

急性膵炎の病態に及ぼすエンドトキシンと補体系の 影響に関する実験的研究

横浜市立大学医学部第2外科 (指導: 土屋周二教授)

阿部 哲夫

AN EXPERIMENTAL STUDY ON THE PATHOGENIC ROLE OF ENDOTOXIN AND COMPLEMENT SYSTEM IN ACUTE PANCREATITIS

Tetsuo ABE

2nd Department of Surgery, Yokohama City University School of Medicine

(Director: Prof. Shuji Tsuchiya)

最近、経験した急性膵炎重症例13例中8例、61.5%にエンドトキシン(Etx)血症を認め、ショック、DIC、腎不全などを合併して6例が死亡し、剖検した3例の膵臓にShwartzman反応と類似の組織所見を認めた。実験的にEtxを用いて家兎膵臓にShwartzman反応を惹起して急性出血性壊死性膵炎を作成し、以下の結果を得た。①Etxの代りに生食を用いた対照に比べ血小板、血清補体価が有意に低下した。②膵組織にフィブリン血栓をとともなう多数の出血壊死巣を認め、local DICの所見を呈した。③蛍光抗体法、酵素抗体法で膵壊死巣周囲に補体C₃の局在を認め、この病態への補体の関与が示唆された。④重症膵炎臨床例でもEtxや補体系、Shwartzman反応の関与が示唆された。

索引用語: 急性出血性壊死性膵炎, エンドトキシン血症, Shwartzman反応, local DIC

I. 緒言および研究目的

急性膵炎が発症、進展し全身状態が重篤化していく過程で多くの因子が関与していることが報告されている^{1)~6)}。近年、これらの因子のなかでグラム陰性桿菌に由来するエンドトキシンの役割が注目されている。そこで最近、経験した急性膵炎重症例13例について血中エンドトキシンをリムルス法で測定⁷⁾したところ8例、61.5%の高率に検出された⁸⁾。これら重症例ではhematocrit (以下、Hct)、BUN、血清クレアチニン、血清カリウム、総ビリルビン、血清・尿アマラーゼの著増と血小板、血清補体価の著しい減少をとともっており、ショック、DIC、腎不全を合併して死亡し、剖検例では膵臓にしばしばShwartzman反応と類似の組織所見が認められた。このように急性膵炎の発症や重症化にはエンドトキシンの全身的、局所的作用が大きな役割をもっていると考えられる。とくにエンドトキシンの生体に対する作用のなかでも補体の活性化や膵

局所におけるShwartzman反応の発現が注目された。著者はこれらの観点からエンドトキシンの膵管内注入実験を行い、急性膵炎の病態とエンドトキシンの役割について2、3の知見を得たので報告する。

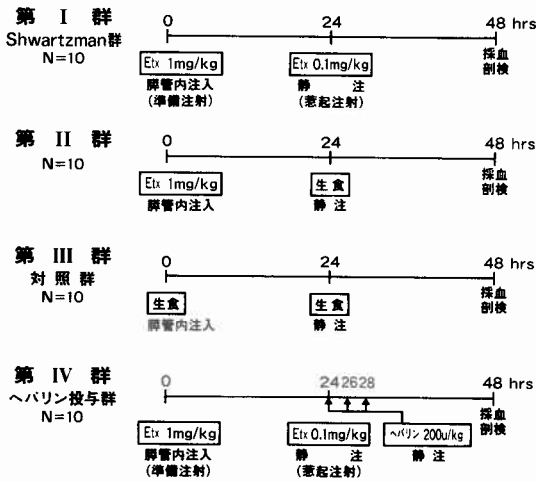
II. 方法

Thalらの方法⁹⁾によりエンドトキシン(以下、Etx)を家兎の膵管内に注入して準備注射とし、24時間後、微量のEtxの惹起注射(静注)を行って膵局所にShwartzman反応を惹起させ、実験的に出血性壊死性膵炎を作成することを試みた。対照は準備注射、惹起注射とも生理的食塩水(以下、生食)を用いたものと、準備注射にはEtxを用い、惹起注射には生食を用いたものとした。また惹起注射時にヘパリン投与を行い、これが急性膵炎にしばしば随伴するlocal DICの発生のどのような影響を与えるかについて検討した。

実験には家兎(体重2.5~3.0kg)を用い、以下の4群(各群10羽)を作成した(図1)。

① 第I群(Shwartzman反応を惹起させた群): エンドトキシン(Lipopolysaccharide B, E. coli, 0127: B8, Difco, 以下、Etx) 1mg/0.25cc/kgを低圧用トラ

図1 実験方法



動物：家兎（体重2.5kg～3.0kg）

Etx：Endotoxin (Lipopolysaccharide B. E. coli .01 27: B8, Difco)

膵管内注入圧：40cmH₂O以下

膵管内注入量：0.25cc/kg

膵管内注入速度：0.074cc/min以下

ンスデューサーをモニターとして用いて微量持続注入装置 (Truth 万能注入器 AII 型) により注入圧40cmH₂O以下、注入速度0.074cc/min以下で膵管内に注入(準備注射)し、膵管を結紮し閉腹した。ついで24時間後に Shwartzman 反応の惹起注射として Etx 0.1mg/kg を静注した。

② 第II群 (惹起注射の代わりに生食を静注した群)：第I群と同様の方法で Etx を膵管内に注入して膵管を結紮し閉腹した。24時間後に生食1cc/kg を静注した。

③ 第III群 (対照群)：生食0.25cc/kg を第I群と同様の方法で膵管内に注入して膵管を結紮して閉腹した。24時間後に生食1cc/kg を静注した。

④ 第IV群 (ヘパリン投与群)：第I群と同様の方法で Etx の準備注射と惹起注射を行い、さらに惹起注射直後、その2時間後および4時間後の3回、おのおのヘパリン200単位/kg を静注した。

以上4群とも実験前と48時間後に採血した後、屠殺し剖検した。ただし第I群のうち惹起注射後24時間以内に死亡した場合は死亡時に採血した後剖検した。

これらについて以下の項目の検索を行った。

1) 血中アミラーゼ、リパーゼ、トリグリセライド、遊離脂肪酸、尿素窒素、クレアチニン、GOT、GPT、Al-phosphatase(以下、Al-p)、カルシウム、血糖、白血球、

血小板、血清補体価 (CH₅₀)。

2) 膵臓、肝臓、腎臓、肺臓、心臓、消化管の病理組織学的検査。

3) 膵組織内の補体の検索：蛍光抗体法と酵素抗体法によって各実験群の膵組織内の補体 C₃ の局在の有無を検索した。

i) 蛍光抗体法：膵組織を液体窒素で凍結後、クリオスタットで厚さ4μの切片を作成し、乾燥後、95%メタノールに3分間固定し、冷却した phosphate buffer (M/15, pH=7.2, 以下、PBS) で20分間洗浄した。これに FITC を標識した抗ウサギ C₃ (goat) の10倍希釈液を37℃湿室で30分間反応させた後、PBS で30分間洗浄し、グリセリンで封入して蛍光顕微鏡で鏡検した。

ii) 酵素抗体法：蛍光抗体法と同様にして厚さ4μの切片を作成後、[100%メタノール200ml+3% H₂O₂ 50ml]の液に20分間固定し、PBS で30分間洗浄し、これに peroxidase で標識した抗ウサギ C₃ (goat) の10倍希釈液を室温で30分間反応させた。さらに PBS で30分間洗浄し、peroxidase 基質液 [3,3'-diamino benzidine 30mg+0.05M tris buffer, pH=7.6, 100ml+3% H₂O₂ 0.1ml の混合液] 中で室温で10分間 incubate した後、蒸留水で洗浄した。次に Mayer hematoxylin 液に5分間浸した後、蒸留水で15分間洗浄し、乾燥し、キシロール透徹の後、グリセリン封入して鏡検した。

III. 結果

1) 血液検査所見

① 血清アミラーゼ、リパーゼ、トリグリセライド、遊離脂肪酸：血清アミラーゼ、リパーゼ、トリグリセライドは各群とも上昇した。これらの上昇はII群、III群では軽度であり、I群ではII群、III群に比べてはるかに高度な上昇を示し有意差を認めた。遊離脂肪酸はII群で軽度の上昇を示し、III群では不変であったが、I群はIII群に比べて有意の上昇をみた(図2)。一方、ヘパリンを投与したIV群はI群に比べ血清アミラーゼ、リパーゼの上昇が有意に抑制されたが、トリグリセライド、遊離脂肪酸はI群と同様に有意の上昇をみた(図3)。

② 血清カルシウム：II群、III群では軽度の減少をみたが、I群ではII群、III群に比べてさらに減少し有意差を認めた。IV群はI群とII群の中間の値を示したが、I群との有意差はなかった(図4)。

③ 血小板および血清補体価 (CH₅₀)：II群で軽度の減少を示し、III群では軽度の増加をみたが、I群はII群、III群と比較して有意の減少を示した(図4)。一方、

図2 実験肺炎の血液検査所見 1

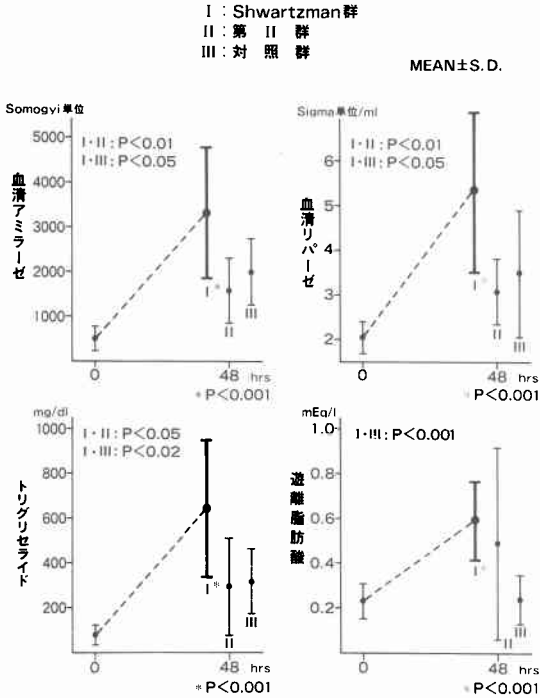


図4 実験肺炎の血液検査所見 3

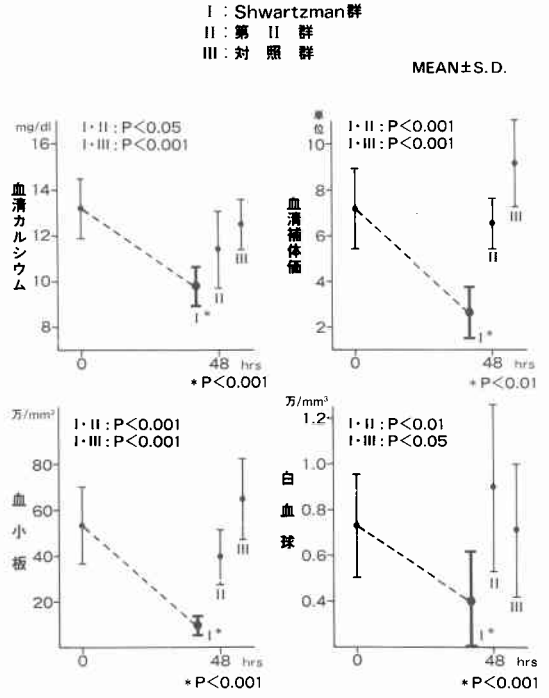
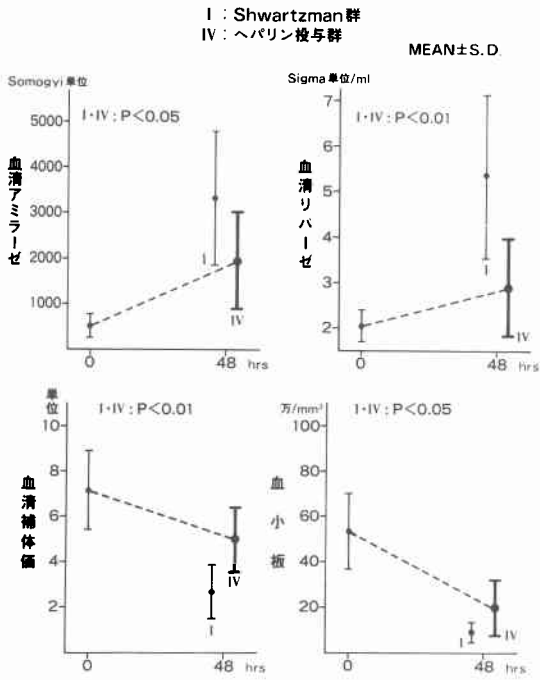


図3 実験肺炎の血液検査所見 2



IV群の血小板と血清補体価はI群とII群の中間の値を示し、I群の減少に比べて軽度であり有意差があった(図3)。

④ 白血球数：II群で軽度の増加を示し、III群で不変であったが、I群は著しく減少し、II群、III群に比べ有意差があった(図4)。またIV群はII群に比べさらに上昇したが有意差はなく、I群と比較して有意の上昇であった。

⑤ GOT, GPT, LDH および Al-p: GOT, GPT はII群, III群では不変であった。I群, IV群では軽度の上昇を示し、I群の上昇はII群, III群に比べ有意差があった。しかしI群とIV群とでは有意差はなかった。LDHは各群とも軽度の上昇をみたが、有意差はなかった。Al-pは4群とも不変であった。

⑥ 血糖値：各群とも48時間後、有意に低下したが各群間に有意差はなかった。

⑦ 尿素窒素、クレアチニン：各群とも不変であった。

2) 病理所見

第I群：10羽中9羽に出血性壊死性肺炎を認め、壊死に陥った肺周囲にカルシウムの沈着が顕著にみられ、肺臓の変化は他の3群に比べきわめて高度であっ

た。ほかの1羽は出血性膵炎であった。10羽中6羽は惹起注射後24時間以内に死亡した。膵臓には全例とも微小血管内フィブリン血栓形成、実質の広汎な出血壊死巣とその周囲への著しい多核球浸潤を認めた(図5)。肝臓には sinusoid に単球の増殖があり、少数の中心静脈には血栓を認め、その周囲に膿瘍がみられた。腎糸球体の血管や肺の微小血管には少数の血栓を認めるものもあったが、出血や壊死はなかった。消化管、心臓などには異常所見を認めなかった。

第II群：膵臓の間質に多核球浸潤をともなった浮腫性膵炎があり(図6)、肝臓の sinusoid に単球の軽度の増加をみたが、腎臓、肺そのほかの臓器は正常であった。

第III群：膵臓には間質にきわめて軽度の多核球浸潤をともなった浮腫性膵炎を認めたが(図7)、肝、腎、肺そのほかの臓器は正常であった。

第IV群：10羽中9羽は膵臓間質に多核球浸潤をとも

図5 第I群の膵組織像。微小血管のフィブリン血栓、実質の広汎な出血壊死巣とその周囲への多核球浸潤。

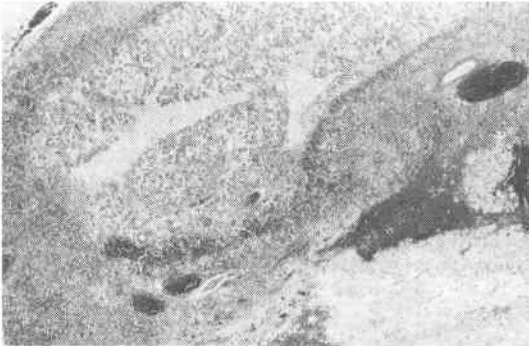


図6 第II群の膵組織像。間質に多核球浸潤をともなう浮腫性膵炎



図7 第III群の膵組織像。間質にきわめて軽度の多核球浸潤をともなった浮腫性膵炎。

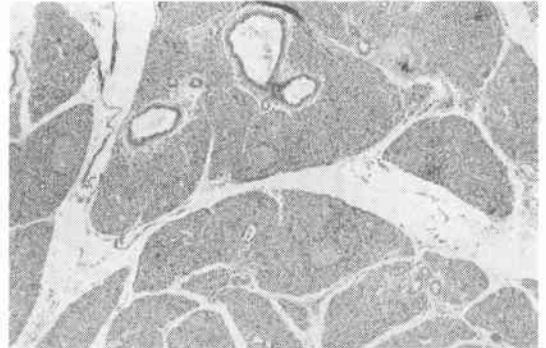
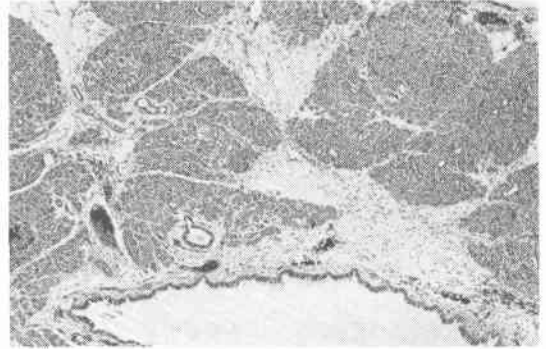


図8 第IV群の膵組織像。間質に軽度の多核球浸潤をともなう浮腫性膵炎。



なう浮腫性膵炎を認めたが、フィブリン血栓や出血壊死巣は認めなかった(図8)。他の1羽は軽度で少数の出血壊死巣を膵臓実質に認めた。肝臓の sinusoid には単球の増殖をみたが、腎臓、肺そのほかの臓器は正常であった。

3) 膵組織内の補体成分 C_3 の局在：第I群では蛍光抗体法および酵素抗体法により出血壊死巣周囲に著しい補体 C_3 の沈着を認めた(図9, 10)。しかし第II群、III群では膵管上皮にきわめて軽度の C_3 の沈着を認めただけで過ぎなかった。さらに第IV群でも膵臓間質にきわめて軽度の C_3 の沈着を認めたに過ぎなかった。

IV. 考 察

急性膵炎の実験モデルには、①胆汁性膵炎¹⁰⁾、②細菌、細菌毒素などの膵管内注入による膵炎¹¹⁾、③虚血性膵炎¹²⁾、④エチオニンによる膵障害¹³⁾、⑤神経性膵炎¹⁴⁾などがある。しかしこれら単独の薬剤注入や膵虚血、自律神経刺激だけでは比較的軽度の急性膵炎しか作成できない。

図9 蛍光抗体法による第I群の壊死巣周囲の補体成分C₃の蛍光。

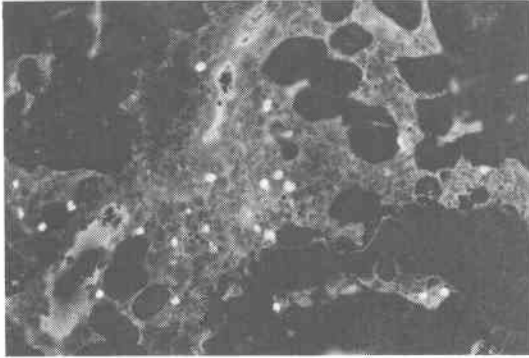
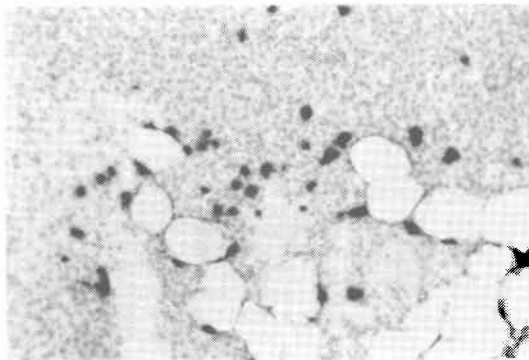


図10 酵素抗体法による第I群の壊死巣周囲の補体成分C₃の沈着。



著者らは急性膵炎の自験重篤例では61.5%の高率にEtx血症を合併し、それらの症例ではEtxによってもたらされる凝固線溶異常、DIC、多臓器不全をとともなうものが多いことを報告した⁸⁾¹⁵⁾。この臨床的事実から膵炎の発生、膵における病変の進行、それにとともなう全身状態の重篤化など激症膵炎の病態にはEtxを始めとする細菌性因子の関連が重要であると考えられた。玉熊¹⁶⁾、安達¹⁷⁾らも重篤な急性膵炎症例ではEtx血症を合併することを報告し、その際には高率にショック、DIC、多臓器不全を合併し、死亡率が高いとしている。

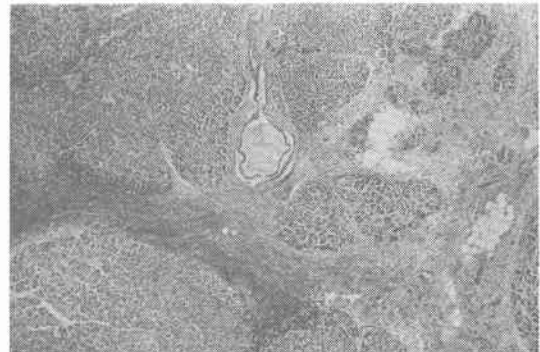
このようにEtxは重症膵炎としばしば密接な関係をもっていると考えられる。そこで著者はEtxの膵管内注入による実験を試みた。なおこの際、機械的傷害などによる膵炎の進展を除外するため、著者はEtxの膵管内注入圧を低圧用トランスデューサーを用いてモニターしながら微量持続注器を用いて0.074cc/min

以下の注入速度で、膵管内注入圧を常時40cmH₂O以下に保つようにした。その結果Etxの膵管内注入だけを行った第II群では浮腫性膵炎しか発生せず¹⁸⁾、これに24時間間隔で微量のEtxの惹起注射(静注)を加えて初めて臨床例の膵組織所見と類似の第I群のような激症膵炎を発生させることができた。第III群(対照群)や第II群のように惹起注射のかわりに生理的食塩水を静注したものでも軽度の浮腫性膵炎が認められたが、これらは主として上述の注入方法による機械的障害が主因と思われた。このように膵炎の進展にはEtxの膵管内注入のみでは不十分で、第I群のようにShwartzman反応を惹起させることが必要と考えられた。

Shwartzman反応を起こさせた第I群ではII群、III群(対照群)に比べ48時間後の血清アミラーゼ、リパーゼ、トリグリセライド、遊離脂肪酸の上昇が高度で有意差を認め、血清補体価(CH₅₀)、血小板は著しく減少し、これらの検査所見は両者間の膵炎の重症度の相違を反映しているものと思われた。また膵組織所見をみると第II群、III群では浮腫性膵炎をみるのみであったが、第I群では微小血管のフィブリン血栓をとともなう出血壊死巣が顕著に認められ、急性出血性壊死性膵炎の臨床例の膵組織像(図11)に類似していた。

さらに蛍光抗体法、酵素抗体法でみると第I群の膵の出血壊死巣周囲に補体C₃の局在が顕著に認められ、この病態に補体系の反応が深く関与していることを推測させた。著者らは臨床的にも重篤な急性膵炎自験例で血清補体価の低下を認めており¹⁵⁾、Goldsteinら¹⁹⁾は急性膵炎13例中8例の血清補体C₃が低下しているのを認めている。これらのことから補体系の活性化が膵炎の病態に密接に関係があることが推測される。

図11 急性出血性壊死性膵炎臨床例の膵組織像。実験膵炎第I群と同様の著しい出血壊死巣とその周囲への多核球浸潤を認める。



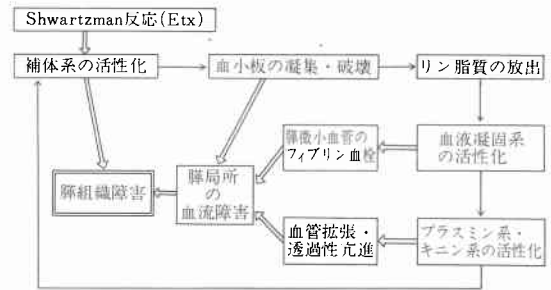
このほか、Shwartzman 反応, Etx, 補体系などとの関連が深い疾患には劇症肝炎やそのほかの重篤な病態を呈するいくつかの疾患があげられている。たとえば志賀ら²⁰⁾は実験的に Etx を胆管内に注入して家兎に Shwartzman 反応を惹起してヒトのものと組織所見が類似した劇症肝炎を作成した。Wilkinson ら²¹⁾は劇症肝炎22症例中14例に Etx 血症を認めており、それらでは腎不全, DIC を高率に合併すると報告している。また近藤ら²²⁾は劇症肝炎の臨床例で血清補体価の低下がみられ、血清補体系の活性化が肝細胞壊死に関与していると考察している。そのほか、Bokisch ら²³⁾は dengue hemorrhagic shock syndrome 症例において血清補体の各成分の低下を認め、補体系の活性化がこの病態に重大な影響を及ぼしていると報告している。このように他のいくつかの重篤な急性疾患においてもしばしば Etx や補体系の活性化がその病態に影響していると考えられ、これらが多くの急性膵炎においても局所的、全身的な病変の進行に同様な役割をもっていると考えられる。

今回の実験で Shwartzman 反応により家兎に惹起した膵臓の急性出血壊死の組織所見は急性出血性壊死性膵炎の臨床例のものと同様に、膵微小血管にフィブリン血栓があることが特徴的であった。Stetson²⁴⁾, Thal⁹⁾らはこの所見は局所 Shwartzman 反応にみられる最も本質的な変化であると述べている。この所見は Minna²⁵⁾, 松田²⁶⁾らのいう、いわゆる local DIC と同一の所見であり、さらに病態が進行すれば当然、全身的な DIC, 多臓器不全へと進展するものと考えられる。

平山ら²⁷⁾²⁸⁾は急性膵炎臨床例17例中12例に膵血管内血栓を認めており、trypsin を介する kinin system, contact system の活性化による凝固亢進状態と線溶系の活性化が凝固線溶異常や DIC をもたらす重要な因子であるとしている。Kwaan ら²⁹⁾も急性膵炎3症例で DIC の合併を認め、実験的にも trypsin の血中逸脱が DIC を促進することを証明している。

このように急性膵炎の重症例では凝固線溶系, キニン系の活性化とともに補体系の活性化がその病態に深く関与していると思われる。すなわち、それら各系相互間には図12のような一連の悪循環が形成されて、膵組織障害を一層増悪していることが考えられ、その際 Etx と Etx による Shwartzman 反応が trypsin とともに初期の補体系の活性化の引き金になる場合があると考えられる。

図12 Shwartzman 反応による補体系, 凝固線溶系, キニン系の活性化機序と膵組織障害の模式図



従来、Etx 自体による補体系の活性化には直接の活性化 (alternative pathway) と Hageman 因子活性化を介して凝固系, 線溶系, キニン系を活性化することによっておこる間接的な活性化 (classical pathway と alternative pathway) があることが知られている^{16)30)~33)}。更に今回の実験では Shwartzman 反応においても血清補体価は単に同量の Etx を膵管内注入または静注した場合と比較して一層顕著に低下し、膵組織内に明らかな補体成分 C_3 の沈着を認めた。従ってこの病態にも補体系の活性化が深く関与していると思われる。また Fong ら³⁴⁾³⁵⁾は実験的に先天的補体 C_3 欠損家兎や cobra venom factor で前処置して補体成分 $C_3 \sim C_9$ を低下させた家兎では Shwartzman 反応が阻止されると述べている。このことから Shwartzman 反応の発現に補体の存在が必要であると同時に、補体系の活性化を介して Shwartzman 反応が発現すると考えられ、急性膵炎でも両者が互いに密接に関連していると思われる。

一般に Shwartzman 反応の阻止には cobra venom factor のほかにヘパリン, ワーファリンなどの抗凝固剤³²⁾³⁶⁾, 副腎皮質ホルモン³⁷⁾, アスピリン³⁸⁾, nitrogen mustard, benzol, 放射線照射³⁹⁾, 副腎摘出⁴⁰⁾, human antiserum⁴¹⁾, pepstatin⁴²⁾などが用いられている。一方、自験症例および今回の実験群中の出血性壊死性膵炎の膵組織には微小血管のフィブリン血栓を主とする変化があり、これはいわゆる local DIC と同一の所見であった。今回の実験 (第IV群) で惹起注射時にヘパリンを静脈内投与したところ、家兎膵の出血壊死は10羽中9羽で阻止され、血清補体価, 血小板の低下が有意に抑制され、また膵組織への補体成分 C_3 の局在もほとんど認められず、ヘパリンは明らかにこの種の膵炎の進展を阻止するものと考えられた。

以上から臨床的にも Shwartzman 反応による重症膵炎が存在するとすれば、その発現機序は以下のように考えられる。まず Shwartzman 反応の準備状態、すなわち Etx が膵局所に到達する機序が必要である。それには、1) 感染胆汁または十二指腸液の膵管内への逆流、2) 胆道系の細菌ないし Etx の胆道リンパ系を介する膵臓の periacinar space への到達⁴³⁾⁴⁴⁾、3) 肝硬変などの門脈亢進にもとづく内因性 Etx の門脈から膵への逆流、さらに発症初期のものではないが、4) 急性膵炎組織の2次的感染にもとづく膵膿瘍からの Etx の作用などが考えられる。

つぎに Shwartzman 反応の惹起のために微量の Etx が血中に流入する機序には次のような機序が考えられる。それには、1) 胆道感染があるときに何らかの機序で胆道内圧が上昇し、汚染胆汁が胆道から直接血中に移行するかまたはリンパ系を介して血中に移行する^{45)~47)}、2) 胆道または膵臓の感染が膵臓の periacinar space へ達し、細菌ないし Etx が胸管を経て血中に流入する、3) 肝硬変などによる網内系の障害があるため内因性 Etx が門脈系を経て、または腹腔を経てリンパ系を介して血中に入る場合など⁴⁸⁾である。

これまで多くの臨床報告をみると急性膵炎では凝固線溶系の異常ばかりでなく、補体系の変動、活性化がその病態に深く関与していると推論されているが、今回これが実験的に裏付けられたものと考えられる。臨床的には急性膵炎にはきわめて複雑な要因が関与しており、実験例のように単純な Shwartzman 反応による急性出血性壊死性膵炎が存在するかどうかは不明であるが、少なくとも Etx と補体の活性化はその病態の進展を助長するのにしばしば重要な役割をもつ因子であると考えられる。

V. まとめ

Etx を用いた局所 Shwartzman 反応によって家兎に実験的急性出血性壊死性膵炎を作成できた。またこれらについて以下の結果が得られた。

1) 対照に比べ血清アミラーゼ、リパーゼ、トリグリセライド、遊離脂肪酸の有意の上昇と、血清カルシウムと血小板、血清補体価 (CH₅₀) の顕著な低下がみられた。

2) 膵組織には微小血管のフィブリン血栓をとまなう多数の出血壊死巣が認められ、膵局所の血流障害に起因する組織障害、即ち local DIC と同一の所見を呈していた。

3) 惹起注射時のヘパリン投与により Shwartzman

反応による膵炎の重症化が阻止できた。

4) 蛍光抗体法、酵素抗体法による検索により膵壊死巣周囲に補体成分 C₃ の局在が顕著に認められ、実験群にみられた Shwartzman 反応による膵臓の local DIC の発現には膵局所における補体系の活性化が関与していることが示唆された。

5) 臨床的にも重篤な急性膵炎症例には Etx 血症や血清補体価の低下を示すものがしばしばあり、Etx や補体系の活性化あるいは Shwartzman 反応がその病態の進展を助長している場合が少なくないものと考えられた。

稿を終るにあたり、終始、御指導御校閲いただいた恩師土屋周二教授に深く感謝いたします。

また、本研究に御協力いただいた関東通信病院一般外科増田富一郎、福井医科大学第1外科嶋田 紘講師、大森赤十字病院病理学検査科中島利子部長、秋山 彰先生、横浜市大第2外科新明紘一郎、鬼頭文彦の諸氏に感謝いたします。本論文の要旨は第22回日本消化器外科学会総会において発表した。

文 献

- 1) 水本龍二, 川原田嘉文: 急性膵炎の発生機序. 石井兼央編, 内科シリーズ No. 29, 膵炎のすべて, 東京, 南江堂, 1978, p35-44
- 2) 本間達二, 藤井信一郎: 膵炎の病態生理. 石井兼央編, 内科シリーズ No. 29, 膵炎のすべて, 東京, 南江堂, 1978, p57-68
- 3) 後藤由夫, 小泉 勝, 吉田 新: 病因論. 外科治療 44: 161-168, 1981
- 4) 平山亮夫, 上原総一郎: 膵炎と DIC. 肝胆膵 6: 407-412, 1983
- 5) Kimura T, Toung JK, Margolis S et al: Respiratory failure in acute pancreatitis. Ann Surg 189: 509-514, 1979
- 6) Ranson JHC, Henriette Lackner BCh, Berman IR et al: The relationship of coagulation factors to clinical complications of acute pancreatitis. Surgery 81: 502-511, 1977
- 7) 新明紘一郎, 嶋田 紘, 佐藤一美ほか: 我々の Limulus lysate を用いた Endotoxin 検出法. 横浜医 28: 37-41, 1977
- 8) 阿部哲夫, 嶋田 紘, 新明紘一郎ほか: 急性膵炎とエンドトキシン血症. 織田敏次, 山本祐夫監修, エンドトキシン血症の病態. 東京, 羊土社, 1981, p165-170
- 9) Thal A, Brackney E: Acute hemorrhagic pancreatic necrosis produced by local Shwartzman reaction. JAMA 155: 569-574, 1954
- 10) 竹内 正: 膵炎に関する実験的ならびに臨床的研究. 東京医誌 74: 135-147, 1966

- 11) Thal A, Tansathithaya P, Egner W: An experimental study of bacterial pancreatitis. SGO 103: 459—468, 1956
- 12) Anderson MC, Bergan JJ: Significance of vascular injury as a factor in the pathogenesis of pancreatitis. Ann Surg 154: 58—67, 1961
- 13) 内藤聖二: エチオニン膵障害. 東京医誌 66: 53—67, 1958
- 14) Mallet-Guy P, Jeanjean R, Feroldi J: Provocation experimentale de pancreatites aiguës par excitation électrique du splanchnique gauche. Lyon Chir 39: 437—447, 1944
- 15) 阿部哲夫, 嶋田 紘, 鬼頭文彦ほか: 急性膵炎とエンドトキシン血症. 胆と膵 3: 747—754, 1982
- 16) 玉熊正悦, 石山 賢: エンドトキシンショック. 東京, 中外医学社, 1977, p147—161
- 17) 安達秀雄, 久保琢自, 大谷五良ほか: 消化器外科におけるエンドトキシン血症の臨床的検討. 織田敏次, 山本祐夫監修, エンドトキシン血症の基礎と臨床, 東京, 羊土社, 1980, p131—136
- 18) 水間公一, 白松幸爾, 戸塚守夫ほか: 実験膵炎に関する研究. 日消外会誌 11: 822—828, 1978
- 19) Goldstein IM, Cala D, Radin A: Evidence of complement catabolism in acute pancreatitis. Am J Med Sci 275: 257—264, 1978
- 20) 志賀淳治, 加藤綾子, 森 亘: シュワルツマン反応による家兎肝臓の急性出血性壊死. 肝臓 17: 580—588, 1976
- 21) Wilkinson SP, Arroyo V, Gazzard BG et al: Relation of renal impairment and haemorrhagic disthesis to endotoxaemia in fulminant hepatic failure. Lancet 00: 521—524, 1974
- 22) 近藤元治, 鳥巢要道, 竹村周平ほか: 激症肝炎における補体. 日消病会誌 74: 1078—1083, 1977
- 23) Bokisch VA, Top FH, Russell PK et al: The potential pathogenic role of complement in dengue hemorrhagic shock syndrome. New Eng J Med 289: 996—1000, 1973
- 24) Stetson CA: Studies on the mechanism of the Shwartzman phenomenon: certain factors involved in the production of the local hemorrhagic necrosis. J Exp Med 93: 489—503, 1951
- 25) Minna JD, Robboy SJ, Colman RW: Disseminated intravascular coagulation in man. Springfield, CC Thomas, 1974, p31
- 26) 松田 保: いわゆる local DIC. 医のあゆみ 109: 725—729, 1979
- 27) 平山亮夫: 膵炎における凝固線溶, 血と脈管 6: 207—213, 1975
- 28) 平山亮夫, 上原総一郎: 膵炎とDIC. 医のあゆみ 109: 911—916, 1979
- 29) Kwaan HC, Anderson MC, Gramatica L: A study of pancreatic enzymes as a factor in the pathogenesis of disseminated intravascular coagulation during acute pancreatitis. Surg 69: 663—672, 1971
- 30) 石山 賢, 渡辺千之, 玉熊正悦: エンドトキシンショック. 消外 2: 1027—1034, 1979
- 31) 高岡哲郎, 品川長夫, 水野貴男ほか: Endotoxin shock と補体の変動. 医のあゆみ 101: 185—186, 1977
- 32) 志賀淳治, 森 亘: DIC とシュワルツマン反応. 医のあゆみ 109: 760—767, 1979
- 33) Fine DP: Activation of the classic and alternate complement pathways by endotoxin. J Immunol 112: 763—769, 1974
- 34) Fong JSC, Rother KO, Good RA: The role of complement in localized Shwartzman reaction: Studies with congenitally C₆-deficient rabbits. Clin Exp Immunol 16: 77—88, 1974
- 35) Fong JSC, Good RA: Prevention of the localized and generalized Shwartzman reactions by an anticomplementary agent, cobra venom factor. J Exp Med 134: 642—655, 1971
- 36) Good RA, Thomas L: Studies on the generalized Shwartzman reaction. J Exp Med 97: 871—888, 1953
- 37) Latour JG, Mckay DG, Nasu K: Prevention of the generalized Shwartzman reaction by glucocorticoids. Am J Obstet Gyneco 113: 863—867, 1972
- 38) Latour JG, Bernard F: Prevention by aspirin of the classic generalized Shwartzman reaction. Am J Pathol 91: 595—605, 1978
- 39) Becker RM: Suppression of local tissue reactivity (Shwartzman phenomenon) by nitrogen mustard, benzol, and X-Ray irradiation. Proc Soc Exp Biol Med 69: 247—250, 1948
- 40) Latour JG, Mckay DG: Requirement of the adrenal glands for provocation of the generalized Shwartzman reaction. Lab Invest 22: 281—285, 1970
- 41) Ziegler FJ, Douglas H, Braude AI: Human antiserum for prevention of the local Shwartzman reaction and death from bacterial lipopolysaccharide. J Clin Invest 52: 3236—3238, 1973
- 42) Lin TY, Williams HR: Inhibition of the local hemorrhagic Shwartzman reaction by an acid proteinase inhibitor, Pepstatin. Experientia 31: 209—212, 1975
- 43) Anderson MC, Schiller WR: Microcirculatory dynamics in the normal and inflamed pancreas. Am J Surg 115: 118—127, 1968

- 44) Weiner S, Gramatica L, Voegle LD: Role of the lymphatic system in the pathogenesis of inflammatory disease in the biliary tract and pancreas. *Am J Surg* 119: 55-61, 1970
- 45) Hultborn A, Jacobsson B, Rosengren B: Cholangiovenous reflux during cholangiography. *Acta Chir Scand* 123: 111-124, 1962
- 46) Jacobsson B, Kjellander J, Rosengren B: Cholangiovenous reflux. *Acta Chir Scand* 123: 316-321, 1962
- 47) 磯山 徹: 胆道感染症に伴うエンドトキシンショックに関する基礎的並びに臨床的研究. *日外会誌* 79: 315-331, 1978
- 48) 多羅尾和郎, 遠藤 修, 池内孝夫ほか: 肝硬変症におけるエンドトキシンの研究. *日消病会誌* 73: 1366-1372, 1976
-