論文の主旨は第42回日本消化器外科学会総会および第29回日本移植学会総会にて発表した．

文　献

1) Stachura J, Tarnawski A, Kevin J et al: Prostaglandin protection of carbon tetrachloride-induced liver cell necrosis in the rat. Gastroenterology 81：211—217, 1981
2) 花崎和弘：温阻血に伴う肝代謝異常とその対策．日外会誌 93：274—287, 1992
3) 宇田川郁夫，宮崎　勝，悦川尚男ほか：部分肝阻血時の肝ライソゾーム膜脆弱性より見た肝細胞障害およびプロスタグランジン E_1 誘導体の影響．日外会誌 93：288—294, 1992
4) Golub M, Zia P, Matsuno M et al: Metabolism of prostaglandin A_1 and E_1 in man. J Clin Invest 56：1404—1410, 1975
5) 十束英志，佐々木睦男，高橋克郎ほか：イヌ肝温阻血モデルにおける門脈内 PGE_1 投与の有用性．肝臓 34：101—102, 1993
6) 花井美幸，折茂　純，上遠野延行ほか：日立105型自動分析機による過酸化脂質量定量の検討．JJCLA 5：322—325, 1986
7) 安室洋子，大竹順子，秋山淑子ほか：FDP測定法．検と枝 15：338—344, 1987
8) 唐沢　健，野島庄七：血小板活性化因子（PAF）臨検 36：384—390, 1992
9) 青山悦子，山本光祥，中村正夫ほか：エンドトキシン検査法．Med Technol 7：623—630, 1989
10) Jolly PC, Foster JH： Hepatic inflow stasis. Surgery 54：45—55, 1963
11) Hugust C, Nordlinger B, Galopin JJ et al: Normothermic hepatic vascular exclusion for extensive hepatectomy. Surg Gynecol Obstet 147：689—693, 1978
12) 西田俊朗，川島康生，田川邦夫：虚血障害の分子機作．代謝 24：379—387, 1987
13) 松原修二，小山研二，中川国夫ほか：肝流入血行遮断による実験的内因性エンドトキシン血症について．日外会誌 82：773—780, 1981
14) 篠原正彦，中尾昭公：肝阻血の血液凝固線系に及ぼす影響に関する実験的研杞憂．日外会誌 86：544—554, 1985
15) Satrzl TE, Kaupp HA, Brock DR et al: Reconstructive problems in canine liver homotransplantation with special reference to the postoperative role of hepatic venous flow. Surg Gynecol Obstet 111：733—743, 1960
16) 寺岡　慧，河合達郎，唐仁原全ほか：臓器移植とエイコサノイド．外科治療 61：1122—1131, 1989
17) 福岡敏幸，中島祥介，中野博重ほか：虚血障害肝によりもたされる全身循環障害と血小板活性化因子に関する実験的研究．日外会誌 93：1474—1480, 1992
18) 新井善雄，浅沼義博，南條　博ほか：術中肝血流障害に対する prostaglandin E_1 の効果に関する実験的研究．日消外会誌 25：782—785, 1992
19) Sweat FW, Yamashita L: Prostaglandin E_1 effects on cyclic AMP and glycogen metabolism in rat liver. Biochem Biophys Res Commun 82：

879—886, 1978
20) Fantone JC, Kinnes DA: Prostaglandin E_1 and prostaglandin I_2 modulation of superoxide production by human neutrophils. Biophys Res Commun **113**: 506—512, 1983
21) 小山泰生, 井本正巳, 福田吉秀ほか：Kupffer エンドトキシン取り込み能に対するプロスタグランジンの影響. 谷川久一 編. 肝類洞壁細胞研究の進歩. 5巻. 国際医書出版, 東京, 1992, p58—61
22) Aida G, Bashour FA, Swamy BV et al: Prostaglandin E_1: Its effects on hepatic circulation in dogs. Pharmacology **9**: 336—347, 1973
23) Kiuchi T, Ozawa K, Yamamoto Y et al: Changes in arterial ketone body ratio in the phase immediately after hepatectomy. Arch Surg **125**: 655—659, 1990
24) Fischer JE, Rosen HM, Epeid AM et al: The effect of normalization of plasma amino acids on hepatic encephalopathy in man. Surgery **80**: 77—91, 1976
25) 十束英志, 佐々木睦男, 豊木嘉一ほか：温阻血急性肝障害時のアミノ酸代謝. 日消外会誌 **26**: 664, 1993
26) Marubayashi S, Dohi K, Ezaki H et al: Preservation of ischemic rat liver mitochondrial functions and liver viability with CoQ_{10}. Surgery **91**: 631—637, 1982
27) McCord JM: Oxygen-derived free radicals in post-ischemic tissue injury. N Engl J Med **312**: 159—163, 1984
28) 吉川敏一, 小山田裕一, 市川 寛ほか：肝の虚血再灌流障害に対する活性酸素および脂質過酸化の関与. 日消外会誌 **87**: 199—205, 1990
29) Benveniste J, Henson PM, Cochrane CG: Leukocyte-dependent histamine release from rabbit platelets: The role of IgE, basophils and a platelet-activating factor. J Exp Med **136**: 1356—1377, 1972
30) Doebber TW, Margaret S, Robbins JC et al: Platelet activating factor (PAF) involvement in endotoxin-induced hypotension in rats. Studies with PAF-receptor antagonist kadsurenone. Biochem Biophys Res Commun **127**: 799—808, 1985
31) Imura Y, Tershita Z, Nishikawa K: Possible role of platelet activating factor (PAF) disseminated intravascular coagulation (DIC), evidenced by use of a PAF antagonist, CV-3988. Life Sci **39**: 111—117, 1986
32) 溝口靖紘, 市川裕三, 河田則文ほか：マウス肝類洞内皮細胞の血小板活性化因子（PAF）産生に及ぼすアラキドン酸代謝産物およびインターロイキン1の影響. 谷川久一 編. 肝類洞壁細胞研究の進歩. 3巻. 国際医書出版, 東京, 1991,p155—158
33) Jacob AI, Goldberg PK, Bloom N et al: Endotoxin and bacteria in portal blood. Gastroenterology **72**: 1268—1270, 1977
34) Freedman HH: Reticuloendotherial system and passive transfer of endotoxin tolerance. Ann NY Acad Sci **88**: 99—106, 1960

Effects of Intraportal PGE_1 Administration on 90-minute Warm Ischemic Liver Damage in Dogs

Eishi Totsuka, Mutsuo Sasaki, Takayuki Morita and Mitsuru Konn
The Second Department of Surgery, Hirosaki University School of Medicine

To investigate the most effective route of administration of prostaglandin E_1 (PGE_1) against warm ischemic liver damage, a model of 90-min warm ischemic liver was established in dogs. The dogs were divided into three groups: a PGE_1-untreated group (group A, n=10), an intravenous PGE_1-administered group (group B, n=10) and an intraportal PGE_1-administered group (group C, n=10). PGE_1 was continuously infused before and after the ischemia at a rate of 0.02 μg/kg/min. In groups A and B, all the dogs died within 24 h. However in group C, six of the 10 dogs survived and were sacrificed on the 4th day. Arterial ketone body ratio and the ratio of branched chain amino acids to aromatic amino acids in the hepatic vein were examined to observe oxidation-reduction ability and amino acid metabolism in hepatocytes, respectivley. These ratios were maintained in group C, but not in groups A and B. According to the value of serum lipid peroxide, it was considered that the hepatocellular membrane was protected from reperfusion injury in group C. On the other hand, in group C, serum platelet activating factor was sustained as a lower level than that of other groups, and endotoxin detoxication was maintained after ischemia. It was suggested that intraportal administration of PGE_1 provides a more protective effect than intravenous administration against warm ischemic liver injury.

Reprint requests: Eishi Totsuka The Second Department of Surgery, Hirosaki University School of Medicine
2 Zaifu-cho,k Hirosaki, 036 JAPAN