STUDIES OF TONSILLITIS FROM THE ASPECT OF PROTEASE-ANTIPROTEASE

3. ARTHUS TONSILLITIS OF RABBIT AND FIBRINOLYTIC ACTIVITY OF BLOOD

TADAYOSHI KOSUGI, M.D.

Department of Physiology, Miyazaki Medical College, Miyazaki

(Director: H. Mihara, M.D.)

In order to clarify the relationship between inflammatory process and fibrinolytic system, Arthus-type hypersensitivity was experimentally designed in rabbit tonsil. At the beginning of this study, we discussed if Arthus tonsillitis of rabbit was useful or not as the model of human acute tonsillitis. Furthermore, macroscopic, histopathological findings were obtained and fibrinolytic activity of blood was estimated in parallel with the process of the Arthus tonsillitis.

These results obtained from this experiment were as follows:

1) In the first day after Arthus phenomenon was provoked at the tonsil of rabbit, the swelling and bleeding were macroscopically observed. In the 7th day, however, these findings subsided.

2) The tonsil was divided into six portions, which were lacunal epithelium, interstitial portion of parenchyma, follicle, blood vessels, capsule and connective tissue surrounding the tonsil, and they were histopathologically observed. In the first day, the remarkable cell infiltrations and bleeding were observed at interstitial portion of parenchyma and connective tissue surrounding the tonsil.

3) As the parameters of fibrinolytic system in blood, the content of fibrinogen, content of plasminogen, inhibitor activity and whole plasmin (euglobulin+streptokinase) were estimated. In comparison with the control group, the increase of fibrinogen content, slight decrease of plasminogen content and remarkable decrease of whole plasmin were observed from first to third day.

4) To summarize these findings, in the first day after Arthus tonsillitis, strong inflammatory reactions were observed at the local site. In accordance with these local inflammatory reactions, fibrinolytic activity of blood increased. From these results, fibrinolytic activity of blood was correlated to the inflammatory process of Arthus tonsillitis, furthermore it may modify the clinical process of the tonsillitis.

A81—1531—52130

Protease-antiprotease の観点よりみた扁桃炎の研究

第3報 家兎のアルサス型扁桃炎における血中線溶動態

宮崎医科大学生理学第Ⅱ講座（主任：美原 恒教授）

小 杉 忠 誠

第一節 アルサス型扁桃炎の病理組織学的検討

I. 緒 言

我々は、すでにヒト扁桃炎の慢性炎においては、血中

線溶活性の低下傾向¹⁾²⁾、急性炎ではその亢進が認められる³⁾ことを報告した。また、ヒト慢性扁桃炎の組織中には、線溶系関与物質として urokinase inhibitor, pro-

activator like substance の存在も認められた⁴⁾。さらには、細川も述べているように、tissue plasminogen activator の存在も認められた⁵⁾⁶⁾。しかしながら、急性扁桃炎における血中線溶活性は、いかなる機序にて制御されているのか、また血中線溶活性の亢進をひきおこす trigger substance は何であるのか、未だ明らかになっていない。一方、扁桃局所の線溶系関与物質と血中線溶活性の動的相関が、どのような形において存在するのも未だ充分には解明されていない。以上述べた問題を解明するためには、まず急性扁桃炎モデルの作製が必要となった。そこで、家兔扁桃にアルサス現象を惹起し、肉眼的、病理組織学的検討を行い、急性扁桃炎モデルとして有用であるかを、血中線溶動態との関連において検討したので報告する。

II. 実験方法

○実験動物

白色家兔の雄を用いた。実験開始時の体重は 500gr.-1 kg であった。実験終了時の体重は 1 kg-2.5kg であった。

○感作方法

抗原は Miles 製の Bovine Serum Albumin (以下 BSA と略す) を生理的食塩水 (以下生食水と略す) に溶解したものを用いた。BSA (4 mg/ml) と Complete Freund Adjuvant (Difco 製) の等量を混じ、背部皮内に注射した。初回注射後 2 日 おきに 2 回 booster dose 投与を行い、随時採血し抗体価の測定を行った (図 1)。

図 1 家兔の感作方法

○抗体価の測定方法

緒方等の方法に準じて、沈降反応による重層法にて測定した⁷⁾。抗体価は血清の最高稀釈倍数によって示した。

○惹起注射の方法

感作家兔の抗体価が $2^4 \sim 2^5$ に達した時点で惹起注射を行った。注射方法は石尾の方法⁸⁾に準じ、右側扁桃に BSA (4mg/ml) を 0.2-0.3ml 注射した。一方左側扁桃には肉眼的、組織学的に右側扁桃と比較するために、生

食水 0.2-0.3ml を注射した (家兔番号 13~26, 30~32)。また家兔番号 27~29 は、右側扁桃に惹起注射を行い、左側扁桃は無処置にて病理組織学的観察を行った。さらに対照群として、非感作家兔の右側扁桃に BSA (4mg/ml) を 0.2-0.3ml、左側扁桃に生食水 0.2-0.3ml を注射した (家兔番号 1~12)。

○肉眼的および病理組織学的観察

惹起注射施行後、3 時間、6 時間、1 日、2 日、3 日、7 日に Nembutal 麻酔下に、前頸部より切開を加え、舌と共に両側扁桃を一塊として摘出し、肉眼的、組織学的観察を行った。対照群も同様に、経時的、経日的に観察を行った。肉眼的には、扁桃実質部と周囲部の咽頭粘膜の状態を観察した。すなわち、浮腫の認められるもの (+)、充血の認められるもの (++)、出血の認められるもの (+++), 壊死の認められるもの (卅) と表現した⁹⁾。肉眼的観察終了後、扁桃周囲部の一部を含めて扁桃を摘出し、10% フォルマリンにて固定し、型のごとく病理組織標本を作製した。染色は Haematoxylin-Eosin にて行った。病理組織標本での観察部位は、陰窩粘膜上皮、実質内間質、汙胞、被膜、血管および実質外周囲結合組織の 6 個の部分であった。それぞれの変化が軽度のもの (+)、中等度のもの (++)、強度のもの (+++) と表現し、ごく僅かな変化のものを (±) と表現した。

III. 実験結果

○肉眼的所見

アルサス反応惹起群において、惹起注射施行後 3 日まで、生食水注射扁桃に比して明らかに炎症性変化が強く認められた。とくに、惹起注射施行後、1 日、2 日に最も強く出血性変化が認められた。この変化は、実質部分より周囲部に強い傾向が認められた。しかし、壊死性変化は 1 例にも認められなかった。また、惹起注射施行後 7 日には、殆んど炎症性変化が認められなくなっていた。これらの結果を一括して表 1 に示した。反応惹起群家兔番号 18 の扁桃の肉眼的所見を図 2 に示した。一方、非感作家兔の対照群において、BSA 注射の扁桃では、注射後 2 日まで浮腫および充血を認めるのみであった。さらにこれらの変化は、注射後比較的早期に消失するのが認められた (表 2)。

○病理組織学的所見

対照群 (家兔番号 4, 5) での BSA 注射扁桃の組織像は、陰窩粘膜上皮部の脱落、細胞浸潤および実質内間質の細胞浸潤を軽度認めるのみであった。また、実質外周囲結合組織には軽度の出血を認めるのみであった。一方、

表 1 感作家兔の扁桃（肉眼的所見）

家兔番号	扁桃	肉眼的所見 実質周囲部		惹起後の経過
13	右左	+	+	3時間
14	右左	+	+	3時間
15	右左	++	++	6時間
16	右左	+	—	6時間
17	右左	+	++	1日後
18	右左	++	++	1日後
19	右左	++	++	1日後
20	右左	++	++	2日後
21	右左	+	++	2日後
22	右左	++	++	2日後
23	右左	++	++	3日後
24	右左	—	+	3日後
25	右左	—	—	7日後
26	右左	—	—	7日後

右: BSA 注射

左: 生食水注射

反応惹起群では、惹起注射施行後3時間（家兔番号13）に陰窩粘膜上皮部の上皮脱落、実質内間質および汙胞の細胞浸潤を軽度に認めた。また、扁桃周囲部の結合織には軽度の出血を認めた。しかし、惹起注射施行後1日から3日では、これらの変化は顕著となり、とくに細胞浸潤に加えて、陰窩粘膜上皮部、実質内間質の出血、血管の充血像も出現してきた（家兔番号18, 19, 20, 23, 30, 32）一方、実質内間質、汙胞部の壊死、および血管の血栓形成は一例も認められなかった。実質外周囲結合織に僅かな壊死を認めたものはごく少数例であった（家兔番号27, 28, 29）。家兔番号18のBSA注射扁桃（右扁桃）の病理組織像では、陰窩粘膜上皮の脱落、細胞浸潤が著明に認められ、細胞の腫脹膨化も出現している（図3）。ま

表 2 非感作家兔の扁桃（肉眼的所見）

家兔番号	扁桃	肉眼的所見 実質周囲部		注射後の経過
1	右左	+	+	3時間
2	右左	+	—	3時間
3	右左	—	++	6時間
4	右左	+	++	6時間
5	右左	+	++	1日後
6	右左	—	+	1日後
7	右左	—	+	2日後
8	右左	—	+	2日後
9	右左	—	—	3日後
10	右左	—	—	3日後
11	右左	—	—	7日後
12	右左	—	—	7日後

右: BSA 注射

左: 生食水注射

た実質内間質の細胞浸潤は、好酸性細胞を主体として認められ出血も散見される（図4）。対照群、反応惹起群の病理組織像についての所見は一括して表3に示した。

IV. 小括と考按

実験的扁桃炎の病理組織学的所見についての詳細な報告は、従来より多くは行われていない。その中で、初期においては扁桃炎の成因にせまるものとしての位置づけにて、扁桃炎の作製が実験動物に行われた。すなわち、浜谷はヒト扁桃炎の成因の1つとして、アレルギーの関与を予想し、扁桃のアレルギー炎を家兔に作製した¹⁰⁾。その結果、関節リュウマチを有する扁桃の病理組織像に酷似した実験的扁桃炎の作製に成功した。石尾は、家兔を用いて扁桃にシュワルツマン型の炎症を作製した⁸⁾。これの組織学的特徴として、扁桃実質内の細胞浸潤、出血に加えて、壊死、膿瘍等も認められたと報告している。さらに、扁桃各部の血管に血栓形成が認められたと

	家兔 番号	扁桃	陰窩粘膜上皮				実質内間質				滲 胞				被 膜				血 管				実質外周囲 結 合 組 織					
			上 皮 脱 落	細 胞 浸 潤	出 血	腫 脹 膨 化	細 胞 浸 潤	出 血	腫 脹 膨 化	壊 死	細 胞 浸 潤	出 血	壊 死	膿 瘍	細 胞 浸 潤	出 血	腫 脹 膨 化	壊 死	膿 瘍	充 血	細 胞 浸 潤	管 壁 膨 化	血 栓	細 胞 浸 潤	出 血	腫 脹 膨 化	壊 死	膿 瘍
対照群	4	右	+	+	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-
	左	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-
	5	右	+	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-
	左	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-
反応惹起群	13	右	+	-	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-
	左	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-
	17	右	+	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-
	左	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-
	18	右	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-
	左	+	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-
	19	右	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-
	左	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-
	20	右	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-
	左	+	+	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-
	23	右	+	+	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-
	左	+	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-
	27	右	+	+	-	-	+	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	-	+	-
	左	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-
	28	右	-	+	-	-	+	+	+	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	-	+	+	-	+	-
	左	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	+	-
29	右	+	+	-	-	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	+	+	-	+	-	
左	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	+	-	
30	右	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	
左	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	
31	右	+	+	+	-	+	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	
左	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	
32	右	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	
左	+	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	

表 3 対照群，アルサス反応惹起群の病理組織学的所見

右：BSA 注射 左：生食水注射あるいは無処置

報告している。我々が作製したアルサス型扁桃炎とシュワルツマン型扁桃炎との病理組織学的所見の比較は、惹起物質の扁桃組織への到達経路の違いという点で非常に重要であると考えられる。そこで、以下にその比較を試みた。アルサス型扁桃炎においては、炎症の極期は病理組織学的にみるならば、惹起注射後24時間から48時間に出現した。これはシュワルツマン型扁桃炎のそれとほぼ同様であった。しかし、組織像における大きな違いは、前者では壊死、膿瘍、血栓の形成が認められず、後者においてはこれらの形成が認められた点にある。一方、両者における惹起物質の違いにより、組織像の差違が生じた可能性もあり、さらに吟味を試みた。すなわち、石尾は細菌滲液、生菌および死菌浮遊液、卵白アルブミンの夫々を惹起物質として使用した。大腸菌滲液を使用した場合、変化の最も強く現われた部位は、被膜および周囲結合組織部であり、著明な充血、浮腫、出血さらに高度の細胞浸潤を認めている。そうして、これらの変化は惹起注射後6時間から24時間に最も強く認めている。一方、

2%卵白アルブミン溶液をシュワルツマン因子として用いた場合の変化としては、被膜および周囲組織の変化が同様に著明であり、時には同部に壊死、膿瘍を認めている。この結果から、生物学的活性物質以外の異種蛋白を惹起物質として用いた場合でも、シュワルツマン型扁桃炎では、壊死、膿瘍を形成する。しかしながらアルサス型の扁桃炎では、異種蛋白の惹起注射にても壊死、膿瘍の形成までには至らなかった。実験的扁桃炎の作製は、その後病巣感染症の原病巣としての扁桃炎の意義という位置づけにて、各種の実験的扁桃炎の研究が行われている。加納は¹¹⁾、扁桃の慢性炎症が腎に与える影響について検討を行っている。その中で扁桃の溶連菌感染が重要であることを指適し、家兎扁桃にA群溶連菌12型を注入した実験を行った。その結果、注入後扁桃は発赤、腫脹し腺窩内に白苔を形成するものも認められたと報告している。さらには、このような所見は2~3週間持続し、扁桃組織内には小膿瘍が形成されたと報告している。一方、免疫担当臓器としての扁桃の位置づけのもとに実験

的扁桃炎の作製が行われている。すなわち、小島は家兔に扁桃炎を作製し、血中免疫グロブリン量の推移を検討している¹²⁾。溶連菌単独、および溶連菌と黄色ブドウ球菌の混合感染による扁桃炎を作製した。その結果、溶連菌単独では局所の炎症所見は、1回目の注入では強く出現するが、その後の注入では炎症所見が弱くなる。したがって、黄色ブドウ球菌との混合感染の間隔を調節することによって、急性炎および慢性炎の作製が可能であると述べている。しかしながら、これら細菌感染による実験的扁桃炎の詳細な病理組織学的所見は述べられていない。したがって、今回我々が作製したアルサス型扁桃炎の病理組織像と、細菌感染による組織像との比較検討は行えなかった。一方、家兔皮膚におけるアルサス型炎症の病理組織学的検索は、林¹³⁾¹⁴⁾、河野等¹⁵⁾によって行われている。その結果、アルサス反応惹起後早期に血管の透過性亢進、多型核白血球の浸潤を認めている。そうして、炎症の強い場合には壊死、膿瘍形成がみられたと報告している。

第二節 アルサス型扁桃炎の血中線溶動態

I. 緒言

シュワルツマン型の炎症は、血管内凝固症候群の病態に非常に似た血液学的変化を呈することが知られている¹⁶⁾。とくに endotoxin を用いた全身性シュワルツマン現象においては、血小板、線維素原、プロトロンビン、第Ⅴ因子、第Ⅷ因子の低下が認められている¹⁷⁾。一方、アルサス型の炎症における凝固線溶系に関する研究は殆んど行われていない。ヒト扁桃炎モデルとしてシュワルツマン現象を考える場合、惹起物質の到達経路が全身性(血行性)となる。このような扁桃炎の発症様式は、ヒト扁桃炎においては、敗血症に基づくものであり、非常に稀であるといえる。したがって、我々はアルサス型の扁桃炎を家兔に作製し、血液中の protease, antiprotease の活性変動を線溶系について検討を行った。そうして、反応惹起後経時的にこれらの活性を測定し、扁桃局所の炎症所見(肉眼的、組織学的所見)とこれらの変動の動的相関について検討を行ったので報告する。

II. 実験方法

○実験動物、感作方法、抗体価の測定方法は第一節にて述べた方法に準じて行った。実験に用いた家兔は全部で16羽であった。すなわち、アルサス反応惹起群11羽、対照群5羽で実験を開始した。実験に用いた家兔は、抗体価が $2^4 \sim 2^5$ に上昇したものをを用いた。

○惹起注射の方法

惹起注射は、感作家兔の両側扁桃に BSA (4mg/ml) を0.2-0.3ml ずつ行った。対照群として感作家兔の両側扁桃に、生食水0.2-0.3ml ずつ注射した。

○採血方法

3.8%クエン酸ソーダ1/10容を入れた注射器にて、耳静脈より採血した。採血後、直ちに4°C下、3000r.p.m. 15分間遠心にて血漿を分離した。採血時期は扁桃への注射前、BSA 注射後 および生食水注射後であり、注射後は経目的に採血した。採血量の不足、あるいは実験死の動物もみられたため、測定数は必ずしも各測定項目において一致はしていない。

○試薬

Fibrinogen: Armour 製 bovine fibrinogen (clot-table protein 40%) を用いた。

Urokinase: ミドリ十字製薬製 urokinase を用いた。

Thrombin: 持田製薬製 bovine thrombin, 局所用トロンビンモチダ 1000 units を用いた。

Streptokinase: Lederle 製 Varidase を用いた。

Lysine-sepharose: 第一化学製を用いた。

○測定方法

Fibrinogen 量の測定法

Quick 法の変法を用いた³⁾。

Plasminogen 量の測定法

松本等¹⁸⁾の方法に準じて、血漿を用いて lysine-sepharose affinity chromatography を行った。吸着部分を0.1 M acetic acid にて溶出させ、これを plas-

図5 Plasminogen (Fraction III) の urokinase による活性化

minogen fraction として用いた。この分画を urokinase にて活性化し、plasminogen free fibrin plate を用いて、その溶解面積より casein units に換算した¹⁹⁾。urokinase による plasminogen の活性化の条件は urokinase 50 u/ml, 0.1 ml と plasminogen fraction 0.4 ml を混じ、37°C, 25 分間の preincubation を行った (図 5)。

Inhibitor 活性の測定法

lysine-sepharose affinity chromatography において、血漿の非吸着部分を inhibitor 分画とした。血漿中には、過剰の plasmin inhibitor が存在することが知られており、urokinase による plasminogen activation を阻害することも知られている。そこで、血漿の希釈をどれ程行うことによって、urokinase による plasminogen activation の 50% 阻害がみられるかを検討した。正常家兔の血漿においては、4 倍から 8 倍希釈において urokinase 10 units の plasminogen activation を、ほぼ 50% 阻害することが解った (図 6)。したがって、lysine-sepharose column に血漿 1.5 ml を apply し、0.005M phosphate buffer-0.85% NaCl (pH 7.4) 4.5 ml にて非吸着部分を回収し、これを用いることによって、血漿

図 6 血漿の希釈と inhibitor 活性
(無処置家兔 2 羽での測定結果)

中の inhibitor 活性を各家兔において比較することが可能である。したがって urokinase (10 u/ml) に等量の inhibitor 分画を加え、37°C 10 分間 preincubation を行い、plasminogen rich fibrin plate に滴下し、その溶解面積を測定した。inhibitor 活性は、対照として用いた urokinase 5 units の溶解面積に対する抑制率として計算した。

Euglobulin+Streptokinase (以下 Eug+SK と略す) 値の測定法

採血後 3 時間以内に、等電点沈澱法を用いて euglobulin を沈澱させ、euglobulin 作製に用いた血漿量と等量の Borate-saline buffer (pH 7.8) に溶解させたものを euglobulin として用いた²⁰⁾²¹⁾。この euglobulin 分画に streptokinase 1000 units/ml を等量加え、37°C 15 分間の preincubation 後、plasminogen free fibrin plate に滴下し溶解面積を測定した。

III. 実験結果

○Fibrinogen 量の推移 (図 7)

図 7 Fibrinogen 量の推移
□: mean ± standard deviation

感作家兔注射前の fibrinogen 量は、 250.3 ± 71.4 mg/dl (mean ± S.D.) であった。反応惹起群では、惹起注射施行後 1 日にて fibrinogen 量は 650.7 ± 99.8 mg/dl (mean ± S.D.) に増加し、3 日頃より減少が認められ、注射後 7 日にてほぼ惹起注射前の fibrinogen 量に戻った。一方、対照群においては、注射後 1 日で fibrinogen 量が増加し、7 日にて注射前値に戻った。反応惹起群と対照群との比較では、注射後 1 日、3 日に前者において t-test で有意に増加していた ($P < 0.001$, $P < 0.025$)。

○Plasminogen 量の推移 (図 8)

注射前の plasminogen 量は 5.2 ± 2.2 casein units/ml (mean $\pm$ S. D.) であった。反応惹起群では、惹起注射施行後 1 日, 2 日, 3 日にて注射前に比して減少傾向が認められた。しかし、注射後 7 日にてほぼ注射前の plasminogen 量に戻った。一方、対照群では、注射後 1 日, 2 日にて実験動物間でのバラツキが多く認められたが、注射前値に比して変動はあまり多く認められなかった。注射後 7 日では、注射前値よりもやや低下傾向を示した。反応惹起群と対照群との比較では、注射後全経過を通じて、plasminogen 量の差を統計学的に有意には認められなかった。

図 8 Plasminogen 量の推移

⊞ : mean $\pm$ standard deviation

○Inhibitor 活性の推移 (図 9)

注射前の inhibitor 活性は、urokinase 10 units に対して $50 \pm 23\%$ (mean $\pm$ S. D.) であった。反応惹起群では、注射後 1 日, 2 日, 3 日ではほぼ 100% の抑制活性が認められた。また、惹起注射後 7 日で注射前値に戻った。一方、対照群においては、注射後 1 日, 2 日ではほぼ 100% の抑制活性が認められた。そして 3 日後では抑制活性が減少しはじめ、7 日後では注射前値に戻った。反応惹起群と対照群との比較では、注射後 3 日にて前者において、統計学的に有意に inhibitor 活性が増加していた ($P < 0.05$)。

○Eug+SK 値の推移 (図 10)

注射前の Eug+SK 値は 50.18 ± 34.9 mm² (mean $\pm$ S. D.) であった。反応惹起では注射後 1 日にて、Eug+

図 9 Inhibitor 活性の推移

⊞ : mean $\pm$ standard deviation

SK は plasminogen rich fibrin plate にて殆んど溶解を示さなかった。その後徐々に活性が出現し、惹起注射後 7 日にて注射前値に戻った。一方、対照群においては、注射後 1 日, 2 日では注射前値と大幅な変化が認められず、3 日後には注射前値に戻った。反応惹起群と対照群との比較では、注射後 1 日にて前者において、t-test にて有意に Eug+SK 値が減少していた ($P < 0.025$)。

図 10 Eug+SK (whole plasmin) 値の推移

⊞ : mean $\pm$ standard deviation

IV. 小括と考按

acute phase reactant としての fibrinogen 量の推移は、アルサス型扁桃炎惹起後 1 日, 3 日で対照群に比して統計学的に有意に増加していた。しかし反応惹起群、対照群ともに 7 日後には注射前値に戻っていた。この fibrinogen

量の推移を、ラットの化学炎症にみられた推移と比較してみると、ほぼ同様の推移を示したが²²⁾、炎症惹起後24時間での fibrinogen 量の増加は、家兎におけるアルサス型扁桃炎において著明に認められた。アルサス反応惹起群 および 対照群において、線溶活性の各 parameter

parameter injection	Fibrinogen	Plasminogen	Inhibitor	Eug + SK
BSA	↑↑	↓	↑↑	↓↓
Saline	↑	→	↑↑	→

表 4 注射後24時間の各 parameter の変動

の注射後24時間の変動を、注射前のそれと比較し表4にまとめた。すなわち、両群の比較を行うと fibrinogen 量の増加、plasminogen 量の減少傾向、Eug+SK 値の低下が反応惹起群において認められた。しかしながら、urokinase を用いての inhibitor 活性の測定においては、反応惹起群、対照群ともに同じ程度の抑制活性が出現した。これらの parameter の測定結果より、アルサス型扁桃炎の発症初期においては線溶活性の亢進が生じたものと考えられた。すなわち、plasminogen 量の減少傾向は plasmin への活性化により生じたためであり、Eug+SK 値の低下は活性化された plasmin が炎症局所において consumption されたものと推論した。

総括と考按

アルサス型の実験的扁桃炎における炎症経過と血中線溶活性の推移との関連を、線溶系因子の変動を追求することによって明らかにした。すなわち、惹起注射施行後1日、2日に扁桃局所では、細胞浸潤、あるいは出血が最も強く認められた。一方、この時期に一致して血中 plasminogen 量の減少傾向、plasmin の consumption が生じている事実が呈示された。それでは、この血中線溶酵素が、アルサス型扁桃炎の病理組織像の形成にどのような意義をもっているのか、以下に文献の考察を試みた。plasmin は、それ自身で血管透過性亢進作用を有していることが知られている²³⁾。この事実から、扁桃の浮腫、血管充血に重要な関与をしているものと思われる。また、線溶活性の異常亢進は、損傷血管の自然止血機構に対して障害的に作用すると考えられている。すなわち、損傷血管、破綻した血管は、血小板の粘着、凝集を経て血栓形成が行われる。その後この血栓の過剰な部分が、生理的に plasmin によって除去され血流の正常化

が行われる。しかし、血中の線溶活性、あるいは破綻血管周囲組織の plasmin 活性が上昇している場合には、止血のための血栓形成が抑制されたり、一旦形成された血栓が強い溶解を示し、出血がなおも持続する結果となる²⁴⁾。このような観点からも、実質内間質、周囲部結合組織の出血と血中線溶活性の亢進は重要な関わりを有していると考えられる。一方、アルサス型扁桃炎での細胞浸潤は、扁桃の各部で認められている。この細胞浸潤は多型核白血球、好酸性細胞が主体をなすものであり、惹起注射施行後24時間から48時間に著明に認められた。これらの白血球浸潤を生ぜしめる物質は、扁桃局所においていかなるものであるか、今後更に追求されなければならない。

結 論

- 1) ヒト急性扁桃炎のモデルとして、家兎にアルサス型扁桃炎を作製し、肉眼的、病理組織学的観察を行いその有用性が明らかとなった。
- 2) 肉眼的観察では、惹起注射施行1日から2日後に、浮腫、出血性変化を認めた。しかし、生食水注射扁桃においては僅かな浮腫を認めるのみであった。
- 3) 病理組織学的検索では、惹起注射施行1日後において最も強く炎症反応が認められた。すなわち、扁桃実質部、周囲部の細胞浸潤、出血が認められた。
- 4) 血中線溶活性の変動では、注射施行1日後において、反応惹起群は対照群に比して fibrinogen 量の増加、plasminogen 量の減少傾向、Eug+SK 値の減少を認めた。しかし、inhibitor 活性は両群において同じ程度に増強していた。
- 5) これらの結果より、アルサス型家兎扁桃炎において、惹起注射後24時間から48時間にて血中線溶活性の亢進が認められ、この線溶活性亢進が炎症反応の経過に重要な意義をもつものと推論した。

文 献

- 1) 小杉忠誠、松山秀明、形浦昭克、浜谷松夫：急性および慢性扁桃疾患における免疫血清学的観察 日扁桃誌 10: 123-126, 1971.
- 2) 小杉忠誠、浜谷松夫：扁桃手術前後および扁桃組織抽出液の線溶動態について 耳鼻 21: 162-169, 1975.
- 3) 小杉忠誠、浜谷松夫：Protease-antiprotease の観点よりみた扁桃炎の研究 第1報 ヒト急性扁桃炎の血中線溶に関する研究 日耳鼻 81(3): 10-19, 1978.

小 杉 論 文 付 図 (1)

図2 家兎番号18の扁桃（肉眼的所見）

図3 家兎番号18の扁桃組織学的所見
（陰窩粘膜上皮部）

小 杉 論 文 付 図 (2)

図 4 家兎番号18の右扁桃組織学的所見
(実質内間質)

- 4) Kosugi, T. et al.: Fibrinolytic activity in tonsillar tissue of man. J. Saitama Med. School, 4: 175-180, 1977.
 - 5) 細川 継: 日蓋扁桃中の Plasmin activator および inhibitor について 日扁桃誌 7: 101-114, 1967.
 - 6) 小杉忠誠, 浜谷松夫: Protease-antiprotease の観点よりみた扁桃炎の研究 第2報 ヒト扁桃組織の線溶系関与物質に関する研究 日耳鼻 81(4): 35-43, 1978.
 - 7) 木村一郎: 抗原抗体反応 (in vitro の測定法), 重層法 免疫学アレルギー学実験法 246-256, 文光堂, 東京, 1971.
 - 8) 石尾和敏: 扁桃におけるシュワルツマン型組織反応の実験的研究 北海道医学雑誌 33(7, 8): 65-89, 1958.
 - 9) 影山圭三, 福田純也, 山口寿夫: アレルギー性組織反応, 免疫学アレルギー学実験法 461-491, 文光堂, 東京, 1971.
 - 10) 浜谷松夫: 扁桃の実験的アレルギー 北海道女子医専紀要 1: 40-41, 1949.
 - 11) 加納禎雄: 扁桃の慢性炎症が腎に及ぼす影響について 日耳鼻 78(4): 10-17, 1975.
 - 12) 小島健二: 扁桃摘出による免疫グロブリンの変動に関する研究 日耳鼻 78(5): 56-70, 1975.
 - 13) 林 秀男, 河野 正, 山本俊輔, 吉永 秀: 炎症とプロテアーゼ 蛋白分解酵素と生体制禦 100-124, 東大出版会, 東京, 1973.
 - 14) 林 秀男: 炎症の発生と抑制—形態学と生化学をむすぶための試み—日本医事新報 72: 3-5, 1967.
 - 15) 河野 正, 武藤 真, 林 秀男: 炎症におけるプロテアーゼの役割 臨床科学 4(10): 1252-1262, 1968.
 - 16) 岡本彰祐: 内科疾患における線溶系の意義, 序説 総合臨床 24(11): 2665-2667, 1975.
 - 17) 真木正博: 血管内血液凝固症候群 金原出版, 京都, 1970.
 - 18) 松本光民, 五十嵐紀子, 諸井将明, 瓜田有三, 竹内節夫, 浅田敏雄: 吸着クロマトによる血中プラスミンおよびプラスミノゲンの測定法 東邦医学雑誌 20: 83-87, 1973.
 - 19) 小杉忠誠: 副鼻腔炎手術に対する抗プラスミン剤投与の検討 耳鼻 22(3): 442-462, 1976.
 - 20) 橋本 健: 手術時の循環血線溶活性の変動, とくに測定法の吟味と活性変動の意義について 臨床血液 10(5): 610-619, 1969.
 - 21) 岡本歌子, 大柴 進: ユーグロブリン溶解時間測定法 線溶現象の基礎と臨床 395-398, 医学書院, 東京, 1966.
 - 22) 小杉忠誠, 松尾 理, 美原 恒: 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.
 - 23) 逢坂 昭: 血管透過性の生化学—赤血球の漏出機構を中心に— 生化学 48(6): 308-331, 1976.
 - 24) 美原 恒: 出血における線溶の意義 血液と脈管 1(1): 19-28, 1970.
-
- 稿を終えるにあたり御指導頂きました宮崎医科大学生理学教室松尾理助教授, 美原恒教授, 埼玉医科大学耳鼻咽喉科浜谷松夫教授に深甚なる謝意を表すると共に, 御示唆と御援助を頂いた神戸大学医学部生理学教室岡本彰祐教授に衷心より感謝致します。本論文の要旨は, 第79回 日耳鼻総会, 第127回日耳鼻北海道地方会にて発表した。
-
- (原稿受付 昭和53. 5. 31日)
- 別刷請求先 〒889-16 宮崎県宮崎郡清武町木原
宮崎医科大学生理学第Ⅱ講座 小杉忠誠