

原 著

## 一過性部分肝血行遮断後の遮断葉、非遮断葉における 壊死と再生についての実験的検討

秋田大学第1外科, 同 第2病理\*

明石 建 浅沼 義博 佐藤 勤  
南條 博\* 小山 研二

一過性部分肝血行遮断後の遮断葉、非遮断葉における壊死と再生の機構を、ラット肝70%領域血行遮断モデルを用いて検討した。

血行遮断葉では、再灌流開始早期から中心静脈周囲に壊死を認め、遮断時間が長いほど壊死領域は広範囲であった。しかし、120分間の長期遮断であっても、再灌流後14日目までに壊死領域は消失し正常組織に回復した。PCNA 標識率を指標とする肝再生能は、遮断葉、非遮断葉ともに再灌流開始2日後にピークを示した。生存率については、90分までの遮断では全例生存したが、120分遮断では生存率が89%に低下した。血行遮断解除後残りの30%領域の永久血行遮断を行うと、90分、120分遮断群では生存率がそれぞれ80%、33%に低下した。したがって、90分以上の部分肝血行遮断をした場合、非遮断葉が適正に機能することが、個体の生存と遮断葉の障害からの回復に極めて重要と考えられた。

**Key words:** transient partial ischemia of the liver, hepatic necrosis, hepatic regeneration, PCNA

### 目 的

肝臓外科手術中の肝血行遮断は、出血のコントロールや門脈合併切除などに不可欠の操作である。しかし比較的虚血に弱いとされる肝の血行遮断は、それ自体、肝細胞障害を惹起して術後肝不全の原因となりうる。そのため、遮断の方法とその安全許容時間あるいは遮断解除後の病態に関しては、臨床的にも実験的にも数多くの報告がなされてきた<sup>1)~6)</sup>。肝血行遮断法には、Pringle 氏法<sup>7)</sup>に代表される全肝血行遮断法と片葉阻血法のごとき部分肝血行遮断法とがある。両者は非遮断葉の有無という点で異なるが、これまでの報告は血行遮断葉に関する検討が主である。そこで、肝血行遮断葉と非遮断葉とが、遮断解除後どのような過程を経て肝全体としての形態と機能を回復していくのかを、ラット部分肝血行遮断モデルを用いて検討した。

### 実験材料および方法

体重200~240gのWistar系雄性ラットを、pentobarbital麻酔下に開腹し、全肝の70%の肝動脈と門脈を血管用小クリップを用いて一括して遮断、さらに同

領域の肝実質を絹糸で絞扼し、肝静脈も遮断した。この時、残る30%の領域である非遮断葉に血行障害がないこと、および腸管の鬱血がないことを確認した。血流再灌流は流出血行遮断用の結紮糸を解除、流入血行遮断のクリップをはずすことにより行った。

実験群は肝血行遮断を60分、90分、120分間行った3群をGroup Aとし、各群の14日目までの生存率を求めた。次に、同ラットの各群について再灌流6、12時間、1、2、3、5、7、14日後に、動脈採血後に犠死させると同時に肝臓を摘出し、下記の項目を検索した。Group Aの120分遮断群において、再灌流後24時間以内に3匹のラットが死亡したが、この群ではこれら3匹を除いた24匹の値を用いた。また、各遮断時間の血行遮断再灌流直後に残る30%の流入血行を完全に遮断するGroup Bを作製し、この群については14日目までの生存率のみを求めた。

1. 個体の生存率
2. 血清 glutamic oxaloacetic transaminase (GOT), mitochondrial GOT (m-GOT)
3. 遮断葉、非遮断葉湿重量
4. 組織学的検索 (Hematoxylin-eosin 染色)  
遮断葉、非遮断葉それぞれについて光学顕微鏡下で

すべての肝小葉を観察し、壊死の程度を、壊死を認めない grade 0, 中心静脈周囲に壊死の散在を認める grade 1, 肝小葉全体にわたり広範囲に壊死を認める grade 2の3段階に分け、全肝小葉におけるそれぞれの grade の比率を算出した。

#### 5. PCNA 陽性率

肝再生の指標として proliferating cell nuclear antigen (PCNA) 免疫組織化学染色を行った。染色法は、パラフィン包埋固定ブロックから切り出した切片を脱パラフィン後、0.3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 加メタノール溶液にて内因性 peroxidase を阻止 (30分間) し、抗 PCNA モノクローナル抗体 (DAKO 社, Clone PC10, Code No. M879) を 4°C にて一昼夜反応させた後、biotin 化抗マウス IgG 抗体 (Vector 社) で 1 時間反応させ、続いて ABC 液で 1 時間反応させ、DAB 溶液にて発色させた。遮断葉、非遮断葉ともに無作為に 1,000 個の肝細胞について染色の有無を観察し、PCNA 陽性率を出した。

#### 6. 肝細胞面積の測定

肝細胞密度を比較するために、肝細胞の面積を測定した。遮断葉、非遮断葉ともに H-E 染色標本を、200倍 検鏡下でコンピューター画像ソフトウェア (Adobe Photoshop Version 3.0, システムソフト) に取り込み、さらに画像解析ソフトウェア (NIH Image Version 1.58) を用い、非壊死部の肝組織から無作為に選んだ 100 個の肝細胞の総面積を測定した。

結果は平均値 (mean) ± 標準誤差 (S.E.) で表わし、有意差検定は unpaired Student t-test を用い、危険率 5% 以下を有意とした。

### 成 績

#### 1. 70% 肝血行遮断後の生存率

60分の遮断では、Group A (N=24), Group B (N=6) ともに全例生存した。90分の遮断では、Group A では全例 (N=24) 生存したが、Group B では生存率は 80% (8/10) であった。120分の遮断では、Group A の生存率は 89% (24/27) であったが、Group B では 33%

(4/12) であり、120分遮断 A 群と比べても、90分遮断 B 群と比べても有意に低率であった。なお、死亡例は全例、血流再開後 24 時間以内に死亡した (Table 1)。

#### 2. 血清 GOT, m-GOT の推移

70% 肝流入流出血行遮断後の血清 GOT は、再灌流後 6 時間目が最も高値で、60分遮断で 6,553 ± 4,020 IU/l, 90分遮断で 9,503 ± 2,964 IU/l, 120分遮断で 11,080 ± 5,643 IU/l で、遮断時間が長いほど高値を示した (Fig. 1a)。60分遮断群では以後すみやかに減少したが、90分遮断群、120分遮断群では 12 時間後まで高値を持続した。しかし、各群とも 3 日目には正常値に回復した。血清 m-GOT は、60分遮断では再灌流後 6 時間目が最高値で 988 ± 719 IU/l で以後減少した。90分遮断、120分遮断では再灌流後 12 時間目に最も高値で、それぞれ 2,418 ± 1,255 IU/l, 2,395 ± 2,397 IU/l であり、特に 60分遮断と 90分遮断とに有意差を認めた (Fig. 1b)。血清 m-GOT は血清 GOT と同様に、各群とも 3 日目には正常値に回復した。

#### 3. 遮断葉と非遮断葉の重量推移

遮断葉の重量は、すべての遮断時間で、血行再灌流後 6 時間後に術前よりも高値となったが、12 時間後には術前値を下回った。しかし、その後徐々に増加し 14 日後には再び遮断前より増加した。非遮断葉の重量は再灌流後徐々に増加し、特に 90分遮断や 120分遮断においては 14 日目に 1.5 倍に増加した (Fig. 2)。

#### 4. 遮断葉における組織像の変化

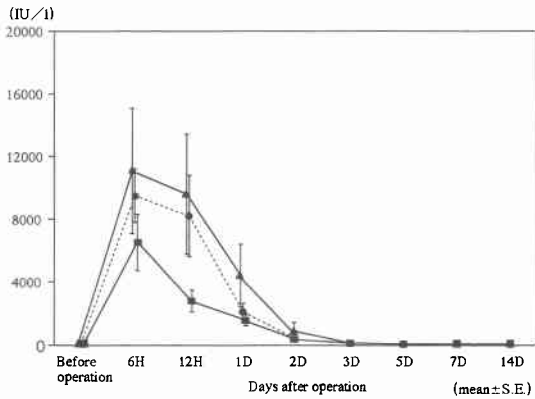
60分、90分、120分遮断ともに、遮断葉における壊死は中心静脈周囲に強く見られた。Fig. 3a に中心静脈周囲に散在する肝細胞壊死像 (grade 1) を、Fig. 3b に肝小葉すべての領域を占める広範囲な壊死像 (grade 2) を示す (Fig. 3)。

この grade 分類に沿って検討した遮断葉における壊死の程度と変化の経時的推移 (Fig. 4) をみると、60分遮断では術後 6 時間目に grade 0 が 42%, grade 1 が 30%, grade 2 が 28% であり、grade 1 と grade 2 を合わせた領域は 58% と最大であった。術後 12 時間目もこ

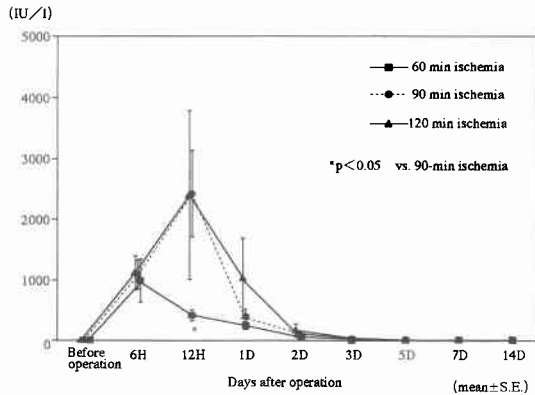
Table 1 Survival rates of the cases with and without 30% inflow permanent occlusion after revascularization of 70%

	Only 70% ischemia (Group A)	With permanent occlusion of 30% after revascularization of 70% (Group B)
70%, 60 min ischemia	100% (N=24)	100% (6/6)
70%, 90 min ischemia	100% (N=24)	80% (8/10)
70%, 120 min ischemia	89% (24/27)	33% (4/12)

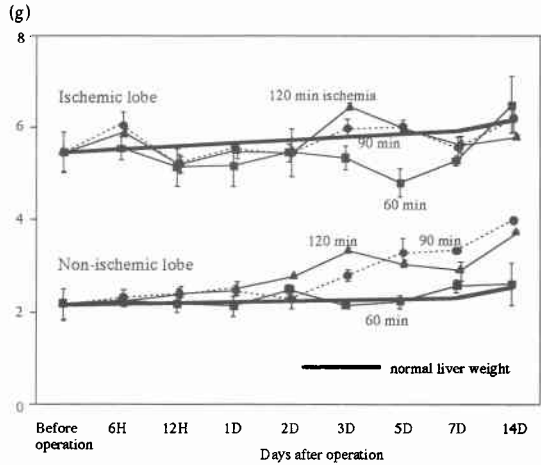
**Fig. 1a** GOT change after 70% hepatic ischemia



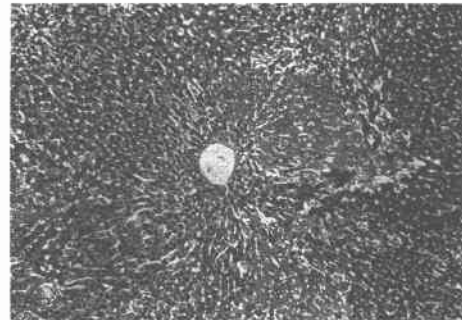
**Fig. 1b** Mitochondrial GOT change after 70% hepatic ischemia



**Fig. 2** Wet weight of ischemic and non-ischemic lobe. Upper shows ischemic lobe and lower shows non-ischemic lobe.



**Fig. 3a** Histology of the ischemic lobe. 1 day after 120-min ischemia showing grade 1 (H.E. × 100)

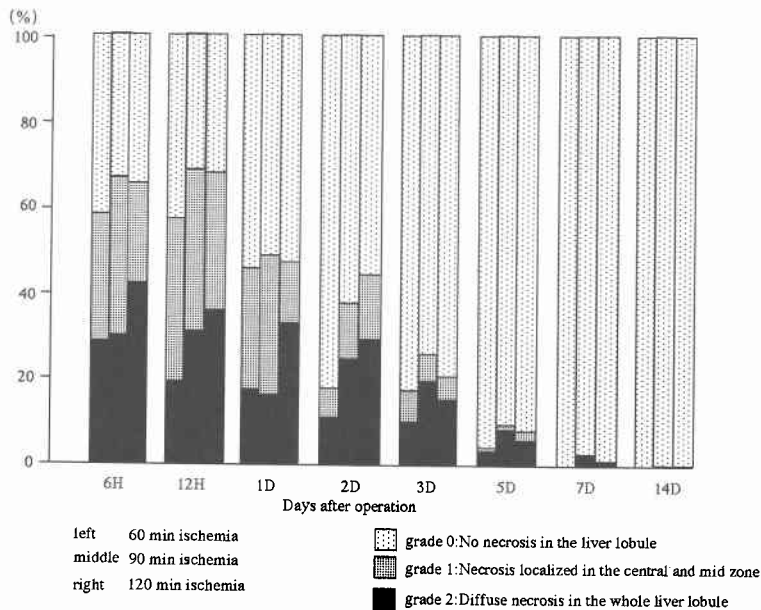


**Fig. 3b** Histology of the ischemic lobe. 2 days after 120-min ischemia showing grade 2 (H.E. × 50)



の範囲は同等であったが、その後次第に縮小し、再灌流7日目には壊死領域は完全に消失し、線維化を認めず、正常肝組織のみとなった。90分遮断では、術後6~12時間後に grade 0が34~31%, grade 1が36~38%, grade 2が30~31%で、grade 1と grade 2の合計は60~69%となり最大であった。その後、次第にこの範囲は縮小したが、grade 2の範囲の縮小は60分遮断群に比べ遅れる傾向にあり、再灌流後3日目に20%, 5日目に8%残存した。そして、再灌流後14日目には壊死領域は消失し、正常肝組織のみとなった。120分遮断では、grade 1と grade 2の合計は術後6~12時間後に65~70%であった。特にこの群では、60分遮断、90分遮断と比較して grade 2の領域が広く、術後6時間後に42%, 12時間後に36%を占めた。その後次第に壊死領域は縮小し、90分遮断と同様に再灌流後14日目までには正常肝組織のみとなった。

Fig. 4 Grade and area of hepatic necrosis of the ischemic lobe



非遮断葉では変性,壊死などの変化は認めなかった。  
5. 遮断葉および非遮断葉における肝細胞 PCNA 陽性率の推移

PCNA 陽性細胞は,遮断葉,非遮断葉ともに門脈周囲を中心に出現した。60分,90分,120分遮断における,遮断葉の肝細胞 PCNA 陽性率は,60分遮断では再灌流6時間後から上昇し始め,2日後に $4.5 \pm 2.5\%$ と最高値となり,以後徐々に減少したが,7日後にも遮断前と比較して有意に高値であった。90分遮断群ならびに120分遮断群では再灌流1日目までは PCNA 陽性率は増加せず,2日目にそれぞれ $6.9 \pm 1.8\%$ , $4.1 \pm 5.4\%$ に増加した。しかし60分遮断ほど高値は持続せず,5日目までに90分遮断,120分遮断ともにほぼ遮断前値に低下した。遮断時間の相違では,2日目を除いて60分遮断群で PCNA 標識率が高い傾向が認められた (Fig. 5a)。

一方,非遮断葉における PCNA 陽性率は,まず60分遮断群では,遮断葉と同様に再灌流後6時間目から上昇し始め,2日目に $8.9 \pm 5.7\%$ と最高値をとり,7日目まで高値であったが,14日目に遮断前値に復した。90分遮断群および120分遮断群では,再灌流後2日目にそれぞれ $6.9 \pm 5.3\%$ , $8.0 \pm 11.1\%$ に増加した。しかし,以後60分遮断群と比較し早期に低下し,5日目に遮断前に復した。60分遮断では,90分遮断,120分遮断に比べ PCNA 陽性率が早期に高くなる傾向を認めたが,

PCNA 陽性率が最も高くなる2日目には,90分,120分遮断と差がなかった (Fig. 5b)。

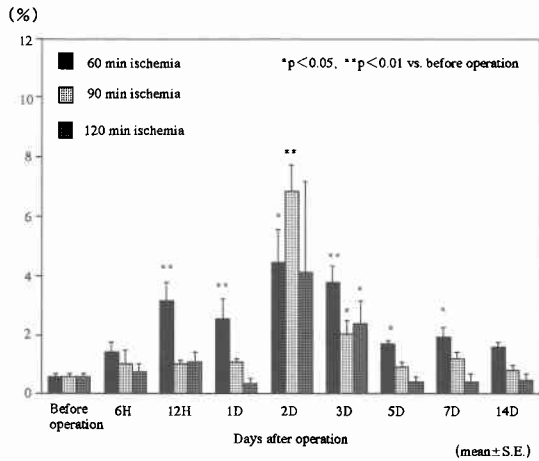
6. 遮断葉ならびに非遮断葉における肝細胞面積の比較

遮断葉の肝細胞面積の推移は,90分,120分遮断では再灌流後減少する傾向を示し,1日目が最低で,その後明らかな変化はなかった。60分遮断では再灌流6時間後に肝細胞面積の拡大を認めたが,その後は90分遮断,120分遮断と同様に推移した (Fig. 6a)。非遮断葉の肝細胞面積は,90分,120分間遮断では再灌流後すぐに肝細胞面積は縮小し,再灌流6時間目に最低になった。特に120分遮断では,再灌流後6時間目の肝細胞面積は $23,050 \pm 1,442 \mu\text{m}^2/100$ 個で,遮断前の $29,966 \pm 1,904 \mu\text{m}^2/100$ 個に比べ有意に縮小した。その後増大し,再灌流1日目以降はほぼ術前値に回復した。60分遮断では,遮断葉と同様に再灌流直後にむしろ増大する傾向を認めたが,再灌流1日目以降は術前値に回復した (Fig. 6b)。

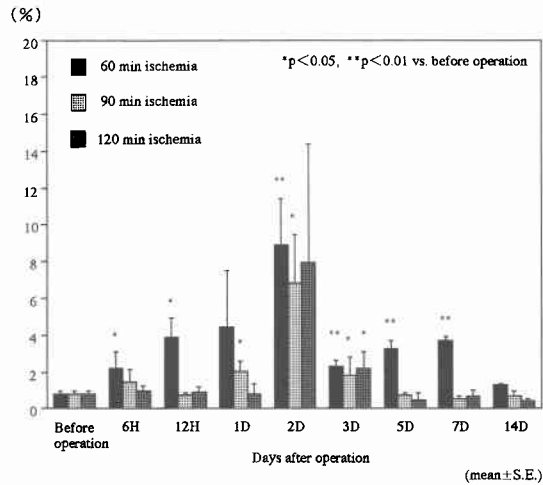
## 考 察

肝血行遮断にともなう種々の問題,すなわち肝不全をきたさない肝虚血許容時間<sup>1)~5)</sup>,虚血再灌流による肝障害の機序<sup>6)~8)</sup>,肝血行遮断時の門脈系臓器の鬱血とその後生じる内因性エンドキシン血症<sup>9)</sup>,肝部下大静脈遮断が全身血行動態あるいは肝以外の諸臓器機能に及ぼす影響などについては,臨床的にも実験的

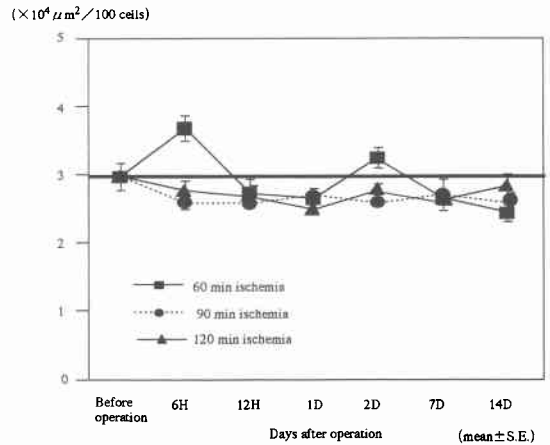
**Fig. 5a** PCNA labeling index of the ischemic lobe



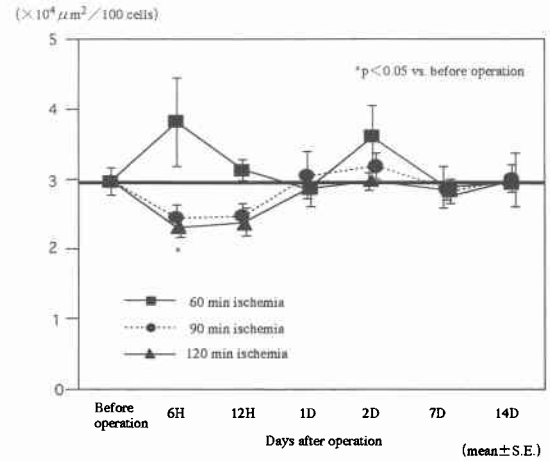
**Fig. 5b** PCNA labeling index of the non-ischemic lobe



**Fig. 6a** Area of hepatocytes in the ischemic lobe



**Fig. 6b** Area of hepatocytes in the non-ischemic lobe



にも多くの検討がなされている。しかし、肝血行遮断葉と非遮断葉とが、遮断解除後どのような過程を経て肝全体としてその形態と機能を回復していくのかについて詳細な検討はなされていない。そこで、本研究では70%領域の部分肝血行遮断モデルを用い、血行遮断領域の壊死と再生を検討すると同時に非血行遮断領域についてもその再生を中心に検討した。

ラットの全肝の70%領域の血行を60, 90, 120分遮断した場合、遮断葉における壊死の程度とその範囲を経時的にみると、いずれの遮断時間でも血流再開から6ないし12時間後に壊死の程度は最も強く、またその範囲も最も広範囲であった。特に90分ならびに120分遮断

では、3日後まで20~30%の広範な壊死領域を認めた。その後、次第に壊死の範囲は縮小し、かつ肝の再生が進み、14日後までに壊死部は消失した。それに対し、60分遮断では壊死の程度は軽度で回復も速く、7日後には壊死部は見られなくなった。s-GOT および m-GOT も、60分遮断に比べて90分ならびに120分遮断の長期遮断で高値を示し、この組織所見の推移をよく反映していた。

遮断葉の重量は、再灌流開始後初期の壊死、出血、浮腫などを反映する増加と、1~2日後の十分な再生に至る以前の減少、それ以後の壊死組織の修復による増加など多少の変動はあるが、基本的にはそれぞれの期間の個体の発育による自然増加に基づく推定肝重量

に準じた値を示している。一方、非遮断葉では、90分、120分の長期遮断群では再灌流開始後、発育による自然増加に基づく推定肝重量をはるかに超える重量増加が見られるのに対し、60分遮断では推定肝重量に略一致した変化を示すのみで重量増加はなかった。これは、肝の70%領域の長期血行遮断による同領域の肝障害が、非遮断領域の再生、増殖を促進するのに対し、60分程度の血行遮断では同領域の肝障害が軽度のため非遮断領域の再生、増殖を促進するに至らないと解釈される。

PCNAは、細胞の増殖サイクルの主としてG1後期からS期前半にかけて細胞核内に蓄積する核蛋白質で、その陽性率は細胞増殖能の簡便かつ有用な指標とされる<sup>10)</sup>。今回の実験で、肝血行遮断後の細胞増殖能(再生能)の指標としてPCNA陽性率の推移を見ると、遮断葉では再灌流開始2日後に最高値を示し、障害からの再生、修復が早期に起こることが推察された。特に、60分遮断では、他の遮断時間と比べて早期から上昇し始めるとともに長期高値を持続した。それに対し、90分、120分の長期遮断では60分遮断と比べPCNA陽性率が低値であり、このために壊死が高度かつ広範であることも関連して、長期遮断群の肝組織の回復、正常化が遅れるものと推察される。Maruyamaら<sup>11)</sup>は、ラット部分肝血行遮断後に肝切除を行い、短時間の肝血行遮断はむしろ肝再生を促進すると報告し、Kobayashiら<sup>12)</sup>は、ラットを用いた肝血行遮断モデルにおいて、60分以内の遮断では血行再開後の肝ミトコンドリア呼吸能はむしろ亢進すると報告している。本研究の結果も同様の機序で、90分、120分の長期肝血行遮断群に比べ、60分遮断群の方が遮断葉の再生能が良好であったと考えられる。しかし、PCNA陽性率で見た肝再生能の亢進が、60分遮断群では肝重量の増加には直接は結び付かなかつた。このため、肝細胞の大きさを肝細胞面積で代用して測定したところ、血行遮断葉では60分遮断群で再灌流開始6時間後にはいったん大きくなるものの次第に縮小し、14日後には遮断前値の約80%となっていた。すなわち、細胞増殖が高度でも個々の肝細胞は小さいことが、肝重量増加が明らかでない理由の1つと考えられた。

次に、遮断葉の増殖は、肝臓の70%領域の血行遮断と機能低下により促進されるものであり、その典型が肝臓の70%領域の切除後に見られる状態である。本研究の成績で、非遮断葉の最も高いPCNA陽性率を示した60分遮断群においてもその陽性率は8.9%で、肝

70%領域の切除後の再生時の18.7%<sup>13)</sup>に比べ明らかに低かった。これは、肝の70%切除と異なり、肝血行遮断では肝機能が残存しているため肝再生の刺激が小さいと理解される。その意味からは、60分遮断群よりも90分、120分の長期遮断群の方が肝再生の刺激は大きいと思われ、事実、非遮断葉の重量は60分遮断群が再灌流開始後も無変化であるのに対し、長期遮断群は明らかに増加している。しかし、非遮断葉のPCNA陽性率は再灌流開始2、3日後は60、90、120分遮断とも略同値で、その前後はむしろ60分遮断群が高値であり、この遮断時間による差がPCNA陽性率には反映されていないと言わざるをえない。

肝の70%領域の血行遮断後の生存率については、60分、90分遮断では全例生存したが、120分遮断では生存率が89%に低下した。正常ラットでは、Higgins & Anderson法<sup>14)</sup>に準じた70%肝切除後の生存率が100%であることから、この死亡においては血行遮断ならびに再灌流された肝から種々の因子が血中に遊出し、これが死因に係わるものと推察される。この障害肝から放出される因子について、Collettiら<sup>15)</sup>は、70%部分肝流入血行遮断を行い、遮断時間が60分から75分以上では門脈血中の腫瘍壊死因子(Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ : TNF- $\alpha$ )が上昇し、肺血管床の障害が生ずると報告している。また、Ringeら<sup>16)</sup>は、急性肝不全でtoxic liver syndromeに陥ったと判断される症例に対し、可及的速やかに壊死肝全摘術を行い、血液浄化療法を行いながらその後ドナー肝を待って肝移植をする2段階の治療を行っている。今回の著者の成績は、高度に障害された肝は残存していること自体が生体に不利なることを示唆しており、Ringeらの主張を支持するものである。

また、70%領域の血行遮断後に、残る30%領域の流入血行を永久に遮断した場合、生存率は60分遮断では全例生存したが、90分遮断では100%から80%に、120分遮断では89%から33%に明らかに低下した。この結果は、90分以上の遮断では、30%の非遮断肝が適正に機能することが、個体の生存と遮断肝葉の障害からの回復に極めて重要な役割を果たすことを示唆している。

肝切除時の血行遮断には、肝全体の血行遮断と一側肝葉のみの阻血法<sup>3)</sup>があり、後者は阻血領域を減少させ同時に腸管など門脈系臓器の鬱血を防ぐ意味で合理的な方法である。一般に、常温における肝血行遮断の許容時間は、全肝遮断で30分程度、部分肝血行遮断で

60分程度とされ、後者で阻血許容時間が長い理由は、肝血行遮断中も門脈系臓器の鬱血がないため、腸管の壊死や術後のエンドトキシン血症の発現が少なく、それに関連する術後合併症も少ないためと考えられる。さらに、今回の実験結果から、部分肝血行遮断では非遮断葉の存在により、遮断葉の障害からの回復が早まるのが利点と考えられる。Kinoshitaら<sup>17)</sup>は、ラット部分肝切除を行い、肝切除24時間後に、残存肝の非上皮細胞、特にKupffer細胞や類洞内皮細胞にhepatocyte growth factor (HGF) のmRNAの出現を証明しており、このHGFはparacrine作用によって残存肝における再生を促進すると考えられる。肝血行遮断においても同様に、非遮断肝で産生されるHGFがendocrine作用によって、血行遮断肝の再生を促進している可能性が考えられる。

#### 文 献

- 1) Pringle JH: Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. *Ann Surg* 48 : 541—549, 1908
- 2) Huguet C, Nordlinger B, Bloch P et al: Tolerance of the human liver to prolonged normothermic ischemia. *Arch Surg* 113 : 1448—1451, 1978
- 3) Makuuchi M, Mori T, Gunven P et al: Safety of hemihepatic vascular occlusion during resection of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 164 : 155—158, 1987
- 4) Bolitho G, Engelbrecht G, Lotz Z et al: Liver regeneration after hepatic ischemia and reduced liver autotransplantation in the rat. *Hepatology* 17 : 273—279, 1993
- 5) Kahn D, Hickman R, Dent DM et al: For how long can the liver tolerate ischaemia? *Eur Surg Res* 18 : 277—282, 1986
- 6) 江頭 亨, 工藤欣邦, 村山文枝ほか: 実験的ラット肝臓の虚血—再循環モデルにおける肝障害. 第2報: 再循環の時間経過と肝障害の程度との関係. *日薬理誌* 100 : 445—451, 1992
- 7) Marotto ME, Thurman RG, Lemasters JJ: hypoxia in the isolated, perfused rat liver: protection by allopurinol. *Hepatology* 8 : 585—590, 1988
- 8) Suematsu M, Suzuki H, Ishii H et al: Early midzonal oxidative stress preceding cell death in hypoperfused rat liver. *Gastroenterology* 103 : 994—1001, 1992
- 9) 松原修二, 小山研二, 中川国利ほか: 肝流入血行遮断による実験的因性エンドトキシン血症について. *日外会誌* 82 : 773—780, 1981
- 10) Garcia RL, Coltrera MD, Gown AM: Analysis of proliferative grade using anti-PCNA/cyclin monoclonal antibodies in fixed, embedded tissues. *Am J Pathol* 4 : 733—739, 1989
- 11) Maruyama H, Harada A, Kurokawa T et al: Duration of liver ischemia and hepatic regeneration after hepatectomy in rats. *J Surg Res* 58 : 290—294, 1995
- 12) Kobayashi H, Nonami T, Kurokawa T et al: Effects of preceding ischemic time on the recovery course of energy metabolism in rat liver. *Biochem Int* 22 : 227—233, 1990
- 13) 渡邊正志: 肝切除後の残存肝の再生時におけるDNA単鎖切断, DNA合成の経時的変化に関する実験的研究. *日外会誌* 94 : 593—603, 1993
- 14) Higgins GM, Anderson RM: Experimental pathology of the liver. *Arch Pathol* 9 : 186—202, 1931
- 15) Colletti LM, Burtch GD, Remick DG et al: The production of tumor necrosis factor alpha and the development of a pulmonary capillary injury following hepatic ischemia/reperfusion. *Transplantation* 49 : 268—272, 1990
- 16) Ringe B, Lubbe N, Kuse E et al: Total hepatectomy and liver transplantation as two-stage procedure. *Ann Surg* 218 : 3—9, 1993
- 17) Kinoshita T, Hirao S, Matsumoto K et al: Possible endocrine control by hepatocyte growth factor of liver regeneration after partial hepatectomy. *Biochem Biophys Res Commun* 177 : 330—335, 1991

**Experimental Study on Necrosis and Regeneration of Ischemic and Non-ischemic Lobes after Transient Partial Ischemia of the Liver**

Tatsuru Akashi, Yoshihiro Asanuma, Tsutomu Sato,  
Hiroshi Nanjo\* and Kenji Koyama

First Department of Surgery, Akita University School of Medicine

\*Second Department of Pathology, Akita University School of Medicine

Histological studies on hepatic necrosis and regeneration after transient ischemia of 70% of the liver by both inflow and outflow occlusion were carried out in rats. In the ischemic lobe massive hepatic necrosis was observed especially around the central vein just after ischemia, and the area was more, wide-spread with longer duration of hepatic ischemia. Even in the case of 120-min ischemia, the necrotic area disappeared by the 14th day after revascularization. The PCNA labeling index of hepatocytes showed the highest values on the 2nd day in both ischemic and non-ischemic lobes. With respect to survival, all rats with 90-min ischemia survived, while the survival rate of those with 120-min ischemia was 89%. In rats with of 90- and 120-min ischemia, with permanent inflow occlusion of the remnant lobe (30%) after transient ischemia of 70%, the survival rates decreased to 80% and 33%, respectively. Therefore, in case of more than 90-min ischemia of 70% of the liver, it is mandatory for the non-ischemic lobe to function properly during the period, so that the ischemic lobe recovers and the individual survives.

**Reprint requests:** Tatsuru Akashi First Department of Surgery, Akita University School of Medicine  
1-1-1 Hondo, Akita, 010-8543 JAPAN

---