



Title	肝臓同時切除ラットモデルを用いた切除限界の検討
Author(s)	倉内, 宣明; Kurauchi, Nobuaki
Description	短縮題名: ラット肝臓同時切除
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	乙第4930号
Issue Date	1996-03-25
DOI	<a href="https://doi.org/10.11501/3112119">https://doi.org/10.11501/3112119</a>
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/51339">https://hdl.handle.net/2115/51339</a>
Type	doctoral thesis
File Information	000000297311.pdf



①

原 著

題 名 : 肝膵同時切除ラットモデルを用いた  
切除限界の検討

著者名 : 倉内宣明

所属施設 : 北海道大学医学部外科学第一講座

(主任 : 内野純一教授)

短縮題名 : ラット肝膵同時切除

Title

The limits of Resection in Hepatopancreatectomies in Rats

Name of Author

Nobuaki Kurauchi

Institution

First Department of Surgery, Hokkaido University School of

Medicine, Sapporo 060, Japan

①

原 著

題 名 : 肝膵同時切除ラットモデルを用いた切除限界の検討

著者名 : 倉内宣明

所属施設 : 北海道大学医学部外科学第一講座

(主任 : 内野純一教授)

短縮題名 : ラット肝膵同時切除

Title

The limits of Resection in Hepatopancreatectomies in Rats

Name of Author

Nobuaki Kurauchi

Institution

First Department of Surgery, Hokkaido University School of

Medicine, Sapporo 060, Japan

## Abstract

Hepatopancreatectomy(HPx), one of the most stressful surgery, is occasionally an only way to a curative resection for widely spreading biliary cancer. Little has been known about the pathophysiology after HPx. This study was undertaken to investigate the limits of resection, and the morphological and biochemical findings among HPxs in comparison with their extents, with establishing the reasonable models of HPxs in rats. Male Wistar rats received 6 kinds of HPxs in combination with 3 degrees of hepatectomies (70%, 80% and 90%) and 2 degrees of pancreatectomies (60% and 90%), and hepatectomy (Hx) or pancreatectomy (Px) alone as control. The animals were observed with checks on mortality, body weight, and blood sugar level. On day 28, they were sacrificed in order to obtain the liver and pancreas tissue, and systemic blood. According to direct survival rate on day 28, six kinds of HPxs were classified into four as follows: safe HPx (70% Hx + 60% Px; its survival rate was 100% and 70% Hx + 90% Px; 88.2%), critical one (80% Hx + 60% Px; 52.9%), fatal one (80% Hx + 90% Px; 31.3% and 90% Hx + 60% Px; 25.0%), and poor one (90% Hx + 90% Px; 0%). In the rats receiving HPxs,

forty-six out of 49 death cases (95.8%) occurred in the first three postoperative days. In survivors receiving the critical and fatal HPxs, morphological and biochemical values were within permissible range compared with those of 70% Hx or 60% Px. In conclusion, 70% Hx + 90% Px was considered as a safe limit of HPx, and 80% Hx + 60% Px as a borderline HPx; sufficient recovery after operation would be expected if survivors are obtained even after critical and fatal HPxs; vitally physiological changes would take place in the early postoperative period.

Key words: Hepatopancreatectomy, Experimental model, Surgical extent, Safe limit

## 緒言

胆道癌の外科治療成績向上には癌細胞の遺残のない切除が不可欠である<sup>1-3)</sup>。進行胆道癌の根治的切除には、胆道に接する門脈、肝動脈あるいは肝臓、膵臓の合併切除を必要とすることが少なくない。このような観点から肝臓と膵臓を病変とともに一期的に切除する肝膵同時切除術が施行されるようになった<sup>4-7)</sup>。しかしこの手術は超拡大手術に属するため、手術の根幹に関わる安全性の点で一定の評価を得るに至っていない<sup>8-11)</sup>。

肝膵同時切除術は種々の切除率の肝切除と膵切除の組み合わせから成立している。ラットを用いた肝膵同時切除の研究には70%肝切除+60%膵切除や70%肝切除+90%膵切除<sup>12-13)</sup>など用いられている切除率が異なっている。須崎<sup>14)</sup>は雑種成犬を用いて種々の肝膵同時切除術を行い切除限界を報告したが、ラットの肝膵同時切除モデルでは同様

の検討がなかった。ラットのモデルはそれぞれの切除率の設定根拠が不明で、生体への侵襲の程度も評価されていないのが現状である。

また、近年の動物実験は可能な限り小動物を用いることが求められている。その点実験用ラットは雑種成犬に比べて種、性、週齢および大きさなどを均一にでき、再現性に優れたモデルが量産できる。

そこで著者は種々の肝切除率と膵切除率を組み合わせたラット肝膵同時切除モデルを確立し、術後成績、とくに切除限界を詳細に検討した。

#### 対象と方法

1. 実験動物 体重200～230gで生後7週齢の雄性Wistarラット（日本クレア）を用いた。ラットは6週齢で入舎し、気温20～22℃、12時間毎の明暗サイクル下に約1週間管理された後、エーテル麻酔下に処置を受けた。動物

の取り扱いは北海道大学医学部動物実験のガイドラインに則った。

## 2. 肝切除と膵切除の設定

肝切除は70%、80%と90%の切除率となるように計画した。すなわち、Higgins & Andersonの方法による肝左外側葉＋中葉の切除<sup>15)</sup>をもとに、右外側上葉切除を加え、さらにGaubら<sup>16)</sup>、Emondら<sup>17)</sup>と同様に右外側下葉切除を加えた肝切除術の3種の肝切除術を設定した。

膵切除は60%、90%の切除率となるよう計画した。すなわち、Richardsらの方法<sup>18)</sup>に準じて、胃区域＋脾区域切除術とそれに十二指腸区域を加えた切除術の2種の膵切除術を設定した (Fig. 1)。設定した3種の肝切除と2種の膵切除について、ラット24匹を用いて湿重量比からそれぞれの実際の切除率を算出した。

## 3. 肝膵同時切除モデルの作成

3種の肝切除と2種の膵切除術を組み合わせると6種の肝膵同時切除術が成立する。肝膵

同時切除を行う場合、予備実験にて肝切除を先行すると門脈圧が上昇し、膵切除時に出血が増加したので、膵切除を肝切除に先行させるのが望ましいことが判明した。しかし、肝左外側葉 + 中葉切除は大開腹後よりも上腹部小開腹にて行う方法<sup>15)</sup>が容易であった。したがって、肝左外側葉 + 中葉切除のみすべてに先行して小開腹で行い、次に大きく開腹して必要に応じた切除術を施行した。ラットは術後3日目まで20%グルコース水を自由に摂取させ、その後は標準固形飼料(MF, オリエンタル酵母)と飲料水を自由に摂取できるようにした。

#### 4. 各モデルの手術成績

各肝膵同時切除術と肝または膵の単独切除術の計11種の切除術を施行し、6時間後の生存をもって手術成功例とし、各モデルにつき16匹以上を作成して実験に用いた。そして、各モデルの例数とその作成に要したラットの数から手術成功率を求めた。麻酔時間と出血

量はそれぞれ無作為に選んだ12匹を用いて算出した。

#### 5. 術後成績の検討

ラットの生死、体重、血糖値を観察し、術後28日に腹部大動脈血と肝ならびに脾を採取した。生存率は各時点での生存例数を手術成功例数で除した直接法で算出し、体重は手術直後の体重を1とした比率で表した。また、血糖値はグルテストE（三和化学）を用いて電極法で測定した。

採取した血液は血漿を分離してグルカゴンの測定に、残りの血液から血清を分離してインスリン、GPTと総ビリルビンの測定に供した。測定方法は、グルカゴンとインスリンはそれぞれグルカゴンキット「第一」（第一RI）、Rat-インスリンキット（INCSTAR）を用いたRIA二抗体法により測定した。GPT、総ビリルビンは酵素法によった。摘出した肝ならびに脾はそれぞれ湿重量を計量し、Childの方法<sup>19)</sup>で重量再生率を算出した後、

一部を10%ホルマリンに固定して  
Hematoxylin-Eosin染色にて光学的鏡検に供した。

## 6. 統計学的検定

数値は平均値±標準誤差で表し、数値の検定にはANOVAを用いて危険率5%未満を有意差ありとした。Post hoc検定方法は目的に応じて、70%肝単独切除または60%ないし90%膵単独切除を対照としたDunnett法、また肝膵同時切除モデル間の多重比較にはScheffe法を用いた。確率の検定にはFischer's exact probability testを用いた。

## 結果

### 1. 各肝切除と膵切除の切除率

平均切除率は予定した切除率とほぼ一致し、標準偏差が小さい一定した切除が出来ることが明らかになった。また各切除の最低と最高切除率は互いに交差せず、それぞれの設定した切除術が独立して成立した (Table 1)。

## 2. 手術成功率, 出血量と麻酔時間

術後6時間未満の死亡例と, 術中大量出血や麻酔死などの手技的問題がある症例を除外した手術成功率は, 90%肝切除を併施した2種の肝臓同時切除モデルで低かった. 術中出血量は各モデル間で異なったが, 最大のモデルでも平均0.62gと少なかった. 麻酔時間は90%脾切除を伴う肝臓同時切除モデルで長かった (Table 2).

## 3. 遠隔成績

80%肝切除 + 60%脾切除の28日生存率が53%であった. その他はこれより良好なモデル, 不良なモデル, そして術後3日目までに全例死亡する90%肝切除 + 90%脾切除の4つに分かれた. 70%肝切除 + 90%脾切除と80%肝切除 + 60%脾切除との生存率の間には有意差があった. 肝切除率が高くなるほど生存率が低下したが, 脾切除率に関する限り90%であっても肝切除率が低いモデルでは生存率が良く, 生存率には肝切除率がより影響している傾向

があった。死亡例は69例であったが、そのうち62例(89.9%)が術後3日までに集中しており、術後3日以降の死亡率との間に有意差があった( $p < 0.01$ ) (Table 3).

#### 4. 体重の推移

標準的肝切除モデルとしての70%肝単独切除と比較するとすべての肝膵同時切除モデルの体重は有意に低く推移した。しかし、60%膵単独切除と比較すると70%肝切除+90%膵切除の体重のみが有意に低かった。肝膵同時切除モデル間の多群比較では70%肝切除+90%膵切除が70%肝切除+60%膵切除に比べ有意に体重が低かった。術後28日目の平均体重では、70%肝切除+90%膵切除および80%肝切除+90%膵切除の90%膵切除併施モデルの体重が、28日生存率のもっとも不良な90%肝切除+60%膵切除と比較しても低値であった (Fig. 2).

#### 5. 血糖値の推移

90%膵切除を併施した2種の肝膵同時切除

の血糖値の推移は正常範囲を推移した70%肝単独切除に比較して有意に高かったが、糖尿病を誘発する90%膵単独切除に比較すると有意に低かった。その他の肝膵同時切除モデルすなわち60%膵切除併施モデルの血糖値はもっとも生存率が不良であった90%肝切除+60%膵切除も含めて70%肝単独切除と差がなかった (Fig. 3).

#### 6. 肝ならびに膵の重量再生率

肝の湿重量再生率は、70%肝単独切除が膵切除併施に比して有意に高く、また80%肝単独切除が90%膵切除併施より有意に高く、膵切除の併施により肝再生が抑制された。膵の湿重量再生率は、すべてのモデルで低かったが、膵単独切除に比して肝切除併施の方が有意差はないものの高くなる傾向を認めた (Table 4).

#### 7. 術後28日の肝ならびに膵の組織学的所見

肝膵同時切除の肝組織は切除率が高いモデルでも空胞化などの変性ならびに構造上の異

常所見を認めなかった。膵組織についても切除率が高いモデルでも、腺房細胞の脱落、壊死ならびに線維化はほとんどみられず、ラ氏の線維化や変形も軽度であった。また肝組織、膵組織ともうっ血あるいは浮腫の所見がなく、前述の重量再生率に水分の因子は少ないと考えられた (Fig. 4)。

#### 8. 術後28日の生化学的所見

血清インスリン濃度は各モデル間に有意差を認めなかった。血漿グルカゴン濃度は肝膵同時切除モデルが70%肝単独切除に比べて低値であったが、70%肝切除+60%膵切除、70%肝切除+90%膵切除ならびに80%肝切除+90%膵切除では60%膵単独切除に比して有意に高値であった。GPTは100 IU/Lを越える異常値を呈するモデルはなかったが、70%肝単独切除と比較すると90%膵切除併施肝膵同時切除モデルで有意に高値であった。血清総ビリルビン値はすべて正常値であった (Fig. 5)。

## 考 察

本研究で6種類の肝膵同時切除モデルが作成されたが、手術成功率からみると、肝切除率が70%と80%で膵切除率が60%と90%からなる4種が実験モデルとして成立すると考えられた。次に28日生存率の結果から、切除限界は70%肝切除+90%膵切除であり、限界を越えるが約50%の生存率が得られる危険域は80%肝切除+60%膵切除であった。雑種成犬を用いた肝膵同時切除での切除限界は70%肝切除の場合に74~92%膵切除、40%肝切除の場合に92%以上膵切除<sup>14)</sup>と報告されている。しかし、その検討では肝切除が70%を越える肝膵同時切除モデルがなく、92%以上の膵切除を併施した肝膵同時切除モデルとの比較から切除限界が導かれている。生死には膵切除率より肝切除率がより大きく影響している傾向が本研究で認められたので、70%を越える肝切除を併施した肝膵同時切除モデルを含む

詳細な検討から切除限界が明らかになったことには極めて大きな意義があると考えられた。

術後28日生存したラットの検査成績をみると、限界を越える切除モデルにおいても、膵内分泌ホルモンの血中濃度は60%膵単独と比較して低くなく、総ビリルビン値は正常で、GPTに100IU/l未満の軽度高値があるのみであった。さらに血糖値は90%膵単独切除のような異常高値を認めず、体重の増加ならびに肝再生は切除率が高くなるほど不良だったが許容範囲内であった。また膵再生率は低値であったが、肝切除を加えるほど再生率が高くなる傾向を認めた。したがって、切除率の高い肝膵同時切除術においても、術後早期の死亡例の多い時期を乗り越えることができれば、術後28日までは単独切除術に比べて遜色のない形態的および機能的回復力のあることが示唆された。

術後死亡例が術後3日以内に集中したことは、臨床の肝膵同時切除術の周術期管理に反

映させるうえで重要な所見である。しかし、雑種成犬の成績では死亡例が術後早期に集中する傾向を認めていない<sup>14)</sup>。その理由は、本研究では肝切除率が高いモデルの術後6時間生存例を実験対象としたが、雑種成犬での研究では膵切除率が高いモデルの術後1週間生存例が対象であったという違いによると思われる。すなわち、膵の大量切除は糖尿病を誘発し二次的に生命予後を不良にすると考えられ<sup>20-23)</sup>、膵亜全摘を伴う肝膵同時切除モデルでは徐々に死亡例が発生すると考えられる。したがって、大量肝切除と60%膵切除の肝膵同時切除の場合には術後早期死亡が特徴であると考えられた。

手術モデルにおける臓器切除量は一定である必要があが、同じ術式とされていても実際の切除量や手術成功率に差が生じ問題となることがあった。90%肝切除を意図しても Gaubら<sup>16)</sup>と Zieveら<sup>24)</sup>では実際の切除率が異なっており、さらに90%膵切除では Woodら<sup>25)</sup>

は Richards ら<sup>18)</sup>の方法では出血が多く困難と報告した。著者は肝切除を Higgins & Anderson<sup>15)</sup>, Gaub ら<sup>16)</sup>, Emond ら<sup>17)</sup>の方法に、膵切除を Richards ら<sup>18)</sup>の方法に準じて施行し、研究に先立ち検討したところ、予定の切除率に近似しかつ均一な切除を行うことができた。したがって、本研究のモデルの再現性に問題はないと思われた。また、手術モデルにおける比較検討には出血量、手術時間、麻酔時間などの背景因子が均一であることが求められる。本研究において、術中出血量は絶対量が少なく背景因子として除外できると考えられたが、麻酔時間は切除量が増すにつれて長くなった。エーテル麻酔には気道分泌や交感神経系を刺激するので、今後は一定量の投与による静脈麻酔などを考慮する必要があると思われた。

従来より、肝単独切除後の肝再生時に膵内分泌細胞が形態的ならびに機能的に増大すること<sup>13), 26-29)</sup>、膵単独切除後に膵再生が生じること<sup>30-34)</sup>など肝、膵の単独切除後の病

態に関する研究は数多い。また、肝膵相関の観点から肝再生における膵ホルモンの役割を解明する目的で、膵に障害を与えて肝切除を行った研究<sup>35-36)</sup>、あるいは肝膵を同時に切除した研究<sup>22-23), 37-39)</sup>の報告がある。しかし、肝膵同時切除術に関する手術の限界と術後の病態生理の観点からの研究は近年までなかった。進行胆道癌に対して行われるようになった肝膵同時切除術の手術成績の検討<sup>6-7), 9)</sup>を背景として、手術直接死亡の回避ならびに肝不全、縫合不全などの術後合併症対策を目的とした臨床的検討が報告され<sup>10), 40-41)</sup>、これと前後して雑種成犬を用いた実験的検討<sup>14, 29), 42-44)</sup>が始まった。

一方、ラットは雑種成犬に比して種の均一性とそれに基づく結果の再現性に優れ、モデルが量産できることなどから、ラットを用いた研究で成果をあげることが望まれるが、ラットを用いた肝膵同時切除術に関する実験についてはいまだ少ない。Tenmokuら<sup>12)</sup>は70%

肝切除 + 60% 膵切除ラットモデルを用いて、膵の術後の内外分泌機能が膵単独切除で低下するが、肝膵同時切除では膵単独切除より亢進すると報告し、蔵下<sup>1,3)</sup>は70%肝切除 + 90%膵切除ラットモデルを用いて肝単独切除に比べて肝膵同時切除の膵内分泌機能が低下し肝再生が遅延すると報告した。これらは術後7日までの手術後の病態とその変化を解明した研究である。

本研究では、血糖値は90%膵単独切除より肝切除併施の方が良好にコントロールされており、肝再生率は70%肝切除が行われたモデル間において肝単独切除より膵切除併施モデルで有意に低かった。また膵再生率は膵単独切除より肝切除併施モデルで高い傾向があった。したがって、前述の術後早期の病態と同様の傾向が術後28日まで持続していると思われた。

肝膵同時切除後の病態とともに手術成績の向上に直結した研究もまた急務である。それ

に対して本研究にて初めて作成された80%肝切除+60%膵切除モデルは役立つ可能性がある。すなわち、このモデルの28日生存率が約50%であることを利用して、種々の条件付けによる術後管理の手術成績に及ぼす影響が検討可能である。また、臨床における肝膵同時切除術を構成する標準的膵頭十二指腸切除の膵切除率は40-50%<sup>45)</sup>であり、大量膵切除による膵機能障害よりも肝不全などの肝機能障害が問題となっている<sup>46)</sup>ので、著者の80%肝切除+60%膵切除モデルはこの病態解明に有用と思われた。

近年は肝再生に影響を与える因子として、Hepatocyte growth factor (HGF)<sup>47)</sup>などのサイトカイン<sup>48)</sup>が注目され、手術侵襲の指標とされるインターロイキン-1はHGF mRNAを誘導すると考えられている<sup>49)</sup>。このように肝膵同時切除の手術侵襲と形態的、機能的な肝再生ならびに膵再生とを関連づけて検討できる条件が整ってきた。本研究で基本的特徴が明らかに

された肝膵同時切除モデルを用いてそれらの新しい知見に着目した研究が行われることにより、肝膵同時切除術の手術成績向上に寄与する成果が生まれることが期待できる。

### 結 論

種々の肝切除率と膵切除率を組み合わせたラット肝膵同時切除モデルを作成して、遠隔成績ならびに切除限界を検討し、以下の結論を得た。

1. 70%および80%肝切除と60%および90%膵切除の組み合わせによる4種の肝膵同時切除ラットがモデルとして成立すると考えられた。
2. 切除限界は70%肝切除+90%膵切除であった。また、術後生存成績には膵切除率より肝切除率が影響すると考えられた。
3. 術後早期に死亡例が集中し、この時期を乗り越えると限界を越える肝膵同時切除術においても肝、膵が形態的、機能的に

回復することが示唆された。

4. 80%肝切除+60%膵切除は切除限界を越えるが約50%の28日生存率を得られるので、肝膵同時切除術の安全性を検討するうえで有用なモデルになると考えられた。(19)

#### 謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜りました北海道大学第一外科講座内野純一教授、病理学第二講座藤岡保範助教授に深謝いたします。終始数々の御助言を頂きました北海道大学第一外科助手佐治裕博士、数多くのラットの管理に御協力を頂いた堀込正敏様、組織標本の作成にあたり御指導いただきました病理学第二講座藤井幸子技官、ならびに外科学第一講座、病理学第二講座の皆様にお礼申し上げます。

文 献

- 1) Langer J, Langer B, Taylor B (1985): Carcinoma of the extrahepatic bile ducts: Results of an aggressive surgical approach. *Surgery*, 98: 752-757.
- 2) Boerma EJ (1994): Towards an oncological resection of gall bladder cancer. *Eur J Surg Oncol*, 20: 537-544.
- 3) Washburn WK, Lewis WD, Jenkins RL (1995): Aggressive surgical resection for cholangiocarcinoma. *Arch Surg*, 130: 270-276.
- 4) 霞富士雄, 高木国夫, 小西敏郎, 坂元吾偉 (1976): 胆嚢癌の治療; とくに進展様式からみた治療方針. *日消外会誌*, 9: 170-177.
- 5) 高崎健, 小林誠一郎, 武藤晴臣, 秋本伸, 戸田一寿, 朝戸末男, 福島靖彦, 吉川達也, 今泉俊秀, 佐藤裕一, 高田忠敬, 中村光司, 羽生富士夫, 篠原幹男 (1980): 拡大肝右葉切除兼臍頭十二指腸切除により切除し得た胆嚢癌5例の検討. *胆と臍*,

1: 923-932.

- 6) 水本龍二 (1989): 第18回日本胆道外科研究会 “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” アンケート調査報告.
- 7) 中村光司 (1991): 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.
- 8) 川原田嘉文, 野口 孝, 水本龍二 (1990): 肝膵同時大量切除における基礎的並びに臨床的検討. 日本外科学会雑誌, 91: 1256-1259.
- 9) Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Maeda S, Kondo S, Yasui A, Shionoya S (1991): Hepatopancreatoduodenectomy for Advanced Carcinoma of the Biliary Tract. Hepato-Gastroenterol. , 38: 170-175.
- 10) Kurauchi N, Manabe K, Takahashi M, Kamii N, Kakita A, Uchino J (1992): Management of Hepato-Pancreato-Duodenectomy for Advanced Biliary Cancer. New frontier in hepato-biliary-pancreatic surgery, Bangkok Medical

Publisher, Bangkok, pp. 322-325.

- 11) Tsukada K, Yoshida K, Aono T, Koyama S, Shirai Y, Uchida K, Muto T (1994): Major hepatectomy and pancreatoduodenectomy for advanced carcinoma of the biliary tract. *Br J Surg*, 81:108-110.
- 12) Tenmoku S, Miyata M, Fukumoto T, Ochiai S, Kasahara K, Kashii A, Kanazawa K, Iwamoto Y (1986): Endocrine and exocrine pancreatic functions following partial pancreatectomy + partial hepatectomy. *Acta Chir Scand*, 152:675-679.
- 13) 蔵下 要 (1993): 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. *Ryukyu Med J*, 13:267-277.
- 14) 須崎 真 (1987): 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. *日外室*, 56:46-61.
- 15) Higgins G, Anderson R (1931): Experimental pathology of the liver. I. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal. *Arch Pathol*, 12:186-202.

- 16) Gaub J, Iversen J (1984): Rat liver regeneration after 90% partial hepatectomy. *Hepatology*, 4: 902-904.
- 17) Emond J, Capron-Laudereau M, Meriggi F, Bernuau J, Reynes M, Houssin D (1989): Extent of Hepatectomy in the Rat, Evaluation of Basal Conditions and Effect of Therapy. *Eur Surg Res*, 21: 251-259.
- 18) Richards C, Fitzgerald PJ, Carol B, Rosenstock L, Lipkin L (1964): Segmental Division of the Rat Pancreas for Experimental Procedures. *Lab Invest*, 13: 1303-1321.
- 19) Child CG III, Barr D, Holswade GR, Harrison CS (1953): Liver Regeneration following portcaval transposition in dogs. *Ann Surg*, 138: 600-608.
- 20) Scow RO (1957): "Total" pancreatectomy in the rat: operation, effects, and postsoperative care. *Endocrinology*, 60: 359-367.
- 21) Yasugi H, Mizumoto R, Sakurai H, Honjo I (1976): Changes in carbohydrate metabolism and endocrine function of remnant pancreas after major pancreatic resection. *Am J Surg*, 132: 577.
- 22) Sutton P, Taghizadeh A (1968): Fatal hypoglycaemia in rats

- following total pancreatectomy combined with partial hepataectomy. *Lancet*, 570: 712-714.
- 23) Taghizadeh A, Sutton P (1969): Hormone replacement and the hypoglycaemia of combined total pancreatectomy and partial hepatectomy in the rat. *Br J Exp Pathol*, 50: 605-611.
- 24) Zieve L, Anderson WR, Lindblad S (1985): Course of hepatic regeneration after 80% to 90% resection of normal rat liver. *J Lab Clin Med*, 105: 331-336.
- 25) Wood RAB, Cumming JGR (1984): Subtotal pancreatectomy in the male Wistar rat. *Br J Exp Pathol*, 65: 753-757.
- 26) Cornell R (1981): Hyperinsulinemia and hyperglucagonemia in fasted rats during liver regeneration. *Am J Physiol*, 240: 112-118.
- 27) Shobu R (1988): Changes of plasma insulin glucagon and somatostatin in portal blood and morphological changes of islets of Langerhans after hepatectomy in dogs. *Gastroenterol Jpn*, 23: 442-447.
- 28) Caruana J, Gage A (1980): Increased uptake of insulin and glucagon by the liver as a signal for regeneration. *Surg Gyne Obste*, 150: 390-394.

- 29) 中瀬一郎, 川原田嘉文, 河村勝弘, 三田正明, 須崎真 (1988): 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.
- 30) Pearson KW, Scott D, Torrance B (1977): Effects of partial surgical Pancreatectomy in Rats. *Gastroenterology*, 72: 469-477.
- 31) 向井憲重 (1981): 膵再生に関する実験的研究. 日消外会誌, 14: 133-140.
- 32) 矢野隆嗣 (1985): 膵再生の実験的研究, 犬膵広範切除後残存膵の形態的再生と機能的回復. 日外会誌, 86: 470-481.
- 33) Pap A, Boros L, Hajnal F (1991): Essential Role of Cholecystikinin in Pancreatic Regeneration After 60% Distal Resection in Rats. *Pancreas*, 6: 412-418.
- 34) Parekh D, Townsend CM, Rajaraman S, Ishizuka J, Thompson JC (1991): Pancreatic Regeneration after Parital Pancreatectomy. *Am J Surg*, 161: 84-89.
- 35) Castro-e-Silva OJ, Ceneviva R, Ferreira A, Foss M, De-Lucca F (1987): Liver trophism in dogs made diabetic by

- total pancreatectomy or alloxan administration. *Braz J Med Biol Res*, 20: 269-276.
- 36) Johnston DG, Johnson GA, Alberti KGMM, Millward-Sadler GH, Mitchell J, Wright R (1986): Hepatic regeneration and metabolism after partial hepatectomy in diabetic rats: effects of insulin therapy. *Eur J Clin Invest*, 16: 384-390.
- 37) Price JB, Takeshige K, Max MH, Voorgees ABJ (1972): Glucagon as the portal factor modifying hepatic regeneration. *Surgery*, 72: 74-82.
- 38) Bucher NLR, Swaffield MN (1975): Regulation of hepatic regeneration in rats by synergistic action of insulin and glucagon. *Proc Natl Acad Sci USA*, 72: 1157-1160.
- 39) Starzl TE, Francavilla A, Porter KA, Benichou J, Jones AF (1978): The effect of splanchnic viscera removal upon canine liver regeneration. *Surg gynecol Obstet*, 147: 193-207.
- 40) 高橋昌宏, 真鍋邦彦, 倉内宣明, 数井啓蔵, 上井直樹, 中川隆公, 秦庸壯, 高橋雅俊, 内野純一 (1990): 肝脾同時切除

における術後腹腔内感染症の対策. 腹部  
救急診療の進歩, 10: 629-632.

- 41) 中村 達, 西山雷祐, 横井佳博, 芹沢  
淳, 今野弘之, 馬場正三 (1993): 肝膵同  
時切除術における手術侵襲と肝再生. 日  
臨外医学会誌, 54: 2255-2260.
- 42) 河村勝弘 (1988): 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.
- 43) Sanda M (1989): Studies on glucose metabolism and  
pancreatic endocrine function after simultaneous major resection  
of the liver and pancreas. Nippon Geka Gakkai Zasshi, 90:  
753-766.
- 44) 柿田 章, 真鍋邦彦, 中島保明, 倉内宣  
明, 高橋雅俊 (1990): 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.
- 45) Karesen R, Tronier B, Aune S (1980): Immunoreactive  
Glucagon and Insulin C-Peptide in Man After Resection of the  
Pancreas and Total Pancreatectomy. Am J Surg, 140:

273-276.

- 46) 吉川達也, 羽生富士夫, 中村光司, 今泉俊秀, 三浦修, 中迫利明, 藤田徹, 吾妻司, 小川佳子 (1990): 手術成績および quality of life からみた胆道癌に対する肝臓同時切除の意義. 日本消化器外科学会雑誌, 23: 963-966.
- 47) Nakamura T, Nawa K, Ichihara A (1984): Partial purification and characterization of hepatocyte growth factor from serum of hepatectomized rats. Biochem Biophys Res Commun, 122: 1450-1459.
- 48) Fausto N, Mead J (1989): Protooncogenes and transforming growth factors. Lab Invest, 60: 4-13.
- 49) 原英二, 中村敏一 (1994): HGF による肝臓ならびに腎臓の再生機構. 細胞工学, 13: 22-28.

## 抄録の邦訳

肝膵同時切除術 (H P x) は広範囲に進展した胆道癌に対して唯一の根治的切除の方法となることがある。もっとも侵襲の大きい手術の一つである本手術の術後の病態についてはほとんど知られていない。本研究はラットを用いて H P x の有効な実験モデルを確立して、それぞれの手術の程度と比較しながら H P x のなかでの切除の限界、形態的、生化学的所見を調べるために行われた。雄性ウイスターラットが3段階の肝切除 (H x) (70%, 80%, 90%) と2段階の膵切除 (P x) (60%, 90%) の組み合わせによる6種類の H P x と対照としての肝、膵の単独切除術を受けた。実験動物は生死、体重、血糖値を観察され、28病日に屠殺されて肝と膵の組織と体循環血液を採取された。28病日の直接法による生存率から、6種類の H P x は以下の4つに分類された。すなわち安全な H

$P_x$  (70%  $H_x$  + 60%  $P_x$  で生存率が100%, 70%  $H_x$  + 90%  $P_x$  で88.2%), 危険な  $HP_x$  (80%  $H_x$  + 60%  $P_x$  で52.9%), 致死的な  $HP_x$  (80%  $H_x$  + 90%  $P_x$  で31.3%, 90%  $H_x$  + 60%  $P_x$  で25.0%) そして劣悪な  $HP_x$  (90%  $H_x$  + 90%  $P_x$  で0%) であった。  $HP_x$  を受けたラットで49の死亡例のうち46例が術後3日のうちに発生した。危険な  $HP_x$  と致死的な  $HP_x$  を受けても生存例においては組織学的ならびに生化学的には70%  $H_x$  あるいは60%  $P_x$  と比較して許容範囲であった。結論として, 70%  $H_x$  + 90%  $P_x$  は安全な  $HP_x$  の限界で80%  $H_x$  + 60%  $P_x$  は境界域の  $HP_x$  とみなされる。境界域および致死的な  $HP_x$  を含め  $HP_x$  後の満足できる回復は生存例が得られれば期待できそうである。生死に関わる病態の変化が術後早期に起こるのであろう。

Fig. 1 Schema of the remaining liver and pancreas after operations. The dotted area represents the remaining region.

Fig. 2 Body weight gains of HPxs and controls (70%Hx, 60%Px). Value is expressed as ratio calculated by the following formula: Body weight gain = Body weight at each time / Body weight after operation. The values in all HPxs are significantly lower than that in 70%Hx as control (\*:  $p < 0.05$ ). Compared to the value in 60%Px as another control, that in only 70%Hx+90%Px is significantly lower (#:  $p < 0.05$ ). Among HPxs, that in 70%Hx+90%Px is also significantly lower than that in 70%Hx+60%Px (†:  $p < 0.05$ ).

Fig. 3 Blood sugar levels after operation. Blood sugar level in 70%Hx+90%Px and 80%Hx+90%Px is significantly higher than that in H7 as control (\*:  $p < 0.01$ , #:  $p < 0.05$ ). Those in 70%Hx+90%Px and 80%Hx+90%Px are

significantly lower than that in 90%Px as abnormally high control ( $\dagger$ :  $p < 0.01$ ).

Fig. 4 Histological features of the liver and the pancreas 28 days after operation (Hematoxylin-Eosin stain). a: liver of 70%Hx+90%Px, b: pancreas of 70%Hx+90%Px, c: liver of 90%Hx+60%Px, d: pancreas of 90%Hx+60%Px. Normal structure of the liver and the pancreas without fibrosis, necrosis or atrophy is observed in all survived animals in every kinds of HPxs including the above HPxs.

Fig. 5 Biochemical findings on day 28. a: serum insulin level in aortic blood. There is no significant difference. b: plasma glucagon level in aortic blood. HPxs except 90%Hx+60%Px show glucagon level reduced significantly than 70%Hx (\*:  $p < 0.01$ ), but the level in some HPxs are significantly higher than that in 60%Px (#:  $p < 0.01$ ). c: GPT

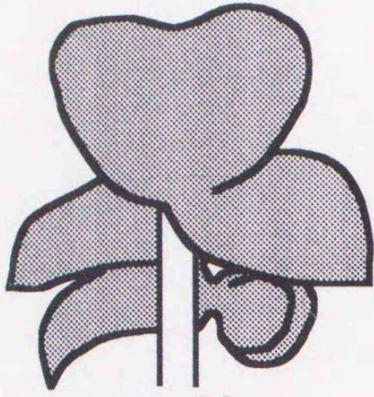
level of 70%Hx+90%Px and 80%Hx+90%Px is significantly higher than that of 70%Hx or 60%Px, and also higher among HPxs ( $\dagger$ :  $P < 0.01$ ).  
d: total bilirubin. All values among HPxs are within normal range.

Table 1. Results are expressed as percent. Std Dev: standard deviation. Min: minimum. Max: maximum.

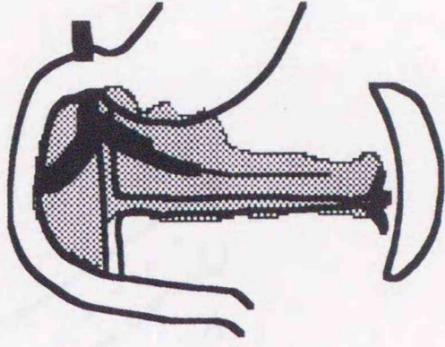
Table 2 a: Results are expressed as number of cases. +Number of death cases by 6 hours after operation. #Technical error means massive bleeding over 1g and anesthetic death. \*Percent is given in parentheses. b: Results are expressed as mean  $\pm$  SEM. Each cell contains blood loss (g) in the upper part and anesthetic time (minutes: seconds) in the lower part. Results are expressed as mean  $\pm$  SEM. Each cell contains blood loss (g) in the upper part and anesthetic time (minutes:seconds) in the lower part.

Table 3. Results are expressed as number of survivors. Survival rates on day 28 are given as percent in parentheses. Survival rate in 70%Hx+60%Px or 70%Hx+90%Px is significantly higher than that in 80%Hx+60%Px, 80%Hx+90%Px or 90%Hx+60%Px (\*:  $p < 0.05$ , #:  $p < 0.01$ ).

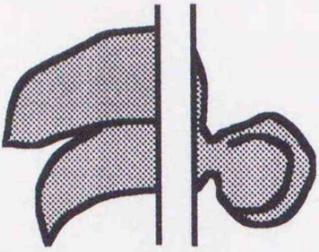
Table 4. Results expressed as mean  $\pm$  SEM are calculated by the following formula: regeneration ratio = [weight (day 28) - weight (day 0; estimated)]/ resected weight. Number of survived rats on day 28 is given in parentheses. a: Liver regeneration ratio of 70%Hx is significantly higher than those of 70%Hx+60%Px and 70%Hx+90%Px (\*:  $p < 0.01$ ), and that of 80%Hx is significantly higher than that of 80%Hx+90%Px (:#: $p < 0.05$ ). b: There is no significant difference between Px alone and HPxs.



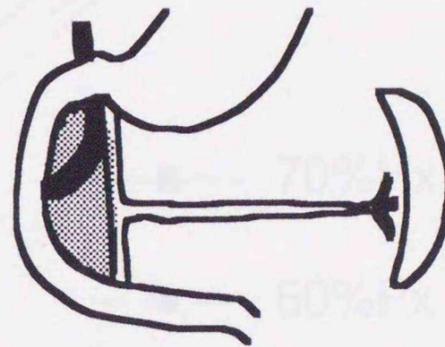
no Hx



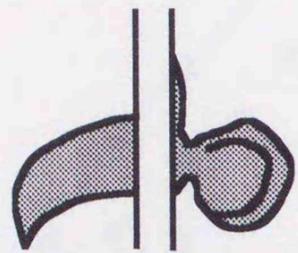
no Px



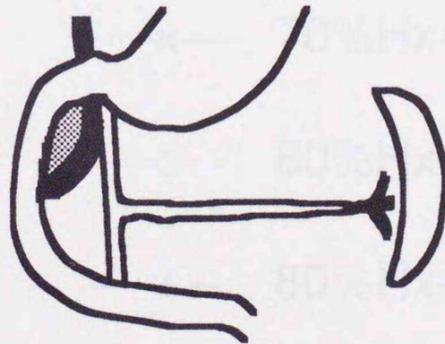
after 70% Hx



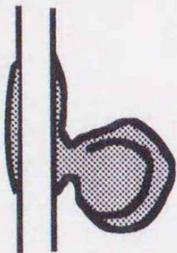
after 60% Px



after 80% Hx



after 90% Px



after 90% Hx



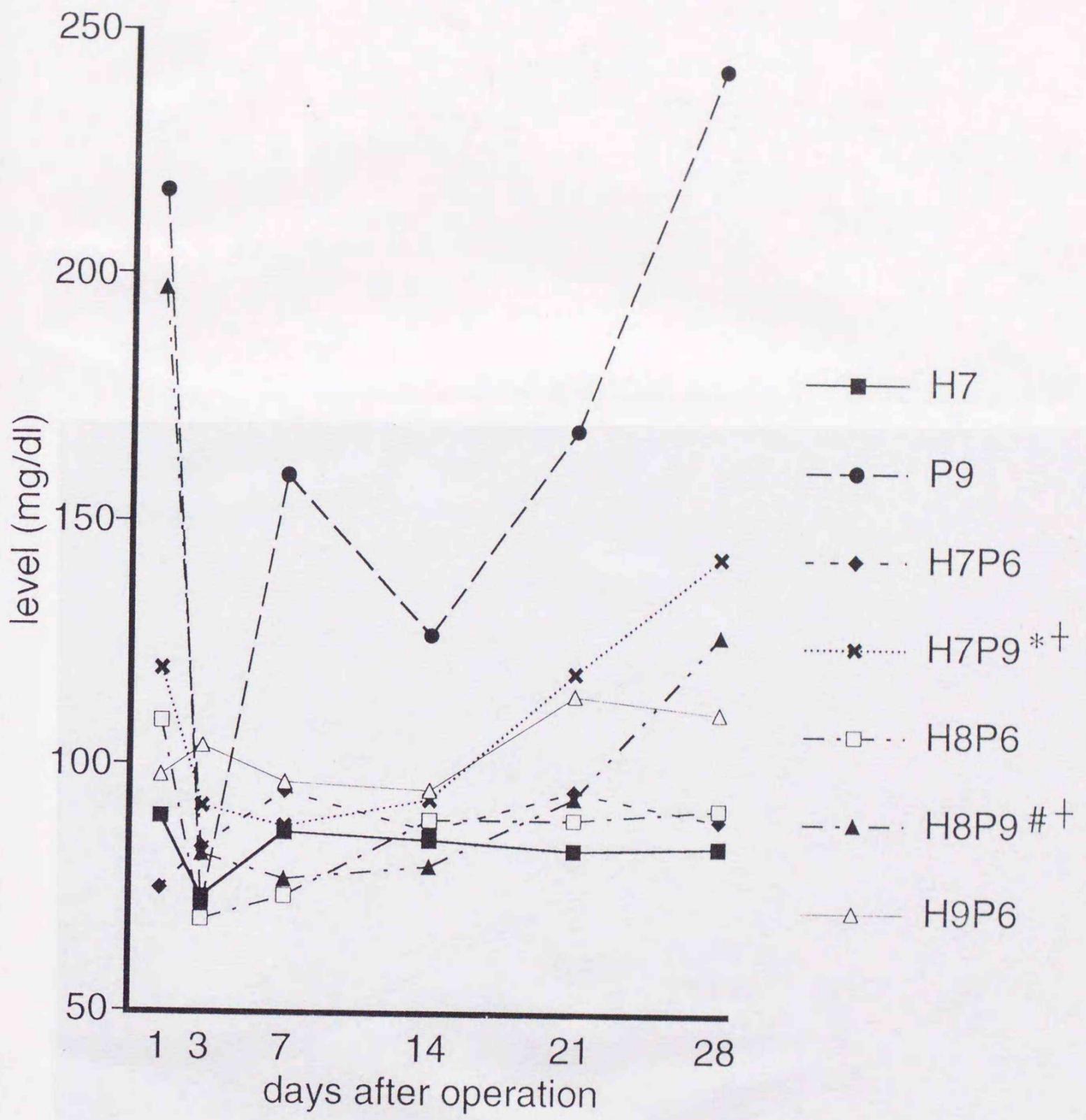




Fig. 4a 倉内室明

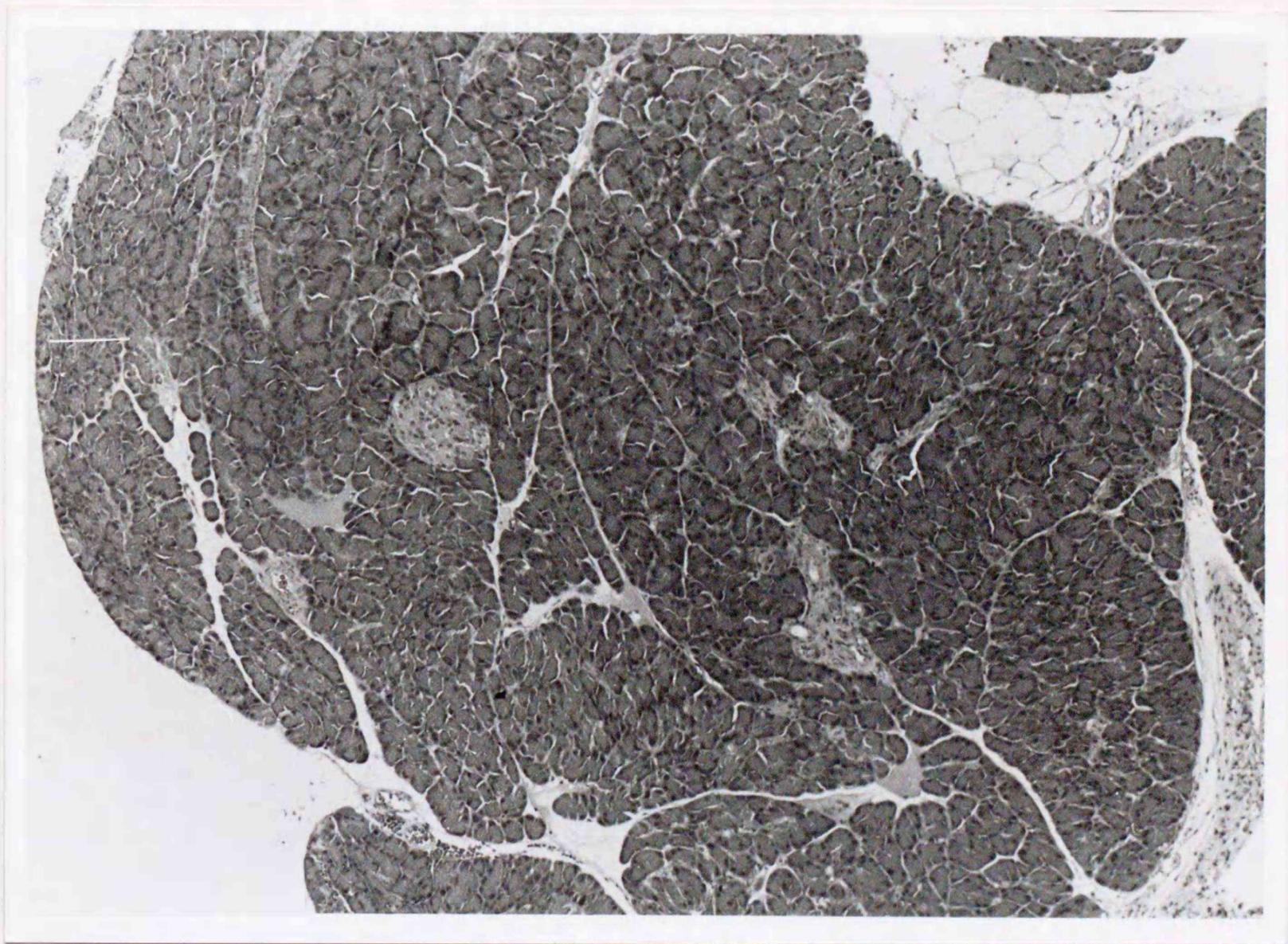


Fig 4b 倉内室明

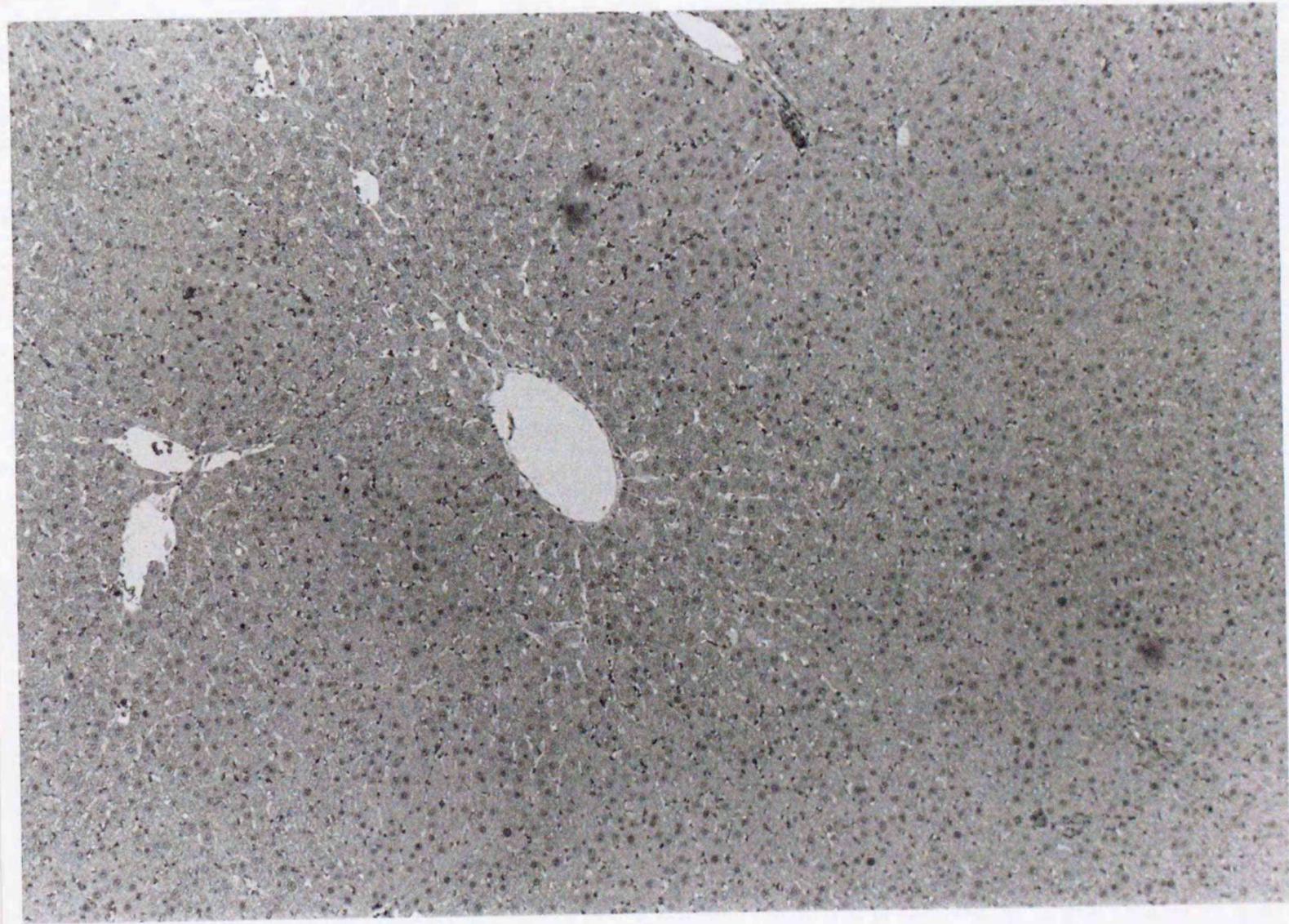


Fig 4 c 倉内宣明

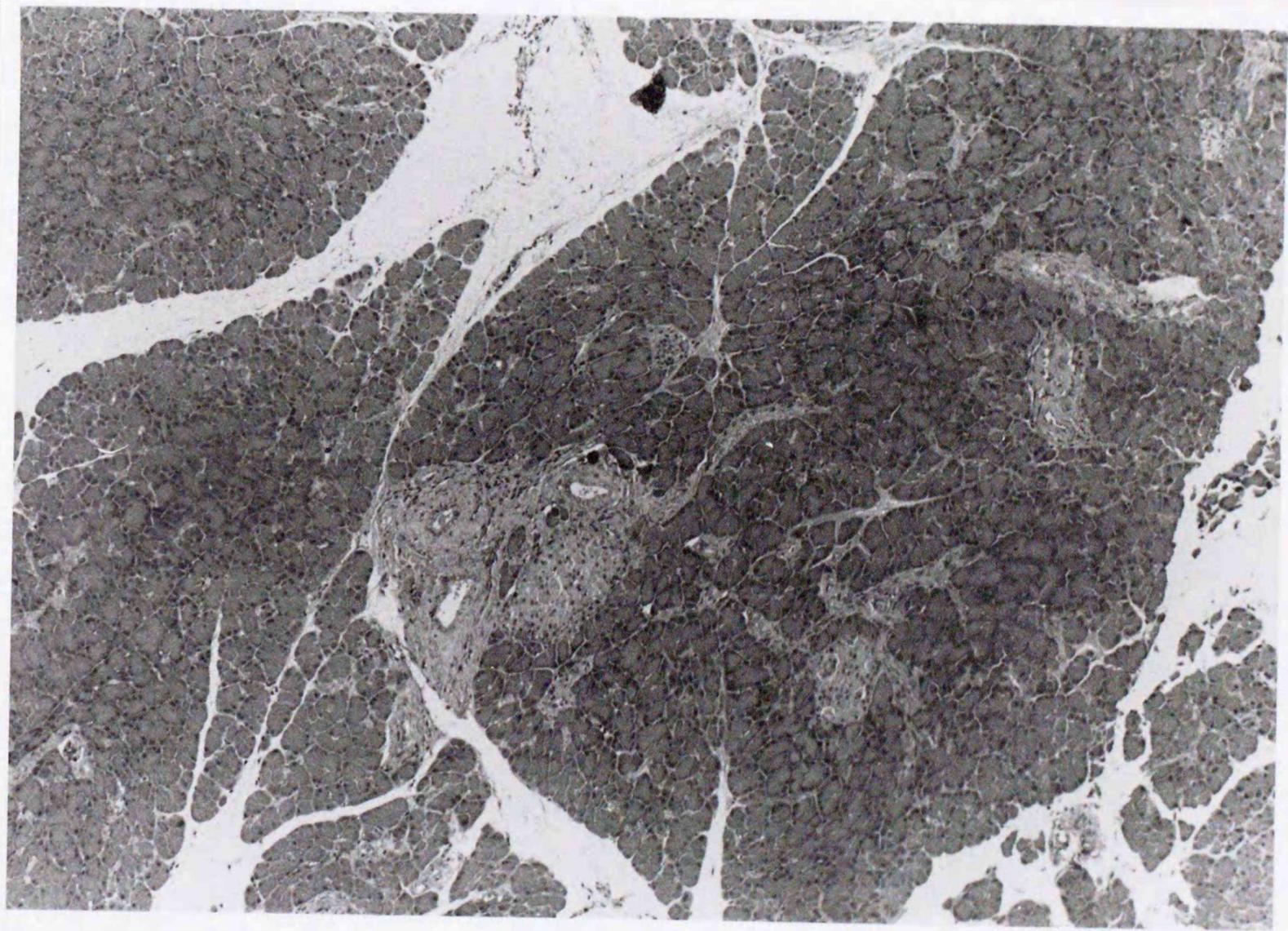


Fig 4d 管内室明

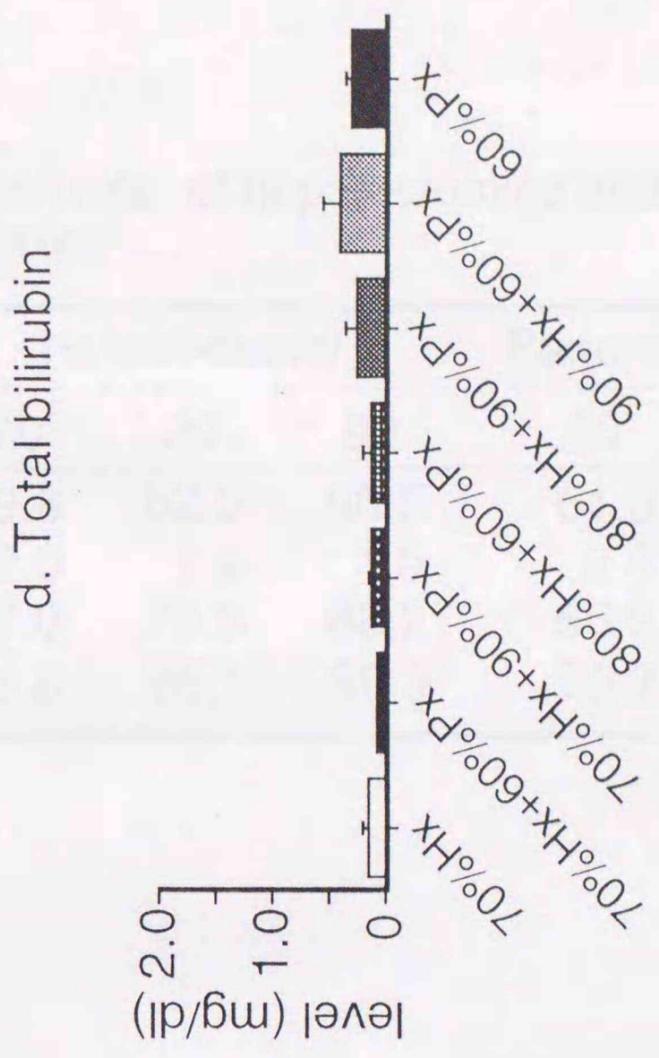
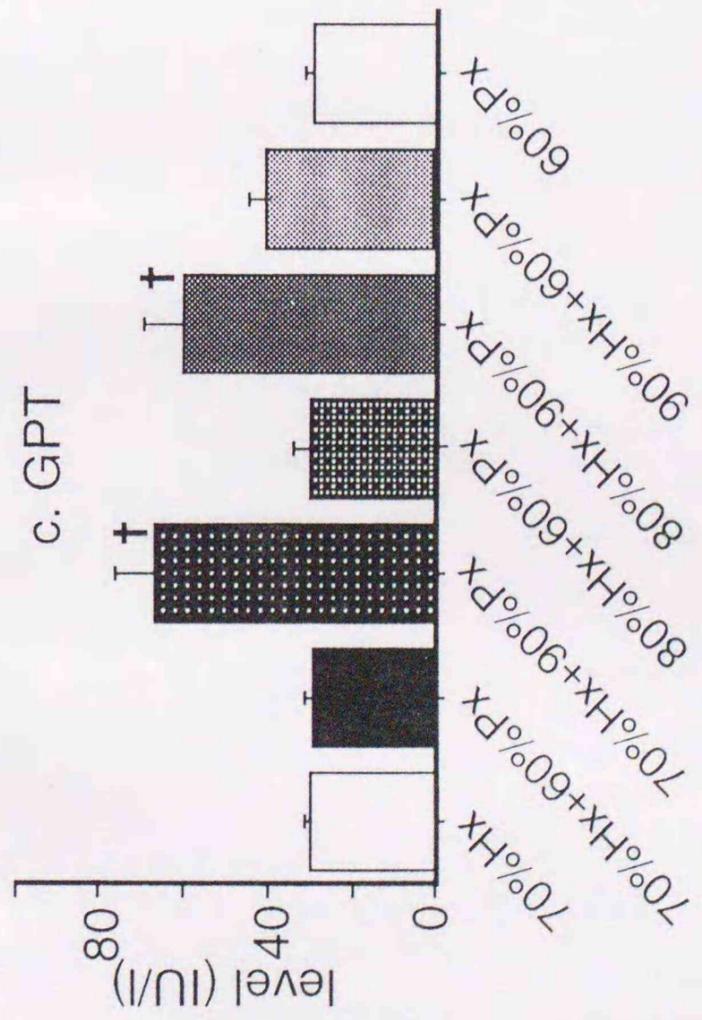
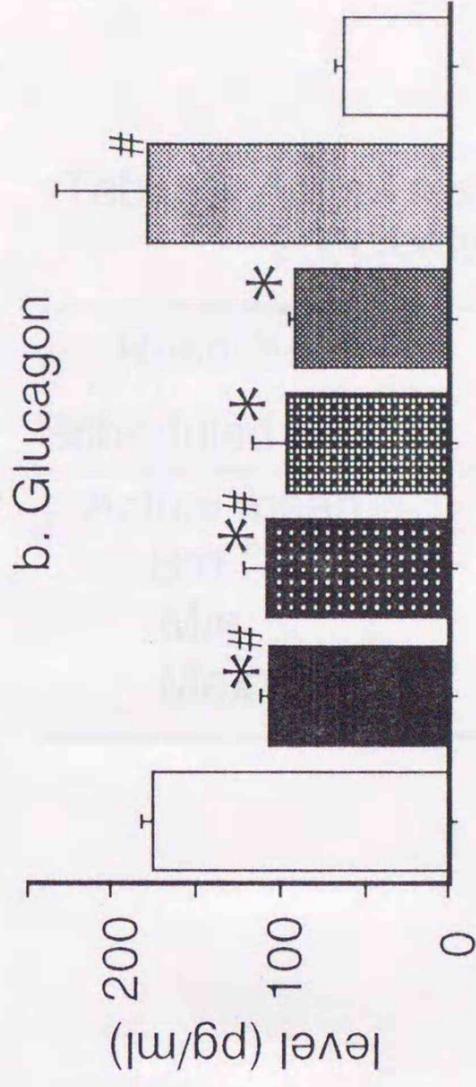
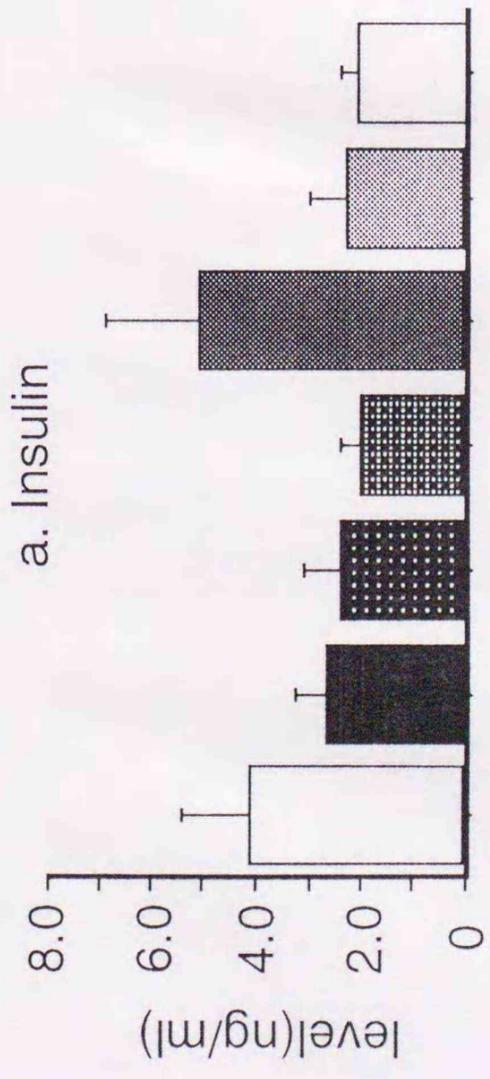


Table 1. Actual resection rate of hepatectomies and pancreatectomies

Resection	Hepatectomy			Pancreatectomy	
	70	80	90	60	90
Scheduled percent	70	80	90	60	90
Actual mean	69.6	82.8	90.5	61.8	90.1
Std Dev	2.0	1.4	1.0	2.9	1.7
Min	67.0	79.0	88.2	56.9	85.9
Max	73.6	85.1	92.3	70.2	93.2

Table 2a. Percentage of complete operation

operation	total	operative <sup>†</sup> death	technical <sup>#</sup> error	complete op.*
70%Hx+60%Px	16	0	0	16 (100)
70%Hx+90%Px	19	0	2	17 (89.5)
80%Hx+60%Px	20	1	2	17 (85.0)
80%Hx+90%Px	20	2	2	16 (80.0)
90%Hx+60%Px	24	6	2	16 (66.7)
90%Hx+90%Px	31	13	2	16 (51.6)

Table 2b. Blood loss and anesthetic time during operation

Combination	no Hx	70%Hx	80%Hx	90%Hx
no Px		0.03 ± 0.02	0.21 ± 0.05	0.27 ± 0.05
		7:12 ± 0:14	9:07 ± 0:28	8:38 ± 0:28
60%Px	0.06 ± 0.02	0.06 ± 0.02	0.25 ± 0.11	0.50 ± 0.09
	7:41 ± 0:29	8:09 ± 0:14	9:50 ± 0:14	9:50 ± 0:29
90%Px	0.09 ± 0.03	0.06 ± 0.02	0.46 ± 0.08	0.62 ± 0.04
	12:14 ± 0:43	13:26 ± 0:29	15:07 ± 0:43	20:36 ± 0:58

Table 3. Survivors in the postoperative course until day 28

operation	postoperative days								
	0	1	2	3	5	7	14	21	28
70%Hx+60%Px	16	16	16	16	16	16	16	16	16(100)
70%Hx+90%Px	17	17	17	16	16	16	16	16	15(88.2)
80%Hx+60%Px	17	15	12	9	9	9	9	9	9 (52.9) *
80%Hx+90%Px	16	13	6	5	5	5	5	5	5 (31.3) #
90%Hx+60%Px	16	8	7	6	5	4	4	4	4 (25) #
90%Hx+90%Px	16	1	1	0	0	0	0	0	0 (0)
70%Hx	16	16	16	16	16	16	16	16	16(100)
80%Hx	16	16	15	15	15	15	15	15	15(93.8)
90%Hx	17	12	7	6	6	6	6	6	6 (35.3)
60%Px	17	17	17	17	17	17	17	17	17(100)
90%Px	16	16	15	12	11	11	9	8	8 (50)

Table 4a. Liver regeneration ratio

combination	no Px	60%Px	90%Px
70%Hx	1.59±0.05(16)	1.39±0.06(16)*	1.29±0.06(15)*
80%Hx	1.52±0.07(15)	1.41±0.09 (9)	1.38±0.02 (5)#
90%Hx	1.47±0.09 (6)	1.43±0.25 (4)	

Table 4b. Pancreas regeneration ratio

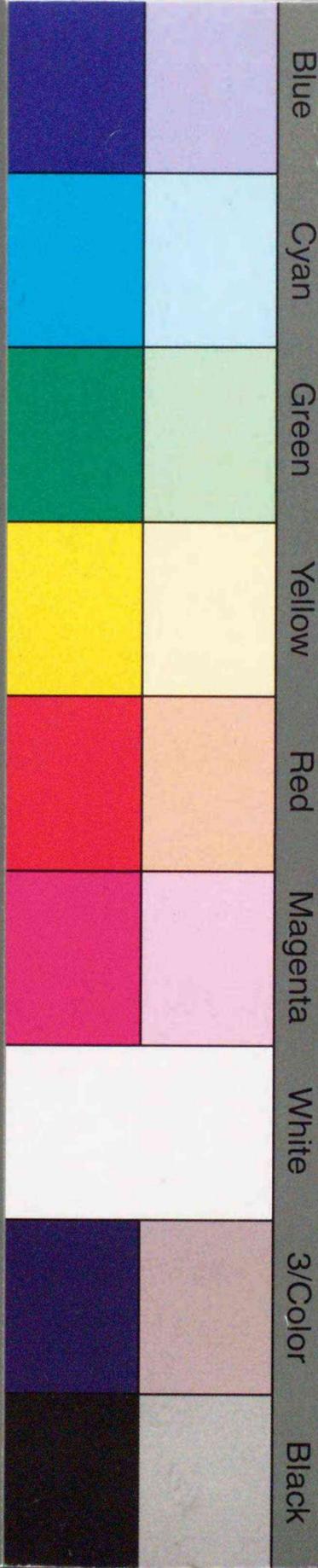
combination	noHx	70%Hx	80%Hx	90%Hx
60%Px	0.66±0.10(14)	0.76±0.08(12)	0.77±0.06 (9)	0.93±0.12 (4)
90%Px	0.22±0.03 (8)	0.32±0.04(14)	0.29±0.03 (5)	



Inches 1 2 3 4 5 6 7 8  
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



# 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

