

# 実験膵炎に関する研究 —膵管内エンドトキシン持続注入の効果について—

札幌医科大学第1外科

水間公一 白松幸爾  
戸塚守夫 早坂滉

## STUDIES ON THE EXPERIMENTAL PANCREATITIS—EFFECT OF CONTINUOUS INFUSION OF ENDOTOXIN INTO THE PANCREATIC DUCT—

Koichi MIZUMA, Koji SHIRAMATSU, Morio TOTSUKA and Hiroshi HAYASAKA

1st Department of Surgery, Sapporo Medical College

著者はエンドトキシン、タウロコール酸、生理的食塩水を犬主膵管に持続注入し血液生化学的、また膵を病理組織学的に検討した。高アミラーゼ血症は3群ともに観察されたがエンドトキシン注入群に最も高度であった。また膵組織の変性、崩壊もエンドトキシン注入群で最も著明であり出血性膵炎の様相を示していた。血清リパーゼ値は組織学的変化をかならずしも反映しなかったが血清アミラーゼ値は良く膵の変化と一致した。以上よりエンドトキシンの膵管内持続注入法は血清膵酵素値の上昇と膵の組織学的変化を惹起し実験膵炎作製の方法として有用であると考えられた。

索引用語：実験膵炎，エンドトキシン，高アミラーゼ血症

### I 緒言

実験的急性膵炎の作製について従来より種々の方法が報告されている。Oppie<sup>1)</sup> によって共通管説が唱えられて以来、種々の物質を白鼠、犬、家兎などの膵管内に注入して実験的急性膵炎を惹起させることが広く行われるようになり、注入する物質としては自家胆汁<sup>2)</sup>、胆汁と膵液<sup>3)</sup>、胆汁酸塩<sup>4)</sup>、またトリプシン、リパーゼ、フォスフォリパーゼなどの酵素<sup>5)</sup>が使用されている。

一方、膵炎発生機序としての細菌感染を重視する立場から、細菌または細菌毒素を注入する方法も報告されている。ブドウ球菌トキシン<sup>6)</sup>を膵管内に注入すれば、膵組織に著明な循環障害を生じさせ出血性膵炎を発症することが知られており、また同様な機序から大腸菌を膵管内に注入し、注入菌数に応じて間質性膵炎または出血性膵炎を作製した報告もある<sup>7)</sup>。大腸菌エンドトキシンを、この分野で使用したのは Thal<sup>8)</sup> の報告が最初である。すなわち、エンドトキシンを膵管内に注入、一定時間後に再度、同トキシンを全身投与することにより局所

シュワルツマン反応を膵に惹起して出血を伴う急性膵炎の発症を認めたと報告している。今回、われわれは致死量以下のエンドトキシンを成犬主膵管内に持続注入し、膵組織の浮腫、出血および高アミラーゼ血症を伴う実験的急性膵炎を発症させ得た。またこの膵炎とタウロコール酸—Na 注入による実験膵炎について血液生化学的および組織学的に比較検討を加えたので報告する。

### II 実験材料および方法

体重 15kg 前後の妊娠犬を含まない雌雄雑種犬を使用した。実験に使用した犬は全て個別の檻に収容し、市販の乾燥固形食 (100g あたり蛋白質 25g, 脂肪 8g, 線維 5g, 水分 12g を含め) を約 500g/10kg 体重の割合に午前中に1回与え水は1日を通して自由摂取とした。実験に先立って各実験犬は少なくとも15時間は絶食として使用した。

20頭の実験犬を以下のごとく群別した。すなわちタウロコール酸—Na 注入による膵炎群として6頭、エンドトキシン注入による膵炎群として7頭、生理的食塩水注

入群として4頭, 単開腹群として3頭とした。

実験犬はペントバルビタール—Na 35mg/kg を静脈内注射することにより全身麻酔後直ちに大腿静脈にカニューレーションを行い第1回目の採血を行った。その後, 上腹部正中切開にて開腹し十二指腸を創外に引き出し, 副膵管を結紮後, 主膵管の十二指腸開口部附近を腸間膜上から触診により求めて周囲組織より分離し, これに小切開を加え, この切開よりポリエチレンカテーテルを挿入し持続注入ポンプ (Harvard または Atom Infusion pump) に, 圧測定器 (Harvard pressure transducer 377) またはウォーターマノメーターを介して接続した (Fig. 1)。タウロコール酸—Na は生理的食塩水に溶解し 1mg/ml の濃度に調整使用した。エンドトキシン (Diffco E. Coli 0.26, B6) は 0.25mg/ml の濃度に生理的食塩水にて調整した。以上の溶液および生理的食塩水を各々の群別に 20ml ずつ膵管内に留置したカテー

テルより60分~70分かけて注入した。注入終了後は膵管切開口を5—0 Tevdek 針にて縫合閉鎖した。手術後3日間は抗生物質 (セファロシン 500mg) を1日1回筋肉注射にて投与した。採血は全身麻酔後直ちに第1回目を行ない, 以後は注入開始後1/2, 1, 2, 3, 4, 5時間目および1, 2, 3, 4日目いずれも早朝絶食時に行った。血清アミラーゼは soluble starch (Merk) を用いて stable buffered starch substrate (pH 7) を調整し Caraway 法<sup>9)</sup>にて測定した。血清リパーゼは Vagel and Zieve による turbimetric 法<sup>10)</sup>によって測定した。Substrate としては1% olive oil solution (Harleco) を0.04%に稀釈調整して使用した。単開腹群を除き各群実験犬のうち各1頭は実験膵炎発症後48時間目にペントバルビタールの致死量を静脈内に投与屠殺し, 直ちに開腹して主膵管の十二指腸流入部附近の一定部位の膵実質を鋭的に切除し, 直ちに10%フォルマリンにて固定し Hematoxyline-Eosin 染色を行ない組織学的に検討を加えた。

Fig. 1 Scheme reveals actual equipments and procedure for induction of pancreatitis.

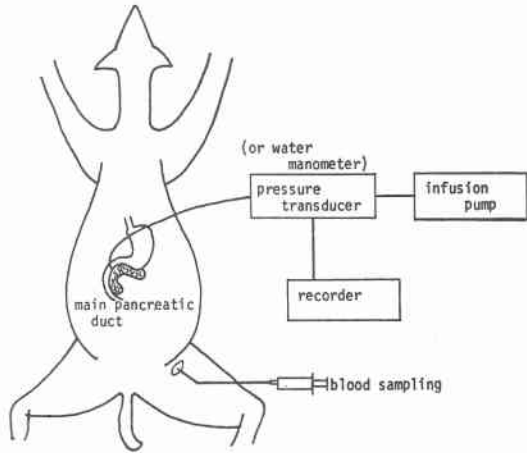
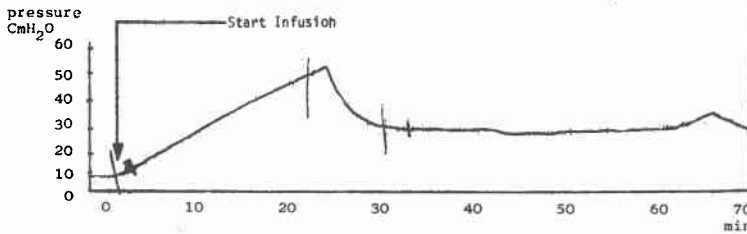


Fig. 2 Pressure curve reveals changes of ductal pressure during infusion.

Typical Infusion Curve (Saline 0.3ml min.)



1) 注入圧について: タウロコール酸—Na 注入群, エンドトキシン注入群, および生理的食塩水注入群ともにはほぼ共通の注入圧変化を示した。すなわち, 持続注入開始後急速に膵管内注入圧は上昇し, ほぼ30分以内に最大圧, すなわち rupture pressure に達する。この rupture pressure は平均してタウロコール酸—Na 注入群では 62cmH<sub>2</sub>O, エンドトキシン注入群では 69cmH<sub>2</sub>O であり, また生理的食塩水注入群においては 69cmH<sub>2</sub>O と3群の間に著明な差異は認められなかった。最高圧に達した後は膵管内圧は可成り急速に低下して, 注入終了までほぼ一定か若しくはやや減少傾向を維持した (Fig. 2)。

2) 血清アミラーゼ値の変動: 4群中エンドトキシン注入群の血中アミラーゼ値は最も高値を示した。注入開

Table 1 Changes of serum amylase levels after induction of pancreatitis. Values were expressed as units/dl.

	Taurocholate pancreatitis group	Endotoxin pancreatitis group	Saline infusion group	Laparotomy group
Before	260 ± 30	296 ± 33	233 ± 44	331 ± 13
1/2	339 ± 20	391 ± 24	268 ± 57	372 ± 20
1	357 ± 20	423 ± 18	299 ± 35	363 ± 6
2	399 ± 8	491 ± 27	329 ± 38	341 ± 21
3	441 ± 17	544 ± 49	342 ± 36	350 ± 10
4	485 ± 20	600 ± 50	389 ± 49	357 ± 26
5 Hrs.	529 ± 31	651 ± 60	437 ± 33	363 ± 20
1	2086 ± 569	3122 ± 490	809 ± 52	339 ± 10
2	2408 ± 487	4216 ± 618	574 ± 75	349 ± 16
3	1872 ± 226	4067 ± 535	417 ± 58	406 ± 37
4 Days	1260 ± 206	3067 ± 425	315 ± 14	396 ± 15

Values show mean ± standard error.

始後30分ですでにアミラーゼ値の上昇が見られるが軽度であり、以後5時間目までは余り著明な上昇は認められない。48時間目に平均4216単位と最高値を示し、その後低下傾向を認め4日目に3067単位となった。タウロコール酸—Na 注入群ではエンドトキシン注入群と略同様の傾向が認められた。アミラーゼ値は注入開始後よりわずかずつ上昇し続け48時間目に最高値に達したが、平均値で2408単位とエンドトキシン注入群に比べ低値であり、4日目には1206単位にまで低下した。生理的食塩水注入群では前2群と同様の変動傾向が認められたが、注入後24時間目に血中アミラーゼ値が最高値に達したこと及び最高値が809単位とかなり低値を示した事が異なる点であった。なお、単開腹群には著明な血中アミラーゼ値の変動を認めなかった (Table 1)。

3) 血清リパーゼ値の変動：タウロコール酸—Na 注入群では血中リパーゼ値は注入開始後直ちに急激な上昇を示した。注入開始30分後で3.9単位、その後4時間目まで上昇を続け6.2単位ぐらいに達する。24時間目にはすでに低下傾向を示し4日目には注入前値の0単位にまで回復した。エンドトキシン注入群では血中リパーゼ値の変動は2相性を示した。つまり注入開始後直ちにリパーゼ値は上昇し、3時間目に3.1単位に達したのち、4時間目及び5時間目に一旦低下する。しかし、その後24時間目に再度のリパーゼ値上昇傾向が認められ、3日目に5.9単位と経過中の最高値を示し、4日目には幾分低下した。生理的食塩水注入群は、注入開始後30分です

Table 2 Changes of serum lipase levels after induction of pancreatitis. Values were expressed as units/100 $\mu$ l.

	Taurocholate pancreatitis group	Endotoxin pancreatitis group	Saline infusion group	Laparotomy group
Before	0	0	0	0
1/2	3.9 ± 1.3	1.6 ± 0.4	1.6 ± 0.5	0
1	4.5 ± 1.1	1.7 ± 0.6	2.1 ± 0.4	0
2	4.3 ± 0.8	2.1 ± 0.4	2.6 ± 0.2	0
3	5.4 ± 1.6	3.1 ± 0.9	1.9 ± 0.4	0
4	6.2 ± 1.4	2.9 ± 0.8	2.2 ± 0.2	0
5 Hrs.	6.0 ± 1.5	2.0 ± 0.6	2.5 ± 0.3	0
1	3.9 ± 1.0	4.7 ± 1.2	1.9 ± 0.2	0
2	4.4 ± 1.1	5.5 ± 1.1	1.4 ± 0.3	0
3	2.8 ± 1.4	5.9 ± 1.3	0.7 ± 0.4	0
4 Days	0.2 ± 0.2	4.6 ± 1.5	0	0

Values show mean ± standard error.

に血中リパーゼ値の上昇を認めたが、2時間で2.6単位の最高値に達し、以後はおおむね漸減傾向をたどり、4日目にはタウロコール酸—Na 注入群と同様に0単位に復した。単開腹群では全経過を通して血中リパーゼ値の上昇を認めることにはならなかった (Table 2)。

4) 病理組織学的所見：生理的食塩水注入膵の変化は、その弱拡大像で、膵小葉間に水腫は認められるが、炎症細胞の浸潤は極めて軽度に認められるに過ぎず、出血の所見もなく、小葉構造は全く良好に保たれており、腺房細胞の変性や萎縮も認められない。強拡大像では、腺房細胞、ランゲルハンス島細胞に変化は認めなかった。タウロコール酸—Na 注入膵について見ると、弱拡大像では膵小葉間の水腫が生理的食塩水注入膵組織に比べて一層高度であり、また一部は膵小葉内実質にも波及してい

Fig. 3 Histological findings of pancreas after infusion of saline (H.E staining  $\times$ 13.2).

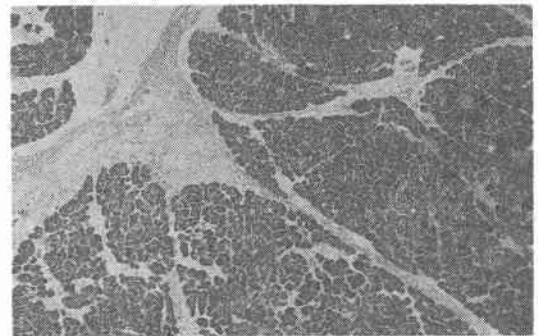


Fig. 4 Histological findings of pancreas after infusion of saline (H.E staining  $\times 33$ ).

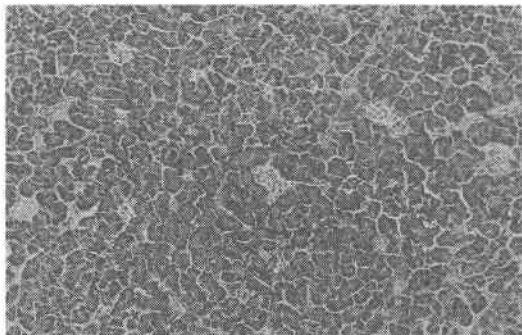


Fig. 5 Histological findings of pancreas after infusion of taurocholate-Na solution (H.E staining  $\times 13.2$ ).

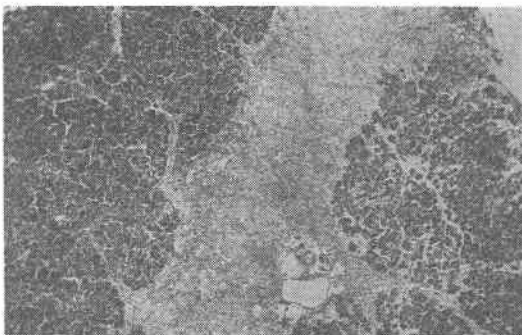
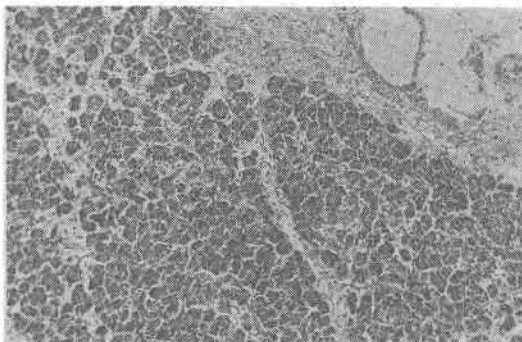


Fig. 6 Histological findings of pancreas after infusion of taurocholate-Na solution (H.E staining  $\times 33$ ).



た。実質内の出血も認められ、炎症細胞の浸潤も観察された。強拡大像でも膵小葉内に水腫が及んでおり、また一部の腺房細胞には変性、萎縮が認められる。つぎにエンドトキシン注入膵を見てみると、その弱拡大像では膵小葉間の強度の水腫を認め出血を伴っていることが観察

Fig. 7 Histological findings of pancreas after infusion of endotoxin solution (H.E staining  $\times 13.2$ ).

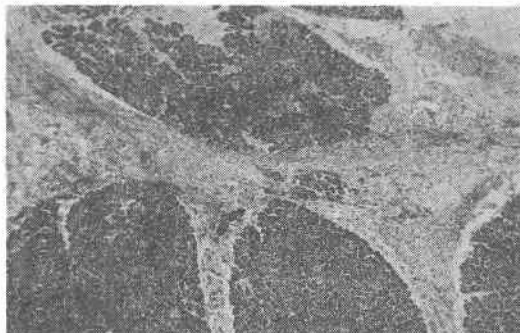
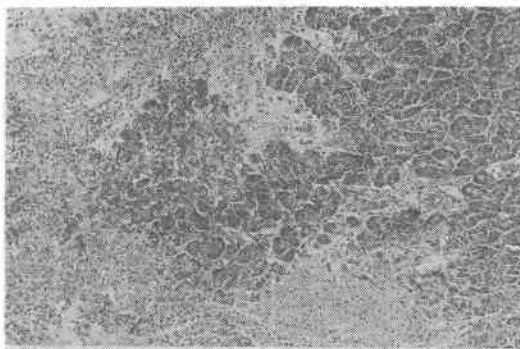


Fig. 8 Histological findings of pancreas after infusion of endotoxin solution (H.E staining  $\times 33$ ).



される。炎症細胞の浸潤が著明に認められて、膵小葉の変性、崩壊も観察された。強拡大像では、やはり高度の炎症性細胞の浸潤が認められ腺房細胞の変性、崩壊も著明である (Fig. 3~8)。

#### IV 考 按

古くから急性膵炎の発生病理については多くの議論があるが、まづ1901年に Oppie<sup>11)</sup> によって共通管説が発表されてより膵炎発症の原因として胆汁の膵管内逆流の可能性が指摘された。しかし、この乳頭部若しくは共通管の閉塞による胆汁の膵管内逆流説には反論も多くあり、膵管および胆管内圧同時測定を行った Menguy<sup>11)</sup>, Anderson<sup>12)</sup> 等の報告によっても、胆管—膵管閉鎖回路実験モデル、種々の実験条件下で胆汁の膵管内逆流により膵炎の発症を認めてはいない。一方胆汁成分としての胆汁酸、とくにタウロコール酸の起膵炎作用については以前より報告されており、Tejerina<sup>13)</sup> はタウロコール酸が犬胆汁中に多く含まれ、人胆汁上に多く存在するグリココール酸より一層膵に有毒に働くと述べている。

Bawnik<sup>14)</sup> はタウロコール酸—Na を直接にカテーテルを介して脾実質内に注入することによって腺房細胞の変性、壊死を伴う急性脾炎を作製しえたたと報告している。胆汁や胆汁酸を脾管内に逆行性に注入して実験脾炎を発症させる場合は、ある程度の注入圧が必要なことはすでに指摘されているが、著者の麻酔犬を使用した実験では脾腺房構造を破綻せしめうる圧、つまり rupture pressure は平均して 62~69cmH<sub>2</sub>O の圧が必要であった。麻酔下に於ては脾液分泌圧が低下することが知られており、無麻酔犬では注入圧は今実験より高値を示す可能性がある。

つぎに脾液中に存在する酵素の脾炎発症メカニズムとの関連については、まずトリプシンについて多くの研究がなされてきた。トリプシンを主脾管内に注入すると、正常の脾管内圧に近い低圧注入によっても、リンパ管、毛細管及び腺房周囲腔の拡大と静脈が出現し脾間質の浮腫が生じる<sup>15)</sup>。現在トリプシンと胆汁、若しくは胆汁酸塩との混合物を主脾管内に逆行性に注入する方法が実験脾炎を作製する一般的な方法として広く知られている。しかし、一方トリプシンを直接に脾実質内に注入しても脾に全く変化を生じさせえなかったとの報告もあり<sup>16)</sup>、今回の著者の実験でのタウロコール酸—Na を脾管系の破綻に必要な圧 (rupture pressure) とともに主脾管内に注入することによって、トリプシンを使用せずに出血、炎症細胞浸潤を伴う脾炎を作製しえた結果からも、なおトリプシンの実験脾炎発症における役割には検討の必要があると考えられる。

脾腺房細胞の膜中脂質成分を直接に障害する可能性のあるものとしては、リパーゼ、フォスフォリパーゼAが知られており、Anderson<sup>9)</sup> によれば、この両者ともに逆行性に主脾管中に注入されることにより著明な浮腫、出血を伴う急性脾炎を発症させることが知られている。またフォスフォリパーゼAはレシチンに作用し、そのβ位の脂肪酸を水解しリゾレシチンに変える事により肺表面活性物質を変化させ肺胞不安定状態を生じさせる可能性も指摘されていることは興味深い<sup>16)</sup>。

脾酵素のひとつであるエラスターゼは脾内ではプロエラスターゼとして存在しており、正常では十二指腸内で活性化されるが、脾に何らかの障害が加わった場合には逸脱したトリプシンなどによって活性化され、血管壁の弾性線維に働いて、そのエラスチンを消化、変性させ、脾実質内への出血の原因となる血管の破綻を招来する。このことにより、この酵素は出血性脾炎の発症に重要な

役割を果たすものと考えられており<sup>17)18)</sup>、著者の作成した実験脾炎、とくにエンドトキシン注入による例では血管周囲の出血が著明でありエラスターゼの作用が示唆される所見であった。

細菌感染および細菌毒素の起脾炎因子としての意義については、細菌の脾管内への侵入は脾炎発症の直接因子とはならず、脾炎を惹起するほかの因子と共存したときに脾炎を増悪させる作用を有すると考えられている。この場合の脾炎発症の直接因子として注入時の加圧が考えられることはいうまでもない。著者の実験においても、脾管系の破綻をきたす圧で生理的食塩水を主脾管内に注入することにより、ある程度の脾の組織学的変化及び血清中脾酵素の上昇を認めた。Thal<sup>17)</sup> は脾管内腔に E. coli, streptococcus pyogenes などを加圧注入して脾炎との関係を検討したが、出血性壊死性脾炎は E. coli を注入した群のみ発症し、脾炎の程度は注入した細菌濃度と一致した所見をえた。組織学的な変化としては、毛細血管および種々の径の静脈中のフィブリン血栓を認め、それによる血管の閉塞や著明な白血球浸潤を伴う脾組織の壊死をあげている。

一方、実験脾炎に細菌毒素を使用した報告は最初 Staphyrococcal toxin を主脾管に注入する方法である<sup>9)</sup>。この毒素の注入により激しい出血を伴う壊死性脾炎が発症するが、このメカニズムとしては、最初に小静脈スパズムが観察され、続いてこれが小動脈にも波及することから、脾の血流を著明に障害することが考えられた。このことはハイドロコチゾン投与がこの毒素による実験脾炎動物の死亡率を低下させる事実からも推測される<sup>19)</sup>。

E. coli endotoxin のこの分野への使用についての報告は余り多くはない。家兎脾管内にエンドトキシンを低圧で注入したのち24時間経過後にエンドトキシンを静脈内に投与することに依りその83%に壊死性脾炎を発症した<sup>8)</sup>との報告があるが、果してエンドトキシンを脾管内に注入することが脾に何らかの炎症性変化を惹起しないかの疑問については明確な記載がない。エンドトキシンを血管内に注入することにより全身各組織にフィブリン血栓の形成が認められる<sup>20)</sup>ことが実験的に証明されており、脾管系は腺房周囲腔 (periacinal space) を介して毛細血管系に連絡する事実<sup>15)</sup>を考えれば、加圧注入されたエンドトキシンは容易に脾血管系に流入し、脾の血流を障害する可能性が大いにあると云わねばならない。著者の実験脾炎において脾実質内への出血はエンドトキシン注入例に著明であり、またタウロコール酸—Na 注入

例にも見られたが、この出血発生機序としては前述したように逸脱したプロエステラーゼがトリプシンおよびカテプシン等により活性化されたための血管壁の破綻に因ると考えられる。最近実験膵炎において、血中エステラーゼ値の変動は血中アマラーゼ値によく相関するとの報告<sup>2)</sup>があり、この点からもエンドトキシン注入例に於て実質内に出血が著明であった所見はエステラーゼの関与が示唆される。腺房細胞および膵小葉構造の変性、崩壊はやはり、エンドトキシン注入例に著明であった。この機序は不明であるが、エンドトキシン投与による循環障害が一因となっている事が予想される。血清アマラーゼは病理組織学的な腺房細胞の変性、崩壊の程度に相関し、エンドトキシン群で最も高値を示し、タウロコール酸—Na 群と生理的食塩水注入群の順でこれに続いたが、一方血清リパーゼは、タウロコール酸—Na 注入群において最も高値を示し血清アマラーゼ値および膵の病理組織学的変化と相関が認められなかったことは興味深い点であった。

## V 結 論

著者はタウロコール酸—Na, エンドトキシン及び生理的食塩水を成犬主膵管内に注入することにより実験膵炎を惹起させ、血液生化学的及び病理組織学的に検討して以下の結論をえた。

1) エンドトキシン注入群において血清アマラーゼは最も高値を示し、そのピークは注入開始後48時間目であった。タウロコール酸—Na 注入群では血清アマラーゼの上昇はエンドトキシン注入群に較べ明らかに低値を示した。生理的食塩水注入によっても軽度の血清アマラーゼの上昇を認めた。

2) 血清リパーゼ値はタウロコール酸—Na 注入群でより高値を示したが、エンドトキシン注入群では血清リパーゼ値の上昇がより遅延して認められた。生理的食塩水注入群では一過性の軽度の上昇を認めた。

3) 膵の組織学的変化は血清アマラーゼ値の上昇と一致してエンドトキシン注入群で高度な膵小葉、腺房細胞の変性、崩壊を認め、タウロコール酸—Na 注入例では軽度、生理的食塩水注入例では全んど認めなかった。しかし、一方血清リパーゼ値の変動と組織学的変化は一致しなかった。

4) 以上よりエンドトキシンの膵管内持続注入法は血清膵酵素値の上昇と膵の組織学的変化を惹起し、実験膵炎作製の方法として有用であると考えられる。

稿を終えるにあたり、膵組織の病理組織学的所見につ

き御教示下さった本学第二病理学教室森道夫助教授に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Opie, E.L.: The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* **12**: 182—188, 1901.
- 2) Schiller, W.R., et al.: A review of experimental pancreatitis. *J. Surg. Res.* **16**: 69—90, 1974.
- 3) Elliott, D.W., et al.: Alternations in the pancreatic resistance to bile in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Ann. Surg.* **146**: 669—682, 1957.
- 4) Elliott, D.W., et al.: The role of trypsin and of bile salts in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Surg. Form* **9**: 533—537, 1958.
- 5) Anderson, M.C., et al.: Further inquiry into the pathogenesis of acute pancreatitis. *Arch. Surg.* **99**: 185—192, 1969.
- 6) Thal, A., et al.: Studies on pancreatitis, III. Fluminating hemorrhagic pancreatic necrosis produced by means of staphylococcal toxin. *A.M.A. Arch. Pathol.* **60**: 212—220, 1955.
- 7) Thal, A., et al.: An experimental study of bacterial pancreatitis. *Surg. Gynecol. Obstet.* **103**: 459—468, 1956.
- 8) Thal, A., et al.: Acute hemorrhagic pancreatic necrosis produced by local Schwartzman reaction. *J.A.M.A.* **155**: 569—574, 1954.
- 9) Caraway, W.T.: A stable starch substrate for the determination of amylase in serum and other body fluids. *Am. J. Clin. Chem.* **32**: 97—99, 1959.
- 10) Vogel, W.C., et al.: A rapid and sensitive turbidimetric method for serum lipase based upon differences between the lipases of normal and pancreatitis serum. *Clin. Chem.* **9**: 168—181, 1963.
- 11) Menguy, R.B., et al.: Intraductal pressures and sphincteric resistance in canine pancreatic and biliary ducts after various stimuli. *Surg. Gynecol. Obstet.* **106**: 306—320, 1959.
- 12) Anderson, M.C. et al.: A comparison of pancreatic and biliary pressures recorded simultaneously in man. *Can. J. Surg.* **5**: 461—470, 1962.
- 13) Tejerina-Fotheringham, W.: Acute pancreatitis. Pathophysiology and treatment. *Gastroenterology.* **10**: 687—696, 1948.
- 14) Bawnik, J.B., et al.: Acute necrotizing pancreatitis. An experimental model. *Digestive Diseases* **19**: 1143—1147, 1974.
- 15) Andersn, M.C., et al.: Microcirculatory dyna-

- mics in the normal and inflamed pancreas. Am. J. Surg. **115**: 118—127, 1968.
- 16) Kellum, J.M., et al.: Respiratory insufficiency secondary to acute pancreatitis. Ann. Surg. **175**: 657—662, 1972.
- 17) Geokas, M.C.: The role of elastase in acute pancreatitis. II. Intrapancreatic elastolytic activity in trypsin-induced acute pancreatitis in dogs. Arch. pathol **86**: 127—134, 1968.
- 18) Geokas, M.C.: The role of elastase in acute pancreatitis. III. The destructive capacity of elastase on pancreatic tissue in *vivo* and in *vitro*. Arch. Pathol **86**: 135—141, 1968.
- 19) Cotlar, A.M., et al.: Experimental hemorrhagic pancreatitis produced by staphyrococcal toxin. Surg. **47**: 587—593, 1960.
- 20) Beller, F.K., et al.: Disseminated intravascular coagulation during the continuous infusion of endotoxin in rabbits. Am. J. Obstet. Gynecol. **103**: 554—554, 1969.
- 21) 中嶋康之ほか：実験的豚急性出血性肺炎時の膵内外分泌機能の変動—特に immuno-reactive elastase の変動—。日本脾臓病研究会プロシーディングス, 7: 10—11, 1977.