急性胃粘膜病変における内皮—顆粒球間相互反応と platelet-activating factor の関与

黒瀬 巖・末松 誠・三浦総一郎・浅古 寛^{*1)}、関塚永一・朴沢重成^{*2)}、
永田博司^{*3)}、森下鉄夫^{*4)}、福村 大・土屋雅春^{*1)}

Possible involvement of endothelium-granulocyte interaction in acute gastric mucosal lesions—Participation of platelet-activating factor— Gastric microcirculatory disturbances induced by intermittent electrical stimuli (irritation) on the gastric artery produced acute gastric mucosal lesions in the rat stomach. In this experimental model, participation of platelet-activating factor (PAF) in granulocyte-endothelium interaction were evaluated.

Laser doppler flowmetry revealed that post-ischemic hyperemia was observed just after the irritation and the flow was significantly decreased after this hyperemic state. Mucosal tissue-type plasminogen activator (t-PA) activity was also elevated just after the irritation and still more increased thirty minutes after the stimuli. Moreover, both luminol-dependent chemiluminescence activity of regional blood sample and myeloperoxidase activity in gastric mucosa were remarkably increased thirty minutes after the irritation. A newly developed PAF-antagonist, CV-6209 attenuated the local fibrinolytic activity, granulocyte-mediated oxidative stress and the alteration of mucosal blood flow, and significantly diminished the gastric ulcer formation.

The present study suggests that PAF may cause the excessive fibrinolytic activity and granulocyte-mediated oxidative stress on mucosal microvasculature during acute gastric ulcer formation.

Iwao Kurose・Makoto Suematsu・Soichiro Miura・Hiroshi Asako^{*1)},
Eiichi Sekizuka・Sigenari Houzawa^{*2)}, Hiroshi Nagata^{*3)},
Tetsuo Morishita^{*4)}, Dai Fukumura and Masaharu Tsuchiya^{*1)}

^{*1)} Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University

^{*2)} Department of Internal Medicine and Clinical Research, Saitama National Hospital

^{*3)} Department of Internal Medicine, Saiseikai Central Hospital

^{*4)} Department of Internal Medicine, Shizuoka Nihon-Sekijoji Hospital

key words: platelet-activating factor (PAF), tissue-type plasminogen activator (t-PA), oxygen-derived free radicals, granulocyte, endothelial cell

急性胃粘膜病変の発生機序の一つとして胃粘膜血流障害が注目されている。胃粘膜面には、集合細静脈を中心として真性毛細血管が密に網目状構造を形成しており、血流が規則正しく集合細静脈に流れ込んでいるのが生体顕微鏡下に観察される。拘束ストレスを与えると、粘膜面毛細血管には sludge, plasma skimming, flying thrombus, stasis などの微小循環障害が出現し、引きつづいて出血、びらん形成が観察される。同時に粘膜内における自律神経機能の亢進を示す所見が組織化学的手法により証明されており¹⁾、その過剰興奮(irritation)が胃微小循環障害を惹起し、粘膜病変形成に深く関わっていると考えられる。

一方、筆者らは、細動脈の収縮拡張といった一連の血管運動性変化につづく微小循環障害に活性酸素^{2,3)}と血

管内皮細胞由来の局所線溶因子⁴⁾が重要な役割を担っていること、さらに、この両者が密接に相互関係を有する可能性⁵⁾をすでに報告してきた。

胃においても、いわゆる ischemia-reperfusion injury の実験系において、組織障害因子としての free radical の関与が注目され、その産生源として xanthine-xanthine oxidase system が重要であるとされてきたが⁶⁾、近年筆者らは、顆粒球由来の活性酸素ストレスが内皮細胞障害を惹起し、一連の微小循環障害から急性胃粘膜病変を形成しうることを報告した⁷⁾。

さらに、ラット腸間膜の実験系において、活性酸素を介した顆粒球—内皮間相互反応の mediator として platelet-activating factor(PAF)が重要な役割を果たしていることも明らかとした⁸⁾。

本稿では、irritation によるラット胃潰瘍モデルを用いて、内皮由来局所線溶因子としての tissue-type plasminogen activator (t-PA) と顆粒球側の動態変化を示す指標として、myeloperoxidase(MPO)活性および活性酸

^{*1)} 慶應義塾大学医学部内科学教室

^{*2)} 国立埼玉病院内科・臨床研究部

^{*3)} 済生会中央病院内科

^{*4)} 静岡赤十字病院内科

素産生能の変動を粘膜血流の変化と関連して検討を行った。加えて、胃潰瘍病変形成時の内皮一颗粒球間相互反応における PAF の役割につき検討した。

材料と方法

実験動物は Wistar 系雄性ラット(250 g)を用いた。実験24時間前より禁食とし、飲水のみを可能とした。ラットをネンブタール麻酔下に腹部正中切開により開腹し、胃幽門部を絹糸により結紮、つぎに胃内に 0.1 N 塩酸 1 ml を注入した。小彎側の小動脈をていねいに剝離し、双極電極により反復電気刺激を加えた。刺激は 100 μ A, 5 msec, 50 Hz の矩形波電流を30秒間、10秒の休みをおいて3回繰り返す、この一連の刺激をさらに3分の間隔をあけて3回繰り返した。刺激前、刺激終了直後、5, 15, および30分後に胃を大彎側より展開し、病変面積を潰瘍係数として算定したあと、各測定に供した。

(1) 胃粘膜血流量の経時的測定

粘膜血流量の絶対値は、Leung らの報告⁹⁾に基づき、laser doppler flowmeter(laser flow BPM 403, TSI 社製)と電解式水素 ガスクリアランス 法(Unique Medical 社製, MFG-DI)による測定値を対応させ算出した。

(2) 全血ルミノール依存性化学発光

刺激前および終了30分後に刺激部対側小静脈から微量採血(300 μ l)を行った²⁾。全血 200 μ l を Minimum Essential Medium(阪大微研製)により5倍に希釈し、全量 1 ml を東北電子産業社製 Chemiluminescence Analyzer OX-7 にセットし、background activity を計測したあと、0.5 mg/ml ルミノール 40 μ l およびオプソニン化 zymosan(12.5 mg/ml) 100 μ l を添加し、経時的に発光量を記録した。その peak activity より background activity を差し引いた値を suspension 中の granulocyte 数で除した結果を、chemiluminescence (ChL) activity として算定した。

(3) myeloperoxidase 活性測定法

Krawitz ら¹⁰⁾の方法に一部改変を加えて定量した。刺激後胃全層を凍結乾燥したのち、粘膜を剝離し、乾燥重量 100 mg を氷冷下において、50 mM phosphate buffer (pH 6) 2 ml と homogenate した。15,000 rpm にて15分間遠心分離後 pellet に 0.5% hexadecyl trimethyl-ammonium bromide を含む buffer 2 ml を加えて再度 homogenate した。さらに sonicate により均一としたあと 3,000 rpm にて30分間遠心した。上清から Krawitz らの方法に準じ spectrophotometer を使用して胃粘膜組織中 myeloperoxidase 活性を定量した。

(4) 胃粘膜内 tissue-type plasminogen activator (t-PA)活性の定量

凍結乾燥した胃全層より粘膜部をていねいに剝離し、2 M KSCN を含む 0.1 M phosphate buffer 中にて

図1 time-course changes of gastric mucosal lesion and blood flow after the irritation

Thirty minutes after the irritation, mucosal lesions were remarkably increased. Just after the transient elevation, mucosal blood flow was significantly decreased (closed circle). Five minutes prior to the application of irritation, CV-6209 was injected into femoral artery to give a final concentration of 0.1 mg/kg rat weight. The pretreatment of CV-6209 attenuated these changes (open circle). Each value was the average of indices measured in five experiments. Closed triangles represent time for measurements. Statistical analysis: * $P < 0.01$, ** $P < 0.001$ as compared with the value of irritation group.

homogenate を行い、1時間 4°C 下で incubate したあと 2,000 rpm で10分間遠心した。上清を 0.1 M phosphate buffer saline に 4°C 下で透析を行い、これを t-PA 活性の測定に供した。t-PA 活性は Rånby らの方法¹¹⁾に従って、合成基質発色法により求め、これを Lowry らの方法¹²⁾によって得た蛋白量で除すことにより、IU/mg tissue protein で表示した。

(5) 特異的 PAF 拮抗剤による抑制効果

特異的 PAF 拮抗剤である CV-6209(武田製薬より供与)を生理食塩水に溶解し、irritation を加える5分前に 0.1 mg/kg rat weight となるよう大腿静脈より注入した。

(6) 統計学的検定法

測定結果はすべて mean ± SEM で表示し、有意差検定は Student's t-test にて行い、慣例に従って $P < 0.05$ を以て有意差の指標とした。

図2 time-course changes of t-PA activity in gastric mucosa

t-PA activity in gastric mucosa was significantly increased by the irritation (closed circle). The pretreatment of CV-6209 attenuated the t-PA activation (open circle). Each value was calculated from five experiments. Closed triangles represent time for measurements. Statistical analysis: * $P < 0.001$ as compared with the value of irritation group.

成績

(1) 急性胃粘膜病変の形成(潰瘍係数)

0.1 N 塩酸を胃内に投与し、反復電気刺激を胃小彎側小動脈に与えると、刺激終了5分後より粘膜面に肉眼的なびらん形成が観察され、15分後にかけて徐々に病変面積は拡大し、特に15分後から30分後の間に著明な潰瘍の形成が認められた(図1上段)。粘膜病変は主に胃体部、特に前胃との境界部を中心に形成されていた。塩酸を投与したのみで刺激を与えない群には病変の形成はみられなかった。

(2) 胃粘膜血流量の変動

粘膜血流量は irritation 終了直後に一過性に上昇し、その後5分間で急激に減少したあとは30分後までなだらかに低下した(図1下段)。

(3) 胃粘膜内 t-PA 活性の変動

t-PA 活性は irritation 終了直後にすでに著明に上昇し、いったん平衡状態を保ったのち、15分後から30分後の間に再び有意に上昇した(図2)。

(4) MPO 活性および胃局所血中 ChL activity

MPO 活性は5分後までは緩徐に上昇したが、5分後から15分後の間に t-PA 活性の再上昇に先立って著明に増加した。30分後の MPO 活性は $2.06 \pm 0.30 (\times \text{control}, n=5)$ と対照群に比して有意に上昇していた。

一方、ChL activity は対照群の活性値 ($5.1 \pm 1.9 \times 10^{-3} \text{ count/min/cell}$) に対して刺激30分後には ($13.6 \pm 0.8 \times 10^{-3} \text{ count/min/cell}$) と著明な活性化が認められた(図3)。

(5) CV-6209 前投与による抑制効果

CV-6209 は病変形成を有意に抑制し、ulcer index は刺激群 $27.6 \pm 1.3 \text{ mm}^2 (n=7)$ に対して CV-6209 前投与したあとに刺激を加えた群では $4.8 \pm 1.2 (n=5, P <$

図3 luminol-dependent chemiluminescence(ChL) activity in regional blood and myeloperoxidase (MPO) activity in gastric mucosa

Both ChL(1) and MPO(2) activity were remarkably increased thirty minutes after the irritation. The pretreatment of CV-6209 (0.1 mg/kg) attenuated the elevation of ChL and MPO activity.

0.001)であった(図1上段点線)。また、CV-6209 前投与群の胃粘膜血流量は、刺激後一過性に上昇したのちも30分後まで高値を持続した(図1下段点線)。さらに、胃粘膜 t-PA, MPO 活性、局所全血中 ChL 活性の irritation による上昇も、CV-6209 前投与により有意に抑制した(図2, 3)。

考 按

Granger ら¹³⁾は、ネコ腸管を用いた ischemia-reperfusion injury の実験にはじまる一連の仕事から、組織障害因子としての活性酸素の関与と、その産生源としての xanthine-xanthine oxidase の重要性を強調してきた。一方、筆者らは、これまで急性胃粘膜病変の形成過程において、自律神経の過剰興奮とそれに伴う血管運動性擾乱を介した微小循環障害が重要な step となることに注目してきたが¹⁾、この過程において xanthine-xanthine oxidase 系のみならず、顆粒球依存性酸素ストレスが重要な役割を果たすことを報告してきた⁷⁾。加えて顆粒球は low flow state の際には微小血管床の marginal area を rolling, sticking し、血管内皮と直接接して相互反応することが、ラット腸間膜モデルあるいは胃粘膜微小循

環に対する生体顕微鏡的観察から明らかである³⁾。

活性酸素は、きわめて短時間で消滅する性質を持っており、顆粒球由来の活性酸素の細胞障害性は標的細胞との直接の interaction が必要と考えられる。筆者らは、顆粒球の sticking の増加と活性酸素産生能の亢進が、内皮細胞の障害を惹起することを腸間膜微小循環障害モデルで指摘してきたが²⁻⁴⁾、今回の成績においても、chemiluminescence 法を用いることにより、刺激後局所血中の活性酸素産生能が亢進することに加え、胃粘膜 MPO 活性の増加から irritation により血管内活性酸素の産生源としての顆粒球の機能変化と局所動員が惹起されることが明らかとなり、急性胃粘膜病変の形成過程に顆粒球依存性酸素ストレスが重要であることが確認された。

顆粒球由来の free radicals は、その大部分が NADPH oxidase を介して superoxide (O_2^-) として産生され¹⁵⁾、2 次的に過酸化水素 (H_2O_2)、hydroxyl radical (OH) が派生し、さらに、MPO の作用により細菌障害性、細胞障害性を発揮する次亜塩素酸イオン (ClO^-) を生成することが知られている¹⁶⁾。一方、luminol 依存性化学発光は、主に MPO-related oxyradical species を反映するとされる^{17,18)}。

最近、筆者らは、PAF 惹起性腸間膜微小循環障害モデルにおいて、細静脈血管内皮に sticking した顆粒球に一致して luminol 依存性化学発光が認められることを報告したが⁹⁾、本実験成績においても特異的 PAF 拮抗剤である CV-6209 の前投与により、irritation 後の粘膜内 MPO 活性および局所血中 luminol 依存性化学発光の上昇が抑制されたことから、顆粒球の活性酸素産生能、内皮への膠着現象ならびに局所への動員に PAF が重要な mediator として働くことが示唆された。

筆者らは、出血性病変が基本的には微小循環系の内皮細胞障害に伴う血管透過性亢進現象に端を発することを指摘し、血流の擾乱自体が攻撃因子となりうることを実験的に示してきた。すなわち、教室の矢野らは irritation を加えた局所微小循環の微量採血分析により、plasmin 活性の上昇、fibrinogen の低下といった線溶凝固異常を見出し、出血性変化における局所線溶の重要性を報告した⁴⁾。t-PA は、thrombin、fibrin などの凝固系の亢進¹⁹⁾、histamine や acetylcholine、自律神経の興奮をはじめ、静脈うっ滞や運動負荷等が刺激^{20,21)}となり、主に血管内皮細胞より産生・放出されることが知られている。通常の状態においては、t-PA/plasmin の線溶因子に対してその抑制系である plasminogen activator inhibitor (PAI)/ α_2 -plasmin inhibitor が優位であり、容易な線溶活性上昇を防いでいる。しかし一度刺激が加わると内皮表面の特異的結合部位に活性化 t-PA が配列し、PAI の干渉を受けることなく循環血中の fibrin、plasminogen と complex を形成し、plasminogen を plasmin

に活性化して fibrin を分解する²²⁾。さらになんらかの強力な刺激が持続的に加わると、plasminogen activators の過剰な産生・活性化が生じる結果、血管透過性は亢進し、補体系の活性化や collagenase²³⁾ を代表とする tissue break down factor となりうる proteases の活性化を促進し、各臓器に出血性変化を惹起すると考えられている。生理的環境において t-PA は、主に細動脈以上の比較的ふとい循環単位の内皮細胞により産生されると報告されているが²⁴⁾、筆者らは irritation によるラット実験胃粘膜障害モデルにおいて、刺激後胃粘膜内真性毛細血管および集合細静脈の内皮細胞に一致して強い t-PA 活性が認められる事実を、monoclonal 抗体を用いた免疫組織化学的手法により証明した⁵⁾。

今回の検討では、t-PA 活性は刺激直後と刺激終了30分後に2段階の有意な上昇を示した。直後の上昇は反復電気刺激による血液のゆさぶりや、それに伴う微小循環障害の初期変化 (flying thrombus, sludge 現象) に対する生体側 (内皮側) の血流改善を目的とした防御的反応、あるいは自律神経興奮の直接作用などが複雑に絡みあった結果であると考えられ、事実、刺激直後の粘膜血流は刺激前値に比してむしろ増加し、さらにこの血流増加は CV-6209 によりなんら影響を受けないことが明らかとなった。一方、15分後から30分後にかけての t-PA 活性の再上昇は、血流維持のためのいわゆる生理的活性上昇を上廻る過剰な活性上昇であり、結果として急性胃粘膜病変が急激に促進された。また、この再上昇は10分後の胃粘膜内 MPO 活性の上昇つまり顆粒球の局所への動員に引きつづくものであり、活性酸素を介した顆粒球-内皮間相互反応による内皮障害あるいは内皮の機能的変化が起こった結果と推測される。

PAF は、Benveniste らにより IgE 感作好塩基球から抗原刺激により遊離される血小板凝集活性を持つ物質として見出された²⁵⁾。現在、PAF は各種の炎症性細胞や血管内皮細胞、腎髄質、子宮など広範囲の組織、細胞で産生されることが明らかにされ²⁶⁾、その生理作用も血小板凝集活性以外に、炎症性細胞の活性化、血圧降下、気道抵抗増加²⁷⁾、および血管透過性亢進²⁸⁾ などが報告され、炎症反応への関与が示唆されている。今回の特異的 PAF 拮抗剤を用いた検討から、PAF は炎症部位において顆粒球の局所動員、活性酸素産生に深く関与しているのみならず、内皮-顆粒球間相互反応を促進し、局所線溶活性因子すなわち t-PA 活性の過剰亢進をもたらし、粘膜微小循環障害、急性胃粘膜病変の形成に促進的に働くことが示唆された。

結 論

自律神経の過剰興奮により生じた胃粘膜微小循環血流の動揺は、PAF を介して内皮-顆粒球間相互反応の増

強、顆粒球依存性酸素ストレスの増加および内皮由来局所線溶活性の亢進をもたらし、急性胃粘膜病変の形成を惹起する可能性が示唆された。

本研究は昭和63年度文部省科学研究助成費、一般研究A(課題番号 63440033)、および慶應義塾大学医学部研究助成費により行われた。

文 献

- 1) 土屋雅春, 織田正也, 中村正彦, 渡辺勲史, 永田博司, 柏崎一男, 大家友二: ラット胃粘膜微小循環の自律神経統御について一特に実験的ストレス潰瘍発生機構に関連して一. 日消誌 78: 1000-1014, 1981.
- 2) 土屋雅春, 末松 誠, 三浦総一郎, 永田博司: 侵襲時微小循環の病態一成因と予防一. 脈管学 25: 1159-1163, 1985.
- 3) 末松 誠, 永田博司, 三浦総一郎, 大塩 力, 関塚永一, 石井裕正, 石井公道, 藤城保男, 土屋雅春: 侵襲時微小循環障害における局所血中多形核白血球 respiratory burst および脂質過酸化反応の変動. 血管 9: 119-125, 1986.
- 4) 穴戸輝男, 土屋雅春, 土屋喜嗣, 藤城保男: 微小循環障害部血管内容変化. 脈管学 9: 125-130, 1969.
- 5) Kurose, I., Maruyama, K., Suzuki, M., Azuma, T., Suematsu, M., Miura, S., Okazaki, I., Oda, M., Tsuchiya, M.: Oxyradical-mediated activation of t-PA in the rat acute gastric mucosal injury. Microcirculation annual 1988, (ed. Tsuchiya, M. et al.), Nihon-Igakkan, Tokyo, 1988, p 71-72.
- 6) Itoh, M., Guth, P.H.: Role of oxygen-derived free radicals in hemorrhagic shock-induced gastric lesions in the rat. Gastroenterology 88: 1162-1167, 1985.
- 7) 鈴木雅之, 末松 誠, 三浦総一郎, 永田博司, 森下鉄夫, 織田正也, 土屋雅春: 急性胃粘膜病変形成期の活性酸素産生における xanthine oxidase 系および好中球の役割. 日消誌 85: 835-842, 1988.
- 8) Suematsu, M., Kurose, I., Asako, H., Miura, S., Tsuchiya, M.: *In vivo* visualization of oxyradical-dependent photoemission during endothelium-granulocyte interaction in microvascular beds treated with platelet-activating factor. J. Biochem. 106: 355-360, 1989.
- 9) Leung, F.W., Morishita, T., Edward, H., Livingstone, T.R., Guth, P.: Reflectance spectrophotometry for the assessment of gastroduodenal mucosal perfusion. Am. J. Physiol. 252: G797-804, 1987.
- 10) Krawitz, J.E., Sharon, P., Stenson, W.F.: Quantitative assay for acute intestinal inflammation based on myeloperoxidase activity. Gastroenterology 87: 1344-1350, 1984.
- 11) Rånby, M., Norrman, B., Wallen, P.: A sensitive assay for tissue plasminogen activator. Thromb. Res. 27: 743-749, 1982.
- 12) Lowry, O.H., Rosenbrough, N.J., Farr, A.L., Randall, R.J.: Protein measurement with the folin phenol reagent. J. Biol. Chem. 193: 265-276, 1951.
- 13) Granger, D.N., Rutili, G., McCord, J.M.: Superoxide radicals in feline intestinal ischemia. Gastroenterology 81: 22-29, 1981.
- 14) Suematsu, M., Tsuchiya, M., Miura, S., Nagata, H., Kitahara, T., Ishii, H.: Oxygen-derived free radicals from leukocytes and lipid peroxidation in microcirculatory disturbance. Progress in Angiology, Edizioni Minerva Medica, Trino, 1986, p 157-160.
- 15) Iizuka, T., Kanegasaki, S., Makino, R., Tanaka, T.: Pyridine and imidazole reversibly inhibit the respiratory burst in porcine and human neutrophils: Evidence for the involvement of cytochrome b 558 in the reaction. Biochem. Biophys. Res. Commun. 130: 621-626, 1985.
- 16) 住本英樹, 竹重公一朗, 水上茂樹: 顆粒球の機能と代謝スーパーオキシドアニオンの生成およびその調節機構について一. 炎症 5: 89-100, 1985.
- 17) Edwards, S.W.: Luminal- and lucigenin-dependent chemiluminescence of neutrophils: Role of degranulation. J. Clin. Lab. Immunol. 22: 35-39, 1987.
- 18) Suematsu, M., Oshio, C., Miura, S., Suzuki, M., Houzawa, S., Tsuchiya, M.: Luminal-dependent photoemission from single neutrophil stimulated by phorbol ester and calcium ionophore—role of degranulation and myeloperoxidase. Biochem. Biophys. Res. Commun. 155: 106-111, 1988.
- 19) Levin, E.G., Marzec, U., Anderson, J., Harber, L.A.: Thrombin stimulates tissue plasminogen activator release from cultured human endothelial cell. J. Clin. Invest. 74: 1988-1995, 1984.
- 20) Booth, N.A., Walker, E., Manghen, R., Bennett, B.: Plasminogen activator in normal subjects after exercise and venous occlusion: t-PA circulates as complexes with C₁-inhibitor and PAI-1. Blood. 69: 1600-1604, 1987.
- 21) Collen, D.: On the regulation and control of fibrinolysis. Thromb. Haemostas. 43: 77-89, 1980.
- 22) Hajjar, K.A., Hame, N.M., Harpel, P.C., Nachman, R.L.: Binding of tissue plasminogen activator to cultured human endothelial cells. J. Clin. Invest. 80: 1712-1719, 1987.
- 23) Werb, Z., Mainardi, C.L., Vater, C.A., Harris, E.D.: Endogenous activation of latent collagenase by rheumatoid synovial cells. N. Engl. J. Med. 296: 1017-1023, 1977.
- 24) Kristensen, P., Larsson, L.-I., Neilsen, L.S., Grøndahl-Hansen, J., Andreassen, P.A., Danø, K.: Human endothelial cells contain one type of plasminogen activator. FEBS letter 168: 33-37, 1984.
- 25) Benveniste, J., Henson, P.M., Cochrane, C.G.:

- Leukocyte-dependent histamine release from rabbit platelets. The role of IgE, basophils and a platelet-activating factor. *J. Exp. Med.* 136: 1356-1377, 1972.
- 26) Barns, P.J., Chung, K.F., Page, C.P.: Platelet-activating factor as a mediator of allergic disease. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 81: 919-934, 1988.
- 27) Hanahan, D.J.: Platelet activating factor: a biologically active phosphoglyceride. *Ann. Rev. Biochem.* 55: 483-509, 1986.
- 28) Ohishi, S., Hayashi, M., Yamaki, K.: Inflammatory effects of acetylglycerylether phosphorylcholine: vascular permeability increase and induction of pleurisy in rats. *Prostaglandin. Leukotrienes Med.* 22: 21-33, 1986.