線溶系及び Cholinestrase 系よりみたる特発性腎出血 (泌尿器科領域における線溶系の研究 第2報)

	助 手 米 瀬 泰 行
東京大学医学部泌尿器科教室 (主任 市川篤二教授)	助 手 杉 浦 式
	大学院学生 郷 路 勉
	助 手 岡 田 清 己
東京大学医学部吉利内科教室 (主任 吉利和教授)	助 手 安 部 英
	助 手 佐 藤 智
	助 手 風 間 睦 美

FIBRINOLYTIC ACTIVITY AND SERUM CHOLINESTERASE IN PATIENTS OF ESSENTIAL RENAL BLEEDING

Yasuyuki Yonese, Hajime Sugiura, Tsutomu Gōrō and Kiyoki Ōkada

From the Urology Department, Medical Faculty, the University of Tokyo

(Director: Prof. T. Ichikawa)

Takeshi Abe, Akira Sato and Mutsuyoshi Kazama

From the Medical Department, Medical Faculty, the University of Tokyo

(Director: Prof. Y. Yoshitoshi)

特発性腎出血は Nitze, Mahlherbe, Legueu の時代より多くの学者によりその原因究明が行われ、種々の病因が挙げられている。然し要約すると市川 (1960)⁴⁴⁾ の述べたように、

- 1) 病理組織学的に出血原因を究明できるもの。
(微細病巣よりの出血群)
- 2) 病理組織学的にも尚不明のもの。
(原因不明の出血群)

の2群に分類できる。臨床家の立場としてこの両者を病理組織学的に追求することは不可能であり1の症候群として解釈すべきであるが、最近酵素学的な立場から本疾患の病態生理の追求が行われ原因不明の出血機序の解明がされようとしている。出血との関連に於て問題とされている線維素溶解酵素 Plasmin 系と Acetylcholine-Cholinesterase 系の両者について検索したので報告する。

〔I〕 統計学的考察：その詳細については著者の1人杉浦⁵⁰⁾が発表したところであるがそれを要約すると次の如くである。

1) 患者数：1957年1月より1961年12月に至る5年間に当科を訪れ諸検査の結果特発性腎出血と診断されたものは419例(入院治療11例外来治療408例)で、この間の外来患者総数は23418例であり本疾患は約1.8%に相当する。

2) 性別及び年齢別：男子64.2%, 女子35.8%で男子は女子の約2倍に当る。男子では最低2才最高78才であり、女子では最低5才最高73才であるが男女を通じて21才ないし40才に至る青壮年層に最も多く男子132例(49.1%) 女子76例(50.7%), 合計208例(49.9%)で約半数を占めている。

3) 患側別：膀胱鏡検査で患側を確認し得なかつた208例(49.2%)を除くと男女ともに左側が右側の約2倍で419例中左側113例(32.1%) 右側68例(17.4%) 両側10例(2.5%)である。

4) 発病の月及び季節別：患者が初めて血尿に気づいた時及び顕微鏡的血尿患者ではその初診時の月を以て表すと次の如くである。

3月—49例(9.8%), 12月—46例(9.2%), 11月—

39例 (7.8%), 10月-37例 (7.4%), 8月-34例 (6.8%), 2月及び9月-33例 (6.6%), 5月-32例 (6.4%), 4月-31例 (6.2%), 7月-29例 (5.8%), 1月及び6月-28例 (5.4%) であり, 季節的にはそれ程差は認められないが, 春-112例 (26.7%), 秋-109例 (26.0%), 冬-107例 (25.5%), 夏-91例 (21.7%) と春秋即ち季節の変わり目に多い。

5) 赤血球数, 血色素量, 色素指数, ヘマトクリット値, 白血球数, 好酸球数, リンパ球数については本疾患との相関々係を認めない。

6) 出血傾向について: 血小板数, 出血時間 (Duke 氏法), 血液凝固時間 (Lee-White 氏変法) プロトロンビン値 (1 段法) についても相関関係は認められない。

7) 肝機能及び赤沈値について: 総蛋白, A-G 比, 黄疸指数, 硫酸亜鉛試験, 総コレステロール値, BSP 試験, 赤沈値について検索したが, 就中 A-G 比は正常の下界を示すものが多く, 黄疸指数は約半数に高値を示し, 赤沈値は約半数に軽度の亢進を認めた。他の諸検査では殆どが正常範囲を示した。

〔Ⅱ〕 診断及び治療の経過: 血尿を主訴として訪れた患者に対して, 尿検査 (混濁・蛋白・沈渣), 血液検査 (血色素量・色素指数・ヘマトクリット値・赤血球数・白血球数・好酸球数・リンパ球数・血小板数・出血時間・血液凝固時間・プロトロンビン値), Plasmin 系及び Cholinesterase 系の測定のための採血と採尿, 膀胱鏡検査, 血液化学検査 (尿素窒素・総蛋白・Na・K・Cl・フオスファターゼ値), 肝機能検査 (黄疸指数・硫酸亜鉛試験・BSP 試験・総コレステロール値), レ線撮影 (腎部・膀胱部単純撮影・静脈性腎盂撮影), トロンボエラストグラフ検査, 心電図検査について尿管カテーテル法を行い分腎尿を採集した後に, 必要あるものに対しては逆行性腎盂撮影を行って診断を決定した。この間の諸検査で他疾患は鑑別されるのであるが治療期間中にも上記諸検査を必要に応じて行い, 他疾患の混入排除に努めた。上記 Plasmin 系及び Cholinesterase 系の測定開始後諸検査終了までの約 1 週間ないし 2 週間の期間に一般的止血剤を約 1 週間投与しつつ日常生活を行わせ, その効果のないことを確めた。(大部分の患者は既に来院前に一般

図 1 特発性腎出血 (治療前)

図2 特発性腎出血（治療後）

的止血剤をかなり長期間投与されて効果のみられなかったものである。)これらの患者に対して外来的には1週間々隔を以て測定を行いつゝ Antiplasmin 剤投与、又は Anticholinergic treatment を行い治療効果を認めたもので、投薬を中止して顕微鏡的に血尿の消失が1週間持続したものを一応の治療と見做し、必要に応じて中間測定をも行つた。

〔Ⅲ〕 線維素溶解酵素系について：(図1,図2)

1) 測定方法：著者等⁶⁷⁾が既に発表したフィブリン平板測定法に従つた。

2) 患者数と投薬方法：40例の本疾患患者の治療前線溶系各因子を測定した。中1例は他病院に於て腎切除術を施行されたもので術後の測定が行われていない。39例中36例は治療により完全止血をみ、3例は止血せず目下検討中であり共に治療後の測定が行われた。投薬方法としては antiplasmin 剤として ϵ -aminocaproic acid (ϵ -ACA と略記)を6gないし12gを1日量として4回に分服せしめて7日ないし35日間投与した。又2例は精神的刺激による腎出血例で治療により止血した。4例

は経口投与で止血しないので更に直接腎盂内に高濃度(60%) ϵ -ACA を逆行的に注入して3例は止血し、1例は未止血例である。

- 3) 治療前後に於ける各線溶系因子の比較(表1)
- (a) 線維素原量：治療前の本値は39例中約半数の15例が正常値(200ないし400mg/dl)以下であり、その平均値は 208 ± 13 mg/dl。治療後は未止血例の2例を除き全例正常値以上となり、その平均値は 292 ± 57 mg/dl。5%危険率で有意の差を認める。即ち治療により上昇するものであり完全止血例の治療前平均値は 297 ± 28 mg/dl、治療後平均値は 208 ± 17 mg/dlで同じく有意の差を認めるのであるが、未止血例では治療前平均値は 206 ± 97 mg/dl、治療後平均値は 233 ± 189 mg/dlで有意の差を認めない。
- (b) 血漿の溶解面積：治療前は1例(完全止血例)の38mm²を除き全例0mm²であり、治療後は全例0mm²である。
- (c) Euglobulin の溶解面積：13例の異常亢進値(17・25・30・45・56・60・64・65・81・115・120・

表 1 の 1

	Fib		HE+S K		PI+SK		Anti-PL		尿 Act		尿 Anti-PL	
	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
1	371	420	860	720	684	552	427	450	201	0	145	233
2	180	250	1293	890	1190	720	1114	724	410	0	1043	347
3	200	270	1612	885	1268	638	772	620	342	12	762	529
4	185	320	1252	924	1232	738	532	516	674	18	441	461
5	170	290	1525	835	1348	723	347	620	288	18	285	497
6	180	310	1788	720	1600	688	444	462	480	16	145	352
7	190	260	1059	733	901	660	312	592	425	0	129	478
8	195	230	1015	780	920	650	263	355	430	0	314	280
9	220	350	1120	547	928	383	685	908	227	0	430	793
10	225	480	1784	460	1588	224	464	980	450	0	601	508
11	190	270	1028	534	892	361	680	935	360	0	283	425
12	170	300	1320	817	1124	739	320	443	276	0	235	415
13	205	290	1625	990	1521	740	310	405	728	20	140	357
14	170	280	998	745	852	588	352	581	321	0	237	320
15	200	260	1351	862	1225	835	365	480	575	0	150	354
16	185	265	1600	462	1369	320	346	0	220	0	130	210
17	192	256	1406	746	1100	606	217	449	320	0	186	330
18	200	270	1370	824	967	685	486	603	290	0	134	562
19	220	310	2138	825	2138	686	120	114	1223	0	77	220
20	180	265	1074	860	935	770	33	140	94	0	273	130
21	180	240	1270	905	1060	765	228	468	220	24	130	349
22	220	260	1206	462	1059	362	254	0	127	0	73	112
23	210	275	2115	784	2005	598	125	182	305	10	366	104
24	182	234	1580	963	1226	790	375	668	485	0	483	492
25	134	260	1860	925	1660	862	186	895	620	25	111	457
26	200	230	1062	923	850	770	399	462	120	0	368	528
27	230	285	1452	852	1025	630	64	401	202	10	105	436
28	200	255	1254	654	990	535	386	570	273	0	355	368
29	320	460	1776	530	1012	420	628	912	250	0	469	160
30	190	238	962	542	744	350	335	460	284	0	126	372
31	185	290	870	342	620	240	300	201	370	0	222	135
32	344	370	506	405	472	320	0	20	456	18	264	225
33	234	270	928	624	835	520	182	124	272	21	240	420
34	213	285	832	361	745	280	100	19	195	0	315	100
35	153	270	912	400	820	340	100	0	254	36	185	240
36	264	320	870	692	695	524	64	26	368	21	152	256
37	192	198	784	750	630	650	64	40	310	306	152	196
38	176	180	729	730	610	600	56	70	210	190	87	100
39	250	320	1188	540	965	470	324	0	169	0	42	168
平均 値	208±13	292±57	1266± 124	706±60	1072± 120	573±61	328±75	408±98	354±66	19±	266±65	334±51
完全 止血 36例	208±17	297±28	1296± 129	709±65	1100± 125	573±65	342±78	438±99	365±71	6.9± 3.9	281±69	349±52
未止 血3 例	206±97	223± 189	900± 879	673± 286	735± 494	573± 228	148± 377	37±87	230± 176	165± 382	94±137	155± 122

表1の2 ϵ -ACA 治療前後の検査所見 (39例平均値)

169・207 mm²) を示す以外はすべて 0 mm² を現わすのが治療前値であるが、この中未止血例は 81 mm² と他 2 例は 0 mm² である。治療後は未止血例の 1 例に 60 mm² をみる以外は全例 0 mm² である。

(d) Euglobulin + Streptokinase の溶解面積：本値は全例に亢進が認められ、治療前平均値は 1266 ± 124 mm²、治療後平均値は 706 ± 60 mm² で 5% 危険率で有意の差がみられ、完全止血の 36 例の治療前平均値 1296 ± 129 mm²、治療後平均値 709 ± 65 mm²、未止血例の治療前平均値 900 ± 879 mm²、治療後平均値 673 ± 236 mm² で両群とも治療前後の値に有意の差を認める。

(e) 血漿 + Streptokinase の溶解面積：本値も全例に亢進が認められ、治療前平均値は 1072 ± 120 mm²、治療後平均値は 573 ± 61 mm² で有意の差を認める。完全止血例の治療前平均値は 1100 ± 125 mm²、治療後平均値 573 ± 65 mm² で同じく有意の差を認めるが、未止血例の治療前平均値 735 ± 494 mm²、治療後平均値 573 ± 228 mm² で有意の差を認めない。

(f) 抗 Plasmin 値：本疾患々者 39 例の治療前平均値は 328 ± 75 mm²、治療後平均値は 408 ± 98 mm² で有意の差を認める。完全止血例 36 例の治療前平均値 342 ± 78 mm²、治療後平均値 438 ± 99 mm² と同じく有意の差を認めるが、未止血例治療前平均値 148 ± 377 mm²、治療後平均値 37 ± 87 mm² と有意の差が認められない。

(g) 尿中 activator 値：治療前の本値は一般的に高値を示しその平均値は 354 ± 66 mm² であるが、治療により激減し特に完全止血例では大部分が 0 mm² となり他のものはただか 50 mm² までを示し、10・10・12・16・18・18・18・20・21・21・24・25・36 mm² と 13 例が 0 mm² 以上の値を示し、未止血例は 306, 190 mm² と高い 2 例と 0 mm² を示す 1 例をみるのである。即ち治療後平均値は 19 ± 18 mm² で前後に於て 5% 危険率で有意の差が認められる。又完全止血例 36 例の治療前平均

値 365 ± 7 mm²、治療後平均値 6.9 ± 3.9 mm²、で有意の差が認められる。未止血例では治療により 0 又は 0 に近くならない事であり 1 例の 0 mm² を示すものは目下他疾患の存在を究明中である。

(h) 尿中抗 Plasmin 値：治療前平均値は 266 ± 65 mm²、治療後平均値は 334 ± 51 mm² と有意の差がみられ、完全止血例の治療前平均値 281 ± 69 mm²、治療後平均値は 349 ± 52 mm²、又未止血例の治療前平均値 94 ± 137 mm²、治療後平均値は 155 ± 122 mm² と両者とも同じく前後に於て有意の差が認められる。

以上線溶系全体として ϵ -ACA による治療により改善をみるのであるが特に止血例に於て尿中 activator が 0 mm² 又はそれに近くなることが未止血例と対比して特異的であり、又未止血例の尿中 activator の高値のこと、血中及び尿中抗 plasmin 値の比較的低値のことは興味あることであり、1 例の例外的な未止血例の症例に対しては検討が行われている。

〔IV〕 Cholinesterase 系 (ChE 系) について：杉浦⁵⁸⁾ が既に発表したところであるが要約すると次の如くである：

1) 正常人 21 例についてその血清中 ChE 値は最高 27.0 mg/cc、最低 16.6 mg/cc 平均値 22.65 ± 1.56 mg/cc である。

2) 本疾患々者 39 例についてみるに、最高 22.7 mg/cc、最低 10.0 mg/cc 平均値 16.56 ± 1.48 mg/cc を示す。即ち正常人に比して本疾患に者の血清 ChE 値は低値を示していることが明かである。こゝで acetylcholine 抑制剤である硫酸 atropin と ChE 活性剤であるチオ硫酸ソーダ併用による治療をこゝろみた。硫酸 atropin 3.0 mg 及びチオ硫酸ソーダ (Hypon 錠) 4.9 g を 1 日量として 4 回分服させ、7 日ないし 14 日間連続投与して 39 例中 22 例に完全止血をみ、17 例が未止血例である。完全止血例 22 例の投与前平均値 16.07 ± 2.01 mg/cc、投与後平均値 19.54 ± 2.49 mg/cc と 3.87 ± 0.69 mg/cc の上昇をみるが尚正常範囲を示すものは 10 例約半数であり、残り 12 例は正常値以下である。つぎに未止血例 17 例の投与前平均値 17.07 ± 2.04 mg/cc、投与後平均値 17.65 ± 2.30 mg/cc と前後に於て有意の差が認められない。

〔V〕 線溶系と ChE 系の日内変動について：8 例について 6 時間ごとに採血採尿し、それぞれについて線溶系各因子と chE 値を検索した。各例とも日内変動を認め、第 1 例から第 7 例 (図 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,) まで日中に線溶能は比較的に低く、chE 値は比較的に高値を示し、夜間は反対に比較的に線溶能は高く、ChE 値は低値を示す型を認めるが、第 8 例 (図 10) のみはこれらと

图3 鈴○重○ ㊦21 左腎出血

图5 銭○則○ ㊦22 腎出血 (部位不明)

图4 菊○賢○ ㊦22 左腎出血

图6 高○正○ ㊦46 左腎出血

図7 林○ ♂31 左腎出血

図9 柴○文○郎 ♂52 左腎出血

図8 佐○間○ ♂23 左腎出血

図10 上○正 ♂25 左腎出血

図11 小○山 女57 左腎出血

反対に日中に線溶能は比較的に高く、又 ChE 値は低く、夜間に線溶能が低く ChE 値が比較的高値を示す型を現わしている。然しいずれも線溶能と ChE 値とは実像と鏡像の関係を以て平行関係を保っており、これらの日内変動もごく軽度の程度であり、線溶能及び ChE 値の測定については任意の時点に於て可能なことを示している。

〔VI〕 線溶系と ChE 値の関係について：第1例より第3例（図11, 12, 13）までは硫酸 atropin 3.0mg 及びチオ硫酸ソーダ 4.9g の4回分服を7日間投与して止血効果を認めたのであるが、第4例（図14）は所謂 anticholinergic trematent に抵抗し、ε-ACA を1日量 6g を経口的に14日間投与して止血をみた例である。いずれも ChE 値の上昇と共に線溶系各因子も改善を示し特に尿中 activator の低下をみる。即ち線溶能と ChE 値は実像と鏡像の関係を有することが認められる。一方 ε-ACA 無効例に anticholinergic treatment を行つても効果を認めるものはみられなかつた。

〔VII〕 代表的症例に於ける線溶系の推移：第1例

図13 戸○ 男61 両側腎出血

図12 羽○ 男41 右腎出血

図14 森○♀29 腎出血 (部位不明)

(図15) は34才男子の左腎出血で図に示す如く初診時高度の血尿を来し、線溶系各因子も亢進を示している。
ε-ACA を1日量5g経口的に21日間投与し(計105g)、
血尿は鏡検で土(400倍、1視野に0ないし1ケの赤血

球)の程度で線溶系各因子は著しく改善を示し、尿中 activator も激減したが0 mm²とはならなかったので投与量を6gに増加して更に1週間補足すると尿中 activator は0 mm²となり鏡検的にも完全止血を示した。
第2例(図16)は64才男子左腎出血で初診時高度の血尿を認め、線溶系各因子も著しい亢進を示している。ε-ACA を1日量6gを7日間投与したが血尿の程度に変化は認められず、この時の線溶系各因子の測定はフィブリン平板の不良から求められなかった。そこで投与量を12gに倍量して7日間投与後には血尿の程度は軽減し線溶系各因子も軽度の改善をみて、尿中 activator は107 mm²と尚亢進が認められる。その後3週間投与が継続され総計 ε-ACA が378g投与された時に完全止血をみて線溶系各因子も著しく改善され尿中 activator も低下して18 mm²を示すに至った。
第3例(図17)は32才男子で顕微鏡的に血尿はかなり高度であるが、膀胱鏡的にはその出血部位を確認することができず又膀胱内景には全く異常が認められない例である。初診時線溶系各因子はかなり亢進しており、ε-ACA を1日量6g、7日間投与すると止血が確認され線溶系各因子も改善され、尿中 activator は0 mm²を示した。投薬を中止して14日間放置しておくと再び血尿を来し、線溶系も亢進し尿中 activator も rebound して205 mm²を示した。そこで再び ε-ACA を12gに倍量して29日間投与すると線溶系は著しい改善を示し、特に尿中 activator は0 mm²となり、その後再出血をみない。第4例(図18)

図15 高○喜○ ♂34 左腎出血

R: 390 × 10⁴, Hb 80% , 出血時間 4分, プロトリン時間14秒5 (107%)
W: 5300 (1), Plat: 22.6 × 10⁴, 凝固時間 11分, 肝機能(硫酸) 8.1

図16 沢○佐○治 ♂64 左腎出血

R: 398×10^4 , Hb 87%, 出血時間 1分30秒,
W: 7450 (0) 凝固時間 16分30秒, 血沈9mm/1時間, 肝機能(硫酸)12.4

図17 松○敬○ ♂32 腎出血 (部位不明: 膀胱内正常)

R: 386×10^4 , Hb 80%, 出血時間 5分, プロトロンビン時間 17秒8 (68%),
W: 5600 (1), 凝固時間 13分30秒, 血沈 3mm/1時間, 肝機能(硫酸) 8.8

は38才男子左腎出血。初診時高度の血尿を示し線溶系も著しい亢進を認めた。ε-ACA を1日量6g経口的に14日間投与すると血尿の程度は著しく減少した。この時の線溶系各因子の測定は成功しなかつたが、投与量を12gに倍量して21日間投与を続行すると血尿は認められず、線溶系もかなりの改善が認められた。こゝで投薬を中止して30日間放置すると再び血尿を来し線溶系各因子もかなりの亢進を示し rebound が認められた。そこで抗アレルギー剤を約30日間投与したが止血効果は認め

られず、線溶系も前回の測定値と大差が認められず、むしろ軽度の亢進を示した。再び ε-ACA を1日量12gで28日間計 336g投与すると止血効果を認め、線溶系は改善されたが、尿中 activator は25 mm²を示しているので、更に7日間投与が追加された。即ち ε-ACA 総計 420g投与時の線溶系は前回と余り差が認められないが尿中 activator は18 mm²を示した。こゝで投薬を中止したが再出血を認めなかつた。第5例(図19)は34才女子游走腎を伴う左腎出血例である。初診時かなりの血

図18 川○仁○衛○ ♂38 左腎出血

図19 吉○和○ ♀34 左腎出血(游走腎)

尿と線溶系の亢進を示していた。4日後に腎固定術が行われたが血尿は変わらず線溶系各因子も不変の状態であり、その後7日を経過した時に於ても血尿はつき、線溶系はむしろ軽度の亢進がみられた。そこで $\epsilon\text{-ACA}$ 1日量 6 g が14日間投与されると止血効果が確認され線溶系も著しく改善され就中尿中 activator は 0 mm^2 を示した。第6例(図20)は22才男子右腎出血で初診時の線溶系は著しい亢進を示し $\epsilon\text{-ACA}$ 1日量 6 g が30日間

に亘って投与されたが、血尿の程度も変わらず線溶系も改善を示さない。そこで投与を中止して他の一般的止血剤を3週間投与したが血尿線溶系ともに著変をみない。尿管カテーテル法を行い腎盂に生理的食塩水を注入し8 ccで圧迫感を訴えたので中止し、その後 anticholinergic treatment を図の如く7日間行つたが著変を認めない。再び尿管カテーテル法を行い、60% $\epsilon\text{-ACA}$ を腎盂内に10 cc 注入した。痛みを訴え最高39℃に及ぶ発熱をみて

図20 上○野○郎 ♂22 右腎出血

表2 腎動脈, 腎静脈より同時採血標本について 線維素溶解酵素系, Cholinesterase 系の測定値 (手術時)

番号	氏 名	性	年令	診 断	測 定 項 目		動脈血測定値	靜脈血測定値
1	笹 ○	♂	67	左尿管腫瘍 (機能+)	線溶系 mm ²	H・E	0	0
						HK+S K	1292	1410
						anti-PL	232	124
						ChE mg/cc	11.6	8.6
2	柏 ○	♂	27	右水腎症 (機能+)	線溶系 mm ²	H・E	0	0
						HE+S K	625	884
						anti-PL	99	64
						ChE mg/cc	12.6	10.0
3	斎 ○	♀	40	右腎結核 (機能+)	線溶系 mm ²	H・E	0	0
						HE+S K	625	800
						anti-PL	144	84
						ChE mg/cc	18.6	14.8
4	会 ○	♀	39	左腎結核 (機能-)	線溶系 mm ²	H・E	0	0
						HE+S K	790	805
						anti-PL	85	73
						ChE mg/cc	13.3	13.3
5	鈴 ○	♀	52	右腎盂腎炎 (尿管逆流)	線溶系 mm ²	H・E	0	0
						HE+S K	588	644
						anti-PL	120	66
						ChE mg/cc	18.7	15.4
6	田 ○	♀	21	腎盂腎炎 (尿管逆流)	線溶系 mm ²	H・E	0	0
						HE+S K	388	548
						anti-PL	16	9
						ChE mg/cc	19.5	16.2
7	佐 ○	♀	27	左特発性 腎出血	線溶系 mm ²	H・E	0	68
						HE+S K	741	1050
						anti-PL	100	64
						ChE mg/cc	19.4	15.2

3日間臥床、抗生物質の投与で下熱し注入後5日で尿は透明となり、7日後には全く止血効果がみられ線溶系も改善され、就中尿中 activator は 0 mm^2 を示している。尚4例にこの様な逆行的に直接腎盂内に60% ϵ -ACA を3ccないし、10cc注入を行つたが、この第6例以外にも1例の止血効果をみたものと、1例8日後に軽い血尿をみて ϵ -ACA 1日量12gを12日間計 150gを追加経口投与して完全止血をみた例があり、残りの1例は検討例として後に述べるが尿中 activator が 0 mm^2 を示しながら未止血例として考えられるものである。注入後止血効果をみたものの排泄性腎盂撮影像も正常であり注入による障害はないものと考えられる。

〔Ⅷ〕腎局在性 activator について(手術時腎動静脈より同時採血した標本についての線溶系及び ChE 値について)(表2):表に示す如く尿管腫瘍1例・水腎症1例・腎結核2例・尿管逆流を伴ふ腎盂腎炎2例・特発性腎出血1例の計7例について検索が行われた。即ち動脈血の方が静脈血よりも総 plasmin 値は低値であり、抗 plasmin 値及び ChE 値は高値を示している。症例4の機能の殆ど認められなかつた腎結核に於ては両者の間に差が認められない。又症例7のため1例の手術の機会を得た本疾患例では他と同様に静脈血の方が強い線溶能を示し ChE 値は低いのであるが Euglobulin fraction のみでも線溶の起つていることは興味ある点で

ある。

〔Ⅸ〕尿中 activator について

1) 正常人尿中 activator について(表3):表に示す如く15名の正常人の尿中 activator は極めて低値であり、 0 mm^2 を示すものはなかつたがおよそ 100 mm^2 以下であり、その平均は 23.5 mm^2 である。一方尿中抗 plasmin 値も 100 mm^2 から 400 mm^2 の間にありその平均は 241.4 mm^2 であり本疾患患者のそれと大差がみられない。

2) 特発性腎出血患者の分腎尿 activator について(表4):表に示す様に11例の本疾患患者の分腎尿を採集してその尿中 activator を比較し中2例は治療の経過中にもその変動を観察した。即ち未処置の本疾患患者に於ては患側腎尿に activator が高値であることが明かである。症例10は血尿の程度が ϵ -ACA 1日量6gで2週間計84gでかなり改善された時の分腎尿 activator では健・患側ともに初回に比して低下をみせており、更に投薬1週後に全く止血効果を認めた時は膀胱尿 activator であるが更に低下して 18 mm^2 を示していた。症例11は ϵ -ACA 1日量8gで2週間計 112gの投与で止血効果を認めた時の膀胱尿 activator は 36 mm^2 であり、その後投薬を中止して1週間後に軽度の血尿を来し再度分腎尿 activator の検索を行うと初回の分腎尿 activator の程度よりは小であるが健側及び患側も亢進していることが認められた。

3) 他疾患患者の分腎尿 activator について(表5):表に示す如く左右差は殆ど認められない。

4) 血尿に於て血液成分特に血漿と尿中 activator との関係(表6):血尿の activator 測定に際し血漿中に含まれる plasminogen や activator が本来の尿中 activator と如何なる関係にあるかを検する目的で以下の実験を行つた。

1) Urokinase (昭和薬品化工株式会社)を倍々稀釈を蒸留水で行い1cc中の単位が50単位から0.19単位まで9系列をつくり各5cc入れて血漿($1/10$ N 蔞酸ソーダを $1/10$ 容加えた血液を8000回転15分行つて得た)を夫々に1滴づゝ滴下しよく混和振盪して、これを標準平板及び加熱板上におとして線溶面積を測定した。表に示す如く Urokinase の活性が高いもの程標準平板で線溶面積が大である。しかし加熱平板では全例線溶を認めない。

2) 次に Urokinase を1cc中に2単位含む稀釈液を6本おき1本を対照とし他を上記血漿を1滴・2滴・4滴・8滴・16滴と夫々に滴下してよく混和振盪してこれ

表3 正常人における尿中 activator 及び anti-Plasmin

番号	氏名	性	年齢	尿 activator	尿 anti-Plasmin
1	横 ○	♂	26	18	240
2	上 ○	♂	27	16	196
3	岡 ○	♂	27	25	324
4	星 ○	♂	27	20	182
5	北 ○	♂	35	16	240
6	岩 ○	♂	28	20	240
7	寺 ○	♂	29	16	252
8	中 ○	♂	29	20	240
9	郷 ○	♂	29	25	272
10	木 ○	♂	30	18	156
11	広 ○	♂	29	18	225
12	小 ○	♂	29	36	225
13	杉 ○	♂	30	16	210
14	阿 ○	♂	30	25	296
15	米 ○	♂	36	64	324
計	平均			353 23.5	3622 241.4

表 4 特特性腎出血の分腎尿 activator, anti-Plasmin

症例	氏 名	性	年令	測定項目	健 側	患 側
1	寺 ○	♂	52	act, anti-PL	315 104 (左)	502 44 (右)
2	成 ○	♂	37	act. anti-PL	228 — (右)	361 154 (左)
3	上 ○ 野	♂	22	act. anti-PL	410 172 (左)	506 — (右)
4	大 ○	♂	56	act. anti-PL	784 261 (右)	841 261 (左)
5	柴 ○	♂	53	act. anti-PL	196 95 (右)	529 295 (左)
6	林 ○	♂	31	act. anti-PL	281 172 (右)	541 230 (左)
7	笠 ○	♀	21	act. anti-PL	529 220 (右)	756 282 (左)
8	岡 ○	♂	34	act. anti-PL	400 264 (左)	576 306 (右)
9	木 ○	♀	26	act. anti-PL	272 240 (右)	484 289 (左)
10	上 R (卅) ○	♂	25	act. anti-PL	301 230 (右)	529 295 (左)
10'	上 R (+) ○	♂	25	act. anti-PL	138 168 (右)	529 169 (左)
10''	上 R (-) ○	♂	25	act. anti-PL	18 (両側合 225 して)	
11	佐 ○ 間 R (卅)	♂	23	act. anti-PL	165 120 (右)	434 192 (左)
11'	佐 ○ 間 R (-)	♂	23	act. anti-PL	36 (両側合 46 して)	
11''	佐 ○ 間 R (+)	♂	23	act. anti-PL	144 47 (右)	341 89 (左)

表 5 他疾患の分腎尿 activator 及び antiplasmin について

番号	姓 名	性	年令	疾 患 名	activator anti-PL	左	右
1	柏 ○	♂	27	右水腎症	act anti-PL	25 169	26 196
2	天 ○	♂	53	右不完全 重複尿管	act anti-PL	51 289	60 239
3	渡 ○	♂	17	神経因性 膀胱	act anti-PL	59 225	49 255
4	野 ○	♂	77	膀胱腫瘍	act anti-PL	89 180	81 160
5	玄 ○	♂	28	両側水腎症	act anti-PL	120 156	120 168
6	菅 ○	♂	31	右腎盂結石	act anti-PL	165 220	190 210
7	斎 ○	♀	51	左尿管結石	act anti-PL	140 49	144 134
8	池 ○	♀	32	右腎盂腎炎	act anti-PL	240 370	246 382
9	高 ○	♀	54	(両側) 囊胞腎	act anti-PL	272 336	233 226

表 6

1) Urokinase の倍々稀釈した系列各 5 cc に血漿を 1 滴ずつ滴下，混和したものの線溶
(標準平板)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1 cc 中の Urokinase の単位	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.79	0.39	0.19
溶 解 面 積 mm ²	884	795	675	564	517	358	279	182	105

(加熱平板では全例 0 mm²)

2) Urokinase 2 V/cc を含む系列各 5 cc に血漿を滴下混和振盪したものの線溶
(標準平板)

血 漿 滴 下 数	対 照	1 滴	2 滴	4 滴	8 滴	16 滴
溶 解 面 積 mm ²	380	371	351	324	255	240

(加熱平板では全例 0 mm²)

図21 坂○登 ♂25 右腎出血

を標準及び加熱平板上におとした。表に示す如く対照に比して，滴下数の増加につれて標準平板上では線溶面積が小となっており加熱平板では全例線溶を示さない。以上の基礎実験 から尿中 activator が大なる時は線溶面積は大となり，尿中の血液成分特に血漿の量には影響をうけず，むしろ inhibitor の作用が現れて血漿成分が多いと線溶面積は却って小となることが明かである。

〔X〕 他疾患混入例及び疑問のある例

症例 1 (図21) は25才男子。初診時中等度の血尿を主訴とし，膀胱内景では右尿管口よりの血尿を認める以外に異常なく青排泄も両側とも正常，腎部膀胱部単純撮影及び排泄性腎盂撮影でも正常であり，その他の諸検査で

も異常を認めず又腎生検でも異常所見はみられず本疾患と診断された。図に示す如く線溶能はかなりの亢進を示していた。そこで ε-ACA 1 日量 6 g が 6 日間計 36 g 投与された時の線溶系各因子は改善を示し尿中 activator も 35 mm² を示すようになり尿所見も赤血球が全視野で 1 ないし 2 ケの状態となり計 42 g 投与後に退院した。その後投薬を中止して退院後 11 日目の線溶系各因子は図の如くて再びかなりの亢進を示し尿中 activator の増強を見，尿所見も軽度の血尿を示した。その後来院せず約 6 ヶ月後に他病院で排泄性腎盂撮影で異常を認められ右腎腫瘍の診断の下に腎切除術が行われ腺腫と診断が確定した例である。症例 2 (図22) は52才男子。血尿を主

図22 宮○卓○ 52 左腎出血

R: 505×10^4 , Hb: 87%, 出血時間 2分30秒 肝機能(硫垂): 10.6
 W: 5000 (0), Plat: 20.5×10^4 , 血沈: 11mm/1時間,

訴として約3ヶ月他病院に入院し一般的止血剤の投与をうけたが効果なく最高血圧 200mmHg最低血圧 100mmHgの高血圧を指摘された。その間頻回に行われた腎膀胱部単純撮影、排泄性腎盂撮影及び逆行性腎盂撮影でも異常を認めない。その後当科を訪れた。膀胱内景には左尿管口よりの血尿を認める以外に異常なく青排泄も両側正常、腎部膀胱部単純撮影排泄性腎盂撮影も初回以来の像と同じで異常を認めない。最高血圧 209mmHg最低血圧90mmHgの高血圧を認め、心電図所見でも左心肥大を認めるが血算血液化学でも異常を認めず全身的な出血傾向も認められない。図に示す如く線溶系各因子は著しい亢進を示している。そこで ε-ACA 1日量 6 gが5週間投与されたが止血効果を見ず、逆行的に尿管カテーテルismusにより60% ε-ACA を8 cc腎盂内に注入し更に経口的に ε-ACA 1日量 8 gが3週間に亘って投与された時の線溶系各因子は著しい改善を示し特に尿中 activator は0 mm²を示すが依然として軽度の血尿(400×1視野に10ケの赤血球)を認めるものであり更に anticholinergic treatment も奏効せず、その後の排泄性腎盂撮影でも全く異常を認めず心電図所見より大量の ε-ACA の投与は好ましくないので投与を中止して降圧剤を1週間使用すると血尿は消失し血圧は 178mmHg~80mmHgとなり目下経過観察中である。

〔XI〕 考按

特発性腎出血に関しては古くより先人により種々の要因が挙げられている。本疾患に関して一元的に定義づけることは不可能であり、はじめに述べたように一症候群として解釈すべきであるが本論文に於ては酵素学的な面から本疾患を眺めその病態生理の一端を解明しようとする。

1) 自律神経系との関係。Klemperer (1897)¹⁴⁾が Angioneurotische Blutung を唱え Broca (1894)⁵⁾, Casper (1906)⁹⁾ Recklinghausen, Santini, Brownsequard, Ebstein, Neubürger (1927),²⁵⁾ Borsotti (1937)²⁹⁾らも血管運動神経異常による出血を唱え、血管麻痺説或いは血管刺戟説により説明せんとし、Rieder (1933),⁹⁾ Junker (1944),¹³⁾ Wildbolz (1953)⁴³⁾らは腎に入る神経の剥離ないし切断による治験例を報告している。本邦では稲田 (1958)⁴⁵⁾ 蔡 (1958)⁵⁶⁾, 小川(1959)⁵¹⁾, 岡本 (1958)⁵⁰⁾, 仁平 (1959)⁶¹⁾, 笠井 (1960)⁵²⁾らの報告があり、夫々に自律神経遮断剤により治療せしめた興味ある症例について述べられているが現在では視床下部を含めた全自律神経系異常との関連について検討されている。

2) Allergy ないし Anaphylaxy との関係。

Osler (1914)²⁶⁾の報告に初まり Mac Gowan (1923),²⁰⁾ Adelsberger (1931)¹⁾, Tzanck & Cottet (1934)³⁸⁾, Rhodes (1937)³¹⁾, Miller & Uhle (1939)²²⁾, Th-

omas & Wicksten (1949)³⁹⁾, Eisenstaedt (1951)⁴⁰⁾らの報告があり, 本邦では高安(1955)⁶⁰⁾, 原田(1959),⁶²⁾伊藤(1959)⁴⁶⁾の報告がみられ又 Randall (1933)³⁰⁾の病巣感染との関係についての発表以来 Wilbur & Priestley (1935)⁴¹⁾, Alken (1952)³¹⁾, Heine (1953)¹²⁾の報告が述べられ, 馬杉(1948)⁶⁶⁾は病巣感染と腎炎との間に Allergy 機序の存在を述べ, 岡林(1950)⁴⁹⁾の実験的研究があり, Finkle (1954)¹¹⁾, 仁平(1958)⁶⁰⁾, 島本(1959)⁵⁷⁾の扁桃腺と腎出血との関連についての報告がなされている。即ち Allergy ないし Anaphylaxy の発現機序に関しては抗原抗体反応にあることは勿論で作用物質としては Histamin, Histamin 様物質, Acetylcholine, Kinin, Bradykinin, Serotonin, ATP が挙げられているが腎出血との関連に於ては専ら Histamin Histamin 様物質の問題に努力がむけられていた。

3) Acetylcholine-Cholinesterase 系と腎出血。杉浦(1962)⁵⁶⁾の既に詳細に述べた如く産婦人科領域に於ける月経出血についての Okkels (1950)²⁷⁾の説即ち子宮内膜コイル動脈の終末部と静脈湖との間に動静脈吻合が存在し Acetylcholine によりこの動静脈吻合が開大し動脈及び表層近接部の毛細管内の血液がこれを通って直接静脈湖に流入する為内膜表層は貧血状態におちいる。湖から出る聚合静脈は波状を描くため血流は遅滞し又直接本動脈からの動脈圧をうけるので血液は血管周囲に逸出し排出される。これが月経であると説明している。一方腎の血管構成に関しては Spanner (1937)³³⁾は墨汁注入標本を用いて腎盂間質被膜の部に動静脈吻合が比較的高率に認められる事を, 又 Simkin (1948)³⁵⁾は兎で腎動脈に注入した直径50ないし 180 μ のガラス球が腎静脈より回収されることを, 人の屍腎の灌流実験で直径90ないし 440 μ のガラス球の通過が認められることから動静脈吻合の存在を唱えた。他方 Shonyo & Mann (1944)³⁴⁾は Neplon cast を用いた犬の実験で, 又 Tretuta も Spanner の追試を行いその存在を否定, 腎盂の部では小葉間動脈から腎盂へコイル状に動脈がのびるが Spanner はこれを動静脈吻合と混同したのではないかと述べ, More (1950)²⁴⁾も人腎で Cast を用いた実験で動静脈吻合の存在を否定している。江口(1958)⁴⁷⁾もアクリル樹脂 Cast を用いてこれを認めないが, Mc Callum (1935)²¹⁾のいう non-glomerular arteriole の多いことを示している。長谷川(1960)⁶³⁾, 黒田(1962)⁵⁴⁾は出血病巣は腎杯腎盂部, 髓質特に皮髓境界部附近に多く各腎の出血性変化を伴う腎杯は1ないし2ヶに限ら

れ部位的特異性はないが何れも該部に至る螺旋動脈の血行障害による腎杯壁の組織変性を重視している。即ち機能的子宮出血にみられる内膜コイル動脈の痙攣性収縮と特発性腎出血に於ける螺旋動脈の硬化による血行障害との両者の類似性より杉浦は本疾患に上記の如き anticholinergic treatment を行い56.4%に完全止血をみて, Cholinesterase 系の異常による腎出血を確認したのである。

4) 線溶系と腎出血。

a) 自律神経系と線溶系。Macfarlane (1947)²³⁾は精神的心理的動揺の際に又古島(1957)⁶⁵⁾, 畔柳(1960)⁵³⁾らは Adrenalin 注射時に線溶の起ることを認め, 自律神経系と線溶系の間には密接な関係があることが認められている。

b) Allergy ないし Anaphylaxy と線溶系。Rocha e Silva (1946)³²⁾は蛋白分解酵素によつて Anaphylaxy を起す物質が遊離されることを trypsin について報告し, Plasmin 活性が allergy 及び Anaphylaxy 発現の要因であるとし, Ungar (1947)⁴⁰⁾は感作された動物に対応抗原を接触せしめると plasmin が活性化されることを述べ, 岡本(1950)⁴⁸⁾は plasmin による分解産物が Acetylcholine 様作用をもち, 肺肝を蛋白分解酵素で灌流する時に Histamin が遊離するなど plasmin を媒介として Anaphylaxy 発現に関与する物質の生成を示している。

c) Kawwan (1957, 1958)^{15) 16) 17)}らは前膊静脈を用いる実験で Histamin, Serotonin, Adrenalin Atropin, Acetylcholine などの注射時又は anoxia, ischemia の時に静脈壁又は動脈壁の cholinergic effector に作用して plasmin が活性化されることを示した。

扱て尿中 plasminogen activator 即ち所謂 Urokinase については Williams (1951)⁴²⁾, Astrup & Sterndorff (1952)²⁾, Sobel (1952)³⁷⁾によつて夫々に詳細な報告があり, Bjerrehuns (1952)⁷⁾は Urokinase 活性について膀胱尿, 腎盂尿についても差のないことを述べ, Smyrniotis ら(1959)³⁶⁾は正常人の Urokinase 分泌は性, 年齢, 尿量と無関係であり, 冠不全後の心筋障害発作時に亢まり, 癌疾患, 鬱血性心不全, 尿毒症の時低下することを述べている。

von Kaulla (1961)¹⁸⁾らも癌末期に Urokinase 分泌が低下することを述べている。Urokinase の生理的役割として尿路に於ける Fibrin 及び凝血の速やかな溶解作用が現在では常識的な見解とされているが von K-

auilla は Urokinase の分泌を腎機能を反映するものと解し、心筋障碍発作やレ線全身照射等にその分泌の上昇することにより、Urokinase は血漿 activator の分泌されたもので尿路上皮細胞からの分泌を否定している。然し Astrup & Sterndorff は単なる血漿からの分泌産物でなく腎で生成されたものを含むと主張している。一方 Buluk & Furman (1961)⁸⁾は動物実験及び5人の手術例で腎動静脈の採血により線溶時間測定法で静脈血に plasmin 活性の高いことを述べ、腎の activator 産生が循環血中への分泌をも伴っていることを述べている。最近 Ladehoff (1962)¹⁹⁾は腎腫瘍及び膀胱腫瘍の組織 activator について検索し、腫瘍組織 activator は健常組織 activator よりも低い傾向にあることを示し又正常腎組織では髓質部が皮質部よりも高い activator 活性を有することを述べている。又 Painter (1962)²⁰⁾らは腎組織培養液の activator 検索を行い電気泳動法により組織 activator よりもむしろ組織培養液中の activator がより Urokinase に似ていることを述べ urokinase の origin について推論している。現在まで ϵ -ACA による本疾患治療の報告は篠野(1961)⁶⁴⁾らが33例の本疾患々者血漿について線溶時間測定法で plasmin 活性を示したものの26例(78.7%)をみて、その20例に本療法を行い有効13例、無効7例と述べ本療法は速効性であるため、1クール(1g/日静注を7ないし10日)で血尿の消失しないものに対しては他の治療法を行う必要があると報告している。河野(1962)⁵⁵⁾は家兎を用いる実験で腎神経叢刺戟法、頸静脈囊法、腹腔神経節刺戟法によつて腎出血を起させた動物の血漿 plasmin 値の上昇及び腎静脈血が頸静脈血より plasmin 活性の高いこと又患側腎の方が健側腎よりも鼻粘膜腺溶能を強く抑制すること更に腎組織の tissue activator は Reilly 現象により多少促進する傾向のあることを述べている。一方 Andersson (1962)⁴⁾は3例の本疾患々者の ϵ -ACA 療法による治験例を報告している。我々は39例の本疾患々者の線溶系各因子の亢進を認め、 ϵ -ACA により36例(92.3%)に完全止血を認め本治療により推計学的考察を行い(表1)完全止血例に於ては線維素原量、Euglobulin + Streptokinase の溶解面積、血漿 + Streptokinase の溶解面積、抗 plasmin 値、尿中 activator 及び抗 plasmin 値について夫々5%危険率を以て有意の差を認め本治療法の有用なることを確認した。又本疾患々者は正常人に比して尿中 activator が高値を示し尿管カテーテリスムスを行い他疾患に於ては分腎尿 activator に差を認めず本疾患に於ては患側腎尿に

activator の高値なことを認め治療によつて activator の低下と共に止血効果を認め又一方手術時腎動静脈血の採血標本の線溶系の比較からも Astrup & Sterndorff, Buluk らの述べる如く腎局在性の activator 産生を確認し少数例に逆行的に高濃度 ϵ -ACA 注入を腎盂内に行い止血効果を得たことから本疾患の一面を腎局在性 activator ないし腎尿 activator の異常亢進をその主因と考えるものである。又尿中 activator の日内変動をみてその変動の小なること及び少数例ながら夜間高値型、昼間高値型の二型を認めた。一方血尿時に血漿中 activator の尿中移行による尿中 activator の影響を検する基礎実験(表6)を行い却つて血漿中抗 plasmin 値の作用を認めて、本疾患々者尿中 activator 高値のことを確認した。Ladehoff の述べる如き正常部腎組織に於て皮質部よりも髓質部に activator の高値なることは腎の血管構築と共に血尿の発生機序として興味ある点であり少数例ながら我々も同様の結果を得て居りこのことについては別著に発表する予定である。Acetylcholine, Serotonin Histamin などが plasmin によつて生じた分解産物なる観点からみれば線溶系と Cholinesterase 系が平行関係を有することは理解されるのであるがその相互の作用機序に関しては Kawwan らのいう Cholinergic effector mechanism をも含めて今後の検討に期待されるであらう。然し何故片側に血尿を来すか及び季節的な外因などの問題は自律神経及び他の酵素系を含めた複雑な諸因子の上になつた検索が必要であると考えられる。

〔Ⅹ〕 結語

- 1) 39例の本疾患々者を ϵ -ACA 投与(大量投与がより治療効果が大)により36例(92.3%)に完全止血をみた。
- 2) 本疾患に於ては線溶系各因子の亢進をみるがその治療上の指標としては尿中 activator の検索が最も有用である。
- 3) 本疾患々者の分腎尿 activator に於ては患側腎尿に高値なることを認めた。
- 4) 尿中 activator は日内変動を示すが夜間高値型と昼間高値型の二型を認め何れもその変動は小であり任意の時点の測定が可能である。
- 5) 腎局在性 activator の産生を腎動静脈血の線溶系より確認した。
- 6) 尿中 activator は血尿時に於ても血漿 activator の影響のないことを認めた。
- 7) 線溶系と Cholinesterase 系の平行関係を認めた。

図表中の略号は以下の如くである。

Fib → Fibrinogen, 単位mg/dl

Pl → Plasma

H.E. → Human Euglobulin

SK → Streptokinase

Anti-PL → Anti-Plasmin

Act → Activator

単位は mm² の面積を表す。

稿を終るに臨み終始御指導と御校閲を賜った 恩師市川篤二教授に深謝いたします。尚本論文の要旨は昭和37年10月、日本泌尿器科学会第27回東部連合地方会に於いて発表した。

文 献

- 1) Adelsberger, L.: Deut. med. Wschr., 57, 585, 1931.
- 2) Astrup, T. & I. Sterndorff: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 81, 675, 1952.
- 3) Alken, C.F. et al.: Z. Urol., 45, 665, 1952.
- 4) L. Andersson: Acta Chir. Scand., 124, 355, 1962.
- 5) Broca: Ann de male de org. genit-urin., 881, 1894.
- 6) Borsotti, P.C.: Z. Urol. Chir., 43, 314, 1937.
- 7) Bjerrehuns, I.: Scand. J. Clin. Lab. Invest., 4, 179, 1952.
- 8) K. Buluk, & M. Furman: Exper., 18, 146, 1961.
- 9) Casper: Arch. Klin. Chir., 80, 350, 1906.
- 10) Eisenstaedt, J.S.: J. Urol., 65, 154, 1951.
- 11) Finkle, A.L. et al.: J. Urol., 72, 111, 1954.
- 12) Heine, J.: Z. Urol., 46, 247, 1953.
- 13) Junker: Z. Urol., 42, 432, 1949.
- 14) Klemperer: Dtschr. med. Wschr., 128, 1897.
- 15) Kawwan, H.C. et al.: Clin. Sci., 16, 255, 1957.
- 16) Kawwan, H.C. et al.: Brit. J. Haematol., 4, 51, 1958.
- 17) Kawwan, H.C. et al.: Clin. Sci., 17, 361, 1958.
- 18) Von Kaulla: Cancer, 14, 889, 1961.
- 19) A.A. Ladehoff: Acta path. Microbiol. Scand., 55, 273, 1962.
- 20) Mac Gowan: J. Urol., 9, 331, 1923.
- 21) Mc Callum, D.B.: Am. J. Anat., 65, 69, 1935.
- 22) Miller & Uhle: Int. Clin., 3, 183, 1939.
- 23) Macfarlane, R.G. & Biggs, R.: Lancet, 1, 402, 1947.
- 24) More, R.H.: Am. J. Path., 27, 95, 1950.
- 25) Neubürger, K.: Arch. f. Path. Anat., 265, 789, 1927.
- 26) Osler: 泌尿器科全書より引用.
- 27) Okkels, H.: Engl. editor Menstruation & its disease, 1950.
- 28) R.H. Painter & A.F. Charls: Am. J. Physiol., 202, 1125, 1962.
- 29) Rieder: Arch. Klin. Chir., 177, 618, 1933.
- 30) Randall, A.: J. Urol., 37, 735, 1933.
- 31) Rhodes, J.: J. Urol., 38, 40, 1937.
- 32) Rocha e Silva, M. et al.: Am. J. Physiol., 156, 26, 1946.
- 33) Spanner, R.: Klin. Wochenschr., 16, 1421, 1937.
- 34) Shonyo, E.S. & Mann, F.C.: Arch. Path., 38, 287, 1944.
- 35) Simkin, B.: Arch. Int. Med., 81, 115, 1948.
- 36) Smyrniotis, F.E. et al.: Thromb. et Hemorrhag. in Press (Physiol. Rev., 39, 343, 1959より引用)
- 37) Sobel, G.W. et al.: Am. J. Physiol., 71, 768, 1952.
- 38) Tzanck, A. & Cottet, J.: Presse méd., 42, 415, 1934.
- 39) Thomas, L. et al.: Ann. Allergy, 2, 396, 1949.
- 40) Ungar, G.: Lancet, 2, 708, 1948.
- 41) Wilbur, D.L. et al.: Ann Surg., 101, 647, 1935.
- 42) Williams, J.R.B.: Brit. J. Exper. Path., 32, 530, 1951.
- 43) Wildbolz, E. et al.: Monatsschr. Unfallh., 58, 86, 1953.
- 44) 市川: 総合臨床, 9, 108, 1960.
- 45) 稲田他: 最新医学, 6, 133, 1951.
- 46) 伊藤: 日泌尿会誌, 50, 838, 1959.
- 47) 江口: 日病理会誌, 47, 323, 1958.
- 48) 岡本: 生物科学, 2, 55, 1950, 3, 97, 1950.
- 49) 岡林: 日本臨床, 8, 30, 1950.
- 50) 岡本: 日泌尿会誌, 49, 294, 1958.
- 51) 小川: 日泌尿会誌, 50, 75, 1959.
- 52) 笠井: 日泌尿会誌, 51, 1223, 1960.
- 53) 畔柳: 臨床血液, 1: 5, 1, 1960.
- 54) 黒田: 日泌第27回東部連合地方会で発表, 1962.
- 55) 河野: 日泌尿会誌, 53, 179, 1962.
- 56) 蔡他: 臨皮泌, 12, 145, 1958.
- 57) 島本: 日泌尿会誌, 50, 728, 1959.
- 58) 杉浦: 日泌尿会誌, 54, 263, 1963.
- 59) 高安: 最新医学, 10, 1195, 1955.
- 60) 仁平: 泌紀要, 4, 483, 1958.
- 61) 仁平: 泌紀要, 5, 19, 1959.
- 62) 原田: 日本医事新報, 1856, 3, 1959.
- 63) 長谷川: 日泌尿会誌, 51, 872, 1960.
- 64) 旗野他: 臨皮泌, 15, 105, 1961.
- 65) 古島: 最新医学, 12, 194, 1957.
- 66) 馬杉: 腎炎その他の研究 (寧楽書房), 1948.
- 67) 米瀬他: 日泌尿会誌, 53, 754, 1962.

(昭和38年6月25日受付, 特別掲載)