

琉球大学学術リポジトリ

拡大肝切除時に網内系賦活剤の投与や脾摘の意義に関する実験的研究

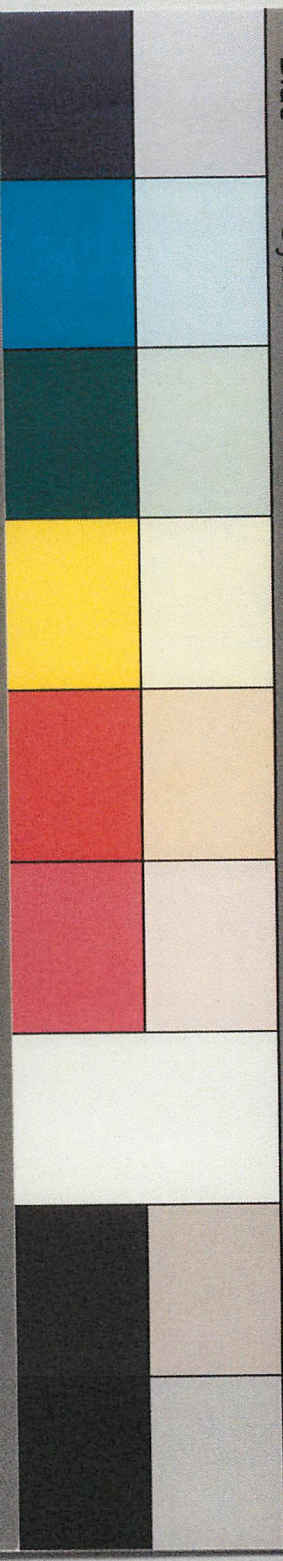
メタデータ	言語: 出版者: 宮良球一郎 公開日: 2021-12-15 キーワード (Ja): キーワード (En): 93%hepatectomy, OK-432, splenectomy, reticuloendothelial function 作成者: 宮良, 球一郎, Miyara, Kyuichirou メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/25398

Inches 1 2 3 4 5 6 7
cm 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19

Kodak Color Control Patches

© Kodak, 2007 TM: Kodak

Blue Cyan Green Yellow Red Magenta White 3/Color Black

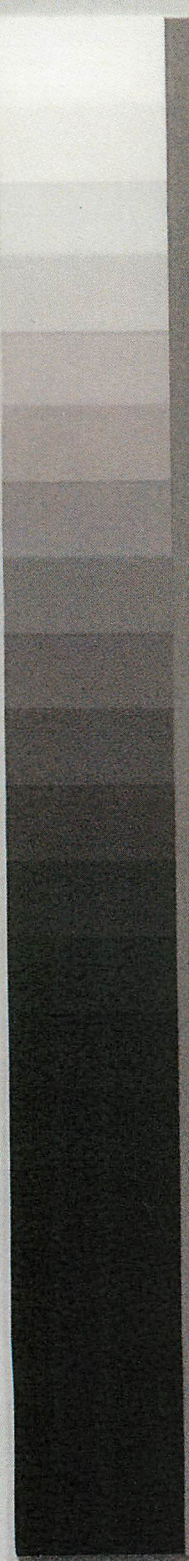


Kodak Gray Scale



© Kodak, 2007 TM: Kodak

A 1 2 3 4 5 6 M 8 9 10 11 12 13 14 15 B 17 18 19



**拡大肝切除時に網内系賦活剤の投与や
脾摘の意義に関する実験的研究**

宮 良 球一郎

琉球大学医学部第一外科

拡大肝切除時に網内系賦活剤の投与や 脾摘の意義に関する実験的研究

宮 良 球 一 郎

琉球大学医学部第一外科

(1992年5月11日受付 1992年7月28日受理)

はじめに

肝切除術は肝悪性腫瘍に対する根治が期待できる唯一の治療法であり、今日積極的かつ広く行われており、さらに術前に残存肝の予備能を評価することによって肝切除区域が拡大されてきている。しかしながら術前に肝予備能が十分であっても術後肝不全、腎不全、呼吸不全などのMultiple Organ Failure(MOF)に陥ることをしばしば経験する¹⁾。肝切除後に発症した肝不全は死亡率が比較的高く²⁾、肝不全の発症予防も明確な決め手がなく、術後の肝不全発症機序も不明な点が多かった³⁾。最近、その発症機序の要因の一つとして部分肝切除後の網内系の機能低下及びKupffer細胞の数的減少によるエンドトキシン等のtoxicな異物の処理能の低下が注目されていて⁴⁾、その網内系を賦活することによって異物処理能を亢進させて、肝障害を軽減させたり、肝再生能を高めMOF発症予防の試み⁵⁾も成されている。そこで今回筆者は93%の超拡大肝切除ラットモデルを実験に用いて、肝切除量が大きくて残存肝が極少量の場合に、網内系賦活作用を持つOK-432の投与や脾摘が残存肝機能や生存率にどのような影響を及ぼすか検討したので報告する。

実験材料および方法

1. 材料

実験には体重240gから320gのWistar系雄性

ラットを使用し、網内系機能賦活剤としてOK-432(中外製薬)を用いた。

2. 93%肝切除の方法

ラットをエーテル麻酔下に開腹して肝臓を露出し(Fig.1a)、まずHiggins Anderson⁶⁾の方法に従って70%肝切除を行ない(Fig.1b)、ついで右葉上・下部を根部で下大静脈の高さで下大静脈を巻き込まないように注意しながら結紮切除後、2葉に分かれている尾状葉の後部だけを残りあとは根部で結紮切除した(Fig.1c)。切除肝は湿重量で約93%(92.7±1.0%, n=10)であった。

3. 実験方法

実験群をOK-432非投与群(A群・B群)、OK-432投与群(C群・D群)の4群に分けた。飼料は日本クレアのCE-2を自由摂食させた。術前2日前よりA・B群にエーテル麻酔後、生食水0.6mlを腹腔内に投与し、C・D群には同様に麻酔後、OK-432、15KEを生食水0.6mlに溶解し腹腔内に投与した。同日より硫酸ポリミキシンB(以下PB)を1匹あたり4.2万単位を飲料水に溶解し経口摂取させた。術前日にも術前2日前と同様な操作を行なった後、飼料と水の代わりに20%ブドウ糖液を1匹あたり約30ml摂取させた。術当日は両群ともエーテル麻酔下に開腹し、93%肝切除を施行した。B・D群には同時に脾摘を加えた(Table 1)。脾摘はPerez Tamayaらの方法⁷⁾に準じた。切除後、抗生剤(セフォペラゾンナトリウム)を1匹あたり50mgを腹腔内に投与し閉腹した。術後3日間はPBと20%ブドウ糖液を投与

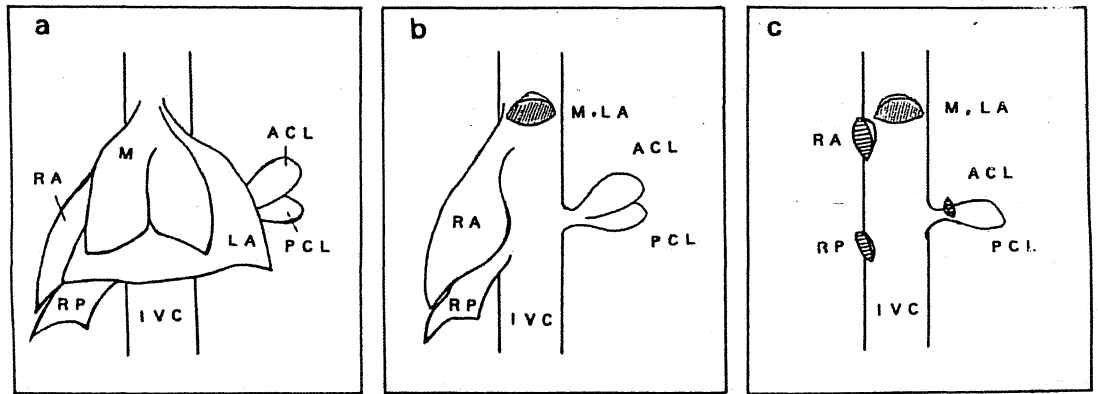


Fig.1 Anatomy of Rat Liver .

RCL=right caudate lobe, LCL=left caudate lobe, LA=left anterior lobe, ML=median lobe, RA=right anterior lobe, RP=right posterior lobe.

した。

以下の各種検討を行なった。

OK-432 非投与群	A群:93%肝切除 B群:93%肝切除+脾摘
OK-432 投与群	C群:93%肝切除 D群:93%肝切除+脾摘

Table 1. Experimental 4 groups of hepatectomy.

1) 生存率

A群30匹、B群22匹、C群31匹、D群32匹についてその長期生存率を調べた。

2) 血中エンドトキシン値の測定

肝切除直前および術後24、48時間を経て、両群ラットをエーテル麻酔下に開腹し、腹部大動脈より無菌的にヘパリン採血した。採取血液は直ちに氷冷し速やかに3000r.p.m. 10分間遠心後、多血小板血漿(以下PRP)を取り出し-80℃に保存した。PRPは過塩素酸で前処理後、合成基質法(以下トキシカラー法)¹⁶⁾およびE.S test(以下エンドスペシエ法)¹⁷⁾を用いてエンドトキシンを定量した(ともに生化学工業製)。両測定法の検出限界は5pg/mlである。

3) GOT-GPT測定

前項と同様に両群ラットより経時的に採血し、Reitman-Frankel-百瀬変法にてGOT-GPTを測定した。

検査成績は平均±標準偏差で示し、有意差検定は、生存率は χ^2 検定、他はStudentのt検定を用いた。

実験成績

1. 生存率

両群ラットの生存率は各群とも術後3日目まで生存率の急激な低下を認めるが、術後1日目よりOK-432投与群(C・D群)がOK-432非投与群(A・B群)に比べ低率を示し、特にA群とは有意差を認めた。術後4日目以降は脾摘を加えたB群もA群と比較し有意に低率となり、術後180日目の長期生存率をみるとA群が最も高く、B・C・D群に比し有意差を認め、OK-432投与に脾摘を加えたD群が最も低率であった。長期生存率はA群:45.5%、B群:13.6%、C群:6.4%、D群:6.3%であった(Fig.2)。

2. 血中エンドトキシン値

肝切除直前の血中エンドトキシン値は、トキシカラー法の測定値でみると、OK-432投与群(C・D群)は、 0.926 ± 0.57 pg/mlで、OK-432非投与群(A・B群)の 3.3 ± 0.51 pg/mlと比較し有意に低値を示した。肝切除24時間後、A群の血中エンドトキシン値は 60.6 ± 10.2 pg/mlと著明に増加し、B群: 45.1 ± 3.8 pg/ml、C群: 14.5 ± 3.5 pg/ml、D群: 8.74 ± 2.9 pg/mlに比し有意に高値を示した。またBとC・D群間、CとD群間にも

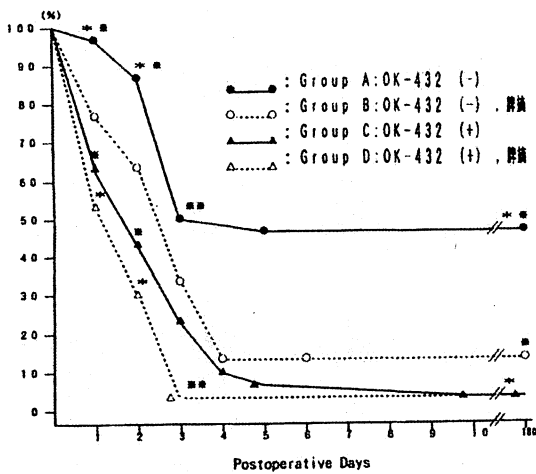


Fig. 2. Survival rates following 93% hepatectomy in rats.

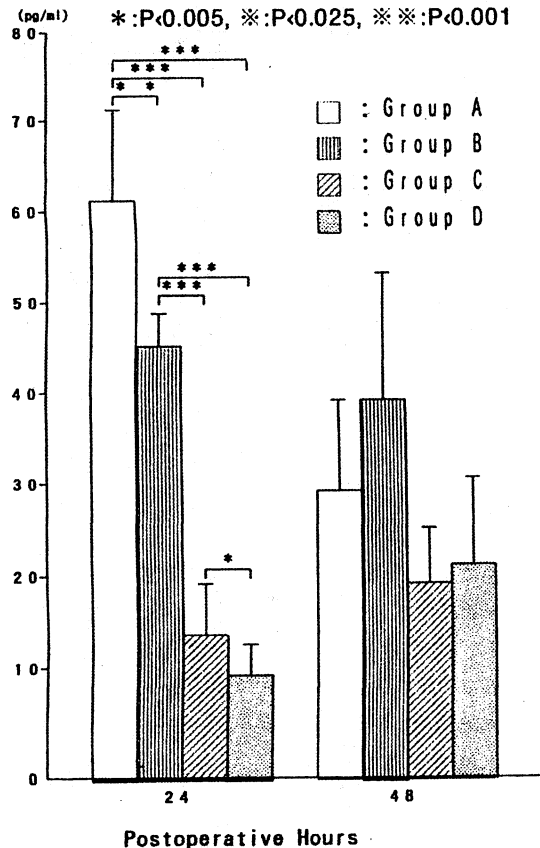


Fig. 3. Changes of Serum Endotoxin following 93% hepatectomy (PCA-LCT). Data points are means \pm S.D.

*: $P < 0.005$, **: $P < 0.0025$,
***: $P < 0.0001$

それぞれ有意差を認めた。A群のエンドトキシン値はその後減少し、48時間後では有意差は認めなかったが $29.1 \pm 11.1 \text{ pg/ml}$ と半減した。B群もやや減少したものの、逆にC・D群は時間の経過と共にエンドトキシン値の上昇傾向を示した(Fig. 3)。

一方エンドスペースー法で測定した術後の血中エンドトキシン値は、A群が多少高値を示したが有意差は認めなかった(Fig. 4)

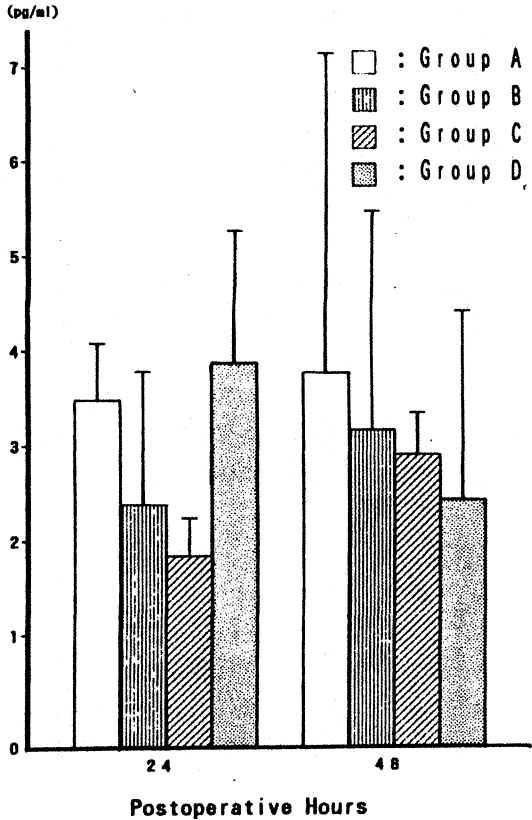


Fig. 4 Changes of Serum Endotoxin following 93% hepatectomy. (ES-TEST). Data points are means \pm S.D.

3. 各種肝機能の推移

術前のGOT、GPT値はそれぞれ $62.5 \pm 5.0 \text{ IU/L}$ 、 $22.8 \pm 3.1 \text{ IU/L}$ ($n = 6$)で、A群が肝切除24時間後で著明に増加し、GOT: $1972.6 \pm 257.2 \text{ IU/L}$ 、GPT: $1050.2 \pm 130.1 \text{ IU/L}$ であった。他群も24時間後で同様に増加傾向を認めたが、A群と比較し有意に低値であった。しかし48時間後では、A群のトランスアミナーゼの

減少は著しく有意差は無かったが他群よりも低値の傾向を示した(Fig.5-6)。T.B、LDHも24時間後でA群が他群よりやや高値を示したが、48時間後ではA群の方が他群より改善傾向にあった。

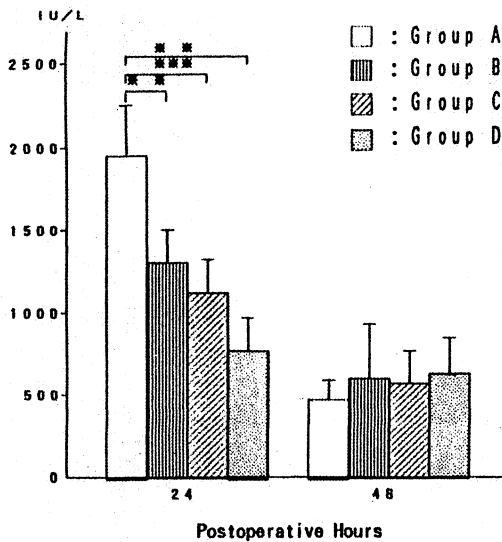


Fig.5 Changes of SGOT following 93%hepatectomy. Data points are means \pm S.D.

***:P<0.001, **:P<0.05

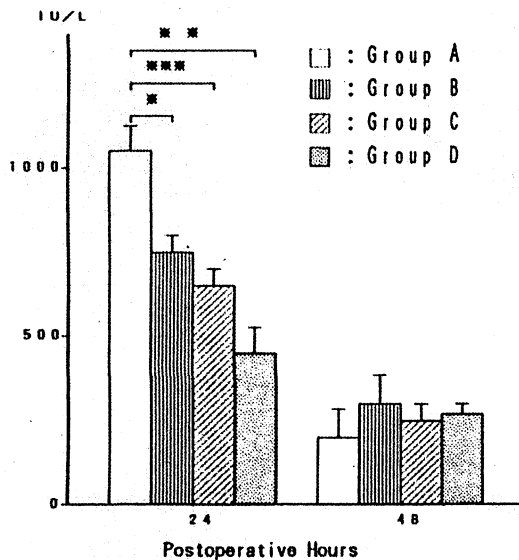


Fig.6 Changes of SGPT following 93%hepatectomy. Data points are means \pm S.D.

*:P<0.025, **:P<0.001,

***:P<0.05

考 察

肝切除術は術前に残存肝の予備能を的確に評価する方法の向上¹⁴⁾や、術中術後の集中管理の改善により¹⁵⁾積極的に行ない得るようになり、かつ切除区域も拡大できるようになった。しかし肝硬変併存例に加え術前に肝予備能が十分であると評価された症例でも、術後多臓器不全(MOF)に陥ることをしばしば経験するし¹⁶⁾、肝切除後に発症した肝不全は死亡率が比較的高い¹⁷⁾。この肝切除後の肝不全・MOFの発症機序として、Kupffer細胞を中心とした網内系の機能低下により、エンドトキシン等のtoxicな微小異物の処理能力が低下することが注目されている¹⁸⁾。すなわち末梢血中に流出したエンドトキシン等の毒性物質が各臓器を障害し、肝不全、腎不全、呼吸不全等のMOFを発症させると考えられている¹⁹⁾。したがって腸管内エンドトキシンの血中への流出を極力抑制し網内系機能の温存を計ったり、術前に網内系機能を賦活し異物等の処理能力を高める事によって、肝障害の軽減やMOF発症の予防の可能性があると推測される。実際に、実験モデルによって、部分肝切除前に網内系を賦活すると、肝機能障害の軽減や肝細胞のDNA合成能の増強が見られることが報告されている¹⁰⁾¹⁹⁾。今回筆者は網内系賦活の方法として2つの方法を採用した。1つはOK-432の投与であり、もう1つは肝切除と同時に脾摘を加えることであった。OK-432は、岡本ら²⁰⁾により開発されたStreptococcus Hemolyticus Su株をペニシリンGの共存下に一定条件で処理し、凍結乾燥した溶連菌菌体成分で、免疫能だけではなく強力な網内系賦活能もある事が確かめられており²¹⁾、ラットにも有効であり腹腔内投与でも効果を発揮することが知られている²²⁾。

肝障害やMOF発症の主な原因の一つであると考えられている(内因性)エンドトキシンは²³⁾、腸内細菌由来のLPS(リポ多糖体)で非常に毒性の強い物質であり²⁴⁾、生理的には門脈血中に吸収され主に肝のKupffer細胞によって血中より除去されている²⁵⁾と考えられている。しかし肝切除などにより網内系機能が著明に低下

しKupffer細胞の貪食能が障害されている場合には、エンドトキシンは肝自体に障害を及ぼし³⁹⁾、又肝をspill-overして全身循環に入り各臓器にも障害を及ぼす²⁷⁾事などが考えられる。本実験でもOK-432非投与群では肝切除早期にトキシカラー法(以後省略)にて血中エンドトキシン値の著明な増加を認めた。

脾臓は肝臓と発生原基が共通であり、共に網内系臓器として機能し、両者には深い関係がある³⁰⁾。脾摘と肝再生に関する研究^{15), 31), 37)}は以前より行なわれており、脾臓には肝再生を抑制する物質が存在し、脾摘によってその物質が除去される結果肝再生が促進される^{32), 36)}といわれており、教室の川崎もその事³⁸⁾を確認している。脾摘の時期については、肝切前施行例^{30), 36)}と肝切除と同時例^{11), 16)}の報告があるがいずれも肝再生を促進させていた。筆者は脾摘を肝切除と同時にしない、OK-432非投与群で脾摘を行ったB群が肝切除24時間後でA群に比較しエンドトキシン値の有意の低下を認め、OK-432投与群でも同様の結果が得られ、脾摘が網内系を賦活する可能性が示唆された。

前述したが網内系の主体はKupffer細胞でありその機能を賦活することで貪食作用による異物処理能をさらに高め各臓器が毒性物質にさらされるのを防衛し臓器障害を抑制する。今回の筆者の93%の超拡大肝切除ラットを用いた実験においても肝切除24時間後では、血中エンドトキシン値や肝細胞壊死あるいは肝細胞膜透過性亢進などの肝傷害の結果出現する³⁹⁾といわれているGOT-GPTはOK-432投与群がOK-432非投与群に比較し有意に低値を示し、網内系の賦活は肝障害予防や阻止に有効と思われた。ところが長期生存の観点から見た場合には、OK-432投与や脾摘を加えた群では網内系を賦活することが、かえって有意に生存率下げるといふ全く逆の結果になることが示された。

肝切除後に低血糖が進行し、その低血糖は切除量に依存する事⁴⁰⁾がいわれており、部分肝切除ラットの生存率を上げる目的でのグルコース投与は合目的である^{41), 42)}。Johannes Gaub, Johan Iversenら⁴³⁾はラットに90%肝切除を行なうと40時間以内に100%死亡していたが、手術

手技と血糖値に注意を払うことにより術後24時間生存率を86%と著明に向上させたと報告しており、J.Emond, Capron-Laudereauら⁴⁴⁾も90%肝切除ラットにおいて術後20%glucoseの投与で致命率を90%から40%に改善させグルコース投与の有効性を報告している。筆者も70%及び90%肝切除ラットにおいて今回の実験の方法と同様にグルコースとPolymixinB(以下PB)の投与を行ない全例長期生存を経験している(n=5)。90%肝切除の実験で筆者の方が生存率が高かったという結果は術前術後を通じてPBを投与したという事実も重要と思われる。エンドトキシンのLipidAの部分と結合し、その生物学的活性を中和する作用を持つPBの前投与によりエンドトキシン血症の一時的な抑制が認められた⁴⁴⁾という報告はすでにされており、実験的にも⁴⁵⁾臨床的にも⁴⁶⁾PBの有効性を確認した研究報告は多数ある。

さらにJ.Emondら⁴⁴⁾が90%を越える肝切除は致命的で無効と報告したが今回の実験でラット肝において切除量の限界と思われる93%肝切除でのグルコースとPB投与群(A群)の長期生存率は45.5%であり、筆者の行なったグルコース+PB投与は拡大肝切除の生存率向上に有効と思われた。ところが前述したが70%肝切除や急性肝不全の実験で肝機能障害や肝再生に有効であったOK-432投与や脾摘が93%肝切除においてもその生存率をさらに高めるであろうとする予測に反して逆に生存率を低下させた。この点は新しい実験的知見であり、今後究明すべき課題と考える。

Arthur MJPら^{47), 50)}は肝マクロファージがエンドトキシンにさらされることによってさらにマクロファージを賦活し肝障害を引き起こす有害物質を放出する可能性を示唆しており⁵⁰⁾、C.parvumとendotoxinを与えたラットの実験では、賦活化された肝マクロファージによって放出された活性酸素物質は肝障害の発生に何らかの関与をしている⁴⁹⁾事をも示唆している。また彼らはC.parvumを投与されたラットから分離された肝マクロファージによる活性酸素物質の放出量が、正常kupffer cellに比べて、細胞1個あたり5倍も多く、肝マクロファージの数も正

常に比べて6倍も多かった⁵¹⁾と報告しており、筆者の93%肝切除という残存肝が極少量という状況においては食食能を充進させることが、肝マクロファージの数も増大させ、肝切除早期には肝機能のデータが改善されたとしても、長期的に見ると食食に際して発生する有害物質が残存肝細胞障害を引き起こし肝機能の悪化、生存率の低下につながっていくものと考えられる。

活性酸素物質について、Kupffer細胞によるsuperoxideの放出はなんら重要性を持たない⁵²⁾という研究報告は極めて稀で、越川ら⁵³⁾は68%肝切除ラットに、活性酸素物質のスカベンジャーであるSOD(super oxide dismutase)を投与することで、DNA合成抑制を改善させたと報告しており、Arthur MJPら⁵⁴⁾もエンドトキシン投与直前にSODを投与するとラット肝は保護されることを示唆している。また肝切除の際の肝細胞傷害時に別の機序で発生するfree radicalによる細胞障害についての報告^{54, 55)}も散見される。以上の結果より93%の超拡大肝切除において網内系機能を賦活する事は、長期的に見て肝障害および他の臓器障害を促進するものと思われる。ただし70%や90%ラット肝切除では網内系賦活は有効であることはいくつもの報告があり、活性酸素物質などの有害物質による肝細胞障害からの保護について実験研究が進めば、肝切除の限界の拡大が可能になるとと思われる。

結 語

93%超拡大肝切除ラットモデルを用いて、OK-432の投与や脾摘による網内系機能の賦活を行ない以下の結果を得た。

1. 生存率は、術後1日目よりOK-432投与群(C-D群)がOK-432非投与群(A-B群)に比べ低率を示し、特にA群とは有意差を認めた。術後4日目以降は脾摘を加えたB群もA群と比較し有意に低率となり、長期生存率をみるとA群が最も高く、B-C-D群に比し有意差を認め、OK-432投与に脾摘を加えたD群が最も低率であった。

2. 肝切除直前の血中エンドトキシン値は、OK-432投与群(C-D群)が、OK-432非投与群(A-B群)と比較し有意に低値を示した。肝切除24時

間後では、A群の血中エンドトキシン値が著明に増加し、B群、C群、D群に比し有意に高値を示した。またBとC-D群間、CとD群間にもそれぞれ有意差を認めた。A群のエンドトキシン値はその後減少し、48時間後では有意差は認めなかったが半減した。B群もやや減少したものの、逆にC-D群は時間の経過と共にエンドトキシン値の上昇傾向を示した。

3. GOT・GPT値をみると、A群は肝切除24時間後で著明に増加し、他群も24時間後で同様に増加傾向を認めたが、A群と比較し有意に低値であった。48時間後では、A群のトランスアミナーゼの減少は著しく有意差は無かったが他群よりも低値の傾向を示した。以上よりラットの93%超拡大肝切除において網内系を賦活すると、長期的に見て肝機能を悪化させ生存率を低下させることが認められ、肝障害を引き起こす何等かの機序が働いていることが示唆された。

稿を終わるにあたり、終始御指導、御校閲を賜りました恩師武藤良弘教授に深謝致します。また種々の御助言やご協力を惜しまなかった川崎康彦先生並びに第一外科医局員の皆様に感謝致します。

本論文の要旨は、第76回日本消化器病学会総会、第36回日本消化器外科学会において発表した。

文 献

- 1) 野口 孝、水本龍二、中川 毅：肝切除限界並びに肝再生能の画像診断による術前評価、日本画像医学誌 3：734-741, 1984。
- 2) 小林 進、平澤博之、小林弘忠、添田耕司、室谷典義、伊藤 靖、小高通夫、佐藤 博：重症患者における肝機能のベッドサイド評価法とその意義、ICUとCCU 9：883-889, 1985。
- 3) 小澤和恵、青山英久、内田憲一、入江龍一、戸部隆吉：肝予備能の意義と判定、外科治療 47：671-678, 1982。
- 4) 吉峰修時：肝切除限界の拡大に関する実験的研究-特に過酸化脂質の変化とCoenzy-me Q10の効果、肝臓 28：1474-1485, 1987。

- 5) 加藤一哉、葛西眞一、水戸勉郎：網内系賦活によるラット部分肝切除後の肝再生増強効果、日外会誌 90 : 250-257, 1989.
- 6) 平石 深、大柳治正、斉藤洋一：障害肝切除前後の病態生理と肝予備能把握に関する研究、神戸大医紀 45 : 105-119, 1984.
- 7) 川原田嘉文：肝硬変合併における術後MOFの病態と対策、外科治療 25 : 10, 1983.
- 8) 横田 峻、河野幸裕、奈良政信、長嶺慎一、小沢和恵、戸部隆吉：肝手術と肝網内系、日消外会誌 13 : 933-938, 1980.
- 9) Rangel, D. M., Dinbar, A., Stevens, G.H., Cooper, R., and Fonkalsrud, E.W. : The hepatic response to endotoxin shock : Hemodynamic and enzymatic observations, J. Surg. Res. 10 : 181, 1971.
- 10) Nakagawa, K., Ouchi, K., Matubara, S., and Suzuki, M. : Significance of activation of reticuloendothelial function after hepatectomy in cirrhotic rats, Tohoku. J. exp. Med. 155 : 11-21, 1988.
- 11) Nakagawa, K., Ouchi, K., Matubara, S., Hashimoto, L., and Yajima, Y. : The significance of activation of reticuloendothelial function on hepatectomy, Tohoku. J. exp. Med. 153 : 123-132, 1987.
- 12) 中川国利、大和田康夫、大内清昭、松原修二、佐藤寿雄、矢島義昭：硬変肝切除時のエンドトキシン血症に対する網内系賦活の意義、日消誌 84 : 945, 1987.
- 13) 溝口靖敏、久保井広志、阪上吉秀、関 守一、小林絢三、山本祐夫、森沢成司：実験的急性肝不全モデルの生存率に及ぼす免疫賦活剤の影響、肝臓 29 : 1038-1042, 1988.
- 14) George M. Higgins, Reuben M. Anderson : Experimental pathology of the liver, Arch. path. 12 : 186-202, 1931.
- 15) Peerz Tamayo, R., and Romero, R. : Role of the spleen in regeneration of the liver, an experimental study, Laboratory Investigation 7 : 248-257, 1958.
- 16) Obayashi, T. : Addition of perchloric acid to blood samples for colorimetric limulus test using chromogenic substrate : Comparison with conventional procedures and clinical applications, J. Lab. Clin. Med. 104 : 321-330, 1981.
- 17) Obayashi, T., Tamura, H., Tanaka, S., Ohki, M., Takahashi, S., Arai, M., Masuda, M., and Kawai, T. : A new chromogenic endotoxin specific assay using recombined limulus coagulation enzymes and its clinical applications, Clinica. Chimica. Acta. 149 : 55-65, 1985.
- 18) 平澤博之、大竹喜雄、小林 進、小高通夫、佐藤 博：肝疾患の栄養管理とくに肝切除後の管理を中心に、肝胆膵 6 : 873-878, 1983.
- 19) 長谷川博、山崎 晋、幕内雅敏、水口公信、平賀一陽、横川陽子：肝切除術前・術中・術後の患者管理-(1)、臨床麻酔 7 : 141-152, 1983.
- 20) 長谷川博、山崎 晋、幕内雅敏、水口公信、平賀一陽、横川陽子：肝切除術前・術中・術後の患者管理-(2)、臨床麻酔 7 : 289-298, 1983.
- 21) 長谷川博、山崎 晋、幕内雅敏、水口公信、平賀一陽、横川陽子：肝切除術の患者管理、日本臨床麻酔学会雑誌 3 : 152-166, 1983.
- 22) 矢島義昭：合成発色基質を用いた血中エンドトキシン測定法の臨床応用と肝疾患におけるエンドトキシン血症の臨床的意義について、肝臓 27 : 934-944, 1986.
- 23) 芝山雄老：エンドトキシンと肝障害、代謝 26 : 411-451, 1989.
- 24) Nakagawa, K., Matubara, S., Ouchi, K., Owada, Y., and Yajima, Y. : Endotoxemia after abdominal surgery, Tohoku. J. exp. Med. 150 : 273-280, 1986.
- 25) Okamoto, H., Shoin, S., Koshimura, S., Shimizu, R. : Studies on the anticancer and Streptolysin S forming abilities of hemolytic streptococci, Japan. J. Microbiol. 11 : 323-336, 1967.

- 26) 大石隆夫、高垣善男：ピシバニールの細網内皮系活性に及ぼす影響について、ピシバニール文献集 1 : 109-112, 1975.
- 27) Nolan JP. : The role of endotoxin in liver injury. *Gastroenterology* 69 : 1346-1356, 1975.
- 28) 矢島義昭：エンドトキシンの生物活性とエンドトキシン血症の臨床的意義、*Progress in Medicine* 7 : 1085-1094, 1987.
- 29) Grun, M., Liehr, H. : Biological significance of altered von kupffer cell function in experimental liver disease, *Kupffer Cells and Other Sinusoidal Cells*, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam : 437-446, 1977.
- 30) 谷浦 賢：肝再生におよぼす脾摘の影響に関する実験的研究、*日外会誌* 87 : 423-434, 1986.
- 31) 牧野宏之、弘中 武、奥村 悟、内藤和世：脾摘の立場からみた正常肝および硬変肝切除後の肝再生、*日消外会誌* 22 : 373, 1989.
- 32) Ohira, M., Umeyama, K., Taniura, M., Yamashita, T., and Morisawa, S. : An experimental study of a splenic inhibitory factor influencing hepatic regeneration, *Surgery Gynecology & Obstetrics* 164 : 438-444, 1987.
- 33) Higgins, GM., Priestley, JT. : Experimental pathology of the liver (7). Restoration of the liver in white rats after partial removal and splenectomy, *Arch. Pathol.* 13 : 575-583, 1932.
- 34) Sen Gupta, P., Chakraborty, MS., and Aikat, BK. : Influence of humoral and splenic factor in hepatic regeneration : An invitro study, *Ind. J. Med. Res.* 56 : 1164-1173, 1968.
- 35) Sakai, A., Taba, M., Kashiwabara, H., Pfeffermann, R., and Kountz, SL. : On the origin of the regeneration factor, *Surg. Gynecol & Obstet.* 145 : 889-894, 1977.
- 36) 大平雅一、谷浦 賢、鬼頭秀樹、山下降史：肝再生におよぼす脾因子の検討、*日外会誌* 87 : 393, 1986.
- 37) 牧野宏之、弘中 武、内藤和世、園山輝久：正常肝および硬変肝切除後の肝再生におよぼす脾臓の影響、*日消誌* 85 : 198, 1988.
- 38) 川崎康彦、武藤良弘、宮良球一郎、本馬周淳、伊佐 勉、戸田隆義：ラット93%肝切除と脾摘の影響、*日消病誌* 86 : 573, 1989.
- 39) Sekas, G., Cook RT. : The evaluation of liver function after partial hepatectomy in the rats, *Br. J. Exp. Pathol.* 60 : 447-452, 1979.
- 40) Weinbren, K., and Dowling, R. : Hypoglycaemia and the delayed proliferative response after subtotal hepatectomy, *Br. J. Exp. Pathol.* 53 : 78-84, 1972.
- 41) J. Emond, M. Capron-Laudereau, F. Meriggi, J. Bernuau, M. Reynes, D. Houssin : Extent of Hepatectomy in the Rat, *Eur. Sur. Res.* 21 : 251-259, 1989.
- 42) Johannes, G., and Johan, I. : Rat liver regeneration after 90% partial hepatectomy, *Hepatology* 4 : 902-906, 1984.
- 43) Morrison, D. C., Jacob, D. M. : Binding of Polymyxin B to the lipid A portion of bacterial lipopolysaccharides, *Immunochemistry* 13 : 813-818, 1976.
- 44) 松原修二、小山研二、中川国利、深谷久美：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.
- 45) Rifkind, D. : Prevention by Polymyxin B of endotoxin lethality in mice, *J. Bact.* 93 : 1463-1464, 1967.
- 46) Corrigan, JJ., and Bell, BM. : Endotoxin induced intravascular coagulation : prevention with Polymyxin B sulfate, *J. Lab. Clin. Med.* 77 : 802-810, 1971.
- 47) Palmer, JD., and Rifkind, D. : Neutralization of the hemodynamic effects of endotoxin by Polymyxin B, *Surg. Gynecol. Obstet.* 138 : 755-759, 1974.

- 48) Liehr, H. : Endotoxaemia in liver cirrhosis : Treatment with Polymyxin B, *Lancet* 1 : 810-811, 1975.
- 49) Arthur, MJP., Bentley, IS., Tanner, AR., Kowalski-Saunders, P., Millward-Sadler, and Ralph wright : Oxygen-derived free radicals promote hepatic injury in the rat, *Gastroenterology* 89 : 1114-1122, 1985.
- 50) Arthur, MJP., Kowalski-Saunders, P., and Ralph wright : Effect of Endotoxin on Release of Reactive Oxygen Intermediates by Rat Hepatic Macrophages, *Gastroenterology* 95 : 1588-1594, 1988.
- 51) Arthur, MJP., Kowalski-Saunders, P., and Ralph wright : *Corynebacterium parvum* elicited hepatic macrophages demonstrate enhanced respiratory burst activity compared with resident Kupffer cells in the rat, *Gastroenterology* 91 : 174-181, 1986.
- 52) Lepay, DA., Nathan, CF., Steinman, RM., Murray, HW., and Cohn, ZA. : Murine kupffercells, mononuclear phagocytes deficient in the generation of reactive oxygen intermediates, *J. Exp. Med.* 161 : 1079-1096, 1985.
- 53) 越川尚男、宮崎 勝、奥井勝二、Falk, JA., Falk, RE : 肝切除後の肝内活性酸素産生とその肝再生制御、*日外会誌* 89 : 281, 1988.
- 54) 野口 孝、吉峰修時、鈴木 卓、中川俊一、水本龍二 : 拡大肝切除とフリーラジカル、*肝胆膵*、16 : 239-246, 1988.
- 55) 野口 孝、水本龍二 : 肝臓外科とフリーラジカル、*臨床病理*、37 : 994-998, 1989.

Experimental study of implication of activation of reticuloendothelial function by injection of OK-432 and splenectomy on 93% hepatectomy in rats

Kyuichirou Miyara

First Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

Key words : 93%hepatectomy, OK-432, splenectomy, reticuloendothelial function

Abstract

The purpose of this study is to evaluate the influence of increased activity of reticuloendothelial function by OK-432 and splenectomy on hepatic regeneration following 93% hepatectomy in rats.

Wister-male rats weighting 240g to 320g were randomly allocated to 4 experimental groups and subjected to the following regimen : (1) A group: 93% hepatectomy alone, (2) B group: 93% hepatectomy + splenectomy, (3) C group: OK-432 + 93% hepatectomy, (4) D group: OK-432 + 93% hepatectomy + splenectomy.

Survival rates after hepatectomy, initial, 24hour, 48hour, serum endotoxin, S-GOT, S-GPT in each group were determined.

The long-term (180 days following hepatectomy) survival rates was 45.5% in A group, 13.6% in B group, 6.4% in C group and 6.3% in D group, respectively and A group survival was statistically significant better compared with other three groups.

Serum endotoxin titers prior to hepatectomy were significantly lower (0.926 pg/ml) in OK-432 treated groups than in non-treated groups (3.3pg/ml). 24hours after hepatectomy, A group showed marked increase titers of endotoxin with statistical significance compared with other three groups.

S-GOT and S-GPT markedly elevated 24hours after hepatectomy, but returned to the normal values 18hours after hepatectomy.

These results might suggest that in 93% experimental hepatectomy in rats, activation of reticuloendothelial function could be harmful in liver regeneration after hepatectomy, and lower survival rate from the long-term survival points, therefore, another unknown mechanism might play an important role in liver damage after hepatectomy.