

慢性関節リウマチ患者における 凝固線溶系に関する研究

第 1 編

滑液中、及び末梢血中の凝固線溶能

岡山大学医学部第三内科学教室（主任：太田善介教授）

森 本 忠 一

（昭和57年7月30日受稿）

Key words：慢性関節リウマチ，凝固線溶系，
DIC.

結 言

慢性関節リウマチ（RA）は主に関節とその周囲組織を障害し、常に進行する慢性疾患である。本症の組織学的特徴の一つに罹患関節へのフィブリンの沈着が認められる。最近炎症の場において、凝固、線溶、補体、キニン形成系が密接に関与していることが知られるようになった¹⁾が、本症患者の凝固線溶能を検索することは、RA 炎症の病態解明の一助となると考えられる。そこで今回著者は RA 患者の凝固線溶能および血小板機能と局所炎症関節における線溶能を検討し興味ある結果を得たので報告する。

（A）RA 患者末梢血液中の凝固線溶能について

1. 対象

対象は、アメリカリウマチ協会（ARA）の診断基準による definite 及び classical の RA 患者、男子 5 例、女子 35 例の計 40 例であり、対照は健康人男子 10 例、女子 3 例の計 13 例を用いた。

2. 方法

凝固能は Recalcification time (RCT), Prothrombin time (PT), Partial thromboplastin time (PTT), Thrombin time, Serial thrombin time (30') を指標とし、また各種凝固因子は、Dade 社製欠乏血漿を用いて、その凝固時間の補正効果から各症例の凝固因子活性を測定した。又血中、fibrinogen, plasminogen, an-

tithrombin III, 及び、plasmin inhibitor である α_1 -antitrypsin, α_2 -macroglobulin 等は、免疫一次拡散法により測定した。

一放線溶能は plasmin, plasminogen activator, 及び FDP を用いた。その方法は、plasminogen free fibrin 平板（興和社製）を用い、被検血漿をそのままプレートの穴に注入し 37°C, 20 時間静置後、溶解リングの直径を測定し、その値を plasmin 値とした。

さらに、plasminogen activator 値は、被検血漿 0.5ml に 1% 酢酸 0.34ml と水 19ml よりなる酢酸溶液（冷却）を 9.5ml 加え、0°C の氷水中に 30 分放置後 3,000rpm 10 分遠沈して沈澱をとり生理食塩水で溶解し 0.5ml とし、ユーグロプリン分画を調製し、この分画をプレートの穴に注入し 37°C, 20 時間静置後、溶解リングの直径を測定し、plasminogen activator 値とした。又、FDP 値の測定は FDP キット（ウェルカム社製）を用いた。

3. 結果

表(1)に示すごとく、外因性、及び内因性凝固系のスクリーニングテストである、RCT, PT, PTT, は対照群、RA 群ともに有意差は認めなかった。血中 fibrinogen 量とよく相関するとされる Thrombin time は、対照群 11.5 ± 0.8 (sec), RA 群 9.3 ± 2.5 (sec) と RA 群に有意に短縮が認められた。また Serial thrombin time は対照群 25.8 ± 5.0 (sec), RA 群 18.1 ± 7.4 (sec)

表1 Coagulation and Fibrinolytic activity

	control (n=13)	RA (n=40)	
Recalcification time (sec)	90.5±19.0	80.5±23.3	NS
PT (sec)	14.2±1.0	14.5±1.3	NS
PTT (sec)	43.3±6.6	40.3±5.6	NS
Thrombin time(sec)	11.5±0.8	9.3±2.5	P<0.005
Serial thrombin time(sec)	25.8±5.0	18.1±7.4	P<0.005
Clotting factor II (%)	97.6±9.2	97.6±12.4	NS
V (%)	98.3±31.5	125.5±82.2	NS
VII (%)	122.3±44.9	251.3±143.8	P<0.005
VIII (%)	122.0±58.0	212.5±131	P<0.05
IX (%)	92.3±35.2	218.9±155.2	P<0.01
XI (%)	125.7±47.2	170.9±111	NS
Fibrinogen (mg/dl)	327±100	495±134	P<0.001
Plasminogen activator (nm)	3.21±0.2	3.30±0.3	NS
Plasmin (nm)	(-)	(-)	
FDP (μg/dl)	5.4±2.2	10.9±5.1	P<0.01
Plasminogen (ng/dl)	12.5±2.9	11.9±2.3	NS
α ₁ -antitrypsin (ng/dl)	234±51.4	393±121	P<0.001
α ₂ -macroglobulin (ng/dl)	216±46.7	185±28.2	P<0.01
Antithrombin III (ng/dl)	33.4±7.1	25.4±4.3	P<0.001

と有意の短縮が認められた。

次に各凝固因子を両群についてそれぞれ比較してみると、凝固第II因子は、対照群97.6±9.2(%)、RA群97.6±12.4(%)と有意差は認めなかったが、凝固第V因子は、対照群98.3±9.2(%)、RA群125.5±82.2(%)とRA群に高値の傾向が認められた。凝固第VII因子は、対照群が122.3±44.7(%)、RA群が251.3±143.8(%)であり、凝固第VIII因子は、対照群122±58(%)、RA群212.5±131(%)とそれぞれ、RA群に有意の高値を認めた。また凝固第IX因子も、対照群92.3±35.2(%)、RA群218.9±155.2(%)とやはりRA群に有意な高値を認めた。内因性凝固の引き金である凝固第X因子は、対照群125.7±47.2(%)、RA群170.9±111(%)と有意差は認められなかったが、RAに高値の傾向が見られた。

血中 fibrinogen 値は、対照群327±100(mg/dl) RA群475±134(mg/dl)と有意の高値が認められた。

血中 plasminogen 値は、対照群12.5±2.9(mg/dl)、RA群11.9±2.3(mg/dl)と有意差は認められなかったが、RA群の方に低値を示す症例が多かった。

強力な凝固阻止物質として知られる、Anti-thrombin IIIは、対照群33.4±7.1(mg/dl)、RA群25.4±4.3(mg/dl)とRA群に有意の低値が認められた。

一対線溶能について、対照群とRA群と比較してみると、両群ともに plasmin は検出しえなかった。

Plasminogen activator 活性は、対照群3.21±0.2(mm)、RA群3.30±0.3(mm)と有意差は認めなかったが、RA群に高値を示す症例が多かった。

血中 FDP 値は、対照群5.4±2.2(μg/dl)、RA群10.9±5.1(μg/dl)と有意にRA群が高値が認められ、症例によれば、FDP値が、20μg/dlを示すものも認められた。

又、antiplasminとして知られるα₁-antitrypsinと、α₂-macroglobulinを両群間で比較してみると、α₁-antitrypsinは、対照群234±51.4(mg/dl)、RA群393±121(mg/dl)とRAに有意に高値であるも、α₂-macroglobulinでは、対照群が216±46.7(mg/dl)、RA群が185±28.2(mg/dl)となり、対照群の方に有意の高値が認められ、二つの antiplasmin には、解離が認められた。

次にRA患者群において、凝固線溶能と炎症度の指標である血沈1時間値との関連性の有無を検索した。

まず内因性凝固の引き金となる凝固第X因子と血沈1時間値との間には相関が認められなかったが、外因性凝固のみに関与するといわれる凝固第VIII因子と血沈1時間値の間には有意の逆相関が認められた。(図1) また強力な凝固阻止物質である antithrombin III と血沈1時間値の間には相関は認められなかったが、線溶能の指標の一つである血中 FDP 値と血沈1時間値との間には有意の相関が認められた。(図2)

(B) RA 炎症関節における線溶能について

1. 対象

対象はアメリカリウマチ協会診断基準による definite 以上のRA患者男子5名、女子26名の膝関節より得た滑液31検体であり、対照は変形性関節症(OA)患者男子4名、女子3名計7名より得た滑液7検体である。

図1 Relationship between ESR and Cotting factor VII

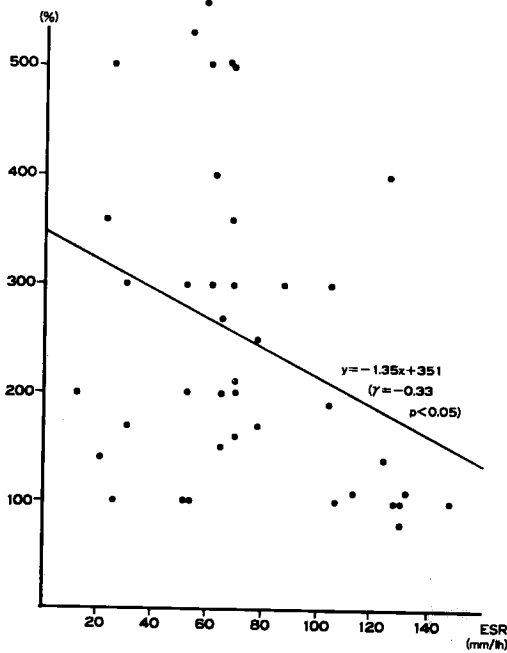


図2 Relationship between ESR and FDP

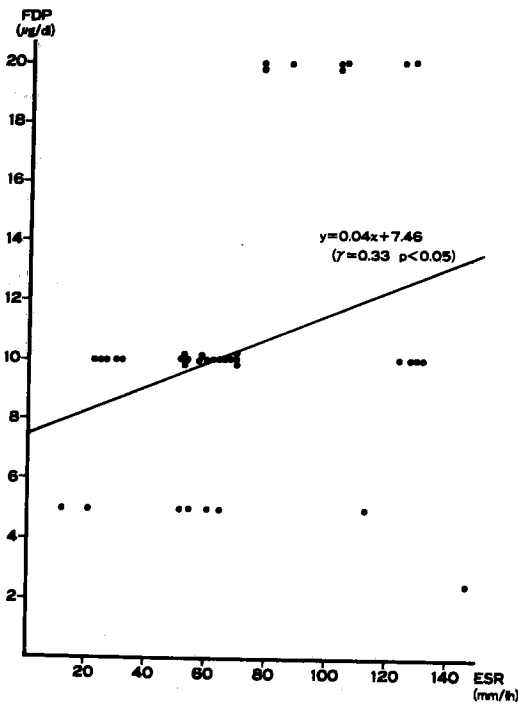
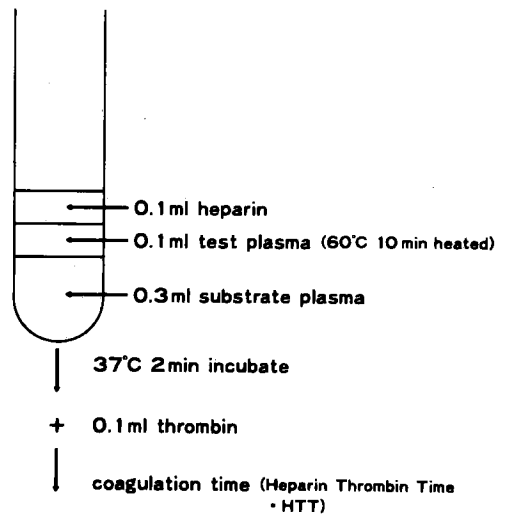


表2 関節液中の線溶活性と β -glucuronidase 値

	OA (n=7)	RA (n=31)	
Plasmin	--	--	
Plasminogen activator (mm)	5.45 ± 1.60	5.01 ± 1.65	ns
SK 活性化 plasmin (mm)	4.02 ± 0.52	3.77 ± 0.43	ns
Plasminogen (mg/dl)	11.1 ± 4.79	9.34 ± 4.07	ns
Fibrinogen (mg/dl)	177 ± 104	145 ± 106	ns
FDP ($\mu\text{g/dl}$)	44.6 ± 35.1	142 ± 167	ns
α_1 -antitrypsin (mg/dl)	157 ± 59.4	272 ± 137	$P < 0.05$
α_2 -macroglobuline (mg/dl)	214 ± 45.8	286 ± 138	ns
β -glucuronidase (U/dl/hr)	279 ± 106	1424 ± 1482	$P < 0.02$

表3 Assay of Platelet Factor 4 activity in Plasma



$$\text{Ratio} = \frac{A \text{ (test plasma HTT)}}{A_0 \text{ (blanc diluted water HTT)}}$$

2. 方法

滑液は採集直後、滑液10ccに対してヘパリン及びスプレーゼを加えて処理したものを使用した。これら滑液について、plasmin 活性、plasminogen activator 活性を前述の方法を用いて測定した。さらに、被検処理滑液0.2ml にストレプトキナーゼ(SK) 溶液0.02ml を加えて混和し、これを検体として、plasminogen-free fibrin plate 中の穴に注入し、37°C、4 時間静置後、溶解リングの直径を測定し、SK 活性化 plasmin を測定した。また、fibrinogen, plasminogen, α_1 -antitrypsin, α_2 -macroglobulin, FDP 値をそれぞれ前述の方法にて測定した。なお局

所炎症の指標としては、リゾゾーム酵素の一つである、 β -glucuronidase を用い、本酵素は、P-nitrophenyl β -D-glucuronide を基質とする塚本氏法にて測定した。

3. 結果

表(2)に示すごとく、全例とも plasmin 活性は検出できなかった。また plasminogen activator 活性は、OA 群 5.45 ± 1.60 (mm), RA 群 5.01 ± 1.65 (mm) と有意差は認められなかったが、RA 群で高値を示す症例が多く見られた。SK-plasmin は plasminogen を SK にて plasmin として測定したものであり、plasmin, plasminogen, plasmin inhibitor の総和を示すものであるが、OA 群、 4.02 ± 0.52 (mm), RA 群 3.77 ± 0.43 (mm) RA 群に低値の傾向が認められた。plasminogen、及び、fibrinogen は、両群間に有意差は認められなかった。FDP 値は、QA 群 44.6 ± 35.1 (μ g/dl), RA 群 142 ± 167 (μ g/dl) と RA 群に高値の傾向が見られた。一方 antiplasmin である、 α_1 -antitrypsin 値は、OA 群 157 ± 59.4 (mg/dl) RA 群 272 ± 137 (mg/dl) と 5%以下の危険率で RA 群に有意の高値を認めた。他方 α_2 -macroglobulin は両群間に有意差は認められなかった。また局所炎症の指標に用いた、 β -glucuronidase は OA 群 279 ± 106 (μ /dl/hr), RA 群 1424 ± 1482 (μ /dl/hr) で RA 群に有意の高値が認められた。(P<0.02)

次に局所炎症の指標とした β -glucuronidase 活性値と、FDP 値、及び、fibrinogen 値との

図3 Relationship between β -glucuronidase and FDP

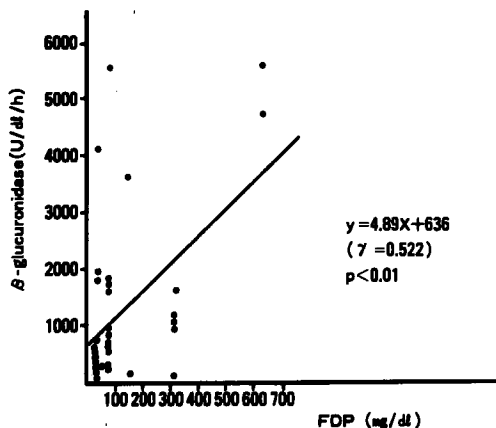


図4 Relationship between β -glucuronidase and fibrinogen

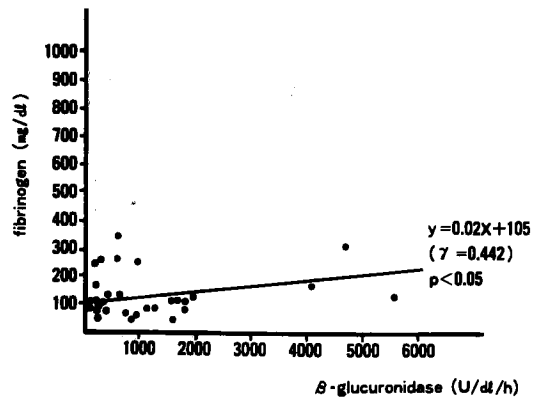
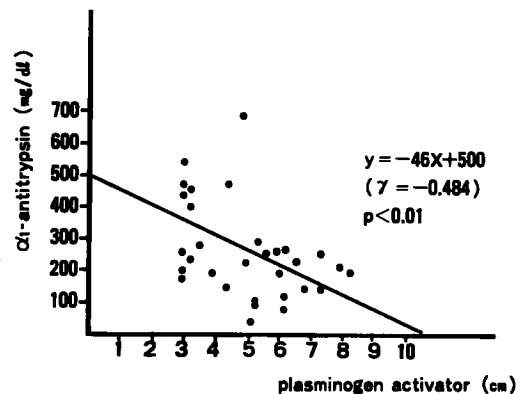


図5 Relationship between α_1 -antitrypsin and plasminogen activator



相関の有無を検討してみると、いずれも有意の相関を示し (P<0.01, 及びP<0.05)局所炎症が亢進するにつれ線溶活性が亢進するに思われた。(図3, 図4) 一方 β -glucuronidase 値と plasminogen activator, α_1 -antitrypsin, α_2 -macroglobulin, plasminogen 各値との相関は認められなかった。また plasminogen activator 値と各 antiplasmin 値との相関を検討してみると、plasminogen activator 値と α_1 -antitrypsin 値とは 5%以下の危険率で有意の逆相関を示し(図5), plasminogen activator 値が低いほど α_1 -antitrypsin 値は高値を示していた。他方 α_2 -macroglobulin 値とは有意の相関は認められなかったが、同様の傾向が認められた。図6)

次に SK 活性化 plasmin 値と β -glucuronidase 値, FDP 値, 各 antiplasmin 値との相関の

図6 Relationship between plasminogen activator and α_2 -macroglobuline

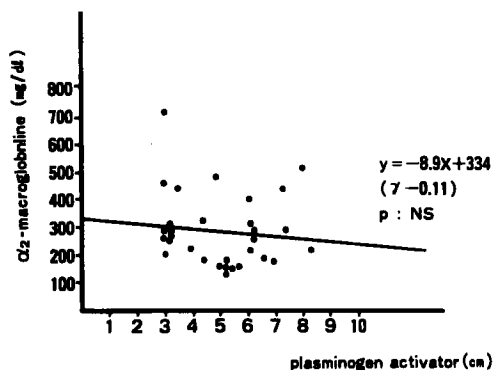
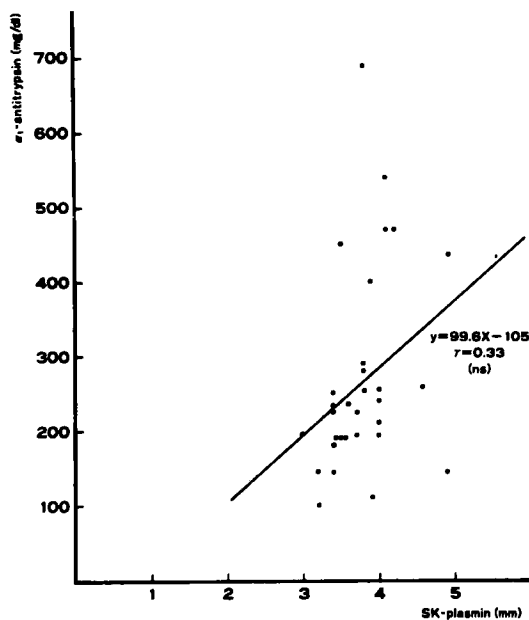


図7 Relationship between SK-plasmin and α_1 -antitrypsin



有無を検討してみると、 β -glucuronidase 値、及び FDP 値が高い症例に、SK 活性化 plasmin 値が高い症例が多かった。SK 活性化 plasmin 値と α_1 -antitrypsin 値とは有意の相関は認められなかったが、SK-活性化 plasmin 値が高いほど、 α_1 -antitrypsin 値が高い傾向にあった。(図7) 一方 SK 活性化 plasmin 値と、 α_2 -macroglobuline 値は危険率 1% 以下で有意の正の相関が認められた。(図8)

図8 Relationship between SK-plasmin and α_2 -macroglobuline

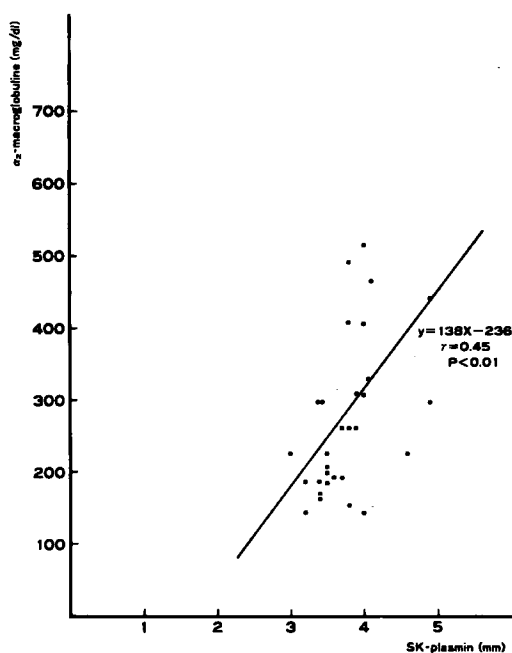
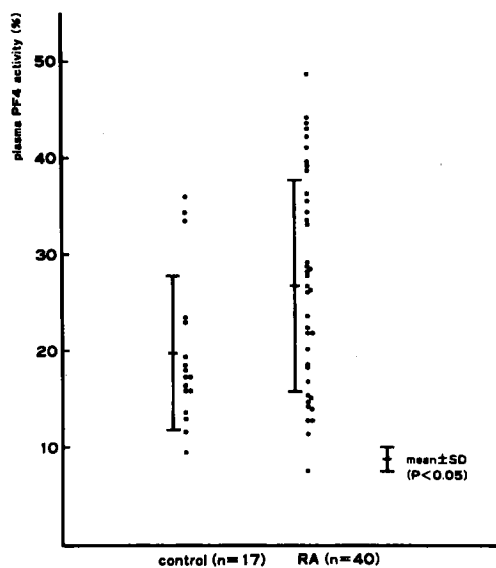


図9 Plasma PF4 activity (platelet count 30×10^4)



考 按

慢性関節リウマチ (RA) は免疫反応の異常を根底にもち、関節及びその周囲を炎症の場とした

慢性炎症性疾患である。その組織学的特徴の一つとして関節滑膜への多量の fibrin の沈着があげられている。さて、Dumonde と Glynn²⁾は、家兔に自己及び異種の fibrin を Freund's complete adjuvant とともに皮下に注射後、fibrin を膝関節に注入すると RA によく似た慢性関節炎が生じることを示し、RA の関節炎の炎症とその慢性化の原因の一つとして局所への fibrin の沈着が、大切な要因となると報告している。また一旦局所に fibrin が沈着した場合、やがてそれが基質化され、肉芽形成、癭痕形成、関節の線維化等をひきおこすと考えられる。さて今回著者も RA 患者を対象として末梢中、及び、滑液中における凝固線溶能の検索をおこなってきたのであるが、滑液中においては、Bennett 等³⁾は、RA、OA 患者滑液及び、traumatic effusion 中の FDP 値を検索し有意差を認めていないが、Gormson 等⁴⁾は、炎症関節滑液中における FDP 値は非炎症関節中の FDP 値に比較し多量であり、さらにそれは plasmin による分解に対して抵抗性があることを報告している。また Clemmensen 等⁵⁾は、20名の RA 患者滑液中 12名に、plasmin と plasmin inhibitor の complex を検出し、臨床的に炎症が同程度の患者においては、本 complex が多い群ほど炎症の増悪を認め、このことより彼等は、RA 患者関節腔における fibrin 沈着はこの plasmin inhibitor が、滑液中に多量に存在し、生じた plasmin が、この inhibitor と結合し、fibrinolysis を阻止する結果ではないかと報告している。さらに、Brackertz 等⁶⁾等も、RA、OA 患者の血清と滑液および正常人血清に含まれる plasmin inhibitor の一つである α_1 -antitrypsin を測定し、RA 患者群においては、OA 患者群の滑液中よりも、また正常人血液中の α -antitrypsin 値よりも、高値であることを報告している。

著者の検索では、plasminogen activator 活性、及び SK 活性化 plasmin 活性値は、RA 滑液、及び OA 滑液中の両群ともに同程度認められ、RA 患者滑液中の線溶活性は必ずしも低くないことが示唆された。線溶能の指標となる FDP 値を RA 患者群と OA 患者群について比較してみると、RA 患者群では、OA 患者群に比し、

FDP 値が高値の症例が多いことより、RA 患者群の方が線溶亢進傾向があることが考えられる。さらに RA 患者群では局所炎症の指標とした β -glucuronidase 活性値と FDP 値とが有意な正の相関を示し、局所炎症の増悪とともに局所線溶が亢進することを窺わせる。しかしながら同時に RA 患者滑液中では、plasminogen activator 活性が低い症例ほど、antiplasmin の一つである、 α_1 -antitrypsin の高値が見られる。また SK 活性化 plasmin 値は、plasmin 値、plasminogen 値、plasminogen inhibitor 値の総和を示すとされているが、この値も炎症が強い症例ほど高値が認められるが、RA 患者滑液中、及び OA 患者滑液中の plasminogen 値には大差なく、plasminogen activator 活性も有意差が両群に認められず、この SK 活性化 plasmin 値の差は主として、 α_1 -antitrypsin をはじめとする antiplasmin 値の差を反映するものであると考えられる。したがって局所炎症の増強とともに線溶活性の亢進が見られ、同時に antiplasmin の上昇が認められると言えよう。

要約すると、局所関節の炎症により障害を受けた血管の透過性が亢進し流血中より fibrinogen、plasminogen、各 clotting factor 等が滑液中に流入する。更に滑液中に存在する immune-complex は内因性凝固の誘因となる Clotting factor XII を活性化し、また滑膜組織と接触することにより外因性凝固の誘因となる Clotting factor VII の活性化がおこり滑液中に fibrin が形成される。一方生じた fibrin を溶解させるために線溶亢進がひきおこされてくる。しかしながら antiplasmin も同時に増加をきたし、線溶能を抑制する。この結果、fibrin 形成能が優位になり、局所 fibrin 沈着をもたらすのであろうと考えられる。

以上は滑液中のことであるが、滑液中と同様に滑膜中にも多量の fibrin 沈着が認められる。Levinus 等⁷⁾は、RA、OA 患者滑膜では、炎症細胞の浸潤の強い部分において、線溶活性の低下があることを認め、その部に fibrin 沈着が強く生じており、またこれらの部分では常に線溶活性と線溶阻止活性が逆相関を示したと報告している。また Berger⁸⁾は、RA 及び OA 患者の

滑膜細胞を培養し、両者ともに細胞内 plasminogen activator 活性を検索したが、RA 患者の滑膜細胞においては、plasminogen activator の分泌が低下していると報告している。

他方全身の凝固線溶能については、Anderser 等⁹⁾は、Lansbury's index を用いた RA activity と、fibrinolytic activity との相関を認め、同時に α_2 -globulin 量との相関をも認め、 α_2 分画中の plasmin inhibitor が炎症とともに増加し、線溶活性を弱めているのではないかと報告している。また前述した Bennett 等³⁾は、RA, OA, 及び外傷性関節炎による、滑液中及び血液中 FDP 値を測定し RA 患者中の血液 FDP 値の高値を認め、RA 患者群に線溶亢進があることを報告している。また本邦においては、小栗等¹⁰⁾は、全身性紅斑性狼瘡(SLE), RA, Behçet 病, Aortitis 症候群における凝固線溶能を検索しているが、これら疾患群の共通所見として、血中 fibrinogen 量の増加, ELT (Euglobulin Lysing Time) の延長, plasminogen 値の低下傾向を認め、特に antiplasmin 値は、SLE, RA, Behçet, 各疾患群において増加を示した。さらに SLE, RA, Aortitis 症候群においては、血液中 FDP 値が、 $40\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上の症例が全例の1/3 以上にあり、これらのことより血管炎等により microthrombus が生じ、その結果二次線溶が亢進し、fibrinogen, fibrin が分解された結果 FDP 値が上昇するのであろうと報告している。また梶江等¹¹⁾は RA 患者群において TEG meter を用いた検索において凝固亢進、と同時に線溶亢進を認めたと報告している。

著者の検索においては、RCT, PT, PTT は対照群と RA 患者群に有意差は認められなかったが、thrombin time, serial thrombin time は正常人に比し有意の短縮が認められた。

さらに凝固因子 VII, VIII, IX, についても、RA 患者群に有意の活性上昇が認められた。また強力な凝固阻止物質として知られている Anti-thrombin III は RA 患者群に有意の低下が認められ、これらの所見は RA 患者群に凝固亢進が見られることを示していると考えられる。また antiplasmin である、 α_1 -antitrypsin, α_2 -macroglobulin は、RA 患者群においては前者で高値

を、後者では低値を示し、これは DIC (Disseminated Intravascular Coagulopathy) 時における動き¹²⁾と一致している所見であった。

他方線溶能について見てみると、plasminogen 値については、RA 群、対照群ともに有意差は認められなかったが、RA 群では平均値においてわずかに低下傾向を示した。また、plasminogen activator 活性は両群に有意差は認められなかったが、線溶能の指検の一つである FDP 値は、正常人に比し RA 患者群に有意の高値を示し、RA 患者群に線溶亢進があることが窺われた。以上のことより、RA 患者群においては、凝固亢進状態にあり、それに伴って線溶亢進が蜂起されたと考えられるが、この凝固亢進状態は、流血中の immune complex による凝固因子 III の活性化、及び、障害をうけた局所血管を通じての凝固因子 VII の局所接触による活性化これらが全体としての凝固亢進へとつながっていくのであるとも考えられた。

以上のことより RA 患者においては凝固亢進及び、それに伴う線溶亢進があると言えるが、これらの所見は広い意味での慢性型 DIC の所見といえよう。この場合 PT, PTT は凝固亢進物質のためにかえって短縮する場合があります、また各種凝固因子活性も、消費による rebound 現象のために必ずしも低値をとらずかえって上昇を示していることが多い¹³⁾。また凝固因子 VIII は、血管内皮細胞により生産されているといわれるが、この因子は逆に DIC の状態では上昇をきたすことが多い¹⁴⁾とされている。

結局その診断は各因子の turn over の検査、特に fibrinogen の turn over の亢進で診断をつけられることが多い。RA 患者における fibrinogen の代謝に関しては、Takeda⁵⁾, Andersen 等¹⁶⁾の報告が見られる。彼等によれば、RA 患者では正常人に比し、血中 fibrinogen 値の高値、及び、fibrinogen の turn over の亢進を指摘しており、この所見は、著者が言う chronic DIC を支持するものであると考えられる。

次に RA における血小板の役割について考察してみたい。Seloos¹⁷⁾, Hutchinson¹⁸⁾, 著者等¹⁹⁾は RA 患者中に血小板増多症を認め、血小板数と RA の活動性とに相関を認めているが、Hu-

tchinson は、RA 患者の血小板の turn over を検索し、血小板が炎症関節に集まること、さらに turn over が正常人と比し短縮していることなどより、炎症局所血管内においてさかんに microthrombus を形成し、そのために血小板が消費され、その rebound 現象のために血小板増多症が生じるのであろうと報告している。

著者等も血小板の機能を見る目的で松岡等²⁰⁾の方法(表3)により血漿中血小板第4因子(Plasma PF4)を測定した。ところで plasma PF4 は血小板の α 顆粒に含まれており、その分子量は27,000であり、血小板の消費、破壊に際し放出される物質である。その作用機序は antiheparin 活性²¹⁾と可溶性 fibrin monomer complex に対する非酵素的 paracoagulation 活性²²⁾にあるといわれている。松岡等²⁰⁾や Fuster 等²³⁾によれば、plasma PF4 は各種血栓性疾患や、DICの状態において、高値をとり、これらの診断や、治療の parameter となると報告している。さて著者らが検索した結果によれば、plasma PF4 は、RA 患者群において、正常人群に比し、有意に高値をとることが示された。(図9)このことは先に述べたごとく、RA 患者群において血小板の消費、破壊が亢進していることを示す所見であると考えられ、前述の Hutchinso ンの報告と一致するものである。

これらのことより血小板に関しても、前述した chronic DIC の所見と一致していると考えられる。

以上述べてきたごとく、RA 患者群においては、凝固亢進状態、それに伴う二次的線溶亢進

が窺われるが、なお関節局所における fibrin の沈着が見られることから、凝固亢進の方がなお優位な状態にあるのであろうと推察される。またこの凝固亢進状態が、RA 患者における血栓傾向をなし、局所炎症を増悪させ、阻血痛の原因にもなりえると考えられ、凝固亢進状態の改善が RA 患者の治療の一助となりえる可能性を示唆するものと言えよう。

ま と め

著者は RA 患者における滑液中、及び末梢血中の凝固線溶能を検索し次の結果を得た。

1) 末梢血中の凝固線溶能の検索においては RA 患者群に凝固亢進状態、それに伴う二次的線溶亢進が窺われた。そしてその所見は、chronic DIC の所見と一致すると考えられた。

2) RA、及び OA 患者群ともに、滑液中線溶活性は十分に認められた。また RA 患者滑液中においては、炎症の程度と線溶活性は有意の相関を示した。しかしながら同時に antiplasmin も増加を示し、その結果、線溶能が抑制され、fibrin 形成能が優位にたち、そのため局所 fibrin 沈着がおこるのであろうと考えられた。

稿を終えるにあたり終始御指導と御校閲を賜った岡山大学学長大藤 眞先生ならびに第三内科主任教授太田善介先生に深謝するとともに御協力下さった倉敷広済病院院長江沢英光博士に深甚の謝意を表します。

(本論文要旨は、第22回、23回日本リウマチ学会総会において発表した)

文 献

1. Kaplan, A.P. and Ansten, K.F.: Activation and control mechanisms of Hageman factor dependent pathways of coagulation, fibrinolysis, and kinin generation and their contribution to the inflammatory response. *J. Allergy. Clin. Immunol.* **56**, 491, 1975.
2. Dumonde, D.C. and Glynn, L.E.: The production of arthritis in rabbits by an immunological reaction to fibrin. *Br. J. Exp. Pathol.* **43**, 373, 1962.
3. Bennett, R.M., Qubrtrey, A.C.E. and Holt, P.J.L.: Fibrin degradation products in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **31**, 388, 1972.
4. Gormson, J., Andersen, R. B. and Feddersen, C.: *Arthritis Rheum.* **14**, 503, 1971.
5. Clemmensen, I., Donde, R. and Andersen, R.B.: The primary plasmin inhibitor in rheumatoid sy-

- novial fluid. *Arthritis Rheum.* 20, 1354, 1977.
6. Brackertz, D., Hagmann, J. and Kueppers, F.: Proteinase inhibitors in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 34, 225, 1975.
 7. Levinnus, B.A., Deputte, V., Hegt, Y.N. and Overbeek, T.E.: Activators and inhibitors of fibrinolysis in rheumatoid and non-rheumatoid synovial membranes. *Arthritis Rheum.* 20, 671, 1977.
 8. Berger, H.J.: Secretion of plasminogen activator by rheumatoid and non-rheumatoid synovial cells in culture. *Arthritis Rheum.* 20, 1198, 1977.
 9. Andersen, R.B. and Winther, O.: Blood fibrinolysis and activity of rheumatoid arthritis. *Acta. Rheum. Scand.* 15, 178, 1969.
 10. 小栗 隆：膠原病における線溶系の動態。総合臨床, 24, 2741, 1975.
 11. 椋江 勇, 小栗 隆：膠原病と凝固線溶, 内科, 34, 47, 1974.
 12. 武田成彰：アンチプラスミン測定法とその臨床的意義, 臨床病理, 22, 565, 1974.
 13. 青木延雄：DIC. *MRC-flash.* 3, 17, 1977.
 14. Jaffe, E.A., Hoyey, L.W. and Nachman, R.: The Endothelium, *J. Clin Invest.* 52, 2757, 1973.
 15. Takeda, Y.: studies of the metabolism and distribution of fibrinogen in patients with rheumatoid arthritis. *J. Lab Clin. Med.* 69, 624, 1967.
 16. Andersen, R.B. and Friis, T.: Metabolism of fibrinogen in patients with rheumatoid arthritis and in a control group. *Acta Rheum. Scand.* 17, 94, 1971.
 17. Seloos, O.: Thrombocytosis. *Acta Med. Scand.* 193, 431, 1973.
 18. Hutchinson, R.M., Davis, P. and Jayson, M.I.: Thrombocytosis in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 35, 138, 1976.
 19. 森本忠一, 塩 孜, 高沢尚善, 戸田俊介, 宇田慎一, 石部陽二：慢性関節リウマチ患者における血小板数について, 医学のあゆみ, 109, 503, 1979.
 20. 松岡松三等：血小板第4因子に関する臨床 第1報, 血小板第4因子と出血との関係. 臨床血液, 16, 936, 1975.
 21. Creveld, S.V. and Pau-Isen, M.M.P.: Significance of clotting factors in blood platelets in normal and pathological conditions. *Lancet* 2, 242, 1951.
 22. Niewiarowski, S. and Thomas, D.P.: Platelet Factor 4 and Adenosine. Diphosphate. Release during human platelet aggregation. *Nature.* 222, 1269, 1969.
 23. Fuster, V., Kazmier, E.J., Cash, J.D., Bowie, E.J.W. and Owen, C.A.: Assay of platelet factor 4 in plasma. *Mayo Clin. Proc.* 48, 103, 1973.

Coagulation and fibrinolysis in rheumatoid arthritis

Part 1 : Studies on coagulation and fibrinolysis in the synovial fluid and peripheral blood of rheumatoid patients

Chuichi MORIMOTO

Third Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director: Prof. Z. Ota)

Coagulation and fibrinolysis were examined in the synovial fluid and peripheral blood of rheumatoid arthritis (RA) patients. The results are summarized as follows:

1. In the peripheral blood of RA patients, coagulation and secondary fibrinolysis were higher than in healthy controls. These findings seemed to be compatible with chronic DIC.

2. Fibrinolysis was present in the synovial fluid of RA and OA patients. A positive correlation was found between the degree of inflammation and fibrinolysis in the synovial fluid of RA. However, antiplasmin activities were simultaneously elevated so that fibrinolysis was depressed and fibrin formation became dominant. Thus, local fibrin deposition may develop.