

実験的エンドトキシンショックに対するヘパリンの効果 —特に肝の形態学および肝ミトコンドリア 機能面からの検討—

札幌医科大学第1外科

鍋田 光一 岡崎 稔 横川 金弥
上村 恭一 戸塚 守夫 早坂 滉
同 中検病理
成 松 英 明

EFFECTS OF HEPARIN ON EXPERIMENTAL ENDOTOXIN SHOCK —WITH SPECIAL REFERENCE TO THE HEPATIC STRUCTURE AND HEPATIC MITOCHONDRIAL FUNCTION—

Koichi NABETA, Minoru OKAZAKI, Kinya YOKOKAWA, Kyoichi UEMURA,
Morio TOTSUKA and Hiroshi HAYASAKA
First Department of Surgery, Sapporo Medical College
Eimei NARIMATSU
Central Clinical Laboratory, Sapporo Medical College

エンドトキシンショックにおける DIC の意義およびヘパリンの効果を知る目的で、ヘパリン前処置ラットと無処置ラットについて、血液学的、肝形態学的変化、肝ミトコンドリア機能および生存率について比較検討した。無処置群ではエンドトキシン投与3時間目に血小板、血漿フィブリノーゲンの減少、血清 FDP の増加がみられ、肝類洞にはフィブリン血栓が多発し、その周囲の肝組織に出血、壊死が出現し、その肝細胞内小器官の著明な変性が認められた。またこの時期に一致して急激な肝ミトコンドリア機能障害が発生した。一方、ヘパリン前処置群3時間目では血液学的、肝形態学的変化は軽度で、肝ミトコンドリア機能障害もみられず、生存率の著明な改善が認められた。

索引用語：エンドトキシンショック、肝ミトコンドリア機能、DIC 症候群、ヘパリン

I. 緒 言

近年、外科的感染症は各種抗生物質や副腎皮質ホルモン、免疫促進剤等の使用増加により、その様相は一変した。しかし、消化管穿孔や縫合不全等による汎発性腹膜炎、急性胆嚢胆道炎、敗血症など外科領域で遭遇する重症感染症の発生は決して少なくない。特にグラム陰性菌感染症に伴う敗血症性ショックは一般に重篤でショックの経過中あるいは離脱後に発生する重要臓器障害はしばしば患者の転帰を左右する。しかもグラム陰性菌による

septic shock の発生機序はきわめて複雑でその本態はいまだ明らかではない。

一方、実験的 septic shock において血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation, DIC) と考えられる血液凝固線溶異常が発生することはよく知られており¹⁾²⁾、臨床的にもグラム陰性菌血症の経過中に DIC の発生がしばしばみられることが報告されている³⁾⁴⁾。このような事実は septic shock と DIC の間になんらかの関係があることを示唆している。しかし、DIC がいか

なる機序でショックに関与しているかはまだ一定の見解が得られていない。著者らはエンドトキシンショック時に発生する重要臓器障害の1つとして肝臓に注目し、特にエネルギー産生系について報告してきた⁵⁾。また、重要臓器障害特にミトコンドリア機能障害とDICの関連性についても報告した⁹⁾。今回、エンドトキシンショックに対するヘパリンの効果について肝の形態学的所見およびミトコンドリア機能面より検討したので報告する。

II. 実験方法

(1) 実験動物および実験材料

Wistar-King系ラット(♂, 180g前後)を使用し、実験前日より絶食とした。エンドトキシン(Et)はE. coli 026:B₆ Difco Labo., ヘパリンはヘパリンナトリウム(清水製薬)を使用した。

(2) ヘパリンおよびEtの投与方法

エーテル麻酔下にラット尾静脈よりEt(5mg/100g体重)をone shotで投与し、ヘパリン前処置群はEt投与直前にヘパリン1,000Uを静注し、無処置群は同量の生食水を静注した。

(3) 血液凝固線溶検査

① 血小板数: Et投与前, 投与後5, 30, 60, 120, 180, 240分目に尾静脈より採血し、血小板自動測定器(TOA, PL 100)により測定した。

② 血漿フィブリノーゲン値: Et投与前, 投与後5, 30, 60, 120, 180分目にエーテル麻酔下に開腹し、下大静脈より採血し、フィブリノーゲン測定用キット(ミドリ十字)を用い、用手法にて測定した。

③ 血清FDP値: 血漿フィブリノーゲン測定と同じように採血し、血清分離後FDPL-テスト(帝国臓器)により測定した。

(4) 肝の病理形態学的検索

Et投与後経時的に屠殺脱血後、肝臓を剔出し、光顕用には10% buffered formalinで固定後パラフィン切片を作製し、H-E染色、PAS染色およびPTAH染色を施行した。電顕用には0.1M cacodylate buffer (pH 7.4)で2時間固定し、アルコール脱水し、Epon包埋を行い、LKBI型ミクロトームにより超薄切片を作製し、酢酸ウラニール飽和水溶液とクエン酸鉛溶液で二重染色後JEM 100B型電子顕微鏡で観察した。

(5) 肝ミトコンドリア機能測定

Et投与後1, 2, 3, 4, 5時間目に屠殺脱血し、小田の方法⁷⁾に準じ、肝ミトコンドリアを分離調整した。呼吸能およびリン酸化能は萩原の方法⁹⁾に準じ、

0.25M sucrose, 0.01M KH₂PO₄, 0.2mM EDTA, 0.01 M KCl, 0.002M MgCl₂, 0.01M Tris-HCl (pH 7.4)の反応液中25°Cでsuccinate基質を用い、酸素電極装置(ユニオン技研)により測定した。蛋白質量はLowry法にて測定した。

(6) 生存率の検討

ヘパリンの投与量および投与時期により下記の5群に分け、それぞれの24時間生存率について検討した。第I群:ヘパリン無処置群(n=10)第II群:ヘパリン500U前処置群(n=10), 第III群:ヘパリン1,000U前処置群(n=10), 第IV群:Et投与後1時間目にヘパリン1,000U投与した群(n=10), 第V群:2時間後に1,000U投与した群(n=10)。

III. 実験成績

(1) 血小板数

ヘパリン無処置群, ヘパリン前処置群ともにEt投与5分後には急激な減少がみられ、30分以内に急速に回復し、以降再び減少するが、ヘパリン前処置群の減少率は小さく、180分目には両群間に有意差を認めた(表1, 2)。

(2) 血漿フィブリノーゲン濃度

表1 ヘパリン無処置群における血小板数の変化

Min NO.	pre	5	30	60	120	180
1	64.8	27.4	57.4	69.0	36.4	16.2
2	69.8	23.4	57.2	74.0	60.2	24.2
3	71.2	20.8	49.2	46.8	40.4	17.4
4	66.4	23.0	54.2	48.6	44.0	26.6
5	65.4	27.8	39.2	36.6	18.6	12.6
Mean	67.5	24.5	51.4	55.0	39.9	19.4*
±S.D.	±2.8	±3.0	±7.6	±15.8	±15.0	±5.8

(×10⁴/mm³)

表2 ヘパリン前処置群における血小板数の変化

Min NO.	Pre	5	30	60	120	180
1	68.4	29.6	56.6	52.8	50.6	47.0
2	91.8	31.2	55.4	40.4	44.8	39.0
3	62.2	24.0	53.6	56.2	56.2	56.8
4	65.0	39.2	44.2	48.6	42.4	41.2
5	89.2	32.6	70.2	67.4	68.4	74.6
Mean	75.3	31.3	56.0	53.1	52.5	51.7*
±S.D.	±14.1	±5.5	±9.3	±9.9	±10.4	±14.5

(×10⁴/mm³) *p<0.01

表3 血漿フィブリノーゲン濃度変化

Group	Pre	5	30	60	120	180
ヘパリン無処置群	243.6 ±45.0 (n=5)	185.3 ±35.0 (n=3)	179.3 ±26.0 (n=3)	212.0 ±23.7 (n=4)	226.6 ±33.3 (n=5)	60.1** ±22.3 (n=5)
ヘパリン前処置群		167.7 ±13.7 (n=3)	170.0 ±10.0 (n=3)	157.0 ±21.1 (n=5)	187.6 ±15.5 (n=5)	209.8** ±20.8 (n=6)

(mg/100ml) **p< 0.001

Et 投与前のラット血漿フィブリノーゲン濃度は243.6 ±45.0mg/dl であった。無処置群は Et 投与後120分迄は有意の変化を認めなかったが180分では60.1 ±22.3mg/dl と著しい低下がみられた。ヘパリン前処置群は Et 投与直後より、やや低値を示すが180分後では209.8 ±20.8 と著明な低下を認めなかった(表3)。

(3) 血清 FDP 値

無処置群では、表4のごとく、Et 投与1時間迄は陰性であったが、2時間目頃より増加しはじめ、3時間目には著しい増加を認めた。一方、ヘパリン前処置群はヘパリン使用のためFDPL-テストでは測定不能であった。

表4 Et投与後のヘパリン無処置ラットの血清FDPの変化

	陰性	5x (2.5ug/ml)	10x (5ug/ml)	20x (10ug/ml)	40x (20ug/ml)	80x (40ug/ml)
投与前 (n=5)	5	0	0	0	0	0
5分後 (n=5)	5	0	0	0	0	0
30分後 (n=5)	5	0	0	0	0	0
1hr後 (n=5)	5	0	0	0	0	0
2hr後 (n=5)	2	1	1	1	0	0
3hr後 (n=7)	0	0	3	2	1	1

(4) 肝の病理形態学的所見

① 光顕的所見：無処置群2時間目迄は門脈の軽度うっ血と白血球浸潤、肝細胞内には少数のPAS, PTAH染色陽性のround glassy substancesが見られる以外著明な変化を認めなかった。3時間例ではグリソン鞘内門脈のうっ血が著しく、一部血管壁の破綻を伴い、小葉周辺帯から中間帯におよぶ著明な出血と壊死がみられた(図1)。また中心静脈の多くは拡張し強い好中球の浸潤と肝細胞内にはround glassy substancesが多数見られた。さらに、2時間例まであまり見られなかったフィブリン血栓が類洞や門脈に見られるようになり、多くの場合そ

図1 ヘパリン無処置群におけるエンドトキシン投与後3時間目の肝組織所見 HE染色 25x

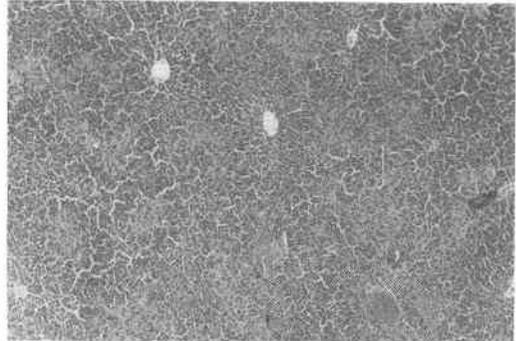
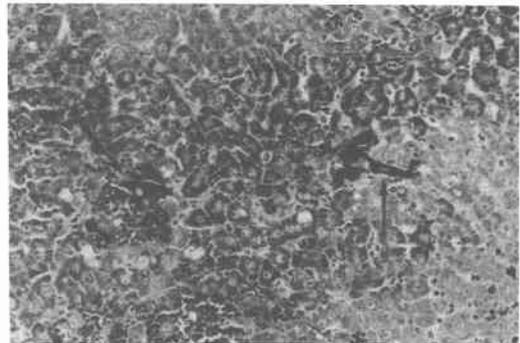
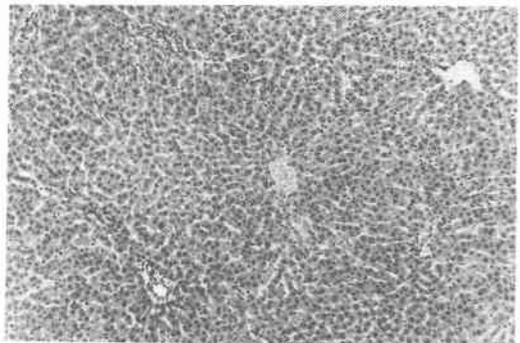


図2 ヘパリン無処置群3時間目類洞にフィブリン血栓(↑印)をみとめる RTAH染色 160x



の周辺での肝細胞変性壊死が特に著明であった(図2)。一方、ヘパリン前処置群3時間例ではグリソン鞘内門脈のうっ血は軽度で出血や壊死はほとんど見られず、フィブリン血栓も全く認められなかった(図3)。しかし、

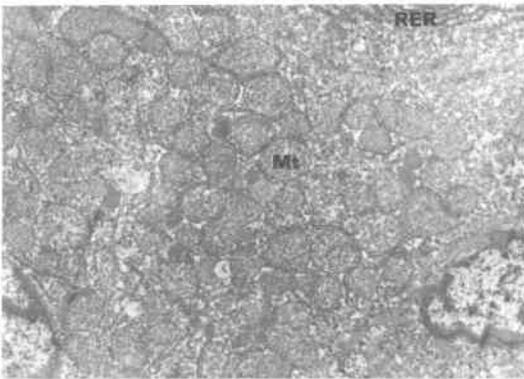
図3 ヘパリン前処置群におけるエンドトキシン投与後3時間目の肝組織所見 HE染色 65x



白血球浸潤や round glassy substances はその数こそ少ないがヘパリン前処置群にも認められた。

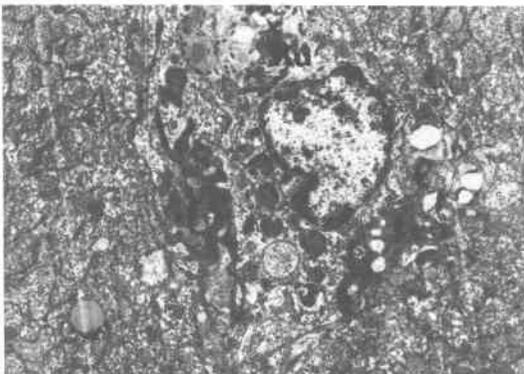
② 電顕的所見：無処置群3時間例の肝細胞所見は核質の凝集，クロマチン間域の狭小が著明で細胞質は糖源顆粒の減少が著しかった。ミトコンドリアは腫脹し，マトリックスの凝集および稀薄化，クリスタの乱れと数の減少，一部にミトコンドリア膜の断裂も見られた。粗面小胞体はその数の減少とともに層状構造の乱れや膨化が著明であった(図4)。なお，光顕的に round glassy

図4 ヘパリン無処置群におけるエンドトキシン投与後3時間目の肝電顕像 Mt(ミトコンドリア)，RER(粗面小胞体) 5,670×



substances として見られたものは電顕的には限界膜に囲まれた空胞として存在した。小葉周辺部の類洞には Kupffer 細胞，血小板，赤血球およびフィブリン様物質等による微小血栓が見られた。このフィブリン様物質は多彩な density を有するものが混在しており，周期性は

図5 ヘパリン無処置群におけるエンドトキシン投与後3時間目の肝電顕像類洞にフィブリン様物質(f)を認める。Ku(Kupffer 細胞) 3,570×



不鮮明であった(図5)。一方，ヘパリン前処置群では上記のような核質や細胞質の著しい変化は見られず，ミトコンドリア，粗面小胞体等の細胞内小器官の形態も比較的正常に保たれていた。類洞には微小血栓が見られず，Kupffer 細胞の形態は良く維持されていた(図6)。

(5) 肝ミトコンドリア機能

無処置群の肝ミトコンドリアの呼吸調節率(respiratory control ratio, RCR)はEt投与後3時間を過ぎると 2.98 ± 0.30 と著明な低下を認めるが，前処置群は 3.97 ± 0.06 と殆んど低下を認めなかった(図7)。ADP/O比も3時間目に無処置群 1.39 ± 0.10 ，前処置群 1.60 ± 0.03 と差が

図6 ヘパリン前処置群におけるエンドトキシン投与後3時間目の肝電顕像 N(核)，Ku(Kupffer 細胞) 2,340×

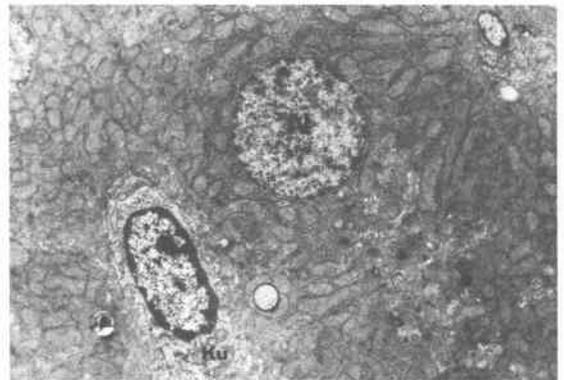


図7 エンドトキシン投与後の肝ミトコンドリア呼吸調節率の変化

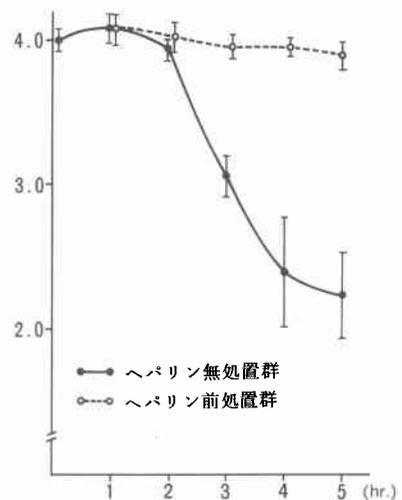
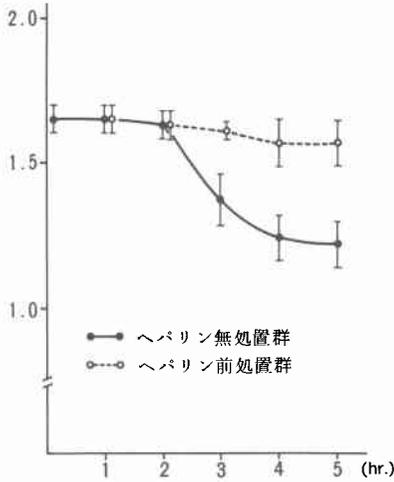


図8 エンドトキシン投与後の肝ミトコンドリア ADP/O 比の変化



認められた (図8). ミトコンドリア mg 蛋白当りの1分間のATP産生能は両群ともEt投与2時間迄に一過性の亢進を示すが、無処置群3時間目では $112.14 \pm 25.37n$ moles ATP/mg Mt protein/min. と急激に低下した。前処置群は3時間目でも $158.08 \pm 10.08n$ moles ATP/mg Mt protein/min. と比較的正常に保たれていた (図9)。

(6) 生存率

表5のごとく、第I群の24時間生存率0、第II群20%、第III群60%、第IV群40%、第V群20%とヘパリン1,000

図9 エンドトキシン投与後の肝ミトコンドリア ATP生成能の変化

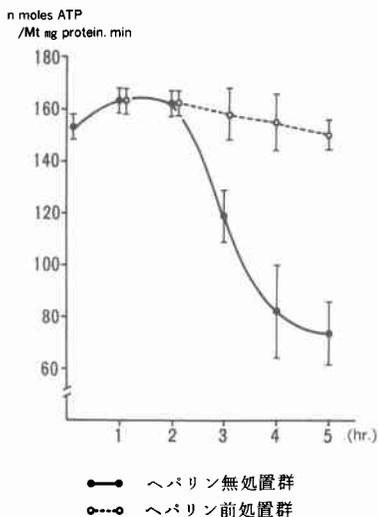


表5 エンドトキシン (5mg/100g) を尾静脈より注入後のラット生存率

Groups	n	死亡数 (12hr.)	生存数 (24hr.)
I	10	10 (100%)	0 (0%)
II	10	6 (60%)	2 (20%)
III	10	4 (40%)	6 (60%)
IV	10	6 (60%)	4 (40%)
V	10	6 (60%)	2 (20%)

Group I : ヘパリン無処置群

II : エンドトキシン投与前にヘパリン 500U. 投与した群

III : エンドトキシン投与前にヘパリン1000U. 投与した群

IV : エンドトキシン投与1時間後にヘパリン1000U. 投与した群

V : エンドトキシン投与2時間後にヘパリン1000U. 投与した群

U 前投与群の生存率が最も良かった。

IV. 考 察

Etが血中に入るとまず血小板⁹⁾、白血球¹⁰⁾、と直接結合し、これからの細胞より種々の chemical mediator を放出させ¹⁰⁾¹¹⁾、循環系に種々の影響を及ぼし、さらに重要臓器障害を発生させるとされている。しかし、Etのこれらの作用は動物の種類により異なっており¹²⁾、Etの多彩な生物学的活性を示すものであろう。エンドトキシンショック時に発生する臓器障害の中でも特に肝臓はEtの target organ の1つとされ、またその障害は個体の死に結びつくとしてされている¹³⁾。このことから種々の方面より多くの研究がなされている。Etの肝細胞に対する作用として、ライソゾーム膜の脆弱化¹⁴⁾、glycogenolysisの増加と gluconeogenesis の減少¹⁵⁾などが報告されている。また肝の形態学的な面からの研究もみられる¹⁶⁾¹⁷⁾。しかしながら、このような肝臓をはじめとする重要臓器障害がEtの直接作用によるものか、あるいは循環不全等による二次的变化なのか、いまだ明らかではない。

Harken¹⁸⁾らは細胞膜はEtの barrier とはなり得ないと述べており、DePalma¹⁹⁾らは形態学的変化の発生時期より、Schumer²⁰⁾らはライソゾームの検討からEtの直接作用を強調している。一方、Berry²¹⁾らは肝細胞の変化をEtによる網内系障害を介しての変化であるとしており、平間²²⁾らは電顕的形態学的検索から、平田²³⁾らはライソゾーム酵素活性と酸性ホスファターゼのアイソザイムパターンより、肝細胞の変化は微小血栓のための二次的变化と報告している。

Etには血小板損傷作用²⁴⁾、血管内皮損傷作用²⁵⁾、白

血球損傷作用²⁶⁾などがあり、内・外因性の血液凝固機序を作働させるといわれており、Et 投与によって DIC 症候群が発生する機序は十分うなずける。しかし、この発生した DIC とショックとの関連性についてはまだ一定の見解が得られていない。

今回、著者らはエンドトキシンショックに対するヘパリンの効果について検討を加えてみた。エンドトキシンショック時のヘパリンの効果についての報告は種々であり、エンドトキシンショックや細菌性ショック実験においてヘパリンが死亡率を低下させたという報告²⁷⁾²⁸⁾、逆に効果が認められなかったとする報告²⁹⁾³⁰⁾もあり、一致した結果が見られない。それは実験動物の種差、Et およびヘパリンの投与量とその投与方法の違い等の他に、エンドトキシンショックの病態の複雑さを物語るものであろう。

著者らの実験結果より検討してみると、ヘパリン無処置群では Et 投与直後に急速な血小板減少を認め、30分以内に一時回復するが、再び減少した。この所見は流血中に入った Et が血小板に吸着され⁹⁾、血小板の凝集が起り、さらに viscus metamorphosis へと進み、流血中より消失すると同時に血小板第3、4因子、セロトニン、ADP などが放出され、血小板凝集が増々進み、いわゆる DIC 症候群発生の trigger となるのであろう。また、一時流血中に血小板が増加するのは脾臓や骨髄中の血小板が流血中に送り込まれるためと考えられる。血漿フィブリノーゲン値は Et 投与3時間目に急激に低下し、血清 FDP 値は逆に2時間目頃より徐々に増加した。これらの所見は異常な過凝固状態が発生しつつあることを意味している。松田³¹⁾は DIC 症候群発生の診断基準として、血小板数の減少、血漿フィブリノーゲン値の低下、血清 FDP 値の増加を重要視しており、本実験では Et 投与後3時間目に DIC 症候群の条件が満たされ、光顕的にもフィブリン血栓が認められるようになった。

次に組織学的検索では上記のように血液学的に DIC 症候群が明らかとなり、フィブリン血栓が見られる時期に一致して著しい出血や肝細胞の変性壊死が見られた。しかも、血栓が多発している部位の小葉周辺帯に強い変化がみられ、この部の電顕像では肝細胞内の空胞形成、ミトコンドリアの腫脹と変形、粗面小胞体の乱れとその数の減少等の所見を示していた。

一方、ヘパリン前処置群では、Et 投与直後の血小板数の減少は無処置群同様見られるが、3時間目では血小板数の減少および血漿フィブリノーゲン値の低下が見ら

れず、凝固亢進を阻止できた。また、組織学的にもフィブリン血栓は認められず、肝の形態学的変化も軽度であった。

以上のように Et 投与によって発生する肝の形態学的変化は平間²²⁾や平田²³⁾らの結果と同様にフィブリン血栓がその原因として重要な役割を果している可能性が示唆された。

さて、そのフィブリン血栓であるが、成松³²⁾らは DIC におけるフィブリン血栓を形態学的に均質型と線維型の2型に大別している。均質型はXIII因子の関与のない、あるいは関与のうすいフィブリンモノマー複合体またはその類似物質と考え、線溶のうけやすい血栓としている。一方、線維型はフィブリン重合ないし、安定化因子の関与が不十分なフィブリン体と考え、比較的線溶のうけにくい血栓であろうと述べている。本実験例では Et 投与後3時間目に明らかなフィブリン血栓が見られるようになったが、それ以前に DIC 症候群が発生している可能性は強い。実際 DIC 症候群が発生しているにもかかわらず、特に肝臓などでは光顕的にフィブリン血栓が認められないことがあるといわれている⁹⁾。その理由として、小血栓は一応形成されるが線溶の受けやすい type の血栓(均質型フィブリン血栓)が主体となっているため、(2) フィブリンモノマーに対する PTAH 染色の不安定のため、(3) 網内系による活発なフィブリンの処理能などが考えられる。

次に肝ミトコンドリア機能についてみるとヘパリン無処置群の呼吸調節率(RCR)、ADP/O 比および ATP 生成能は Et 投与2時間迄は低下を認めなかったが、光顕的にフィブリン血栓が形成され、肝細胞の出血、壊死が著明となる3時間目を過ぎると急激に低下し、電顕所見によるミトコンドリアの形態的变化と一致した。この所見は肝細胞の irreversible な変化を示しているものと考えられる。一方、ヘパリン前処置群では、Et 投与後3時間目を過ぎても RCR、ADP/O 比および ATP 生成能の低下を認めなかった。以上の所見は Et 投与後に発生する肝ミトコンドリア機能障害も微小血栓形成による組織 hypoxia が主な原因となっている可能性を示唆している。

生存率について検討してみると、表5のごとく、ヘパリン無処置群の24時間生存率は0であったが、ヘパリン処置群特に前投与群の生存率に著しい改善がみられる。この所見からはエンドトキシンショック時には確かに DIC 症候群が発生し、この DIC がショックをさらに増

悪させる重要な因子であることが予想される。また、エンドトキシン投与実験においてヘパリンを one shot にて投与する場合には、より早期に、かつ大量に投与する方がより効果的であることを示唆している。

一方、ヘパリンの作用機序については、現在なお明確でなく、Filkins³³⁾ らはヘパリンが網内系を賦活させると報告しており、Gans³⁴⁾ および Margaretten³⁵⁾ らはヘパリンが DIC の発生を阻止することにより生存率を改善すると述べている。他に、ヘパリンは循環系内において Et を変化させる酵素を活性化させるという報告³⁶⁾ もあるが定説はない。本実験からもヘパリンの作用機序については明確にできなかったが、エンドトキシンショックに対するヘパリンの効果は明らかに認められ、少なくともヘパリンは Et による DIC 症候群の発生を阻止し、門脈→類洞→中心静脈の肝微循環を保持することにより組織 anoxia を防止するものと思われた。

最後に、エンドトキシンショックの病態像に関して、先に述べたように DIC 症候群のみからでは説明つかない点もあり、さらに臨床例に対するヘパリンの使用については、その使用量、使用方法および使用時間等の検討も併せて、今後の研究が待たれる。

V. 結 語

エンドトキシンショックに対するヘパリンの効果を検討し、以下の結果を得た。

(1) エンドトキシン投与後3時間目に血小板の減少、血漿フィブリノーゲン値の低下、血清 FDP 値の増加という血液学的 DIC 症候群の発生が認められたが、ヘパリン前処置により阻止された。

(2) ヘパリン無処置群ではエンドトキシン投与3時間例に光顕的、電顕的に小葉周辺部類洞やグリソン鞘内内脈にフィブリン血栓がみられ、その周囲の肝細胞、Kupffer 細胞の変性、壊死が著しく、それらの細胞内小器官の変性も著明であった。一方ヘパリン前処置群ではフィブリン血栓は全く認められず肝の形態学的変化も軽度であった。

(3) ヘパリン無処置群の肝ミトコンドリア機能はエンドトキシン投与後3時間を過ぎると、急激に呼吸調節率、ADP/O 比および ATP 生成能が低下した。一方、ヘパリン前処置群では低下を認めなかった。

(4) エンドトキシン投与後24時間の生存率は、ヘパリン無処置群は0%、ヘパリン500U 前投与群20%、1,000U 前投与群60%、エンドトキシン投与1時間後にヘパリン1,000U 投与群40%、2時間後に1,000U 投与

した群20%であった。

以上の結果より、エンドトキシンショックに対し、ヘパリンはきわめて有効であると思われた。

本論文の要旨は、第16回日本消化器外科学会総会において発表した。

文 献

- 1) Schoendorf, T.H., Rosenberg, M. and Beller, F.K.: Endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation in nonpregnant rats. *Am J Path* **65**: 51—58, 1971.
- 2) Hardaway, R.M.: Disseminated intravascular coagulation in experimental and clinical shock. *Am J Cardiol* **20**: 161—173, 1967.
- 3) Mc-Kay, D.G., Jewett, J.F. and Reid, D.E.: Endotoxin shock and the generalized shwartzman reaction in pregnancy. *Am J Obst Gyne* **78**: 546—566, 1959.
- 4) Preston, F.E., Malia, R.G., Sworn, M.J., et al.: Intravascular coagulation and *E. coli* septicaemia. *J Clin Path* **26**: 120—125, 1973.
- 5) 鍋田光一, 小西裕蔵: エンドトキシンのラット肝ミトコンドリアに及ぼす影響についての研究. I. 分離肝ミトコンドリアに及ぼすエンドトキシンの影響およびエンドトキシンショック時の肝ミトコンドリア機能について. *札幌医誌* **49**: 511—527, 1980.
- 6) 鍋田光一, 小西裕蔵, 早坂滉他: 実験的エンドトキシンショック時の肝ミトコンドリア機能—DIC との関連性において—術後代謝研究会誌 **14**: 72—76, 1980.
- 7) 小田琢三: 肝, 心筋ミトコンドリアの調整, 別冊, 蛋白質核酸酵素(上) **5**: 246—251, 1974.
- 8) 萩原文二: ミトコンドリア実験法2. 酸素電極法による呼吸の測定. 蛋白質核酸酵素 **10**: 1689—1702, 1965.
- 9) Spielvogel, A.R.: An ultrastructural study of the mechanisms of platelet-endotoxin interaction. *J Exp Med* **126**: 236—250, 1967.
- 10) 吉田昌男: 内毒素に対する各種細胞の応答, 加藤 巖編集, 別冊蛋白質核酸酵素細胞毒素研究, 東京, 共立出版, 1976, p. 255—267.
- 11) 早坂 滉: Septic shock (とくにその病態と治療). 日本医師会医学講座, 東京, 金原出版, 1971, p 605—617.
- 12) Gilbert, R.P.: Mechanisms of the hemodynamic effects of endotoxin. *Physiol Rev* **40**: 245—279, 1960.
- 13) Rangel, D.M., Stevens, G.H., Cooper, R., et al.: The hepatic response to endotoxin shock. Hemodynamic and enzymatic observations. *J Surg Res* **10**: 181—188, 1970.

- 14) Weissmann, G. and Thomas, L.: Studies on lysosomes. I. The effects on endotoxin, endotoxin tolerance and cortisone on the release of acid hydrolases from a granular fraction of rabbit liver. *J. Exptl Med* **116**: 433—450, 1962.
- 15) Mc-Callum, R.E. and Berry, L.J.: Effects of endotoxin on gluconeogenesis, glycogen synthesis, and liver glycogen synthase in mice. *Inf Immun* **7**: 642—654, 1973.
- 16) Levy, E., Path, F.C. and Ruebner, B.H.: Hepatic changes produced by a single dose of endotoxin in the mouse. Light microscopy and histochemistry. *Am J Path* **51**: 269—285, 1967.
- 17) Levy, E., Path, F.C., Slusser, R.J., et al.: Hepatic changes produced by a single dose of endotoxin in the mouse. Electron microscopy. *Am J Path* **52**: 477—502, 1968.
- 18) Harken, A.H., Lillo, R.S. and Hufnagel, H.V.: Direct influence of endotoxin on cellular respiration. *Surg Gynecol Obstet* **140**: 858—860, 1975.
- 19) DePalma, R.G., Glickman, M.H., Hartman, P., et al.: Prevention of endotoxin induced changes in oxidative phosphorylation in hepatic mitochondria. *Surgery* **82**: 68—73, 1977.
- 20) Schumer, W., Das Gupta, T.K., Moss, G.S., et al.: Effect of endotoxemia on liver cell mitochondria in man. *Ann Surg* **171**: 875—882, 1970.
- 21) Berry, L.J. and Rippe, D.F.: Effect of endotoxin on induced liver enzymes. *J Infect Dis* **128**: 118—121, 1973.
- 22) 平間敏憲, 小川勝洋: エンドトキシン投与時におけるラット肝病変の電子顕微鏡的研究. *札幌医誌* **46**: 425—447, 1977.
- 23) 平田公一, 金子愛子: エンドトキシン投与時におけるラット肝病変. (II) リソソーム酵素活性ならびに形態学的変化からみた初期肝変化の解析. *札幌医誌* **47**: 374—390, 1978.
- 24) Horowitz, H.I., Des Frez, R.M. and Hook, E.D.: Effects of bacterial endotoxin on rabbit platelets. II. Enhancement of platelet factor 3 activity in vitro and in vivo. *J Exptl Med* **116**: 619—633, 1962.
- 25) McGrath, J.M. and Stewart, G.J.: The effects of endotoxin on vascular endothelium. *J Exptl Med* **129**: 833—848, 1969.
- 26) Niemetz, J.: Coagulant activity of leukocytes. Tissue factor activity. *J Clin. Invest.* **51**: 307—313, 1972.
- 27) Filkins, J.P. and DeLuzio, N.R.: Heparin protection in endotoxin shock. *Am J Physiol* **214**: 1074—1077, 1968.
- 28) Horwitz, D.L., Ballantine, T.V.N., Coran, A.G., et al.: Heparin treatment of liver *Escherichia coli* bacteremia in rats. *J. Surg. Res.* **13**: 120—125, 1972.
- 29) Corrigan, J.J. and Jordan, C.M.: Heparin therapy in septicemia with disseminated intravascular coagulation. Effect on mortality and correction of hemostatic defects. *New Eng. J. Med.* **283**: 778—782, 1970.
- 30) Priano, L.L., Wilson, R.D. and Traber, D.L.: Lack of significant protection afforded by heparin during endotoxin shock. *Am. J. Physiol* **220**: 901—905, 1971.
- 31) 松田 保: DIC 症候群. 東京, 中外医学社, 1977, p 10—46.
- 32) 成松英明, 黒川一郎, 山崎功司: 人 DIC 症例および兎実験的 DIC 症例における Fibrin 血栓の性状, 血液と脈管 **10**: 102—105, 1979.
- 33) Filkins, J.P. and Di Luzio, N.R.: Effect of heparin and sulfated polysaccharides on in vitro hepatic phagocytosis. *Proc. Soc. Exp. Biol Med* **122**: 548—551, 1966.
- 34) Gans, H.: Mechanism of heparin protection in endotoxin shock. *Surgery* **77**: 602—606, 1975.
- 35) Margaretten, W., McKay, D.G. and Phillips, L.L.: The effect of heparin on endotoxin shock in the rat. *Am. J. Path* **51**: 61—68, 1967.
- 36) Schults, D.R. and Becker, E.L.: The alteration of endotoxin by postheparin plasma and its purified fractions. II. Relationship of the endotoxin detoxifying activity of euglobulin from postheparin plasma to lipoprotein lipase. *J Immunol* **98**: 482—489, 1966.