気道炎症における血液および局所線溶の実験的研究

*山中 善明

An Experimental Study of Systemic and Local Fibrinolysis in Respiratory Tract Inflammation in Specific Pathogen Free Rabbits

Yoshiaki Yamanaka, M.D.

Department of Otolaryngology, Nihon University School of Medicine, Tokyo

An experimental animal model with inflammation of the respiratory tract was prepared using specific-pathogen-free (SPF) rabbits and exposing them to both O_3 and bacteria (*Bordetella bronchiseptica*).

In this experiment, the relation between the progress of inflammation and the changes in fibrinolytic activities in the local tissues and in the blood was studied.

The results obtained were as follows:

1. Microscopic observations of the respiratory tract showed that the strongest inflammatory change occurred 7 days after the exposure of the animals to the O_3 and bacteria for 3 days. Recovery was observed after 28 days.
2. The plasma fibrinogen level clearly increased along with the histological changes in the trachea and nasal septum, reached the maximum level on the 7th day and decreased to the normal level thereafter. The local fibrinolytic activity also changed along with the fibrinogen level.
3. The fibrinolytic activity in the euglobulin fractions was observed to reach its maximum on the 14th day.
4. The injection of t-AMCHA showed an inhibitory effect against both local and blood fibrinolysis, while the occurrence of respiratory inflammation and an increase in fibrinogen were not affected for the first 7 days. The administration of t-AMCHA was considered to promote healing of the experimental inflammation. The fibrinolysis in this model is considered to be one of the exacerbating factors for respiratory inflammation.

緒 言

炎症における線溶系の関与が最近とくに重要視されるようになった。すなわち、炎症症状の発現、進行および修復とその全過程に線溶系が関与し、それに伴って、あるいは同時に凝固系やキニン系との反応が炎症の場におこり、それによって炎症の増悪^{1)~4)}あるいは、治癒の助長などがなされると考えられている⁵⁾。耳鼻科領域では、気道炎症疾患は、日常診療において常

に遭遇する疾患であり、その症例数も多い。この気道炎症における線溶系の変動については、臨床的研究としての田中⁶⁾、小杉⁷⁾らを始め、いくつかの報告がみられるものの、動物を用いた基礎研究は少なく、気道感染により実験的に炎症モデルを作製し、その発生と経過に伴う線溶系の変動を追究したという報告はまだない。

著者らは、動物として、specific pathogen free ニューゼaland 兎 (SPF 家兎) を用い、これに人工的大気汚染として使用されるオゾン (O_3) の曝露と *Bordetella bronchiseptica* の感染の両者による汚染 (以下、複合汚染と呼称す

*日本大学医学部耳鼻咽喉科学教室
(主任 斎藤英雄教授)

る)によって、実験的に気道炎症を作製することができた。この炎症形態が血中線溶や局所線溶といかなる関係を持つかを明らかにするとともに、t-AMCHAによる線溶抑制がどのような効果を与えるかについて検討し、いくつかの興味ある知見を得たので報告する。

実験方法

〔使用動物〕

実験動物として、雄 SPF ニュージーランドホホワイト種の家兎（以下、SPF 家兎と呼称する）、月齢3カ月、体重1kg~1.2kgのものを使用した。

〔実験的気道炎症の作製〕

SPF 家兎に O₃ 曝露と、病原性を持つグラム陰性桿菌 *Bordetella bronchiseptica*⁸⁾ を感染させ、気道炎症を作製した。

O₃ の曝露は、O₃ 濃度を 1 ppm としたバッチャー内で3日間行ない、曝露終了後に肉汁エキスパイヨンにて培養した *Bordetella bronchiseptica* (12×10⁸ 個/ml) を含む溶液を兎用に特別に作製した鼻用ノズルにて噴霧し、兎の鼻孔より吸入させた。

この O₃ 曝露に細菌感染を附加した SPF 家兎の汚染法を複合汚染と称す。

〔血中線溶および局所線溶の測定〕

血中線溶は、後述の euglobulin clot lysis time, 標準フィブリン平板法, fibrinogen 量および FDP 量の4項目について、5羽の SPF 家兎を対象として、実験的炎症作製の経過を追って測定した。すなわち、実験前 (O₃ 曝露直前)、O₃ 曝露後および細菌感染後の1~4週の各時点にて測定した。

炎症と局所線溶の変化については、別に4羽の群を儲け同様の複合汚染処理を行なって、後述のごとく Todd 法により、気管および鼻中隔粘膜組織の線溶活性を測定した。

測定は、複合汚染処理後、1週、2週および4週に屠殺解剖し、上記の組織を採取して行なった。なお4週における測定は、先の血中線溶測定に供した5羽の家兎について行なったものである。また、対照として、未処置の兎2羽を同様に屠殺解剖し、その局所線溶活性を測定した。

[trans-Aminomethylcyclohexane carboxylic acid (t-AMCHA) の投与]

複合汚染家兎への t-AMCHA の投与は、複合汚染直前より4週後に至る連日行なった。投与方法は、兎の大腿部に筋肉内注射にて、50 mg/kg, 100 mg/kg の相異なる dose で投与を行ない、1群3羽、計2群を儲け、上述のごとく、血液および組織を採取し、これらの線溶活性の変動について、t-AMCHA 非投与群との比較検討を行なった。

〔測定項目〕

(1) Euglobulin clot lysis time (ELT) の測定
兎血漿の euglobulin 分画は、湯川ら⁹⁾ の pH 6.3 を用いる条件によって分離し、ELT 測定に供した。レコーダー (Carmann Co., London) の操作などは、雨宮ら¹⁰⁾ の方法によった。

(2) 標準フィブリン平板法による euglobulin 分画の線溶活性の測定

フィブリン平板は、Astrup ら¹¹⁾ の方法に準じて、Miles Lab. (Clottable protein 65%) の fibrinogen を使用して作製した。この上に euglobulin 分画 30 μ l をスポットし、37°C に18時間インキュベート後に生じた溶解窓の長短径を測定し、その積をもって活性値とした。

(3) Fibrinogen 量の測定

Fibrinogen 量は、チロジン法の松岡¹²⁾ 変法にて、測定した。

(4) FDP 量の測定

FDP 量は、Staphylococcul clumping test (以下、SCT 法と呼称する) によって測定した。測定手順は、Hawiger ら¹³⁾ の方法により、clumping factor (Sigma Co.) のサスペンション 10 μ l と兎血清 10 μ l をガラス板上で混合し、凝集の程度を測定して、FDP 量を求めた。

(5) Todd 法による局所線溶の検出

採取した気管および鼻中隔粘膜の凍結組織をまず作製した。次にこの凍結組織をクリオスタット (II型, Ames Co., Indiana, U.S.A.) にて、4~6 μ 厚に薄切りし、その組織片をスライドガラス上に載せ、fibrinogen (Bovine fibrinogen, clottability 45%, Armour Co.) とトロンビン (持田製薬, 東京) との混合液をこの組織片上に滴下拡散させ、140 μ の厚さのフィブリン膜を形成させた。

このようにした組織を 37°C で 8~72 時間、インキュベート後、Hematoxylin にて染色し、顕微鏡にて観察した。

なお、これらの手順は、今井ら¹⁴⁾の家兎組織に対する Todd¹⁵⁾ 法の適用条件に従って行なった。

(6) HE 染色組織標本による組織観察

局所線溶の活性を測定するための気管、鼻中隔粘膜の組織の 1 部は同時に、パラフィン包埋し、HE 染色にてその組織観察を行なった。

結 果

まず、SPF 家兎の複合汚染による炎症像の変化を組織学的に検索し、次いで炎症の経過と血液および組織の線溶動態の変化を追究したので、その結果を述べ、さらに合成線溶阻害剤である t-AMCHA の投与が、かかる炎症病態や線溶動態に与える影響について検討した結果を述べる。

1) 複合汚染と組織病理形態

SPF 家兎に O₃ および細菌を曝露、あるいは感染させることによって作製した炎症モデルの組織像を光顕レベルで観察した。炎症所見は、複合汚染処理後 1 週に最も強く認められ、以後漸次回復の傾向を示した。

図 1 は、その複合汚染 1 週目の気管組織像で、正常組織像と比較して粘膜上皮の多層化と間質の主に血管周囲壁にリンパ球、形質細胞を主体とした細胞浸潤を認める強い炎症像を示している。

図 2 は、同様に鼻中隔粘膜の炎症像を示すもので、粘膜上皮下にリンパ球、形質細胞を主と

図 2 SPF 家兎の複合汚染 1 週目の鼻中隔粘膜の炎症像。

図 1 SPF 家兎の複合汚染 1 週目の気管組織像。

図 3 SPF 家兎の複合汚染スケジュールと汚染に伴って見られた ELT 値の変化。縦軸は lysis time の逆数を 1000 倍した数値として目盛った。従って曲線の上昇は lysis time の短縮を示す。

した細胞浸潤を認める。

2) 実験的炎症の経過と血中線溶動態の変動

a) ELT 値の変化

図3は, SPF 家兎5例に対して行なった, 複合汚染前後の ELT 値の変化を示したものである。

SPF 家兎の汚染前 ELT 値は, 17~24時間, 平均21時間であった。この値は, 初期3日間の O_3 曝露により明らかに上昇(短縮)し, 12~16時間, 平均15時間の値を示した。

この3日目に細菌感染を行なって複合汚染としたが, この汚染後2週に ELT 値は, 例外なく最も短縮しピークを形成した。2週より3週にかけては, 急激に元値に復する傾向を示した。4週には再び, わずかではあるが, 短縮を示した。

b) 標準フィブリン平板法による兎 euglobulin 分画の線溶活性

図4 標準フィブリン平板法によって測定された家兎 euglobulin 分画の線溶活性の変動。

わずかな線溶活性をも検出する目的で, 先の ELT に使用した euglobulin 分画の1部 (30 μ g) を標準平板上に spot した。得られた結果は, 図4に示すごとく, ELT の変動と同様のパターンを示し, 汚染処置前には全例溶解活性を示さなかったのが, 1週後, 2週後と活性値が増大し, 2週をピーク (20~56mm², 平均40mm²) として急激に元値に復することが観察された。

c) 血中 FDP 値の変動

複合汚染処置の前後における家兎血清中

図5 SPF 家兎の複合汚染前後の血清 FDP 値の変化。

FDP の測定結果を図5に示した。SPF 家兎の処置前の FDP 値は, 0.5~2 μ g/ml, 平均 1.1 μ g/ml であった。この値は, O_3 曝露によって, 3日目の値 (1~8 μ g/ml, 平均 3.8 μ g/ml) のごとく増加し, さらに細菌感染によって, 著増した。この1週における値は, 平均 8~16 μ g/ml, 平均 12.8 μ g/ml と高く, 以後2週に下降, 3週にやや上昇, 4週には, 元値まで回復するという2峰性の曲線を与えた。

d) 血中 fibrinogen レベルの変動

同様に SPF 家兎の複合汚染による炎症症状の経過と, 血中 fibrinogen レベルの変動との関係を検索した。

図6に示すごとく, SPF 家兎の血中 fibrinogen レベルは, 238~304 mg/dl, 平均 265 mg/dl であり, この値は, 初期の O_3 曝露によって, やや増加し, 引き続き細菌感染によって急増し, 1週をピークとして (368~492 mg/dl, 平均 430 mg/dl) 漸次減少し, 元値に復するという単純な曲線を与えた。5例とも, 同様の増加あるいは, 減少傾向を示し, 個体間でのバラつきは少ない結果が得られた。

図 6 SPF 家兎の複合汚染と血中 fibrinogen レベルの変動。太線は 5 羽の成績の平均値を結んだものを示す。

3) 実験的炎症における局所線溶活性の変化
複合汚染による炎症像を光顕レベルで観察したと同一の部位, すなわち気管および鼻中隔粘膜について, Todd 法による線溶オートグラフを行ない, 炎症局所の線溶活性を検索した。SPF 家兎のこれらの粘膜は, 汚染前において

図 7 気管膜性部に認められた線溶活性部位。(下段左矢印 Todd 法)

は, 全く線溶活性を示さなかったが, 複合汚染処置後, 1 週には気管の膜性部に活性が認められた。

すなわち, 図 7 に示すごとく, 上段は SPF 家兎の正常気管で, 矢印の膜性部分を拡大したのが下段である。右が正常組織, 左が汚染後 1 週に線溶活性を示したものである。フィブリン薄膜の溶解の程度から判断して, 活性は, この 1 週に最も強く, 以後漸減して, 4 週には陰性となった。鼻中隔粘膜においても同様に処置後 1 週に最も強い活性が主として血管周囲に示された (図 8)。

図 8 SPF 家兎の複合汚染後 1 週の鼻中隔粘膜に認められた線溶活性。血管周囲に活性が示されている。

4) 炎症モデル作製過程での t-AMCHA 投与が炎症症状および線溶動態に与える影響
合成線溶阻害剤である t-AMCHA の投与が, 以上のような血中および局所線溶の亢進を伴う複合汚染家兎の炎症症状を改善するか否かを知らるために SPF 家兎に t-AMCHA 投与群を儲けて, 同様な測定項目について測定し, その効果について検討した。

a) t-AMCHA 投与群における組織像

前述のごとく, SPF 家兎の複合汚染処理後の組織の炎症像は, 1 週に最も強く認められ, 以後治癒傾向を示すものの, 2 週においても, なお炎症像が認められた。しかし, t-AMCHA 投与群では, 1 週における炎症像は認められるものの, 2 週においては, 気管および鼻中隔粘膜ともに炎症像は認められなかった。図 9 には, この 2 週における気管の組織像を示す。

b) t-AMCHA 投与群における血中線溶の変

図 9 t-AMCHA 投与 SPF 家兎の複合汚染後 2 週の気管組織像。炎症像は、ほとんど認められない。

動

①Euglobulin 分画の線溶活性：t-AMCHA 非投与群について、複合汚染後に示された線溶活性は、この t-AMCHA 50 mg, 100 mg/kg の投与群では完全に阻止され、実験的炎症作製の全経過を通じ、何らの活性値も認められなかった。

②FDP 値の変化：FDP についても、図10のごとく、汚染処置による上昇は認められず、むしろ初期のレベル（約 1 μ g）より低下し、1～4 週では、0.125 μ g/ml であった。

③血中 fibrinogen レベルの変化：図11に示したごとく、t-AMCHA 投与群における血中 fibrinogen レベルの変化は、非投与群のそれ（図 6 参照）と大差なく、複合汚染に伴って増加し、1 週をピークとして、以後漸減するとい

図 10 t-AMCHA 投与 SPF 家兎の複合汚染前後における血清 FDP 値の変化。

Fibrinogen

図 11 t-AMCHA 投与 SPF 家兎の複合汚染前後の血中 fibrinogen レベルの変動。

うパターンを示した。

なお、t-AMCHA の投与量 50 mg と 100 mg/kg の間に大きな差異は認められなかった。

c) t-AMCHA 投与群の局所線溶

t-AMCHA 投与群の家兎の気管および鼻中隔粘膜についての Todd 法による線溶活性検出は、全例陰性を示した。

考 察

一般的に炎症という現象は、物理的因子、化学的因子、微生物の侵襲などによる生体に有害

な因子によって惹起されるものであるが、日常われわれが臨床で取り扱う気道炎症では、その原因としては、微生物によるものが大部分を占める。動物に気道炎症を作製し、その線溶系の変動を報告した研究は、若干あるものの、その作製法としては、化学物質やアレルギー反応を利用したものであり⁷⁾¹⁶⁾、細菌を実験的に感染させたものは、みあたらない。

著者らは、SPF ヒマラヤ兎を用いた実験的炎症モデル作製について検討し、O₃の曝露と、

Bordetella bronchiseptica 感染の複合使用によって、典型的な気道炎症の作成に成功し、かつこの種の家兎上気道炎症が、上記の起炎物質の単独使用にくらべて、線溶動態の変動を追究する上に適当な炎症モデルとなることを明らかにし、すでに報告した¹⁷⁾。

そこで今回は、上述のごとき経験に基づき、SPF ニュージーランド兎を用いて、複合汚染処理を施し、実験的炎症の進展経過と、血中および局所の線溶動態の変動について、検討を加えたのである。

炎症と線溶系との関係については、すでに多くの報告により、炎症の発症、進展および修復などの各過程に線溶系が密接に関与していることが示されてきている¹³⁻⁵⁾。

Mutschler¹⁸⁾をはじめ、Eisen¹⁹⁾、Back²⁰⁾、真木²¹⁾らは、炎症が出血やアレルギーなどの病態とともに線溶系、凝固系、キニン系の3者が密接に関係して発症することを示唆している。

一方、Kwann^ら⁵⁾は、炎症局所に生じたfibrinの析出、肉芽形成が線溶活性により修復されることを述べ、炎症局所における組織修復の過程において、その線溶活性の果たす役割を重視している。また、岡本²²⁾らも局所のフィブリン形成の状態や線溶系の動態が炎症の病像の進展、修飾などと密接な関係を有することを示唆している。

上気道炎症における線溶系の研究は、鼻咽

腔、扁桃について、斎藤、佐々木ら²³⁾の研究をはじめ、副鼻腔における原田ら²⁴⁾、肺、気管支における北村²⁵⁾らのほか、多くの研究があるが、気道炎症における血中、局所線溶の変動を経時的かつ並行的にとらえた研究は、少ない。

扁桃炎での小杉⁷⁾、口内炎での江崎ら²⁶⁾および鼻咽腔炎における田中⁴⁾らの臨床的研究報告では、これら気道炎症に血中線溶の亢進を認めている。

ところで、著者の作製した SPF 家兎の炎症モデルにおいては、病理標本における炎症像の最も強い時期は、複合汚染処理を行なった1週後で、2週には、やや回復がみられ、4週には、全く消失し、処理前と同様の像となった。

そこで、他の測定諸因子の変化がこの炎症の経過と、どのように関連しているかを解析することが、重要と思われる。今、それぞれの測定項目について適当な index を儲け、グラフ化すると、図12のごとく描くことができる。

この図に示したごとく、炎症実験の経過に伴って変動する諸因子のパターンは、大きく二つに分けられ、局所の炎症像の変動と一致して変動を示したのが、Todd 法による局所線溶、FDP および fibrinogen の3者であり、いずれも1週にピークを形成した。これらの曲線とは、明らかに重ならない2週をピークとする変動曲線を示したのは、血漿 euglobulin の線溶活性であった。

図 12 SPF 家兎の複合汚染による気道炎症の発症とそれに伴う線溶因子の変動。

- a: 炎症像 (HE 標本) を肉眼的に (－), (+), (++) の3段階に判定。(++) を 30 とした。
- b: 正常レベルの 265 mg/dl を 0 % とし、1 週の 430 を 100% とし、その中間値を比例配分にて求めた。
- c: Todd 法により local fibrinolysis を判定活性の最大を 20 とした。
- d: FDP 12 μ g/dl 以上を 100%, 7 μ g/ml 以下を 0 % とした。
- e: ELT 初期の値を 0%, 2 週の maximum を 100% とした。
- f: 初期の溶解窓の値を 0%, 2 週の maximum を 100% とした。

測定間隔がこれらの諸因子の変動から判断して、比較的疎であるために互いに重なったピークを与えたことも考えられるが、炎症像の最も強い1週には、全例に fibrinogen の増加をみており、岡本、塚田ら²⁷⁾の報告のごとく、炎症進展と fibrinogen 増加とが極めて密に進行していくことが示唆された。このような fibrinogen 増加時には、局所における凝固および線溶系の活性増が充分考えられる。事実この時期に一致してみられた局所線溶の亢進、血中 FDP の増加は、Ryan²⁸⁾ らのいう、急性炎症像と一致する。いずれにしても、炎症の推移と、これらの測定因子とが、いずれも平行して変動することが示されたが、どの因子が最も初期に反応し変動するかをみると、それは、やはり fibrinogen であると思われる。結果の項に述べたごとく、t-AMCHA を投与し続けた場合にも、SPF 家兔の気管、鼻腔に炎症像がみられ、fibrinogen は、この場合も例外なく増加した。しかし、局所の線溶活性とこの活性によって産生されると考えられる血中 FDP の両者は、いずれも増加せず、むしろ低下した。これらのことから気道の炎症局所における線溶活性の上昇は、かかる症状の発症機転に不可欠な要素ではないものと考えられた。しかも、t-AMCHA 投与群においては、より早期に炎症の回復傾向がみられ、当炎症モデルの2週では、ほとんど炎症像は認められない。従って、この気管および鼻腔炎症局所における線溶系の働きは、炎症増悪因子として働いている可能性が示唆された。同様に本気道炎症モデルでは、t-AMCHA 投与が病像回復を早める傾向を示したこと、線溶系が気道炎症の修復過程に効果的に働いている可能性は、少ないものと考えられた。この点で、実験的に皮下組織の肉芽形成を伴う修復過程を線溶系が短縮するとした Kwaan⁵⁾ らの報告とは、態度を異にした。Euglobulin 分画について測定された血中線溶活性は、2週をピークとする曲線を示し、1週をピークとする局所線溶、FDP レベルなどとは、相異なるパターンを示した。この血中線溶活性は、炎症局所から遊離した activators (白血球、血管壁および炎症巣よりの tissue activator)^{29)~31)} が血中に流入したために発現したと考えられるが、fibrinogen の増

加傾向と、antiplasmin のそれとが平行であったという報告³²⁾ から、1週より2週の血中 antiplasmin レベルが低下していることが考えられ、上述のような2週をピークとする血中線溶活性の変動となったものとも考えられる。UK の投与が血中 α_2 -plasmin inhibitor を plasmin³³⁾ を介して中和的に減少させると報告もあり、1週における tissue activator の血中への遊離が、かかる機序によって、antiplasmin を低下させ、2週の活性ピーク出現となったことも考えられる。いずれにしても、このような血中線溶活性は、t-AMCHA 投与群では、消失した。また、一方においては、炎症症状の回復が早まる傾向を示した。これらのことから、血中線溶は、気道炎症を反映して上昇するものの、この活性は増悪因子として働くことが考えられ、Kwaan らのような修復に有効的に働くものではないと考えられた。

結 語

1) 複合汚染家兔の病理組織形態では、炎症所見は、複合汚染後1週に最も強く認められ、以後漸次回復の傾向を示し、4週では、ほぼ正常所見に復した。

2) ELT、標準フィブリン平板に示された血中線溶系の成績は、複合汚染2週にピークを持って亢進し、3週では急減し、4週に再びわずかに亢進するパターンを示した。

3) FDP では、複合汚染後1週にピークを持って増加し、以後2週に減少、3週にやや上昇、4週には元値に復する、2相性のパターンを示した。

4) Todd 法による局所線溶の観察では、1週目にその最も高い活性を認め、以後漸減し、4週には陰性となった。

5) t-AMCHA を投与した複合汚染群では、血中、局所線溶活性は、ともに完全に抑制された。

6) t-AMCHA を投与した複合汚染2週目の組織標本では、非投与群とくらべて炎症所見の消失を認めた。

7) 以上の結果より、実験的気道炎症における血中、局所線溶の変動について、考察を加えた。

稿を終えるに臨み、御校閲を賜った日大耳鼻科斎藤英雄教授および終始御指導を賜った日大第2生理学大柴進教授ならびに有賀豊彦講師に深甚なる感謝の意を表します。また、本研究に終始御協力を頂いた耳鼻咽喉科教室員および第2生理教室員一同に感謝の意を表します。とくに第2生理学教室、今井英雄氏の御協力に心から御礼申し上げます。

文 献

- 1) Todd, A. S.: The histological location of fibrinolysin activator. *J. Patho. Bacteriol.*, 27: 281, 1959.
- 2) Cho, M. H. and Cho, W.: Mechanism of increased fibrinolytic activator in plasma by various drugs. *Fed. Proc.*, 23: 354, 1964.
- 3) Biggs, R. and MacFarlane, R. G.: Observation on fibrinolysis. Experimental production by exercise or adrenaline. *Lancet*, 29: 402-405, 1947.
- 4) Sherrys, S.: Fibrinolytic mechanisms in tissue injury. *Gastroenterology*, 51: 901-911, 1966.
- 5) Kwaan, H. C. and Astrup, T.: Fibrinolytic activity of reparative connective tissue. *J. Path. Bact.*, 87: 409-411, 1964.
- 6) 田中省三: 鼻咽腔炎と線溶, 抗プラスミン療法炎症編, 第一製薬, 東京, pp. 25-29, 1976.
- 7) 小杉忠誠: 実験的扁桃炎の線溶動態と抗プラスミン療法, プラスミン研究会報告集, 19: 112-124, 1979.
- 8) Topley, W. and Wilson, G.: Principles of Bacteriology. *Virolcg and Immunity*, Vol. 1: 837, 1036, 1037, 1046, 1047, Vol. 2: 2166, 1975.
- 9) 湯川文朗: 制癌剤とUrokinaseの併用投与時における血液線溶系の変動に関する研究, 日大医学雑誌, 35: 1051-1063, 1976.
- 10) 雨宮洋一・他: Euglobulin Clot Lysis Time Recorderによる血漿ELT測定値とその評価, 臨床血液, 14: 1008-1017, 1973.
- 11) Astrup, T. and Müllertz, S.: The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity. *Arch. Biochem. Biophys.*, 40: 346, 1952.
- 12) 金井泉, 金井正光: 臨床検査法提要(改訂増補25版), 金原, 東京, pp. VII-24, 1971.
- 13) Hawiger, J. et al.: Measurement of fibrinogen and fibrin degradation product in serum by staphylococcal clumping test. *J. Lab. Clin. Med.*, 75: 93-108, 1970.
- 14) Oshiba, S., Imai, H. et al.: Characteristics of the fibrinolytic system in the rabbit. *The Nihon University Journal of Medicine*, 19: 273-285, 1977.
- 15) Todd, A. S.: Fibrinolysis autographs. *Nature*, 181: 495-496, 1958.
- 16) 小杉忠誠・他: 化学炎症における凝固線溶能の研究, プラスミン研究会報告集, 16: 186-189, 1976.
- 17) 山中善明・他: SPF ヒマラヤ兎を用いた実験的気道炎症の血中線溶と局所線溶, プラスミン研究会報告集, 17: 114-116, 1977.
- 18) 伊崎正勝: 皮膚疾患の線溶動態と抗プラスミン剤投与の意義について, 抗プラスミン療法炎症編, 第一製薬, 東京, pp. 96-109, 1976.
- 19) Eisen, V.: Fibrinolysis and formation of biologically active polypeptides. *British Medical Bulletin*, 20: 205-209, 1964.
- 20) Back, N.: Fibrinolysin system and vasoactive kinins. *Fed. Proc.*, 25: 77-83, 1966.
- 21) 真木正博: 血管内血液凝固症候群, 金原出版, 東京, pp. 53-57, 1971.
- 22) 岡本彰祐: 日本血液学全書, II, 丸善, 東京, pp. 672-702, 1963.
- 23) 斎藤英雄, 佐々木好久: 線溶現象の基礎と臨床, 医学書院, 東京, p. 362, 1966.
- 24) 原田康夫, 岡西紀彦: 鼻・副鼻腔粘膜の線溶能, *Medical Digest*, 23: 1, 1974.
- 25) 北村論・他: 肺・気管支炎症とt-AMCHA, プラスミン研究会, 19: 130-136, 1979.
- 26) 江崎哲雄, 山田昇: 潰瘍性口腔炎におけるプラスミン量の消長とイブシロンによる治療, 耳鼻, 9: 216, 1963.
- 27) 塚田裕三, 岡本彰祐: 血液線維素原の増加因子に関する研究, *J. Physiol Soc. Japan*, 19: 1034-1036, 1967.
- 28) Ryan, T. J.: The physiology and pathophysiology of the skin. London, Academic. Press, 2: 745-777, 1973.
- 29) Henderson, B. W. et al.: Release of plasminogen activator from viable leukocytes of man, baboon dog and rabbit. *Exp. Biol. Med.*, 141: 634-638, 1972.
- 30) Saba, H. I. et al.: The effect of lysosomal cationic proteins from granulocytes on the coagulation and fibrinolytic system. *Blood*, 34: 835, 1965.
- 31) Izaki, S. and Kitaguchi, H.: Calcium dependent and independent release of plasminogen activator from the vascular wall. *Thromb. Res.*, 10: 765-770, 1977.
- 32) 桜川信男・他: 炎症と血液凝固, プラスミン研究会報告集, 16: 12-16, 1976.
- 33) 林滋・他: UK投与の臨床的研究-48万/day投与の凝固・線溶・血小板機能におよぼす影響とその妥当性について, 臨床血液, 21: 275, 1980.

(別刷請求: 〒173 東京都板橋区大谷口上町30-1
日本大学医学部耳鼻咽喉科学教室
山中 善明)

(投稿受付 1980年5月26日 急載)