

出血ショック並びに出血ショック下肝切除後の
病態生理の研究
—動脈出血と門脈出血との対比—

三重大大学第1外科学教室（指導：水本龍二教授）

池 田 弘 徳

〔原稿受付：昭和58年1月28日〕

Experimental Studies on Pathophysiology after
Hemorrhagic Shock and Hepatic Resection
—Particular in Comparison with
Arterial and Portal Hemorrhage—

HIRONORI IKEDA

First Department of Surgery, Mie University School of Medicine,
(Director: Prof. Dr. RYUJI MIZUMOTO)

The purpose of this study was to estimate the pathophysiology after hemorrhagic shock, caused by rapid intermittent bleeding from the femoral artery or the portal vein, with or without hepatic resection.

The shock level of systolic blood pressure below 70mmHg was maintained for various periods, ranging from 0 to 30 minutes in adult mongrel dogs, and some of them received 40% hepatectomy during shock.

After hemorrhagic shock, the survival rates, causes of death and complications were evaluated, and changes of liver function, reticuloendothelial function and thrombelastogram were also investigated.

The main cause of early death within the first week after shock was respiratory-circulatory failure. The rate of early death increased proportionately to the length of the shock periods, and this tendency was more pronounced in portal venous bleeding and with hepatectomy. On the other hand, causes of the later death were pneumonia, gastrointestinal hemorrhage, DIC and multiple organ failure.

Hepatic functional reserve was estimated with ICG Rmax and hepaplastin test, and it de-

Key words: Hemorrhagic shock, Multiple organ failure, Hepatic functional reserve, Reticuloendothelial function, Thrombelastogram.

索引語：脱血ショック，多臓器障害，肝機能予備力，網内系機能，栓弾図。

Present address: First Department of Surgery, Mie University School of Medicine, Tsu, Mie. 514, Japan.

creased until the 3rd day after shock with a tendency to recover thereafter in the 4-week survivors, while in those dying within 4 weeks, it decreased again in the 2nd and 3rd week, especially when the shock had been prolonged or when there had been portal venous bleeding and/or hepatectomy.

On the 3rd day after hemorrhagic shock, reticuloendothelial function, estimated by lipid emulsion test and limulus test, decreased and thrombelastogram showed hypocoagulability, with a tendency to recover 5 days after hemorrhagic shock in the long survivors. However, these functions were markedly decreased again in the 1st to 3rd week in the dogs that died within 4 weeks. The longer the shock duration, the more dominant the changes, especially in cases where there was portal venous bleeding and/or hepatectomy.

Histological examination of the liver revealed a severe sinusoidal congestion in the central zone, severe changes in liver cells and an enlargement of Glisson's sheath in cases where death occurred within the first week. On the other hand, these changes were slight when death occurred during the other three weeks, whereas changes of Kupffer cells were remarkable in the central zone.

In the shock caused by portal venous bleeding, as compared with femoral arterial bleeding, the liver cell function decreased remarkably in the early periods after shock and the reticuloendothelial function and coagulability decreased significantly in the late periods, and therefore resectability of the liver was extremely limited.

は じ め に

最近ショック後に発生する重要臓器障害が注目されるようになってきているが肝切除や肝外傷に際してはしばしば大量出血をきたして出血性ショックに陥り易く、さらに適切な呼吸循環管理により一旦はショックの急性期から離脱することができてもついで心・肺・腎の障害や DIC などの重篤な合併症を発生して不幸な転帰をとるものがある。

一方、最近出血ショックに伴う急性肝障害、特に肝細胞機能のみならず網内系機能や血液凝固線溶系機能の変化が注目され、ショック肝の概念が提唱されるようになっており、さらにこれと他の重要臓器障害、multiple organ failure との関係が注目されるようになってきている。

本研究は実験的に木梢動脈又は門脈から脱血して出血性ショックを作成し、これに肝切除を加えて各種肝機能の変化を観察するとともに死因や合併症を検索して出血ショック並びに出血ショック下肝切除後の病態生理を明らかにする目的で行われた。

実験材料並びに方法

体重 10~20 kg の雑種成犬65頭を雌雄の別なく使用

した。

I. 実験モデルの作成

A. 出血ショックの作成

18時間絶食後 nembutal (25 mg/kg 体重) 静脈麻酔下で気管内に挿管し Harvard respirator により調節呼吸を行いながら以下の実験を行った。まず股動脈中極側に 16 G ベニューラを挿入し三栄測器製心電モニター 2F18 を用いて動脈圧を測定し、また股動脈末梢側にも同様のベニューラを挿入して動脈脱血用及び還血用とした。さらに開腹後上腸間膜静脈分枝より門脈本幹へ Fr. 6 のビニール管を挿入し門脈脱血用とした。

出血ショックの作成は股動脈又は門脈より最初の10分間に体重の2%の脱血を行い、15分後次の10分間に体重の1%を脱血し、股動脈脱血ではさらに15分後体重の1%の脱血を追加し、それぞれ最高血圧を70 mm Hg 以下として出血ショックを作成した。次いでショック達成直後及びショック状態を15分、30分持続した後股動脈末梢側のベニューラより還血し、以後は Ringer 液を頸静脈より 300~500 ml/day 2日間投与した後水分やドッグフードを自由に摂取させた。また全手術操作は無菌的に行ったがさらに抗生物質 (Cepharotin 500 mg $\times$ 2/day) を当日と翌日の2日間筋肉内に注射した。

B. 肝切除

股動脈脱血群及び門脈脱血群の夫々につき肝左2葉 (left lateral and left central lobes; 10頭の正常犬でみると全肝の $41.2 \pm 2.9\%$ に相当) の肝動脈, 門脈, 胆管各分枝を肝門部で結紮切離した後これを切除して40%肝切除とした。

C 実験群

実験動物は股動脈脱血群と門脈脱血群の2群に大別し, これらをさらにショックの持続時間と肝切除の有無により次の各群に分けた。

第I群: 股動脈脱血群

a) ショックのみの群

- 1) ショック直後還血群 (以下 A-0; 8頭)
- 2) ショック持続15分後還血群 (以下 A-15; 9頭)
- 3) ショック持続30分後還血群 (以下 A-30; 7頭)

b) 40%肝切除付加群

- 1) ショック直後に40%肝切除を行った後還血した群 (以下 A0+40H; 4頭)
- 2) ショック持続15分後40%肝切除を行った後還血した群 (以下 A15+40H; 2頭)

第II群: 門脈脱血群

a) ショックのみの群

- 1) ショック直後還血群 (以下 P-0; 7頭)
- 2) ショック持続15分後還血群 (以下 P-15; 11頭)
- 3) ショック持続30分後還血群 (以下 P-30; 4頭)

b) 40%肝切除付加群

- 1) ショック直後に40%肝切除を行った後還血した群 (以下 P0+40H; 3頭)

II. 検査項目並びに検査方法

A. 生存率並びに死因及び合併症

術後1, 2, 4週の生存率を算出し, 4週以内の死亡例は1週未満の早期死亡と1週以後の後期死亡とに分けて死因や合併症を検索した。また長期生存例は4週で犠牲剖検した。

B. 肝細胞機能検査

1. Hepaplastin test (以下 HPT)

術前並びに術後1, 3, 7日, 以後1週毎に末梢静脈より採血して検索した。

2. Indocyanin green の maximal removal rate^{24,25)} (以下 ICG Rmax)

術前並びに術後3, 7日, 以後1週毎に ICG Rmax を測定した。ICG Rmax の測定は教室の野口²⁹⁾ の基礎的研究に従って ICG 10 mg/kg 1回大量投与法を用いた。

C 網内系機能検査並びに血液凝固線溶系機能検査

網内系機能と関連のある検査法として lipid emulsion test 及び limulus test を施行し, 併せて栓弾図を用いて血液凝固線溶系機能の経時的検索も行った。

1. Lipid emulsion test

術前並びに術後3, 5, 7日, 以後1週毎に, Kim¹⁶⁾ らに準じた方法で lipid emulsion test を施行した。すなわち24時間絶食後 nembutal (15 mg/kg 体重) で静脈麻酔し, 20分後一側の頸静脈より10% Intralipid® (Vitrum, Stockholm, Sweden; Gutter Lab. Calif.) 2 ml/kg 体重を2分間かけて等速で注入し, 注入前並びに注入後3分, 6分, 9分に対側の頸静脈より夫々4 ml 採血して分光光度計 (波長 605 nm) により血清混濁度を測定し検量線から血中 Intralipid 濃度を求め, その血中消失曲線から半減期 $T/2$ を求めた。

2. Limulus test

術前並びに術後3, 7日, 以後1週毎に末梢静脈より採血して limulus test Wako® を行った。その判定には2人以上が観察してゲル化の有無を判定し客観性をもたせるようにつとめた。

3. 栓弾図 (Thrombelastogram; TEG)

術前並びに術後3, 7日, 以後1週毎に測定した。まず末梢静脈より1.8 ml 採血して直ちに3.8%クエン酸ナトリウム 0.2 ml を加えて2.0 ml とし, 4°Cに保存しておき1時間以内に測定に供した。ついで検体の0.24 ml をキューベット内に注入し, 1.29%の CaCl_2 0.12 ml を加えて0.36 ml とし, よく混和した後表面を流動パラフィンで被覆し, 西ドイツ Hellige 社製の血液凝固過程測定装置 Thrombelastograph D 型を使用して TEG を記録し, これより HARTERT¹²⁾ に従って r, k, 及び ma を測定して判定した。

D. 組織学的検査

死後及び犠牲剖検により可及的早期に肝, 肺, 腎を採取し hematoxylin-eosin 及び Azan-Mallory 染色を行って病理組織学的変化を検索した。

実験成績

I. 生存率並びに死因及び合併症

A. 生存率

1. 股動脈脱血群; 1, 2, 4週生存率はショック直後還血群 (A-0 群) で夫々100%, 100%, 75.0%であり, ショック持続15分後還血群 (A-15 群) では夫々77.8%, 77.8%, 44.4%, ショック持続30分後還血群 (A-30 群) では夫々57.1%, 42.9%, 28.6%であった。

	実験群	ショック 持続時間 (分)	頭 数	生 存 期 間				生 存 率 (%)		
				1	2	3	4週	1	2	4週
出血ショック	A-0	0	8		●	●	○	100	100	75.0
	A-15	15	9	●		●	○	77.8	77.8	44.4
	A-30	30	7	●	●	●	○	57.1	42.9	28.6
出血ショック + 40% 肝 切 除	A0+40H	0	4		●	●	○	100	75.0	50.0
	A15+40H	15	2	●	●			50.0	0	0

○:4週犠牲性剖検例, ●:4週以内死亡例

図1 股動脈脱血ショック後の生存率

40%肝切除を付加するとショック直後の40%肝切除(A0+40H群)では4例中3例(75.0%)が2週以上生存し、さらに2例(50.0%)が4週の長期生存したが、ショック持続15分後の40%肝切除(A15+40H群)では2例中1例(50.0%)が1週生存したにすぎず、全例2週以内に死亡した(図1)。

2. 門脈脱血群; 1, 2, 4週生存率はショック直後還血群(P-0群)で夫々100%, 71.4%, 42.9%, ショック持続15分後還血群(P-15群)では夫々45.5%, 45.5%, 18.2%であり、ショック持続30分後還血群(P-30群)では夫々25.0%, 25.0%, 0%であってショック持続30分後還血群では長期生存例はなかった。さらに門脈脱血ショック直後に40%肝切除(P0+40H群)を行うと3例中2例(66.7%)が1週生存したが全例2週以内に死亡し、門脈脱血ショックでは40%肝切除に耐えなかった(図2)。

3. 股動脈脱血と門脈脱血との比較; 術後2週目で

50%以上の生存率を示したものは出血ショックのみでは股動脈脱血群でショック持続15分以内、門脈脱血群ではショック直後の還血すなわちショック持続0分が限界であった。40%肝切除を加えると門脈脱血群では40%肝切除に耐えず、股動脈脱血群ではショック直後の40%肝切除が限界であり、門脈脱血群の成績は股動脈脱血群に比し著しく不良であった(表1)。さらに4週以内の死亡例を1週未満の早期死亡と1週以後の後期死亡との2つに大別して、股動脈脱血群と門脈脱血群とを比較してみるとショック直後還血群では両群ともに早期死亡はみられなかったが、ショック15分及び30分持続後還血群では股動脈脱血群で夫々22.2%, 42.9%, 門脈脱血群では夫々54.5%, 75.0%が早期に死亡した。肝切除を付加すると股動脈脱血群中ショック直後還血群では早期死亡はなかったがショック持続15分後還血群では50%の早期死亡がみられ、門脈脱血群ではショック直後還血群でも33.3%の早期死亡が認

	実験群	ショック 持続時間 (分)	頭 数	生 存 期 間				生 存 率 (%)		
				1	2	3	4週	1	2	4週
出血ショック	P-0	0	7	●	●	●	○	100	71.4	42.9
	P-15	15	11	●	●	●	○	45.5	45.5	18.2
	P-30	30	4	●	●	●		25.0	25.0	0
出血ショック + 40% 肝 切 除	P0+40H	0	3	●	●	●		66.7	0	0

○:4週犠牲性剖検例, ●:4週以内死亡例

図2 門脈脱血ショック後の生存率

表1 出血ショック後の2週生存率

	ショック 持続時間 (分)	生存率 (%)	
		股動脈脱血	門脈脱血
出血ショック	0	100	71.4
	15	77.8	45.5
	30	42.9	25.0
出血ショック + 40% 肝切除	0	75.0	0
	15	0	—

められた。すなわちショック持続時間の延長や肝切除の付加により早期死亡率は増加し、かつ股動脈脱血群に比し門脈脱血群の方が早期死亡率が高かった。一方、1週以後の後期死亡はショック直後還血群では股動脈脱血群及び門脈脱血群で夫々25.0%, 57.1%と門脈脱血群の方が高かったが、ショック15分持続後還血群では夫々33.3%, 27.3%, ショック30分持続後還血群では夫々28.6%, 25.0%と両群の間で大差はなかった。また肝切除を付加すると両群とも50%以上の高い後期死亡率を示した(表2)。

B. 死因並びに合併症

死因並びに合併症は実験動物の一般状態や肝機能成績及び病理組織学的所見を総合して判定した。すなわち症候的には肺炎では粘稠な鼻汁の流出がみられ、タール便は消化管出血を現わし、肝不全では眼球結膜の黄染、又 DIC では血便に加え、剖検時腹腔内出血が認められた。以下股動脈脱血群及び門脈脱血群の死因並びに合併症を術後1週未満の早期死亡と1週以後の後期死亡に分けて検討した。

股動脈脱血群中早期死亡した5例はいずれも呼吸循環不全で死亡しておりその1例は肺炎を合併していた。さらに40%肝切除を付加した1例は呼吸循環不全に肝

不全を合併して死亡した。門脈脱血群中早期死亡した9例中1例は肺炎で死亡したが、他の8例は呼吸循環不全で死亡し、その1例は肝不全を合併していた。さらに40%肝切除を付加した1例は呼吸循環不全に肝不全を合併して死亡した。

一方、1週以後の後期死亡は股動脈脱血群、門脈脱血群を問わず循環不全や肝不全が死因となったものは1例もなく、股動脈脱血群では7例中4例(57.1%)に肺炎が認められ、その2例に消化管出血を合併しており、脱血ショック15分持続後還血群の1例に DIC が認められ、その他腸重積及び創感染で各1例が死亡した。さらに40%肝切除付加群では3例全例(100%)が肺炎で死亡しており、その中の1例が消化管出血を合併していた。一方、門脈脱血群では後期死亡8例中5例(62.5%)に肺炎が認められ、その2例に消化管出血を合併しており、脱血ショック直後還血群の1例は DIC で死亡し、その他、腹膜炎及び創感染で各1例が死亡した。さらにショック直後に40%肝切除を付加した2例も肺炎で死亡した。

結局、早期死亡16例中呼吸循環不全が15例(93.8%)と圧倒的に多く、肺炎による死亡は1例のみであり、肝切除付加群や門脈脱血群では呼吸循環不全に肝不全を合併したものが認められた。一方、後期死亡20例中には循環不全や肝不全が死因となったものはなく、肺炎が14例(70%)と高率に認められ、次いで消化管出血が5例(25.0%), DIC が2例(10.0%)に認められ、さらにこれらを合併した multiple organ failure で死亡したものが5例(25.0%)認められた(表3)。

II. 肝細胞機能の変化

1. Hepaplastin test (HPT); 正常犬の HPT は $178.5 \pm 20.5\%$ を示し、4週生存例ではショックの程度の比較的軽い股動脈脱血ショック直後及び15分持続

表2 出血ショック後の早期死亡と後期死亡

	ショック 持続時間 (分)	早期死亡		後期死亡	
		股動脈脱血	門脈脱血	股動脈脱血	門脈脱血
出血ショック	0	0/8 (0)	0/7 (0)	2/8 (25.0)	4/7 (57.1)
	15	2/9 (22.2)	6/11 (54.5)	3/9 (33.3)	3/11 (27.3)
	30	3/7 (42.9)	3/4 (75.0)	2/7 (28.6)	1/4 (25.0)
出血ショック + 40% 肝切除	0	0/4 (0)	1/3 (33.3)	2/4 (50.0)	2/3 (66.7)
	15	1/2 (50.0)	—	1/2 (50.0)	—

早期死亡; 1週未満死亡。(); 死亡率, %
後期死亡; 1~4週死亡。

表3 合併症

	死亡時期	脱血方法	死亡頭数	呼吸・循環不全	肝不全	肺炎	消化管出血	DIC	その他	合併症発生総数
出血ショック	早期死亡	股動脈脱血	5	5		1				6
		門脈脱血	9	8	1	1				10
	後期死亡	股動脈脱血	7			4	2	1	2	9
		門脈脱血	8			5	2	1	2	10
出血40%肝切除	早期死亡	股動脈脱血	1	1	1					2
		門脈脱血	1	1	1					2
	後期死亡	股動脈脱血	3			3	1			4
		門脈脱血	2			2				2

早期死亡：1週未満死亡。

後期死亡：1～4週死亡。

後還血群 (A-0, A-15) でも術後1日目に $145 \pm 18.5\%$, $134 \pm 19.5\%$ と最も低下し正常犬に比し有意の低下 ($P < 0.005$) を示した。また門脈脱血群でもショック直後及び15分持続後還血群 (P-0, P-15) の4週生存例では術後1日目の低下が一層著しかったがいずれも100%以下とはならず1週目では軽快に向い4週目ではほ

ぼ前値にまで回復した。股動脈脱血ショック直後40%肝切除付加群 (A0+40H) の4週生存例では1日目の低下はさらに著明で100%以下となりかつ回復も遅延した。一方、4週以内死亡例ではショック持続15分以内の股動脈脱血群 (A-0, A-15) を除いていずれも1日目に100%以下となって著しい低値を示し以後改

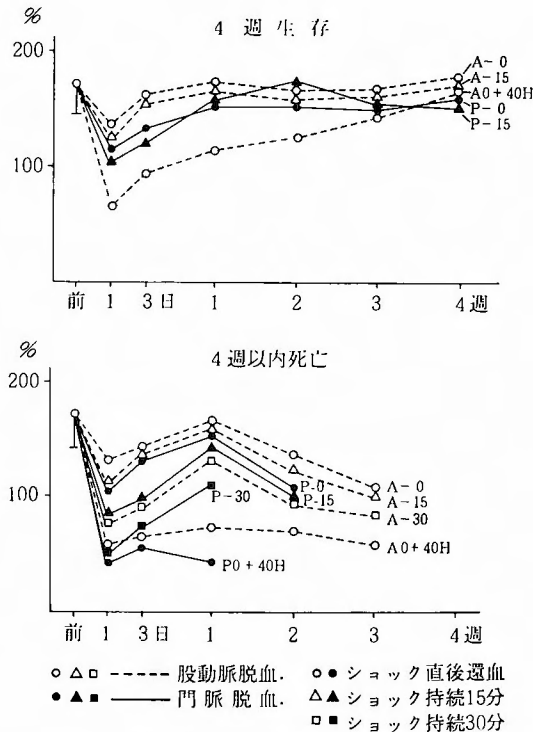


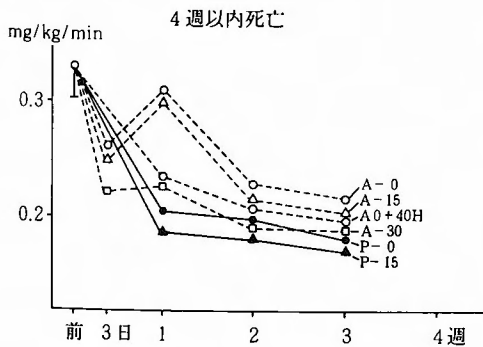
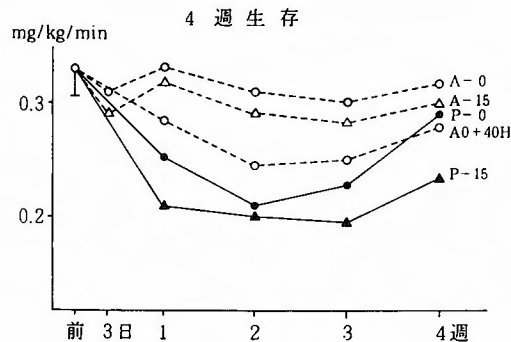
図3 Hepaplastin test の変化

善傾向を示したが、1週を過ぎると再び著明に低下して死亡しており、ショック持続時間の長いもの程、かつ門脈脱血群及び肝切除付加群では低下が著しかった(図3)。

2. ICG Rmax ; 正常犬の ICG Rmax は 0.34 ± 0.07 mg/kg/min であったが、4週生存例では股動脈脱血ショック持続15分以内還血群(A-0, A-15)で3日目に最低値をとり1週目には軽快し、4週目ではほぼ前値にまで回復した。門脈脱血ショック15分以内還血群(P-0, P-15)や股動脈脱血ショック直後肝切除付加群(A0+40H)では2~3週目まで低下を続けたが4週生存例ではいずれも 0.2 mg/kg/min 以下とはならず、以後回復に向かった。

一方、4週以内死亡例では股動脈脱血ショック持続15分以内還血群(A-0, A-15)では3日目に低下し、1週目には改善したが以後再度低下して回復しなかった。さらにショック持続時間の長いものや門脈脱血群及び肝切除付加群ではほとんど改善傾向がなく低下しつづけて2~3週目には 0.2 mg/kg/min 以下の低値を示し死亡した(図4)。

III. 網内系機能並びに血液凝固線溶系機能の変化

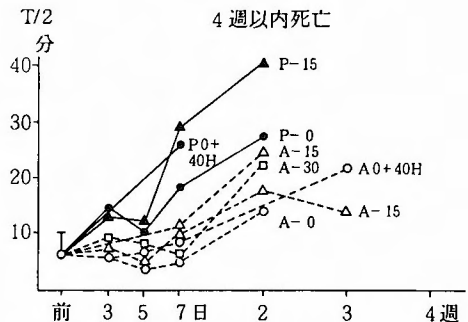
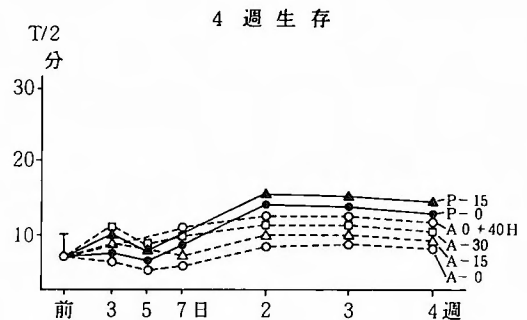


(実線、破線及び各群の記号は図3に同じ)

図4 ICG Rmax の変化

1. Lipid emulsion test; 正常犬の血中消失率は 0.0877 ± 0.0154 /分、半減期 $T/2$ は 7.9 ± 2.65 分であったが4週生存例では股動脈脱血ショック直後還血群(A-0)を除き3日目では半減期 $T/2$ が軽度延長し、5日目には一時改善し、2~3週目に再度延長したが、15分以上とはならず4週目には回復に向かった。なお2~3週目の半減期の延長はショック持続時間の長いもの程、かつ門脈脱血群や肝切除付加群で著しかった。一方、4週以内死亡例では股動脈脱血群では4週生存例に比し2~3週目の半減期 $T/2$ の再延長が著しくショック直後還血群(A-0)を除きいずれも15分以上となって死亡したが、門脈脱血群では3日目に半減期 $T/2$ が12分以上に延長し、5日目には一時改善したが1週目ですでにショック直後還血群(P-0)では15分以上、ショック15分持続後還血群(P-15)や肝切除付加群(P0+40H)では20分以上と著明に延長して死亡した(図5)。

2. Limulus test; 正常犬末梢静脈血中の limulus test 陽性率は46例中4例、10.9%であったが、4週生存例の陽性率は股動脈脱血群では3日目に36.4%と上昇、1週目では18.2%と一時低下したが2週目では45.5%と再度上昇し、3週目では18.2%4週目では



(実線、破線及び各群の記号は図3に同じ)

図5 Lipid emulsion test の変化

表4 Limulus test の変化

		脱血方法	3 日	1 週	2 週	3 週	4 週
出血ショック	生存例	股動脈脱血	4/11 (36.4)	2/11 (18.2)	5/11 (45.5)	2/11 (18.2)	1/11 (9.1)
		門脈脱血	2/5 (40.0)	2/5 (40.0)	3/5 (60.0)	2/5 (40.0)	1/5 (20.0)
	死亡例	股動脈脱血	4/7 (57.1)	2/7 (28.6)	4/7 (57.1)	3/6 (50.0)	
		門脈脱血	3/5 (60.0)	3/5 (60.0)	4/5 (80.0)	2/3 (66.7)	
出血ショック + 40% 肝切除	生存例	股動脈脱血	1/2 (50.0)	0/2 (0)	1/2 (50.0)	1/2 (50.0)	0/2 (0)
		門脈脱血					
	死亡例	股動脈脱血	3/4 (75.0)	2/4 (50.0)	1/1 (100)		
		門脈脱血	2/2 (100)	2/2 (100)			

生存例：4 週 生 存 例. () ; 陽性率, %
死亡例：4 週以内死亡例.

9.1%と低下して2峰性の変動を示した。一方、門脈脱血群では3日目に40.0%と上昇し、1週目でも40.0%と低下することなく2週目では60.0%とさらに上昇し、3週目では40.0%を示し4週目では20.0%と低下したが、股動脈脱血群に比し常に高い陽性率を示した。また股動脈脱血ショック直後40%肝切除付加群では3日目にlimulus testの陽性率は50.0%と上昇し、1週目では一時低下して陰性となったが、2週目、3週目ではともに50.0%と再度上昇し4週目では陰性となった。また4週以内死亡例では股動脈脱血群では3日目に

limulus testの陽性率が57.1%と高く、1週目では28.6%と一時やや低下したが2週目、3週目では夫々57.1%、50.0%と高い陽性率を示して死亡した。一方、門脈脱血群では3日目に60.0%と高い陽性率を示したが1週目でも60.0%と高く、2週目、3週目では夫々80.0%、66.7%とさらに高く、常に60%以上の高い陽性率を示し股動脈脱血群に比しいずれも高い陽性率を示した。また肝切除付加群は股動脈脱血群では常に50%以上の高い陽性率を示したが、門脈脱血群では常に100%とさらに高い陽性率を示して死亡した(表4)。

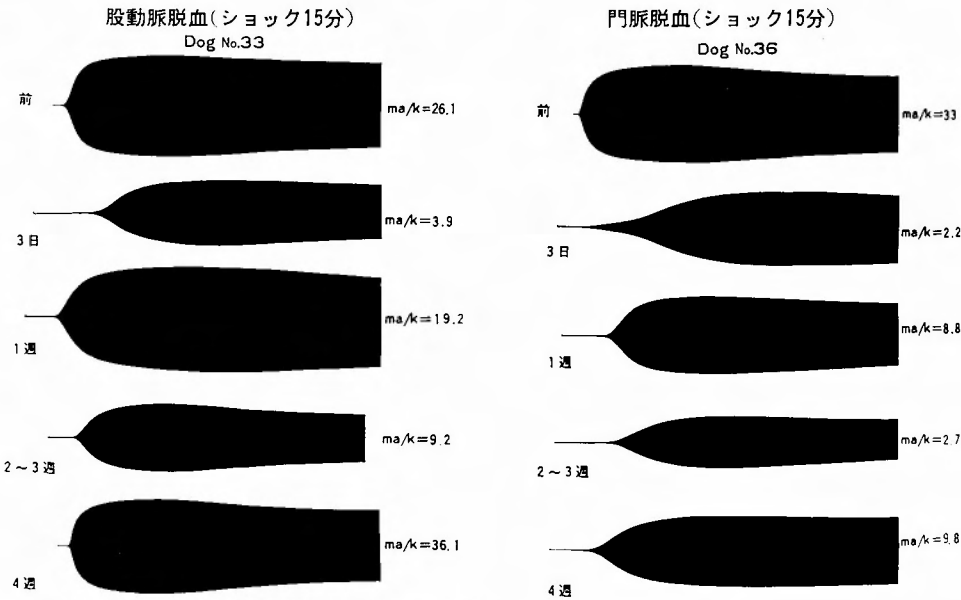


図6 ショック15分持続後還血における栓弾図の変化

3. 栓弾図 (TEG); 正常犬55頭の TEG で r ; 6.5 ± 2.5 min, k ; 2.8 ± 0.8 min, ma ; 65 ± 4.5 mm であり, 血液凝固線溶系機能の指標の一つとされている potential thrombodynamic index, ma/k は 23 ± 5.3 mm/min であった. 4週生存した脱血ショック15分持続後還血群で股動脈脱血群 (Dog No. 33) と門脈脱血群 (Dog No. 36) の代表的な例を対比してみると股動脈脱血群では3日目 ma/k は3.9と減少していわゆる hypocoagulable state を呈し, 1週目では19.2と一時改善したが2~3週目では9.2と再度減少し4週目には36.1と回復した.

一方, 門脈脱血群では3日目の ma/k は2.2と股動脈脱血群よりもさらに減少し, 1週目でも8.8と改善が軽微であり2~3週目では2.7と再度減少し, 4週目でも9.8と回復が遅延していた (図6).

脱血ショック後4週生存例の ma/k の変化をみると3日目では減少していわゆる hypocoagulable state を呈し, 1週目には一時改善したが2~3週目では再度減少して以後回復した. なおいずれの群でもショック持続時間の長いもの程, また股動脈脱血群に比し門脈脱血群の方が ma/k の低下が著しく, 回復も遅延したが4週生存例では ma/k が5以下に減少したものはなかった. 一方, 4週以内死亡例では3日目の ma/k は10以下となって著しく減少し, 1週目ではショック持続時間の長いもの (A-30, P-30) では軽度改善したが, ショック持続15分以内還血群 (A-0, P-0, A-15, P-15) ではかえって高値をとってむしろ hyper-

coagulable state を呈し, 次のいずれも2~3週目には再度減少し, 股動脈脱血ショック直後還血群 (A-0) を除き ma/k は5以下となり著しい hypocoagulable state を呈して死亡した. いずれの群でもショック持続時間の長いもの程, また股動脈脱血群よりも門脈脱血群の方が ma/k の低下が著しかった (図7).

IV. 肝細胞機能と lipid emulsion test の相関並びに後期死亡との関係

1. Hepaplastin test (HPT) と lipid emulsion test との相関; 2週以上生存例で2週目の hepaplastin test (HPT) と lipid emulsion test とを組合せて後期死亡及び合併症との関係を検討してみると (I): HPTが100%以上で lipid emulsion test の半減期 T/2 が15分以内と両者が比較的良好であったものでは11例全例が4週の長期生存したが, (II): HPTが100%以下で lipid emulsion test が15分以上と両者とも不良なものでは肺炎や消化管出血を合併して7例全例が4週以内に死亡した. 一方, (III): HPT と lipid emulsion test の成績が解離したものが11例あり, その中 (a) HPT が100%以下と不良でも lipid emulsion test が15分以内であったものでは5例中2例 (40%) が4週以内に死亡したが, (b) HPT が100%以上でも lipid emulsion test が15分以上と不良であったものでは6例中4例 (66.7%) が死亡し, その中3例 (75.0%) が肺炎や消化管出血を合併していた (図8).

2. ICG Rmax と lipid emulsion test との相関; 同様にショック後2週目の ICG Rmax と lipid emulsion test とを組合せて後期死亡との関係を検討してみると (I): 2週目の ICG Rmax が 0.2 mg/kg/min 以上で lipid emulsion test が15分以内と両者が比較的良好であったものでは12例全例が4週の長期生存したが, (II): ICG Rmax が 0.2 mg/kg/min 以下で lipid emulsion test が15分以上と両者とも不良であったものでは肺炎や消化管出血を合併して6例全例が4週以内に死亡した. 一方, (III): ICG Rmax と lipid emulsion test の成績が解離したものが11例あり, その中 (a) ICG Rmax が 0.2 mg/kg/min 以下と不良でも lipid emulsion test が15分以内であったものでは4例中2例 (50.0%) が4週以内に死亡したが (b) ICG Rmax が 0.2 mg/kg/min 以上でも lipid emulsion test が15分以上と不良であったものでは7例中5例 (71.4%) が死亡し, その中4例 (80.0%) が肺炎や消化管出血を合併していた (図9).

以上の如く脱血ショック後2週目の肝機能検査成績

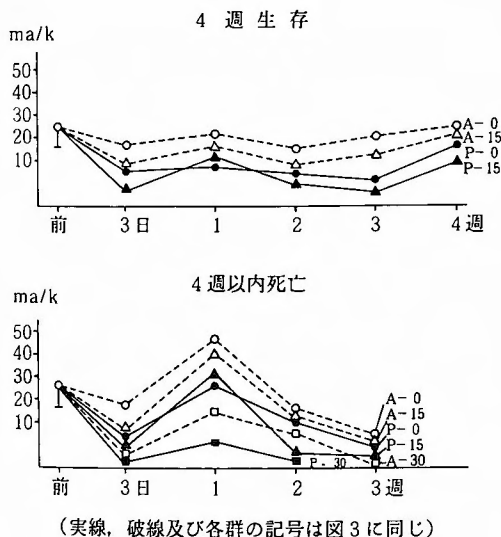


図7 栓弾図 ma/k の変化

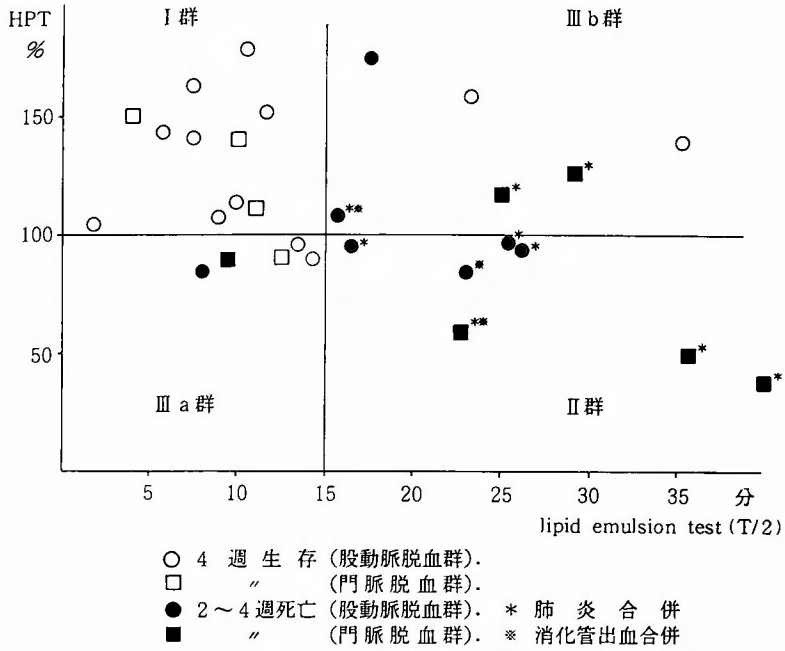


図8 術後2週目の hepaplastin test (HPT) と lipid emulsion test の相関

と後期死亡とはよく相関したが、肝細胞機能と網内系機能との成績に解離がみられるものがあり、それらの予後は lipid emulsion test の成績とより相関が強かつ

た。

V. 組織学的変化

4 週以内死亡例について 1 週未満の早期死亡と 1 週

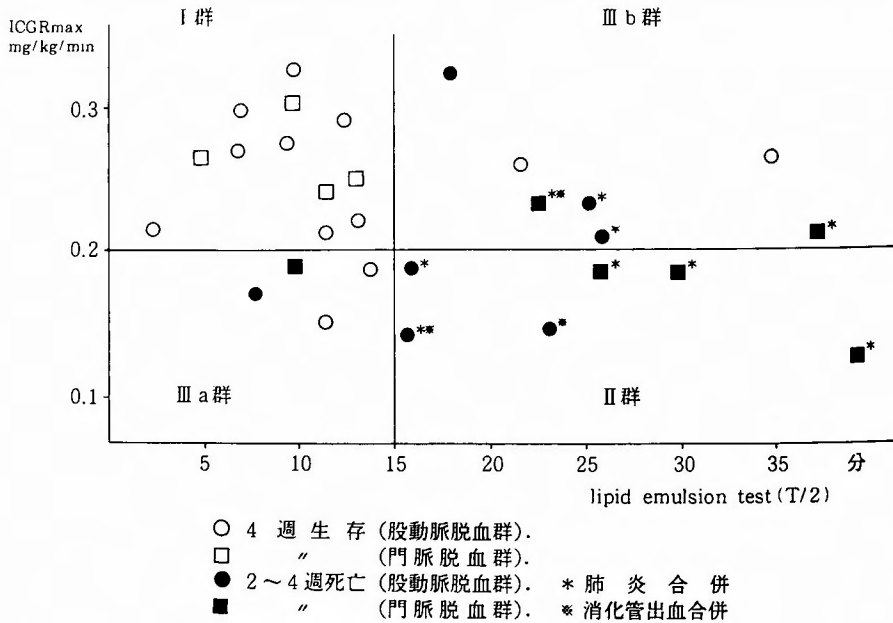


図9 術後2週目の ICG Rmax と lipid emulsion test の相関

表5 病理組織学的変化(4週以内死亡例)

組織所見		死亡時間	早期死亡		後期死亡	
		脱血方法	股動脈脱血	門脈脱血	股動脈脱血	門脈脱血
肝	Sinusoid (中心帯) の拡大・うっ血		5/6 (83.3)	5/6 (83.3)	5/10 (50.0)	4/8 (50.0)
	肝小葉内の細胞浸潤		4/6 (66.7)	4/6 (66.7)	3/10 (30.0)	4/8 (50.0)
	肝細胞 (中心帯)	萎縮	5/6 (83.3)	5/6 (83.3)	5/10 (50.0)	4/8 (50.0)
		空胞形成	4/6 (66.7)	4/6 (66.7)	5/10 (50.0)	4/8 (50.0)
	グ 鞘	拡大	1/6 (16.7)	3/6 (50.0)	1/10 (10.0)	0/8 (0)
		リンパ管拡大	2/6 (33.3)	4/6 (66.7)	0/10 (0)	1/8 (12.5)
	Kupffer細胞 (中心帯)	増殖	1/6 (16.7)	2/6 (33.3)	2/10 (20.0)	4/8 (50.0)
		hemosiderin 沈着	0/6 (0)	0/6 (0)	1/10 (10.0)	3/8 (37.5)
肺	浮腫		3/6 (50.0)	4/6 (66.7)	3/10 (30.0)	3/8 (37.5)
	気管支肺炎		1/6 (16.7)	1/6 (16.7)	9/10 (90.0)	8/8 (100)
腎	尿細管拡大		3/6 (50.0)	4/6 (66.7)	6/10 (60.0)	4/8 (50.0)
	その他	micro-abscess	(0)	(0)	(0)	1/8 (12.5)
		bacterial colony	(0)	(0)	(0)	2/8 (25.0)

早期死亡；1週未満死亡。()；陽性率，%

後期死亡；1～4週死亡。

以後の後期死亡とに分けて組織学的変化を検索してみると肝は早期死亡例では中心帯における sinusoid の拡大・うっ血，肝小葉内の細胞浸潤及び肝細胞の萎縮，空胞形成が股動脈脱血群及び門脈脱血群のいずれにも 66.7%～83.3%の高率に認められたが，グリソン鞘の拡大とリンパ管の拡大は股動脈脱血群では夫々 16.7%，33.3%であったのに対し，門脈脱血群では夫々 50.0%，66.7%と高率に認められた。一方，後期死亡例では股動脈脱血群，門脈脱血群のいずれもこれらの変化は少なく肝細胞障害は軽度であったが，Kupffer 細胞の増殖や hemosiderin の沈着は早期死亡例に比し高率に認められ，特に門脈脱血群で著明であった。

肺は早期死亡例では浮腫やうっ血が強かったが，後期死亡例では気管支肺炎の所見が強く，かつ高率に認められ，これらの変化はいずれも股動脈脱血群に比し門脈脱血群で著明であった。

腎は早期死亡例及び後期死亡例ともまた股動脈脱血群及び門脈脱血群のいずれの群でも半数以上に尿細管の拡大が認められたが，特に門脈脱血群の後期死亡例

では micro-abscess や bacterial colony が散見された(表5)。

なお4週目で犠牲剖検した長期生存例の肝，肺及び腎には著変を認めなかった。

考 察

出血ショック時の血行動態についてはすでに多くの報告があるが MULLER²⁷⁾ によると緩徐な股動脈脱血により平均血圧を 100 mmHg まで低下させた場合でも門脈血流量は52%に低下し肝動脈血流量は61%まで低下して総肝血流量はショック前に比し著しく低下しており，さらに寺中²⁷⁾ は ICG による間接的血流量測定法を用い体重の1%脱血直後の unstable state では有効肝灌流は70%に低下することを報告している。

最近 CHAMPION³⁾ らは重症ショック後の肝障害について臨床病理学的検討を行って posttraumatic hepatic insufficiency syndrome なる概念を提唱している。すなわち彼らはショック後の肝病態を生体への侵襲により肝の灌流が障害され，ほとんど全ての代謝活

性が障害される第Ⅰ期、肝灌流が正常に復した後肝の生化学的機能が回復に向う第Ⅱ期、肝機能全般が回復する第Ⅲ期に分類し、特に出血ショック後の肝障害の特徴はこの第Ⅰ期のショックによる肝灌流の低下によりもたらされる肝細胞障害にあることを指摘している。さらに近年ショック後に発生する肝障害と重要臓器障害との関係が注目されるようになっており、これらは循環動態がすでに回復した CHAMPION の第Ⅱ、第Ⅲ期に顕性となることが多いがその発現の上で感染や輸血などの他の因子の関与が指摘されているため、ショック後には肝細胞機能障害のみならず、網内系機能や血液凝固線溶系機能も検索して、これらと重要多臓器障害との関係を明らかにする必要がある。

一方、肝外傷や肝切除に際しては大量出血をきたして出血ショックに陥ることがあるが肝からの出血は動脈出血だけではなく門脈出血も加味され、さらに肝静脈系出血も加わって複雑である。そこで本研究では動脈脱血と門脈脱血を対比しつつ、脱血ショックの肝細胞機能のみならず網内系機能や血液凝固線溶系機能に及ぼす影響を検討するとともに術後の死因や合併症との関係を検討した。

まず4週以内の死亡例を1週未満の早期死亡と1週以後の後期死亡との2つに大別し、股動脈脱血群と門脈脱血群とを対比してみると両群ともショック直後還血群には早期死亡はみられなかったが、ショック持続15分及び30分後還血群では股動脈脱血で夫々22.2%、42.9%、門脈脱血群では夫々54.5%、75.0%とショック持続時間の延長に伴ない早期死亡率は増加し、かついずれも門脈脱血群の方が高率であった。

従来より末梢血管からの出血に比し、門脈系出血の方が生体に及ぼす影響が大きいことはしばしば指摘されており^{17,19,30,32)}、教室の子鼠²⁸⁾は犬で出血ショック下肝切除限界を検討し、股動脈脱血ショックに比し門脈脱血ショックでは肝障害が強く、肝切除限界が著しく制約されていることを明らかにしており、本研究でもほぼ同様の成績が得られた。一方、1週以後の後期死亡はショック直後還血群では股動脈脱血群及び門脈脱血群で夫々25.0%、57.1%と門脈脱血群の方が高率であったがショック持続15分後還血群では夫々33.3%、27.3%、ショック持続30分後還血群では夫々28.6%、25.0%であり、ショックによる循環動態が回復した時期の CHAMPION の第Ⅱ期における後期死亡はショック直後還血群を除き股動脈脱血群と門脈脱血群との間で大差はみられなかった。

死因並びに合併症をみるとショックによる循環動態の回復しない時期、すなわち CHAMPION の第Ⅰ期では呼吸循環不全で死亡するものが93.8%と多く、肝切除付加群では肝不全を合併していた。しかるにこの時期を脱した1週以後の後期死亡をみると肺炎が70%に認められその他消化管出血や DIC など重要臓器障害及びこれらを併発した multiple organ failure で死亡するものが多かった。

最近、肝機能予備力の指標として hepaplastin test (HPT) や ICG Rmax が重視されている。本研究で HPT は脱血ショック後1日目に最も低下し、1週目で軽快に向い、長期生存例では徐々に改善して4週で前値にまで回復したが、4週以内死亡例では2~3週目に再度低下して死亡しており、ショック持続時間の長いもの程、かつ門脈脱血群及び肝切除付加群で低下が著しかった。ICG Rmax も HPT と同様の傾向を示したが肝切除付加群や門脈脱血群の4週以内死亡例では術直後より持続的に低下し回復傾向はみられなかった。

すなわち脱血ショック後の肝細胞機能は術後1~3日に増悪し、1週でやや回復するが、特に4週以内死亡例では2~3週目に再度増悪しショック持続時間の長いもの程、かつ門脈脱血群や肝切除付加群でより低下が著しかった。

最近、MORGAN³⁸⁾ や BAUE¹⁾ らはなんらかの侵襲によりまず一つの重要臓器が機能不全となり、次々に他の重要臓器が機能不全に陥る状態を multiple organ failure (MOF) と提唱し、Fry ら^{7,10)} は頻回に機能不全に陥る臓器として肺、消化管、腎、肝、凝固系 (DIC など) をあげ、これらはしばしば敗血症などの重症感染症を合併しており、70%もの高い死亡率が認められると報告し、また EISEMAN⁸⁾ らは MOF を引き起こす原因の1つとして網内系の食食作用の低下を指摘している^{10,14)} さらに DI LUZIO⁵⁾、SCHWEINBERG³⁹⁾ らはショック後に網内系機能が低下することを報告し、また FINE⁹⁾ らは網内系機能の破綻こそがショックの本態であると述べその重要性を指摘している。

従来網内系機能の検査法として、墨汁、Congored、¹⁹⁸Au colloid, colloidal carbon などを静脈内に投与して食食能をみる検査法が用いられているが反復検査の影響や人体への影響を考慮してあまり利用されていない。DI LUZIO⁵⁾ らは静脈内に投与した lipid emulsion の90%が15分以内に肝の網内系細胞に食食され血中から消失することから ¹³¹I で標識した lipid emulsion

の血中消失率をもってその網内系機能を測定しており、さらに KIM¹⁶⁾ らは 10% Intralipid 投与後の血清混濁度を測定して血中消失率を求める簡易法を報告している。教室の山崎³⁹⁾ は KIM らの lipid emulsion test を検討し、colloidal carbon により網内系を block した際には半減期 $T/2$ が有意に延長すること、また 24 時間以上の間隔があれば反復施行が可能であることを実証した。静脈内に投与された脂質は lipoprotein lipase により直接分解され血中から消失するともいわれている²⁶⁾ が、日笠¹³⁾ によればまず肝の Kupffer 細胞や他の網内系細胞に摂取され、そこで一時的処理を受けて磷脂質に変化した後、再び流血中に出て肝細胞や全身諸臓器へ移行するのであって、投与された脂質がそのまま直接肝細胞に摂取されるのではないことを明らかにしている。また CORNELL⁴⁾ らは ¹³¹I で標識した lipid emulsion を静脈内に投与し血中の lipid-bound¹³¹I 及び free¹³¹I の血中消失動態を測定し 1) 注入後 10 分以内にみられる指数的な部分：rapid initial disappearance phase、2) 10～35 分にみられる曲線：slower "tailing" phase、3) 35～60 分にみられる直線的な部分：subsequent elevation of blood radioactivity phase の 3 つに分けて検討し、lipid emulsion の静脈内投与後最初の 10 分以内の血中消失率は主に肝網内系の phagocytic activity を反映することを指摘しており、著者も lipid emulsion test の早期の血中消失率を求め、その半減期 $T/2$ をもって網内系機能を推定した。その結果 4 週生存例では lipid emulsion test の半減期 $T/2$ は脱血ショック後 3 日目に延長し、一時改善の後 2～3 週目に再度延長したが、いずれも 15 分以上とはならなかった。一方、4 週以内死亡例では 1～3 週目で半減期 $T/2$ が 15 分以上に延長してそのまま死亡しており、特に股動脈脱血群でショック持続時間が 15 分以上のものと及び門脈脱血群や肝切除付加群では半減期 $T/2$ は 20 分以上とさらに著しい延長を示した。

一方、内因性エンドトキシンの発来機構³⁵⁾ としては腸管の mucosal barrier の崩壊、肝の Kupffer 細胞の貪食能の低下及び肝細胞障害³¹⁾ や肝内シャントなどが指摘されているが、ショック時には肝網内系機能の障害に伴って、いわゆる spill over 現象を起こし limulus test が陽性になる他、さらにショックによって産生した種々の代謝産物や toxin が高濃度かつ長時間にわたり流血中に停滞するようになる。本研究における limulus test の陽性率は 4 週生存例では股動脈脱血及び門脈脱血ショック後 3 日目で夫々 36.4%、40.0%

と上昇し 1 週目には一旦低下し、2 週目では夫々 45.5%、60.0%、3 週目では夫々 18.2%、40.0% と再度上昇して以後低下した。一方、4 週以内死亡例では 3 日目夫々 57.1%、60.0% と高く、1 週目でもほとんど低下することなく 2 週目には夫々 57.1%、80.0% とさらに高い陽性率を示して死亡しており、また門脈脱血群では股動脈脱血群に比し陽性率が高く、常に 60% 以上の高い陽性率を示しており、これらの成績は lipid emulsion test の成績とよく相関していた。

一方、LEE¹⁸⁾ らは網内系を block することにより血管内血液凝固症候群の発生に成功しており網内系の block は血液凝固障害の一因と考えられる。花岡¹¹⁾ は犬の末梢動脈より脱血してショックを作成後 180 分までの血液凝固線溶系の変動を観察しているが、血小板数の減少、凝固時間の延長及び TEG の k の延長並びに ma の減少を認め、ショック後早期には hypocoagulable state になることを明らかにしている。本研究においてはショック後の血液凝固線溶系機能の指標として TEG から potential thrombodynamic index：ma/k を求めその推移を検索したところ 4 週生存例では脱血ショック後 1～3 日目で ma/k は減少していわゆる hypocoagulable state を示し、1 週目では軽快に向い 2～3 週目には再度減少したが ma/k は常に 5 以下とはならず 4 週でほぼ回復した。

一方、4 週以内死亡例では ma/k は 1～3 日目には減少して hypocoagulable state を呈し、1 週目では軽快に向い、或はさらにこれが増加してかえって hypercoagulable state を示したものもあるが、これらもまた 2～3 週目には再び著しく減少し、5 以下となって死亡するものが多く、ショック持続時間の長いもの程、かつ股動脈脱血群に比し門脈脱血群の方が減少が著しかった。

また本研究で 2 週以上生存例につきショック後 2 週目の肝機能成績と予後との関係を検討したところ HPT や ICG Rmax などの肝細胞機能及び lipid emulsion test の成績と予後とはよく相関したが、HPT や ICG Rmax と lipid emulsion test との成績に解離のみられるものではその予後は lipid emulsion test の成績とよく相関していた。

HOLPER¹⁵⁾ はヒヒの実験で肝血流遮断後の生存率を検討したところ、肝細胞の機能障害の程度とは直接関係せず、網内系機能の障害度と密接に相関することを報告している。SABA²¹⁾ らは犬で脱血ショックを作成し、オプソニン活性と網内系機能との関係を検討し、

ショック後早期にはオプソン活性の低下に一致して phagocytic index の減少が認められるが、還血期にはオプソン活性が術前値に回復しているにもかかわらず phagocytic index の減少が持続しており、これは早期の貪食作用の低下のため血中の toxin や vaso-active substance などの増加を招き循環動態が安定した後期にこれらが Kupffer 細胞の機能不全を招来しているためであると述べている。また Zweifach⁴⁰⁾ はラットの実験で colloidal carbon を用いて Kupffer 細胞の機能を検索し、ショック時には carbon particle は門脈域周囲に選択的に摂取され、中心静脈周囲には摂取されないことを明らかにし、これはショック時には中心静脈周囲の Kupffer 細胞の機能のみが障害されるか、あるいは肝内血流の distribution の変化がおこるためであろうと推測しており、ショック後後期には網内系機能と肝細胞機能との間に解離が生じ得ることを指摘している。

一方、門脈脱血ショックに際しては門脈圧の上昇と著明な肝のうっ血が認められるが、これを単に犬に特有な肝流出静脈の収縮としてのみ捕えるのは妥当ではなく、これは LILLEHEI²¹⁾ や杉浦ら³⁶⁾ のエンドトキシンショックにみられる肝・門脈系うっ血の状態に近いものであって、エンドトキシンショックでは肝の Kupffer 細胞や類洞内皮細胞がエンドトキシンにより腫大、変性、剝離をおこし類洞内に膨大して肝内抵抗を高めるという機序が考えられる。

SCHOEMAKER³⁴⁾ も犬の脱血ショック時の肝の組織学的変化の本態は sinusoidal congestion であるとし、その程度によりこれを3つの stage に分類している。すなわち stage 1 中心帯の sinusoid に軽度の拡張と充血がみられるのみのもの、stage 2 stage 1 の変化が高度となり肝細胞の空胞変性や中心静脈の壁の肥厚に加え、portal tract の中等度の拡張あるいは interlobular portal vein の充血及びリンパ管の拡張が認められるもの、stage 3 : sinusoidal congestion がさらに著明となり limiting plate の破壊及び中心静脈周囲の肝細胞の壊死あるいは消失がみられ、さらに portal vein は interlobular で充血や浮腫のために拡張し、Disse 腔にも赤血球の認められることがあり、また Kupffer 細胞が顕著となるもの、の3つでありこれらの病変の程度はショックの程度やショックの持続時間と相関することを報告している。

本研究における4週以内死亡例の肝の組織学的変化をみると中心帯の sinusoid の拡大・うっ血、肝小

葉内の細胞浸潤並びに肝細胞の萎縮や空腔形成など SCHOEMAKER の stage 2 の所見が股動脈脱血群、門脈脱血群のいずれの群でも早期死亡例で66.7~83.3%の高率に認められ、さらに門脈脱血群ではグリソン鞘の拡大やリンパ管の拡張など stage 3 に近い所見が約半数に認められた。一方後期死亡例では早期死亡例に比し sinusoidal congestion の所見は軽度であったが、反面特に門脈脱血群では Kupffer 細胞の増殖や hemosiderin の沈着など stage 3 にみられる所見が比較的多く認められた。すなわち脱血ショック後早期では股動脈脱血群に比し門脈脱血群の方が肝細胞障害が著しく、一方後期では両者ともに肝細胞障害には改善傾向がみられたが、特に門脈脱血群では Kupffer 細胞の変化が著しかった。

以上脱血ショック後早期では呼吸循環不全で死亡するものが多く、門脈脱血ショックが長期持続したり、肝切除が加わると肝不全を合併してくるが、脱血ショック後後期では網内系や血液凝固線溶系の障害が著明となり重要多臓器障害が現われて死亡するものが多くなるものと考えられた。

結 語

出血ショック並びに出血ショック下肝切除後の病態生理を明らかにする目的でその肝機能の変化と死因や合併症を検索した。雑種成犬65頭を用い股動脈又は門脈より急速間歇脱血を行って出血ショック (最高血圧 70 mmHg 以下) を作成し、直ちに還血する群、ショック状態を15分及び30分持続後還血する群に分け、さらにこれらに40%肝切除を加えて術後の生存率や死因並びに合併症を検索し、これらと肝細胞機能、網内系機能や栓弾図 (TEG) の変化との関係を検討した。

1) 脱血ショック後1週未満の早期死亡は呼吸循環不全によるものが多く、かつその死亡率はショック持続時間の延長に伴って増加し、さらに門脈脱血群や肝切除付加群でその傾向が著しかった。一方、1週以後の後期死亡は肺炎、消化管出血、DIC 等の重要臓器障害及びこれらを合併した multiple organ failure によるものが多かった。

2) Hepaplastin test や ICG Rmax などの肝細胞機能は脱血ショック後1~3日目に低下し、以後回復に向うが特に4週以内死亡例では2~3週目に再度低下して死亡しており、ショック持続時間の長いもの程、また門脈脱血群や肝切除付加群で低下が著しかった。

3) 脱血ショック後3日目に lipid emulsion test

T/2 の延長や limulus test の陽性化など網内系機能の低下が認められ、これは5日目に一旦回復したが、1～3週目に再度低下し、4週生存例では以後回復したが、4週以内死亡例では1～3週目の低下が著しく、ショック持続時間の長いもの程、また門脈脱血群や肝切除付加群でその変化が著明であった。また栓弾図 ma/k により観察した血液凝固線溶系機能の変化もこれらの成績とよく相関した。

4) 4週以内死亡例の肝を組織学的に検索したところ1週未満の早期死亡例では中心帯における sinusoid のうっ血や肝細胞の変化が強くまた門脈脱血群ではグリソン鞘の拡大が著しかった。一方、1週以後の後期死亡例ではこれらの変化は軽度であったが、門脈脱血群では中心帯における Kupffer 細胞の変化が著しかった。

5) 門脈脱血では股動脈脱血に比し、脱血ショック後早期では肝細胞機能、後期では網内系機能や血液凝固線溶系機能などの変化が著しく、肝切除許容限界は著しく制約されていた。

尚、本論文の要旨は第23回日本消化器病学会秋季大会において発表した。

稿を終るにあたり、御指導御校閲を賜った水本龍二教授に深甚なる謝意を表すると共に終始御指導御協力を載いた川原田嘉文助教授をはじめ、三重大学第1外科研究室の諸先生に深謝致します。

文 献

- 1) Baue AE: Multiple, progressive, or sequential system failure. *Arch Surg* **110**: 779-781, 1975.
- 2) Blattberg B and Levy MN: Formation of reticuloendothelial depressing substance in the ischemic intestine. *Am J Physiol* **203**: 867-869, 1962.
- 3) Champion HR, Jones RT, et al: A clinicopathological study of hepatic dysfunction following shock. *Surg Gyn Obst* **142**: 657-663, 1976.
- 4) Cornell RP: Vascular clearance and metabolism of lipid by the reticuloendothelial system in dogs. *Am J Physiol* **221**: 1511-1516, 1971.
- 5) Di Luzio NR, Olcay I, et al: The relationship of reticuloendothelial dysfunction and endotoxemia to survival after hepatic ischemic injury in the baboon. *Circ Shock* **2**: 77-78, 1975.
- 6) Di Luzio NR and Riggi SJ: The development of a lipid emulsion for the measurement of reticuloendothelial function. *J Res* **1**: 136-149, 1964.
- 7) Eiseman B, Beart R, et al: Multiple organ failure. *Surg Gyn Obst* **144**: 323-326, 1977.
- 8) Eiseman B, Sloan R, et al: Multiple organ failure: Clinical and experimental. *Am Surg* **1**: 15-19, 1980.
- 9) Fine J, Frank ED, et al: The bacterial factor in traumatic shock. *New Eng J Med* **260**: 214-220, 1959.
- 10) Fry DE, Pearlstein L, et al: Multiple system organ failure. *Arch Surg* **115**: 136-140, 1980.
- 11) 花岡 宏: Endotoxin ショックの血液凝固に及ぼす影響に関する研究. *Thrombelastogram* を中心にして. *麻酔* **20**: 1124-1135, 1971.
- 12) Hartert H: Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographies einem neuem Untersuchungsverfahren. *Klin Wochenschr* **26**: 577-583, 1948.
- 13) 日笠頼則: 脂肪乳剤を以てする脂質代謝並にその栄養学的意義についての研究(II). *最新医学* **13**: 128-173, 1971.
- 14) 平沢博之, 佐藤 博: 外科領域における細網内系機能の重要性について. *外科* **41**: 390-392, 1979.
- 15) Holper K, Olcay I, et al: Effect of ischemia on hepatic parenchymal and reticuloendothelial function in the baboon. *Surg* **76**: 423-432, 1974.
- 16) Kim DK and Pfeifer J: Measurement of phagocytic activity of reticuloendothelial system (RES) by Intralipid: Effect of C parvum treatment. *Surg Forum* **28**: 85-87, 1977.
- 17) 木村 薫: 急性出血に関する実験的研究. 特に門脈系出血について. *外科の領域* **7**: 859-880, 1955.
- 18) Lee L: Reticuloendothelial clearance of circulating fibrin in the pathogenesis of the generalized Schwartzmann reaction. *J Exp Med* **115**: 1065-1082, 1962.
- 19) Le-Veen HH, Mulder AG, et al: The physiological mechanism for death in massively bleeding peptic ulcer. *Surg Gyn Obst* **94**: 433-442, 1952.
- 20) Levy E, Stusser RJ, et al: Hepatic changes produced by a single dose of endotoxin in the mouse. *Am J Pathol* **52**: 477-502, 1968.
- 21) Lillehei RC, Longerebean JK, et al: The nature of experimental irreversible shock with its clinical application. *Shock, Little Brown and Co*, p. 139-205, 1964.
- 22) Loegering DJ and Saba TM: Hepatic Kupffer cell dysfunction during hemorrhagic shock. *Circ Shock* **3**: 107-113, 1976.
- 23) Mc Kay DG, Maragaretten W, et al: An electron microscopic study of endotoxin shock in rhesus monkeys. *Surg Gyn Obst* **125**: 825-832, 1967.
- 24) 水本龍二, 野口 孝: 肝切除成績向上をめざして. 特に残存肝機能予備力の術前評価に関する研究. *日医会誌* **83**: 1539-1551, 1980.
- 25) Moody FG, Rikker LF, et al: Estimation of the functional reserve of human liver. *Ann Surg* **180**: 592-598, 1974.
- 26) 森 寛司, 入山圭二, 他: 脂肪乳剤 (Intralipid®) を用いた網内系機能検査に関する一考察. *外科* **44**: 418-419, 1982.
- 27) Muller W and Smith LL: Hepatic arterial and

- portal venous circulatory changes following acute hemorrhage in the dog. *Surg Gyn Obst* **117**: 753, 1963.
- 28) 子日光雄：出血ショック下肝切除限界の検討。特に動脈出血と門脈出血の対比について。 *肝臓* **23**: 1166-1176, 1982.
- 29) 野口 孝：閉塞性黄疸における肝予備力と肝切除限界の研究。 *日外会誌* **80**: 931-940, 1979.
- 30) 大戸一誠：胃出血の特異性に関する研究。 *慈医誌* **69**: 118-1129, 1955.
- 31) Ruiter DJ, Muelen J, et al: Uptake by liver cell of endotoxin following its intravenous injection. *Lab Invest* **45**: 38-45, 1981.
- 32) 齊木 仁：出血ショックに関する実験的研究。特に門脈系出血ショックの特異性について。 *日外宝* **35**: 331-345, 1966.
- 33) Schweinberg FB, Frank HA, et al: Bacterial factor in hemorrhagic shock: Evidence for development irreversibility and for the loss of normal capacity to destroy bacteria. *Am J Physiol* **179**: 532-540, 1954.
- 34) Shoemaker WC, Szanto PB, et al: Hepatic physiologic and morphologic alternation in hemorrhagic shock. *Surg Gyn Obst* **4**: 828-836, 1964.
- 35) 代田明郎：腸管由来の経門脈的細菌性因子。特に内因性エンドトキシン血症の発来機構。 *医事新報* **2974**: 23-31, 1981.
- 36) 杉浦有重：エンドトキシンショック時の肝血行動態並びに糖代謝に関する研究。出血性ショックの比較検討を中心に。 *日外会誌* **79**: 453-472, 1978.
- 37) 寺中正昭：ショック時における肝臓の血流動態と機能に関する研究。ショック時の肝血流量と肝機能の関係。 *日外会誌* **79**: 216-229, 1978.
- 38) Tilney NL, Bailey GL, et al: Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurysms: An unsolved problem in postoperative care. *Ann Surg* **178**: 117-122, 1973.
- 39) 山崎芳生：出血ショック下肝切除限界の研究。 *日外宝* **51**: 144-158, 1982.
- 40) Zweifach BW and Benacerraf B: Effect of hemorrhagic shock on the phagocytic function of Kupffer cells. *Cir Res* **6**: 83-87, 1958.