

琉球大学学術リポジトリ

[原著] 肝膵同時切除時における術後早期の膵ホルモンの変動と肝再生に及ぼす影響について

メタデータ	言語: 出版者: 琉球医学会 公開日: 2010-07-02 キーワード (Ja): キーワード (En): resection of the liver and pancreas, pancreatic hormone, liver regeneration 作成者: 蔵下, 要, Kurashita, Kanarae メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002015895

肝臓同時切除時における術後早期の膵ホルモンの変動と 肝再生に及ぼす影響について

蔵下 要

琉球大学医学部第一外科

(1992年12月9日受付、1993年6月16日受理)

緒 言

近年、胆道系悪性腫瘍に対する拡大手術として、肝臓同時切除が積極的に行われる傾向にある^{1,2)}が、膵を同時切除した際の肝切除後には、肝単独切除後に比べ、術後早期よりの合併症、特に肝不全を高率に発生することが知られている³⁾。

肝切除後に肝不全に陥るか否かは、残存肝の再生がいかによく行われるかにかかっている。肝の再生過程において肝細胞核のDNA合成のピークは、ラットで術後24時間⁴⁾、イヌ⁵⁾やブタ⁶⁾で術後72時間、ヒトでは術後4~5日目⁷⁾にみられ、DNA合成は術後早期の段階に最も活発に行われている。一方、肝再生促進因子として従来より門脈血中因子、特にインスリン、グルカゴンが重要視されている。肝切除後⁸⁾および急性肝不全時⁹⁾にインスリン、グルカゴンを投与すると、肝細胞のDNA合成が促進されることが実験的に証明されている。

このように、肝切除後における肝細胞のDNA合成に膵ホルモンが密接にかかわっており、肝臓同時切除時には肝単独切除時に比べ、膵切除に伴う膵ホルモンの変動が起こり、術後早期より肝細胞のDNA合成に影響が出ることが予想される。

そこで今回、肝臓同時切除時における術後早

期の膵ホルモンの変動が細胞増殖活性を介して、いかに肝再生に影響を与えているかを検討した。

実験材料および方法

1. 材料

体重 370~450gのWistar系雄性ラット51匹を肝臓同時切除群(以下、肝臓切群)26匹と肝単独切除群(以下、肝切群)25匹の2群に分け、更に6匹を術前値測定用に使用した。これらのラットは明暗(12時間サイクル)および温度(23℃)を調節した飼育室にて、飼料(日本クレア C E-2)と水を自由に摂取させ飼育した。

2. 70%肝切除および90%膵切除

手術は Pentobarbital Sodium (12.5mg/kg) 腹腔内投与による全身麻酔下に行った。肝切除は Higgins-Andersonの方法¹⁰⁾により70%肝切除を行い、また膵切除は Richardsら¹¹⁾の切除範囲に従い parabiliary segmentのみを残し他の3つのsegmentを切除する90%膵切除を行った。肝臓切群は両切除を同時に行った。一方、肝切群は肝切除後、結腸間膜、膵周囲の被膜の剝離と肝および膵の manipulationを行った。両群とも最後に抗生剤の Cefoperazone Sodium (50mg/kg)を腹腔内に散布し閉腹した。術直後より20%ブドウ糖を自由に摂取させ、術後24、

48, 72時間目および1週間目に12時間絶食後、同様の全身麻酔下に再開腹した。

3. 門脈血中膵ホルモンの測定と糖負荷試験

再開腹後、5-Bromo-2'-deoxy-Uridine [BrdU] (50mg/kg) を溶解した20%ブドウ糖 (0.5g/kg) を下大静脈より静注し、負荷試験を行い、門脈より採血を行った。門脈血中の膵グルカゴン値、インスリン値はRIA法にて、血糖値はHexokinase法にて測定した。また、インスリン分泌能の指標としてSeltzerら¹²⁾の方法に準じ、糖負荷3分後のインスリン値の増加量を血糖増加量で除して算出し、insulinogenic indexとした。

4. 血清トランスアミナーゼの測定

s-GOTとs-GPTは、腹部大動脈より採血を行い、血清分離後、HITACHI 7250 Auto analyzerを使用し、IFCC (BALP無添加)法を用いて測定した。

5. 肝重量再生率

肝重量再生率は切除肝重量と剖検時肝重量からChildら¹³⁾の式に従って算出し、%で表した。

$$\frac{\text{剖検時肝重量} - \text{肝切除時推定残存肝重量}}{\text{切除肝重量}} \times 100(\%)$$

6. DNA合成能 (Labelling index) の測定

採取した肝臓は、24時間10%ホルマリンに固定し、パラフィン切片を作成した。脱パラフィン後、4N塩酸で30分間処理し、抗BrdUモノクローナル抗体 (Becton Dickson社製) と4℃で12時間反応させた後、Peroxidase-anti-peroxidase法による染色を行った。これを400倍の顕微鏡下で肝細胞を3000個以上カウントし、これら肝細胞に対する標識細胞の割合を%で表し、labelling indexとした。

7. 統計学的処理

得られた成績は、すべて平均値±標準偏差で表し、両群間の有意差の検定はStudentのt-testおよびWelch法にて行い、危険率5%以下を有意とした。

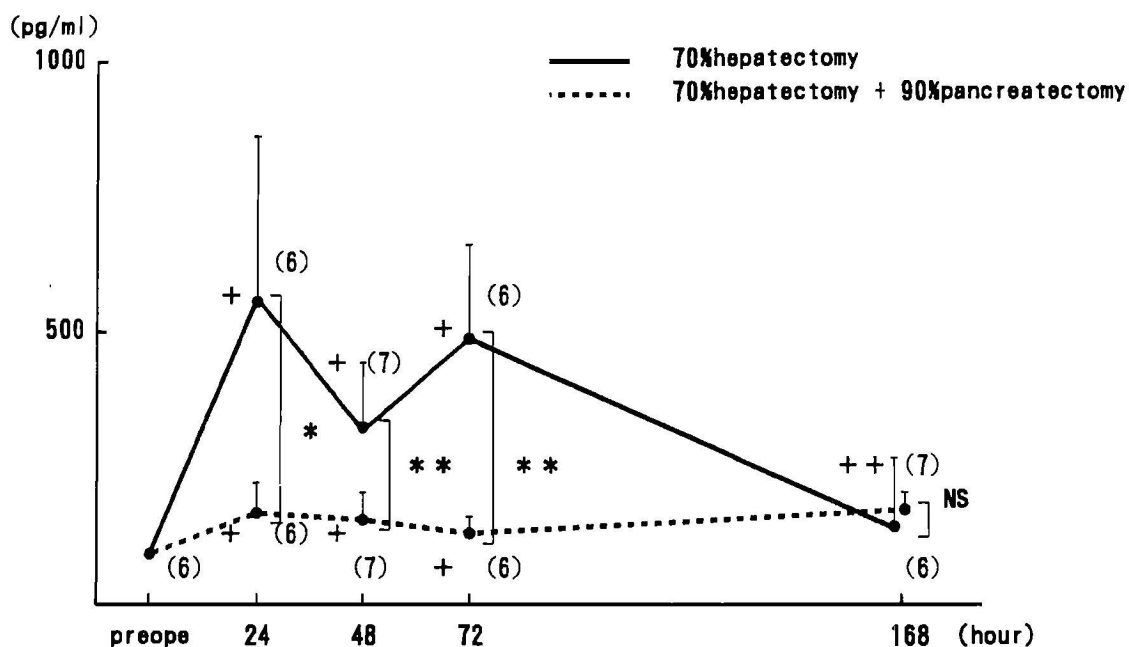


Fig. 1. Portal levels of glucagon at 24, 48, 78 hours and 1 week after 70% hepatectomy or 70% hepatectomy+90% pancreatectomy. The glucagon levels were significantly lower in the hepatectomy+pancreatectomy group than in the hepatectomy group until 72 hours after operation.

All values=mean±SD ()=n

* p<0.05 ** p<0.01 NS: Not significant

+ p<0.05 ++ p<0.01 compared with preoperative value

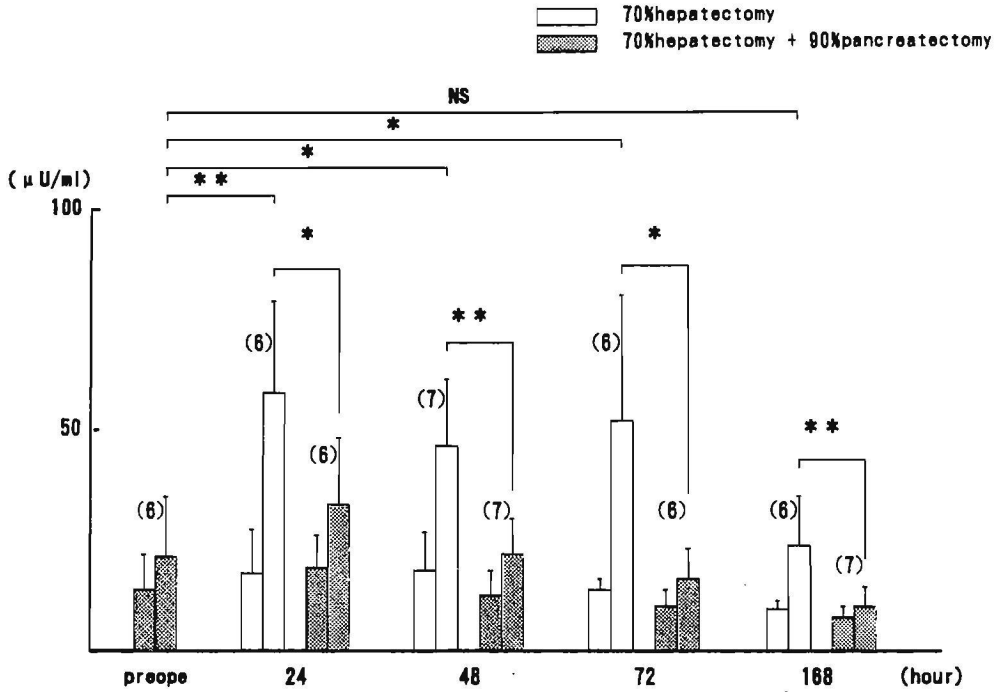


Fig. 2. Portal levels of insulin before (left bar) and after (right bar) intravenous glucose administration (0.5 g/kg) at 24, 48, 78 hours and 1 week after 70% hepatectomy or 70% hepatectomy + 90% pancreatectomy. The insulin levels after glucose administration were lower in the hepatectomy + pancreatectomy group than in the hepatectomy group until 1 week after operation. * p<0.05 ** p<0.01 NS: Not significant All values = mean ± SD () = n

成 績

1. 門脈血中胰グルカゴン値

門脈血中胰グルカゴン値は肝切群で術前コントロール値 97.2 ± 18.6 pg/ml (以下単位省略) に比べ術後著明に上昇し、術後24, 48, 72時間目にそれぞれ 560.0 ± 308.8 , 322.9 ± 117.3 , 483.3 ± 181.4 と高値を持続した後、術後1週間目までには 146.7 ± 122.3 とほぼ術前値に戻った。これに対し、肝膵切群では、術後24, 48, 72時間および1週間目の全観察期間を通じて、それぞれ 168.3 ± 54.6 , 158.3 ± 47.1 , 129.3 ± 23.9 , 166.9 ± 36.5 と術前コントロール値よりは有意に高値であったが、肝切群ほどの上昇はみられず、術後24~72時間目において肝切群に比べ有意に低値であった (Fig. 1)。

2. 門脈血中インスリン値および insulino-genic index

ブドウ糖負荷前の門脈血中インスリン値は肝切群と肝膵切群の間に全観察期間を通じて有意差を認めなかった。

ブドウ糖負荷後の門脈血中インスリン値は、術後24, 48, 72時間および1週間目において、肝切群でそれぞれ 57.3 ± 21.2 μU/ml (以下単位省略), 45.9 ± 15.8 , 51.3 ± 29.6 , 24.3 ± 10.3 , また肝膵切群でそれぞれ 32.8 ± 15.7 , 21.4 ± 8.2 , 16.5 ± 6.5 , 9.1 ± 4.7 であった。肝切群では術後24~72時間目において、術前コントロール値の 20.9 ± 14.1 に比べ有意に高値であったが、肝膵切群では肝切群でみられたほどの上昇はみられず、全観察期間を通じて肝切群に比べ有意に低値であった (Fig. 2)。

また insulinogenic indexも術後24, 48, 72時間および1週間目において、肝切群で、それぞれ 0.122 ± 0.060 , 0.081 ± 0.037 , 0.134 ± 0.090 , 0.047 ± 0.032 , また肝膵切群で、それぞれ 0.045 ± 0.031 , 0.027 ± 0.017 , 0.020 ± 0.014 , 0.006 ± 0.005 となっており、全観察期間を通じて肝膵切群では肝切群に比べ有意に低値であった(Fig. 3)。

3. 血清トランスアミナーゼ

s-GOT 値は術前コントロール値 70.8 ± 12.6 IU/L (以下単位省略) より術後両群とも著明に上昇したが、術後24時間目において肝膵切群では 329.3 ± 71.8 と肝切群の 234.2 ± 46.8 に比べ有意に高値であった。術後48時間目になると肝切群ではすぐに 134.6 ± 42.4 まで低下したが、肝膵切群では回復が遅延し 293.6 ± 113.0 と高値のまま、術後72時間目になって肝切群、肝膵切群、それぞれ 148.5 ± 82.9 , 139.8 ± 77.3 と両群間に差がなくなった(Fig. 4)。

s-GPTは術前コントロール値の 47.0 ± 15.4 に比べ術後両群とも著明に上昇したが、術後24時間目において肝切群、肝膵切群それぞれ 111.3 ± 33.0 , 149.5 ± 40.7 と両群間に有意差は認めなかった。しかし術後48時間目では、肝切群が 38.7 ± 20.2 とほぼ術前値まで回復しているのに対して、肝膵切群は、 111.6 ± 48.4 と高値のまま、両群間に有意差を認めた。術後72時間目には肝膵切群も 39.6 ± 31.0 と術前値まで回復した(Fig. 5)。

4. 肝重量再生率

肝再生を肝重量再生率でみた場合には、術後24, 48, 72時間目および1週間目において、肝切群ではそれぞれ 12.81 ± 7.44 , 31.85 ± 4.32 , 35.18 ± 6.03 , 38.26 ± 14.66 であり、また肝膵切群では、それぞれ 9.40 ± 1.60 , 28.47 ± 4.91 , 36.90 ± 6.39 , 42.92 ± 22.66 と両群間に有意差を認めなかった(Fig. 6)。

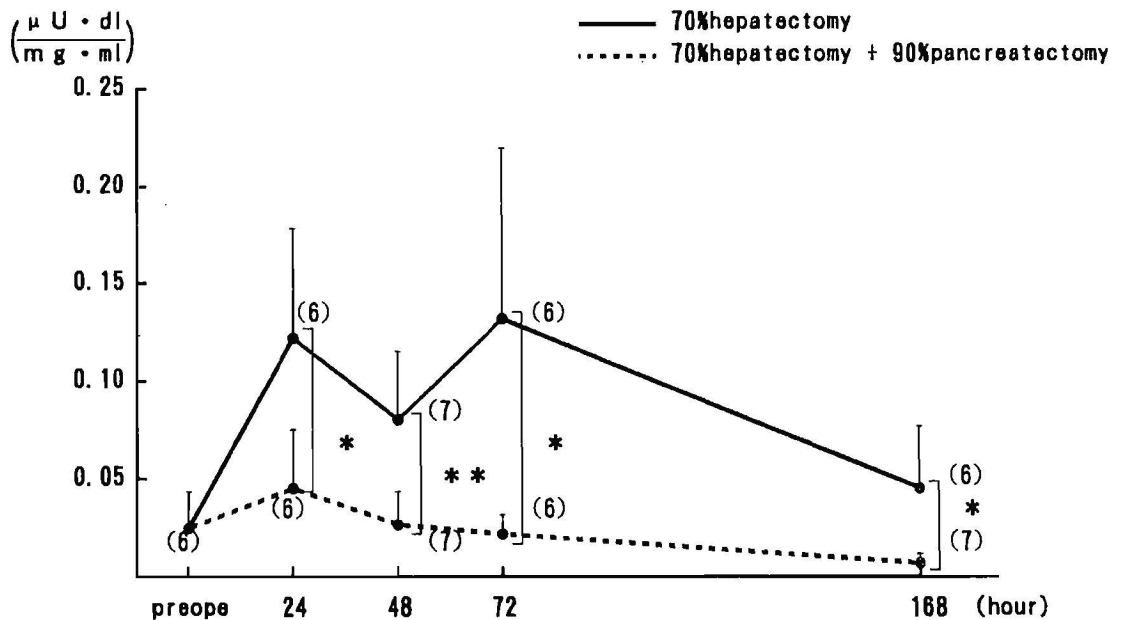


Fig. 3. Insulinogenic index at 24, 48, 78 hours and 1 week after 70% hepatectomy or 70% hepatectomy + 90% pancreatectomy. These were significantly lower in the hepatectomy + pancreatectomy group than in the hepatectomy group until 1 week after operation. All values = mean ± SD () = n * p < 0.05 ** p < 0.01

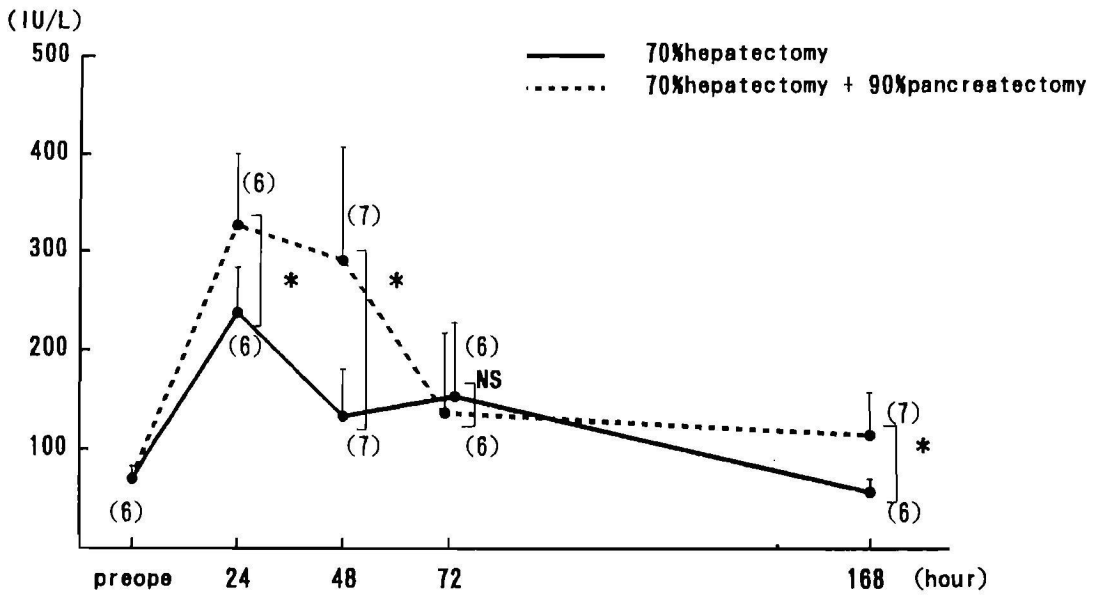


Fig. 4. Serum levels of GOT at 24, 48, 78 hours and 1 week after 70% hepatectomy or 70% hepatectomy + 90% pancreatectomy. The GOT levels were higher in the hepatectomy + pancreatectomy group than in the hepatectomy group until 48 hour after operation. All values = mean \pm SD () = n * $p < 0.05$ NS: Not significant

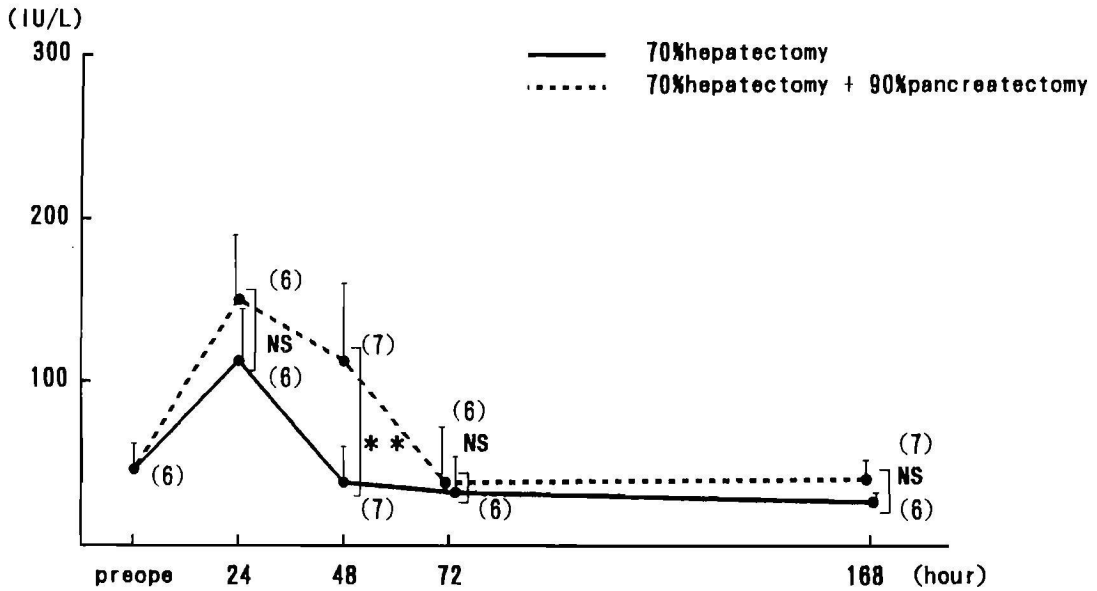


Fig. 5. Serum levels of GPT at 24, 48, 78 hours and 1 week after 70% hepatectomy or 70% hepatectomy + 90% pancreatectomy. The GPT levels were higher in the hepatectomy + pancreatectomy group than in the hepatectomy group at 48 hours after operation. All values = mean \pm SD () = n ** $p < 0.01$ NS: Not significant

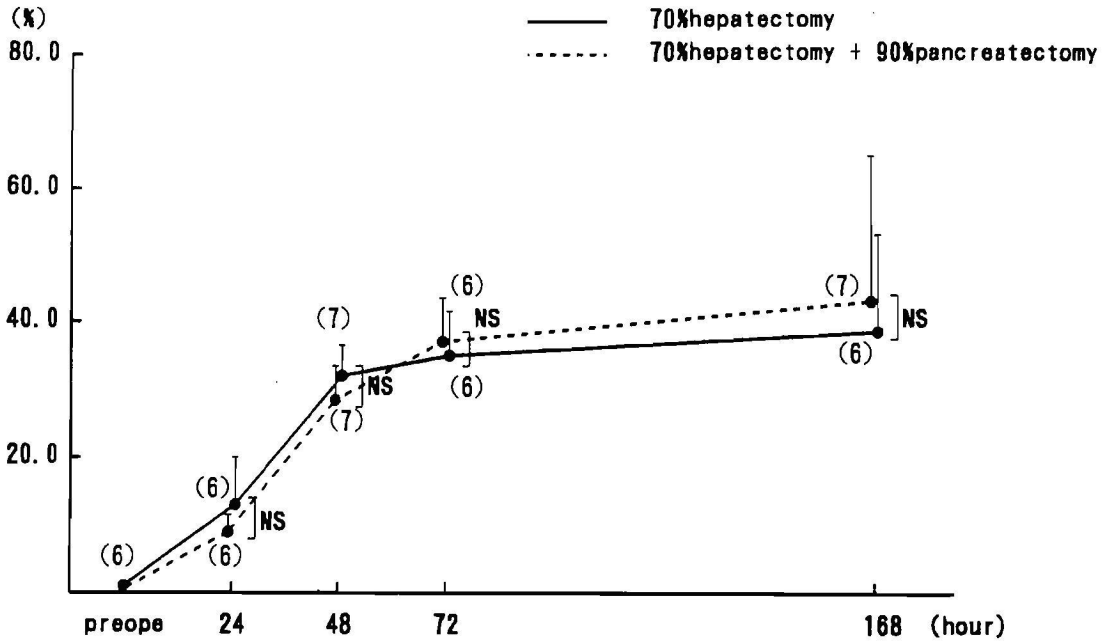


Fig. 6. Serial change of liver regeneration ratio after 70% hepatectomy or 70% hepatectomy + 90% pancreatectomy. All values=mean±SD ()=n NS: Not significant

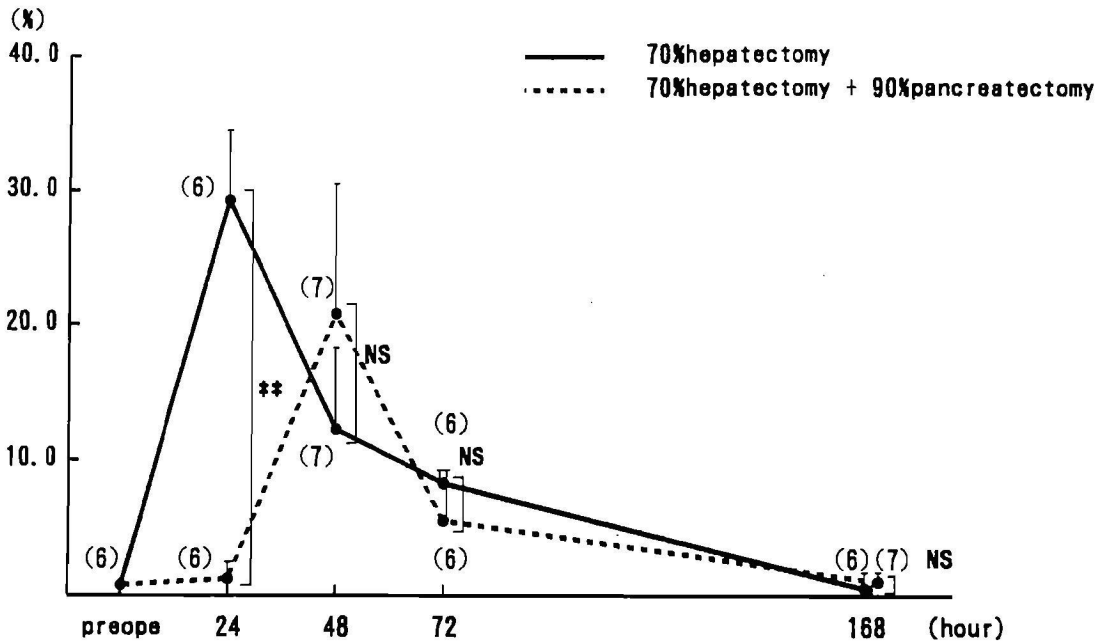


Fig. 7. Labelling index at 24, 48, 78 hours and 1 week after 70% hepatectomy or 70% hepatectomy + 90% pancreatectomy. The peak time of the labelling index in the hepatectomy group was 24 hours after operation, and that in the hepatectomy + pancreatectomy group was 48 hours after operation. All values=mean±SD ()=n ** p<0.01 NS: Not significant

5. Labelling index

Labelling indexは術後24, 48, 72時間目および1週間目において、肝切群ではそれぞれ 29.02 ± 5.59 , 12.45 ± 6.90 , 7.95 ± 1.02 , 0.21 ± 0.08 であり、また肝臓切群では、それぞれ 1.25 ± 1.18 , 20.69 ± 9.89 , 5.23 ± 3.68 , 0.43 ± 0.53 であった。肝切群では24時間目に最高値に達し、肝臓切群に比べ有意に高値であった。しかし肝臓切群の同時期での上昇はみられず術後48時間目で最高値に達し、肝切群に比べ最高値出現の時期が24時間遅延した。また両群の最高値の値は肝臓切群で、低い傾向にあった (Fig. 7)。

考 察

近年、進行胆道癌に対する根治手術として肝臓同時切除が積極的に行われる傾向にある^{1,2)}。しかし、この術式の重大な問題点は肝単独切除なら十分な肝予備能があると考えられた症例でも臓切除を同時に行うと術後様々な合併症が生じやすく、特に高率に肝不全を発生することである¹⁴⁾。1991年の第16回日本臓切除研究会アンケート調査⁹⁾結果では、肝臓同時切除術を施行した466例中324例に術後早期合併症を認めた。このうち105例(32.4%)が肝不全であり、しかも術後2か月以内の在院死81例中75例(92.6%)を肝不全が占めていた。肝臓同時切除術式はまだ歴史が浅く、本術式術後の病態や肝不全の発生機序に関する研究は、まだ十分なされていない。その中で肝と臓を同時に切除して行った研究としては、肝切除に門脈系臓器摘出や臓全摘を加えて肝再生をみた実験^{15,16)}が報告されている。これらは門脈血流因子、特に臓ホルモンが肝再生に影響を及ぼしているか否かについて研究したものである。肝臓同時切除モデルを作製し、基礎的研究を行ったものとしては、肝臓同時切除後の臓内分泌と外分泌に関する研究¹⁷⁾、肝臓同時切除の切除量を変え切除許容限界や術後代謝の変動及び肝重量再生率などについて肝再生を検索した研究など¹⁸⁻²⁰⁾がみられる。今回筆者が行ったように、肝再生が最も活発におこなわれる肝切除後早期(術後24~72時間)から臓ホル

モンの変動やDNA合成能からみた肝再生について経時的に肝切群と肝臓切群を比較検討した報告はほとんどみられない。

肝切除後の血中インスリン、グルカゴン値の変動について、Cornell²¹⁾は、ラットの67%肝切除後の門脈血中グルカゴン値が対象群に比べ、術後12~48時間目にかけて高値であり、またインスリン値も術後24~48時間目にかけて高値で、かつブドウ糖負荷後のインスリン分泌も著明に亢進したとし、Fossら²²⁾もラットの68%肝切除の術後1日目と3日目では、ブドウ糖負荷に対するインスリン分泌の亢進を認めるが、術後7日目、14日目になると亢進がみられなくなったとしている。またHiranoら²³⁾もラットの肝切除後の分離還流臓を用いた*in vitro*の実験で同様にインスリン分泌の亢進を認めている。この様に肝切除後に臓のインスリン、グルカゴン分泌が亢進するのは、肝切除後の残存肝で hepatotropic factorとしての、これら臓ホルモンの需要が増加したためと推察されている²¹⁻²³⁾。したがって肝臓同時切除術後には、臓実質の減少に伴って臓ホルモン供給量が低下し肝再生に悪影響を及ぼすことが予想される。今回の成績で肝切群では門脈血中グルカゴン値、ブドウ糖負荷後の門脈血中インスリン値および insulinogenic indexはともに術後24時間目より著明な上昇を認め、この値が術後72時間目まで持続し、術後1週間目には術前値近くまで戻るといったパターンをとっており、これはFossら²²⁾の示したインスリン分泌の変動パターンと類似していた。肝臓切群では術後24時間目から術前コントロール値に比べ、門脈血中グルカゴンは有意に上昇し、またブドウ糖負荷後の門脈血中インスリン値と insulinogenic indexも術前コントロール値に比べ、術後24時間目で幾分上昇していた。しかし肝切群の著明な上昇値に比べれば、肝臓切群の上昇値は有意に低値であった。このことは肝臓切群において、残存臓でのグルカゴン、インスリンの分泌は術前よりは術後やや亢進するが、肝切除後の肝再生に必要な十分な分泌が行われていないことを示唆している。

つぎに血清トラスアミナーゼについてみると、肝切群、肝臓切群とも s-GOT, s-GPTは術

後24時間目に術前に比べ著明に高値となり以後術後72時間～1週間目までに術前値近くまで回復していた。肝臓切除群では肝切除群に比べ術後24～48時間目にかけて高値となり、更に術前値までの回復が遅延していた。これは術後の肝障害が肝臓切除群では肝切除群に比べ長く続いていることを示している。沖田ら²⁴⁾は D-galactosamine投与による劇症肝炎ラットにグルカゴン、インスリンを同時投与して、血清トランスアミナーゼの上昇と肝細胞壊死の発現を抑制することを確認し、両ホルモンの共役作用として肝細胞障害抑制効果のあることを報告しており、他にも同様の効果を示唆する報告がみられる^{25,26)}。肝臓切除群では肝切除群に比べ、インスリン、グルカゴンの分泌能が低下しているために肝細胞障害抑制効果も低下し、肝細胞障害をより受けやすい状態にあることが考えられる。

この時期の肝再生について調べてみると、まず肝重量再生率でみた場合は、両群間に有意差を認めなかった。つぎにDNA合成能を反映する labelling indexをみた場合、肝切除群では術後24時間目に最高値に達しているが、肝臓切除群ではこの時期に labelling indexの上昇は認められず有意に低値で、最高値は術後48時間目に出現し、さらに両群の最高値の値も肝臓切除群では肝切除群の最高値に比べ、低い傾向にあった。この結果は肝臓切除群では肝切除群に比べ、術後の肝再生反応が遅延し、低下していることを示しており、これには術後24時間目からの膵ホルモンの分泌の低下が関与していることが示唆された。

須崎¹⁰⁾は犬における肝臓同時切除時の門脈血中の血清インスリン値、および血漿グルカゴン値は併施する膵切除の量が多くなる程低下し、10週生存例の肝重量再生率は肝切除に92%以下の膵切除を併施した場合には有意差を認めなかったが、92%以上の膵切除を併施すると著明に低下したと報告している。今回用いたラットの70%肝切除+90%膵切除モデルは動物種による差もあるが、門脈血中インスリン、グルカゴン値は肝切除群に比べ肝臓切除群が有意に低値でありながら肝重量再生率に差を認めなかったという点から、須崎の70%肝切除+74～92%膵切除

群に相当するのではないかと考えられる。彼は肝重量再生率でみた場合、この切除率では肝臓同時切除群と肝単独切除群の間で肝再生に差を認めなかったとしているが、同時切除群では肝不全で死亡した例も認められることから、術後24～72時間の早期でみた場合には今回の実験でみられたような肝再生の遅延が起こっているのではないかと考えられる。肝切除後、肝不全に陥るか否かは術後の肝再生がいかに行われるかが極めて重要であり、今回の実験でみられた肝臓同時切除時における肝細胞障害の遅延と肝再生の遅延は、特に肝予備能の限界に近い拡大肝切除を行った際には、肝単独切除に比べ、肝臓同時切除で肝不全の発生率が高くなる原因の1つになることが示唆された。

肝切除後にインスリン、グルカゴンを同時投与すると肝DNA合成の促進⁸⁾やピーク時期が早められること²⁷⁾が知られている。更に臨床的にもMoriら²⁸⁾はインスリン分泌の低下した患者の肝切除時に経門脈的に術中からインスリンを投与することによって良好な肝再生をみたと報告している。一方、肝におけるインスリン、グルカゴンの取り込みは肝切除術直後から亢進しているとの報告もみられる^{21,29)}。以上から肝臓同時切除後において、術後の膵ホルモンの供給の不足を補う目的で、術後早期からインスリン、グルカゴンを経門脈的に投与することは術後の肝細胞障害の遅延と肝再生の遅延を防ぎ、肝不全の発生を抑える一助となる可能性が考えられた。

結 語

肝臓同時切除時において、膵切除に伴う術後早期(24～72時間)からの膵ホルモンの変動が肝再生に及ぼす影響を検討し以下の結果を得た。
1)肝切除群の門脈血中グルカゴン値は、術後24～48時間目にかけて術前値に比べ著明に上昇し、術後1週間目にはほぼ術前値まで戻った。一方、肝臓切除群の門脈血中グルカゴン値は術後24時間目から1週間目にかけて術前値に比べて有意に高値であるが、肝切除群の上昇値に比べると有意に低値であった。

2) 肝臓切群のブドウ糖負荷後の門脈血中インスリン値, およびinsulinogenic indexは術後24時間目から1週間目の全観察期間を通じて, 肝切群に比べ有意に低値であった。

3) 肝臓切群のs-GOT, s-GPTは肝切群に比べ術後24~48時間目にかけて高値で, 術前値までの回復も遷延しており, 肝臓切群では術後の肝障害がより長く続いていることが示唆された。

4) 両群間での肝重量再生率に有意差を認めなかったが, labelling indexでのDNA合成能をみると, 肝切群では術後24時間目に最高値に達し, 肝臓切群では術後48時間目で最高値となり, 最高値の出現が肝臓切群において24時間遅延した。また最高値の値も肝切群に比べ肝臓切群では低い傾向にあった。

5) 以上より, 肝臓同時切除時には術後早期から臓切除に伴う臓ホルモンの分泌が低下するために, 肝細胞障害の遷延と肝再生の遅延の起こることが示唆された。

謝 辞

稿を終えるにあたり, 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御協力を戴いた琉球大学第一外科の諸先生に感謝致します。

尚, 本論文の要旨は第40回日本消化器外科学会総会にて発表した。

参考文献

- 1) 二村雄次, 早川直和, 神谷順一, 近藤 哲, 塩 野谷 恵彦: 進行胆嚢癌. 胆と膵10: 125-131, 1989.
- 2) 吉川達也, 羽生富士夫, 中村光司, 新井田達雄, 吾妻 司, 太田岳洋, 戸田博之: 漿膜露出および他臓器浸潤胆嚢癌の進展様式と根治術. 胆と膵 13: 165-172, 1992.
- 3) 中村光司: 第16回日本膵切研究会“肝切除を伴う膵頭十二指腸切除術”アンケート調査報告: 2-7, 1991.
- 4) Weinbren, K.: Regeneration of the Liver. *Gastroenterology* 37: 645-668, 1959.
- 5) Francavilla, A., Porter, K. A., Benichou, J., Jones, A. F., and Starzl, T. E.: Liver regeneration in dogs; morphologic and chemical changes. *J. Surg. Res.* 25: 409-419, 1978.
- 6) Kahn, D., Stadler, J., Terblanche, J., and Hoornhickman, R. V.: Tymidine kinase; an inexpensive index of liver regeneration in a large animal model. *Gastroenterology* 79: 907-911, 1980.
- 7) Francavilla, A., Panella, C., Polimeno, L., Giangaspero, A., Mazzaferro, V., Pan, C. E., Van Thiel, D. H., and Starzl, T. E.: Hormonal and enzymatic parameters of hepatic regeneration in patients undergoing major liver resections. *Hepatology* 12: 1134-1138, 1990.
- 8) Bucher, N. L. R., and Swaffield, M. N.: Regulation of hepatic regeneration in rats by synergistic action of insulin and glucagon. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 72 (3) : 1157-1160, 1975.
- 9) Fujiwara, K., Ogata, I., Mishiro, S., Ohta Y., Oka, Y., Takatsuki, K., Sato, Y., Hayashi, S., Yamada, S., and Oka, H.: Glucagon and Insulin for the treatment of hepatic failure in dimethylnitrosamine-intoxicated rats. *Scand. J. Gastroenterol.* 23: 567-573, 1988.
- 10) Higgins, G. M., and Anderson, R. M.: Experimental pathology of the liver. *Arch. Pathol.* 7: 186-202, 1932.
- 11) Richards, C., Fitzgerald, P. J., Carol, B., Rosenstock, L., and Lipkin, L.: Segmental division of the rat pancreas for experimental procedures. *Lab. Invest.* 13: 1303-1321, 1964.
- 12) Seltzer, H. S., and Smith, W. L.: Plasma insulin activity after glucose. *Diabetes* 8: 417-424, 1959.
- 13) Child, C. G., Barr, D., Halswade, G. R., and Harrison, C. S.: Liver regeneration following portacaval transposition in dogs. *Ann. Surg.* 138: 600-608, 1953.
- 14) 柿田 章, 真鍋邦彦, 中島保明, 倉内宣明,

- 高橋雅俊: 肝膵同時切除における臓器相関と切除限界, 病態生理 9: 573-575, 1990.
- 15) Duguay, L. R., and Orloff, M. J.: Regulation of liver regeneration by the pancreas in dogs. *Surg. Form* 27: 355-357, 1976.
- 16) Starzl, T. E., Francavilla, A., Porter, K. A., Benichou, J., and Jones, A. J.: The effect of splanchnic viscera removal upon canine liver regeneration. *Surg. Gynecol. Obstet.* 147: 193-207, 1978.
- 17) Tenmoku, S., Miyata, M., Fukumoto, T., Ochiai, S., Kasahara, K., Kashii, A., Kanazawa, K., and Iwamoto, Y.: Endocrine and Exocrine pancreatic functions following partial pancreatectomy + partial hepatectomy. *Acta Chir. Scand.* 152: 675-679, 1986.
- 18) 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.
- 19) 中瀬一郎, 川原田嘉文, 河村勝弘, 三田正明, 須崎 真: 肝膵同時大量切除の研究特に糖代謝の変動について. 日外宝 57: 152-164, 1988.
- 20) 三田正明: 肝膵同時大量切除後の糖代謝と膵内分泌機能の研究. 日外会誌 90: 753-765, 1989.
- 21) Cornell, R. P.: Hyperinsulinemia and hyperglucagonemia in fasted rats during liver regeneration. *Am. J. Physiol.* 240: E112-E118, 1981.
- 22) Foss, A., and Ahren, B.: Insulin secretion and sensitivity after partial hepatectomy in the rat. *Res. Exp. Med.* 191: 243-250, 1991.
- 23) Hirano, T., Manabe, T., Ando, K., Yamaki, K., and Tobe, T.: Effect of partial hepatectomy on glucose-stimulated insulin release from perfused rat pancreas. *Int. J. Pancreatol.* 8: 51-57, 1991.
- 24) 沖田 極, 野田健一, 福本陽平, 藤井良子, 児玉隆浩, 竹本忠良: 肝疾患治療薬の作用に関する基礎的研究(2)重症肝炎の治療を目的としたglucagon-insulin療法の基礎的研究. 肝臓19: 848-853, 1978.
- 25) Farivar, M., Wands, J. R., Isselbacher, K. J., and Bucher, N. L. R.: Effect of insulin and glucagon on fulminant murine hepatitis. *New Eng J. Med.* 295: 1517-1519, 1976.
- 26) 藤井芳郎: 肝切除術後のグルカゴン・インスリン療法におけるラット肝臓核内poly (ADP-ribose)合成酵素活性の変動. 日外会誌 90: 385-395, 1989.
- 27) Takatsuki, K., Fujiwara, K., Hayashi, S., Ota, Y., Torii, M., Mishiro, S., Ogata, I., Sakuma, A., Oka, H., and Oda, T.: Acceleration of DNA synthesis in post-hepatectomized regeneration liver of normal rat by insulin and glucagon. *Life Sciences* 29: 2609-2615, 1981.
- 28) Mori, K., Ozawa, K., Kiuchi, T., Takada, Y., Yamaguchi, T., Sadamoto, T., Shimahara, Y., Kobayashi, N., Yamaoka, Y., and Kumada, K.: Insulinopenia as a risk factor in hepatectomy and its resolution by intraportal insulin administration. *Am. J. Surg.* 162: 43-49, 1991.
- 29) Caruana, J. A., and Gage, A. A.: Increased uptake of insulin and glucagon by the liver as a signal for regeneration. *Surg. Gynecol. Obstet.* 150: 390-394, 1980.

Serial Change of Pancreatic Hormone and Its Influence on Liver Regeneration after Simultaneous Resection of the Liver and Pancreas

Kaname Kurashita

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

Key words : resection of the liver and pancreas, pancreatic hormone, liver regeneration

ABSTRACT

To investigate the influence of pancreatic hormone on liver regeneration in the acute stage after simultaneous resection of the liver and pancreas, the following experimental study was performed. Fifty-one rats were divided into two groups ① control group : 70% hepatectomy (group 1) and ② experimental group : 70% hepatectomy + 90%pancreatectomy (group 2). Portal glucagon and insulin level, serum transaminase, and DNA synthesis of hepatocytes (labelling index) were examined at 24, 48, 72 hours and 1 week after operation. Portal glucagon level, portal insulin level after glucose administration, and insulinogenic index in group 2 were significantly lower than those in group 1 until 72 hours after operation. Serum GOT, GPT level were significantly higher in group 2 until 48 hours after operation. The peak time of the labelling index in group 2 was 48 hours after operation, and 24 hours delayed compared to that of group 1. These data suggest that the impaired secretion of pancreatic glucagon and insulin delays liver regeneration in an acute stage after simultaneous resection of the liver and pancreas.