

M O F と 肝 障 害

国元文生*

1. はじめに

MOF (Multiple Organ Failure) なる用語が使われはじめて15年が経過した。当初は重症病態が進行する過程に共通して認められる症候群としてとらえられても、多臓器不全にいたるメカニズムと臓器関連についてはあまり知られていなかった。近年炎症性の刺激により免疫細胞から分泌されるサイトカインの発見とその多彩な作用についての知見が得られ肺障害、肝不全、代謝異常などをきたすメカニズムが解明されつつある。特に肝臓は MOF 進行の中心となる臓器とされるが、本稿では MOF にともなう肝不全状態に関して最近の知見を紹介し、肝保護的 MOF 治療法について概説する。

2. MOF の概念、定義、診断基準

集中治療領域における人工呼吸法、血液浄化法、IABP、心肺バイパス等の循環補助法の発達はショックや外傷後の単臓器不全患者の死亡を減少させたが、治療の経過中に肺、肝、腎、血液凝固系、消化管などのいくつかの主要臓器に、同時あるいは経時的に重篤な機能不全が進行する症例が出現するようになってきた。原疾患が異なっても治療中の臨床経過や重要臓器の器質的変化の所見が著しく類似していることから Baue はこのような病態を multiple, progressive, or sequential systems failure と表現し共通の臨床像と見なした¹⁾。

その後 Eiseman 1977年の論文で Multiple organ failure なる用語を用い肺、腎、肝、血液凝固系及び消化管の5臓器のうち2臓器以上の障害

を有するものを MOF と定義した²⁾。以来 MOF の定義、診断基準、重症度のスコア化が試みられているがいずれも各施設において異なりいまだに共通の見解にいたっていない。表1に1989年第4回救命救急医療研究会の作成案を示すが7臓器にわたる臓器不全の基準が簡潔に示され多くの臨床医に受け入れられるものと思われる。

3. MOF 患者の典型的臨床経過

Cerra³⁾ は MOF に陥り死亡した症例から病勢の進行を、①ショック期、②ショック離脱期 (24 hr)、③代謝亢進期 (7-10日)、④肝腎障害進行期 (10日以後) の4つの stage に分類した症例の多くは21日から28日に死亡するとしている (図1)。

初期治療によって外傷性ショック、出血性シヨ

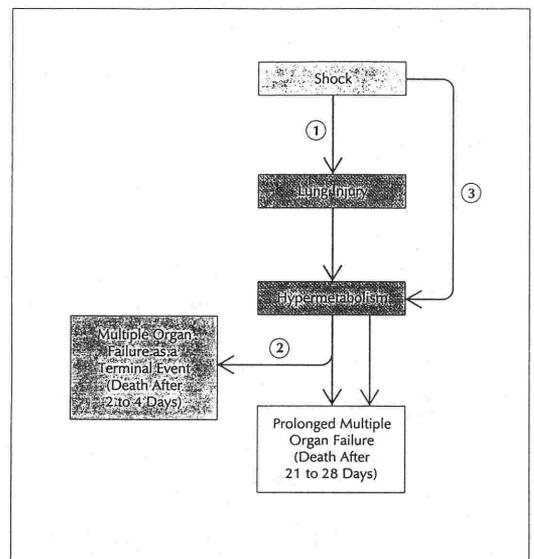


図1 MOF 患者の典型的臨床経過
(文献3より引用)

*群馬大学付属病院集中治療部

表1 多臓器障害(MOF)の診断基準(案)

(第4回救命救急医療研究会)

- 1) 多臓器障害の定義:(1) 心, 腎, 肺, 肝, 中枢神経系, 凝固系, 消化系(出血)の臓器やシステムのうち,
 (2) 二つ以上の臓器, システムが,
 (3) 同時に, あるいは短時間のうちに連続して,
 (4) 機能不全に陥った重篤な病態である,

(救命救急医療研究会誌 3, 99 (1989) より引用)

2) 広義のMOFと狭義のMOF

対象としては, 腎・呼吸器・肝・心血管系・DIC・消化器・中枢神経の7臓器ないしは臓器システムとする。

緩い基準に示す臓器障害を2以上みたす際をMOF(広義)とする。

更に, 厳しい基準(臓器障害をより確実に示すと考えられる基準)に基づき, 2臓器以上をみたしたものを狭義のMOFとする。

	(1) 緩い基準 機能障害関連項目	治療関連項目	(2) 厳しい基準
腎	1) 尿量<600 ml/day 2) BUN>50 mg/dl 3) 血清クレアチニン>3 mg/dl		1) 血清クレアチニン>5 mg/dl 2) $CH_2O > 0.0$ ml/hr 3) $F_E Na > 3.0\%$
呼吸器	1) $PaO_2 < 60$ mmHg (Room air) 2) $PaO_2 / FiO_2 < 350$ mmHg 3) $AaDO_2 (FiO_2 = 1.0) > 300$ mmHg 4) $Q_s / Q_t > 20\%$	1) 人工呼吸を要した(5日間以上): PEEP, CPAP, IMVを含む)	1) $PaO_2 / FiO_2 < 250$ mmHg 2) $AaDO_2 (FiO_2) > 400$ mmHg 3) $Q_s / Q_t > 30\%$
肝	1) 血清ビリルビン>3.0 mg/dl 2) s-GPT>100 U/l 3) AKBR>0.7		1) 血清ビリルビン>5.0 mg/dl 2) AKBR<0.4
DIC	1) 厚生省 DIC 基準で2点以上の項目が1つ以上 (FDP ≥ 20 μ g/ml, 血小板数 ≤ 8 万, 血漿フィブリノーゲン ≤ 100 mg/dl) 2) 1~2日以内でのFDP, 血小板, 血漿フィブリノーゲンの急激な悪化(正常値の3倍ないし1/3) 3) 厚生省 DIC 基準で, DICの疑い(6点)	1) ヘパリン投与 >50単位/kg/day	1) 厚生省 DIC 基準に基づく DIC
心血管系	1) CVP>10 mmHg 2) Major arrhythmia* の出現 3) Forrester 分類IV 4) 末梢血管抵抗<1000 dyne·sec·cm ⁻⁵	1) 血圧低下に対して昇圧剤を要する(2時間以上)	1) Forrester 分類IV+Shock 2) Life threatening arrhythmia* 3) 急性心筋梗塞 4) 心停止 5) Major arrhythmia*+血圧低下
消化器	1) 吐下血 2) 潰瘍の確認	1) 輸血2パック/day以上	1) 血圧低下を伴う消化管出血 2) 消化管穿孔, 壊死 〔3) 脾炎, 胆嚢炎: 他に原因を認めない〕
中枢神経	1) JCS>10 2) GCS<12		1) JCS>100 2) GCS<8 3) 意識消失を伴う痙攣発作 4) ABR に対する無反応, 脳死

注1) 以上の各項目の1つ以上を満たせば, 臓器障害が存するとする。

注2) MOF と診断した際には, 広義・狭義を併記する。

注3) 広義のMOFCには, 以下の項目も含める。

ただし, その際は, 厳しい基準に基づく。

ア) 原疾患の悪化

イ) 外傷による臓器障害

注4) 以下の項目は除外する。

ア) 癌末期と考えられる異常, 悪液質による変化(急性の合併症は含める)

イ) 慢性化した例における死亡直前にみられた異常値

ウ) 脳死確定後

注5) 将来の目標として, 以下を念頭におく。

(1) 各臓器障害を確実に反映する指標を求める

(2) MOF の原因・背景病態, 臓器障害の有機的関連を追及し, 究明する。

(*Goldberger に基づく)

(救命救急医療研究会誌 4:134, 1990. より引用)

ック、敗血症性ショック、熱傷性ショック等によりひきおこされたショック状態から離脱した患者は4-5日目には安定した代謝亢進期にはいる。代謝亢進期早期には中等度の発熱と血小板数の低下を認めるが肝腎機能検査に異常値を認めない。しかしARDSが出現し気管内挿管と人工呼吸が必要になる頃から意識障害が明らかとなり多尿をともなう高心拍量状態になる。10日以降の肝腎障害進行期には血清ビリルビン値は3mg/dl、血清クレアチニン値は2mg/dlをこえて上昇する。この時期血小板数はさらに低下し、耐糖能の低下と乳酸性アシドーシスが進行する。また血清アルブミン値も低下し肝蛋白合成能の低下が明らかとなる。さらに14日から21日の間に腎不全に対し血液透析が必要となり多くの患者は21日から28日目に死亡するとした(図1①)。Cerraはこの他にMOFが急速に進行し4日以内に死亡する症例群と明かな肺障害をみとめないまま多臓器不全が進行する症例群の2つの亜型が存在するとした(図1②、③)。

このような臨床像をつくりあげる要因には除去されない感染巣の存在があるがMOFなる用語が使われはじめた当初よりMOFと感染症には強い関連が指摘されており、EisemannはMOF患者の70%に敗血症がありこのうちの70%が死亡したと報告し²⁾、FryはMOF患者の90%に感染症を合併したと報告した⁴⁾。感染巣の存在により多臓器障害が同時進行するが、最近の見解では臓器障害の主因はエンドトキシンそれ自体ではなく、単球、マクロファージ、好中球、リンパ球等から炎症性刺激によって放出されるアラキドン酸代謝産物、活性化補体、サイトカイン等の種々のメディエーターによるものと考えられており、MOFの本体は持続する全身性炎症反応としてとらえられている。

4. MOF と肝障害

肝不全の出現はCerraの病期分類のⅢ期からⅣ期に相当するMOFの末期像である。肝不全の徴候は代謝亢進期から徐々に上昇する血清ビリルビン値により明かとなる。腹膜炎、肺炎等の感染症をともなう患者に黄疸が進行することは以前より知られていたが、1977年Polkらは黄疸をはじめ、呼吸不全、腎不全など多臓器に障害をきたす

時には逆に腹腔内感染症の存在を疑う必要があると報告した⁵⁾。

(a) 肝類洞細胞と MOF 肝障害進行のメカニズム

MOF症例の肝組織所見の特徴は類洞内のクッパー細胞の増殖とデイスセ氏腔への浸潤であるがMillerらは浸潤細胞に近接する肝細胞の壊死を認めクッパー細胞はMOFの肝細胞障害になんらかの関係があることを推定した⁶⁾。肝小葉は肝実質細胞のほかにクッパー細胞、類洞内皮細胞、伊東氏細胞(脂肪貯蔵細胞)、pit細胞(natural killer細胞)の4種類の肝類洞壁細胞から構成される。

クッパー細胞は類洞内皮の細胞間隙を塞ぐように存在し類洞内皮細胞と共に類洞壁を形成しているが、一部の細胞はデイスセ氏腔で肝細胞と絨毛が接触しており、炎症時にはデイスセ氏腔に遊走するクッパー細胞が多くなるといわれる。クッパー細胞の由来は卵黄囊の単核細胞と考えられ、単球由来のマクロファージとは異なるとされるが、機能的にはマクロファージ同様肝類洞に流入する細菌、エンドトキシン、抗体標識抗原等を貪食する。MOF患者の肝類洞には肝内マクロファージとクッパー細胞が増殖していることが光顕的に確認されているが貪食とともに放出されるアラキドン酸代謝産物、superoxide anion, IL-1等のメディエーターが接近する肝実質細胞を傷害することが明かとなってきた。

1970年Di Luzioらはグルカンでクッパー細胞を刺激しておくとエンドトキシン投与によるラットの死亡率が増加し、メチルパルミチン酸でクッパー細胞の作用を抑制しておくと死亡率が低下したと報告し⁷⁾、またFurlugaらはCornebacterium parvum投与により肝にクッパー細胞を集積させて後にエンドトキシンを投与すると肝障害が増悪したと報告したことから、クッパー細胞は肝細胞障害に重要な役割を果たしていることが明かとなった⁸⁾。

マクロファージは多くのライソゾーム酵素や中性プロテアーゼを含みエンドトキシン刺激により放出されたこれらの酵素が肝障害を引き起こすと報告されている⁹⁾。

またクッパー細胞は種々の刺激で活性酸素産生能が亢進することは知られているがsuperoxide dismutaseの投与が肝障害を軽減し¹⁰⁾、エンドト

キシシ血症ラットの死亡率を改善することから¹¹⁾ 感染症をともなった MOF 肝障害にクッパー細胞から放出される活性酸素の関与があるものと思われる。IL-1 の肝細胞障害作用には、アルブミン合成低下¹²⁾、トリプトファン代謝障害と糖新生の抑制¹³⁾、cytochrom P450 依存性の薬物代謝の抑制¹⁴⁾ 等の報告がある。アラキドン酸代謝産物のロイコトリエン C 4 は低酸素肝障害を助長するといわれる¹⁵⁾。

IL-1 はヘルパー T 細胞に IL-2 の産生をうながし cytotoxic T cell (CTL) を誘導するが、CTL が種々のメデイエーターにより細胞膜表面の糖蛋白に変性をきたした肝実質細胞を傷害する可能性もある。また IL-2 は T リンパ球、NK 細胞を活性化し IFN- γ を遊離させるが、IFN- γ はさらに、肝内マクロファージ、クッパー細胞、NK 細胞を活性化することが知られている。

このように感染巣からの炎症細胞刺激物質の流入により肝臓内のマクロファージやクッパー細胞を活性化することが MOF 肝障害の進展に重要な役割を果たしていると考えられている。しかし MOF 患者のなかには明かに全身感染反応が持続しながらも感染巣が発見できない症例が多いことも知られておりこのような症例においてはバリアー機構に破綻をきたした消化管粘膜からの細菌やエンドトキシンの門脈内流入によるものと考えられており、消化管は MOF を進展させるモーターとして注目されている¹⁶⁾。

(b) MOF 肝障害と bacterial translocation

健康人の腸内には病原微生物が存在しているが腸管粘膜固有層にはリンパ球、多核白血球、形質細胞、マクロファージが存在し免疫学的防御機構が存在する。また粘膜上皮に存在するリンパ組織であるパイエル板では表面の M 細胞が消化管内から取り込まれた抗原を認識し、刺激を受けた B 細胞は粘膜表面から IgA を分泌する。

しかし集中治療を受ける重症患者では十分に蘇生されないショック状態の持続、ノルアドレナリン等の α 受容体刺激剤の長期使用、栄養学的にバランスの悪い TPN などにより消化管粘膜の防御機構に破綻をきたしており、麻痺性レイウスの持続や抗生剤の使用により腸内細菌叢が変化し特殊な菌のみ異常増殖した場合にはこれらの腸内細

菌は粘膜のバリアー機能の低下した消化管から吸収され門脈系さらには肝臓へと移行する可能性がある。消化管の粘膜絨毛は代謝回転がはやく、ふるくからショックの標的器官として知られており Park らは20分間の温虚血においても顕微鏡的粘膜損傷が認められたと報告している¹⁷⁾。また Deitch らは種々のショックモデルにおいて腸間膜リンパ節に腸内細菌の移行が生じていると報告している^{18, 19, 20)}。肝に流入した腸内細菌やエンドトキシンは肝臓のクッパー細胞により貪食を受けるが、前述のごとく近年 MOF における肝障害進展の原因はこのとき放出される種々のメデイエーターがクッパー細胞に近接する肝細胞を変性させるためと考えられている。

クッパー細胞の貪食能は胆汁鬱滞、肝虚血、低酸素、フィブロネクチンの不足などにより低下するがクッパー細胞の処理能力をこえた細菌やエンドトキシンはさらに肝細胞障害を進行させる。また肝細網内皮系の処理能力をこえた細菌、エンドトキシン及び IL-1, TNF などの炎症性メデイエーターは全身血に流入し ARDS, DIC, 意識障害, 代謝異常, 高心拍出量状態等の敗血症症状を進展させる。

以上より MOF 肝不全進行は腸内及び感染巣から流入する細菌やエンドトキシンの作用及びエンドトキシンによりトリIGGERされたクッパー細胞から放出される炎症性メデイエーターの作用によるものと説明できる (図2)。

(c) 虚血後肝炎と ICU 黄疸

肝機能異常は ICU 患者の約50%に存在し²¹⁾、高ビリルビン血症の程度は死亡率とよく相関する²²⁾。感染症患者に高ビリルビン血症をきたすことは1837年に報告されているが感染症と高ビリルビン血症との関連についてはよく理解されていなかった²³⁾。

ICU 患者の肝障害について Hawker は虚血後肝炎と ICU 黄疸に分類した²⁴⁾。

虚血後肝炎はショック期の肝虚血に起因するものであり、一部内因性及び外因性のカテコールアミンの影響も考えられる。生化学検査では AST, ALT の著明な上昇を認めるが血清ビリルビン値は正常化軽度上昇するのみである。組織学的には小葉中心性壊死であり通常中心静脈の鬱血と中心部類洞の拡大と好中球を認める。ショック時の低

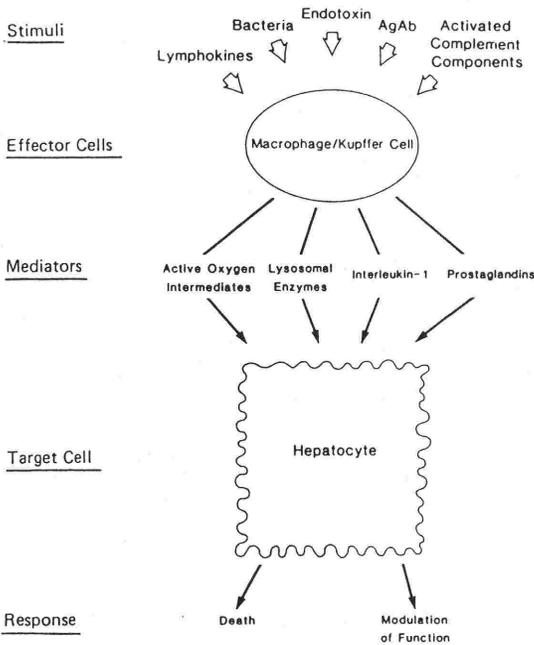


図2 マクロファージ及びクッパー細胞による肝細胞障害
(Keller, G. A. et al.: Macrophage-mediated inoduration of hepatic function in multiple-system failure, J of Surg. Res 39: 555-563, 1985. より引用)

灌流状態は肝細胞内カルシウム濃度を高めキサンチンオキシダーゼ活性の上昇に起因する活性酸素を遊離し、細胞外では活性化好中球より活性酸素をはじめとした各種のメディエーターが放出される。守田らはラットの急性エンドトキシンショックモデルにおいてキサンチンオキシダーゼ阻害剤であるアロプリノールと superoxide dismutase (SOD) の前処置が肝障害を防止したと報告し両薬剤が肝細胞内外の脂質過酸化を抑制したものと考察した²⁵⁾。

しかし虚血後肝炎は適切なショック治療がなされれば予後は良好だが、感染症を合併する患者や消化管粘膜損傷を残す患者は後に MOF に進展する可能性がある。

ICU 黄疸は虚血後肝炎よりも発生頻度が高い黄疸であり、ショック離脱後患者、重篤な外傷や術後の腹腔内感染症を有する患者に発生する。MOF に特徴的な ICU 黄疸は虚血後肝炎によって生ずる黄疸に比べ病勢がさらに進行した時期 (Cerra 分類のⅢからⅣ期) に出現し、ショック

離脱後 1 - 2 週を経過してから明かとなる。この黄疸の原因は除去されない感染巣の存在であり黄疸の程度は起炎菌の種類や感染部位とは関係なく敗血症へ進行する感染症の重篤度に関係する。組織学的には肝内胆汁の鬱滞、肝内胆管の拡張を認める類洞内にクッパー細胞が過増殖している。小葉中心部に存在するクッパー細胞は胆汁を貪食しておりまた肝細胞内にも胆汁色素を認める。また小葉中心部の類洞は肝細胞の腫大により狭小化している。

感染症特に腹腔内感染症に関連した胆汁鬱滞はしばしば経験するが、感染巣除去やドレナージにより感染症状が回復するにしたがい血清ビリルビン値も低下する。最近溝からは肝内胆汁鬱滞の原因は肝に浸潤したリンパ球から催胆汁鬱滞因子 (cholestatic factor, CF) なるサイトカインが分泌され肝内毛細胆管の蠕動を低下させるためとし²⁶⁾、CF の発見によって感染症と黄疸の関係が明らかとなった。

(d) MOF の高心拍出力状態と肝血流量

MOF 第Ⅲ期の代謝亢進状態は発熱、免疫担当細胞の活性化、障害組織の修復、蛋白の異化及び合成の亢進、血流分布異常等のために酸素需要が増大しているがそれに見合った酸素を供給するために高心拍出力状態になっていると考えられる。

生理的状态で酸素供給量は需要の約 4 倍と高いレベルを維持している。図 3 の如くこの状態から酸素供給量が低下してもあるレベルまでは組織での酸素摂取率を上昇させて組織代謝を維持するがクリティカルポイントをすぎると酸素代謝に異常

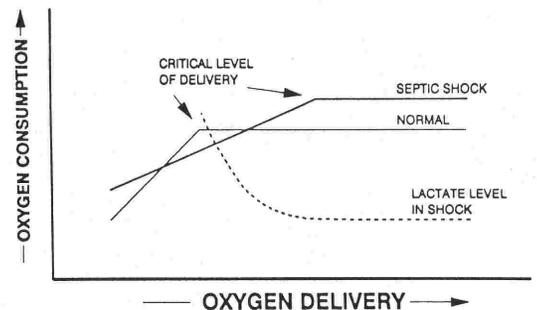


図3 健康人と敗血症患者の DO₂-VO₂ 関係
(Tuchschmit, J. et al.: Oxygen consumption in sepsis and septic shock. Critical Carec Medicine 19(5):664-671, 1991. より引用)

を来し組織の酸素消費は減少する。また逆にさらに酸素供給量を増加させても生体の酸素消費量は一定であり酸素摂取率が低下する。しかし Shoemaker らをはじめとした多くの研究者たちは MOF 患者においては高心拍出量状態からさらに輸血、カテコールアミンによって DO_2 を上昇させても VO_2 が増大する現象を認めている²⁷⁾。

このことは MOF 患者においては組織に血流分布異常が存在し DO_2 の上昇が低灌流領域の血流を改善し酸素利用能を回復させたものと推定される。Shoemaker らは数多くの MOF 患者の酸素負債と予後について検討した結果 DO_2 を高く維持できた患者に生存率が高いことを報告し²⁸⁾、Knus らは DO_2 の上昇により VO_2 が上昇する患者に生存率が高いと報告した²⁹⁾。以上の結果は MOF 患者の治療においては低灌流量領域にあっても DO_2 の上昇により回復可能な細胞をリクルートすることが重要であることを示唆している。このような血流の不均等分布をきたす臓器として腹腔内臓器が注目されている。消化管は虚血に弱く容易に乳酸産生臓器になるが、事実高心拍出量状態においても乳酸性アシドーシスが持続する患者が存在し腸管及び肝の血流低下もしくは血流分布異常が存在していることを示唆している。

MOF 患者の肝血流量に関しては高心拍出量状態になっている時期で増加しているとされるが³⁰⁾、Imamura らは豚の盲腸結紮による敗血症モデルにおいて心拍出量が155%の上昇を示す場合でも肝血流量の増加は14%と軽度であると報告した³¹⁾。

以上より MOF 患者においても発熱を抑えたり呼吸仕事を減少させることにより腹腔内臓領域の血流を維持することは重要と思われる。また治療中に肝血流低下をきたす場合もあり注意が必要である。体外循環中の肝血流量は正常の約20%低下すると報告されている³²⁾。IPPV や high PEEP は心拍出量を低下させ二次的に肝血流量を減少させるため循環血液量の補充が必要となる^{33,34)}。カテコールアミンの選択についても注意をほらうべきである。肝動態には α -受容体、 β_2 -受容体、ドーパミン受容体が存在し収縮拡張により血流量を制御しているが門脈には α -受容体が存在するのみであり主に門脈より灌流される肝においてはノルアドレナリンやアドレナリンの長期使用は避ける

べきであろう。

また最近ペントキシフィリンが虚血再灌流後の肝血流低下を防止するとの報告³⁵⁾ やカルシウムチャンネルブロッカーが消化管の虚血による粘膜障害を防止するとの報告³⁶⁾ があり効果が期待される。

5. 肝指向型 MOF 治療

肝が MOF 進展のキーオルガンであることから、ショック離脱後の患者は明かな感染巣の有無にかかわらず肝、消化管の恒常性を目指した治療を開始すべきと考えられる。

- ① すみやかなショック状態からの離脱は肝実質細胞の変性壊死、消化管粘膜損傷を最小限にするため重要である。最近開発されたトノメトリーは簡便に胃粘膜、S状結腸粘膜の PH を算出できることから消化管粘膜 PH をめやすにした循環管理を可能にすると思われる³⁷⁾。
- ② 明かな感染巣の除去、ドレナージ及び院内感染の防止。
- ③ 予防的な消化管内細菌の殺菌 (selective decontamination) はグラム陰性桿菌を中心とした腸内細菌やエンドトキシンの translocation の危険を少なくする。筆者らはポリミキシン B、ファンギゾン、トブラマイシン等の合剤を経管投与している。
- ④ 栄養管理、患者のエネルギー消費量をはるかにこえるような高カロリー輸液は脂肪肝をまねき肝不全を助長する可能性がある³⁸⁾。可能なら間接熱量計等で患者の消費カロリーを測定し、この値をややうわまわる程度のカロリーを投与する。

脂質投与に関しては非蛋白カロリーの25%から40%を脂肪で投与することは逆に脂肪肝発生の危険を減少させると報告されており³⁹⁾、Nishiwaki らは非蛋白カロリーの25%を脂肪乳剤で投与してもクーパー細胞の貪食能に影響しないと報告している⁴⁰⁾。

分枝状アミノ酸 (BCAA) の投与は MOF 敗血症の筋蛋白崩壊を防止し、肝でのアルブミン合成を回復させるといわれる⁴¹⁾。

適正な1日投与量は症例により異なるため尿中窒素排泄量を指標とするべきと思われる。

アミノ酸の中でもグルタミンは消化管のエネル

ギー源として重要であり特に侵襲時には消化管への取り込みが増加する。Burke らは完全静脈栄養により、生じたラットの bacterial translocation がグルタミン付加により防止できたことを報告し消化管粘膜の免疫学的防御機構を維持するうえにも重要であるとした⁴²⁾。示適投与量についてはさらなる検討が必要と思われる。

経管（経腸）栄養法は経静脈的栄養法に比べ感染の機会を減らし直接消化管を栄養するために粘膜層が正常に維持され bacterial translocation の発生も少ないとされる⁴³⁾。MOF 患者は麻痺性レイウスに陥りやすいが吸収能は正常であることが多く可能な限り早期から経管（経腸）栄養に移行させるように努めるべきであろう。

6. おわりに

MOF は現在でも集中治療部において死亡率の高い病態である。しかしエンドトキシンとサイトカインをはじめとした炎症性メディエーターのはたす役割が解明されるにしたがい多面的治療がおこなわれるようになってきた。本稿では MOF の発症と進展における肝臓の役割について肝類洞細胞を中心に概説した。特に MOF 患者の除去されない感染源として消化管が注目されており、MOF 患者の治療においてはショック離脱後いかに正常な消化管機能を維持していくかが今後の課題と思われる。

文 献

- 1) Baue, A. E.: Multiple, progressive, or sequential system failure: A syndrome of the 1970s. *Arch Surg* 110:779-781, 1975.
- 2) Eiseman, B., Beart, R., Norton, L.: Multiple organ failure. *Surg Gynecol Obstet* 144:323-326, 1977.
- 3) Cerra, F. B.: The multiple organ failure. *Hospital Practice* 15:169-176, 1990.
- 4) Fry, D. E., Pearlstein, L., Fulton, R. L. et al.: Multiple system organ failure, The role of uncontrolled infection. *Arch Surg* 115:136-140, 1980.
- 5) Polk, E. C. Jr., Shields, C. L.: Remote organ failure: A valid sign of occult intra-abdominal infection. *Surgery* 81:310-313, 1977.
- 6) Miller, D. J., Keeton, G. R., Webber, B. L., et al.: Jaundice in severe bacterial infection. *Gastroenterology* 71:94-97, 1976.
- 7) Di Luzio, N. R., Crafton, V. G.: A consideration of the role of the reticuloendothelial system (RES) in endotoxic shock. *Adv. Exp. Med. Biol.* 9:17-19, 1970.
- 8) Ferluga, J., Allison, A. C.: Role of mononuclear infiltrating cells in pathogenesis of hepatitis. *Lancet* 1:610-611, 1978.
- 9) Tanner, A. R., Keyhani, A. H., Wright, R.: The influence of endotoxin in vitro on hepatic macrophage lysosomal enzyme release in different rat models of hepatic injury *Liver* 3:151-160, 1983.
- 10) Arthur, M. J. P., Bentley, I. S., Tanner, A. R., et al.: Oxygen-derived free radicals promote hepatic injury in the rat. *Gastroenterology* 89:1114-1122, 1985.
- 11) Kunimoto, F., Morita, T., Ogawa, R., et al.: Inhibition of lipid peroxidation improves survival rate of endotoxemic rats. *Circulatory Shock* 21:15-22, 1987.
- 12) Keller, G. A., West, M. A., Harty, J. T., et al.: Modulation of hepatocyte protein synthesis by endotoxin-activated Kupffer cells. *Ann Surg* 201:436-443, 1985.
- 13) Endo, Y., Suzuki, R., Kumagai, K., et al.: interleukin-1 like factors can accumulate 5-hydroxytryptamine in the liver of mice and can induce hypoglycaemia. *Biochem Biophys Acta* 840:37-42, 1985.
- 14) Ghezzi, P., Saccardo, B., Villa, P., et al.: Role of interleukin-1 in the depression of liver drug metabolism by endotoxin. *Infect Immun* 54:837-840, 1986.
- 15) Tradell, J. R., Bendix, M., Bosterling, B.: Hypoxia potentiates killing of hepatocyte monolayer by leukotrienes, hydroxyecosatetraenoic acid or calcium ionophore A23187. *Biochim Biophys Acta* 8, 3:338-348, 1987.
- 16) Meakins, J. L., Marshall, J. C.: The gut as the motor of multiple system organ failure. in "Splanchnic ischemia and multiple organ failure" eds Marston A et al London, Edward Arnold, pp. 339-348, 1989.
- 17) Park, P. O., Hagland, U., Bulkley, G. B., et al.: The sequence of development of intestinal tissue injury following strangulation ischemia and reperfusion. *Surgery* 107(5):574-580, 1990.
- 18) Baker, J. W., Deitch, E. A., Berg, R. D., et al.: Hemorrhagic shock induces bacterial translocation from the gut. *J Trauma* 28:896-906, 1988.
- 19) Deitch, E. A., Maejima, K., Berg, R. D., et al.: Effect of oral antibiotics and bacterial overgrowth on the translocation of the GI tract microflora in burned rats. *J Trauma* 25:385-392, 1985.
- 20) Deich, E. A., Winterton, J., Li, M., et al.: The gut as a portal of entry for bacteremia. *Ann Surg* 205:681-692, 1987.
- 21) Howarth, D. M., Sampson, D. C., Hawker, F. H., et al.: Digoxin-like immunoreactive substances in the plasma of Intensive Care Unit patients, relationship to organ dysfunction. *Anesth Intens Care* 18:45-52, 1990.
- 22) Salfah, I. J., Balint, J. A.: The clinical significance of hyperbilirubinemia following

- trauma. *J Trauma* 18:58-62, 1978.
- 23) Galvin, I. P.: Remarks on pneumonia biliosa. *S Med and Surg*. 1:536-544, 1837.
 - 24) Hawker, F.: Liver dysfunction in critical illness. *Anaesth Intens Care* 19:165-181, 1991.
 - 25) Morita, T.: Rat liver lipoperoxide in endotoxemia. *Masui* 38(5):656-663, 1985.
 - 26) Mizoguchi, Y., Miyajima, K., Sawagami, Y.: Detection of cholestatic factor in the liver tissue of patients with acute intrahepatic cholestasis. *Annals of Allergy* 56:304-307, 1986.
 - 27) Shoemaker, W. C., Appel, P. L., Kram, H. B.: Oxygen transport measurement to evaluate tissue perfusion and titrate therapy: Dobutamine and dopamine effects. *Critical Care Medicine* 19:672-688, 1991.
 - 28) Shoemaker, W. C., Appel, P. L., Kram, H. B.: Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and nonlethal postoperative organ failure. *Critical Care Medicine* 16:1117-1120, 1988.
 - 29) Hankeln, K. B., Gronemeyer, R., Held, A., et al.: Use of continuous noninvasive measurement of oxygen consumption in patients with adult respiratory distress syndrome following shock of various etiology. *Critical Care Medicine* 19:642-649, 1991.
 - 30) Dahn, M. S., Lange, M. P., Wilson, R. F., et al.: Hepatic blood flow and splanchnic oxygen consumption measurement in clinical sepsis. *Surgery* 107:295-301, 1990.
 - 31) Imamura, M., Clowes, G. H. Jr.: Hepatic blood flow and oxygen consumption in starvation, sepsis and septic shock. *Surg Gynecol Obstet* 141:27-34, 1975.
 - 32) Hampton, W. W., Townsebd M. C., Schirmer, W. J., et al.: Effective hepatic blood flow during cardiopulmonary bypass. *Arch Surg* 124:458-459, 1989.
 - 33) Bonnet, F., Richard, C., Glaser, P., et al.: Changes in hepatic blood flow induced by continuous positive pressure ventilation in critically ill patients. *Critical Care Medicine* 10:703-705, 1982.
 - 34) Matuschak, G. M., Pinsky, M. R., Rogers, R. M., et al.: Effects of positive end-expiratory pressure on hepatic blood flow and performance. *J Appl Physiol* 62:1377-1383, 1987.
 - 35) William, J. F., Gill, C., Neal, G., et al.: Pentoxifilline but not Saralasin restores hepatic blood flow after resuscitation from hemorrhagic shock. *J Surg. Res.* 50:616-621, 1991.
 - 36) Gurdev, S., Khalil, I. C., Loren, C. C., et al.: Depressed gut absorbtive capacity early after trauma-hemorrhagic shock, restration with diltiazem treatment. *Ann. Surg.* 214(6):712-718, 1991.
 - 37) Guilermo, R. D., Jorge, F. P., Monica, A. E., et al.: Gastric mucosal PH sa a prognostic index of mortality in critically ill patients. *Critical Care Medicine* 19:1037-1040, 1991.
 - 38) Streat, S. J., Beddoe, A. H., Hill, G. L.: Aggressive nutritional support does not prevent proteinloss despite fat gain in septic intensive care patients. *J Trauma* 27:262-266, 1987.
 - 39) Buzzby, G. P., Mullen, J. L., Stein, T. P., et al.: Manupulation of TPN caloric substrate and fatty infiltration of the liver. *J Surg Res* 31:46-54, 1981.
 - 40) Nishiwaki, H., Iriyama, K., Asami, H., et al.: Influences of an infusion of lipid emulsion on phagocytic activity of cultured Kupffer's cell in septic rats. *J Parent Ent Neutr* 11:614-616, 1986.
 - 41) Chiara, C., Siegel, J. H., Kidd, S., et al.: Inhibition of post traumatic septic proteolysis and ureagenesis and stimulation of hepatic acute-phase protein prodction by branched-chain amino acid TPN. *J Trauma* 28:1145-1172, 1988.
 - 42) Burke, D. J., Alverdy, J. C., Aoy, E., et al.: Glutamine-supplemented total parenteral nutrition improves gut immune function. *Arch Surg* 124:1396-1399, 1989.
 - 43) Mainous, M., Xu, D. Z., Lu, Q., et al.: Oral-TPN-induced bacterial translocation and impaired immune defences are reversed by refeeding, *Surgery* 110:277-289, 1991.