

肝膵同時切除後の腸管吻合部創傷治癒障害に関する実験的研究

香川医科大学第1外科

岡野 圭一 壺内泰二郎 前場 隆志 前田 肇

肝膵同時切除が腸管吻合部の創傷治癒に及ぼす影響を検討する目的でラットを用い、単開腹群(control)、肝切除群(Hx)、膵切除群(Px)、肝膵同時切除群(HPx)の4群を作成し、各群に空腸吻合を加え、吻合部の治癒過程およびその影響因子について検討を行った。その結果、HPx群において術後3、7日目の吻合部抗張力低下と7日目のHydroxyproline量低下を認めた($p < 0.05$, vs control)。組織学的検討においても線維芽細胞の集積低下、結合織増生の低下を認め、創傷治癒の遅延傾向が示された。また、血清総蛋白の著明な低下($p < 0.001$)と早期の腸管吻合部への急性炎症細胞浸潤の抑制を認めた。以上の結果から肝膵同時切除後には吻合部における早期の炎症反応が抑制され、さらに血清蛋白の低下という治癒阻害因子が加わることにより、一連の創傷治癒過程が障害されていることが示唆された。

Key words: hepatopancreatectomy, wound healing of anastomoses, anastomotic bursting pressure, neutrophil infiltration in anastomoses, serum protein depletion

緒言

胆道癌の進展様式の解明に伴い^{1)~5)}、より根治性を高める目的で、肝膵同時切除が行われるようになってきたが、その手術侵襲は著しく大きく⁶⁾、術後合併症の発生率が高い傾向にある。

肝膵同時切除の術後早期合併症の内訳をみると肝不全が32.4%と最も多く、次いで膵腸吻合部縫合不全18.5%、胆腸吻合部縫合不全14.8%などが挙げられている⁷⁾。また肝不全も、縫合不全を契機に増悪する傾向があり、肝膵同時切除のうち、縫合不全が最大の問題点と考えられる。

近年、肝膵同時切除の根治性に関しては、一定の評価が得られてきているが⁸⁾、術後に縫合不全が高率に発生する原因に関しては、不明な部分が多く残されている。今回、肝膵同時切除後の腸管吻合部における創傷治癒に関する実験的研究を行い、若干の知見を得たので報告する。

実験方法

(1) 実験動物

体重280~350gのSprague-Dawley系雄性ラット(日本チャールスリバー, Crj:CD(SD))を用い、本学動物実験施設で餌、水の自由摂取下に飼育した。

(2) 手術方法

エーテル麻酔下に上腹部正中切開を行い切除臓器により以下の4群に分類した。

Control(以下、C群)：空腸を上腸間膜動脈(SMA)第1空腸枝付近で切離後、6-0プロリン糸で14針の端々全層縫合を行った。

Hx群：Higginsらの方法⁹⁾に従い、肝臓の約68%に当たる外側左葉、内側左葉、内側右葉を切除後、同様に空腸吻合を行った。

Px群：Richardらの方法¹⁰⁾に従い、膵臓の約45%に当たるsplenic lobeを切除後、空腸吻合を行った。

HPx群：68%肝と45%膵を同時切除し、空腸吻合を行った。

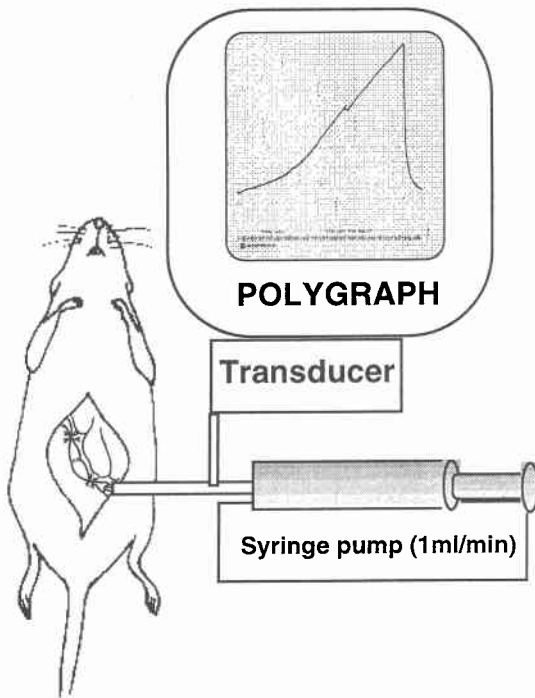
(3) 経口摂取量・体重の変化

Control(n=5)、Hx(n=6)、Px(n=6)、HPx(n=7)各群の経口摂取量と体重の変化を術直前、術後1日、2日、3日、7日および14日目に測定した。

(4) Anastomotic bursting pressureの測定

術後3日および7日目に各群(各n=6×2)の腸管吻合部の抗張力の指標としてanastomotic bursting pressuer(ABP)を測定した¹¹⁾。エーテル麻酔下に再開腹し、吻合部より約5cmの肛門側空腸よりシリコンチューブ(8Fr)を挿入し、先端を吻合部口側約1cmの位置に留置した。吻合部を中心とした各2cmの位置において、2-0絹糸でおのおの二重結紮を行い、シリコン

Fig. 1 Schema for measuring ABP



チューブの対側をインフュージョンポンプ (TOP-5200) と圧トランスデューサーに接続し、圧モニター (ポリグラフ・日本光電) により持続的に記録した。測定は生理的食塩水を1ml/分で持続注入し、吻合部破裂により圧の低下する直前の最高圧(mmHg)をABPとした (Fig. 1)。

ABP測定後、吻合部を中心とした1cm幅の空腸を採取し Hydroxyproline 測定のため液体窒素中に保存した。

(5) Hydroxyproline (Hyp) 量の測定

吻合部のコラーゲン集積の指標としての Hyp 量を測定した¹²⁾¹³⁾。

検体の重量を測定後、細切し加水分解管にとり、6N HCl 3mlを加えて、脱気、封管し、110°Cで24時間加水分解した。その後エバポレーターを用いて HCl を除去し、デシケーター中で乾固したものを試料とした。測定は高速アミノ酸分析計 (Model 835・日立) を用いて行った。結果は nmol/mg で示した。

(6) 血糖値、血清総蛋白、アルブミンの測定

全身的な代謝因子の指標として血糖値、血清蛋白の測定を行った。血糖値はグルコース脱水素酵素法、血清総蛋白は Biuret 法、血清アルブミン値は BCG 法に

より測定した。

(7) 組織学的検討

組織学的検討のため、新たに前述の4群 (各 n=6×3) を作成し、術後1日、3日および7日目に吻合部を採取し、中性緩衝ホルマリン固定後、Hematoxylin Eosin (HE) および Mallory's Azan 染色を行った。各組織検体を Pierce ら¹⁴⁾の組織学的創傷治癒評価法に従い、(a) 好中球の浸潤、(b) 線維芽細胞の集積、(c) 結合織の増生、(d) 出血・壊死の程度を0~4段階に評価し、平均値で示した。評価は全標本の群名・術後日数を伏せ、2名の病理医と1名の外科医が個々に判定した。

(8) 毛細血管数の測定

吻合部の血管数の測定は術後1、3および7日目にラテックス注入法で行った¹⁵⁾。大動脈に内径0.28mmのポリエチレンチューブを挿入した後、SMA以外の動脈枝を結紮し、色素を混入した2000オングストロームのラテックス粒子0.3~0.5mlを吻合部が均等に着色されるまで注入した。中性緩衝ホルマリン固定後 HE 染色を行い、吻合部を中心とした1mmの血管数をカウントしその傾向をみた。

(9) 統計的処理

各群の測定値を平均値、平均値±標準誤差 (M±SEM) で表し、analysis of variance (ANOVA) を用いて、Fisher の PLSD-test により、 $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。

結 果

(A) 経口摂取量・体重の変化

経口摂取量は1日目より全群で低下した。2日目においてはC群の良好な経口摂取量の回復に比べて、Hx, Px, HPx 群では有意 ($p < 0.05$) に低値であったが、3群間の有意差は認められなかった。また、3日目以降は各群間に明らかな差は認めなかった (Fig. 2a)。体重は術前、術後を通じて各群間に明らかな差は認められなかった (Fig. 2b)。

(B) ABP

ABPは3日目に HPx 群 (42.5 ± 4.67 mmHg) でC群 (80.62 ± 2.57 mmHg) と比較し有意に抑制されていた ($p < 0.05$)。また、7日目には各群で3.6~6倍にABPが増加したが、同様に HPx 群 (254.25 ± 8.09 mmHg) では、C群 (295.4 ± 24.14 mmHg) と比較し有意に抑制されていた ($p < 0.05$) (Fig. 3)。

(C) Hyp

Hyp 量は3日目には各群間に有意差を認めないも

Fig. 2a Changes in oral food intake in each group. *p<0.05 compared to the control

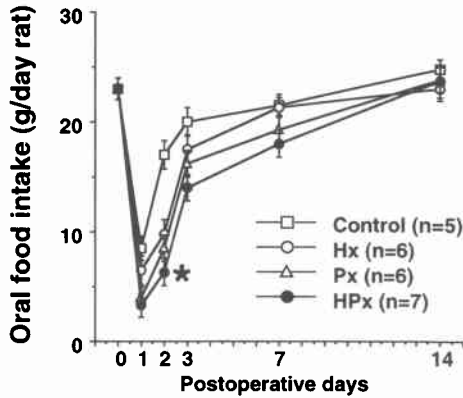
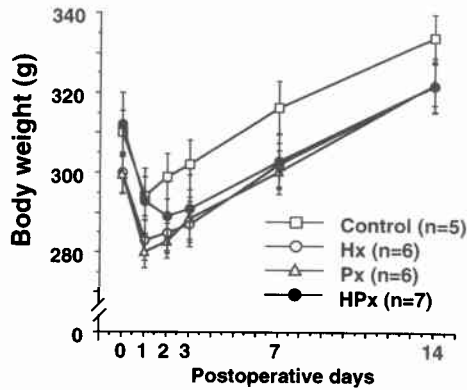


Fig. 2b Changes in body weight in each group



の、7日目にはC群と比較してHx, Px, HPx群 (8.85±0.31, 8.24±0.34, 7.66±0.53nmol/mg)のいずれも低値 (p<0.05)であったが、特にHPx群での抑制が著明であった (Fig. 4).

(D) 血糖値, 血清総蛋白, アルブミン

全身的な代謝因子については、血糖値は各群間の有意差を認めなかった (Fig. 5).

血清総蛋白は3日目にはC群と比較しHPx群で著明に低下し (p<0.001), 7日目においても低下は持続していた (p<0.05) (Fig. 6). また、Hx群においても3日, および7日目ともに低下を認めた (p<0.05).

血清アルブミン値はHx, HPx群で3日および7日目ともに低下していた (p<0.05) (Fig. 7).

(E) 組織学的検討

(a) 好中球の浸潤

1日目において、C群では好中球を主体とした急性

Fig. 3 Changes in anastomotic bursting pressures in each group

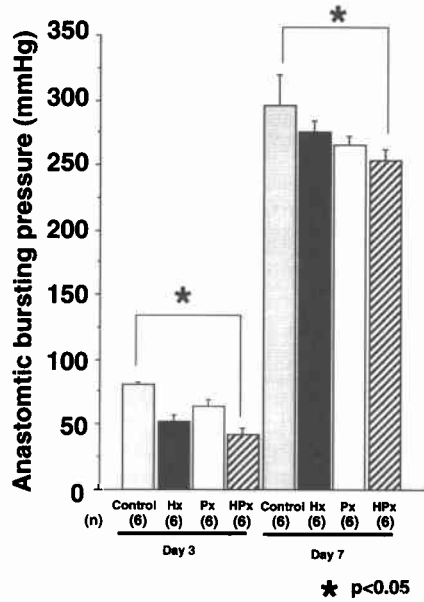
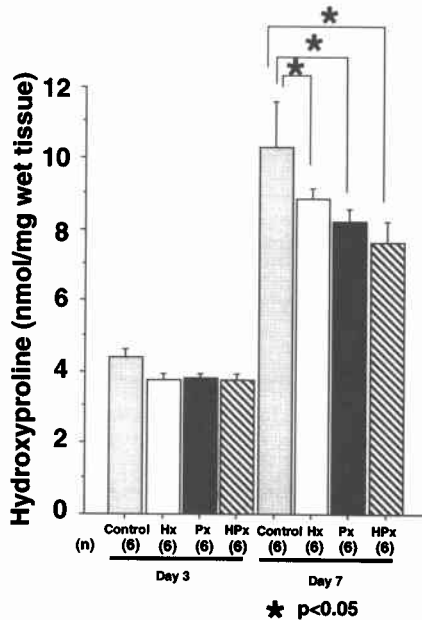


Fig. 4 Changes in hydroxyproline concentrations on anastomoses in each group



炎症性細胞の腸管吻合部への浸潤が著明に認められたが (Fig. 8A), HPx群においては、好中球の浸潤が明らかに低下していた (Fig. 8B). また、Px群, および

Fig. 5 Changes in blood glucose levels in each group

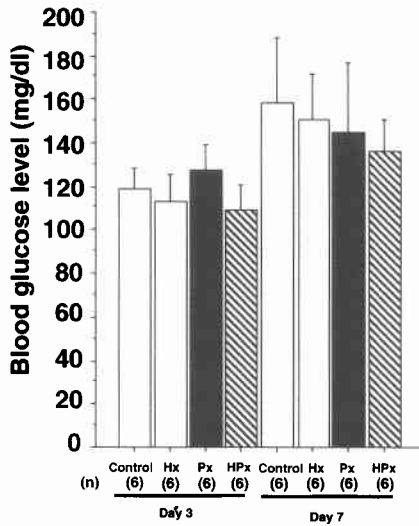
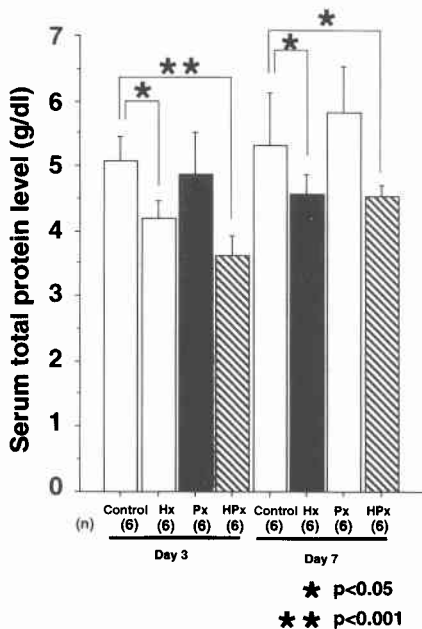


Fig. 6 Changes in serum total protein levels in each group

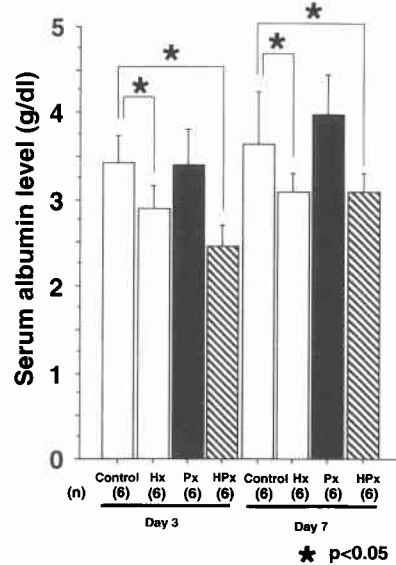


Hx 群においては明瞭な差を認めなかった (Table 1).

(b) 線維芽細胞の集積

腸管吻合部の線維芽細胞集積は、3日目より認められたが、各群間に差を認めなかった。7日目には各群で線維芽細胞集積の増加を認めたが、C, Hx, Px 群に

Fig. 7 Changes in serum albumin levels in each group



比べ、HPx 群では線維芽細胞の集積が少ない傾向を認めた (Table 1).

(c) 結合織の増生

腸管吻合部の結合織の増生は3日目では各群間に差を認めず、7日目にはC, Hx, Px 群 (Fig. 9A, B, C) と比べ、HPx 群 (Fig. 9D) で乏しい傾向を認めた (Table 1)。また、膠原線維の配列の不規則性や変性がHPx 群で強く認められた (Fig. 10)。

(d) 出血・壊死の程度

出血・壊死の程度は7日目のHPx 群で、他の3群に比べて有意に強い傾向にあった (Table 1)。

(F) 毛細血管数の測定

毛細血管数は、1日目にはややHPx 群において少ない傾向が見られるものの、3日および7日目においては明らかな差は認められなかった (Table 2)。

考 察

胆道癌は浸潤性に発育する特徴を持ち、腫瘍が胆管腔内を閉塞し、症状が発現した時点では、すでに側方および長軸方向に著明な癌進展を認める進行癌の様相を呈することが多い。外科的治療の対象となる症例の多くは、連続性あるいはリンパ節やperineural spaceを介して肝十二指腸間膜へ進展するとともに、隣接する他臓器に浸潤をきたしやすい^{1)~5)}。また門脈、肝動脈などの主要血管への浸潤傾向を持ち、非治癒切除に終わることも多く、治療成績は極めて不良である。

Fig. 8 Histological findings of neutrophil infiltration on anastomoses on POD 1 (HE staining, $\times 200$). Neutrophils markedly infiltrate on the anastomosis of the control group (A). Infiltration of neutrophils are scattered on the anastomosis of the HPx group (B)

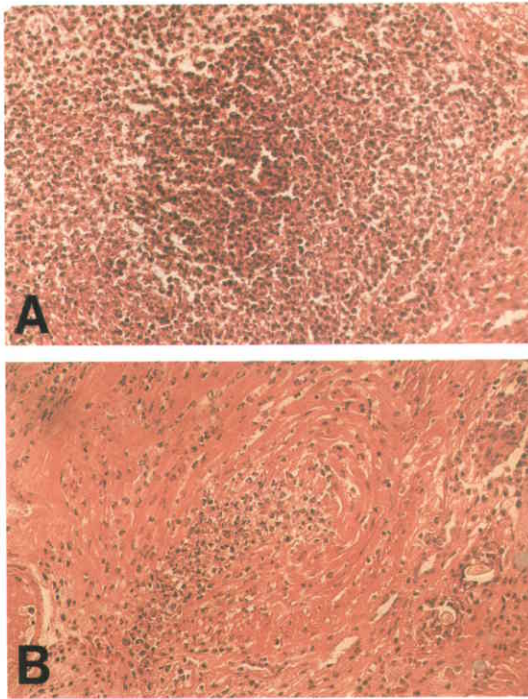


Fig. 10 Histological findings of collagen fibers on anastomoses on POD7 (AZAN staining, $\times 200$). Collagen fibers show abnormal shapes and irregular formation in the HPx group (B), compared to the control group (A).

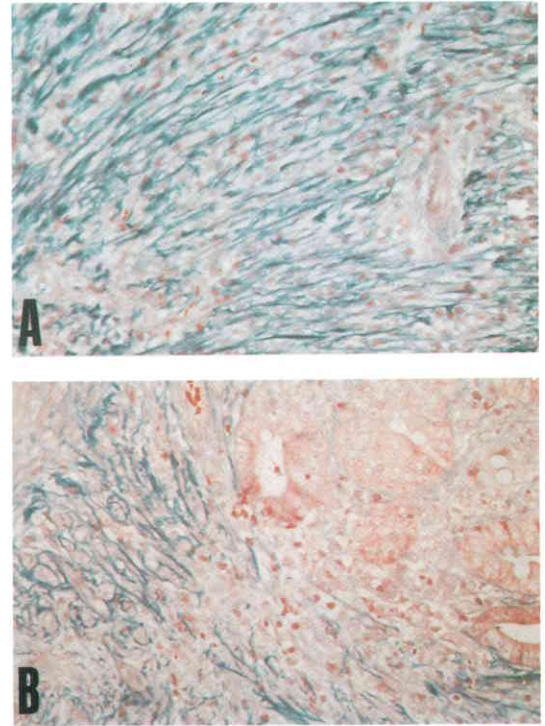


Table 1 Histological evaluation of the anastomosis in each group

POD	PMN				Fibroblast			
	Control	Hx	Px	HPx	Control	Hx	Px	HPx
1	2.4	1.8	2.2	1.5*	0	0	0	0
3	2.0	2.4	2.0	2.4	1.3	1.0	1.0	1.2
7	1.5	1.5	1.8	2.0	2.7	2.3	2.3	1.8

	Granulation tissue				Bleeding/Necrosis			
	Control	Hx	Px	HPx	Control	Hx	Px	HPx
1	0	0	0	0	3.0	3.1	2.8	3.3
3	1.3	1.0	1.0	1.0	1.8	1.8	2.3	2.2
7	2.7	2.3	2.2	1.8	0.7	1.2	1.2	1.6*

The amount of polymorphonuclear leucocytes (PMN), fibroblasts, granulation tissue and bleeding/necrosis each scored on a scale of 0-4 according to the method of Pierce et al. by three blinded individuals.

Mean values of the scores are shown. * $p < 0.05$, compared to control. POD; postoperative days.

(n); Control (6 \times 3), Hx (6 \times 3), Px (6 \times 3), HPx (6 \times 3).

Fig. 9 Histological findings of granulation tissue on anastomoses on POD 7 (AZAN staining, ×40). Granulation tissue on the anastomosis in the HPx group (D) was immature compared to the control (A), Hx (B) and Px (C) groups.

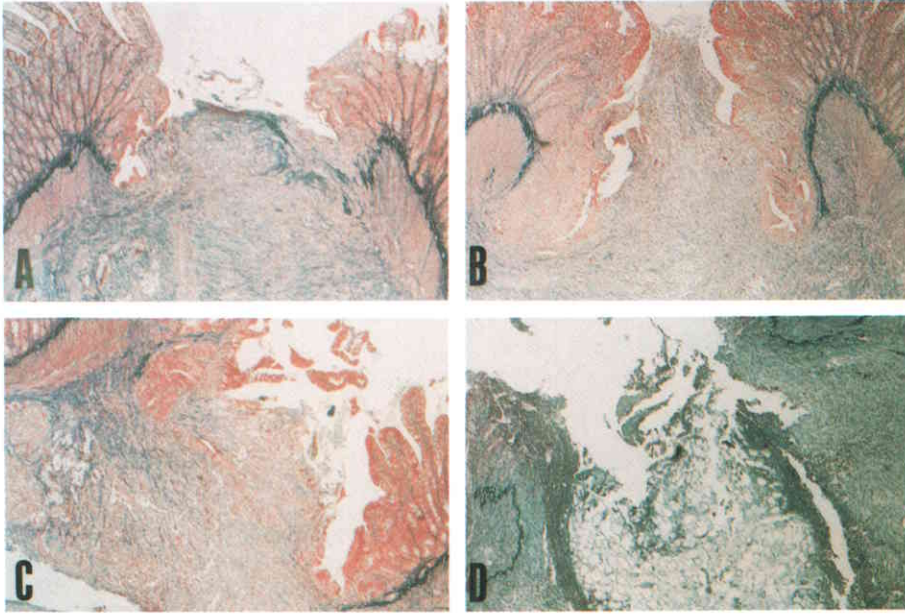


Table 2 Changes in the number of vessels on anastomoses

Group (n)	Postoperative days		
	1	3	7
Control (6×3)	47.5	81	164.3
Hx (6×3)	37.7	73.5	178.7
Px (6×3)	25.7	89.5	186.7
HPx (6×3)	14.7	93	156.5

(mean)

近年、進行胆道癌の進展様式を配慮し、切除率の向上と根治性を求めて、肝膵同時切除が積極的に行われているが、その手術侵襲は著しく大きく、手術許容限界の上で制約も多い。

水本ら¹⁶⁾および川原田ら¹⁷⁾の全国集計報告では、肝膵同時切除例は1989年までの過去10年間で241例施行され、25.4%に縫合不全を認め、手術死亡率が17%に達したとされている。また、その後の中村ら⁷⁾のアンケート調査によれば、1991年までに肝膵同時切除は約2倍の478例に施行され、手術死亡率は13.6%とやや改

善されたものの、術後早期の合併症を70%に認め、肝不全について、膵空腸縫合不全(18.5%)、胆腸縫合不全(14.8%)などの縫合不全の占める割合が多い。

肝膵同時切除後に縫合不全が多発する原因に関して、窪田¹⁸⁾は肝切除後の門脈鬱滞が吻合部の微小循環障害を起し、創傷治癒遅延の一因となる可能性があることを示している。

本研究においては、肝切除後の腸管吻合部の線維化障害が認められたが、肝切除に膵切除を加えることにより、腸管吻合部強度がさらに低下することが判明し、微小循環障害以外の影響因子の存在が推察された。

肝膵同時大量切除後の病態生理に関しては、須崎¹⁹⁾の切除限界に関する報告に始まり、中瀬²⁰⁾、三田²¹⁾らの糖代謝、河村²²⁾の脂質代謝などに関する研究がみられるが、肝膵同時切除の過大手術侵襲が吻合部の創傷治癒に与える影響に関しては、いまだ詳細な検討は成されていない。

本研究の実験モデルの作成においては、臨床における肝膵同時切除の適応症例の多くは胆道癌であり、また、2区域以上の肝切除を伴うものに合併症が多いことを考慮し⁷⁾¹⁷⁾、肝切除範囲はHigginsら⁹⁾の方法による正常肝の68%とした。

次に、臨床で行われる脾頭部領域の切除量では一般的に内分泌機能に与える影響は少ないことから²³⁾、実験モデルにおける脾切除範囲はRichardsら¹⁰⁾の方法に従い、脾臓の45%にあたるsplenic lobeの切除とした。

実際の実験結果においても術後の各群間の血糖値には差を認めず、脾内分泌系に大きな変化はなかったものと考えられた。

腸管の吻合部張力の測定法としては、縫合不全の発生する病態に近く、生体内での測定も可能で、内腔器管の強度測定に適しているとされるABPを行った¹¹⁾²⁴⁾²⁵⁾。

通常、吻合の強度増加の機構としては、炎症反応による創傷治癒機転の開始に続き、フィブリン網の形成、線維芽細胞の集積、毛細血管の新生などが引き起こされる²⁶⁾。しかしながら、その抗張力は弱く、特に炎症期と呼ばれる早期の腸管吻合部においては、縫合糸による抗張力の維持が大きな役割を果たしていると考えられるが、ABPは最も弱い部分の張力を測定するため、縫合糸の影響は少ないと思われた。続いて3日目頃よりコラーゲン合成・分泌が開始されはじめ、抗張力は急増し、その後コラーゲン分子内、分子間の架橋結合の増加、さらに再編成が起これ創傷治癒が進行する²⁷⁾²⁸⁾。本実験においても、吻合部張力は全群において、3日目から7日目にかけて急速に増強していたが、肝脾同時切除群ではコントロール群に比べ抗張力の低下が認められた。吻合部におけるコラーゲン線維の構成成分であるHydroxyproline量は、その産生が始まるとされる3日目には差を認めなかったが、産生が亢進する7日目において肝脾同時切除群で特に低下していることが証明された。また、組織学的検討においても線維芽細胞の集積、結合織の増生が抑制されており、肝脾同時切除後の吻合部における線維化の遅延と創傷治癒障害が示唆された。

また、この創治癒に影響を与える全身的な因子として血清蛋白を測定した。低蛋白血症と創治癒障害については古くから多くの基礎的ならびに臨床的な検討^{29)~32)}が行われており、特に術後の血清蛋白の低下は創部の浮腫およびコラーゲン合成・沈着の障害など^{34)~36)}により創治癒を遅延すると考えられている。一方、過大手術侵襲は術後の蛋白異化を亢進させるとともに血管外、腹腔内への蛋白漏出を増加させ、血清蛋白の低下を引き起こす^{37)~40)}。本実験では術後3日目より肝脾同時切除群において血清蛋白の著明な低下を認

め、7日目まで持続していた。これは肝脾同時切除後の吻合部創傷治癒障害のひとつの影響因子であると考えられた。

創傷治癒は一連の極めて複雑な生体反応からなり、特にその初期においては、種々のメディエーターが多様に関与している⁴¹⁾⁴²⁾。これらの創傷治癒機構のなかでも、局所での炎症反応、特に炎症細胞浸潤は、局所的生体防御反応であると同時に組織修復のために不可欠な要素を産生するという側面をもち、治癒開始において重要な役割を果たしている⁴³⁾。今回の組織学的検討において、早期の腸管吻合部への好中球を主体とした急性炎症性細胞の浸潤が、肝脾同時切除群において抑制されていたことは、後の一連の創傷治癒過程の遅延に影響している可能性が考えられた。

この炎症反応低下の原因としては、肝脾同時切除のような多臓器切除では各臓器の損傷部位に炎症細胞が動員されるため、体内の好中球分布は分散され、吻合部局所における早期の炎症反応が抑制されることが推察される。

また、過大手術侵襲、重症感染症では細胞性・液性免疫が障害される⁴⁴⁾。通常、胃・大腸などの消化管手術の術後には、術後早期より末梢血好中球は増加するが、肝脾同時切除術や開胸、開腹を伴う食道癌手術などの過大な侵襲を伴う術後には、術後早期に末梢血好中球が低値を推移することが報告されている^{46)~47)}。最近その機構として、小川⁴⁸⁾は高度の侵襲により活性化された好中球が肺・肝臓などの重要臓器に接着、遊出している可能性があることを示唆している。これらのことは肝脾同時切除後の早期に吻合部において正常な生体反応としての炎症細胞の浸潤が抑制されているひとつの原因と推察された。

今回の検討により肝脾同時切除後には早期の腸管吻合部局所における正常な炎症反応が抑制され、さらに血清蛋白の低下という治癒阻害因子が加わることにより、一連の創傷治癒過程が障害されているものと考えられた。しかしながら、創傷治癒過程には、さらに複雑な因子が関与していることが推察され、種々のメディエーターや好中球の創傷治癒に対する役割などさらに詳細な検討が必要であると考えられる。

稿を終るにあたり、本研究の機会を与えて頂きました田中 聰名誉教授に深謝致します。また血管新生および病理組織学的検討に関して御指導頂きました東京医科大学八王子医療センター病院病理部石井壽晴博士、木口英子博士ならびにHydroxyproline測定に御協力頂きました本学付

属実験実習機器センター宮武 明講師, 病理組織学的検討に御協力頂いた曾川堅一博士に感謝いたします。

なお, 本論文の要旨は第24回創傷治癒研究会(1994年11月, 千葉), 第45回日本消化器外科学会総会(1995年2月, 横浜)において発表した。

文 献

- 1) 脇 正志, 田中 聡, 吉田雅行ほか: 胆嚢壁と肝臓, 肝門部右側との連続性に関する解剖学的研究. 日消外会誌 22: 749-750, 1989
- 2) 前場隆志, 田中 聡, 脇 正志ほか: 胆管癌9例の壁外浸潤に関する病理組織学的検討. 日消外会誌 22: 1899-1902, 1989
- 3) 小倉嘉文, 今井俊積, 楠田 司ほか: 進行肝門部胆管癌. 胆と膵 10: 117-124, 1989
- 4) 二村雄次, 早川直和, 神谷順一ほか: 進行胆嚢癌. 胆と膵 10: 143-149, 1989
- 5) 前場隆志, 田中 聡, 脇 正志ほか: 胆管癌の肝十二指腸間膜内間質浸潤, とくに神経浸潤と根治治療の条件. 胆と膵 12: 171-176, 1991
- 6) 中村 達, 西山雷祐, 横井佳博ほか: 肝膵同時切除における手術侵襲と肝再生. 日臨外医会誌 54: 2255-2260, 1993
- 7) 中村光司, 羽生富士夫, 新井田達雄ほか: 肝切除を伴う膵頭十二指腸切除-第16回日本膵切研究会アンケート調査報告一. 胆と膵 13: 1305-1313, 1992
- 8) Nakamura S, Nishiyama R, Yokoi Y et al: Hepatopancreatoduodenectomy for advanced gallbladder carcinoma. Arch Surg 129: 625-629, 1994
- 9) Higgins GM, Anderson RM: Experimental pathology of the liver. Arch Pathol 12: 186-202, 1931
- 10) Richards C, Fitzgerald PJ, Carol B et al: Segmental division of the rat pancreas for experimental procedures. Lab Invest 13: 1303-1321, 1964
- 11) Van der Ham AC, Kort WK, Wejma IM et al: Transient protection of incomplete colonic anastomoses with fibrin sealant: An experimental study in rat. J Surg Res 55: 256-260, 1993
- 12) Stegemann H, Stalder K: Determination of hydroxyproline. Clin Chim Acta 18: 267-273, 1967
- 13) Woessner JF: The determination of hydroxyproline in tissue and protein samples containing small proportions of this immuno acid. Arch Biochem Biophys 93: 440-447, 1961
- 14) Pierce GF, Mustoe TA, Senior RM et al: In vivo incisional wound healing augmented by platelet-derived growth factor and recombinant c-sis gene homodimeric proteins. J Exp Med 167: 974-987, 1988
- 15) 木口英子: 創傷治癒過程における血管吻合と新生について. 日形成外会誌 12: 723-735, 1992
- 16) 水本龍二, 小倉嘉文, 松田信介ほか: 胆道癌の治療成績, 進行癌に対する拡大手術を中心として(アンケート集計結果から). 胆と膵 11: 869-882, 1990
- 17) 川原田嘉文, 野口 孝, 水本龍二: 肝膵同時大量切除における基礎的ならびに臨床的検討. 日外会誌 91: 1256-1259, 1990
- 18) 窪田公一: 肝切除後の膵空腸吻合部局所循環動態に及ぼす影響についての実験的研究. 日消外会誌 26: 2597-2604, 1993
- 19) 須崎 真: 肝膵同時大量切除の研究, 特に手術許容限界と肝機能の変化並びに肝再生について. 日外宝 56: 46-61, 1987
- 20) 中瀬一郎, 川原田嘉文, 須崎 真: 肝膵同時大量切除の研究. 特に耐糖能と膵内分泌機能の変動について. 日外宝 57: 152-164, 1988
- 21) 三田正明: 肝膵同時大量切除の糖代謝と膵内分泌能の研究. 日外会誌 90: 753-766, 1989
- 22) 河村勝弘: 肝膵同時大量切除の研究, 特に脂質代謝の変動と脂肪肝の発生について. 肝臓 29: 1451-1461, 1988
- 23) 矢野隆嗣: 膵再生の実験的研究, 犬膵広範切除術後の形態的再生と機能的回復. 日外会誌 86: 470-481, 1985
- 24) Fumagalli U, Trabucchi E, Soligo M et al: Effect of intraperitoneal chemotherapy on anastomotic healing in the rat. J Surg Res 50: 82-87, 1991
- 25) Biert J, Wobbes T, Hendriks T et al: Effect of irradiation on healing of newly made colonic anastomoses in the rat. Int J Radiol Oncol Biol Phys 27: 1107-1112, 1993
- 26) Rovee DT, Miller CA: Epidermal role in the breaking strength of wounds. Arch Surg 96: 43-52, 1968
- 27) Levenson SM, Geever EF, Crowley LV: The healing of rat skin wounds. Ann Surg 161: 293-308, 1965
- 28) Madden JW, Peacock EE: Studies on the biology of collagen during wound healing; I. Rate of collagen synthesis and deposition in cutaneous wounds of the rat. Surgery 64: 288-294, 1968
- 29) Thompson WD, Ravin IS, Frank IL: Effect of hypoalbuminemia on wound disruption. Arch Surg 36: 500-508, 1938
- 30) Rhoads JE, Kasinskas W: The influence of hypoproteinemia on the formation of callus in experimental fracture. Surgery 11: 38-44, 1942
- 31) Rhoads JE, Fliegelman MT, Panzer LM: The

- mechanism of delayed wound healing in the presence of hypoproteinemia. *JAMA* 118 : 21-25, 1942
- 32) Daly JM, Vars HM, Dudrick SJ et al: Effect of protein depletion on strength of colonic anastomoses. *Surg Gynecol Obstet* 134 : 15-21, 1972
- 33) Ruberg RL: Role of nutrition in wound healing. *Surg Clin North Am* 64 : 705-714, 1984
- 34) Hunt TK: Disorders of wound healing. *World J Surg* 4 : 271-277, 1980
- 35) Hardin TC, Page CP, Schwesinger WH: Rapid replacement of serum albumin in patients receiving total parenteral nutrition. *Surg Gynecol Obstet* 163 : 359-362, 1986
- 36) Powanda MC, Moyer ED: Plasma proteins and wound healing. *Surg Gynecol Obstet* 153 : 749-755, 1981
- 37) Jarnum S: Plasma protein exudation in the peritoneal cavity during laparotomy. *Gastroenterology* 41 : 107-118, 1961
- 38) Lloye EA, Saunders SJ, Frith LO: Albumin synthesis and catabolism following partial hepatectomy in the rat. *Biochim Biophys Acta* 402 : 113-123, 1975
- 39) Toader C, Acalovschi I, Szantray I: Protein metabolism following surgical stress. pre- and postoperative methionine incorporation in serum albumin. *Clin Chim Acta* 37 : 189-192, 1972
- 40) Preedy VR, Paska L, Sugden P et al: The effect of surgical stress and short-term fasting on protein synthesis in vivo in diverse tissues of the mature rat. *Biochem J* 250 : 179-188, 1988
- 41) 相川直樹, 藤島清太郎: 創傷治癒とサイトカイン. *外科* 55 : 535-541, 1993
- 42) 嵩原裕夫, 西正 晴, 田代征記: 創傷治癒. *Surg Fronti* 2 : 83-87, 1994
- 43) 猪原節之介, 塩谷信幸: 創傷治癒. *外科診療* 36 : 441-444, 1994
- 44) Hansbrough JF, Peterson V, Kortz E et al: Postburn immunosuppression in an animal model. Monocyte dysfunction induced by burned tissue. *Surgery* 93 : 415-423, 1983
- 45) 北村道彦, 西平哲郎, 平山 克ほか: 食道癌術後のエンドトキシン血症. *日消外会誌* 20 : 1648-1653, 1987
- 46) 村上義昭: 閉塞性黄疸時における胆道内endotoxin ショック発来機序に関する実験的研究. *日外会誌* 93 : 1398-1409, 1992
- 47) 村上義昭, 横山 隆, 立本直邦ほか: 食道癌術後の顆粒球機能の変動と血中 granulocyte colony stimulating factor 値の意義. *日消外会誌* 26 : 2561-2566, 1993
- 48) 小川道雄: 重症脾炎一著明な高サイトカイン血症と臓器障害. 今西二郎, 淀井淳司編. *サイトカイン—基礎から臨床応用まで—*. 医歯薬出版, 東京, 1992, p127-131

Experimental Study on the Effects of Hepatopancreatectomy on Wound Healing of Intestinal Anastomoses

Keiichi Okano, Taijirou Tsubouchi, Takashi Maeba and Hajime Maeta
First Department of Surgery, Kagawa Medical School

To investigate the effects of hepatopancreatectomy on wound healing of experimental intestinal anastomoses, the anastomotic bursting pressure, anastomotic hydroxyproline content, serum protein level and histological changes were evaluated. Rats underwent jejunal anastomoses with either a simple laparotomy (control group), 68% hepatectomy (Hx group), 45% pancreatectomy (Px group) or 68% hepatectomy and 45% pancreatectomy (HPx group). The anastomotic bursting pressure was significantly lower in the HPx group on postoperative days (PODs) 3 and 7 than in the control group ($p < 0.05$). The hydroxyproline content was significantly lower in the Hx, Px, and HPx groups on POD 7 than in the control group ($p < 0.05$). The serum total protein level was significantly lower in the HPx group on POD 3 than in the control group ($p < 0.001$). Histological examination of the anastomoses in the HPx group showed significantly delayed healing and suppression of neutrophil infiltration on POD 1 compared to the other three groups. These results suggest that the suppression of neutrophil infiltration in the anastomoses in the early period and serum protein depletion impaired the healing process of intestinal anastomoses after hepatopancreatectomy.

Reprint requests: Keiichi Okano The First Department of Surgery, Kagawa Medical School
1750-1 Ikenobe, Miki-cho, Kita-gun, Kagawa, 761-07 JAPAN