

閉塞性黄疸時における血中および肝組織内

フィブロネクチンの変動

山口大学第1外科 (主任: 江里健輔教授)

松 井 則 親

ALTERATIONS OF FIBRONECTIN IN PLASMA AND HEPATIC TISSUE DURING OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Norichika MATSUI

First Department of Surgery, Yamaguchi University School of Medicine

ラットの総胆管を結紮切離して閉塞性黄疸モデルを作成し、作成後6週間にわたって、血清総ビリルビン、GOT、GPT、ALP、 C_3 、血漿 fibronectin (FN) 濃度および肝組織内での FN の局在の変化を検討した。血漿 FN 濃度は結紮前 $95.0 \pm 4.38 \mu\text{g/ml}$ と比較し、結紮切離1週後 $113.6 \pm 3.14 \mu\text{g/ml}$ と有意に増加し、胆汁性肝硬変となる5、6週では 165.4 ± 12.14 、 $163.2 \pm 8.89 \mu\text{g/ml}$ とさらに有意に増加した。肝組織内の FN の局在も週が経つにつれて線維化の進行とともに増加した。一方、黄疸ラットでも非代償期に陥ると $78.0 \pm 11.0 \mu\text{g/ml}$ と結紮前値よりも有意に低下した。閉塞性黄疸時には代償期である限り血漿 FN 濃度は増加し、線維化の指標にもなると考えられた。

索引用語: 閉塞性黄疸, fibronectin, 網内系機能, 肝線維化

はじめに

Fibronectin (以下 FN と略す) は血液、体液、組織基底膜及び細胞表面に存在し、多彩な細胞生理活性を有する高分子糖蛋白質である^{1)~5)}。最近、FN には網内系機能を高める opsonin factor としての作用があり、さらには細胞と細胞、細胞と細胞外基質の接着を促進し、フィブリンやコラーゲンとの結合能を有する作用もあることより、FN は生体防御¹⁾⁷⁾⁸⁾あるいは組織線維化の面¹⁾²⁾⁶⁾より注目されてきた。網内系機能の低下する病態、すなわち外傷、熱傷、敗血症、過大手術侵襲、ショック、disseminated intravascular coagulopathy (DIC) では血中 FN 値は低下するとされている^{7)~11)}。閉塞性黄疸を有する患者では胆道感染を容易に併発し、しばしば重篤な敗血症に陥ることがある。この原因として、細菌やエンドトキソンの発生もさることながら、網内系機能の低下が症状悪化の一助となっていることも否定できない。

われわれはこのような FN の作用に着眼し、FN の

血中濃度、および肝組織内での FN の局在が、閉塞性黄疸時にどのように変化していくかを実験的に検討し、FN の意義を知ることを目的とした。

I. 対象と方法

10週齢前後の Wister 系雄ラット (30頭) を用いた。エーテル麻酔下に開腹し、膵管を損傷せぬよう膵流入口直上で総胆管を結紮切離して閉塞性黄疸を作成した。ラットは結紮切離後屠殺するまでの期間により1週群、2週群、3週群、4週群、5週群、および6週群 (各群5頭) に分けられた。無処置のものを対照群 (5頭) とした。

各群とも、下大静脈より採血後直ちに屠殺し、肝臓を摘出した。採取した血液は血清総ビリルビン、glutamic oxaloacetic transaminase (GOT)、glutamic pyruvic transaminase (GPT)、alkaline phosphatase (ALP)、補体成分 C_3 、血漿 FN 測定にそれぞれ供された。

血漿 FN 測定用検体には、3.13% クエン酸ナトリウムを9容対1容の割合で混和後、3,000rpm、15分間遠心分離し、血漿1ml に1Trypsin Inhibitor Unit のアプロチニン (ペーリンガー・マンハイム山之内社) を添

加し、測定まで -20°C 凍結保存した。血清総ビリルビン、GOT、GPT、ALPは、京都第一科学製 Rapid blood analyser RaBA-3010を用いて測定された。補体成分C₃は単純平板免疫拡散法(single radial immunodiffusion)により測定された。摘出肝臓は10%ホルマリン固定後、Hematoxylin-Eosin染色、Azan染色でそれぞれ染色された。さらに酵素抗体法により肝組織内FNを染色し、顕微鏡的に観察した。

血漿FNの測定：血漿FNの測定には、ベーリンガー・マンハイム山之内社の人血漿中フィブロネクチン測定用キットを用いた。測定原理は抗原抗体反応を用いた紫外外部濁度測定で、Fixed time法である。吸光度測定には日立557型二波長分光光度計を使用した。反応液(抗ヒトフィブロネクチンヤギ血清)1mlに凍結保存していた検体を0.02ml添加混合し、1分後に波長340nmで吸光度(E1)を測定した。その後30分間室温に放置し、反応開始から31分後に吸光度(E2)を再び測定し、 $\Delta E(E2-E1)$ を求めた。あらかじめ標準液を用いて作成した検量線のグラフ上に ΔE をプロットし、検体の濃度を求めた。検量線は各測定ごとに作成し、検体は二重測定された。

FNの染色¹²⁾¹³⁾：組織切片を脱パラフィン化した後、0.01N HCl溶液にSigma社のPepsin(Catalogue No. P-7012)を0.2%の割合で加えた溶液内に 37°C 2時間切片を処理した。切片をPBSで洗浄後、内因性ペルオキシダーゼ反応をブロックするため、0.6% H_2O_2 加メタノール溶液で室温30分処理した。次いで、500倍希釈した抗ラットフィブロネクチンヤギIgG抗体(Calbiochemical社)溶液内で 37°C 30分incubationした。その後、Vector社のVectastatin ABC kit(ヤギ抗体用, Catalogue No. PK-4005)で、Avidin-biotin peroxidase complex法により染色した。Counter stainingとしてHematoxylin染色を用いた。

測定結果は平均値 \pm 標準偏差で表し、有意差検定にはStudentのt検定を用い危険率5%以下を有意とした。

II. 結 果

1. 血清総ビリルビン、GOT、GPT、ALP値の変動

血清総ビリルビン値は、対照群 $0.9 \pm 0.12\text{mg/dl}$ であったが、結紮切離後、1, 2, 3, 4, 5および6週間後にはそれぞれ $10.3 \pm 2.23\text{mg/dl}$, $12.0 \pm 1.39\text{mg/dl}$, $12.0 \pm 2.42\text{mg/dl}$, $11.0 \pm 1.77\text{mg/dl}$, $10.4 \pm 2.55\text{mg/dl}$, $9.2 \pm 2.52\text{mg/dl}$ であった。血清ビリルビン値は総胆管結紮切離群で対照群より有意に高く、結

図1 血清総ビリルビン値の変動
総胆管結紮切離群で対照群より有意に高く、結紮2および3週群が最高値を示した。

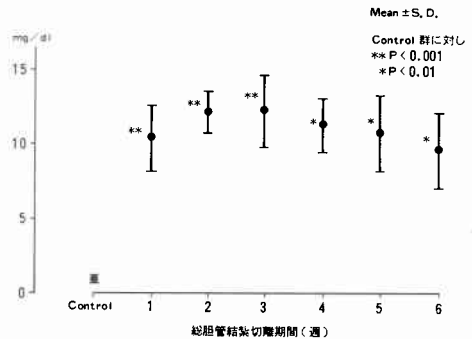
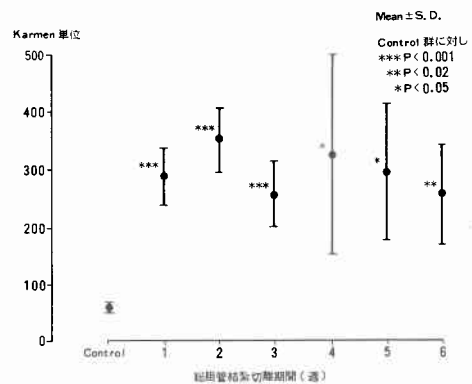


図2 血清GOT値の変動
総胆管結紮切離の各群における血清GOT値は対照群に比べ、有意に上昇した。しかし、総胆管結紮切離期間が長くなるにつれて、血清GOT値が次第に高値になることはなかった。



紮2週群、3週群で最高値となり、以後結紮期間が延長するにつれて徐々に減少した(図1)。

血清GOT値(Karmen単位)は、対照群 58.8 ± 10.63 に対し、結紮1週群で 286.8 ± 49.14 と上昇し、以後結紮6週群まで対照群と比較し、有意に上昇していた(図2)。

血清GPT値(Karmen単位)は対照群 50.8 ± 16.58 であったが、結紮1週群で 86.5 ± 24.71 と上昇し、以後結紮期間の延長とともに大きな変動幅を示した。結紮1週群のみが対照群より有意に高値であった(図3)。

血清ALP値(King-Armstrong)は対照群 39.6 ± 4.99 に対し結紮5週群のみで 67.7 ± 8.33 と有意に上昇した。結紮6週群では 39.7 ± 13.71 と結紮前値となった(図4)。

図3 血清GPT値の変動

総胆管結紮切離により血清GPTの平均値は高値となる傾向を示したが、結紮1週群のみが対照群より有意に高値であった。

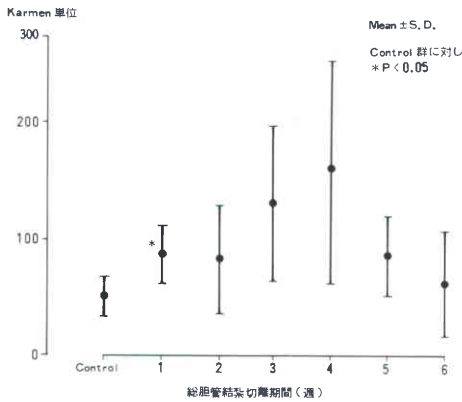


図4 血清ALP値の変動

総胆管結紮切離により血清ALPの平均値は結紮2, 3, 4, 5週群で対照群より高値であったが、結紮5週群においてのみ対照群との間に有意差があった。

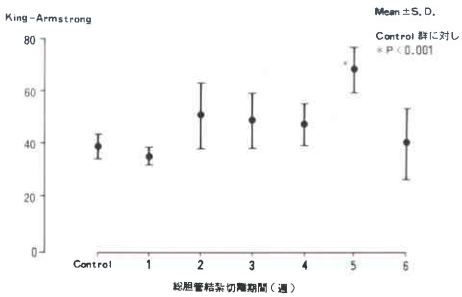


図5 血清補体成分C₃値の変動

総胆管結紮切離によりC₃の平均値は結紮1, 2, 3, 4週群で対照群より高値であった。しかし、いずれの群も対照群との間に有意差がなかった。

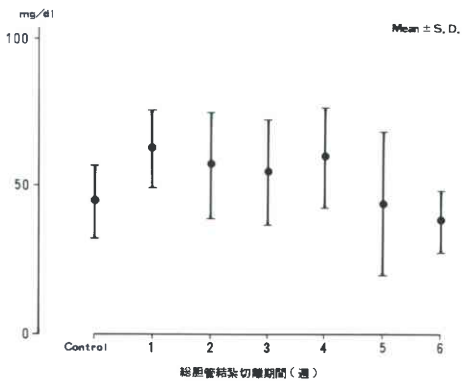


図6 血漿FNの変動

総胆管結紮切離により、血漿FNの平均値は上昇した。とくに結紮5, 6週群で血漿FN値の上昇が著明であった。結紮1, 2, 5, 6週群が対照群に比べ有意に高値であった。

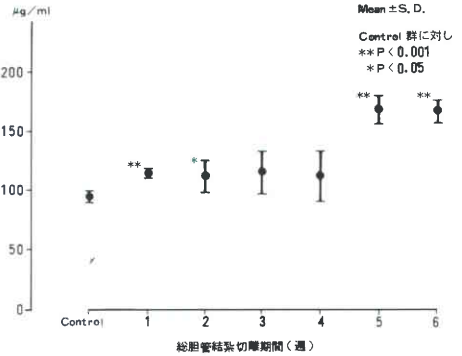


図7 瀕死状態ラットにおける血漿FN値

総胆管結紮切離後瀕死状態に陥ったラットの血漿FN値は対照群に比べ有意に低下した。

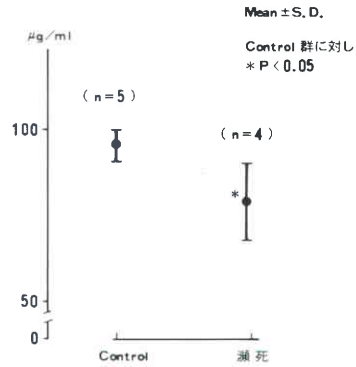
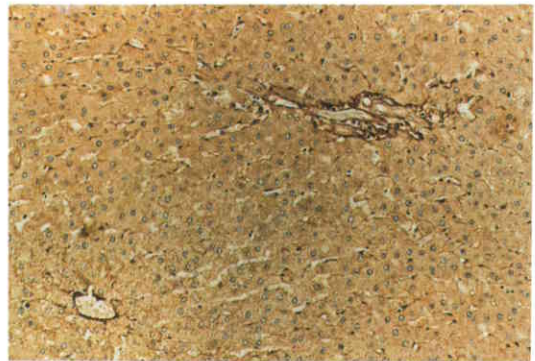


図8 正常肝におけるFNの局在 (ABC法, ×50) グリソン鞘内の門脈壁・動脈壁・胆管周囲, 中心静脈壁, および類洞の壁に沿ってFNを認める。



2. 血清補体成分 C₃ 値の変動

補体成分 C₃ は、対照群 $44.8 \pm 12.24 \text{ mg/dl}$ に対し結紮 1 週群 $62.4 \pm 13.05 \text{ mg/dl}$ 、2 週群 $56.8 \pm 17.92 \text{ mg/dl}$ 、3 週群 $54.4 \pm 17.83 \text{ mg/dl}$ 、4 週群 $59.4 \pm 16.92 \text{ mg/dl}$ と高値であった。しかし 5 週群、6 週群ではそれぞれ $43.6 \pm 24.28 \text{ mg/dl}$ 、 $37.6 \pm 10.48 \text{ mg/dl}$ と対照群の値まで低下した。いずれの時期においても対照群との間に有意差はなかった (図 5)。

3. 血漿 FN の変動

血漿 FN は対照群 $95.0 \pm 4.38 \mu\text{g/ml}$ に対し、結紮 1 週群で $113.6 \pm 3.14 \mu\text{g/ml}$ と有意に上昇し ($p < 0.001$)、以後、結紮 4 週群までほぼこの値が維持された。結紮 5 週群では $165.4 \pm 12.14 \mu\text{g/ml}$ 、結紮 6 週群では $163.2 \pm 8.89 \mu\text{g/ml}$ と対照群に比べさらに有意に上昇した ($p < 0.001$) (図 6)。これに対し、総胆管結紮切離後 7、11、20、35 日目にそれぞれ瀕死状態 (剖検で肺炎および肝膿瘍がみられたもの) に陥った 4 頭の黄疸ラットの血漿 FN 濃度は $78.0 \pm 11.0 \mu\text{g/ml}$ と対

図 9 総胆管結紮切離後の肝組織像 (Azan 染色, $\times 25$) A: 結紮前, B: 結紮 2 週, C: 結紮 4 週, D: 結紮 6 週

総胆管結紮切離後の経過時間が長くなるにつれて、肝細胞変性・壊死、細胆管の増生、線維性隔壁の出現が増強した。結紮 5、6 週群では小葉構造が破壊された。

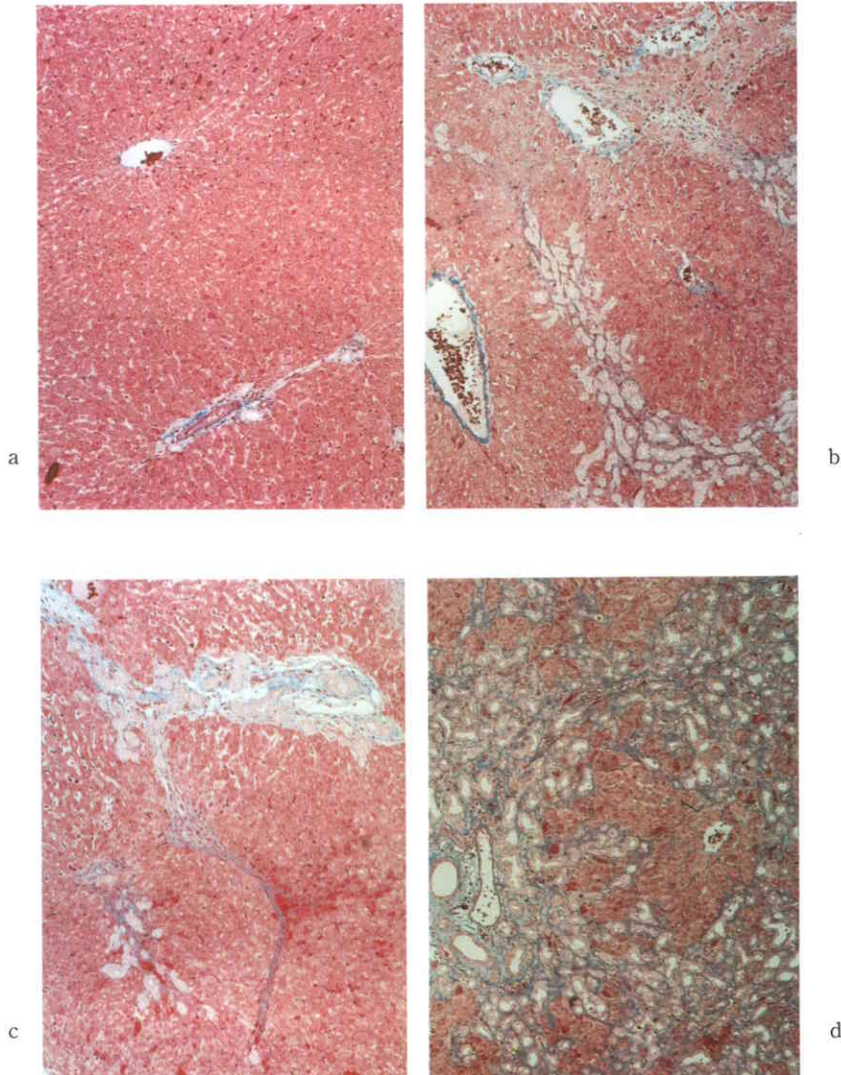


図10 総胆管結紮切離後の肝におけるFNの局在(ABC法)

A(結紮5週群, ×200): 増生した細胆管周囲にみられるFNの沈着. B(結紮5週群, ×50): 線維増生部にみられるFNとFibroblastの集族. C(結紮6週群, ×50): 肝細胞の網状壊死部にみられるFNの沈着. D(左: 結紮2週群, 右: 結紮6週群, ×50): 胆汁性肝硬変への移行とともに増加した肝組織内のFNの沈着

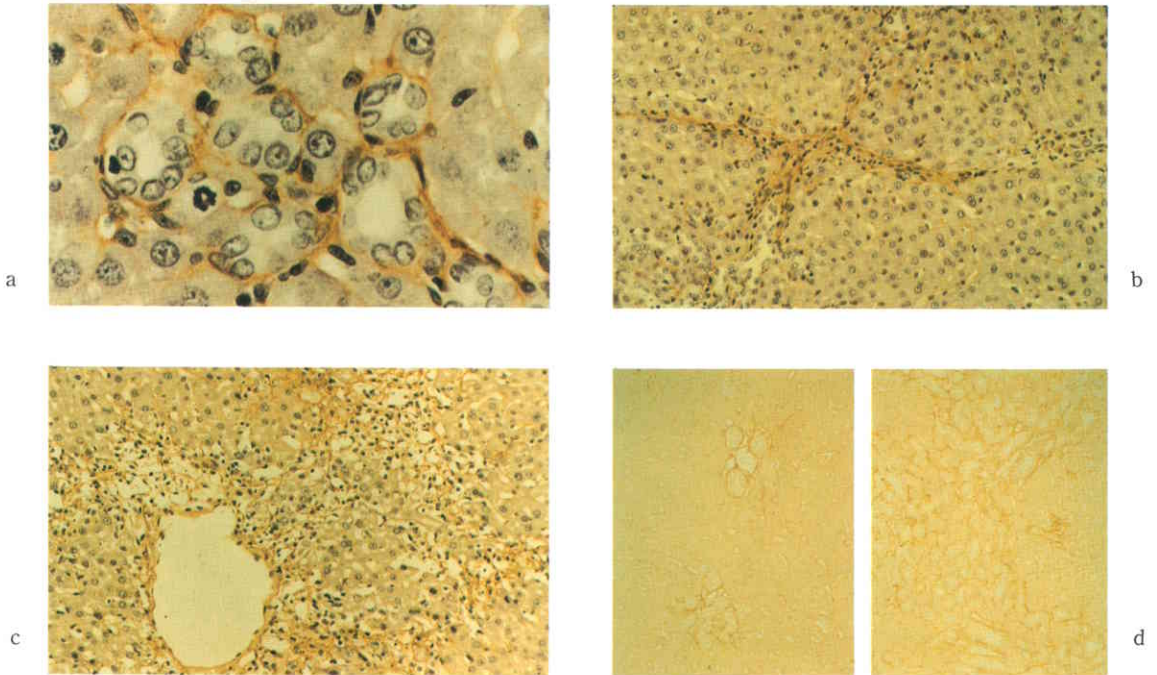
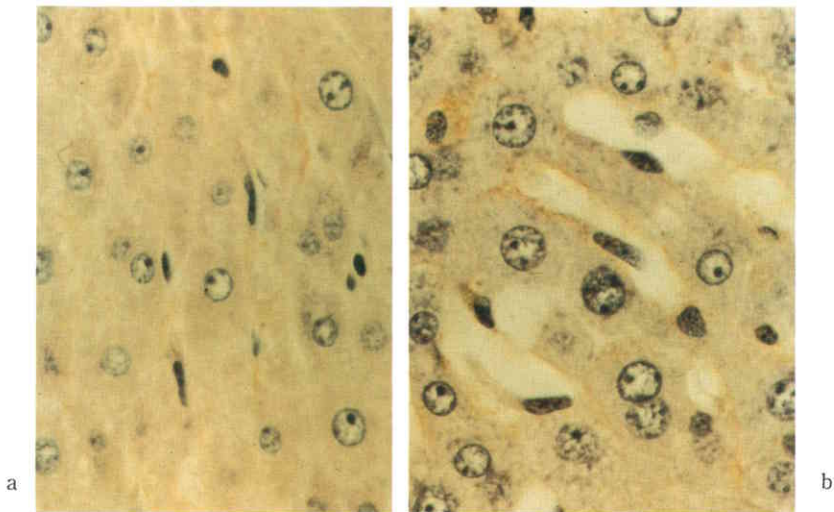


図11 総胆管結紮切離後のKupffer細胞の変化(ABC法, ×200) A: 結紮前, B: 結紮5週群
腫大したKupffer細胞内にFNの局在を認める.



照群と比較し有意に低下した ($p < 0.05$) (図7)。

4. 肝組織像と肝組織内 FN の局在

正常肝小葉内では、グリソン鞘内の門脈および動脈壁、胆管周囲や、中心静脈壁、さらに類洞壁に沿って FN が局在した (図8)。これに対し黄疸ラットでは、結紮切離後の経過が長くなるにつれて肝細胞の変性・壊死が進み、グリソン鞘内の細胆管数が増加し門脈域が拡大し、好中球の浸潤も認められた。4週目になるとグリソン鞘から小葉内に向かって線維が増生し、5週、6週になると小葉構造は破壊され、変性した肝細胞と増生した細胆管が混在した (図9)。類洞の壁に沿ってみられるコラーゲンの厚みも、週が経つにつれて増し、Kupffer 細胞は、3週目より腫大し5週目にはその数、大きさとも増加した。FN は、Azan 染色で染まるコラーゲンの部に局在した。すなわち増生した細胆管周囲 (図10A)、小葉内へ伸びた線維増生部 (図10B)、肝細胞の壊死部 (図10C) に、FN が局在し、週が経つにつれて増加した (図10D)。また、腫大した Kupffer 細胞内にも FN の局在が認められた (図11)。

考 察

FN は主として線維芽細胞を中心とした間葉系細胞や、血管内皮細胞⁶⁾、肝細胞¹⁴⁾、マクロファージ¹⁵⁾などで産生される α_2 糖蛋白の一種である。FN の機能は多岐にわたるが、免疫学的には宿主の感染防御機構に大きな役割を演じ、opsonin 蛋白として細網内皮系に關与するものとされている。

Saba ら⁷⁸⁾は、網内系機能の低下状態では血漿中の opsonic α_2 surface binding protein が欠乏していることを報告し、この glycoprotein すなわち FN には fibrin microaggregates, collagenous debris や他の粒子を macrophage が貪食する作用を媒介する opsonin factor としての働きがあると述べている。また、外傷性ショック時に低下した血漿 FN が、その後 rebound で異常に増加し、それにつれて網内系機能も亢進してくることも報告され¹⁶⁾、このような血漿 FN の低下した状態では FN の補充療法の有効性も報告されている⁷¹⁾⁷²⁾⁷³⁾。

一方、FN は接着性を有し、細胞と細胞、細胞と基質との接着を促進する働きがある。すなわち細胞外基質の成分で、活性型血液凝固第 XIII 因子のもつトランスグルタミナーゼ作用に FN は触媒され、フィブリンやコラーゲンに架橋結合¹⁾、それらと細胞の接着に關与している。また細胞の移動、特に、血管新生における内皮細胞や、炎症や創傷治癒時の単球あるいは線

維芽細胞の移動に FN が chemotactic に作用する¹⁴⁾⁵⁾。したがって、血漿 FN は損傷組織や炎症部位に沈着し^{19)~21)}、組織損傷の修復や血管透過性維持に重要な役割を果たしていると考えられる。

閉塞性黄疸時には合併症として、胆道感染、敗血症を併発しやすい。胆道閉塞が起こると、胆道内圧が上昇するため、胆汁内エンドトキシンが血中に容易に逆流する²²⁾。また、エンドトキシンの腸粘膜透過性を抑制する胆汁酸塩の作用が消失するため、腸粘膜でエンドトキシン透過性が亢進し、門脈血中のエンドトキシンが増加する²³⁾。これらが胆道閉塞時に感染し易い状態となる原因と考えられる。いずれにせよ、感染症は体内に侵入してきた細菌、エンドトキシンと生体の自己防御機構との相互関係により成立する。

閉塞性黄疸が遷延すれば胆汁性肝硬変へと移行し、肝実質の fibrosis が起こり肝内シャントが増加し有効肝血流量は減少する²⁴⁾。また、網内系細胞にビリルビンが沈着するため²⁵⁾、colloid carbon²⁶⁾、細菌²⁷⁾などの投与後、これらの血中消失率 (phagocytic index) は低下する。網内系機能は肝血流量、血中オプソニン活性、Kupffer 細胞数と細胞機能などに左右されるために、閉塞性黄疸の持続で網内系機能は次第に障害される。生体はこのような網内系機能の低下を代償しようとするため、血中オプソニンならびに Kupffer 細胞数は増加する。事実、有井ら²⁸⁾はオプソニン活性を培養 Kupffer 細胞中の bioassay で求め、黄疸ラットでは代償性に亢進していると報告している。

閉塞性黄疸時の血中 FN の変動について、Stathakis ら²⁹⁾は原発性胆汁性肝硬変あるいは肝癌により閉塞性黄疸を来した患者では血漿 FN は増加したと報告し、小嶋³⁰⁾は肝硬変時には FN の組織沈着亢進のため、血漿 FN は低下したと述べている。また松田らの報告³¹⁾によると肝硬変でも、代償期の患者では血漿 FN は増加し非代償期では低下した。このように報告者により血漿 FN 値の変動は一定でない。FN の血漿濃度レベルは他の血漿蛋白と同様に FN の合成と消費の割合により決定されるが、FN は rapid turnover protein であり、飢餓時には合成能の低下によりその血漿濃度は低下する³²⁾。生体内において、FN が細菌のクリアランスに対してオプソニン作用を有すかどうかはまだ明らかではない³³⁾が、重篤な感染時には細菌のもつコラーゲナーゼ、ヒアルロニダーゼにより組織が破壊され、この破壊産物を処理するために血漿 FN が消耗され、低下する⁸⁾。このように、血漿 FN 値は疾患の重篤性に

関与するものと考えられる。村田ら³⁴⁾は閉塞性黄疸ラットを作成し、血漿 FN 値を総胆管結紮後21日まで経日的に測定したところ、血漿 FN 値は結紮後14日目に最高となり、以後漸減したと述べている。

本実験では血漿 FN 値は総胆管結紮前に比べ結紮切離後1週で有意に上昇し、結紮切離後5および6週目ではさらに有意に上昇した。組織学的にも結紮切離後3週目より Kupffer 細胞の腫大および数の増加がみられ、Kupffer 細胞内にも FN が局在し opsonin として取り込まれているものと考えられた。遷延性閉塞性黄疸下では易感染状態下にあるため、網内系細胞が抗原刺激にたえずさらされており、一方では肝細胞の変性、壊死、線維化が進行し、細胞破壊産物、フィブリン塊、変性コラーゲンなどが増加する。このために代償性の閉塞性黄疸下では生体内の homeostasis として hyperopsonemia が生じ、FN の turnover の亢進により血漿 FN 値が高まるものと想像される。

肺炎や肝膿瘍を併発し、瀕死状態に陥った黄疸ラットの血漿 FN 濃度は極めて低かった。血漿 FN の低下が瀕死状態に陥った原因であるか、あるいはその結果であるかは断定できない。しかし、閉塞性黄疸が合併症のため重篤になると、FN の合成能の低下、FN 消費の急増により血漿 FN が低下し、網内系の異物処理能力が低下するため病態は確実に悪化するものと思われる。

組織学的には閉塞性黄疸の期間が長くなるにつれてグリソン鞘内の胆管増生部、グリソン鞘から小葉内に向かって伸びた線維増生部、肝細胞壊死後の虚脱部分に FN の増加が証明された。この結果は高橋ら¹³⁾、DeFeitas ら³⁵⁾、Hahn ら³⁶⁾の報告と一致した。これらの組織学的所見は血漿 FN の変動を反映したものと考えられた。線維化の進行とともに血漿 FN は増加し、血漿 FN レベルは線維化の指標にもなると考えられる。

このように血漿 FN 濃度は閉塞性黄疸の病態を表現するものとして臨床的に有意な指標であることが示唆された。

結 語

実験的に閉塞性黄疸ラットを作成し、血漿 FN 濃度、肝組織内での FN の局在の変化を検討し、以下のような結論を得た。

(1) 閉塞性黄疸作成6週間後においても、代償期である限り血漿 FN は増加し、網内系機能も賦活されていると考えられた。

(2) 感染症を併発し非代償期に陥ると、血漿 FN は低下した。

(3) 肝組織の線維化が進行するにつれて、組織 FN の増加とともに、血漿 FN は増加した。血漿 FN 値は肝線維化の指標になると考えられた。

稿を終るに当たり、御指導、御校閲を賜りました江里健輔教授ならびに直接御指導頂きました守田信義助教授に深甚なる謝意を表します。また多大なる御助言を頂きました本学第1病理、石原得博助教授に厚く御礼申し上げます。さらに御協力、御助言を頂いた第1外科学教室各員ならびに第1病理学教室の諸兄に深謝致します。

なお、本論文の要旨は第30回日本消化器外科学会総会(東京、1987)において発表した。

文 献

- 1) 小島 端, 林 正男, 河野一郎ほか: フィブロンectin. 研究の進歩と臨床の現況. 最新医 39: 1985—2119, 1984
- 2) Akiyama SK, Yamada KM: Fibronectin. *Advance Enzymol* 59: 1—57, 1987
- 3) Hynes RO: Molecular biology of fibronectin. *Ann Rev Cell Biol* 1: 67—90, 1985
- 4) 照喜名重治, 青木延男: Fibronectin. *日臨* 42: 1231—1242, 1984
- 5) 渡辺洋望, 西川純子: フィブロンectin. *リウマチ* 25: 381—393, 1985
- 6) Yamada KM, Olden K: Fibronectins: Adhesive glycoproteins of cell surface and blood. *Nature* 275: 179—184, 1978
- 7) Saba TM, Jaffe E: Plasma fibronectin(opsonic glycoprotein): Its synthesis by vascular endothelial cells and role in cardiopulmonary integrity after trauma as related to reticuloendothelial function. *Am J Med* 68: 577—594, 1980
- 8) Saba TM, Kiener JL, Holman JM Jr: Fibronectin and the critically ill patients: Current status. *Int Care Med* 12: 350—358, 1986
- 9) Kaplan JE, Saba TM: Humoral deficiency and reticuloendothelial depression after traumatic shock. *Am J Physiol* 230: 7—14, 1976
- 10) Lanser ME, Saba TM: Opsonic fibronectin deficiency and sepsis. *Ann Surg* 95: 340—345, 1982
- 11) Richards WO, Scovill WA, Shin B: Opsonic fibronectin deficiency in patients with intra-abdominal infection. *Surgery* 94: 210—217, 1983
- 12) Burns J, Dixon AJ, Woods JC: Immunoperoxidase localization of fibronectin in glomeruli of formalin fixed paraffin processed renal tissue. *Histochemistry* 67: 73—78, 1980

- 13) 高橋 達, 青柳 豊, 市田文弘: フィブロネクチンの染色. 肝胆膵 11: 909-916, 1985
- 14) Tomkun JW, Hynes RO: Plasma fibronectin is synthesized and secreted by hepatocytes. J Biol Chem 258: 4641-4647, 1983
- 15) 伊藤恭悟, 松井英夫, 鈴木隆二ほか: マクロファージの分化に伴う Ia 抗原性, フィブロネクチン (FN) およびインターロイキン1 (IL1) 産生能の発現. 医のあゆみ 126: 50-51, 1983
- 16) Richards PS, Saba TM: Alterations of fibronectin and reticuloendothelial phagocytic function during adaptation to experimental shock. Circ Shock 10: 189-198, 1983
- 17) 菅井桂雄: 肝切除術後の感染に対する自己防御機構の変化とその対策—特に細網内皮系 (RES) 貪食能及び血中 cold insoluble globulin (CIG) レベルの変化を中心に—. 日消外会誌 18: 66-75, 1985
- 18) Lundsgaard-Hansen P, Doran JE, Rubli E, et al: Purified fibronectin administration to patients with severe abdominal infections. Ann Surg 202: 745-759, 1985
- 19) Oh E, Pierschbacher M, Ruoslahti E: Deposition of plasma fibronectin in tissues. Proc Natl Acad Sci USA 78: 3218-3221, 1981
- 20) Deno DC, Saba TM, Lewis EP: Kinetics of endogenously labeled plasma fibronectin: Incorporation into tissues. Am J Physiol 245: R564-R575, 1983
- 21) Deno DC, McCafferty MH, Saba TM: Mechanism of acute depletion of plasma fibronectin following thermal injury in rats: Appearance of a gelatinlike ligand in plasma. J Clin Invest 73: 20-34, 1984
- 22) 玉熊正悦: 閉塞性黄疸とエンドトキシン. 佐藤寿雄編. 閉塞性黄疸と他臓器障害. 金原出版, 東京, 1986, p23-30
- 23) 山田智彦: 閉塞性黄疸の病態に及ぼす内因性 endotoxin の影響—特に無菌動物を使用して—. 日消外会誌 18: 97-104, 1985
- 24) 土屋雅春, 岡崎 勲, 織田正也ほか: 肝硬変における微小循環. 肝胆膵 12: 733-743, 1986
- 25) Desmet VJ, Bullens AM, DeGrootte J: A clinical and histochemical study of cholestasis. Gut 11: 516-523, 1970
- 26) Holman JM Jr, Rikkers LF: Biliary obstruction and host defense failure. J Surg Res 32: 208-213, 1982
- 27) Katz S, Grosfeld JL, Gross K et al: Impaired bacterial clearance and trapping in obstructive jaundice. Ann Surg 199: 14-20, 1984
- 28) Arai S, Shibagaki M, Takahashi S et al: Different response of reticuloendothelial system to endotoxin—jaundiced and cirrhotic rats. Eur Surg Res 15: 107-108, 1981
- 29) Stathakis NE, Fountas A, Tsianos E: Plasma fibronectin in normal subjects and in various disease status. J Clin Pathol 34: 504-508, 1981
- 30) 小嶋允夫: 肝線維化における Fibronectin の動態に関する研究. 肝臓 26: 297-303, 1985
- 31) Matsuda M, Yamanaka T, Matsuda A: Distribution of fibronectin in plasma and liver in liver disease. Clin Chem Acta 118: 191-199, 1982
- 32) Dillon BC, Saba TM, Cho E et al: Opsonic fibronectin deficiency in the etiology of starvation-induced reticuloendothelial phagocytic dysfunction. Exp Mol Pathol 36: 177-192, 1982
- 33) Czop JK: Phagocytosis of particulate activators of the alternative complement pathway: Effects of fibronectin. Adv Immunol 38: 361-398, 1986
- 34) 村田行孝, 橋本 俊, 由良二郎: 閉塞性黄疸ラットにおける血中 fibronectin の変動. 消と免 14: 206-208, 1985
- 35) DeFreitas LAR, Chevallier M, Louis D et al: Human extrahepatic biliary atresia: Portal connective tissue activation related to ductular proliferation. Liver 6: 253-261, 1986
- 36) Hahn E, Wick G, Pancev D et al: Distribution of basement membrane proteins in normal and fibrotic human liver: Collagen type IV, laminin, and fibronectin. Gut 21: 63-71, 1980