

神大処方の Pringle 法併用肝部分切除後の肝再生に及ぼす効果の実験的検討

宇佐美 真,^{a)} 段 雲西,^{a)} 白岩 浩,^{a)} 植田 智樹,^{a)} 荻野 充利,^{a)} 安田 一朗,^{a)}
古池 幸司,^{a)} 笠原 宏,^{a)} 斎藤 洋一,^{a)} 西松 信一,^{b)} 大柳 治正^{b)}

^{a)}神戸大学第一外科, ^{b)}近畿大学第二外科

Effect of KOBE-TO on hepatic regeneration after 67% partial
hepatectomy with Pringle's maneuver

Makoto USAMI,^{a)} Duan YUN XI,^{a)} Hiroshi SHIROIWA,^{a)} Tomoki UEDA,^{a)}
Mitsutoshi OGINO,^{a)} Ichiro YASUDA,^{a)} Kouji FURUCHI,^{a)} Hiroshi KASAHARA,^{a)}
Yoichi SAITOH,^{a)} Shin-ich NISHIMATSU,^{b)} Harumasa OHYANAGI^{b)}

^{a)}First Department of Surgery, Kobe University School of Medicine

^{b)}Second Department of Surgery, Kinki University School of Medicine

(Received November 11, 1991. Accepted July 22, 1992.)

Abstract

Regeneration of the liver was evaluated experimentally following 67 % partial hepatectomy with or without Pringle's maneuver using normal rats. Pringle's maneuver increased mortality, weight loss, serum levels of GOT and of total bile acids, and decreased hepatic regeneration ratio showing liver injury with suppressed liver regeneration.

Rats were treated with KOBE-TO before and after operation, the extract of a mixture of 7 herbs, Chinese medicine developed for organ congestion and intrahepatic cholestasis. KOBE-TO is effective to decrease liver injury and increase hepatic regeneration after partial hepatectomy with Pringle's maneuver.

Key words Hepatic regeneration, hepatic ischemia, partial hepatectomy, Kobe-to, labelling index.

Abbreviations BrdU, bromodeoxyuridine ; LI, labelling index.

緒 言

原発性肝癌の増加, 転移性肝癌に対する肝切除症例の増加と共に, 肝切除手術中の出血量のコントロールのための肝門部全血行遮断 Pringle 法¹⁾の使用の是非と, それに対する対策の検討は重要な臨床的意義を持ってきている。すなわち, 肝切除術後の肝不全の一因となる術中の障害因子としては, 術中出血や, 手術操作に起因する肝血流の低下が重要と考えられている²⁾。特に肝硬変合併肝癌に対する肝切除時には術中の肝灌流障害あるいは reperfusion injury が術後の肝不全を引き起こすといわれている³⁾。一

方, 肝硬変でも Pringle 法は出血量を減らす点で有用であるという報告⁴⁾があり, 臨床例での retrospective な報告は controversial であるが, 肝切除術中の Pringle 法の併用と術後の肝再生との関連を定量的に検討した報告は少ない^{5, 6)}。

今回はラットを用いて, 肝部分切除を行う際に Pringle 法による全肝虚血及び虚血再灌流を繰り返す実験モデルを作製し, その後の肝再生を検討し, 更にその病態に対して, 新たに神大処方として開発した漢方生薬の投与を行い, 肝障害の改善と肝再生の促進効果を検討したので報告する。

*〒650 神戸市中央区楠町7-5-2
7-5-2 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650, Japan

材料と方法

(1) 使用薬物及び動物：神大処方は、丹参 *Salviae Miltiorrhizae Radix* (中国四川省産) 15 g, 人參 *Ginseng Radix* (日本長野県産) 10 g, 枸杞子 *Lycii Fructus* (中国河北省産) 10 g, 山梔子 *Gardeniae Fructus* (中国湖南省産) 10 g, 茵陳蒿 *Artemisiae Capillaris Spica* (日本四国産) 15 g, 甘草 *Glycyrrhizae Radix* (中国内モンゴル産) 5 g, 大黃 *Rheir Rhizoma* (中国甘粛省産) 5 g の混合生薬を 95°C で煎出し 1 ml/g とし、4°C に保存し用いた。また薬物投与の placebo として蒸留水を用いた。投与量は、蒸留水 5 ml/kg, 神大処方 5 g/5 ml/kg とし、術前 3 日前から犠死 H まで 1 日 1 回早朝に胃ゾンデを用いて投与した。なお、神大処方の煎剤 70 g/日 をヒトの標準投与量として、ラットではその約 4 倍量として設定した。

動物は、週齢 8-9 週、体重 210-270 g の Wistar 系雄性ラット (静岡動物協会) を用い、固形飼料と水を自由摂取させ、実験に供した。

(2) 肝部分切除および全肝虚血操作：エーテル麻酔下に開腹し、肝動脈、門脈、総胆管を一括して肝十二指腸間膜に Bulldog 鉗子をかけ虚血操作を行った。次いで Higgins & Anderson の方法⁷⁾ に準じて約 67% の肝部分切除を行った。15 分後に Bulldog 鉗子はずし、その後 15 分間再灌流を行い、再び同様にして 15 分間の虚血操作を繰り返した後に、Bulldog 鉗子はずし閉腹した。全く虚血操作を行わずに同様の肝部分切除を行った群をコントロールとした。術後 1 日目、7 日目にアイオナル麻酔下に犠死せしめ以下の測定を行った。

なお、実験群は、薬物投与と肝虚血操作の併用により、蒸留水を投与し肝部分切除のみ行った蒸留水投与肝切群 (以下、肝切群ないし HJ 群)、神大処方の投与を行い肝部分切除を行った神大処分投与肝切群 (以下、肝切神大処方群ないし HK 群)、神大処方の投与を行い肝部分切除と肝虚血操作を行った神大処方投与虚血併用肝切群 (以下、虚血神大処方群ないし PK 群)、蒸留水を投与し肝部分切除と肝虚血操作を行った蒸留水投与虚血併用肝切群 (以下、虚血群ないし PJ 群) の 4 群とした。各群各ポイントには 5-6 匹のラットを用いた。

(3) 測定項目：肝切群時に体重、切除肝重量を測定し、また犠死の 1 時間前に 20 mg/kg の Bromodeoxyuridine (以下 BrdU, Sigma) を腹腔内に投与した。開腹し下大静脈から普通採血した後、肝

臓を摘出し残存肝重量を測定した。

肝臓は 70% エタノール固定後パラフィン包埋し、3 μ m の切片を作製した。脱パラフィン後、DNA を単鎖にすべく 2N HCl で処理し、0.1% $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ にて中和させ、一次抗体として抗 BrdU モノクローナル抗体 (Becton Dickinson) を用い、酵素抗体法により S 期細胞の核を DAB 染色し、背景をヘマトキシリンで染色した後、光学顕微鏡にて観察、写真撮影し、S 期細胞の肝細胞に対する割合を計算し labelling index (以下 LI) を算出した⁸⁾。また連続切片をヘマトキシリン・エオシン (HE) にて染色した。

血清は -20°C に凍結保存し、東芝 TBA80S マルチアナライザーにて、総蛋白、アルブミン、グロブリン、ビリルビン、GOT、総胆汁酸濃度の測定を行った。

結果は mean $\pm$ S.D. で表し、統計学的検定は平均値の差は t 検定を、出現率の差は χ^2 検定を用いた。

また体重減少率、再生肝重量比は、次のように算出した。

体重減少率 (%) = (肝切除時体重 - 犠死時体重) $\times$ 100 / 肝切除時体重

再生肝重量比率 (%) = 再生肝重量 $\times$ 100 / 切除肝重量 (湿重量)

肝含水比 = 湿肝重量 / 乾燥肝重量

結 果

各群の死亡率は、肝切群および肝切神大処方群で 0/22 (0%) であるのに対して、虚血肝切操作を加えると虚血群で 6/17 (35.3%) と肝切群に比して有意の増加を認めた ($p < 0.05$, χ^2 検定)。しかし、虚血神大処方群では有意差は無いものの、3/14 (24.4%) と死亡率は低かった。

体重減少率は、1 日目には虚血併用群で大きく ($p < 0.01$)、7 日目では虚血群のみが他の 3 群に対して低下が著しく ($p < 0.01$)、神大処方は虚血に伴う体重減少を軽減した (Fig. 1)。

再生肝重量率は、肝切群では 1 日目に 59.6 $\pm$ 2.8 % であるのに対して、虚血群では 48.7 $\pm$ 2.2% と低下しており、($p < 0.01$)、それに対して虚血神大処方群では 58.5 $\pm$ 4.8% と有意に高かった ($p < 0.05$, Fig. 2)。しかし、7 日目には肝切群で 106.1 $\pm$ 12.1 % であるのに対して虚血群では 132.7 $\pm$ 12.1% と高く、それに対して虚血神大処方群で 103.7 $\pm$ 5.7% と逆に再生肝重量比率をむしろ低下させ、肝切群に近づけた。

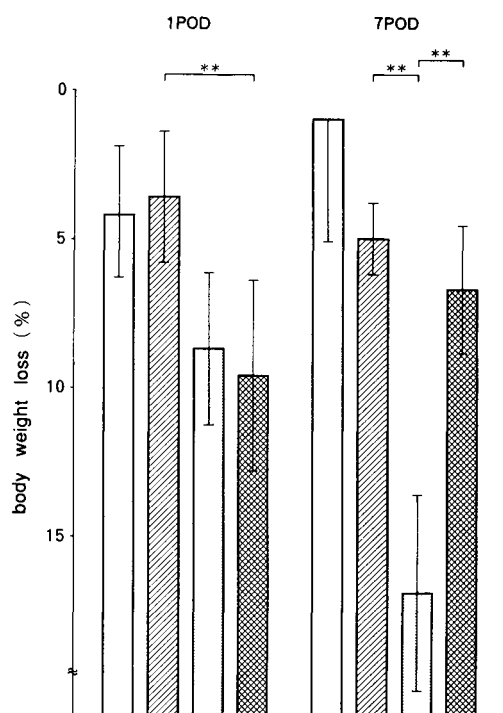


Fig. 1 Percent loss of body weight after 67% partial hepatectomy in ischemic liver. decreased ratio of body weight (BW)=(BW at hepatectomy-BW at sacrifice) $\times$ 100/BW at hepatectomy (%), mean $\pm$ S.D., $n=5\sim6$, **: $p<0.01$, experimental groups; partial hepatectomy treated with distilled water (□) and KOBE-TO (▨), partial hepatectomy with Pringle's maneuver treated with distilled water (▤) and KOBE-TO (▩).

肝含水比は、前値が 3.23 ± 0.08 で、肝切群で1日目 3.31 ± 0.01 と上昇し、7日目 3.35 ± 0.06 と変化が少なかったのに対して、虚血群では1日目 3.63 ± 0.27 、7日目 3.76 ± 0.13 と7日目に更に増加し、肝臓の浮腫、鬱血の存在を示唆した。虚血神大処方群では1日目 3.34 ± 0.14 、7日目 3.51 ± 0.05 と肝含水比は肝切群に近く低値であった (Fig. 3)。

肝部分切除後1日目のLIをみると肝切群では $17.9\pm8.5\%$ であるのに対して、虚血群では $4.8\pm1.0\%$ と著しく低下しており、それに対して肝切神大処方群では 24.6 ± 11.4 、虚血神大処方群では $26.9\pm8.1\%$ と増加し、虚血併用肝切除では $p<0.01$ の統計学的に有意な差をもってLIは増加し、虚血神大処方群では肝切群と差を認めなかった (Fig. 4)。

血液生化学検査結果はFig. 5, 6および表に示した。GOT値の変動を見ると、1日目のGOT値は

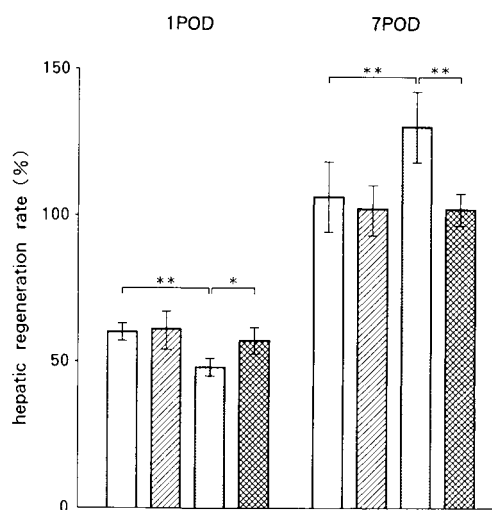


Fig. 2 Ratio of hepatic regeneration after 67% partial hepatectomy in ischemic liver. ratio of hepatic regeneration=weight of remnant liver $\times$ 100/weight of resected liver (%), mean $\pm$ S.D., $n=5\sim6$, *: $p<0.05$, **: $p<0.01$, experimental groups; partial hepatectomy treated with distilled water (□) and KOBE-TO (▨), partial hepatectomy with Pringle's maneuver treated with distilled water (▤) and KOBE-TO (▩).

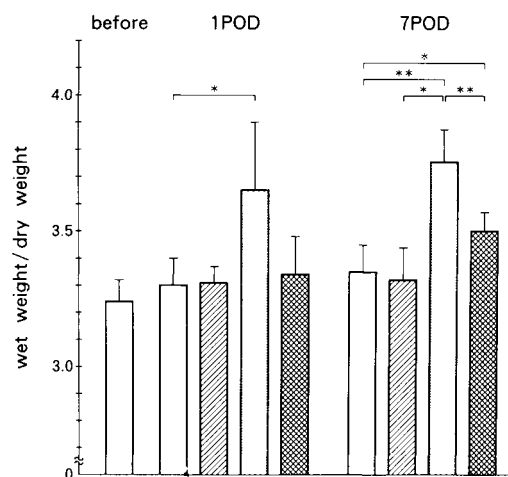


Fig. 3 Water content in liver tissue after 67% partial hepatectomy in ischemic liver. mean $\pm$ S.D., $n=5\sim6$, *: $p<0.05$, **: $p<0.01$, experimental groups; partial hepatectomy treated with distilled water (□) and KOBE-TO (▨), partial hepatectomy with Pringle's maneuver treated with distilled water (▤) and KOBE-TO (▩).

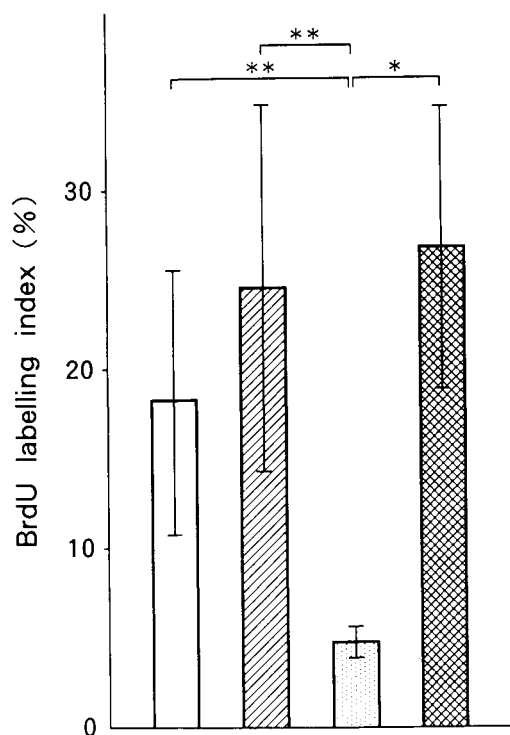


Fig. 4 Labelling indices in regenerating liver 24 hours after 67% partial hepatectomy in ischemic liver. mean $\pm$ S.D., $n=5\sim6$, *, $p<0.05$, **, $p<0.01$, experimental groups; partial hepatectomy treated with distilled water ($\square$) and KOBE-TO (diagonal lines), partial hepatectomy with Pringle's maneuver treated with distilled water (dotted) and KOBE-TO (cross-hatched).

肝切群 564 ± 188 KU に比して虚血群では 862 ± 157 KU と上昇したが ($p<0.01$), 7 日目になるといずれの群でも著しく低下し, しかも, 虚血神大処方群では 84 ± 2 KU と, 虚血群 187 ± 57 KU に比して有意に低値で ($p<0.01$) 肝切群 105 ± 49 KU との間に差を認めなかった (Fig. 5)。血中総胆汁酸値の変動は, 1 日目には, 何れの群でも高値となり, しかも SD が大きいために統計学的に有意の差を認めないが, 虚血群 197 ± 111 $\mu\text{mol/l}$, 虚血神大処方群 110 ± 57 $\mu\text{mol/l}$, 肝切群 51 ± 29 $\mu\text{mol/l}$ の順に低かった (Fig. 6)。7 日目には, 何れの群でも低下したが, 虚血群 77 ± 57 $\mu\text{mol/l}$ に比して虚血神大処方群 20 ± 13 $\mu\text{mol/l}$ では有意に低下し ($p<0.05$), 肝切群 8 ± 2 $\mu\text{mol/l}$ との間には差を認めなかった。総蛋白値は 1 日目から 7 日目へと増加し, 各群間では 1 日目の虚血群では肝切群より低下していた。アルブ

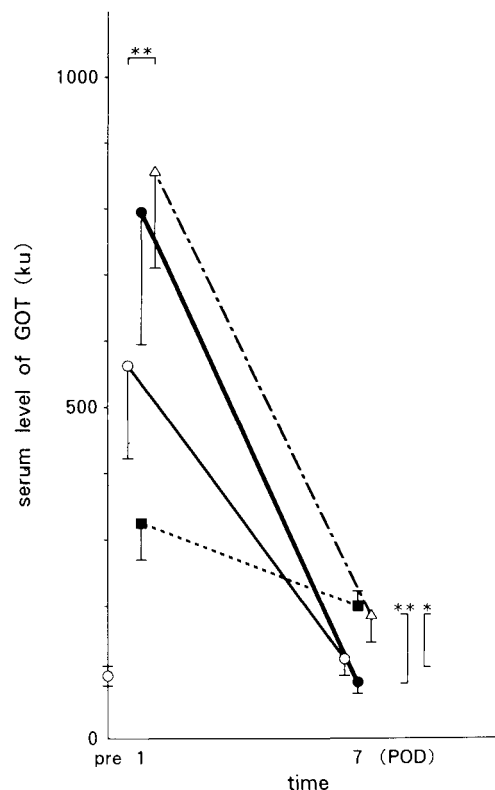


Fig. 5 Changes of serum GOT levels after 67% partial hepatectomy in ischemic liver. mean $\pm$ S.D., $n=5\sim6$, *, $p<0.05$, **, $p<0.01$, experimental groups; partial hepatectomy treated with distilled water ($\circ-\circ$) and KOBE-TO ($\blacksquare-\blacksquare$), partial hepatectomy with Pringle's maneuver treated with distilled water ($\triangle-\triangle$) and KOBE-TO ($\bullet-\bullet$).

ミン値もほぼ同様に推移した。グロブリン値は, 1 日目はすべての虚血併用群では肝切群より低下していたが, 7 日目には虚血神大処方群で $p<0.01$ と有意の差をもって虚血群より高くなった。総ビリルビン値は虚血併用群で肝切群より有意に上昇したが, わずかの変化であった。

各群の術後 7 日目の残存肝の HE 標本では何れの群でも軽度の中心静脈周囲のうっ血を認めた。虚血群では sinusoid の開大, 炎症細胞浸潤, G-C bridging が見られ, 虚血神大処方群, 肝切除群の順でその変化は軽度であった (Fig. 7)。

考 察

肝切除術前後の病態の解明とその対策は未だ不十分であり, しかも肝硬変や閉塞性黄疸などの肝障害

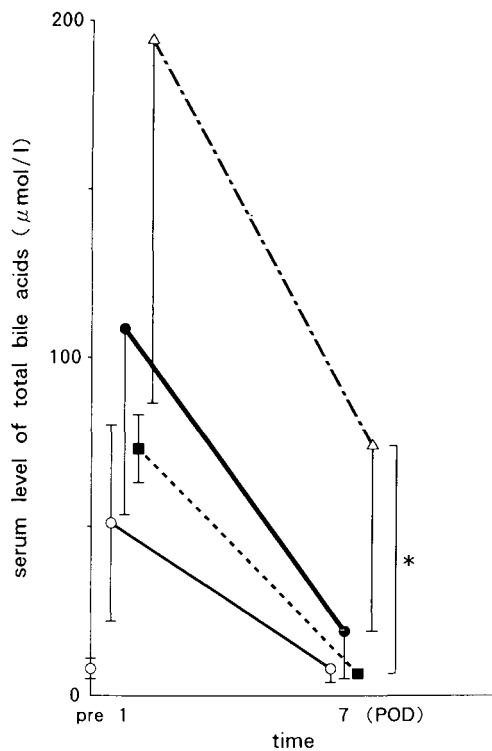


Fig. 6 Changes of serum total bile acids levels after 67% partial hepatectomy in ischemic liver. mean $\pm$ S.D., $n=5 \sim 6$, *; $p < 0.05$, experimental groups; partial hepatectomy treated with distilled water (○-○) and KOBE-TO (■-■), partial hepatectomy with Pringle's maneuver treated with distilled water (△-△) and KOBE-TO (●-●).

Table I Effect of KOBE-TO on biochemical test after 67% partial hepatectomy in ischemic liver.

		1 p.o.d.	7 p.o.d.
Total protein (g/dl)	HJ	5.16 $\pm$ 0.26	5.56 $\pm$ 0.09
	HK	5.33 $\pm$ 0.25	5.50 $\pm$ 0.26
	PJ	4.35 $\pm$ 0.21	5.20 $\pm$ 0.42
	PK	4.48 $\pm$ 0.20	5.54 $\pm$ 0.28
Albumin (g/dl)	HJ	3.14 $\pm$ 0.11	2.84 $\pm$ 0.17
	HK	3.25 $\pm$ 0.13	2.87 $\pm$ 0.06
	PJ	3.05 $\pm$ 0.13	3.41 $\pm$ 0.32
	PK	3.12 $\pm$ 0.11	3.34 $\pm$ 0.09
Globulin (g/dl)	HJ	2.02 $\pm$ 0.08	2.72 $\pm$ 0.13
	HK	2.08 $\pm$ 0.17	2.63 $\pm$ 0.21
	PJ	1.30 $\pm$ 0.08	1.78 $\pm$ 0.15
	PK	1.36 $\pm$ 0.11	2.20 $\pm$ 0.23
Total bilirubin (mg/dl)	HJ	0.22 $\pm$ 0.04	0.22 $\pm$ 0.04
	HK	0.23 $\pm$ 0.05	0.30 $\pm$ 0.17
	PJ	0.56 $\pm$ 0.06	0.53 $\pm$ 0.19
	PK	0.47 $\pm$ 0.12	0.55 $\pm$ 0.15

Experimental groups;

HJ, HK : partial hepatectomy treated with distilled water(HJ) and KOBE-TO(HK)

PJ, PK : partial hepatectomy with Pringle's maneuver treated with distilled water(PJ) and KOBE-TO(PK)

mean $\pm$ S.D.
 $n=3 \sim 6$

* ; $p < 0.05$, ** ; $p < 0.01$

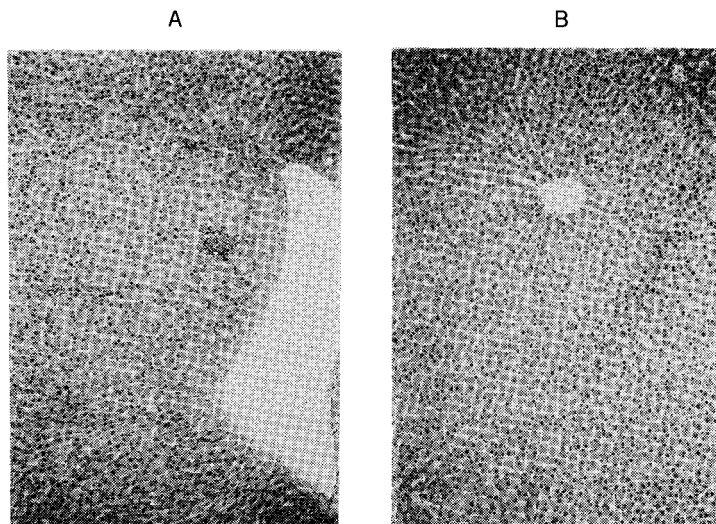


Fig. 7 Histological findings of regenerating liver 7 days after partial hepatectomy in ischemic liver.

experimental groups; A, B: partial hepatectomy with Pringle's maneuver treated with distilled water(A) and KOBE-TO (B).

を合併する例も多く、肝切除後に肝不全に陥ることは稀でない。それに対する対応策は、肝切除手術中の出血量のコントロールと術中操作に起因する肝血流低下の防止であり、また術後の肝再生の促進であると考えられる。しかも、術後の輸血後肝炎の発生率が26.6%と高いことより、可及的に輸血量を減らすことが望ましい⁹⁾。

実際に、無血手術野を得る一法として、用指或は血管鉗子を用いて肝十二指腸間膜を圧迫止血するPringle法¹⁾が古くから行われているが、肝切除時に本法を併用することの是非や、虚血時間や繰り返しが肝機能、肝再生に及ぼす効果の詳細に関しては、未だ明らかにされていない。その上、全肝虚血操作は、単に出血量をコントロールする方法の検討に留まらず、むしろ術中の肝血流低下およびportal poolingという肝障害の定量的なモデルとして有用と考えられる。そこで、今回は、Higgins & Andersonの肝切除モデル⁷⁾を用いて、Pringle法を併用し、特に肝再生に及ぼす効果の検討を行った。更に、その対策として当教室で開発した漢方処方である神大処方を用いて、それらの病態の治療を検討した。

手術操作としては、第一回目の虚血時に肝部分切除を行い、再灌流後に再び虚血操作を繰り返し、再再灌流後閉腹した。これは、術中に肝の切離を開始すると同時にPringle操作を行い、再灌流時には切離中の肝断端を元のように合わせ圧迫止血しながら阻血を解除する操作を繰り返すというPringle法併用時の一般的な手術操作に準じて、実験系を設定した。虚血再灌流後に肝切除を行う実験系も報告されているが^{5,6)}、再灌流後の時間経過により肝の状態が異なると予想されるし、実際の術中操作との近似性から我々の方法が適切と考えられる。

虚血と再灌流を肝切除時に併用し placebo として蒸留水の投与を行った虚血群では、死亡率は35.3%と、肝切群の0%に対して高く、また生存例での7日目の体重減少も著しく、全肝虚血再灌流は肝切除後のラットに対する強い侵襲となることを示している。血液生化学上は、1日目より肝細胞障害の指標であるGOT、総胆汁酸値は上昇し^{10,11)}、総蛋白、アルブミン、グロブリン値の何れも低下し、7日目になると改善するものの未だ肝切群と有意の差を示し、その機序として、肝細胞膜障害、胆汁酸処理能、肝蛋白合成能の低下などの肝障害が生じそれが術後1週間目まで持続することが明らかとなった^{12,13)}。

その病態としては、単に肝臓の虚血だけでなく、再灌流後に reperfusion injury が生じること、さら

には鬱滞した門脈血が肝臓に流入し、それらによる肝障害が全身に及ぼす影響が考えられる。*in vivo* の³¹P-NMR スペクトロスコピーを用いて肝組織のエネルギー状態を検討した結果では、肝門部片葉虚血の15分虚血15分再灌流の2回繰り返し後も、肝組織の β ATP のレベルは前値の70%に維持されており¹⁴⁾、肝臓の虚血のみでportal poolingを生じなければ、肝組織に及ぼすエネルギー状態の変化は軽度と考えられる。しかし、同様の実験系を全肝虚血再灌流で行うと、 β ATP のレベルは前値の20%以下に低下しており、portal poolingの影響が大と考えられる。

そこで、肝再生に及ぼす影響をみると、再生肝重量からみた肝再生率は1日目には虚血併用群で低く、虚血再灌流操作は肝再生を抑制していた。また、BrdU 標識率でみた labelling index (LI)、すなわち全肝細胞中のS期細胞の割合は正常肝では24時間ではばpeak値となりおよそ30%であるのに対して、虚血再灌流群では5%以下となり1/6以下の著しい低値であり、肝再生の抑制がDNA合成の抑制によることを示している。虚血再灌流直後に肝部分切除を行い、³H thymidine の残存肝細胞のDNAへの取り込みでみた志村らの成績⁵⁾ではおよそ1/3の抑制であるが、我々との抑制の程度の差は実験方法の相違とともに、³H thymidine uptakeの方法が肝細胞以外に非肝細胞にも区別無く取り込まれ、純粋な肝細胞のDNA合成能を表現していない結果によると考えられる。いずれにせよ肝虚血操作により肝切除後の肝再生は著しく抑制されることは明らかである。

一方、一般的に肝部分切除後の残存肝の浮腫の時期である⁷⁾ 7日目の再生肝重量は逆に虚血群で大であるが、体重減少、血液生化学上の異常値、1日目のLIの低値に加え、病理所見で強い鬱血と細胞浸潤の見られることを考慮すれば、虚血再灌流操作が肝切除時に加わると肝の鬱血が増強され、残存肝の浮腫が増加したものと解釈される。実際に残存肝の湿肝重量/乾燥肝重量比をみると、1日目、7日目ともに虚血群では肝切群に比して有意に高値であった。これは、1日目では浮腫、鬱血が強く、しかも肝重量は少なく障害が高度であるが、7日目には浮腫にともなって肝重量が増加していることを意味している。虚血再灌流操作がこの鬱血、浮腫を引き起こす機序としては、肝臓の虚血再灌流に伴う細胞障害と腸管鬱血とbacterial translocationに引き続き生じるフリーラディカルや、cytokineを初めとする各種のchemical mediatorの活性化の結果と想

定されるが¹⁵⁾更に詳細な検討を必要とする。また、肝再生の検討は、より長期で浮腫の影響のない2、3週で検討すべきと考え、現在検討している。

以上、正常肝の肝切除時に Pringle 法を併用すると、肝細胞障害、残存肝細胞の DNA 合成の抑制が生じ、その結果としては7日目になっても肝障害が持続することが明らかにされた。

次にこの肝障害に対する対応として漢方生薬の神大処方の手術の3日前からの連日投与を試みた。

神大処方では、体重減少率、肝再生率、LIのいずれでも虚血群と比して有意の改善を示し、コントロールの肝切群に近付け、明らかな肝再生促進効果を示した。また、血液生化学検査上も GOT、総胆汁酸、総蛋白、グロブリン値で改善効果を認め、肝再生の促進効果も含め虚血再灌流併用肝切除時の術後肝障害に対する効果は明らかである。しかし、神大処方では、正常肝の部分切除後の肝再生に関しては明らかな促進効果を示しておらず、その機序としては、直接に肝再生を促進するのではないと考えられる。従って、前述した病態における神大処方の効果としては、門脈系と肝の鬱血に直接作用するか、あるいはそれに伴って生じる chemical mediator の分泌やその作用を修飾することで間接的に肝再生を促進したと想定される。

神大処方では、未だ本邦では使用されておらず、また中国でも、丹参を用いる処方中には証治準繩に丹参湯という処方がみられるが本処方とは全く異なる処方であり¹⁶⁾、今回、新たに神大処方と命名した。本処方では、その活血化鬱、補気扶正、利胆利尿、消炎(抗ウイルス作用)により、肝鬱脾虚に対して有用と考えられる。個々の成分に関して検討すると^{17, 18)}、丹参の血管拡張、抗菌作用、茵陈蒿の利胆、抗炎症、肝障害改善作用、人参の ginsenoside による肝での蛋白質、DNA、RNA の生合成促進、トロンボキサン代謝阻害による血小板凝集抑制、saponin による内因性コルチコステロン分泌促進作用、山梔子の利胆、肝障害予防作用などより、それらの総合として肝鬱血の改善、腸鬱血に伴う感染、エンドトキシン血症の予防と改善、膜の安定化、肝再生の促進が行われたと考えられる。

次に、他の漢方処方との比較を考察する。肝再生促進効果が報告されている^{19, 20)}小柴胡湯を用いて同様の実験を行った結果と比較すると、この神大処方では、小柴胡湯より一層の有効性を示しており²¹⁾神大処方に含まれるが小柴胡湯には含まれない丹参、枸杞子、山梔子、茵陈蒿の作用による差と想定される。また、茵陈蒿湯は山梔子3、茵陈蒿4、大黄1

の3成分よりなり、神大処方と一部共通であり、主として黄疸の治療に用いられ、薬理学的にも利胆作用による胆汁鬱滞型肝障害や劇症肝炎に対する効果が報告されている。^{22, 23)}神大処方では、更に、丹参、人参、枸杞子を含み、それらの薬理作用を考えると、同じ実験系での比較は行っていないが、肝再生、抗炎症作用の点では神大処方がより有効であろうと想定される。今後は、他の実験系においても本処方の有用性を検討したい。

ま と め

1. 67% のラット肝部分切除時に全肝虚血(Pringle 法)及び再灌流を併用すると、死亡率の増加、再生肝重量及び BrdU 標識率でみた肝再生の抑制、体重減少、血中総胆汁酸、GOT 値の上昇と総蛋白、グロブリン値の減少を認めた。

2. 神大処方(生薬)の投与を行うと、蒸留水投与の対照に比して、肝再生率、BrdU 標識率(1日目)の増加、体重減少の軽減、血中総胆汁酸、GOT 値を改善させる作用を認めた。

3. Pringle 法併用肝切除術前後の神大処方の投与が、全身状態を改善し、肝再生を促進する効果が明かとなった。

文 献

- 1) Pringle, J.H. : Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. *Ann. Surg.* 48, 541-549, 1908.
- 2) Usami, M., Ohyanagi, H., Nishimatsu, S., Kasahara, H., Shirowa, H., Ishimoto, S., Ueda, T. and Saitoh, Y. : Therapeutic plasmapheresis on liver failure following hepatectomy. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.* 35, 564-567, 1989.
- 3) 篠原正彦, 仲尾昭公 : 肝阻血の血液凝固線溶系に及ぼす影響に関する実験的研究. *日外会誌* 86, 544-554, 1985.
- 4) Delva, E., Camus, Y., Nordlinger, B., Hannoun, L., Parc, R., Deriaz, H., Lienhart, A. and Huguet, C. : Vascular occlusion for liver resections, operative management and tolerance to hepatic ischemia: 142 cases. *Ann. Surg.* 209, 211-218, 1989.
- 5) 志村賢範, 宮崎 勝, 高橋 修, 栗原正利, 河田 滋, 宇田川郁夫, 奥井勝二 : 部分阻血肝モデルにおける肝切除後阻血肝 DNA 合成能に及ぼす CoQ10 の効果. *日外会誌* 87, 1588, 1986.
- 6) 高橋 修, 宮崎 勝, 菅沢寛健, 志村賢範, 河田 滋, 栗原正利, 宇田川郁夫, 越川尚男, 他 : 肝抽出液による阻血肝の肝切除後肝再生促進効果. *診療と新薬* 23, 1346-1352, 1986.
- 7) Higgins, G.M. and Anderson, R.M. : Experimental

- pathology of the liver ; I. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal. *Arch. Pathol.* **12**, 186-201, 1931.
- 8) Morstyn, G., Hsu, S.M., Kinsella, T., Gratzuen, H., Russo, A. and Mitchell, J.B. : Bromodeoxyuridine in tumors and chromosomes detected with a monoclonal antibody. *J. Clin. Invest.* **72**, 1844-1850, 1983.
 - 9) 藤本治朗, 岡本英三, 山中若樹, 藤原史郎, 加藤年啓, 吉川一隆, 豊坂昭宏 : 肝切除患者における輸血後肝炎. 日消外会誌 **22**, 774-778, 1989.
 - 10) 森 孝郎, 幕内雅敏, 小林 純, 鋤柄 稔, 山崎 晋, 長谷川博 : 肝門部片葉阻血法における血清 GPT 値, 血清 GOT 値, 血清 LDH 値, 血清 AL-P 値ならび総ビリルビン値の変動に関する臨床的研究. 日外会誌 **86**, 837-845, 1985.
 - 11) 平良健康 : 肝虚血の耐溶性と機能維持に関する実験的研究. 日外会誌 **81**, 427-440, 1980.
 - 12) Jolly, P.C. and Foster, J.H. : Hepatic inflow stasis. *Surg.* **54**, 45-55, 1963.
 - 13) Prytz, H., Holst-Christensen, J., Korner, B. and Liehr, H. : Portal venous and systemic endotoxemia in patients without liver disease and systemic endotoxemia in patients with cirrhosis. *Scand. J. Gastroenterol* **11**, 857-863, 1976.
 - 14) 荻野充利, 西松信一, 宇佐美真, 白岩 浩, 植田智樹, 等原 宏, 具 英成, 大柳治正, 斎藤洋一 : 肝阻血法の硬変肝に及ぼす影響についての実験的検討. 日消外会誌 **23**, 656, 1990.
 - 15) 丸林誠二, 土肥雪彦, 川崎 尚 : 虚血肝とフリーラジカル. 肝胆膵 **16**, 231-237, 1988.
 - 16) 難波恒雄 : 原色和漢薬図鑑, 保育社, 大阪, 1989.
 - 17) 山田光胤, 丁宗鉄編, 生薬ハンドブック (第3版), ツムラ学術部, 東京, 1989.
 - 18) 中山医学院編, 神戸市医学研究誌, 漢方の臨床応用 (第5版), 医歯薬出版, 東京, 1982.
 - 19) 山本祐夫, 内野純一, 沖田 極 : 慢性疾患に対する漢方治療の新しいアプローチ. 漢方医学 **13**, 217-232, 1989.
 - 20) 雨谷 栄, 萩原幸夫 : 漢方方剤の科学的解析 - 実験的肝障害に及ぼす小柴胡湯の効果. 漢方医学 **13**, 233-242, 1989.
 - 21) 宇佐美真, 段 雲西, 西松信一, 白岩 浩, 笠原 宏, 大柳治正, 斎藤洋一 : 小柴胡湯の Pringle 法併用肝部分切除後の肝再生に及ぼす効果の実験的検討. 漢方医学 **14**, 121-127, 1990.
 - 22) Okuno, I., Akahori, A., Kadowaki, M., Nomura, Y., Uchida, K. : Effect of inchinko on cholesterol and bile acid metabolism in rats. *Pro. Symp. WAKAN-YAKU* **10**, 143-147, 1977.
 - 23) Ihara, N., Arichi, S. : Protective effect of oriental crude drugs and Kampo medicament on a fluminant type of galactosamine-induced hepatitis. *Pro. Symp. WAKAN-YAKU* **14**, 45-55, 1981.