

原 著

肝部分壊死における諸臓器血流変動

京都大学第1外科

真辺 忠夫 鈴木 敏 本庄 一夫

CHANGES OF ORGAN BLOOD FLOW IN PARTIAL LIVER NECROSIS

Tadao MANABE, Takashi SUZUKI and Ichio HONJO

1st Dept. of Surg. Kyoto University, Kyoto, Japan

肝動脈結紮後の早期死亡例について検討した結果、それらはいずれも種々の程度の肝壊死を伴い、腎、脳、消化管などの全身諸臓器障害が高頻度にとめられた。これらの原因を究明すべく家兎肝の20%領域の肝壊死を作成し、血行動態面よりの観察を行つた。肝壊死作成24時間後、門脈域をはじめ腎、心、脾、副腎、脳に著明な血流低下がみとめられ、肝壊死除去後もこれらの血流障害の回復は遅延し、肝壊死に伴う臓器障害原因として血流障害が重要な要因をなしていることが明かとなつた。さらに脾外分泌腺荒廢家兎に肝壊死を作成すると諸臓器血流障害は、きわめて軽微であり、脾が肝壊死時の血流障害発症機転に密に関与していることが示された。

I. 緒 言

臨床的に肝腫瘍、肝血管障害、肝外傷に対する治療を目的として、または、偶発的に固有肝動脈あるいは左右肝動脈などを結紮した結果、結紮血管支配領域肝は、しばしば壊死に陥るが、それに伴い、全身諸臓器は比較的早期に機能障害を来す。とくに肝壊死に伴う脳障害、腎障害、消化管出血は時に致命的となることはよく知られている。しかも、肝動脈結紮後の急性期を経過し、肝機能が正常に回復した後、なお、肝外の諸臓器機能回復遅延がみられることは、術後管理の上からも見逃せない問題となつている。

しかしながら、上記肝血管遮断後の肝壊死により惹起されるこれらの諸臓器障害発症原因に関しては、いまだ明確な解答は得られていない。ただ、肝壊死に起因するこれら障害が全身諸臓器におよぶ点において、これらが、いわゆる endotoxin shock または septic shock の様相を呈していることが推測される。

そこで、われわれは、臨床例より、肝壊死に伴う諸臓器機能障害についての検討を行つたのち、肝壊死時、および、その回復課程にみられる諸臓器機能低下原因を血行動態面よりとらえるべく家兎を用いて実験を行つた。併せて、これら臓器障害に関与する一因子として、Lefler¹⁾らにより指摘されている脾の介入についても考察

を加えた。

II. 臨床例の検討

われわれの教室において、1965~1975年に治療的、または偶発的に固有肝動脈あるいは右肝動脈を結紮した症例は12例である(表1)。そのうち6例は、術後3-19日目に死亡し、いずれも剖検により種々の程度の肝壊死がみとめられた。

これら早期死亡例6例の内訳は表2に示すように固有肝動脈結紮例2例、右肝動脈結紮例4例であり、術直後より死直前に至るまで、全例に血清 GOT, GPT の上昇をみとめ、このうち4例(66%)は、著明な上昇をみとめた。また、血清 alkaline phosphatase 値の上昇は3例(50%)にみとめられた。術直後より尿量減少、BUN値上昇、creatinine 値上昇などの腎障害をみとめたものは、4例(66%)で、意識障害、痙攣発作などの脳障害

表1 1965—1975年に京大第1外科において施行した肝動脈結紮症例、および、早期死亡例。

LIGATED ARTERY	NO. OF PATIENTS	NO. OF EARLY DEATHS
PROPER HEPATIC ARTERY	5	2
RIGHT HEPATIC ARTERY	7	6
TOTAL	12	6

表2 肝動脈結紮後の早期死亡例の臨床症状. S-GOT, S-GPT は Karmen 単位で, ↑は scale out を示す. ALP (alkaline phosphatase) は Bessy Loury 氏法 (正常値30—85単位) を示す. 腎障害: 尿素窒素値の上昇または creatinine 値の上昇のみとめられるもの十, みとめられないもの一. 脳障害: 意識障害または痙攣発作のみとめられるもの十, みとめられないもの一. 消化管出血: 吐血または下血のみとめられるもの十, みとめられないもの一.

症例	病名	結紮動脈	術後の生存日数	S-GOT	S-GPT	ALP	腎障害	脳障害	消化管出血
O. K.	肝癌	固有肝動脈	3日	180	120	128	-	+	+
K. T.	慢性肝炎	右肝動脈	6日	250↑	150↑	170	+	-	-
A. O.	肝癌	右肝動脈	7日	400↑	400↑	70	+	+	+
O. S.	肝癌	右肝動脈	10日	250↑	150↑	200	+	+	+
W. Y.	肝血管内皮腫	右肝動脈	14日	250↑	150↑	281	+	+	-
A. T.	転移性肝癌	固有肝動脈	19日	90	72	52	-	-	+

をみとめたものは4例(66%)であつた. 一方, 上部消化管出血に起因する吐血, 下血のみられた症例は4例(66%)であつたが, 剖検の結果, 非出血例を含む6例全例に胃, 十二指腸, 空腸などの上部消化管に潰瘍ないし, 糜爛がみとめられた.

しかるに, 早期死亡例6例を除いた他の6例は, 50日以上生存例であるが, 肝動脈結紮術後早期に GOT 値の著明な上昇を示したものは2例(150単位, 200単位以上)で他の4例はいずれも軽度の上昇(69-84単位)にとどまつた. GPT 値は全例とも正常ないし軽度上昇(19-65単位)を示した. また, 術後早期に消化管出血のみられた例は1例で, 腎障害, 脳障害の合併はみられなかつた.

このように早期死亡例はいずれも臨床症状として腎障害, 脳障害, 消化管障害を高頻度に合併し, それらが直接死因と結びついていた.

III. 実験例の検討

A. 実験方法

1. 実験群

家兎100羽を用い, 血流測定時期によつて以下の4測定群にわけ, 各群における諸臓器血流量を次項の方法にしたがい測定した. 同時に血清 GOT, GPT 値, 血清 alkaline phosphatase 値を測定した(図1, 図2).

- 第1群(40羽): 対照群, 24時間絶食後, 血流測定
- 第2群(40羽): 肝壊死作成の目的で肝の20%領域の肝動脈, 門脈, 胆管を結紮し, 24時間絶食後, 血流測定
- 第3群(20羽): 肝20%領域の肝動脈, 門脈, 胆管を

図1 実験方法

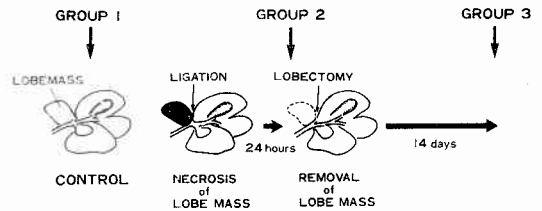
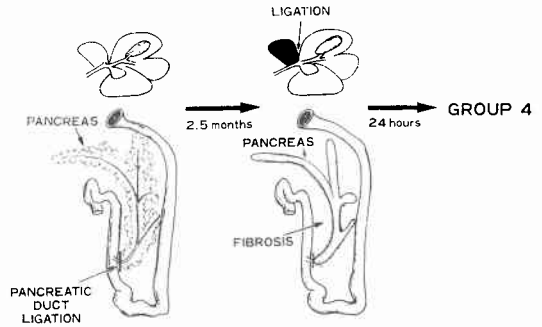


図2 実験方法



結紮し, 壊死を作成24時間後, 同結紮壊死葉を摘出し, 13日を経たのち, 24時間絶食後(壊死葉摘出14日後), 血流測定

第4群(20羽): 肝壊死の臓器障害に介入する膵外分泌腺の影響を除く目的で, 膵管結紮を行い, 組織学的に膵外分泌腺細胞が荒廃し, 線維化の完成した2.5カ月後に, 第2群同様20%領域の肝動脈, 門脈, 胆管を結紮し, 24時間絶食後, 血流測定

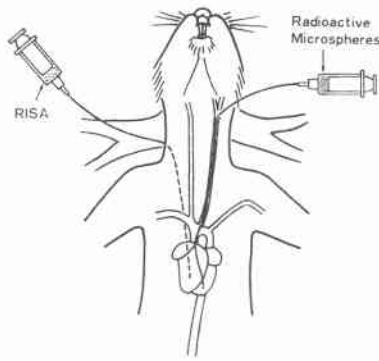
2. 血流測定方法

Rudolph ら²⁾による Radioactive Microsphere 法に従つた. すなわち可及的生理的条件下に, 任意の時点における全身諸臓器の血流量を同時に測定できる点において, 本法が最良の方法であると考えた.

各群における各家兎を Pentobarbital 25mg/kg 静注にて麻酔後, 家兎の心拍出量を ¹³¹I-RISA 稀釈法³⁾ により測定後, 左総頸動脈より左心室内に polyethylene catheter を通じ直径50±5μ⁸⁹Sr 標識 Microsphere (3M company) 約20万個を注入し, 注入2分後, KCl 溶液静注により屠殺した. 屠殺後, 諸臓器の摘出に際し radioisotope の漏出を出来る限り防止し, 無血的操作を行う目的で家兎を冷凍庫にて急速冷却し, 24時間冷凍庫に保存した.

ついで, 脳, 肺, 心, 腎, 副腎, 四肢, 胃, 小腸, 結腸, 盲腸, 虫垂, 脾, 膵, 肝を無血的に摘出した. 各

図3 血流測定方法



臓器の重量を計測後、各臓器の放射能活性を animal 型 scintillation counter にて測定した(図3)。この count 量より諸臓器の血流分布率を求め、これと先に求めた心拍出量とより各臓器の組織1gあたり1分間の血流量 (ml/min. g. tissue)を算定した。

B. 実験成績

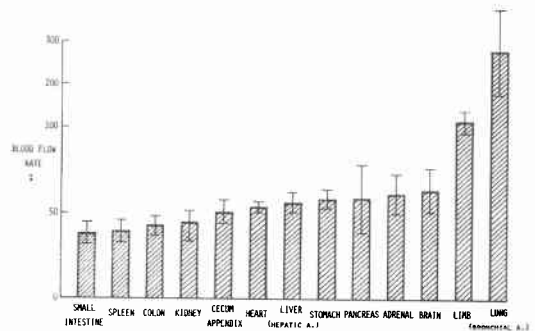
対照群(第1群)の血清 GOT 値は20±7単位、血清 GPT 値は、15±5単位(Karmen 氏法)であり、血清 alkaline phosphatase 値は、6±3単位(Kind-King 氏法)であつた。同群における諸臓器の血流量は表3の如くであつた。

表3 各群における諸臓器血流量(臓器組織1g当りの1分間の血流量) ml/min.g.tissue mean ± S. E.

Organ	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Brain	1.98 ± 0.39	1.26 ± 0.26	1.38 ± 0.24	1.91 ± 0.45
Lung (bronchial a.)	0.31 ± 0.06	0.87 ± 0.32	1.23 ± 0.27	0.96 ± 0.26
Heart	5.73 ± 0.47	3.06 ± 0.20	3.56 ± 0.63	5.11 ± 0.89
Kidney	5.57 ± 0.61	2.50 ± 0.39	3.85 ± 0.40	5.26 ± 0.17
Adrenal	2.03 ± 0.39	1.25 ± 0.25	1.15 ± 0.06	1.14 ± 0.30
Limb	0.11 ± 0.02	0.13 ± 0.03	0.08 ± 0.02	0.11 ± 0.00
Stomach	1.40 ± 0.17	0.82 ± 0.08	1.11 ± 0.23	1.67 ± 0.20
Small intestine	2.00 ± 0.20	0.76 ± 0.13	0.81 ± 0.08	1.75 ± 0.14
Colon	1.12 ± 0.14	0.48 ± 0.06	0.36 ± 0.04	0.75 ± 0.07
Cecum, Appendix	1.34 ± 0.06	0.68 ± 0.10	0.46 ± 0.05	1.04 ± 0.03
Spleen	1.78 ± 0.29	0.70 ± 0.12	1.21 ± 0.20	2.28 ± 0.13
Pancreas	0.48 ± 0.07	0.27 ± 0.10	0.38 ± 0.03	0.17 ± 0.00
Liver (hepatic a.)	0.18 ± 0.03	0.09 ± 0.01	0.18 ± 0.04	0.18 ± 0.08

肝壊死作成24時間後(第2群)血清 GOT 値は、400単位以上、GPT 値は、400単位以上に著明な上昇を示し、血清 alkaline phosphatase 値は、12±5単位であつた。同群における家兎の24時間以内の死亡率は、70%(40羽中28羽)に達した。生存し得た家兎の諸臓器血流量は表3に示す如く、各臓器とも著明な血流低下がみられた。第1群(対照群)における各臓器の血流量を100%

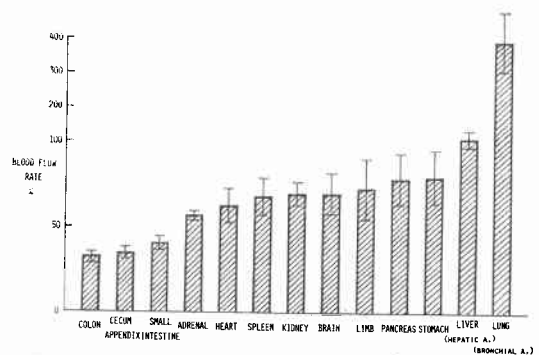
図4 第2群(肝壊死作成24時間後)の第1群に対する臓器血流百分率。(第1群の諸臓器血流量を、それぞれ100%とする) mean ± S. E.



とした時の第2群の各臓器における血流量率(mean ± S.E.)は、小腸38.0±6.5%、脾39.3±6.7%、結腸42.8±5.3%、腎44.8±7.0%、盲腸虫垂50.7±7.4%、心53.4±3.4%、肝(肝動脈)56.2±6.2%、胃58.5±5.7%、脾58.6±21.7%、副腎61.5±12.3%、脳63.6±13.1%、四肢118.1±27.2%、肺(気管支動脈)280.6±103.2%であつた(図4)。

肝壊死除去14日後(第3群)、GOT、GPT値は、30±5単位、25±4単位に回復した。alkaline phosphatase値は7±4単位であつた。諸臓器血流量は、心、腎、脳などに多少の回復傾向がみられたものの依然正常群に比し、血流低下を示し、とくに門脈域臓器、副腎における血流回復遅延が極だつていた。すなわち対照群(第1群)の血流量を100%とした時の第3群における血流量率は、結腸32.1±3.6%、盲腸虫垂34.3±3.7%、小腸40.5±4.0%、副腎56.6±2.9%、心62.1±10.9%、脾67.9±11.2%、

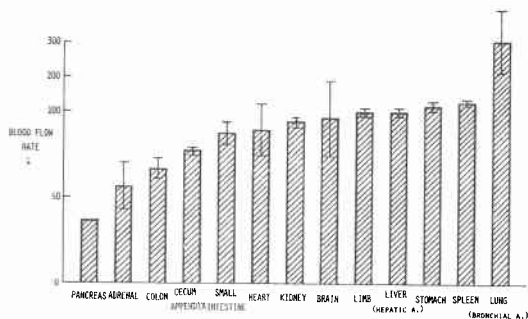
図5 第3群(肝壊死除去14日後)の第1群に対する臓器血流百分率(第1群の諸臓器血流量をそれぞれ100%とする) mean ± S. E.



腎 $69.1 \pm 7.1\%$ 、脳 $69.6 \pm 12.1\%$ 、四肢 $72.4 \pm 18.1\%$ 、脾 $78.2 \pm 15.2\%$ 、胃 $79.2 \pm 16.4\%$ 、肝（肝動脈） $112.5 \pm 25.0\%$ 、肺（気管支動脈） $396.7 \pm 87.0\%$ 、であつた（表3、図5）。

脾外分泌腺荒廃群家兎に対し肝壊死を作成した群（第4群）では、GOT、GPT値は第2群同様著明な上昇を示した。（全例GOT400単位以上、GPT400単位以上）しかしながら全身状態は、第2群に比し良好であり肝の20%領域の肝動脈、門脈、胆管結紮後24時間以内の死亡率は、20%（20羽中4羽）にすぎなかつた。対照群（第1群）の諸臓器血流量に対する血流量率は、fibrosisとなつた脾に著明な血流減少（ $36.9 \pm 0.0\%$ ）がみられたが、他のほとんどの臓器では、ごくわずかの変化がみられたにすぎなかつた。すなわち、副腎 $56.1 \pm 14.7\%$ 、結

図6 第4群（脾外分泌腺荒廃群に肝壊死作成24時間後）の第1群に対する臓器血流百分率（第1群の諸臓器血流量をそれぞれ100%とする）mean±S.E.



腸 $66.9 \pm 6.2\%$ 、盲腸虫垂 $77.6 \pm 2.2\%$ 、小腸 $87.5 \pm 7.0\%$ 、心 $89.1 \pm 15.5\%$ 、腎 $94.4 \pm 3.0\%$ 、脳 $96.4 \pm 22.0\%$ 、四肢 $100 \pm 2.7\%$ 、肝（肝動脈） $100 \pm 2.5\%$ 、胃 $119.2 \pm 14.2\%$ 、脾 $128.0 \pm 7.3\%$ 、肺（気管支動脈） $309.6 \pm 83.8\%$ であつた（表3、図6）。

IV. 考 察

肝血管とくに肝動脈遮断をはじめ、胆嚢周囲炎、肝外傷などに起因する肝の部分壊死が全身諸臓器に重篤な障害をもたらすことは臨床的にもよく知られている。とくに肝動脈遮断による肝部分壊死後の腎、脳、消化管などにおける障害は、時に致命的ともなりうることは、われわれの臨床例によつてもあきらかである。

すなわち、肝動脈結紮後に早期死亡した6例は、種々の程度の肝壊死を伴い、著明な血清GOT値、GPT値の

上昇とともに、早期より各例に無尿、血中尿素窒素値の上昇、血中creatinine値の上昇、意識障害、痙攣発作、吐血、下血などの腎、脳、消化管をはじめとする全身性の臓器障害がみられた。とりわけ消化管の潰瘍、糜爛が剖検所見において全例にみられたことは、肝障害と消化管潰瘍発生との関連性を示唆するものとして興味深い。

これに対し、50日以上生存し得た例では、血清GOT値、GPT値の両者とも著明に上昇した例はなく、肝動脈結紮術後早期の消化管出血は1例にみとめられたにすぎず、腎障害、脳障害は、みとめられなかつた。

これらの臨床所見は、肝動脈結紮術後の血清GOT値、GPT値の著明な上昇と腎、脳、消化管をはじめとする全身諸臓器障害が密に関連していることを示している。

これらの事実はわれわれの家兎による実験からも十分裏付けられた。

家兎肝の20%領域の肝動脈、門脈、胆管を結紮すると、同領域は完全な壊死状態となり血清GOT値、GPT値は早期より全例とも著明な上昇を来し、24時間後には最高値に達し70%の家兎は死亡した。生存し得た残りの家兎はshock状態を呈しており、全身諸臓器には著明な血流障害がみとめられた。すなわち、肝部分壊死作成後、門脈域諸臓器をはじめ、腎、心、脾、副腎、脳の血流量は正常値の38~63%まで低下を示していた。この血流障害傾向は壊死肝除去後、血清GOT、GPT値が正常値近くに回復した後も、なお、持続し、とくに門脈域臓器、副腎の血流遅延が顕著であつた。

肝動脈遮断後の血清GOT、GPT値の上昇は、同結紮術施行後ほとんどの例にみられ^{4) 5) 6)}、肝血流遮断にもとづく肝の部分壊死によるhypoxicな状態⁷⁾、あるいは、肝細胞破壊によるもの^{4) 8) 9) 10)}と思われる。今村¹¹⁾は、家兎による実験より肝80%領域の肝動脈結紮術施行7日後の血清GOT、GPT値は、壊死の進行する型(necrotic type)において著明な上昇をみとめ、壊死の回復傾向にある型(recovery type)との間に明らかな差異のあることを指摘している。このように血清GOT、GPT値と肝壊死の程度との間には相関関係がみい出される^{8) 9) 10) 12)}。

一方、肝障害によるこのような臓器障害をもたらす機序については、従来より多数の報告がある。古くは、Nonnenbruchは、肝障害時の腎における障害をとらえ、肝腎症候群なる概念を提唱した。しかし、Lassenら¹³⁾は肝障害時の諸臓器とくに腎の機能低下は、肝細胞壊死による全身性shockの結果であるとした。いずれにせ

よ、われわれの実験によりあきらかなごとく、肝壊死作成後は、腎のみならず全身諸臓器に著明な血流低下がもたらされ shock 状態を呈するに至る事実、やはり、個々の臓器に直接的または、特異的に働く肝原性毒素の影響というよりは、むしろ、全身性の vasoconstrictive な、または cardiodepressant な因子の存在を示唆するものと思われる。このような肝血管遮断後の障害肝における全身諸臓器血流障害要因として、最も考えられるものは、肝血管(肝動脈または門脈)結紮に起因する endotoxemia であろう。Schatten¹⁴⁾, Olcay¹⁵⁾ らは、肝動脈遮断後にみられる門脈域循環の stasis が endotoxemia の原因であるとした。今村¹¹⁾は実験家兎による肝動脈結紮術後、肝壊死が進行する型(necrotic type)では血清 GOT, GPT 値の上昇とともに門脈の著明な血流阻害がみとめられることを明らかにした。Gans¹⁶⁾¹⁷⁾らは、肝障害時に腸管内 endotoxin が lymph node を経て全身循環に入ることを指摘しているが、それに至る過程については明らかにしていないが、門脈域血流低下に伴う腸管粘膜の permeability の上昇が一因をなしていることは十分考えられる。しかしながら、われわれの家兎による実験にみられるように僅か20%領域の肝血管結紮によつてもたらされる臓器血流障害をこのような門脈血流の一次的な stasis あるいは腸管の血流低下によるとするのは、不適當であろう。ただ、肝壊死にもとづく臓器血流低下が、門脈域臓器、腎、心をはじめとして全身諸臓器におよぶ点において、これらの変化が endotoxin shock と同様または類似の物質による変化であることは容易に考えられる。上述の如く、1) 部分的肝壊死作成後、血清 GOT, GPT 値が著明な上昇を来すこと、2) 肝壊死の範囲が僅か20%にすぎないにもかかわらず、全身臓器に著明な血流変動を来すこと、などにより肝壊死による全身諸臓器血流低下原因として最も考えられるのは、やはり壊死肝より逸脱する何らかの物質であろう。しかしながら、肝壊死による諸臓器血行動態面での変化が、肝壊死除去14日後、なお持続する点において、この物質に endotoxin とは異つた特異性を見出すことができる。

一方、肝壊死時にみられる全身諸臓器の血流障害がすべてこの壊死肝よりの逸脱物質の直接的な影響によるものか、または特定の臓器を介しての間接的なものも関与しているかは問題である。いわゆる shock 時における血流低下に脾が重要な役割を演じていることについて、Lefer¹¹⁾¹⁸⁾らは shock 時に脾より逸脱し心筋収縮力を抑制する物質の存在を報告し、MDF (Myocardial Depressant

Factor) なる概念を提唱した。すなわち Lefer らによれば shock に陥つた動物では、血中の lysosomal enzyme の上昇をみとめ、この中に含まれる acid protease が脾において MDF なる分子量800-1000の polypeptide を産生し、この MDF が心機能低下をもたらす、全身諸臓器の著明な血流減少が招来されるとした。また、pancrectomy をした動物においては、MDF の上昇の少ないことを報告し、MDF が脾の外分泌腺細胞由来の物質であることを指摘した。

しかし、MDF 説には反対する者もいる¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾。一方、Kobold²²⁾らは endotoxin shock 時に脾より逸脱する histamine, polypeptide などの作用の重要性を指摘した。三辺²³⁾らは、剖検例より、肝硬変症例には脾実質の萎縮や間質の線維化のみみられることがあるが劇症肝炎には脾の変化がみられなかつたとしている。

すなわち、これら諸家の報告に共通してみられるのは脾組織よりの何らかの shock 誘発物質の存在である。

そこでわれわれの実験においても、この点に関する検索をするべく脾外分泌腺の荒廃を目的とし、2.5カ月間の脾管結紮を行い、脾外分泌腺細胞が線維化した状態において、20%領域肝の部分壊死を作成し全身諸臓器の血流を測定した。

その結果、副腎、結腸、盲腸虫垂などに多少の血流減少がみられたが、一般的に諸臓器血流低下はごく軽微であり、脾外分泌腺健全例における肝壊死時にみられたごとき著明な血流低下はほとんどみられなかつた。この事実は、肝壊死に伴う全身諸臓器血流障害発症機序に脾が介在していることを示している。

V. 結 語

1 肝動脈を結紮した臨床例12例中6例は術後3~19日目に死亡し、いずれも種々の程度の肝壊死を伴い、腎障害、脳障害、消化管出血などがその死因に直結していた。

2 実験的に家兎肝の20%領域の肝動脈、門脈、胆管結紮を行うと、24時間後には、同領域は、全例壊死に陥いる。その際、門脈域臓器をはじめ、腎、心、脾、副腎、脳の単位組織あたりの血流量は、正常値の38~68%まで低下し、上記重要臓器障害に血流障害が密接に関与していることが示された。

3 この血流障害傾向は、壊死肝除去14日後なお門脈域臓器をはじめ、副腎、心、脾、腎、脳などに持続していたことは術後管理上留意すべきである。

4 脾外分泌腺荒廃家兎に上記肝壊死を作成した結

果, 諸臓器血流障害はきわめて軽微であつた。

5 上記の事実は, 肝壊死時の臓器血流障害発症機序として, まず肝より逸脱する物質が, 膵外分泌腺細胞に作用し, それを介して全身諸臓器に影響がおよんでいく機転が極めて重要であることを示している。

文 献

- 1) Lefer, A.M. et al.: Origin of myocardial depressant factor in shock, *Am. J. Physiol.*, **218**: 1423, 1970.
- 2) Rudolph, A.M. et al.: The circulation of the fetus in utero, *Circulation research.*, **21**: 163, 1967.
- 3) 赤木弘昭, 他: 臓器循環測定の実際—心臓心拍出量測定への応用, *総合臨床*, **20**: 1630, 1971.
- 4) Almersjö, O. et al.: Serum enzyme changes after hepatic dearterialization in man, *Ann. Surg.*, **167**: 9, 1968.
- 5) Brittain, R.S. et al.: Accidental hepatic artery ligation in humans, *Am. J. Surg.*, **107**: 822, 1964.
- 6) Fahmy, A.R. et al.: Serum glutamic oxaloacetic transaminase after hepatic artery ligation, *Experimentia.*, **16**: 375, 1960.
- 7) Gallagher, C.H. et al.: Enzyme changes during liver autolysis, *J. Path. Bact.*, **72**: 247, 1956.
- 8) Arturson, G. et al.: Serum transaminase activity as an index of liver cell destruction, *Acta Chir. Scand.*, **117**: 221, 1959.
- 9) Wróblewski, F. et al.: Transaminase activity as an index of liver cell injury, *Ann. Intern. Med.*, **43**: 345, 1955.
- 10) Hellström, G.: The activity of glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminase (GOT and GPT), ornithine carbamonyl transferase (OCT) and alkaline phosphatase (AP) in serum in closed liver injury, *Acta Chir. Scand.*, **131**: 476, 1966.
- 11) Imamura, M.: Hemodynamic changes in the liver of the rabbit after hepatic dearterialization, *Surg. Gynecol. Obstet.*, **140**: 412, 1975.
- 12) Molander, D.W. et al.: Serum glutamic oxalacetic transaminase as an index of hepatic cellular integrity, *J. Lab. Clin. Med.*, **46**: 831, 1955.
- 13) Lassen, A.N. et al.: The pathogenesis of the hepatorenal syndrome, *Acta Medica Scand.*, **160**: 165, 1958.
- 14) Schatten, W.E. et al.: The role of intestinal bacteria in liver necrosis following experimental excision of the hepatic arterial supply, *Surgery.*, **36**: 256, 1954.
- 15) Olcay, I. et al.: Reticuloendothelial dysfunction and endotoxemia following portal vein occlusion, *Surgery.*, **75**: 64, 1974.
- 16) Gans, H. et al.: The escape of endotoxin from the intestine, *Surg. Gynecol. Obstet.*, **139**: 395, 1974.
- 17) Gans, H. et al.: Septicemia as a manifestation of acute liver failure, *Surg. Gynecol. Obstet.*, **132**: 783, 1971.
- 18) Glenn, T.M. et al.: Significance of splanchnic proteases in the production of toxic factor in hemorrhagic shock, *Circ. Res.*, **29**: 338, 1971.
- 19) Wangenstein, S.L. et al.: Plasma myocardial depressant activity (shock factor) identified as a salt in the cat papillary muscle bioassay system, *J. Trauma.*, **13**: 181, 1973.
- 20) Wilson, J.M. et al.: The effect of oligemic hypotension on myocardial function, *Surgery.*, **73**: 657, 1973.
- 21) Hinshaw, L.B. et al.: Myocardial function in shock, *Am. J. Physiol.*, **226**: 357, 1974.
- 22) Kobold, E.E. et al.: Chemical mediators released by endotoxin, *Surg. Gynecol. Obstet.*, **118**: 810, 1964.
- 23) 三辺 謙: 肝よりみた臓器相関, *日内会誌*, **60**: 1147, 1971.