

慢性関節リウマチの線維素溶解現象に関する研究

岡山大学整形外科教室（指導：児玉俊夫教授）

大学院学生 平 松 英 彦

〔昭和 40 年 12 月 22 日受稿〕

目 次

第 1 章 緒 言	第 2 項 関節液 CRP 反応との相関
第 2 章 研究対象およびその方法	第 3 項 赤沈との相関
第 1 節 研究対象	第 4 項 関節液蛋白量との相関
第 2 節 材料および測定方法	第 5 項 貯液量との相関
第 3 章 測定成績	第 6 項 オスミウム酸注入により得られた関節液線溶について
第 1 節 リウマチ血清線溶について	第 3 節 血清および関節液線溶と組織像
第 1 項 血清 RA 試験との相関	第 1 項 検索対象および方法
第 2 項 血清 CRP 反応との相関	第 2 項 滑膜の病理組織像
第 3 項 赤沈との相関	第 3 項 測定成績
第 4 項 血清蛋白量との相関	第 4 章 総括ならびに考按
第 5 項 血清フィブリノーゲン量との相関	第 5 章 結 論
第 6 項 リウマチ活動性との相関	文 献
第 2 節 リウマチ関節液線溶について	
第 1 項 関節液 RA 試験との相関	

第 1 章 緒 言

線維素溶解現象（以下線溶と略記）は、1893年すでに Dastre⁶⁾ によつて報告され、1908年 Nolf²³⁾ はペプトンショックを起こした犬にこのような現象のみられることを指摘しているが、その後この現象は長らく顧りみられなかった。

近年になつて臨床的に手術時¹⁶⁾、ショック時³⁴⁾、麻酔時³²⁾、突然死²¹⁾、および産科的疾患²⁶⁾に本現象が著明に発現することが認められ、血液中に存在する特殊な蛋白分解酵素の活性化によることが明らかになるとともに、生物現象と本酵素活性化との関係が重視され、広く生態ならびに病態生理学の対象として研究されるにいたつた。

物理化学的刺激が炎症を起こさせ、とくに血管拡張に関与することは、古くより観察されていた。Lewis¹⁵⁾ はヒスタミンと類似的の化学物質 H-Substance の遊離に基くものとし、Menkin¹⁷⁾ は滲出液より毛細血管透過性物質を抽出し、Leucotaxine と名付けた。Duthie and Chain⁷⁾、Spector²⁸⁾ らが組織または炎症滲出液からとり出している起炎物質の大部分が、

蛋白質崩壊にもとづく polypeptide 性の物質であること。および炎症の進展と蛋白分解能あるいは抗蛋白分解能との間の密接な関連性が強調されてくるにつれ¹¹⁾、炎症の場におけるプラスミンの役割が重要視されてきた。Ungar³⁴⁾ ³⁵⁾ は抗原抗体反応と、この蛋白分解酵素との関連性を追求し、試験管内で新鮮抗血清に抗原を加えることによつて、血清中の蛋白分解酵素が一過性に活性化されることを示し、さらに抗原抗体反応はヒスタミン、ヘパリンの遊離を起こすが、この間にあつて蛋白分解酵素が果たす役割を肺組織および肝組織を用いて実験的に証明した。

一方、臨床上使用可能なものとして、岡本ら²⁴⁾ により見い出された抗プラスミン物質 Epsilon amino-n-Caproic acid（以下 EACA と略記）は、生体内でも、試験管内でも、プラスミンの活性化を持異的に抑制し、臨床的に副腎皮質ホルモンと同じように広範囲の適応症を持つていることが認識されてくるにつれ、ますます、炎症の場におけるプラスミンの役割が重要視されてきた。

さらに、Mole¹⁹⁾、Astrup²⁾ は、血管壁のフィブ

リンの過剰沈着は、プラスミン系の平衡が破れ、プラスミンの作用が著しく阻害されることにより起こると述べ、Fearnley⁸⁾は、アンチプラスミンの増加がフィブリン沈着に作用すると述べている。一般に、慢性関節リウマチ滑膜の病理組織像は、フィブリン滲出、フィブリノイド膨化、変性、好中球、リンパ球、プラズマ球の浸潤、血管結合組織の増殖、基質の線維化などが主たる組織病変であり¹²⁾⁴⁰⁾⁴⁷⁾、慢性関節リウマチ（以下リウマチと略記）において、蛋白分解酵素とくにプラスミンが重要な役割をはたしていることは推定に難くない。

これらの事実から、リウマチの血液および関節液の線溶の面からの研究をおこない、その臨床像ならびに組織像との比較検討をおこなった。

第2章 研究対象およびその方法

第1節 研究対象

研究の対象となつたものは、岡山大学整形外科リウマチクリニックに通院または入院し経過を追うことのできたリウマチ47例である。男性は9名、女性は38名、年齢は25才から76才、病年は1年から30年までに及んでいる。Steinbrockerの病期と機能障害度による分類は表1に示される。

表1 Steinbrockerの病期と機能障害度による分類

Stage class	I	II	III	IV
I				
II		18	9	2
III			12	6
IV				

第2節 材料および測定方法

血液は2cc注射器に24ゲージ注射針を用い肘正中静脈より採取し、関節液は膝関節液を使用し、採取には20cc注射器に18ないし24ゲージの注射針を用い、刺入部位は膝蓋骨上縁外側とし、採取するとき血液混入の疑われるものは使用しなかつた。両者とも、2500rpm. 5分、遠心分離し、得られた上清を検体として、採取後なるべくすみやかに諸検査をおこない成績の正確を期した。

線溶測定はAstrup and Müllertz¹⁾のフィブリン標準平板溶解面積の計測法にしたがい、血清または関節液にストレプトキナーゼ（以下SKと略記）を加えたもの、オイグロブリン分層およびオイグロブ

リン分層にSKを加えたものについて線溶を測定した。

1 フィブリン平板の作り方

径4.5cmのシャーレに0.2%フィブリンノーゲン液3ccを取り、これに2分の1注射針をつけた注射器でトロンビン液1滴（約0.02cc）を滴下し、内容がこぼれないように注意しながら、シャーレを左右に動かし混和して静置すると白色のゼリー状となる。このシャーレに蓋をしないで37°Cのふらん器の中に30分間放置して、表面を乾燥して使用した。

a. フィブリンノーゲン液：ウシ・フィブリンノーゲン（第1化学薬品・アーマー社）をb.の緩衝液をもつて0.2%溶液としたもの。

b. 緩衝液：M/10 溶性バルビタール662cc, M/10 塩酸 338cc, 蒸留水 320cc を加えたもの。

c. トロンビン液：粉末ウシ・トロンビン（持田薬品製）を生理的食塩水で1ccに100単位を含むように溶解したもの。

d. ストレプトキナーゼ液：バリダーゼ（武田薬品、レダリー製品）を生理的食塩水で10mg %になるように溶解したもの。

2 オイグロブリン分層の分離

Hektoen and Cole¹⁰⁾の飽和硫酸アンモニウム法によつた。すなわち、混合物が最終的に33%になるように飽和硫酸アンモニウムを加えてできた沈澱を生理的食塩水に溶解し、オイグロブリンとして使用した。

3 線溶測定

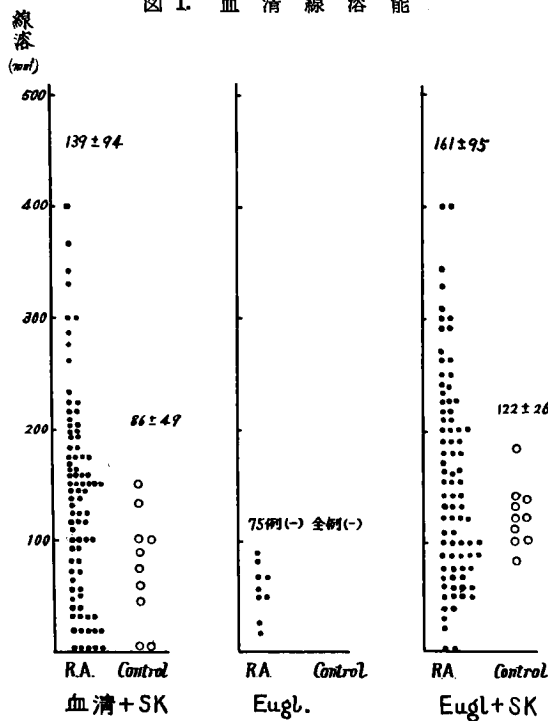
作製したフィブリン標準平板上に検体約0.02cc（1滴）を垂直に落とし、水平に調整されたふらん器で、37°C、8時間保存した後、フィブリン溶解窓の長、短径をmmで測つてその積を線溶とした。

第3章 測定成績

第1節 リウマチ血清線溶について

リウマチの47例、延84血清より得られた成績は図1に示される。すなわち、正常血清そのままにSKを加えた群においては、線溶は $86 \pm 49 \text{ mm}^2$ であるのに対して、リウマチ血清では $139 \pm 94 \text{ mm}^2$ を示し危険率1%で明らかに有意である。しかし、拮抗物質¹⁶⁾を除去したオイグロブリン分層では、ほとんど線溶をみることができなかつた。また、オイグロブリン分層にSKを加えた場合の線溶をみると、正常群では $122 \pm 26 \text{ mm}^2$ を示し、リウマチ血清では $161 \pm 95 \text{ mm}^2$ をなし、ここでも危険率1%で明ら

図 1. 血清線溶解能



に有意である。すなわち、リウマチ血清においては、活性プラスミンはほとんど認められないが、プラスミノゲンまたはアクチベーターの増量が認められる。

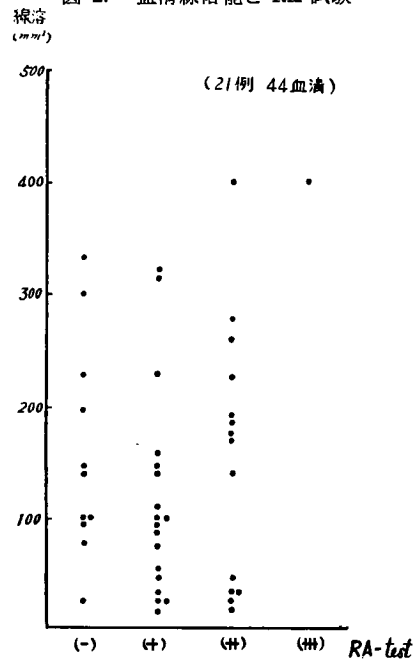
普通生体内でプラスミノゲンからプラスミンの転化がある程度おこつていても、アンチプラスミンのために著明な線溶はみられない。一方、オイグロブリン分屑には、プラスミノゲン、プロアクチベーター、アクチベーターやプラスミンなどが含まれるとされ¹⁶⁾、アンチプラスミンの大部分が除かれているので、アンチプラスミンの影響を殆んど受けない酵素活性を測定することができる。したがって、以後の検討は、オイグロブリン分屑に SK を加えた時の線溶について検討した。

第 1 項 血清 RA 試験³⁰⁾³¹⁾ との相関

リウマチ患者血清中に存在するリウマチ因子と線溶との関係を解明するため、Hyland 社製の RA 試薬を用いて検査した RA 試験と血清線溶との比較を行なつた。

検査血清 1 滴 (0.05 cc) を Glycine-Saline Buffer 稀釈液 1 cc に加えて、ほぼ 1 : 20 にし、この稀釈血清 1 滴を載せガラスの上に分注、その上に RA 試薬を 1 滴加え、小楊子で 20×25 mm になるようにひろげ、1 分後における反応を同じような方法で検査

図 2. 血清線溶解能と RA 試験



した対照血清と肉眼で比較し判定した。

同時に検査し得た 21 例、44 血清について図 2 の如き結果が得られた。すなわち、線溶はリウマチ患者血清中に現われるリウマチ因子とは、全く無関係である。

第 2 項 血清 CRP 反応との相関

各種炎症性疾患の際に現われる C 反応蛋白体と蛋白分解酵素としてのプラスミンとの関係を明らかにするため、線溶と CRP 反応との比較をおこなつた。

CRP 反応は、Difco 社製の C 蛋白反応用抗血清を用い、Anderson-MacCarty 法³⁾にて検査した。検査法は毛細管 (内径 1 mm、長さ 70 ないし 100 mm) で、抗 CRP 血清を約 30 mm まで吸い上げ、これに続いて患者血清を同量吸い上げてよく混和し、 37°C で 2 時間、その後 0°C ないし 6°C の氷室に 1 晩放置すると陽性の場合には白い沈澱が底部にたまる。陽性の判定は沈澱物の高さによつて、すなわち、それが 1 mm の場合は (+)、2 mm の場合は (H)、……とする。沈澱物のない場合はもちろん陰性である。

同時に検査し得た 20 例、延 41 血清について、図 3 の如き結果が得られた。すなわち、これをそのまま統計的処理を行こなつてみると⁴⁶⁾、標本相関係数は 0.12 となり、信頼度は 90% にも満たず、両者間には、相関関係は認められない。しかし、CRP 反応

図 3. 血清線溶と CRP 反応

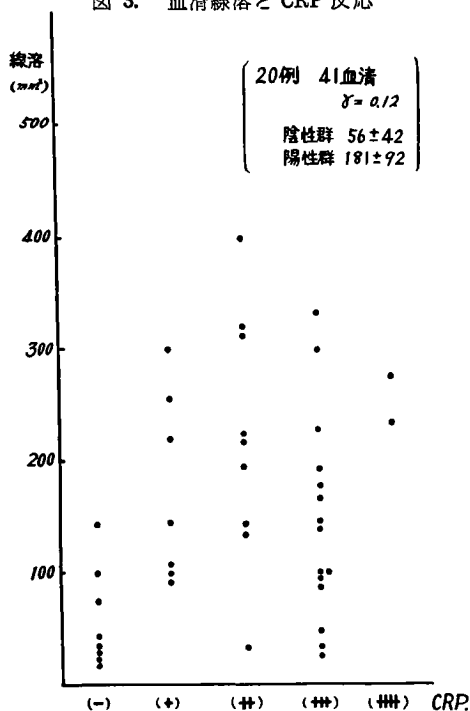
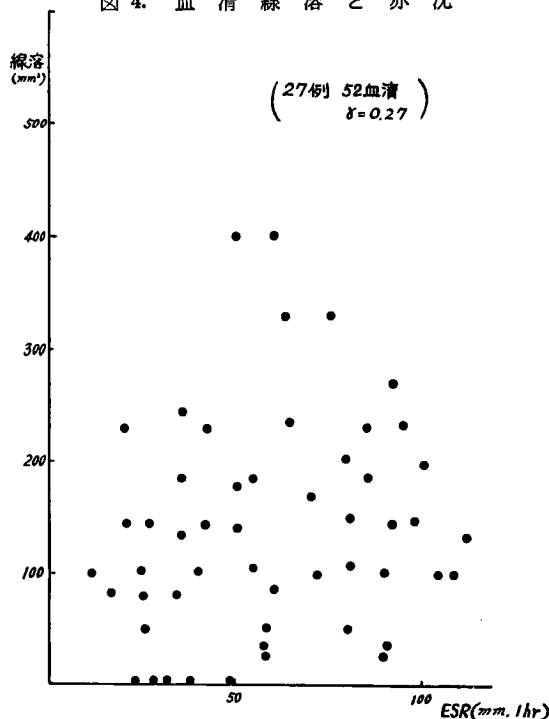


図 4. 血清線溶と赤沈



陰性を示す 8 血清の線溶が $56 \pm 42 \text{ mm}^2$ を示すのに対して、CRP 反応陽性群の 33 血清線溶の平均値は、 $181 \pm 92 \text{ mm}^2$ を示し、1% の危険率で明らかに有意である。

第 3 項 赤沈との相関

リウマチ炎症の活動性を現わす 1 つの指標として赤血球沈降速度 (以下赤沈と略記) を取りあげ、Westergren 法により測定³⁷⁾した赤沈 1 時間値と線溶の関係を検討した。

同時に測定した 27 例、52 血清との関係は図 4 に示される。この標本相関係数は 0.27 となり、信頼度は 90% にも達せず、両者間に相関関係は認められない。

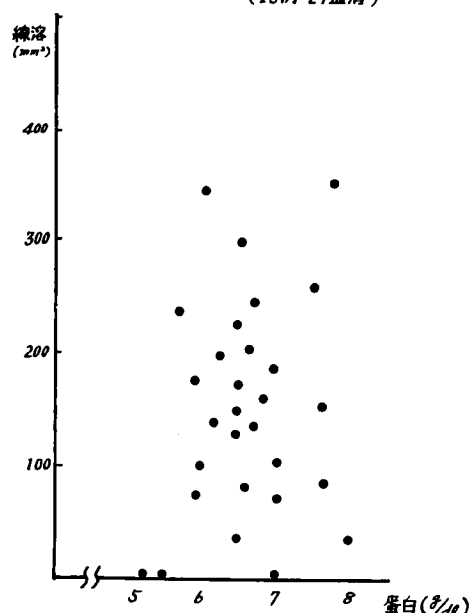
第 4 項 血清蛋白量との相関

プラスミンは、フィブリン、カゼイン、ゼラチンをはじめ合成基質のようないろいろの蛋白質を加水分解する。また副腎皮質ホルモンのようなペプチド結合をも加水分解することが知られている¹⁸⁾³⁹⁾ので、線溶と血清蛋白量との比較をおこなった。

同時に測定し得た 18 例 29 血清について、日立蛋白計³⁷⁾を用いて測定した血清蛋白と線溶との関係をみると図 5 の如くで、相関関係は認められない。

第 5 項 血清フィブリノーゲン量との相関

線溶の基質である血中フィブリノーゲンと血清線溶との比較をおこなった。

図 5. 血清線溶と蛋白量
(18例 29血清)

フィブリノーゲンは Permin の方法²⁵⁾により、つぎのように計測した。血漿を蒸留水で 20 倍にうすめた後、トロンピンを加え、 37°C に 1 時間 incubate し析出してくるフィブリンを連続硝子棒に巻きつけ、

これを生理的食塩水、蒸留水、アルコール、エーテルの順で、それぞれ3回宛洗い、 150°C で30分乾燥した後、化学天秤で秤量した。

同時に測定した11例25血清について得られた結果は図6に示される。これを統計的処理すると、標本相関係数は0.19となり、信頼度は90%にもならず、相関関係は見られない。

第6項 リウマチ活動性との相関

リウマチの症状の分析の基準として用いられる Lunsbury¹⁴⁾の全身指数の評価表は、朝のこわばり、疲労、アスピリン維持量、握力および赤沈値をこまかく採点して全身指数としているが、このアスピリン維持量をステロイド維持量を持つて表わす児玉変法⁴¹⁾が、日本人には適当であり、これによる全身指数と線溶との比較を行なった。

21例40血清より得られた結果は図7に示される。この標本相関係数は0.20であり、信頼度は90%にも満たない。しかし、線溶が著明に亢進した 200mm^2 以上の7例の全身指数と、上昇を示さなかつた 100mm^2 以下の15例とを比較してみると、前者で全身指数 78 ± 13 、後者で 59 ± 17 となり、5%の危険率で有意である。すなわち、血清線溶と全身指数とは明らかな相関関係は認められないけれども、線溶の高い価を示す群では、低値を示す群に比較して、全身指数も高い価を示した。

リウマチ血清線溶と、血清中に存在するリウマチ因子の指標としてのRA試験、炎症活性度の指標としてのCRP反応、赤沈、線溶の基質としての血清蛋白量、血清フィブリーノゲン量およびリウマチ臨床的活動性の指標としての全身指数との関係に検討を加えたが、さらに、個々の症例別に長期観察し、血清線溶とリウマチ臨床像との比較を試みてみると、赤沈、全身指数とよく平衡する。

図8、H. M. 例は、52才、女、病年16年、Stage III. Class II Classical なリウマチであり、図9、Y. T. 例は30才、女、病年9年、Stage III. Class II のやはり、Classical なリウマチである。RA試験、CRP反応とは、相関関係は認められないが、全身指数、赤沈とはよく一致する。

第2節 リウマチ関節液線溶について

リウマチの24例、延76関節液より得られた成績は図10に示される。関節液そのままにSKを加えた場合の線溶は、正常群では $114 \pm 27\text{mm}^2$ であるのに対して、リウマチ関節液では $242 \pm 56\text{mm}^2$ を示し、1%の危険率で明らかに有意であり、血清において観

図6. 血清線溶とフィブリーノゲン量

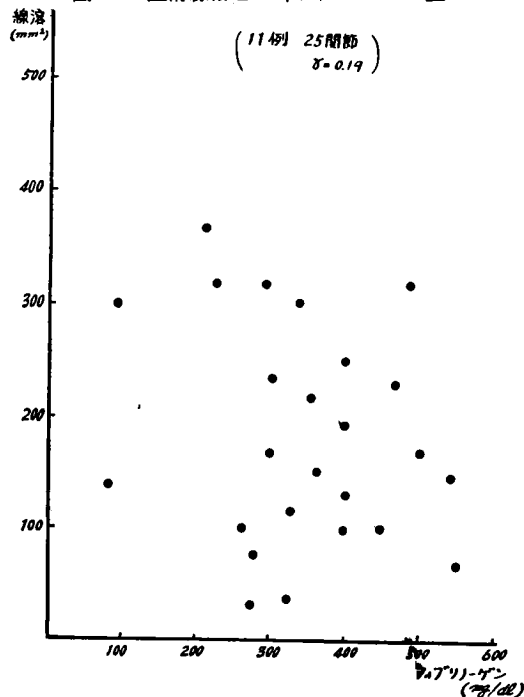
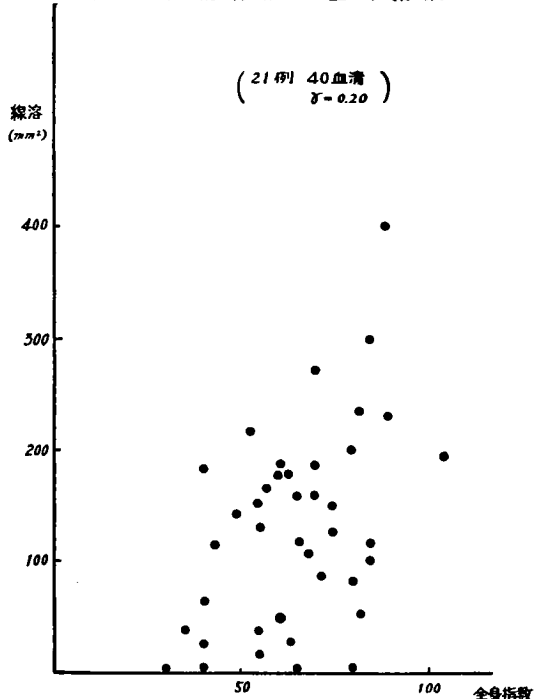


図7. 血清線溶と全身指数



察された結果と同じである。

さらに、プラスミン拮抗物質を除去したオイグロブリン分屑においても線溶はみられず、これにSK

図 8. H. M. 52才, 女, Stage III, Class II

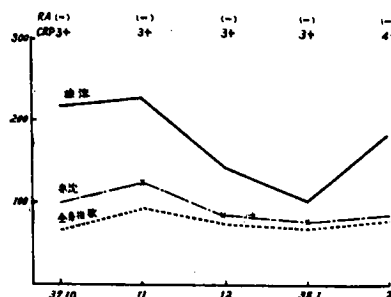


図 9. Y. T. 30才, 女, Stage III, Class II

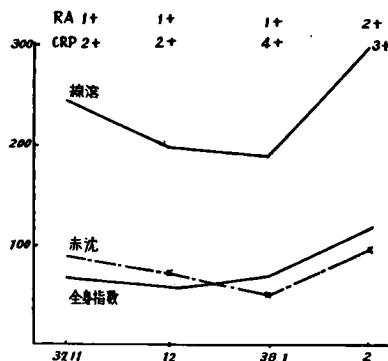
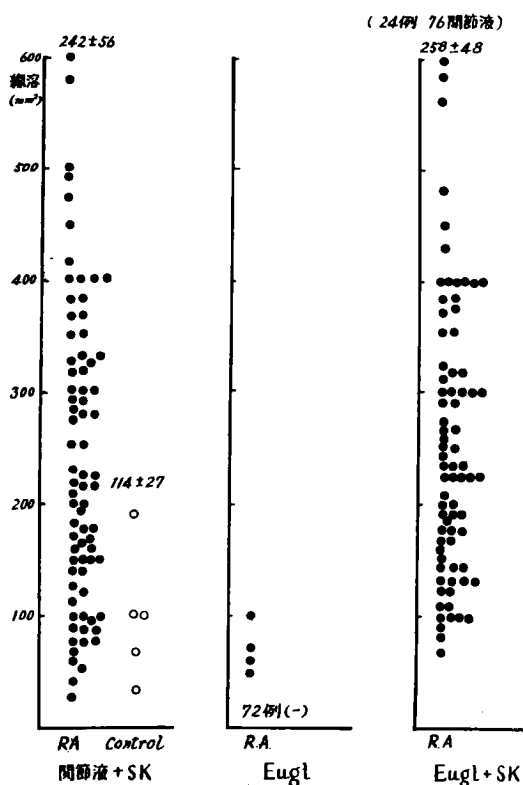


図 10. 関節液線溶



を加えると、明らかな線溶の現われてくることから、血清中と同じように、関節液中においても活性プラスミンは、ほとんど認められないが、プラスミノゲンまたはアクチベーターの増加が推定される。

第1項 関節液 RA 試験との相関

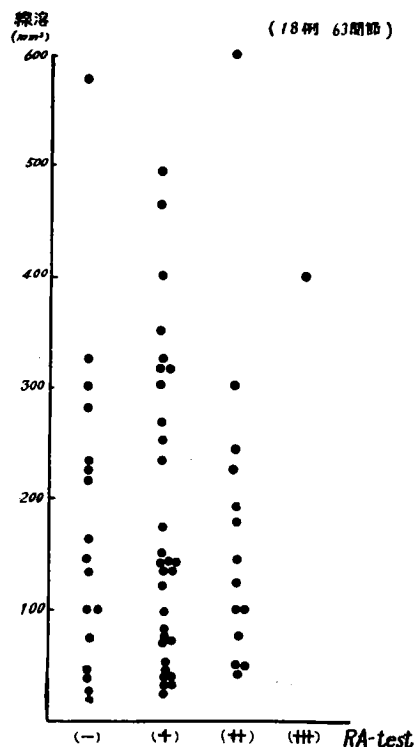
関節液中に存在するリウマチ因子と、関節液線溶との関係を明らかにするため、Hyland 社製の RA 試薬を用いて検査した関節液の RA 試験(30)(31)と関節液線溶との比較を行なった。RA 試験は血清について行なつたと同じ方法であるが、さらに関節液のヒアルロニダーゼ処理をしたものについて行なつた(44)。すなわち、関節液 2 cc にヒアルロニダーゼ(ハロダーゼ、武田薬品、1 cc にヒアルロニダーゼ 500単位含有) 0.5cc を加えてよく混和したものを遠沈(毎分 2500 rpm. 5 分間)して得た関節液の上清を検体として使用し、その他の操作は血清の場合と同じである。

18例、延63関節液について図11の如き結果が得られた。すなわち、関節液の線溶はリウマチ因子と相関関係を認めない。

第2項 関節液 CRP 反応との相関

RA 試験と同じようにヒアルロニダーゼ処理し、

図 11. 関節液線溶と RA 試験



遠沈した関節液について、血清の場合と同じく、Difco社製のC蛋白反応用抗血清を用いて、Anderson-MacCarty 法³⁾により検査した。

18例、延53関節より得られた結果は図12に示される。これをそのまま統計処理して得られる標本相関係数は0.33となり、信頼度は90%にも満たず、両者間には相関関係は認められないが、CRP 反応陰性群6例と、陽性群の47例の平均値を求めて比較すると、前者では線溶は $77 \pm 24 \text{ mm}^2$ であるのに対して、後者では $193 \pm 114 \text{ mm}^2$ となり、1%の危険率で明らかに有意であり、関節液 CRP 反応陽性群の線溶は、陰性群のそれよりも高い価を示す。

第3項 赤沈との相関

リウマチ炎症の活動性を表わす1つの指標として赤沈をとりあげ、関節液線溶との関係を検討した。Westergren 法³⁷⁾により測定した赤沈1時間値と、同時に測定し得た21例51関節液の線溶についてみると、図13の如くである。この標本相関係数は0.28となり、血清の場合と同じく、信頼度は90%にも達せず、両者間に相関関係は認められない。

第4項 関節液蛋白量との相関

血清の場合と同じように日立蛋白計³⁷⁾を用いて測定した関節液の蛋白量と、関節液線溶との検討を行

図 13. 関節液線溶と赤沈

(21例 51関節 $r=0.28$)

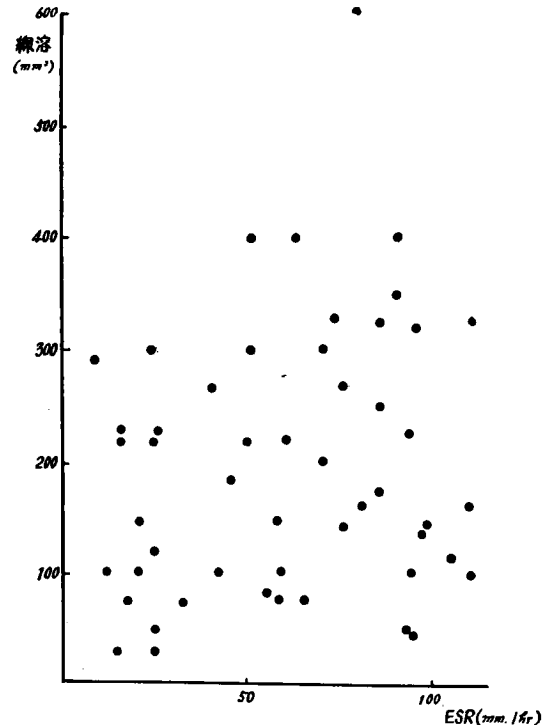


図 14. 関節液線溶と関節液蛋白

(17例 32関節)

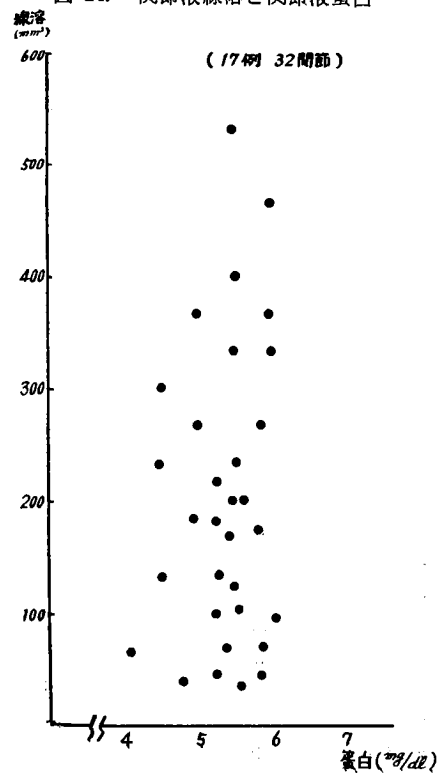
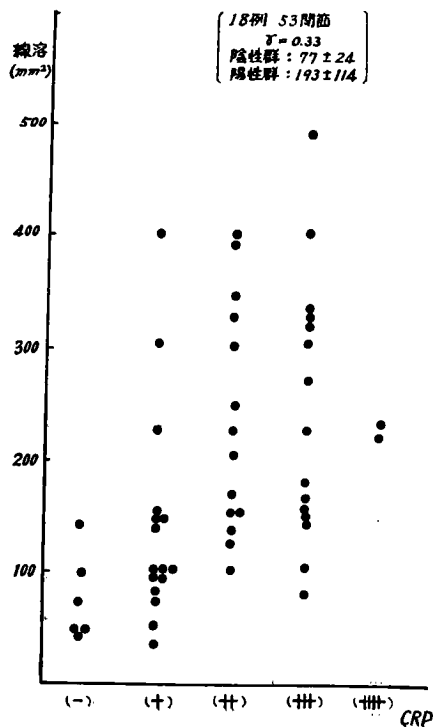


図 12. 関節液線溶と CRP 反応



なつた。

17例, 32関節液より得られた結果は図14の如くで, ここでも血清の場合と同じく相関関係は認められない。

第5項 関節液貯液量との相関

21例, 延60関節液より得られた関節液線溶と, 貯液量との関係は図15に示される。これより標本相関係数を求めると0.74となり, その信頼度は95%に達し, 両者の間には, 相関関係を認め, 線溶の亢進しているときには, 滑膜の透過性の高かまっていることを示している。

第6項 オスミウム酸注入により得られた膝関節液線溶について

関節液性状と関節液線溶との動的関係を明らかにするため, 化学的滑膜切除術の目的でリウマチ膝関節にオスミウム酸を注入⁶⁾したときに得られる関節液について検討した。

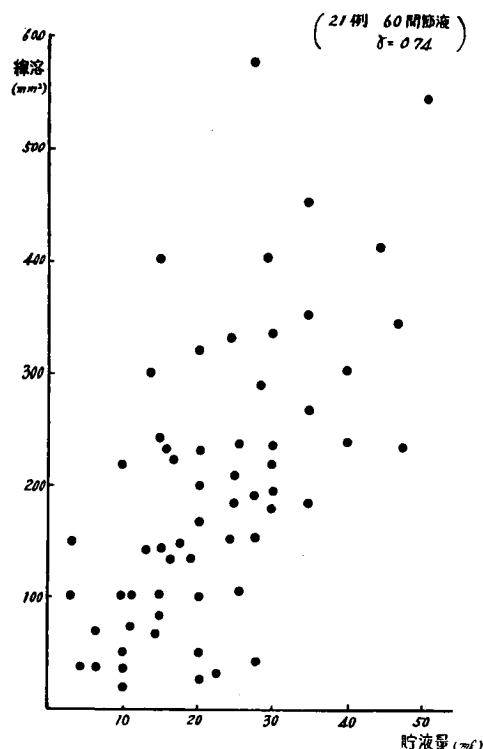
1 対象および方法

対象は, オスミウム酸が有効と思われる⁴²⁾主症状が膝関節にあり, 関節包の浮腫状肥厚を感じさせ, その関節液に多量の頽廃物を認めた5例である。

方法は, 関節液を穿刺, 排除して, 0.5~1.0%オスミウム酸 10cc, 2%キシロカインを3ないし5ccを注入し, 注入前, 注入後1, 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96時間後に再び穿刺, 採取した関節液の性状と関節液線溶との比較検討を行なつた。

関節液 RA 試験は, ヒアルロニダーゼ処理⁴⁴⁾し, Hyland 社製の RA 試薬により, CRP 反応もヒアルロニダーゼ処理後, 血清と同じく Anderson-MacCarthy 法³⁾により, 関節液蛋白量は日立蛋白計³⁷⁾を用

図 15. 関節液線溶と貯液量



い, 関節液の細胞数は血球計算盤を用いて, 血液に準じて測定³⁷⁾した。これらの測定は, 正確を期するため, 関節液採取後直ちに行なつた。

2 測定成績

表2は, 52才, 男子, Stage IV Class III の Classical なリウマチで, 膝関節組織像は, fibrinoid-Coating 型^{12) 40) 47)}を示した症例であるが, 他の4例におい

表 2 オスミウム酸注入により得られた関節液性状とその線溶

S. Y. 52才, 男子 Stage IV, class III. 組織像 Fibrinoid-Coating 型

項目 時間	炎症症状	貯液量 (ml)	蛋白量 (g/dl)	RA 試験	CRP 反応	細胞数 (mm ³)	線溶(関節液+SK)	線溶(Eug-lob+SK)
注 入 前	+	5	6.0	++	+	30,000	120	130
注入後1時間	+	15	4.4	+	-	5,250	225	255
" 2時間	++	18	5.1	++	-	7,750	256	224
" 4 "	+++	20	6.0	++	+	18,250	300	320
" 6 "	+++	25	5.6	++	++	24,900	375	600
" 12 "	+++	20	5.2	++	++	28,000	225	210
" 24 "	++	25	5.4	++	+++	65,000	81	100
" 48 "	+	10	5.8	++	+++	80,000	49	80
" 72 "	+	4	5.0	++	+++	52,000	49	49
" 96 "	+	2	5.6	++	++	38,000	42	49

でも、全く同じような経過をたどった。

注入後、急激に増大する貯溜液は、24時間ないし48時間より減少しはじめ、72時間ないし96時間で採取不能となる。蛋白量は、注入後1時間目は、やや減少するが、ほとんど経時的変化を示さず、またRA試験も変化しない。これに反して、線溶、CRP反応、細胞数および貯溜液は、膝関節炎症症状、すなわち、発赤、発熱、腫張、疼痛の最も顕著になる注入後4時間目より上昇をはじめ、炎症症状の消褪しはじめる48時間ないし72時間目より下降してくる。しかし、それぞれの消褪の時期は、5例全例において、炎症症状の軽快を示しはじめる注入後12時間において、まず、線溶の低下をきたし、ついで24時間ないし48時間目より貯溜液の減少がはじまり、72時間および96時間目より、CRP反応、関節液細胞数の低下が見られた。すなわち、線溶は炎症症状とよく平衡し、貯溜液、関節液CRP反応、細胞数に先行して現われてくる。

第3章 血清および関節液線溶と組織像

第1項 検索対象および方法

研究の対象となつたものは、リウマチ患者のうち、膝関節の生検をなしたものの18例である(表3)。男2名、女16名、年齢は30才から69才、病年は4年から30年にまでおよんでいる。

膝関節の滑膜組織採取は、パンチまたは関節鏡により、あるいは滑膜切除時に行なつた。対比させた血清および関節液の線溶は、なるべく同時に採取した材料について測定するのを原則としたが、そうでない場合は、最も近い時期の材料についての線溶と対比させた。

第2項 滑膜の病理組織学的分類

一般に、リウマチの病理組織像は、フィブリン滲出、フィブリノイド膨化、変性や好中球、リンパ球、プラズマ球の浸潤、血管結合組織の増殖、基質の線維化などが主たる組織病変であるが、児玉¹²⁾⁴⁰⁾⁴⁷⁾はこれら病型を次の8型に分類している。

1) Synovitis simplex type (S) 滑膜の単純炎型で、表層細胞の増殖が主である。

2) Arteritis type (A) 小動脈炎型で小動脈の血管壁とその周囲の結合組織の炎症を含んでおり、リンパ球様の円形細胞浸潤がある。

3) Fibrinoid type (K) 滑膜下組織のフィブリノイド膨化、変性を示すもの。

4) Coating type (C) フィブリン様苔型で、滑膜の表層にフィブリン様物質が苔状に附着しているもの。

5) Follicular type (N) 滑膜の基質の結合組織中に濾胞状に小円形細胞が集積して見られるもの。

表 3 血清および関節液線溶と組織像

症例	氏名	年齢	性	病年	Stage	class	組織像	関節液 (SK)		血清 (SK)	
								関節液	Euglob	血清	Euglob
1	M. Y.	49	♀	14	III	II	f	144	420	169	149
2	K. K.	52	♀	14	III	III	fn	36	64	100	100
3	Y. T.	30	♀	10	III	II	fsk	100	81	225	256
4	Y. M.	52	♀	6	II	II	fc'	100	121	121	100
5	H. M.	52	♀	14	III	II	fc'	81	121	100	99
6	K. G.	63	♀	30	III	III	Fns	460	289	240	300
7	Y. A.	51	♀	20	III	II	Cf	420	320	300	330
8	M. M.	48	♀	4	II	II	fc'	200	180	100	130
9	K. Y.	31	♀	7	III	II	Cfk	380	320	225	400
10	I. M.	30	♀	8	III	II	fs	81	121	100	100
11	S. H.	34	♀	10	II	II	fsnk	64	100	100	81
12	S. N.	66	♀	15	III	II	fk'sc'	81	100	64	81
13	M. K.	52	♂	8	II	II	Fc's	121	100	225	300
14	Y. K.	69	♂	10	III	II	C	400	420	324	400
15	T. S.	50	♀	15	III	III	fn'	49	100	81	121
16	M. S.	40	♀	6	III	II	fn'	49	25	64	100
17	H. M.	58	♀	14	III	II	fc'	100	100	81	100
18	T. S.	57	♀	10	III	III	fk'	164	200	121	169

6) Infiltration type (I) 濾胞を形成しないで、び慢性にあるいは周管性に細胞浸潤したもの。

7) Purulent type (P) 一般の化膿性炎症にみられ、ほとんど好中球のみ、純粹のリウマチには見られない。

8) Fibrosis type (F) 結合組織が増殖したもの。

これら各型は、各自が単独に存在するのではなくて、互に重なりあつており、またそれらの間に強弱と、新鮮、陳旧の区別が存在する。したがつて、これら個々の病変について、それらが高度の場合は大文字、軽度の場合は小文字とし、また、その病変が陳旧性の場合には'をつけて区別した。

第3項 測定成績

1 関節液線溶と組織像

関節液そのままに SK を加えた場合の線溶も、オイグロブリン分層に SK を加えた場合の線溶も、大体において平衡するが、関節液そのままで線溶を示した症例は認められなかった (図16. 表3)。

Simplex type (S) は、線溶が低く、Fibrioid type (K), Coating type (C), Follicular type (N), Fibrosis type (F) は、線溶の低いものから高いものまであり、まちまちであるが、とくにそのうちで、Coating type (C) の高度の場合は、著明な線溶の亢進 ($400 \pm 20 \text{ mm}^2$) が見られるが軽度の場合は、それ程、強い線溶の亢進 ($114 \pm 40 \text{ mm}^2$) は見られず、1%の危険率で明らかに有意である。すなわち、滑膜の表層が高度にフィブリン析出し、苔状に附着したものでは、関節液の活性プラスミンは認められないけれども、プラスミノゲンまたはアクチペーターの著明な増量が認められる。

2 血清線溶と組織像

関節液線溶と同じように、血清そのままに SK を加えた場合の線溶も、オイグロブリン分層に SK を加えた場合の線溶も、ほぼ平衡するが、血清そのままで線溶を現わした症例は認められなかった。(図17. 表3)。関節液で低い線溶を示した Simplex type (S) は、血清では、必ずしも低い値をとらず、低いものから高いものまで、まちまちである。その他の type においても、同じ

図 16. 関節液線溶と組織像

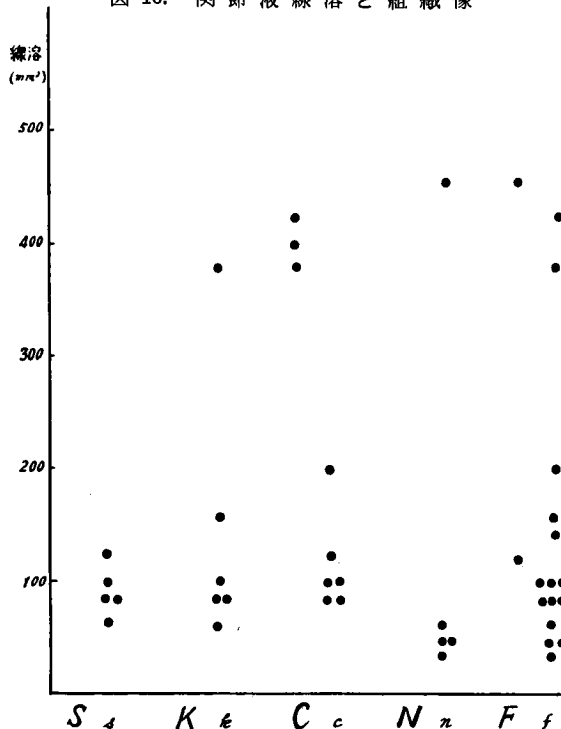
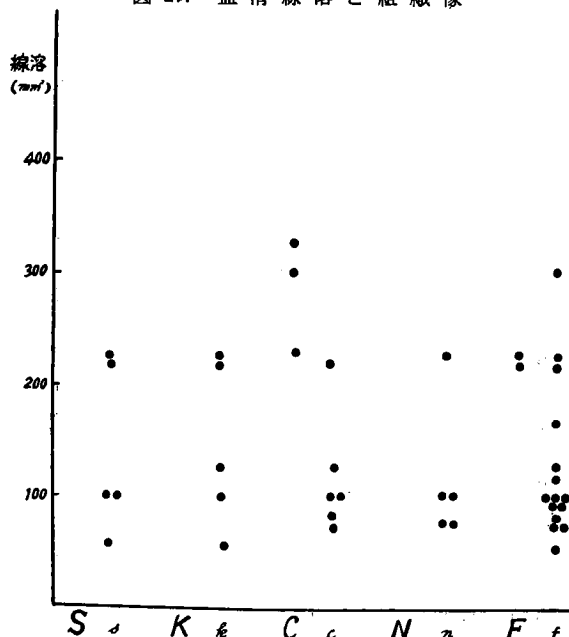


図 17. 血清線溶と組織像



ような関係を示し、組織像と血清線溶との相関関係は認められなかった。

第4章 総括ならびに考按

炎症は催炎性刺激の直接の結果ではなくて、刺激によつて遊離される一定の物質によつておきる反応であるとの見方が広まつてきた。Rosenmann²⁸⁾は、大葉性肺炎の組織には、蛋白分解酵素が存在するが、結核性漿膜炎の浸出液中には、逆に蛋白分解酵素の阻害物質が存在していることを報告した。Lewis¹⁵⁾は、人間の皮膚の物理化学的刺激に対して示す反応を詳細に記述し、これがヒスタミンと類似の化学物質 H-Substance の遊離に基くものとし、Menkin¹⁷⁾は、滲出液より毛細血管透過性を亢進させ、好中球の遊離を促進させる物質を抽出して Leucotaxin とした。

さらに、Duthie and Chain⁷⁾、Spector²⁹⁾らが、組織および炎症滲出液よりとり出している起炎物質の大部分が、蛋白質崩壊にもとづく Polypeptide 性の物質であること、および炎症の進展と蛋白分解能あるいは抗蛋白分解能との密接な関連性が強調され¹¹⁾、蛋白分解酵素による分解産物がアセチルコリン様の作用を持ち⁴⁾、また、肝、肺を蛋白分解酵素で灌流するときはヒスタミンが遊離してくる³⁰⁾等、従来、炎症発現に関与する物質として強調されてきた物質が蛋白分解によつて生成されることが明らかになるにつれて、炎症の場における蛋白分解酵素の役割が重要視されてきた。

Todd³³⁾ はリウマチ熱において、プラスミンとアンチプラスミンの関係を調べ、リウマチ熱の活動性の強いときには、プラスミンよりもアンチプラスミンの高くなつていることを指摘し、北村³⁷⁾は家兎にクロトン油皮膚炎を起こさせ、皮膚炎症状の強弱と線溶の平衡することを認め、Mutschler²²⁾ は正常時にくらべて、化学炎症、実験腫瘍をもつ白鼠では、I¹³¹ フィブリノーゲンの半減期が促進し、これに EACA を投与すると、I¹³¹ フィブリノーゲンの半減期は、ほぼ正常に復することを指摘し、炎症または腫瘍に際してプラスミンが活性化していることを報告している。

Harrold⁹⁾ は、家兔膝関節に血漿を注入して、時間的に関節内のフィブリノーゲンを定量した結果、プラスミノーゲン活性化のためにフィブリノーゲンが分解されるのだらうと推測しており、Lack¹³⁾ はアレルギー性関節炎で滑膜にプラスミノーゲンの増量することを認めている。

また、リウマチにおいても、志田原⁴³⁾は、リウマ

チ滑膜にヒスタミンの著明に増量することを報告し、中原ら⁴⁵⁾は、血漿と関節液のホールプラスミン値を測定し、正常値の範囲内にあつても比較的高い値を示すものが大部分であり、一部は亢進している症例のあることを指摘し、EACA 膝関節内注入療法により、臨床症状の改善と共に抗プラスミン活性の上昇することを認めている。著者の測定したリウマチ血清および関節液のプラスミン活性も、それぞれ、 $139 \pm 94 \text{ mm}^2$ および $241 \pm 56 \text{ mm}^2$ であつた。これに対して、正常群では $86 \pm 49 \text{ mm}^2$ および $114 \pm 27 \text{ mm}^2$ を示し、明らかにリウマチ血清および関節液において線溶の亢進がみられた。

さらに、血清および関節液中に存在するリウマチ因子との関係を検討するため、臨床的 RA 試験との相関につき検討を加えたが、相関関係は見出せず、炎症性疾患の際に現われる C 反応蛋白体とは直接の相関関係は認められなかつたけれども、CRP 反応陽性群と陰性群との間では、明らかに陽性群において血清および関節液ともに線溶の上昇が認められた。このことは、C 反応蛋白体が、炎症による組織崩壊の産物であることから、容易に理解される。

リウマチ活動性の指標として、Lunsbury 児玉変法の全身指数¹⁴⁾⁴¹⁾との関係をみると、明らかな相関関係は認められないけれども、著明に線溶を現わす群は、現わさない群よりも、より高い値を示し、さらに、個々の症例について長期観察してみると、線溶と全身指数はよく一致した。中原ら⁴⁵⁾も、数例の患者について、活動期と鎮静期を通じて、ホールプラスミン値の変動を追跡し、血漿と関節液がともに活動期には亢進し、鎮静期には低下していることを指摘している。

膝関節貯液量と関節液線溶との間には明らかな相関関係があり、線溶の高い時には滑膜の透過性の高まつていることを示した。このことから、Bergroff⁵⁾が、フィブリン析出の多い膝関節に、フィブリン溶解の目的でバリダーゼ注入を行なつたところ、関節貯溜液が著明になつたことも、また、リウマチに EACA 注入により関節液貯溜が減少したことも⁴⁶⁾、容易に理解される。

化学的滑膜切除術の目的で、リウマチ膝関節にオスミウム酸を注入したときに得られる関節液の性状と、関節液線溶との関係は、線溶の消長が炎症と密接な関係にあることをよく表わしている。すなわち、線溶は、局所の炎症症状とよく比例し、貯液量、関節液 CRP 反応、細胞数より少し先行して上昇して

くる。

児玉¹²⁾⁴⁰⁾⁴⁷⁾は、リウマチの組織像を8型に分類している。この組織像と血清および関節液線溶との関係を検討し、高度の Coating type に、著明な線溶の亢進を認めた。このことは、大根田³⁸⁾が、両腎動脈を狭窄した高血圧白鼠において、動脈壁の I^{131} フィブリノーゲンの回転が著しく早くなることを報告し、この促進は、EACA で抑制されることから、動脈壁のプラスミン活性化が、フィブリノイド変性の形成に原因的に作用すると述べていることから考えても、リウマチ滑膜におけるフィブリン渗出、フィブリノイド膨化、変性に、プラスミン系が主要な役割をはたすものと考えられる。

Macfarlane¹⁶⁾ 以来のプラスミン—アンチプラスミンの動的平衡説から考えて、リウマチにおいても、関節局所の炎症が線溶をたかめ、その結果生ずる蛋白分解産物が、さらに炎症を増強し、その増強された炎症が、さらに線溶をたかめる悪循環をくり返しているものと思われる。この炎症の場におけるアンチプラスミンの増量は、生体の防禦反応と考えられるが、炎症の進展につれ、プラスミン—アンチプラスミンの動的平衡状態の破綻をきたすものと推察さ

れる。

第5章 結 論

- 1) リウマチ血清および関節液線溶は、正常例のいれよりも高い。
- 2) リウマチ血清および関節液の CRP 反応陽性群の線溶は、陰性群のそれよりも高い。
- 3) リウマチ活動性の旺盛な時期は、血清線溶も高く、鎮静期には低い。個々の症例につき長期観察すると、血清線溶とリウマチ活動性とはよく一致する。
- 4) 関節液線溶と貯液量との間に相関関係を認めた。
- 5) 膝関節オスミウム酸注入により得られた関節液の線溶は、炎症症状とよく平衡し、貯液量、関節液 CPR 反応、細胞数とも、ほぼ平衡した。
- 6) 病理組織学的に滑膜にフィブリン析出の多い Coating type では、関節液線溶は高い。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜わった恩師児玉俊夫教授に衷心より感謝の意を表します。

参 考 文 献

- 1) Astrup, T. & Mullertz, S. : Arch. Biochem., 40, 346, 1952.
- 2) Astrup, T. : Lancet, 2, 565, 1956.
- 3) Anderson, H. C. & MacCarty, M. : Am. J. Med., 8, 455, 1950.
- 4) Beraldo, W. T. : Am. J. Physiol., 163, 283, 1950.
- 5) Bergröf, F. E. : Acta Rheum. Scand. 10, 92, 1964.
- 6) Dastre, A. : Arch. Physiol. norm et path., 6, 464, 1894.
- 7) Duthie, E. S. & Chain, E. : Brit. J. Exp. Path., 20, 417, 1939.
- 8) Fearnley, C. R. : Nature, 172, 544, 1953.
- 9) Harrold, A. J. : Nature, 186, 1057, 1960.
- 10) Hektoen, L. & Cole, A. G. : J. Infect. Disease, 40, 647, 1927.
- 11) Kay, J. H. et al : Surgery, 21, 155, 1947.
- 12) Kodama, T. : Acta Rheum. Scand., 6, 48, 1960.
- 13) Lack, C. H. : Brit. Med. Bull., 20, 217, 1964.
- 14) Lunsbury, J. : Arthritis edited by Hollander, Lea & Febiger, Philadelphia, 1960.
- 15) Lewis, T. : The Blood Vessels of the Human Skin and their Responses. Shaw & Sons, London, 1927.
- 16) Macfarlane, R. G. et al : Lancet, 2, 562, 1946.
- 17) Menkin, V. : Dynamics of Inflammation. Macmillan, New York, 1940.
- 18) Mirsky, I. A. et al : J. Clin. Invest., 38, 14, 1959.
- 19) Mole, B. : J. Path. Bact., 60, 413, 1948.
- 20) Müller, W. : Ztschr. Rheum., 18, 378, 1959.
- 21) Müllertz, S. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 82, 291, 1953.
- 22) Mutschler, L. E. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 115, 1019, 1964.
- 23) Nolf, P. : Arch. Internat. Physiol., 6, 306, 1908.

- 24) Okamoto, S. et al ; Refer to British Patent, No. 770, 693, 1957.
- 25) Permin, P. M. : Thesis, Copenhagen, 1949.
- 26) Ratnoff, O.D. : Am. J. Med., 13, 111, 1952.
- 27) Rocha, E. et al : Arch. Surg., 52, 713, 1946.
- 28) Rosenmann, M. : Biochem. Zt., 112, 98, 1920.
- 29) Spector, W.G. : J. Path. Bact., 63, 93, 1951.
- 30) Singer, T. M. and Plotz, C. M. : Am. J. Med., 21, 808, 1956.
- 31) Singer, T. M. and Plotz, C. M. : Am. J. Med., 21, 888, 1956.
- 32) Tagnon, H. J. et al : Am. J. Med Sci., 211, 88, 1946.
- 33) Todd, E. W. : J. Exp. Med., 89, 309, 1949.
- 34) Ungar, G. : J. Exp. Med., 90, 39, 1949.
- 35) Ungar, G. : J. Exp. Med., 101, 1, 1955.
- 36) 大根田元寿 : 日本臨床, 17, 711, 1959.
- 37) 金井泉 : 臨床検査法提要, 金原出版, 昭40.
- 38) 北村精一 : 臨床皮膚泌尿器科, 9, 3, 1954.
- 39) 熊谷朗 : 日本臨床, 21, 149, 1963.
- 40) 児玉俊夫ほか : 整形外科, 11, 1, 1960.
- 41) 児玉俊夫ほか : 治療, 47, 411, 昭40.
- 42) 児玉俊夫ほか : 臨床と研究, 42, 1407, 昭40.
- 43) 志田原広太郎 : リウマチ, 1, 234, 昭34.
- 44) 末長敦 : 岡山医学会雑誌, 76, 725, 昭39.
- 45) 中原正雄ほか : 整形外科, 15, 726, 1964.
- 46) 畑村又好ほか共訳 : スネデカー, 統計的方法, 岩波書店, 1962.
- 47) 吉久正昭 : 中部整災誌, 4, 1, 1961.

A Study on Fibrinolysis in Rheumatoid Arthritis

Hidehiko Hiramatsu

Department of Orthopedic Surgery Okayama University Medical School
Okayama, Japan
(Director : Prof. Toshio Kodama)

ABSTRACT

For the purpose to clarify the role played by plasmin, a proteolytic enzyme, in rheumatoid arthritis, the fibrinolytic activities of the sera and synovial fluids from rheumatoid arthritic patients were studied. The results are briefly presented as follows :

1. In rheumatoid arthritis it was found that the fibrinolytic activity was higher in the serum and synovial membrane than that in normal individuals.
 2. The fibrinolytic activities in the group of patients showing the serum and synovial fluid positive to CRP reaction were more marked than those in the negative group.
 3. In the active stage of rheumatic activity the serum fibrinolysis was also more marked than that at the rest stage. In the observations carried out for a long period of time on individual cases the extent of the serum fibrinolysis coincided well with the rheumatic activity.
 4. There was a correlation between the fibrinolysis of synovial fluid and the quantity of fluid accumulated.
 5. The fibrinolytic activities of the synovial fluid obtained from the knee joint previously injected with osmic acid paralleled well with the inflammatory symptoms, and also paralleled with the amounts of fluid accumulated as well as with the synovial response to CRP reaction and the cell counts.
 6. In those of coating type where fibrin exudate on the synovial membrane was copious histopathologically, they also showed high fibrinolytic activity of synovial fluid.
-