

重症急性膵炎の病態生理に関する実験的研究 —特に膵炎ショックにおける副腎の役割について—

長崎大学第2外科 (主任: 土屋涼一教授)

田 中 紀 男

EXPERIMENTAL STUDIES ON PATHOPHYSIOLOGY OF SEVERE ACUTE PANCREATITIS: ESPECIALLY ON THE SIGNIFICANT ROLE OF THE ADRENAL GLAND

Norio TANAKA

2nd Dept. of Surg. Nagasaki University, Nagasaki, Japan

(Director: Prof. Ryoichi TSUCHIYA)

急性膵炎ショック発現に及ぼす副腎の役割について実験的研究を行った。すなわち、ヒトの膵、後腹膜神経叢、副腎はたがいに隣接していることより、解剖学的にヒトの膵臓に類似させるため、予めイヌの膵臓を左副腎領域に限局性に縫着固定し、膵炎発生による動脈血圧等の循環動態の変動と副腎 Catecholamines 分泌速度の変動、ならびに、IRI 値と血糖値の変動を測定し、膵炎ショック発現の機序について検討した。

急性膵炎ショック発現には、膵滲出液の副腎への直接の波及が主役を演じており、予め副腎を摘出しておくとショック発現が遅延した。なお、後腹膜神経叢も独立して膵炎ショック発現に寄与した。急性膵炎ショック発現時には、副腎 Catecholamines 分泌速度は有意に増加するが、他の種々のショックと比較して増加の程度は低かった。ところが、動脈血圧低下時に adrenaline ならびに noradrenaline を経静脈的に投与しても回復は見られなかった。したがって、副腎 Catecholamines 分泌速度が遅いことが、重篤なショックに移行する原因とは考えられなかった。中心静脈血中 IRI 値と血糖値は同時に増加し、インシュリン・ショックとは異なる態度を示した。さらに、Catecholamines, 血糖, IRI の相互制禦機構が見られなかった。以上より、副腎は急性膵炎ショックの悪循環の一翼を担い、膵滲出液の副腎への波及をブロックする事は、この悪循環を断つと推測された。

緒 言

強力な抗ショック療法にも反応せず、致死の経過をとる急性膵炎症例に遭遇することがあるが、この様な重症急性膵炎例のショック発現の機序に関しては、未だ不明な点が多く、有効な治療方針も確立されていない。

ヒトの重症急性膵炎では、後腹膜腔に滲出液貯留または出血壊死性病変が認められ、しばしばショックに陥入り、不幸な経過をたどる場合があるのに対し¹⁾²⁾³⁾、イヌでは、実験的に急性膵炎を作成しても、膵が後腹膜腔より遊離しているために後腹膜腔に血性滲出液などの貯留は認められず、またショック状態まで進展することは

非常に稀である。

fatal necrotizing pancreatitis を高率に確実に発生させるために trypsin-digested blood を犬の膵管内に注入した Anderson⁴⁾ の実験では、動脈血圧は約7時間までは100~110mmHg の control level を維持し、その後比較的急速に下降し12時間後に死亡した。しかし膵管内に胆汁を注入する実験的膵炎では、典型的な出血性壊死性膵炎像を呈するが、動脈血圧は軽度の下降傾向を示すのみで、数時間内に致死の経過をとるに至らない。

本庄⁵⁾、中川⁶⁾は、人間の膵臓は後腹膜に固定され、腹腔内に遊離した犬の膵臓とは異なることに注目した。

そこで中川⁵⁾は、犬の膵臓を解剖学的に人の膵臓に類似させるために、膵尾部を ganglion solare を中心とする後腹膜に縫着固定したのち、自家胆汁を主膵管に注入して急性膵炎を発生させたところ、数時間でショック死を来たすことを見出し、急性膵炎ショックにおける後腹膜神経叢の重要性について言及した。伊藤ら^{6)~10)}は、この事実を治療に応用し、膵後腹膜縫着犬で胆汁性膵炎を発生させ、動脈血圧が50%下降した時点で膵を授動したところ動脈血圧の劇的な回復をみた。さらに、臨床的にも、積極的保存療法でショック状態より回復し得ない重症急性膵炎症例に対して、膵授動術兼膵床ドレナージ術を施行し救命した症例を報告した。

以上の成績は、急性膵炎ショックは、膵炎による炎症が後腹膜組織へ波及する事によつて発現することを示唆するものであるが、内臓神経刺激または遮断による血圧変動と異なる所見を示すこと、また膵、後腹膜神経叢、副腎は互に隣接していることより、著者は急性膵炎ショック発現に及ぼす副腎の影響を中心に検討した。すなわち、膵を左副腎領域に限局性に縫着固定し、膵炎発生による血圧などの循環動態の変動と副腎 Catecholamines 分泌量の変動を測定し、他種ショック時の Catecholamines 分泌動態とも比較検討した。なお、胆汁性膵炎犬の IRI 値ならびに血糖値に関しては多くの報告^{11)~14)}があるが、ショックを伴う急性膵炎犬での IRI 値ならびに血糖値を測定した報告は未だみない。したがつて著者は、膵副腎縫着による急性膵炎ショック作成犬について、副腎 Catecholamines 分泌量の他に、血中 IRI 値、循環血流量、動脈血圧、門脈圧、中心静脈圧の変動を測定し、膵炎ショック発現の機序について検討した。

実験材料ならびに方法

1) 実験的急性膵炎作成犬には、体重7.8~19.4kgの雑種成犬を使用し、実験前12時間は絶食させた。全身麻酔は、体重1kg当り25mgの sodium 5-ethyl-5-(1-methylbutyl) barbiturate (Nembutal, Abbott) を静注して行い、気管チューブを挿管して気道を確保した。

2) Cannulation

副腎静脈採血には、左側腹部を切開し腹膜外で副腎静脈を露出、小 glass cannula を挿入留置した。なお、循環血流量測定には本カニューレよりの血液の自然落下速度により算定した。右股動静脈および門脈内に silicon tube を挿入し、ポリグラフに直接連絡させ、それぞれ動脈血圧、中心静脈圧、門脈圧を連続記録した。さらに、膵炎作製のため、まず副膵管を結紮閉鎖後、静脈カ

テーテルを主膵管に挿入した。副腎静脈血ならびに中心静脈血の採血は、それぞれのカニューレから行つた。

3) 急性膵炎作成

十二指腸液を10%含有する自家胆汁0.5ml/kgを1ml/min. の速度で主膵管へ注入して主膵管を閉鎖し膵炎を発生させた。

4) 副腎 Catecholamines の測定

副腎 Catecholamines の測定には、副腎静脈血を経時的に2ml採血し、Eulerら¹⁵⁾によるTHI法の変法で血清中の Catecholamines を測定した。測定には Farrand Photoelectric Fluorometer (Model A-3) および Microammeter (CAT. No. 124351) を使用した。

5) IRI 値の測定

中心静脈血を用いて2抗体法で測定した。

6) 血糖値の測定

中心静脈血を用いて OTB 法で測定した。

7) 病理標本作成

心停止前に屠殺し、膵、両側副腎、後腹膜神経叢などの標本を採取し、ただちに10%ホルマリン液で固定した。

8) 実験群

第1群(対照群すなわち胆汁性急性膵炎群):開腹操作後1ヵ月以上経過した2匹の犬で、前記方法で急性膵炎を作成し、膵炎発生後、動脈血圧、門脈圧、中心静脈圧を6時間にわたり測定した。副腎静脈血、中心静脈血の採血は、胆汁注入前10分、注入後15、30、60、120、180、240、300、360分に行つた。

第2群(膵後腹膜神経叢縫着後の胆汁性急性膵炎群):中川氏法⁵⁾にしたがい、予め膵尾部を腹腔神経節を中心とした後腹膜神経叢に縫着固定した群で、縫着後1ヵ月以上経過させた7匹の犬を用いて急性膵炎を作成した。動脈血圧は、胆汁注入後、前値の50%下降するまで測定した。採血は、胆汁注入前10分および注入後は動脈血圧が前値の10、20、30、40、50%下降した時点で、それぞれ行つた。

第3群(膵左副腎縫着後の胆汁性急性膵炎群):膵尾部を予め左副腎に縫着固定させ、1ヵ月以上経過した8匹の犬で急性膵炎を作成した。動脈血圧は、胆汁注入後、前値の50%に下降するまで測定し、動脈血圧低下を示標に、採血は前群と同様に行つた。

第4群(左副腎摘出後の胆汁性急性膵炎群):予め左副腎摘出術を行い、同部位に膵尾部を縫着固定後、1ヵ月以上経過した2匹の犬で急性膵炎を作成して、前群と

同様の検索を行つた。本群では、左副腎摘出のため、副腎静脈血採血および副腎静脈血流量の測定は行っていない。

実験成績

1) 動脈血圧, 門脈圧, 中心静脈圧, 循環血液量の変動

第1群(表1, 2a, 図1): 胆汁注入直後に動脈血圧は一過性の軽度上昇を示すが, その後軽度の動揺を示しながら経過するもほとんど下降せず, 注入より6時間後に平均して前値の93%を維持した。門脈圧も一過性に上昇するが, その後は安定して6時間後に前値の103%

を示した。中心静脈圧は一過性上昇後軽度の動揺を示し, 6時間後には前値の92%を示した。循環血液量の変動は副腎静脈血流量により測定したが, 前値は平均0.15 ml/kg/min. で, 胆汁注入により減少し, 6時間後の動脈血圧が前値の93%であつた時点では, 平均0.04ml/kg/min. で, 前値の27%に減少した。

第2群(表1, 2b, 図1): 胆汁注入により, 動脈血圧は一過性に上昇し, その後動揺を示しながら徐々に下降した。胆汁注入後, 動脈血圧が前値の10, 20, 30, 40, 50%下降するのに要する時間は, それぞれ33±30, 103±83, 136±82, 214±66, 251±77分であつた。門脈圧も一過性に上昇し, その後は徐々に低下した。動脈血圧が10, 20, 30, 40, 50%下降時には, それぞれ前値の122±19, 112±19, 105±13, 97±26, 93±26%であり, 動脈血圧に比し下降の程度は少ない。中心静脈圧も一過性上昇後徐々に下降し, 動脈血圧の下降にしたがって同様に前値の97±9, 86±15, 84±14, 85±15, 87±20%を示した。循環血液量は0.20±0.06ml/kg/min. より, 胆汁注入により動脈血圧が10%下降時には軽度増加の傾向を示し0.22±0.06ml/kg/min. であつたが, その後減少し, 動脈血圧が50%下降時には0.06±0.03ml/kg/min. で, 70%の減少を示した。

第3群(表1, 2b, 図1): 胆汁注入により, 動脈血圧は一過性に上昇し, その後急激に下降した。動脈血圧が10, 20, 30, 40, 50%下降するのに要した時間は, それぞれ, 16±8, 28±15, 38±22, 55±21, 83±35分であり, 第2群に比して急速に低下した。動脈血圧が10, 20, 30, 40, 50%下降時の門脈圧は, それぞれ前値の119±23, 110±18, 98±12, 94±9, 93±18%であり, 中心静脈圧は, それぞれ前値の97±2, 98±6, 95±4, 95±8, 93±8%を示した。循環血液量は0.14±0.06 ml/kg/min. より, 胆汁注入により減少し, 動脈血圧が50%下降時には0.05±0.03ml/kg/min. で67%の減少を示した。この減少率は第2群と比較すると有意差を認めないが, 時間的には極めて早期より著明である。

図1 Percent change of arterial blood pressure after induction of acute pancreatitis in group 1, group 2 and group 3.

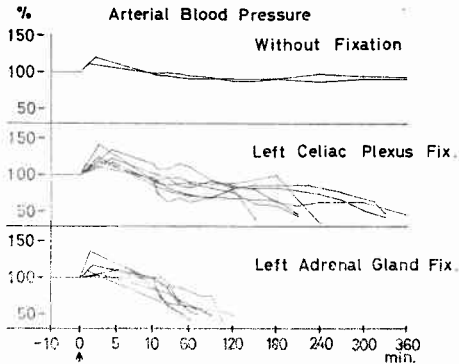


表1 Transient increase in arterial blood pressure and portal venous pressure after induction of acute pancreatitis

	Arterial Blood Pressure	Portal Venous Pressure
Group 1 M (%)	116 (n=2)	140 (n=2)
Group 2 M±SD (%)	128±10 (n=7)	158±27 (n=7)
Group 3 M±SD (%)	114±11 (n=8)	143±20 (n=7)
Group 4 M (%)	116 (n=2)	151 (n=2)

M±SD: Mean Value ± Standard Deviation

表2a Percent change of arterial blood pressure, portal venous pressure, central venous pressure and adrenal venous blood flow after induction of acute pancreatitis in group 1. (n=2)

Time (min.)		15	30	60	120	180	240	300	360
Arterial Blood Pressure (%) M	Bile Injection	97	97	93	90	91	93	93	93
Portal Venous Pressure (%) M		102	101	98	109	107	107	105	103
Central Venous Pressure (%) M		92	92	91	97	94	94	93	92
Adrenal Venous Blood Flow (%) M		80	80	67	60	53	33	27	27

表 2b Percent change of portal venous pressure, central venous pressure and adrenal venous blood flow after 10, 20, 30, 40, 50 percent decreases of arterial blood pressure following induction of acute pancreatitis.

Arterial Blood Pressure (%)			90	80	70	60	50
Group 2	A.B.P. (min.) (n=7)	M±SD	33±30	103±83	136±82	214±66	251±77
	P.V.P. (%) (n=7)		122±19	112±19	105±13	97±26	93±26
	C.V.P. (%) (n=4)		97±9	86±15	84±14	85±15	87±20
	A.V.B.F. (%) (n=6)		110±30	95±25	65±20	45±15	30±15
Group 3	A.B.P. (min.) (n=7)	M±SD	16±8	28±15	38±22	55±21	83±35
	P.V.P. (%) (n=7)		119±23	110±18	98±12	94±9	93±18
	C.V.P. (%) (n=4)		97±2	98±6	95±4	95±8	93±8
	A.V.B.F. (%) (n=5)		93±79	71±57	57±43	50±36	36±21
Group 4	A.B.P. (min.) (n=2)	M	32	152	190	225	273
	P.V.P. (%) (n=2)		133	108	100	96	87
	C.V.P. (%) (n=2)		105	104	100	97	90

A.B.P.=Arterial Blood Pressure, P.V.P.=Portal Venous Pressure, C.V.P.=Central Venous Pressure, A.V.B.F.=Adrenal Venous Blood Flow, M±SD: Mean Value±Standard Deviation

第4群(表1, 2b):胆汁注入により,動脈血圧は一過性に上昇し,その後は軽度の動揺を示しつつ徐々に下降した。動脈血圧が10, 20, 30, 40, 50%下降するのに要した時間は,それぞれ,平均32, 152, 190, 225, 273分であった。動脈血圧が10, 20, 30, 40, 50%下降時には,門脈圧はそれぞれ,前値の133, 108, 100, 96, 87%を示し,中心静脈圧は,それぞれ前値の105, 104, 100, 97, 90%を示した。本群では左副腎摘出が行われているため,左副腎静脈血流量の測定は不可能である。

2) 副腎 Catecholamines 分泌速度

第1群(表3a):adrenalineの基礎分泌速度は, No. 60で0.002μg/kg/min., No. 61で0.004μg/kg/min.であった。胆汁注入後6時間の観察では,時に一過性の増加を示すが,血圧とともに一般に安定した値を持続した。noradrenalineの基礎分泌速度は, No. 60では0μg/kg/

min., No. 61では0.001μg/kg/min.であり,胆汁注入後もほとんど増加がみられず,6時間の経過中0.003μg/kg/min.が最高値であった。

第2群(表3b):adrenalineの基礎分泌速度は0.008±0.004μg/kg/min.で,胆汁注入により動脈血圧下降の初期に有意に増加し,その後は動脈血圧下降につれて減少したが,動脈血圧が50%下降時でも,基礎分泌速度と比較してなお有意に増加していた。動脈血圧が10, 20, 30, 40, 50%下降時には,それぞれ,0.077±0.041 (p<0.01), 0.049±0.025 (p<0.01), 0.033±0.017 (p<0.02), 0.026±0.015 (p<0.05), 0.023±0.012μg/kg/min. (p<0.05)を示した。noradrenalineの基礎分泌速度は0.001±0.000μg/kg/min.で,胆汁注入により動脈血圧下降の初期に有意に増加し,その後は動脈血圧の下降につれて減少した。しかしながら,動脈血圧が50%下降した時点でも,基礎分泌速度と比較して有意の増加

表 3a Changes of adrenaline and noradrenaline, before and after induction of acute pancreatitis in group 1

Time (min.)	-10	15	30	45	60	90	120	150	180	240	300	360
Adrenaline	No.60 0.002	0.002	0.021	0.008	0.004	0.009	0.019	0.021	0.011	0.002	0.004	0.002
	No.61 0.004	0.023	0.013	0.011	0.020	0.009	0.004	0.013	0.008	0.004	0.005	0.004
Noradrenaline	No.60 0.000	0.000	0.002	0.000	0.000	0.001	0.003	0.001	0.001	0.000	0.000	0.000
	No.61 0.001	0.003	0.002	0.001	0.003	0.000	0.001	0.001	0.000	0.000	0.000	0.001

表3b Changes of the adrenal medullary secretion during bile induced acute pancreatitis in the dog with fixation of the tail of the pancreas over the left celiac ganglia and the left adrenal gland.

Arterial Blood Pressure (%)				100	90	80	70	60	50
Group 2 (n=7)	Adrenaline	M	0.008		** 0.077 ±0.041	** 0.049 ±0.025	*** 0.033 ±0.017	**** 0.026 ±0.015	**** 0.023 ±0.012
	Noradrenaline	M	0.001		** 0.013 ±0.006	** 0.008 ±0.004	0.007 ±0.006	**** 0.005 ±0.003	**** 0.004 ±0.003
Group 3 (n=5)	Adrenaline	M	0.007	Bile Injection	**** 0.015 ±0.007	**** 0.020 ±0.009	0.020 ±0.009	** 0.027 ±0.006	**** 0.043 ±0.017
	Noradrenaline	M	0.001		**** 0.003 ±0.001	**** 0.004 ±0.002	0.004 ±0.004	** 0.006 ±0.002	0.005 ±0.003

Adrenaline (μg/kg/min.), Noradrenaline (μg/kg/min.)

M±SD : Mean Value ± Standard Deviation, ** p<0.01, *** p<0.02, **** p<0.05

を示した。動脈血圧が10, 20, 30, 40, 50%下降時には、それぞれ、0.013±0.006 (p<0.01), 0.008±0.004 (p<0.01), 0.007±0.006, 0.005±0.003 (p<0.05), 0.004±0.003μg/kg/min. (p<0.05) であつた。

第3群(表3b) : adrenaline の基礎分泌速度は0.007±0.001μg/kg/min. で、胆汁注入による動脈血圧の急激な下降に伴い有意に増加した。動脈血圧が10, 20, 30, 40, 50%下降時には、それぞれ、0.015±0.007 (p<0.05), 0.020±0.009 (p<0.05), 0.020±0.009, 0.027±0.006 (p<0.01), 0.043±0.017μg/kg/min. (p<0.02) であつた。noradrenaline の基礎分泌速度は0.001±0.000 μg/kg/min. で、胆汁注入後徐々に増加の傾向を示した。動脈血圧が10, 20, 30, 40, 50%下降時には、それぞれ、0.003±0.001 (p<0.05), 0.004±0.002 (p<0.05), 0.004±0.004, 0.006±0.002 (p<0.01), 0.005±0.003

μg/kg/min. であり、動脈血圧が30%下降時と50%下降時には、基礎分泌速度との間に有意差はなかつた。

第4群 : 左副腎を摘出しているために、測定できなかつた。

第2群ならびに第3群では、動脈血圧下降に際し、副腎 Catecholamines 分泌速度に有意の増加が認められ、とくに adrenaline の増加が著明であつた。しかしながら、この増加の程度を他の種々のショックで同程度の血圧下降時における副腎 Catecholamines 分泌速度と比較すると低いので、第3群に属する No. 48で、動脈血圧下降の途中に0.1mg/kg の adrenaline ならびに noradrenaline を経静脈的に投与したが、動脈血圧の回復はみられなかつた。なお、副腎静脈血の採血は陰圧をかけずに自然流出にまかせたが、第2群ならびに第3群で動脈血圧が60%下降した時には、左副腎静脈血流量が著明に減

表4 Changes of the immuno-reactive insulin levels, before and after induction of acute pancreatitis

4a

Time (min.)	-10	15	30	60	120	180	240	300	360	
Group 1 (n=2)	15.5	Bile Injection	138.5	72.0	83.5	30.2	33.2	18.8	54.0	12.5

4b

A.B.P. (%)	100	90	80	70	60	50
Group 2 (n=5) M±SD	22.8±11.2	61.0±35.8	92.8±55.5	90.0±34.8	60.6±18.3	48.2±20.0
Group 3 (n=5) M±SD	21.4± 8.5	48.4±11.6	84.0±18.4	103.8±17.8	124.4±15.8	155.4±20.6
Group 4 (n=2) M	9.5	24.5	50.0	31.2	16.5	16.0

Immuno-reactive insulin levels : (μU/ml)

M±SD : Mean Value ± Standard Deviation

* p<0.001, ** p<0.01, *** p<0.02, **** p<0.05

A.B.P. : Arterial Blood Pressure

表5 Changes of the blood glucose levels, before and after induction of acute pancreatitis

5a

Time (min.)	-10		15	30	60	120	180	240	300	360
Group 1 (n=2)	110	Bile Injection	119	106	84	55	50	50	74	75

5b

Arterial Blood Pressure (%)		100		90	80	70	60	50
Group 2 (n=4)	M±SD	127±25	Bile Injection	167±74	142±92	103±54	88±38 ^{***}	69±31 [*]
Group 3 (n=4)	M±SD	91±9		121±10	138±31	154±44	169±19 ^{**}	183±44
Group 4 (n=2)	M	125		130	105	101	85	78

Blood glucose levels: (mg/dl)
 M±SD : Mean Value ± Standard Deviation
 * p<0.001, ** p<0.01, *** p<0.02

少して、測定に十分な量の採血は不可能であつた。

3) IRI 値

第1群(表4a) : 前値は平均15.5μU/mlで、胆汁注入により急速に増加し、注入より15分後には平均138.5μU/mlを示した。その後、時間の経過とともに徐々に減少し、240分後には平均18.8μU/mlを示した。300分後には一過性に増加して平均54.0μU/mlを示したが、その後再び減少し360分後には平均12.5Uu/mlを示した。

第2群(表4b) : 前値が22.8±11.2μU/mlで、胆汁注入により増加し、動脈血圧が30%下降時には90.0±34.8μU/ml(p<0.05), 40%下降時には60.6±18.3μU/ml(p<0.05)で有意の増加を示した。しかし、動脈血圧が50%下降時には48.2±20.0μU/ml (0.05<p<0.1)で、前値との間に有意差はない。なお、長期観察を行つたNo. 43(表6)では39μU/mlより、動脈血圧が50%下降時(注入より197分)には34 U/ml, 81%下降時(注入より300分)には19μU/mlと減少していた。

第3群(表4b) : 前値が21.4±8.5μU/mlで、胆汁注入後は急激に有意の増加を示した。動脈血圧が10, 20, 30, 40, 50%下降時には、それぞれ、48.4±11.6 (p<0.02), 84.0±18.4 (p<0.01), 103.8±17.8 (p<0.01), 124.4±15.8 (p<0.001), 155.4±20.6μU/ml (p<0.001)であつた。なお、長期観察を行つたNo. 40(表6)では10μU/mlより、動脈血圧が50%下降時には191μU/ml, 62%下降時にはさらに増加し290μU/mlを示した。No. 44(表6)でも15μU/mlより、動脈血圧が50%下降時には144μU/ml, 71%下降時には480μU/mlを示した。

第4群(表4b) : 前値は平均9.5μU/mlで、胆汁注

入後増加し、動脈血圧が20%下降時に最高値を示し50.0μU/mlであつた。その後減少し、動脈血圧が50%下降時には平均16.0μU/mlであつた。

4) 血糖値

第1群(表5a) : 前値は平均110mg/dlで、胆汁注入後減少し、15, 30, 60, 120, 180, 240, 300, 360分にはそれぞれ、119, 106, 84, 55, 50, 50, 74, 75mg/dlを示した。

第2群(表5b) : 前値は127±25mg/dlで、胆汁注入後、動脈血圧下降の初期に一過性に増加し、その後は減少傾向を示し、動脈血圧が40%ならびに50%下降時には、前値と比較して有意に減少していた。動脈血圧が10, 20, 30, 40, 50%下降時にはそれぞれ、167±74, 142±92, 103±54, 88±38 (p<0.02), 69±31mg/dl (p<0.001)であつた。No. 43(表6)では、血糖値は110mg/dlより、動脈血圧が50%下降時(注入より197分)には57mg/dlに減少し、81%下降時(注入より300分)

表6 Blood glucose levels and immuno-reactive insulin levels at the over the 50% decreases of the arterial blood pressure.

Group 2	No. 43	A.B.P. (%)	100	Bile Injection	50	19	0	
		Time (min.)	-10		197	300	322	
		B.G.L.	110		57	54	---	
		IRI	39			34	19	---
Group 3	No. 40	A.B.P. (%)	100	Bile Injection	50	38	0	
		Time (min.)	-10		48	90	105	
		B.G.L.	82		239	343	---	
			IRI	10	191	290	---	
	No. 44	A.B.P. (%)	100	Bile Injection	50	29	0	
		Time (min.)	-10		86	180	213	
B.G.L.		88	198		418	---		
		IRI	15	144	480	---		

A.B.P. : Arterial Blood Pressure
 B.G.L. : Blood Glucose Levels (mg/dl)
 IRI : Immuno-Reactive Insulin (μU/ml)

にはさらに減少して54mg/dlを示した。

第3群(表5b)：前値が 91 ± 9 mg/dlで、胆汁注入後、動脈血圧の急激な下降につれて増加の傾向を示した。動脈血圧が10, 20, 30, 40, 50%下降時には、それぞれ、 121 ± 10 , 138 ± 31 , 154 ± 44 , 169 ± 19 ($p < 0.01$), 183 ± 44 mg/dlであつた。No.40とNo.44で、動脈血圧が50%下降以降も測定したが、No.40(表6)では、82 mg/dlより、動脈血圧が50%下降時(注入より48分)には239mg/dlと増加し、62%下降時(注入より90分)には、さらに増加して343mg/dlを示した。No.44(表6)では前値が88mg/dlで、動脈血圧が50%下降時(注入より86分)には198mg/dlと増加し、71%下降時(注入より180分)には、さらに増加して418mg/dlを示した。

第4群(表5b)：前値は平均125mg/dlで、胆汁注入により減少傾向を示し、動脈血圧が10, 20, 30, 40, 50%下降時には、それぞれ、平均130, 105, 101, 85, 78mg/dlを示した。

5) 病理組織学的変化(HE染色)

脾臓(図2)：脾間質浮腫と脾細胞の変性が著明で、一部出血ならびに脂肪壊死像を証明したが、これらの病変は四群とも同程度に見られた。

副腎(図3, 4)：皮質全層におよぶ出血や、網状帯に限局した帯状の出血を示す例が多く、また髄質には明らかな病変は少なく、うつ血を示す例があつた。しかし、このような変化は第1群、第2群、第3群とも認められたので、副腎縫着犬に特有な形態学的所見とは思われない。

後腹膜神経(図5, 6, 7)：第2, 3群では、神経細胞の変性とくに空胞変性が強いが、これらの病変は第1群では見られなかつた。

実験成績の総括

第1群：動脈血圧、門脈圧、中心静脈圧は胆汁注入による急性脾炎発生後、6時間にわたつてはほぼ前値を維持したが、循環血液量は著明に減少する。この間、adrenaline, noradrenalineの分泌増加はみられなかつた。IRI値は胆汁注入により著明に増加し、15分後に前値のほぼ9倍に増加し、その後徐々に減少して4~6時間で前値に復した。血糖値は胆汁注入15分後に一過性に軽度の増加を示し、その後減少して4~6時間では前値の50~70%の低血糖状態が持続した。

第2群：胆汁注入により、動脈血圧は第1群とは異なり、軽度の動揺を示しながら徐々に下降し、約4時間後に前値の50%に低下した。この原因は、脾炎時脾滲出液

図2 Massive hemorrhage and necrosis, pancreas, in group 3. H-E Stain $\times 100$

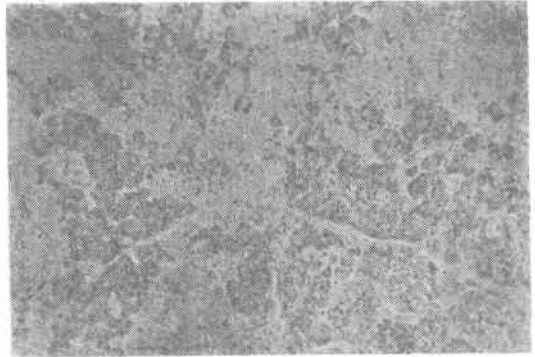


図3 Massive hemorrhage and congestion in zona reticularis totally, in zona fasciculata and also in medulla partially, and partial necrosis in cortex, left adrenal gland, in group 2. H-E Stain $\times 40$

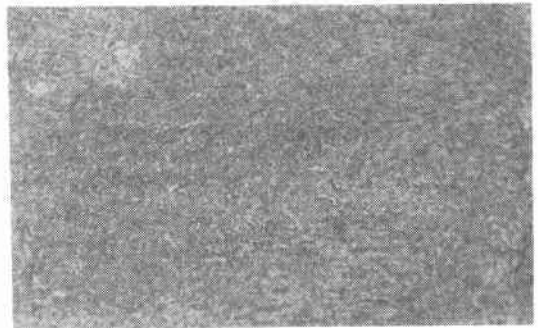


図4 Congestion in zona fasciculata, in zona reticularis and in medulla, in group 3. H-E Stain $\times 40$

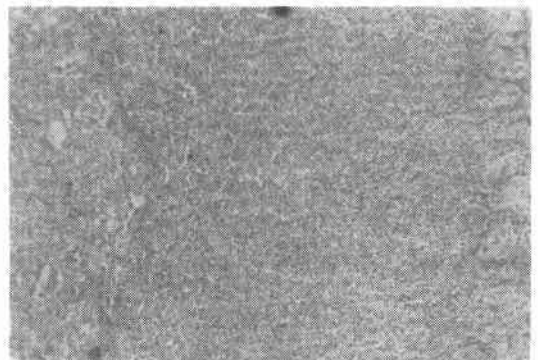


図5 Nerves in adventitia of abdominal aorta. vacuole degeneration, in group 2.

H-E Stain ×400

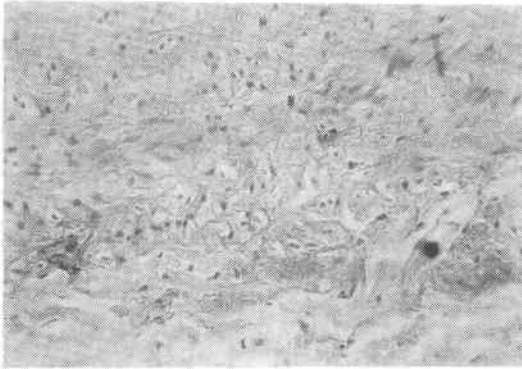


図6 Nerve cells of retroperitoneal space show clear appearance and vacuole degeneration, in group 3.

H-E Stain ×400

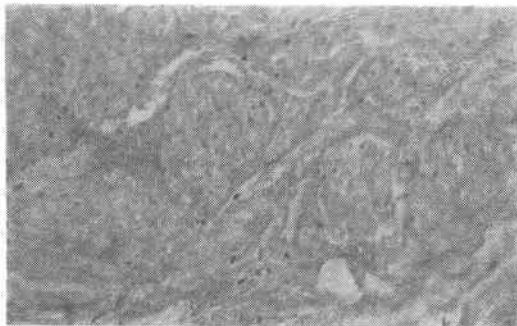


図7 Nerves in connective tissue around abdominal aorta. vacuole degeneration, in group 2.

H-E Stain ×400



が後腹膜神経叢へ直接波及して交感神経の変性をきたしたためと考えられる⁹⁾。門脈圧と中心静脈圧も軽度の下降傾向が見られた。動脈血圧が50%下降時の循環血液量は、第1群と同様に70%の著明な減少を示したが、時間的には、本群では肺炎発生後早期に起こった。adrenaline と noradrenaline は動脈血圧下降の初期に有意に増加し、その後は徐々に減少するが、動脈血圧が50%下降時にもなお基礎分泌速度よりは有意の増加を示した。IRI 値も同様に胆汁注入により著明に増加し、その後軽度の減少傾向を示す。しかし、動脈血圧が30%下降時には前値の400%、50%下降時には前値の210%の増加を示した。血糖値も同様に動脈血圧下降の初期に増加し、動脈血圧が10%、20%下降時にはそれぞれ前値の130%、110%を示し、その後減少して、動脈血圧が40%、50%下降時には第一群と同様に低血糖状態を示した。しかしながら、胆汁注入後、前値よりも増加している時間は第1群に比べて著明に長い。すなわち本群では Catecholamines, IRI, 血糖値の三者ともに、動脈血圧下降の初期に有意の増加を示し、その後減少の傾向をとるが、血圧が50%下降時においても Catecholamines, IRI はなお前値よりも増加を示すのに対し、血糖値は前値よりも低下した。

第3群：動脈血圧の変動は第2群に比し、さらに急激に下降し、平均83分後に前値の50%に低下したが、門脈圧、中心静脈圧の下降の程度は第2群と同様に軽度であった。循環血液量の減少は動脈血圧の低下とはほぼ平行関係にあり、したがって、本群では第2群に比し、さらに急速な減少を示した。adrenaline, noradrenaline は第2群では動脈血圧下降の初期に有意に増加し、その後減少したのに対し、本群では動脈血圧の下降にともなって持続的に増加した。IRI 値は第2群とは異なり動脈血圧下降とともに持続的に増加し、動脈血圧が50%下降時には前値の730%を示した。血糖値も同様に持続的に増加し、動脈血圧が50%下降時には前値の200%を示し高血糖状態であった。すなわち、Catecholamines, IRI 値、血糖値の変動は第2群とは異なり、動脈血圧が50%下降するまでの観察では三者とも持続的に増加した。

第4群：動脈血圧は第2群と類似のパターンを示し、約270分後に前値の50%に低下した。門脈圧、中心静脈圧の下降の程度も軽度で、第2群、第3群のそれに類似した。IRI 値および血糖値は第2群と類似した変動を示した。

以上の実験成績より、胆汁性急性肺炎作成犬（第1

群)では血圧低下を示さないのに対し、予め臍を後腹膜に縫着固定した群では、臍炎作成時臍滲出液が同領域に直接波及して血圧の著明な低下を示した。とくに、後腹膜神経叢縫着群(第2群)よりも左副腎縫着群(第3群)において血圧低下は急速かつ著明であり、左副腎摘出後に同領域に臍を縫着した群(第4群)の血圧低下は、第2群と類似の経過を示した。すなわち、急性臍炎ショック発現には臍滲出液が副腎に直接作用した場合に最も著明であるが、後腹膜神経叢も関与している事を示唆した。

急性臍炎ショック時における循環血液量を副腎静脈血流量の測定により検討すると、血圧低下の程度とはほぼ平行関係にあり、したがって第3群では最も急速に血圧低下を示すため、循環血液量の減少も臍炎発生の早期より認めた。ただし、背臥位の犬で循環血液量を測定することは、極めて非生理的であり、絶対量の比較は不適當であり、したがって各群の相対的比較にとどめた。

IRI, IRG, 血糖値, Catecholamines の相互関係については、急性臍炎ショック時には特殊な状態を示し、一般の概念では説明が困難である。本実験群では、早期にIRI, 血糖値は増加するが、Catecholamines の増加は後腹膜に臍滲出液が直接波及した群においてのみ増加し、第1群では増加を示さない。すなわち、副腎への直接刺激、副腎支配神経刺激または血圧低下によつてCatecholamines の分泌が増加するものと思われる。反対に、Catecholamines が増加しても、これと関係なくIRI値は増加し、血圧は低下した。

考 按

重症急性臍炎におけるショック発現の機序については、未だ不明な点が多いが、臍炎時の臍滲出液が後腹膜組織へ波及する事により急性臍炎ショックが発現することを、中川⁶⁾、伊藤ら⁶⁾⁷⁾が明らかにした。

Trypsin-digested blood を臍管内に注入する事により急性臍炎を発生させたAnderson⁴⁾の実験では、動脈血圧は注入後7時間までcontrol levelを維持した。本実験の第1群でも、胆汁注入による急性臍炎発生後6時間の観察では、動脈血圧はわずかな低下を示すのみであった。ところが、中川⁶⁾は臍を予め後腹膜に縫着した犬を用いて、0.4ml/kgの自家胆汁を注入して急性臍炎を発生させたところ、動脈血圧は急激に下降して短時間内に死亡することを発見し、後腹膜腔の神経組織に変性もしくは病的変化を認めた。そして、臍滲出液が節細胞、腹部大動脈周囲、外膜へと浸潤しStöhr¹⁶⁾のいう血圧調節

に影響を与えたものと考え、急性臍炎ショック発現に果たす後腹膜神経叢の重要な意義を提唱した。

臍後腹膜神経叢縫着犬を使用した伊藤ら⁶⁾⁷⁾の実験でも同様な事実を認め、この際縫着した臍を再び遊離する、いわゆる臍授動術兼臍床ドレナージ術により、動脈血圧は再び比較的急速に回復することを立証した。そこで、積極的保存療法を行つても進行性に悪化する重症急性臍炎に対して本操作を施行し、救命し得た臨床例を報告した^{8)~10)}。そして本操作の意義は、臍滲出液が後腹膜組織に直接浸潤吸収される事を防止して臍滲出液を体外に誘導すること、および臍自体の減圧効果とともに、臍ならびに後腹膜腔のlymph stasisの状態の解消に役立ち、自律神経系への影響の波及も遮断されると推定した。

著者の臍後腹膜神経叢縫着犬を使用した第2群でも、動脈血圧は胆汁注入により251±77分後に前値の50%に低下した。これに対して、臍副腎縫着犬を使用した第3群では、動脈血圧の下降の程度は著明であり、胆汁注入83±35分後に前値の50%となり、その後1~2時間で死亡するに至る。すなわち、後腹膜神経叢よりも副腎に炎症が波及した時の方が動脈血圧の低下は著明であった。この事実を明らかにする目的で、予め左副腎別出後、その場所に臍尾部を縫着固定させた第4群では、神経叢縫着群と類似の血圧の変動を示した。対照とした第1群では動脈血圧および門脈圧はほとんど変動を示さず、中心静脈圧の軽度下降と循環血流量の減少を示した。その他のショック発現群でも動脈血圧を除き、門脈圧、中心静脈圧、循環血流量は第1群と類似の経過をとつた。以上の事実は、臍滲出液が後腹膜下へ波及すると血圧低下を示し、ショック発現の標的臓器は後腹膜神経叢よりも副腎の方がより大であることを明らかにした。

犬を用いた種々のショックの実験で、副腎Catecholamines分泌速度が増加する事はすでに良く知られているが^{17)~23)}、急性臍炎ショック時の副腎静脈血中のCatecholamines分泌速度を測定した報告は未だみない。一般にショック時の副腎髄質ホルモン分泌の増加は、副腎髄質ホルモン分泌中枢からの神経衝撃が、内臓神経、腹腔神経節、腹部交感神経節²⁴⁾などの神経線維を通じて副腎髄質へ到達する事により起るものと推定されている¹⁷⁾¹⁹⁾²¹⁾²²⁾。したがって、急性臍炎ショック時にも副腎Catecholaminesの分泌増加機序に、神経衝撃が関与していると考えられるが、本実験では、臍を副腎ならびに後腹膜自律神経に直接縫着して、急性臍炎発現時の副腎Catecholamines分泌速度を測定した。対照群では、胆

汁注入による肺炎発生で血圧低下を示さず、また *adrenaline* および *noradrenaline* の分泌増加も来たさなかつたが、ショック発現群では統計学的に有意の分泌増加がみられ、第2群では動脈血圧下降の初期にピークを示し、以後徐々に減少したのに対して、第3群では急速な動脈血圧の下降にかかわらず、分泌は徐々に増加した。この差異は血圧低下の速度のほか、肺炎時の腭滲出液が、第2群では副腎支配神経を刺激し、第3群では直接副腎を刺激したためと考えられる。一般に、急性肺炎ショック時の循環動態は、出血性ショックとは著しい差を認めるが¹⁾⁴⁾¹⁸⁾、他の種々の実験的ショック犬で、同程度の血圧下降時における副腎 *Catecholamines* 分泌速度¹⁹⁾²⁵⁾ と比較すると、急性肺炎ショックでは増加の程度が著しく低い。この理由としては次の事項が考えられる。第1に、本実験では予め腭を左副腎に縫着固定するために機械的損傷が加わる。第2に、腭滲出液が直接的持続的に内臓神経等を刺激して神経衝撃の伝達が不良となる。第3に、副腎が直接に肺炎発生による強力な腭酵素や血管作働物質の化学的影響を受けて、副腎 *Catecholamines* 分泌能が低下し反応し難くなる。第4に、肺炎時の IRI, IRG の分泌とショック時の副腎 *Catecholamines* の分泌の、調節機構のアンバランスが推測される。第5に、副腎髄質細胞内の顆粒中に貯蔵されている *Catecholamines* の分泌機構に Ca^{2+} が重要な役割を持つているが²⁶⁾、急性肺炎時には Ca^{2+} 代謝異常が起る。なお、左副腎縫着群に比し、予め左副腎摘出術を行つた群において、ショック発現が緩徐であり、しかも後腹膜神経叢縫着群と同程度であるということは、ショック発現に関する副腎の役割の重大性を指摘できるとともに、後腹膜神経への持続的刺激だけでも、門脈系を中心とした血行動態異常を来たすと考えられる。

副腎静脈血の単位時間当りの採血量より循環血流状態を考察すると、対照群では肺炎発生より6時間後に前値の27%に減少したが、動脈血圧はほとんど下降を示さない。一方、ショック群では肺炎発生早期より著明に減少し、第2群では平均251分後に、第3群では83分後に対照群と同程度の減少を認めた。この減少は血圧低下と平行関係にあるが、実験成績の項で述べたように相対的比較であり、肺炎ショックの特徴を説明できない。

副腎の病理組織学的所見を検討すると、3群ともに皮質の出血と髄質のうつ血所見を示したが、各群に有意差は見られなかつた。二次ショック時における死亡直前の諸臓器の病理組織学的研究を行つた駿河²⁷⁾によると、シ

ョックの病変はまず各臓器の循環障害として発現し、これに酸素欠乏症やショック傷害に対する反応性の変化ないし防衛修復機転としての進行性病変が副腎、肝臓を中心としてうかがわれ、一義的な説明は困難であると報告した。笹野²⁸⁾は剖検例より、副腎皮質にあらわれる急性障害像は動脈系血行路の最も末端に現われ、あるいは終末動脈である被膜動脈分枝の支配領域を単位として認められるが、前者は血圧の降下、静脈のうつ帯と関係し、後者は細動脈牽縮によると説明できるとのべ、ショックの際の被膜細動脈牽縮に伴う急性の皮質障害像の出現様式が動脈循環のパターンと関係深い事も極めて当然であると述べている。そして、急性肺炎発症より4時間後に死亡した症例を剖検し、副腎皮質内層が出血性壊死に陥り疲癯所見を示しているのを認めた。Vogel²⁹⁾は急性肺炎ショック死亡例で副腎皮質細胞の変性やうつ血、出血壊死などを認めており、副腎不全と肺炎ショックとの関連に1つの示唆を与えるものである。井上³⁰⁾は急性肺炎ショック患者では皮質ホルモンの尿中排泄量はむしろ著増している事を報告しており、著者のショック群の副腎 *Catecholamines* 分泌速度の増加と考え合わせると、副腎の機能は皮質ならびに髄質ともに未だ保持されている状態であり、単に副腎不全ということでは説明できない。著者の副腎の病理組織学的検索より、急性肺炎ショック時には、髄質の病変だけでなく副腎皮質の役割もまた重大であると考えられるので、今後の検討が必要であらう。なお、肺炎ショックとインシュリン・ショック時における副腎 *Catecholamines* 分泌速度はいずれも増加するが、IRI 値、血糖値との関係では、肺炎発生により同一時間帯に同様な変動を示すが、インシュリン・ショックでは末梢血中インシュリン濃度が上昇すると低血糖を示し、血糖値が最も減少した時に副腎 *Catecholamines* 分泌速度が最高となる³¹⁾。

急性肺炎ショックにおける血糖の動態を観察すると、一般に肺炎発生初期に一過性の上昇を示す。その後の経過は第2群では動脈血圧下降につれて低血糖状態を示すが、第3群では徐々に増加し高血糖状態を維持した。胆汁性肺炎犬で血糖値を測定した石川¹¹⁾、Pi-Sunyer¹²⁾、Satake¹³⁾、佐藤¹⁴⁾の報告では、胆汁注入より30分以内に一過性増加後減少を開始し、2~3時間後に最低値となり、その後は徐々に回復して5時間後にはほぼ前値に近づくといい。Bridgwater³²⁾も、胆汁注入による肺炎発生で、血糖値は10~30分で最高値に達し、45~90分以内に正常値へ復したと報告した。しかしいづ

れの報告も急性膵炎ショック時に血糖値を測定したものではない。築山²⁵⁾は臨床例の集計より、急性膵炎患者の血糖変化は重症ほど著明であり、これは過血糖とは限らず、ときには低血糖のこともあり、同一患者でも大きく動揺することがあると述べた。White³³⁾は急性膵炎で死亡した患者の血糖値が15日間にわたって高値を示した例を記載している。伊藤³⁾は、重症急性膵炎手術症例9例中5例に術前の血糖値を測定しており、5例とも高血糖であつたと報告した。著者の実験で最も急激な経過をとつた第3群では、ショック時にも高血糖状態を示した。

膵炎犬で IRI 値を測定した石川¹¹⁾、Satake¹³⁾、佐藤¹⁴⁾の実験では、胆汁注入後まもなく門脈血および全身血の IRI 値の著明な増加を認め、4時間前後で徐々に前値に回復した。Pi-Sunyer¹²⁾は、膵炎発生に引き続いて60分以内に2~10倍に増加し、この増加した状態はその後5~6時間持続した。すなわち、急性膵炎では IRI 値の増加とともに高血糖状態を維持することが特徴的であるが、低血糖に移行してもなお、IRI 値は長期間高値を示した。ブドウ糖を *in vivo* でイヌの静脈内に投与した Kanazawa³⁴⁾の実験、あるいは *in vitro* でラット膵を高濃度のブドウ糖で灌流した Curry³⁵⁾の実験では、血糖上昇に伴い IRI 値の上昇は2相性に分かれ、注入開始直後に急速に上昇して第1のピークを生じ、いつたん下降したあと再び緩徐に上昇して第2のピークをなすといわれている。本実験の第1群の IRI 値の推移も同様な経過を示した。しかしショック群では早期より高分泌型を示し、心停止の直前に測定した IRI 値も依然として高値を保持した。

血糖値は解糖と糖合成のバランスにより規定されるが、血糖の変動は膵ラ氏島に直接作用し、増加するとインシュリンの合成と分泌を促進させ、減少すると抑制する。一方、インシュリンは末梢組織でのブドウ糖の利用を増減させ得る。この *negative feedback mechanism* は血糖値を比較的狭い範囲内で維持させる。この際、*alpha-receptor stimulator* としての Catecholamines は、ブドウ糖によるラ氏島β細胞からのインシュリン分泌を抑制するといわれている^{36)~39)}。一般にショックの際には血中の Catecholamines 濃度が増加し、肝臓での糖原分解が亢進して過血糖が起こる。McCormick⁴⁰⁾は糖原分解を亢進させる肝への主な信号刺激は *adrenaline* であり、*cortisol* または *glucagon* ではないと報告した。Watts²³⁾は犬の不可逆性出血性ショック時の末梢動脈血中の *adrenaline* 値を測定し、血圧下降初期の

adrenaline 濃度は明らかに生物学的作用を有すると報告し、Greever¹⁸⁾も末梢動脈血中 *adrenaline* 濃度は約100倍に増加したと報告している。Manger²⁰⁾は犬で出血性ショックならびにアナフィラキシー・ショックを作成し、蛍光法を用いて末梢静脈血中の *plasmopressor amines* を定量し、ショック時には *adrenaline* および *noradrenaline* の増加を見た。本実験のショック群では、副腎からの Catecholamines 分泌速度が有意に増加しており、末梢動脈血中でも有意に増加していたことが推測される。しかるに、Catecholamines、血糖、IRI の相互制御機構がくずれて同一時間帯に個々に増加の傾向を示した。Bauer⁴¹⁾は、脱血による *hypovolemic shock* の際にも、過血糖と過インシュリン血症が同時に出現した事を報告した。この論文の *discussion* で、Border は、インシュリン分泌は普通 *alpha-adrenergic agents* によつて抑制される。したがつてショック時にもインシュリン分泌を抑制すると考えられるが、実際にはそのような現象は起こらない。その理由は、インシュリン分泌はアミノ酸、遊離脂肪酸、ある種のホルモンおよび腸管ホルモンなどを含む多くの物質により影響を受け、これらの物質は *alpha-adrenergic agents* によるインシュリン分泌抑制作用に打ち勝つにちがいないと述べた。この件に関してはすでに Pi-Sunyer¹²⁾は、胆汁性膵炎犬で遊離脂肪酸の増加を、井上³⁰⁾は、副腎皮質ホルモンの尿中排泄量の増加を報告している。さらに、急性膵炎時グルカゴンが増加する事も良く知られている³²⁾。本実験の急性膵炎ショック時には Catecholamines、血糖値、IRI 値のいずれもが著明に増加し、ショックに至らない膵炎では IRI 値の増加のみで、Catecholamines、血糖値の増加を示さなかつた。しかし、これら三者および IRG 値などの分泌調制機構については、他種ショックと異なり一義的に説明することは困難であつた。

結 論

膵後腹膜縫着犬を用いて胆汁注入による急性膵炎ショックを発現させ、副腎の役割について検討した。さらに、ショック発現時の副腎 Catecholamines 分泌速度、IRI 値、血糖値、副腎静脈血流量を測定して次のような結論を得た。

1) 急性膵炎ショック発現には、膵滲出液の副腎への直接の波及が主役を演じており、予め副腎を摘出すると、ショック発現が遅延する。また、後腹膜神経叢も独立して膵炎ショック発現に寄与する。

2) 急性膵炎ショック時には、副腎 Catecholamines

分泌速度は有意に増加するが、他の種々のショックと比較して増加の程度は低い。なお、動脈血圧低下時に adrenaline ならびに noradrenaline を経静脈的に投与しても回復は見られない。したがって、副腎 Catecholamines 分泌速度が遅いことが、重篤なショックに移行する原因とは考えられない。

3) 急性膵炎ショック時には、血中 IRI 値と血糖値は同時に増加し、インシュリン・ショックとは異なる。

4) 急性膵炎ショック時には、Catecholamines, 血糖, IRI の相互制禦機構が見られない。

5) 副腎は急性膵炎ショックの悪循環の一翼を担い、膵滲出液の副腎への波及をブロックする事が、この悪循環を断つと推測される。

本論文の要旨は第74回日本外科学会総会において発表した。

稿を終るに臨み、懇篤なご指導とご校閲を賜った恩師土屋涼一教授に謹んで感謝の意を表す。さらに有益な示唆とご高閲をいただいた伊藤俊哉助教授に厚く感謝の意を捧げる。また研究にさいし終始ご指導いただいた古川正人博士、近藤直嗣博士、西村柳介博士に厚く感謝する。さらに終始研究に協力していただいた第2外科教室員各位、実験室係辻好和君に心から感謝する。

文 献

- 1) Gray, S.H., et al.: Acute Pancreatitis—The Significance of Hemoconcentration at Admission to the Hospital. *Arch. Surg.*, **91**: 485—488, 1965.
- 2) 本庄一夫 ほか: 急性膵壊死. *日本臨床*, **22**: 1034—1040, 1964.
- 3) Howard, J.M., et al.: Surgical diseases of the pancreas. Lippincott Co., Philadelphia, 1960.
- 4) Anderson, M.C., et al.: Circulatory Changes in Acute Pancreatitis. *Surg. Clin. N. Amer.*, **47**: 127—140, 1967.
- 5) Nakagawa, T.: Experimental Studies on the Significance of Pathologic Change in Retroperitoneum at Acute Pancreatitis. *Arch. Jap. Chirur.*, **35**: 659—678, 1966.
- 6) 伊藤俊哉 ほか: 重症急性膵炎に対する Mobilization and Drainage of the Pancreatic Bed について. 第2回日本膵臓病研究会プロシーディングス, **1**: 63—64, 1971.
- 7) 伊藤俊哉 ほか: 重症急性膵炎に対する “Mobilization and Drainage of the Pancreatic Bed” の効果. *日外会誌*, **72**: 1354—1356, 1971.
- 8) 伊藤俊哉 ほか: 重症急性膵炎の外科的治療—膵授動術兼膵床ドレナージ術について. *手術*, **26**: 420—425, 1972.
- 9) 伊藤俊哉 ほか: 膵炎の治療—外科的治療法の適応. *現代医療*, **6**: 939—945, 1974.
- 10) 伊藤俊哉 ほか: 重症急性膵炎の診断と治療. *外科治療*, **31**: 45—51, 1974.
- 11) 石川浩一 ほか: 急性膵炎の病態と治療. *日本臨牀*, **28**: 2850—2862, 1970.
- 12) Pi-Sunyer, X., et al.: Effects of Acute Experimental Pancreatitis on Insulin Metabolism in the Dog. Application of a New Equilibrium Infusion Technic. *Diabetes*, **17**: 437—443, 1968.
- 13) Satake, K., et al.: Insulin Levels in Acute Experimental Pancreatitis in Dogs. *Surg. Gyne Obstet.*, **137**: 467—471, 1973.
- 14) 佐藤長夫: 実験的急性膵炎における膵内分泌動態に関する研究. *日外会誌*, **73**: 649—661, 1972.
- 15) Euler, U.S. von, et al.: The Estimation of Catecholamines in Urine. *Acta. Physiol. Scand.*, **45**: 122—132, 1959.
- 16) Stöhr, Ph. Jr.: Innervation des Gefäßsystem in Möllendorffs *Handb. d. Mikr. Anatomie d. Menschen.*, **4/5**: 182, 1957.
- 17) Egdahl, R.H.: The differential response of the adrenal cortex and medulla to bacterial endotoxin. *J. Clin. Invest.*, **38**: 1120—1125, 1959.
- 18) Greever, C.J., et al.: Epinephrine Levels in the Peripheral Blood During Irreversible Hemorrhagic Shock in Dogs. *Circulation Research*, **7**: 192—195, 1959.
- 19) Kondo, N.: Adrenal Medullary Secretion in Tourniquet Shock. *Acta med. Nagasaki.*, **17**: 5—15, 1973.
- 20) Manger, W.M., et al.: Plasma Concentration of Epinephrine and Norepinephrine in Hemorrhagic and Anaphylactic Shock. *Am. J. Physiol.*, **190**: 310—316, 1957.
- 21) Sakai, K.: Adrenal Medullary Secretion in Response to Hemorrhage in the Dog. *Tohoku J. Exp. Med.*, **86**: 33—42, 1965.
- 22) Sugihara, Y.: Adrenal Medullary Secretion in Response to Intestinal Strangulation in the Dog. *Acta Med. Nagasaki.*, **16**: 1—11, 1971.
- 23) Watts, D.T., et al.: Arterial Blood Epinephrine Levels during Irreversible Hemorrhagic Shock in Dogs. *J. Pharmacol. Exp. Thec.*, **116**: 60, 1956.
- 24) Miller, M.E., et al.: *Anatomy of the Dog*. Saunders, Philadelphia. London, 1969.
- 25) 築山義雄: 膵臓病の治療指針. 永井書店, 1974.
- 26) 今泉礼治: カテコラミンの臨床—「カテコラミ

- ン」とともに30年。総合臨牀, **20**: 1128—1135, 1971.
- 27) 駿河敬次郎: 二次ショックに於ける病理組織学的研究。日外会誌, **51**: 142—150, 1950.
- 28) 笹野伸昭: ショックと副腎。第2回麻酔と Re-animation セミナー, 病態生理よりみたショック対策 (1), 111—120, 1970.
- 29) Vogel, F.S.: Cerebral Demyelination and Focal Visceral Lesions in a Case of Acute Hemorrhagic Pancreatitis. *A.M.A. Arch. Path.*, **52**: 355—362, 1951.
- 30) 井上一郎: 急性膵炎時尿中 17-Ketosteroid 量の変動に関する研究 (1), 急性膵炎時尿中 17-Ketosteroid 量の変動。岡山医誌, **69**: 2217—2231, 1957.
- 31) Shibata, O.: Adrenal Cortical and Medullary Responsiveness to Insulin induced Hypoglycemia. *Tohoku J. Exp. Med.*, **105**: 27—33, 1971.
- 32) Bridgwater, A.B., et al.: Transient increase in blood sugar following experimental pancreatitis. *Am. J. Physiol.*, **200**: 851—854, 1961.
- 33) White, T.T.: *Pancreatitis*, Arnold, London, 1966.
- 34) Kanazawa, Y., et al.: Plasma insulin responses to glucose in femoral, hepatic and pancreatic veins in dogs. *Am. J. Physiol.*, **211**: 442—448, 1966.
- 35) Curry, D.L., et al.: Dynamics of Insulin Secretion by the Perfused Rat Pancreas. *Endocrinology*, **83**: 572—584, 1968.
- 36) Lerner, R.L., et al.: Epinephrine: Selective Inhibition of the Acute Insulin Response to Glucose. *J. Clin. Invest.*, **50**: 2453—2457, 1971.
- 37) Porte, D. Jr., et al.: The Effects of Epinephrine on Immunoreactive Insulin Levels in Man. *J. Clin. Invest.*, **45**: 228—236, 1966.
- 38) Porte, D. Jr., et al.: Inhibition of Insulin Release by Norepinephrine in Man. *Science*, **152**: 1248—1250, 1966.
- 39) Porte, D. Jr., et al.: Insulin Responses to Glucose: Evidence for a Two Pool System in Man. *J. Clin. Invest.*, **48**: 2309—2319, 1969.
- 40) McCormick, J.R., et al.: Glucose and Insulin Metabolism during Shock in the Dog. *Surgical Forum.*, **20**: 12—14, 1969.
- 41) Bauer, W.E., et al.: Insulin Response during Hypovolemic Shock. *Surgery*, **66**: 80—88, 1969.