

## 滑液粘度低下による関節変化の実験的研究

(附 Hyaluronidase 関節内注入による変化)

東京女子医科大学整形外科学教室 (主任 森崎直木教授)

北 沢 俊 郎  
キタ ザワ トシロ ロウ

(受付 昭和 34 年 5 月 16 日)

## 目次

## I 緒言

## II 実験方法

- A. 関節穿刺法
- B. 粘度測定法
- C. 滑液稀釈法
- D. 細胞数算定法
- E. 細胞百分率
- F. 細菌培養
- G. 組織学的検索

- 1. 滑膜
- 2. 関節軟骨

## H. 人為的粘度低下法

## III 実験結果

## A. 正常所見

- 1. 採取出来た量
- 2. 10 倍稀釈液の相対粘度
- 3. 細胞数
- 4. 細胞百分率
- 5. 正常滑膜所見
- 6. 正常関節軟骨所見

## B. 各群の実験例

## C. 各群の滑液量の変化

## D. 右群の粘度変化

## E. 各群の滑液内細胞の変化

## F. 各群の滑膜の組織学的所見

- 1. H. D. 群
- 2. 食塩水群
- 3. 吸引群
- 4. 対照群

## G. 各群の関節軟骨所見

- 1. H. D. 群

## 2. 食塩水群

## 3. 吸引群

## 4. 対照群

## IV 総括ならびに考按

## A. 滑液粘度について

## B. 粘度低下による滑膜変化について

## C. 粘度低下による関節軟骨変化について

## D. Hyaluronidase 関節腔内注入に対する考察

## V 結論

## 文献

## 写真

## I 緒言

滑液の成因に関する研究は多数あるが、滑液は関節内にて生成された粘性物質に血液の血漿が滲出したものが加つたものであるということは Hollander<sup>1</sup>, Palma<sup>2</sup>), Ropes<sup>3</sup>), Kling<sup>4</sup>), Policard<sup>5</sup>)等諸氏の認めるところである。

粘性物質すなわち Mucin は Kling 等のいうように滑膜細胞の分泌によつて出来るという分泌説 (Winslow 1751 : Kling 1931), と滑膜細胞や関節軟骨の変性によつて出来るという変性説 (Freriches 1846 : Tilmanns 1876 : Policard, 1936) の 2 説があるが、一般には変性説が支持せられている。

この滑液は非常に高い粘度を有し、Kling は病気で死亡した屍体の正常関節よりとつた滑液の相対粘度は 3.9~1490 であつたといひ、また Ropes は 5.7~1160, Hollander は 51~403, 平均 150 と記載している。この特有な性状は、古くは 1846 年に Freriches が Mucinous Substance によ

るものであるといつており、現在は Mucin によるものであることは疑う余地がない。また Mucin の主成分は Hyaluronic acid であることも諸学者の認めるところである。

この高い粘度を有する滑液の使命は Hollander によれば、関節軟骨間に "Film of synovial fluid" を作つて関節軟骨間の運動に際し潤滑油として働くものであるといわれ、Jones は馬の膝関節を切り取り滑液をなくした "Dry joint" を作り運動を加えたところ、関節内温度が高まり、軟骨面の損耗が甚しかったといっている。

滑液の今一つの使命は、関節軟骨の栄養を司るといはれているが、その確かな証拠はない。Pollicard は関節遊離体が関節腔に遊離した状態でもなおかつ發育を続けていることはこの証拠であるといっているが、正常関節軟骨に対してはどの程度の意義があるうか。

著者は滑液の高い粘度を生体内で人為的に低下させて潤滑油としての使命を減弱させた時に、関節に如何なる生体反応が起るかを、動物を用いて実験を試みた。

II 実験方法

動物は主として成犬を用い、ウサギも補助的に使用した。実験動物は循環系の疾患等、浮腫を来すような疾患に罹っていないことを要し、とくに犬に多い Filaria に注意した。以下とくに断り書きのない時はすべて犬について論ずる。

A) 関節穿刺法

関節穿刺はすべて膝関節を使用し、Thiopental sodium の静脈麻酔の下に、膝蓋骨下部で膝蓋靭帯の外側より直接関節裂隙に向つて穿刺し出血させないように滑液を出来るだけ吸引した。

穿刺用には乾熱滅菌したツベルクリン注射筒に1/2皮下針をつけて使用し、水分は嚴重に混じないようにした。

静脈麻酔に用いた Thiopental Sodium は1回の使用量が平均 0.2~0.3g であり、長期間にわたり週2回宛反覆施行した為、副作用とくに浮腫を来すような障害がなかつたことを確める為に表1に示すように11例につき肝及び腎の組織学的検索を行つた。

観察期間は 1.5~3.5 カ月で、静脈麻酔施行回数は 17~23回である。組織学的所見では、肝には全例に病的所見はなく、腎は3例に尿細管腔に上皮の脱落変性したと思われる物質を認めたが、この所見も限局的であり、対照に作成した正常の腎標本にも見られる所見であるためとくに病的とはいえない。

(表 1) 静脈麻酔反覆施行例の肝及び腎所見

番号	期間	回数	肝 所 見	腎 所 見
No. 13	3 M	2 2	所見なし	所見なし
No. 14	3 M	2 3	所見なし	尿細管に円柱らしきものあり
No. 15	3 M	2 2	所見なし	所見なし
No. 16	3 M	2 0	所見なし	所見なし
No. 17	3 M	1 9	所見なし	所見なし
No. 18	1.5M	1 2	所見なし	所見なし
No. 41	3.5M	1 8	所見なし	所見なし
No. 42	3.5M	1 8	所見なし	所見なし
No. 43	3.5M	1 8	所見なし	所見なし
No. 44	3.5M	1 8	所見なし	尿細管内腔に上皮の変性したものあり
No. 45	3.5M	1 7	所見なし	同 上

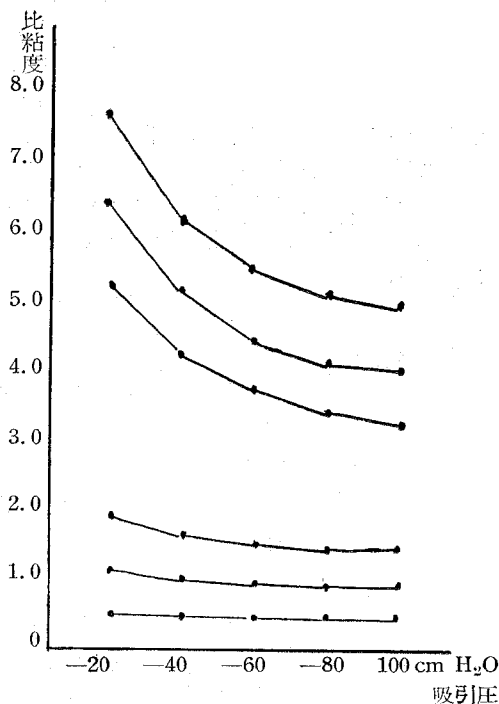
B) 粘度測定法

正常滑液の粘度は極めて高く、且つ採取しうる量が非常に少ない。成犬では表のごとく、0.1~0.2 cc のものが最も多く、人の場合でも御巫氏<sup>6</sup>によれば、0.1~0.5 cc である。

この為原液のまま粘度を測定することが困難であり、正確を期しがたいから稀釈して測定することとした。そこで滑液を生理的食塩水で、10倍に稀釈し、Hess 氏粘度計で測定した。Hess 氏粘度計を滑液に用いる場合は吸引圧の変化により測定値が変ることを知

(表 2) 成犬 42 膝関節にて採取し得た滑液量

滑液量	~ 0.1 c.c.	0.1 ~ 0.2 c.c.	0.2 ~ 0.3 c.c.	0.3 ~ 0.4 c.c.	0.4 ~ 0.5 c.c.	0.5 ~ c.c.
例 数	3	17	12	8	1	1



(図1) Hess 氏粘度計の吸引圧変化に伴う測定値の変化

り、吸引圧を $-40\text{ cm H}_2\text{O}$ と定め、さらに温度も $20^\circ\text{C}$ として測定することにした。

図1は吸引圧変化による測定値の変化を示し、比粘度 $0.5$ より $8.0$ 迄の間の滑液を適当に選び、吸引圧を $-20\text{ cm}$ より $-100\text{ cm H}_2\text{O}$ 迄変化させて測定した結果を示したもので、比粘度 $1.0$ 以下のものは吸引圧変化により余り影響をうけないが、 $2.0$ 以上のものは、粘度が大きくなる程、測定値が大きく変化する。

#### C) 滑液稀釈法

血糖用ピペットを用いて滑液を吸引し、生理的食塩水にて $10$ 倍に稀釈する法を主として用いたが、量が少ない時は全量を秤量瓶に入れ秤量して重量比にて $10$ 倍に稀釈した。

#### D) 細胞数算定

細胞数の算定には白血球用の Thoma 氏計算板を用い、 $10$ 倍稀釈液で数え、 $1\text{ mm}^3$ に換算した。

#### E) 細胞百分率

滑液の原液を塗抹標本にして乾燥し、Methanol 固定後、Giemsa 染色を行い分類した。分類は御巫氏の法にならい、多核白血球、淋巴球、各種単核細胞の $3$ 項目とし、とくに多核白血球の出現率に重点をおいた。これは感染等の炎症のよき示標となるからである。

#### F) 細菌培養

実験経過中に滑液が溷濁した時や、細胞数及び多核

白血球の多い時には感染の疑いもたれるので適宜培養を行つたが、実験中は一度も陽性に出たことはなかつた。

#### G) 組織学的検索

##### 1) 滑膜

滑膜の標本は膝関節の内側下方より膝蓋骨の内側、膝上嚢迄を細長いたんざく形(約 $0.5 \times 3\text{ cm}$ )に取り、 $10\%$  Formalin 固定を行つた。固定後は型のごとく水洗、アルコールによる脱水、クロロフォルムによる脱アルコール、パラフィン包埋を行つて薄切した。標本はあくまで反対側と対称的にとり、すべての操作を一緒に行つた。

染色法は Haematoxylin-Eosin 染色、Periodic acid-Schiff (PAS) 染色<sup>7)</sup>、Toluidine-blue 染色<sup>8)</sup>、Azan 染色を行つた。

##### 2) 関節軟骨

関節軟骨の標本は Weight bearing の強い大腿骨内顆と、Weight bearing の少い大腿骨顆間部より、反対側と共に厳密に対称的に、しかも軟骨表面に直角になるように約 $2\text{ mm}$ の厚さに標本を採取した。これは軟骨の厚さを測定する為に重要である。フォルマリン固定後、アルコールによる脱脂、塩化アルミニウムによる迅速脱灰後、硫酸ナトリウムに浸した後型の如く脱水、脱アルコール、パラフィン包埋後薄切した。染色法は滑膜に用いた方法と同じである。染色標本については顕微鏡下に Micrometer を用いて軟骨表層より石灰化線迄の厚さを測定した。

##### H) 人為的粘度低下法

著者は人為的かつ持続的に滑液粘度を低下させる方法として次の $3$ 方法を行つた。

第I法：滑液を吸引排除せる後、Hyaluronidase(持田製薬 Sprase を使用)の $1000\sim 2000\text{ U.V.M.}$ を生理的食塩水 $1\sim 2\text{ cc}$ に溶解して注入する法を週 $2$ 回反復施行する。(ウサギは $200\text{ U.V.M}$ 注入)

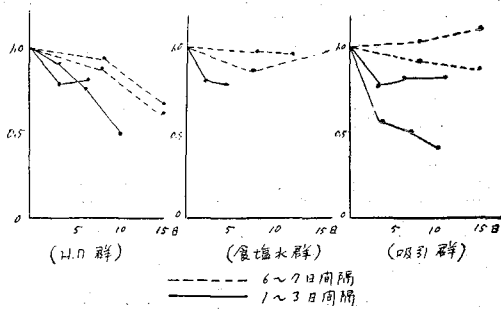
第II法：滑液を吸引せる後、生理的食塩水 $3\sim 5\text{ cc}$ を注入する法を週 $2$ 回反復施行する。

第III法：滑液を吸引排除するのみの操作を週 $2$ 回反復する。

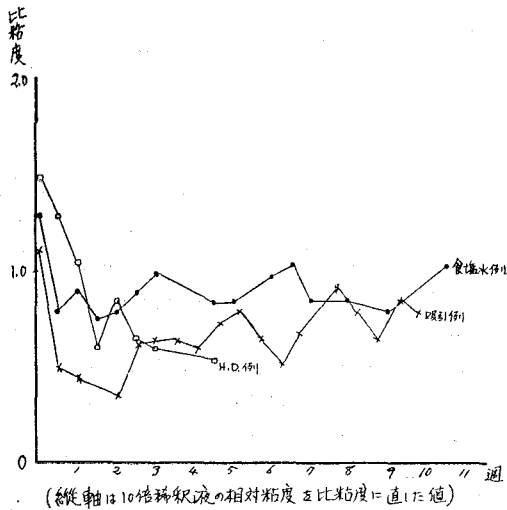
対照群：関節腔に針を刺入するのみで吸引しない。これを週 $2$ 回反復する。

この $3$ 方法を行つて各法共に滑液の粘度を低下させることが出来た。

図2は $3$ 方法のおのおのにつき $6\sim 7$ 日間隔と $1\sim 3$ 日間隔を行つて比較してみると、H.D. 例(Hyaluronidase 注入例、以下 H.D. 例と記す)をのぞいて $6\sim 7$ 日間隔では粘度の低下は少ないか或は変らないが、 $1\sim 3$ 日間隔では明かに低下を来している。従つ



(図2) 間隔日数と相対粘度の変化



(図3) 人為的粘度低下法の3方法による各実例

て週2回宛繰返すことにより、低い粘度の状態に保つことが判明し、すべて本法を採用した。

また生理的食塩水注入後の吸収速度を知るために、

(表3) 生理的食塩水注入後の滑液採取量

番号	前	3時間後	6時間後	24時間後	48時間後
1	0.24 c.c. (2.05)	1.20 c.c. (1.20)			
2	0.20 c.c. (2.15)	3.00 c.c. (1.30)			
3	0.10 c.c. (2.65)		0.15 c.c. (1.40)		
4	0.10 c.c. (3.00)		0.80 c.c. (1.65)		
5	0.35 c.c. (2.00)			0.60 c.c. (1.45)	
6	0.15 c.c. (2.00)			1.60 c.c. (1.42)	
7	0.50 c.c. (2.50)				0.30 c.c. (2.08)

数字 c.c. は食塩水注入後、所定時間後に吸引出来た滑液量  
( ) 内は 10 倍稀釈液の相対粘度

関節穿刺を行い滑液量と 10 倍稀釈の相対粘度をみた後、生理的食塩水 5 ~ 6 cc を注入し、3 時間、6 時間、24 時間、48 時間の後に再び穿刺を行い、採取し得た滑液量をしらべて、吸収の速度を推定した。表 3 に示すごとく注入した食塩水は 6 時間から 48 時間の間に吸収されてしまう故、一時的には関節水腫による低粘度を示すが、吸収された後もなお低い値を示しているから、食塩水混入による粘度低下と考えられる期間は少ない。

### III 実験結果

#### A) 正常所見

犬の膝関節について、正常の場合の滑液量や細胞数及び百分率、粘度、滑膜や関節軟骨の組織所見等に関する記載もあるが、一定しないので、後の病的所見との比較を正確ならしめるため、著者自身による正常値を検索した。

#### 1) 採取し得た滑液量

表 2 に示すごとく、成犬の正常膝関節の 42 関節から採取し得た量は最低 0.05 cc、最高 0.5 cc で、0.1 ~ 0.3 cc が 29 関節で最も多く 68 % を占めている。

#### 2) 10 倍稀釈液の相対粘度

滑液は稀釈により指数曲線を描いて急速に粘度の低下を来し、その対数は直線をなすといわれている。(五百木<sup>9)</sup>は必ずしも直線をなさないという。)故に稀釈した場合の相対粘度は、原液では大きな差があつても、稀釈する程差が小さくなるため、粘度測定や稀釈に厳密に行う必要がある。

(表 4) 犬の膝関節滑液正常値

採取出来た量	42関節	0.1 ~ 0.5 c.c. 最頻値 0.1 ~ 0.2 c.c.
10倍稀釈液の相対粘度	12 頭	右平均 2.35 ± 0.21 左平均 2.33 ± 0.22
細胞数	13関節	平均 760 /mm <sup>3</sup>
細胞百分比	16関節	多核白血球 0 % 淋 巴 球 33 % 喰 食 細 胞 67 % 滑 膜 細 胞
人の膝関節滑液の相対粘度 (10 倍稀釈)		
正 常	5 関節	平 均 2.61 ± 0.31
病 的	9 関節	平 均 1.45 ± 0.21

(表 5) 成犬の正常膝関節滑液の 10 倍稀釈液粘度

番 号	左 膝 関 節 (量)	右 膝 関 節 (量)
No. 1	2.46 (0.3)	2.40 (0.3)
No. 2	2.56 (0.1)	2.52 (0.1)
No. 5	2.25 (0.15)	2.25 (0.3)
No. 7	2.50 (0.5)	2.55 (0.1)
No. 9	2.30 (0.2)	2.40 (0.35)
No. 14	2.70 (0.1)	2.65 (0.1)
No. 15	2.05 (0.2)	2.00 (0.2)
No. 16	2.10 (0.2)	2.00 (0.2)
No. 17	2.20 (0.2)	2.15 (0.1)
No. 18	2.50 (0.3)	2.50 (0.1)
No. 41	2.10 (0.1)	2.05 (0.1)
No. 42	2.45 (0.15)	2.35 (0.1)

成犬の正常膝関節滑液の 10 倍稀釈液の相対粘度は表 5 に示すごとく、12 頭 24 関節行つて、左平均 2.35 ± 0.21、右平均 2.33 ± 0.22 で左右の間には有意の差を認めない。左右合せては最小 2.00、最大 2.70 ですべて正常値は 2.0 以上である。

人の正常膝関節滑液の 10 倍稀釈液の相対粘度は表 6 にみるごとく、5 関節の平均 2.61 ± 0.31

で最小 2.20、最大 3.00 である。

また病的膝関節液 9 例につき、その 10 倍稀釈液の相対粘度を測定したのが表 7 であり、平均 1.45 ± 0.21、最小 1.25、最大 1.85 で、すべて 2.00 以下にあり、正常と病的との間には  $t=7.45$  にて有意の差を認め、10 倍稀釈液の測定値のままでも正常か病的かの区別は明かで、その限界は 2.00 である。故にあえて元の値に換算する必要はない。

### 3) 滑液内細胞数

細胞は成犬の正常関節 13 につき測定した平均が 760 ± 500 /mm<sup>3</sup> であった。山形氏<sup>10)</sup>によれば犬の平均が 960 /mm<sup>3</sup> で、人の平均が 63 /mm<sup>3</sup> である。

### 4) 細胞百分比

犬の正常膝関節 16 の平均は表 8 のごとくで、多核白血球はたった 1 例に 2% みられたのみであり、リンパ球は平均 32.8%、その他の各種単核細胞は平均 67.0% である。多核白血球は人の場合

(表 6) 人の正常滑液の倍稀釈による相対粘度

症例	部 位	相対粘度	採取出来た量
1	左膝関節	3.00	0.1 c.c.
2	右膝関節	2.55	0.1
3	"	2.20	0.2
4	"	2.50	0.2
5	左膝関節	2.80	1.0

相対粘度 2.20 ~ 3.00、平均 2.61 ± 0.31

(表 7) 人の病的滑液の 10 倍稀釈による相対粘度

症例	部 位	病 名	相対粘度
1	膝 関 節	外傷性関節水腫	1.32
2	"	"	1.40
3	"	変形性関節症	1.35
4	"	"	1.50
5	"	リウマチ性関節炎	1.85
6	"	"	1.25
7	"	"	1.40
8	"	"	1.75
9	"	結核性関節炎	1.27

相対粘度 1.25 ~ 1.85、平均 1.45 ± 0.21

(表 8) 犬の正常膝関節滑液中の細胞数  
および百分率

症例	細胞数	多核白血球	淋巴球	各種単核細胞
1	700/mm <sup>3</sup>	2 %	47 %	51 %
2	300	0	20	80
3	560	0	18	82
4	330	0	58	40
5	1300	0	34	66
6	1100	0	74	26
7	1500	0	16	84
8	1200	0	20	80
9	100	0	56	44
10	600	0	33	68
11	600	0	20	80
12	1500	0	20	80
13	100	0	26	74
14	—	0	30	70
15	—	0	28	72
16	—	0	25	75
平均	760±500	0.1	32.8±17.1	67.0±17.4

には6%前後であるといわれているが、犬の場合には出現することが極めて稀であった。

急性の関節内感染のある場合に多核白血球の増加することは重要なことであり、滝口氏<sup>18</sup>は急性疾患には中性好白血球増加があり、慢性のものには淋巴球増加を示すといひ、Gannar<sup>19</sup>は多核白血球の少ない場合は慢性の機械的刺激や、原因のない Arthrosis deformans 等であり、高度の多核白血球増加は出血や外傷による組織の崩解産物である aseptischer Zerfallsprodukt や、細菌感染による Toxin の刺激であるといひ、中等度(40~70%)の増加は結核に多いといつており、Cytologische Bild は病気の経過の強さをみるのに価値があるといつている。

#### 5) 正常滑膜所見

正常滑膜は成犬及びウサギも人と同じで、同一関節でも場所によつて構造が異なる。すなわち滑膜下組織が何であるかによるのであつて、滑膜下組織は大別して結合組織、筋組織、脂肪組織の3つで

ある。これによつて滑膜も結合織性滑膜(写真1, 2)、筋性滑膜(写真3)、脂肪性滑膜(写真4, 5)、の3型とその移行型にわけられる。これらの滑膜下組織を掩つて滑膜細胞が1~2層に並び滑膜を構成しているのであるが、滑膜は Epithel の性質をもたないため、滑膜細胞の並び方も不規則で細胞間隙も広くはつきりしている。

滑膜細胞も円形のものゝ扁平のものに大別出来、結合織性の部に扁平の細胞が多い。

滑膜被覆細胞 (Deckzellen, Synovial lining Cell) に関しては Policard は Fibroblasten と Histocyten の2種に分け、朴氏<sup>11) 12)</sup>は扁平細胞型と上皮様細胞型に、渡辺氏<sup>13) 14) 15)</sup>は大なる扁平細胞と円形細胞とに、家森<sup>16)</sup>、山形氏も同様2つの型に分類している。この被覆細胞は上皮様の動きはなく、喰食能が強い。この喰食作用に関しては山形、伊野<sup>17)</sup>、津田<sup>20)</sup>の諸氏の外多数の研究がある。滑膜下層は Policard もいう様に病的変化のとくに起りやすい場所であり、著者もとくに注意した。

#### 6) 正常関節軟骨所見

犬ならびにウサギの大腿骨顆及び顆間の軟骨につき正常所見をみた。軟骨は4層を区別することが出来る(写真6, 7, 8)。表層は軟骨膜を有せず、細胞は極度に扁平で表面に平行であり、次の移行

(表 9) H.D. 群 実験例

動物	番号	期間	一注入量	注回数
成犬	No. 4	1 W	2000 V.U.M.	2回
	No. 6	1 W	"	"
	No. 2	3 W	"	6回
	No. 9	3 W	"	7回
	No. 5	1.5 M	"	14回
	No. 18	1.5 M	"	12回
	No. 43	3.5 M	"	18回
	No. 44	3.5 M	"	"
	No. 10	1 M	200 V.U.M.	7回
	No. 11	1 M	"	"
	ウサギ	No. 32	1 M	200 V.U.M.
No. 33		1 M	"	"
No. 34		2 M	"	17回
No. 35		2 M	"	"
No. 36		3 M	"	21回
No. 37		3 M	"	"

全例左膝関節使用

層は細胞が丸く大きく不規則に並び固有層は最も厚く細胞も大きく表面に直角に並び石灰化層に移行している。これらの各層はPAS陽性度が異なる為にPAS染色により一層明瞭に区別することが出来る(写真9)。

### B) 各群の実験例

Hyaluronidase 注入群(以下H.D. 群と略す)は表9に示すごとく成犬では期間1週間注入2回より、最高3.5ヶ月迄の計10例であり、全例につき実験期間中は滑液量、相対粘度(10倍稀釈液)、細胞数、細胞百分率、細菌培養を検査した。表12がその検査成績である。

またウサギにては同様にHyaluronidase 週2回の注入を反覆し、1カ月、2カ月、3カ月の各々2例づつ計6例を行つた。

なお反対側は生理的食塩水を同時に注入し、生理的食塩水の関節に及ぼす影響をみると共にH.D. 群の対照をも兼ねた。

生理的食塩水注入群(以下食塩水群と略す)は表10に示すごとく、成犬では観察期間1カ月より3.5ヶ月迄の5例につきH.D. 群と同様の検査を全経過を通じて施行した。その成績は表13に示した。

(表10) 食塩水群実験例

動物	番号	期間	一回注入量	注回数
成犬	No. 7	1 M	6.0 c.c.	10回
	No. 8	1 M	"	9回
	No. 13	3 M	3.0 c.c.	22回
	No. 14	3 M	"	23回
	No. 45	3.5 M	"	17回
ウサギ	No. 32	1 M	1.0 c.c.	10回
	No. 33	1 M	"	"
	No. 34	2 M	"	17回
	No. 35	2 M	"	"
	No. 36	3 M	"	21回
	No. 36	3 M	"	"

No. 32~36 は右膝関節使用

No. 7, 8, 13, 14, 45 は左膝関節使用

また前述のごとくウサギについても、吸引を行わずに単に生理的食塩水注入を週2回反覆し、1カ月、2カ月、3カ月、各2例宛計6例を行つた。

吸引反覆施行群(以下吸引群と略す)は表11に示すごとく最低1週より最高3.5ヶ月に至る14

例で全経過を通じてH.D. 群と同じ検査を行い、その成績は表に示した。

(表11) 吸引群実験例

動物	番号	期間	吸引回数	
成	No. 4	1 W	2回	右膝関節
	No. 6	1 W	"	"
	No. 2	3 W	6回	"
	No. 9	3 W	7回	"
	No. 10	1 M	"	"
	No. 11	1 M	"	"
	No. 7	1 M	10回	"
犬	No. 8	1 M	9回	"
	No. 5	1.5 M	14回	"
	No. 15	3 M	22回	左膝関節
	No. 16	3 M	20回	"
	No. 17	3 M	19回	"
	No. 41	3.5 M	18回	"
	No. 42	3.5 M	"	"

対照群としては5例につき関節に針を刺入するのみの法を反覆施行した。観察期間は1週間1例、1カ月2例、2カ月以上2例である。

### C) 各群の滑液量の変化及び臨床所見

各群の実験成績表の中より長期観察例で検査回数の多く出来た例を各々3例宛選び、滑液量の変化を図示したものが図4である。

H.D. 群は於ては一時的に、著明な滑液量の増加をみ関節水腫を起したことがわかる。

しかし食塩水群と吸引群には一部の例外を除いては滑液量の増加はみられない。

また液の性状はH.D. 群の全例に実験経過中に軽度の混濁をみたが、食塩水群及び吸引群には全く肉眼的には変化がみられなかつた。ただ吸引に際し粘度が低下しているため、強い陰圧を要せずにかかるく吸引出来るようになった。臨床的には3群共に全く変化なく、とくに跛行に注意したが、跛行を認めた例はなかつた。

### D) 各群の粘度変化

各群より検査回数の多く出来た例を各、3~4々例選び、各週の10倍稀釈の相対粘度の対数を求め、実験前の10倍稀釈の相対粘度の対数で除した値を縦軸にとつて図示したものが、図5である。各群共に実験前の相対粘度より低い状態に維持する事が出来た。

(表 12) H.D. 群 成 績

( Vis : 10倍稀釈液の相対粘度  
 Vol : 採取出来た滑液量  
 Z : 細胞数 /mm<sup>3</sup> Str : 塗抹  
 P : 多核白血球 %  
 L : 淋 巴 球 %  
 M : 単 核 細 胞 % )

番 号	週	前	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
No. 4	Vis	2.61	2.12												
	Vol	0.2	0.15												
No. 6	Vis	2.10	—												
	Vol	—	—												
No. 2	Vis	2.56	—	2.17											
	Vol	0.1	—	0.5											
No. 9	Vis	2.30	1.75	—	1.45										
	Vol	0.2	0.7	—	0.5										
				Str Kult (-)	Str Kult (-)										
No. 5	Vis	2.24	2.18	1.70	1.60	—	—								
	Vol	0.15	0.1	0.15	0.2	—	—								
No. 18	Vis	2.50	2.18	1.73	1.63	—	1.55								
	Vol	0.3	0.35	0.45	0.6	1.0	0.35								
	Z	1350	4900	—	6000	—	6700								
	P	0	2	7	6	17	6								
	L	18	23	33	34	28	48								
	M	82	75	60	60	55	46								
					Str Kult (-)										
No. 43	Vis	2.30	2.10	1.70	1.35	—	1.20	—	—	—	—	1.64	1.75	—	2.0
	Vol	0.1	0.1	0.1	0.6	—	0.55	—	—	0.1	0.02	0.05	0.05	—	0.05
	Z	100	—	—	24000	—	—	—	—	—	—	3900	—	—	—
	P	0	4	4	5	—	3	—	—	—	4	4	6	0	4
	L	26	18	38	34	—	43	—	—	—	43	46	50	38	47
	M	74	78	58	61	—	54	—	—	—	53	50	44	62	49
					Str Kult (-)										
No. 44	Vis	2.00	1.90	1.80	1.70	—	1.90	—	—	1.95	1.55	1.75	1.60	1.75	2.00
	Vol	0.4	0.15	0.13	0.2	0.5	0.15	—	—	0.25	0.35	0.35	0.3	0.3	0.2
	Z	—	—	—	15200	—	—	—	—	—	6000	3450	9500	6500	1000
	P	0	1	2	2	—	2	—	0	16	6	10	4	4	2
	L	30	36	8	60	—	60	—	45	27	46	58	22	50	58
	M	70	63	90	38	—	38	—	55	57	48	32	74	46	40
					Str Kult (-)						Str Kult (-)				

粘度の低下は H.D. 群が最も顕著であり、食塩水群及び吸引群の間には差はない。

H.D. 群は前述のごとく関節水腫を起しているために、単純な粘度低下ではなく、関節水腫による粘度低下をも加味していると考えた方がよいが、他の2群はほぼ純粋の粘度低下と考えられる。

E) 各群の滑液内細胞の変化

図6は細胞百分率の経過をみるために、No. 18 H.D. 例, No. 14 食水例, No. 17 吸引例の各々につき百分率の経過を図示したものであり、各群共各々の例がこの代表例に準じた変化をみせている。すなわち H.D. 群においては多核白血球の軽度増加をみたが 10% をこえることは少なく、実



(表 13) 食 塩 水 群 成 績

番 号	週	前 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12														
		No. 7	Vis	2.50	2.10	2.20	1.90	1.70								
	Vol	0.5	0.25	0.2	0.1	0.3										
No. 8	Vis	1.85	1.70	1.50	1.80											
	Vol	0.35	0.1	0.25	0.2											
No. 13	Vis	2.30	1.85	1.77	1.95	1.85	1.85	2.00	1.85	1.80	—	2.05				
	Vol	0.1	0.08	0.1	0.18	0.1	0.1	0.18	0.16	0.1	0.1	0.05				
	Z	700	—	5900	1900	6600	3900	—	—	—	—	1900				
	P	2	4	0	4	0	1	—	3	2	—	—				
	L	47	47	37	23	23	27	—	35	38	—	—				
	M	51	49	63	73	77	72	—	62	60	—	—				
No. 14	Vis	2.70	2.53	1.95	1.88	2.20	2.05	2.10	2.15	1.93	2.10	2.15	2.10			
	Vol	0.1	0.15	0.05	0.13	0.18	0.08	0.05	0.2	0.07	0.15	0.15	0.15			
	Z	300	5000	5900	7600	3000	11000	1600	10500	1400	950	950	—			
	P	0	4	2	—	6	—	0	4	0	0	0	0			
	L	20	39	14	—	28	—	13	16	36	18	23	21			
	M	80	57	84	—	66	—	87	70	64	82	77	79			
No. 45	Vis	2.20	2.00	—	2.05	1.90	—	—	2.30	—	2.18	2.05	1.45	1.95		
	Vol	0.1	0.08	0.05	0.1	0.15	—	—	0.1	0.05	0.15	0.2	0.1	0.2		
	Z	—	—	500	—	—	—	—	—	—	550	700	1300	500		
	P	0	0	0	0	0	—	—	0	—	0	—	0	0		
	L	28	24	24	38	56	—	—	31	—	60	—	68	28		
	M	72	76	76	62	44	—	—	69	—	40	—	32	72		

験経過中感染のなかつたことを意味する。また H.D. 群のみに比較的淋巴球増多症を来しており、慢性炎症の所見を示している。食塩水群及び吸引群では細胞百分率は正常の比率を示しており、多核白血球も出現しない場合が多く、出現しても 5% 以下のことが多かつた。

細胞数の変化では、H.D. 群に明かな増加をみたが、 $10000/\text{mm}^3$  を超えることは稀であり、また食塩水群でも軽度増加を示したが  $6000/\text{mm}^3$  をこえることは少なかつた。吸引群の細胞数も食塩水群の増加よりさらに少なく  $3000/\text{mm}^3$  以下の場合が多く正常値を示す場合が少なくなかつたが、No. 16 にては一時的に  $10000/\text{mm}^3$  をこえたことがあつた。

Ropes は関節炎を分類して表 15 のごとく、Group I と Group II とにしており、Group I では細胞数が  $3000/\text{mm}^3$  以下で、Polymorph-nuclear Cell の絶対数が  $500/\text{mm}^3$  以下であり、Group II ではそれ以上であるという。人と

犬とでは正常値が少し異なるため実験結果を直ちに当てはめることは無理であるが一応目標とした。H.D. 群では Group I の変化にほぼ一致し、食塩水群と吸引群では正常か、軽い Group I の変化に相当する所見といえる。

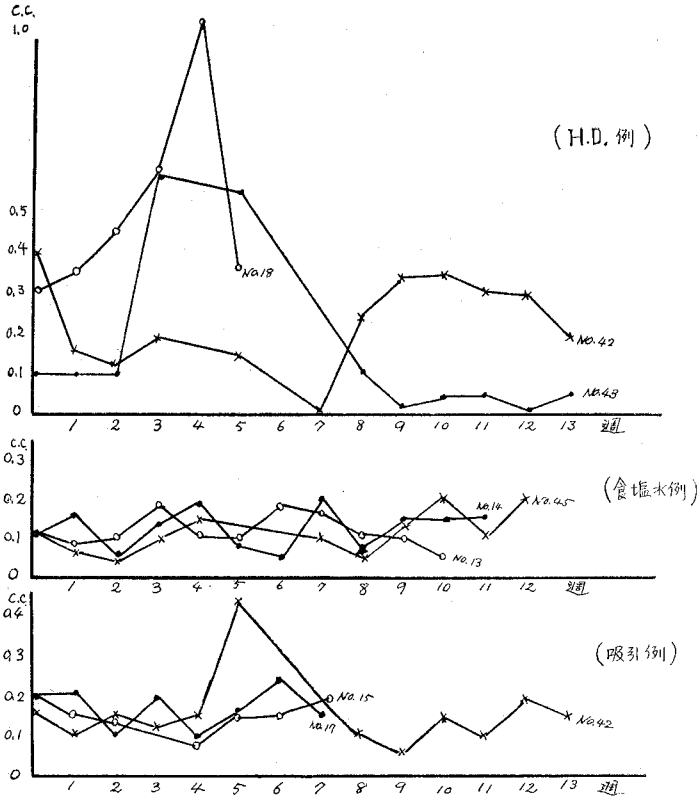
#### F) 各群の滑膜の組織学的所見

##### 1) H.D. 群 (表 16, 17)

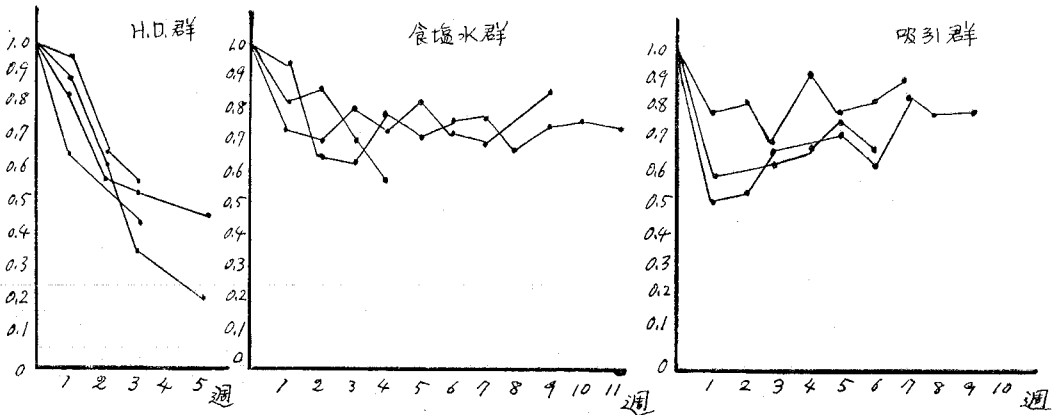
2 週間で Hyaluronidase 2000 V.U.M. 2 回注入の 2 例においてすでに滑膜の被覆細胞の軽度増殖があり、滑膜下層に浮腫を認め、一例には軽度の円形細胞、主として Plasma 細胞及び淋巴球の浸潤を認めている。(写真 10) 3 週間観察せる 2 例には、被覆細胞の強い増殖と滑膜の肥厚があり、絨毛は著明に増加し、滑膜下層は浮腫状で、限局性または瀰漫性の細胞浸潤が強く、細胞は主として Plasma 細胞、淋巴球であり、白血球とくに多核白血球は非常に少ない(写真 11)。これは感染性の炎症ではないことを意味する。また限局性の細胞浸潤は perivasculär で小結節状を呈

(表 14) 吸 引 群 成 績

番 号	週														
		前	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
No. 4	Vis	2.25	1.93												
	Vol	0.2	0.15												
No. 6	Vis	3.25	—												
	Vol	—	—												
No. 2	Vis	2.52	—	2.37											
	Vol	0.1	—	0.1											
No. 9	Vis	2.50	2.25	1.80	1.80										
	Vol	0.35	0.2	0.5	0.3										
No. 7	Vis	2.55	2.20	2.15	2.55	1.83									
	Vol	0.1	0.45	0.4	0.1	0.5									
No. 8	Vis	1.70	2.08	1.60	1.88										
	Vol	0.15	0.3	0.2	0.3										
No. 5	Vis	2.25	2.00	1.70	—	—	1.85								
	Vol	0.3	0.1	0.1	—	—	0.4								
No. 15	Vis	2.10	2.40	1.65	—	1.73	1.85	1.95	1.75	—					
	Vol	0.2	0.15	0.13	—	0.07	0.15	0.15	0.18	—					
	Z	560	—	2800	—	3100	8000	3000	—	—					
	P	0	—	1	—	0	0	0	0	7					
	L	18	—	44	—	18	36	43	34	17					
	M	82	—	57	—	82	64	57	66	76					
No. 16	Vis	2.10	1.48	1.50	1.65	1.68	1.73	1.60	1.88	1.78	1.80				
	Vol	0.2	0.45	0.43	0.13	0.23	0.3	0.4	0.43	0.25	0.3				
	Z	2100	4400	11000	6000	11500	3200	450	800	300	2900				
	P	0	5	5	—	4	0	0	0	0	1				
	L	58	38	41	—	18	54	30	82	29	25				
	M	42	57	54	—	78	46	70	68	71	74				
No. 17	Vis	2.20	1.85	1.90	1.70	2.05	1.83	1.90	2.0						
	Vol	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1	0.16	0.25	0.15						
	Z	1200	1400	1000	3000	2050	750	700	—						
	P	0	2	4	0	0	0	0	7						
	L	34	48	20	32	33	14	24	23						
	M	66	52	76	68	67	86	76	70						
No. 41	Vis	2.05	2.10	1.80	1.95	2.0	1.40	—	—	—	1.70	1.83	1.80	1.55	1.43
	Vol	0.3	0.1	0.18	0.35	0.15	0.35	—	—	0.1	0.2	0.25	0.55	0.65	0.23
	Z	350	—	—	1000	—	—	—	—	—	1800	800	1000	2000	600
	P	0	0	0	0	0	0	—	—	2	—	0	0	6	0
	L	45	30	42	44	36	20	—	—	36	—	50	30	36	49
	M	55	70	58	56	64	80	—	—	64	—	50	70	58	51
No. 42	Vis	2.45	2.30	2.25	2.20	2.00	1.50	—	—	—	1.70	2.13	2.00	2.05	1.96
	Vol	0.15	0.1	0.15	0.1	0.15	0.45	—	—	0.1	0.05	0.15	0.1	0.2	0.15
	Z	1050	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1000	—	500	600
	P	0	0	0	2	0	0	—	—	1	—	0	0	0	0
	L	20	12	17	42	39	64	—	—	52	—	59	42	54	35
	M	80	88	83	56	61	36	—	—	47	—	41	58	46	65



(図4) 各群代表例の滑液量の変化



(図5) 各群の相対粘度の変化 (10倍稀釈液による)

していた。1カ月以上観察の全6例にも全く同様に、滑膜細胞増殖、絨毛増加、滑膜下層の細胞浸潤がさらに高度にみられた。(写真 12,13)

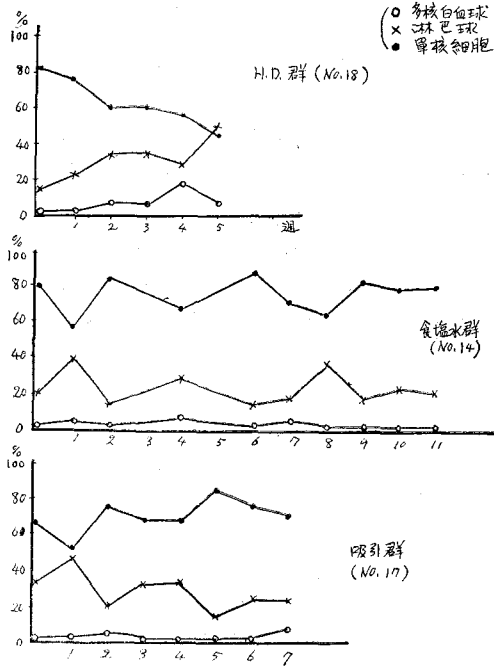
滑膜下層の細胞浸潤は粗性結合織性滑膜や脂肪性滑膜にとくに強くみられた。

ウサギ6頭による実験も、成犬におけると全く同様な変化がみられたが、やや程度が軽かった。

これは Hyaluronidase の濃度が 1cc 中に  $\frac{1}{10}$  の 200 V. U. M. のであること、家兎は運動が激しくないことのためであろう。尙実験期間による差はみられず、1カ月以上3カ月迄ほぼ同じ所見である。(写真 14,15,16,17)

2) 食塩水群 (表 18,19)

成犬及びウサギ共に1カ月以上の長期観察例で



(図6) 各群代表例の細胞百分比の変化

(表15) (ROPES の関節炎分類)

- GROUP I {
  - Traumatic arthritis
  - Osteochondritis dissecans
  - Degenerative Joint disease
  - Neuroarthropathy
  - Osteochondromatosis
- GROUP II {
  - Infectious arthritis
  - Reiter's syndrome
  - Rheumatoid arthritis

あり、1カ月～3.5カ月の間では、組織学的所見に差はみられない。

成犬の5例全例に滑膜被覆細胞増殖，滑膜肥厚，絨毛の軽度増加をみたが，H.D. 群に比べるとはるかに軽い変化であり，滑膜下層は粗で浮腫状を呈し，時に軽度の円形細胞浸潤がみられたが(No. 7, 8, 14: 写真 18)，全く細胞浸潤のない例もあつた(No. 13, 45: 写真 19)。

ウサギにおいても6例全例に滑膜細胞の増殖があり，成犬の場合と全く同じ組織所見を示しており，半数に滑膜下層の細胞浸潤をみている。白血球浸潤はみられない(写真 20, 21)。

3) 吸引群 (表 20)

観察期間1週間の2例は極めて軽い滑膜細胞の増加をみたが殆んど正常に近い所見であつた。

3週間～1.5カ月の7例には滑膜細胞の軽度増

(表16) 組織学的所見 (H.D. 注入例) (成犬)

番号	部位	期間	滑膜			滑膜下層		
			被覆細胞増殖	肥厚	絨毛増加	浮腫・粗	限局性細胞浸潤	滑膜下層細胞浸潤
No. 4	左膝関節	1W	++	++	-	+	+	-
No. 6	"	1W	+	-	+	+	-	-
No. 2	"	3W	+++	+++	+++	++	++	-
No. 9	"	3W	+++	+++	+++	+	-	++
No. 10	"	1M	+++	+++	+	+	-	++
No. 11	"	1M	+++	++	+++	++	-	+
No. 5	"	1.5M	+++	++	++	++	-	++
No. 18	"	1.5M	+++	++	+++	+	++	-
No. 43	"	3.5M	+++	+++	+++	+	-	+++
No. 44	"	3.5M	+++	+++	+++	+	-	++

(表17) 組織学的所見 (H.D. 注入例) (ウサギ)

番号	部位	期間	滑膜			滑膜下層		
			被覆細胞増殖	肥厚	絨毛増加	浮腫	限局性細胞浸潤	滑膜下層細胞浸潤
No. 32	左膝関節	1 M	+++	+	-	+	-	+++
No. 33	"	1 M	++	++	++	+	-	++
No. 34	"	2 M	+	+	-	+	-	-
No. 35	"	2 M	++	++	-	+	-	+
No. 36	"	3 M	+++	+++	+	+	-	+++
No. 37	"	3 M	+++	++	-	+	+++	+

(表18) 組織学的所見 (生理的食塩水注入例) (成犬)

番号	部位	期間	滑膜			滑膜下層		
			被覆細胞増殖	肥厚	絨毛増加	浮腫・粗	限局性細胞浸潤	滑膜下層細胞浸潤
No. 7	左膝関節	1M	++	+	+	+	+	-
No. 8	"	1M	++	++	++	+	-	+
No. 13	"	3M	++	+	+	++	-	-
No. 14	"	3M	++	++	+++	+	+	-
No. 45	"	3.5M	++	++	-	+	-	-

(表 19) 組織学的所見 (食塩水群 (ウサギ))

番号	部位	期間	滑 膜			滑膜下層		
			被増覆細胞増殖	肥厚	絨毛増加	浮腫	限局性細胞浸潤	細胞浸潤
No. 32	右膝関節	1 M	++	++	+	-	-	+
No. 33	"	1 M	++	+	-	-	-	-
No. 34	"	2 M	++	+	-	+	-	-
No. 35	"	2 M	++	+	-	-	-	+
No. 36	"	3 M	++	+	-	-	-	-
No. 37	"	3 M	++	++	+	+	+	-

(表 20) 組織学的所見 (吸引反覆例)

番号	部位	期間	滑 膜			滑膜下層		
			被増覆細胞増殖	肥厚	絨毛増加	浮腫・粗	限局性細胞浸潤	細胞浸潤
No. 4	右膝関節	1W	+	-	-	-	-	-
No. 6	"	1W	+	-	-	+	-	-
No. 2	"	3W	++	++	+	+	-	-
No. 9	"	3W	-	+	+	++	-	-
No. 10	"	1M	+	+	+	+	-	-
No. 11	"	1M	+	+	++	++	-	-
No. 7	"	1M	+	+	+	+	-	-
No. 8	"	1M	+	+	+	+	-	-
No. 5	"	1.5M	+	+	+	+	-	-
No. 15	左膝関節	3M	++	+	+	+	+	-
No. 16	"	3M	+	+	++	+	-	-
No. 17	"	3M	+	+	++	+	-	-
No. 41	"	3.5M	+	+	+	+	-	-
No. 42	"	3.5M	++	++	+	+	+	-

加と滑膜肥厚の外はとくに著変なく、滑膜下層の細胞浸潤は全くみられない。(写真 22, 23, 24, 25)

3カ月～3.5カ月の長期観察例5例ではやや著明な滑膜細胞増殖、肥厚、絨毛増加があり、2例 (No. 15, 42) には限局性の細胞浸潤もみられた。(写真 25)

一般に吸引群の滑膜変化は軽い反応性の滑膜細胞増殖といえることができる。

#### 4) 対照群

1週間1例、1カ月2例、2カ月以上2例の計5例であり、2カ月以上の2例に非常に軽い滑膜細胞増加をみたが(写真 26, 27)、総じて正常に

近い所見であった。

#### G) 各群の関節軟骨所見

関節軟骨の状態をみるために前述のごとく反対側と共に厳密に対称的にとつた軟骨の組織標本につき顕微鏡下に Micrometer を用いて大腿骨顆の関節軟骨と、大腿骨顆間部の関節軟骨の両者を測定した。測定は各部共に反対側と対称的に3ヶ所測定した。軟骨表層より石灰化線迄の厚さを測定したが、H.E. 染色の標本では識別が困難なために前述の理由により主としてPAS染色標本を用いた。

1) H.D. 群では1カ月以上観察の5例につき大腿骨顆の軟骨を測定したものが表21で、対照側との差値につき有意差の検定を行った。

(表 21) 関節軟骨の厚さ (大腿骨顆—H.D. 例) 単位 mm

番号	対照例	実験例	差	平均
No. 5	0.55	0.34	0.21	0.14
	0.74	0.63	0.11	
	0.60	0.49	0.11	
No. 11	0.50	0.36	0.14	0.15
	0.71	0.56	0.15	
	0.67	0.50	0.17	
No. 18	0.75	0.52	0.23	0.23
	0.72	0.56	0.16	
	0.71	0.42	0.29	
No. 43	0.44	0.34	0.10	0.12
	0.51	0.39	0.12	
	0.47	0.34	0.14	
No. 44	0.64	0.60	0.04	0.07
	0.68	0.64	0.04	
	0.60	0.46	0.14	

また1カ月以上観察の6例につき、顆間部の軟骨を測定したものが表22である。

大腿骨顆(写真 28, 29)では  $t=6.30$  で5%の危険率(以下すべて5%危険率を用いた)にて有意の差をもつて実験側の軟骨の菲薄化を認めたが、顆間部軟骨では  $t=2.04$  で有意の差を認めなかつた。

2) 食塩水群においても1カ月以上の長期観察例5例につき、大腿骨顆と顆間部の軟骨を測定した。表23にみるごとく対照側との差は  $t=2.58$

(表 22) 関節軟骨の厚さ (顆間部—H.D. 例)

番 号	対照側	実験側	差	平均
No. 10	0.73	0.60	0.13	0.11
	0.64	0.51	0.10	
	0.72	0.63	0.09	
No. 11	0.73	0.54	0.19	0.08
	0.57	0.54	0.03	
	0.56	0.54	0.02	
No. 5	0.76	0.71	0.05	0.04
	0.58	0.50	0.08	
	0.48	0.48	0	
No. 18	0.40	0.44	-0.04	-0.03
	0.32	0.38	-0.06	
	0.34	0.35	-0.01	
No. 43	0.39	0.39	0	0
	0.37	0.36	0.01	
	0.36	0.36	0	
No. 44	0.48	0.42	0.06	0.05
	0.42	0.35	0.07	
	0.42	0.39	0.03	

(表 23) 関節軟骨の厚さ (大腿骨顆—食塩水例)

単位 mm

番 号	対照側	実験側	差	平均
No. 7	0.47	0.36	0.11	0.17
	0.64	0.44	0.20	
	0.72	0.52	0.20	
No. 8	0.37	0.37	0	0.01
	0.40	0.40	0	
	0.38	0.34	0.04	
No. 13	0.70	0.46	0.24	0.17
	0.65	0.49	0.16	
	0.53	0.42	0.11	
No. 14	0.30	0.30	0	0.01
	0.38	0.38	0	
	0.34	0.30	0.04	
No. 45	0.72	0.69	0.03	0.03
	0.74	0.71	0.03	
	0.68	0.65	0.03	

であり、有意の差をもつて大腿骨顆の軟骨の菲薄化があり(写真 30, 31), 顆間部軟骨では表 24 にみられるごとく,  $t = 1.16$  にて有意の差はみられない。

(表 24) 関節軟骨の厚さ (顆間部—食塩水例)

番 号	対照側	実験側	差	平均
No. 7	0.42	0.42	0	0.04
	0.40	0.33	0.07	
	0.35	0.30	0.05	
No. 8	0.40	0.33	0.07	0.02
	0.27	0.36	-0.09	
	0.33	0.25	0.08	
No. 13	0.28	0.36	-0.08	-0.05
	0.25	0.31	-0.06	
	0.24	0.24	0	
No. 14	0.34	0.36	-0.02	0.04
	0.29	0.26	0.03	
	0.36	0.26	0.10	
No. 45	0.40	0.38	0.02	0.03
	0.36	0.31	0.05	
	0.36	0.24	0.02	

3) 吸引群では3カ月以上の長期観察例5例につき、大腿骨顆と顆間部の軟骨を測定した。

表 25 に示すごとく大腿骨顆軟骨は  $t = 3.50$  にて実験側の軟骨菲薄化がみられるが、(写真 32, 33) 顆間部軟骨は  $t = 0.91$  にて菲薄化がみられない(表 26)。

(表 25) 関節軟骨の厚さ (大腿骨顆—吸引例)

単位 mm

番 号	対照側	実験側	差	平均
No. 15	0.39	0.37	0.02	0.04
	0.56	0.84	0.08	
	0.44	0.42	0.02	
No. 16	0.44	0.44	0	0.06
	0.44	0.36	0.08	
	0.42	0.32	0.10	
No. 17	0.49	0.45	0.04	0.04
	0.42	0.41	0.01	
	0.48	0.40	0.08	
No. 41	0.09	0.83	0.07	0.16
	1.10	0.84	0.26	
	0.96	0.80	0.16	
No. 42	0.67	0.58	0.09	0.12
	0.78	0.64	0.14	
	0.73	0.60	0.13	

(表 26) 関節軟骨の厚さ (顆間部—吸引例)

番 号	対照側	実験側	差	平均
No. 15	0.45	0.46	-0.01	0.03
	0.42	0.36	0.06	
	0.40	0.36	0.04	
No. 16	0.54	0.54	0	0.02
	0.41	0.40	0.01	
	0.44	0.40	0.04	
No. 17	0.25	0.26	-0.01	-0.01
	0.24	0.25	-0.01	
	0.25	0.25	0	
No. 41	0.51	0.40	0.11	0.03
	0.40	0.44	-0.04	
	0.42	0.40	0.02	
No. 42	0.51	0.55	-0.04	-0.02
	0.43	0.43	0	
	0.46	0.49	-0.03	

4) 対照群では表 27 に示す 2 例は、実験側に針を刺入するのみの操作を 1 カ月続け、反対側を無処置で対照としたもので、軟骨の差は殆んどなく、また表 28 に示す 2 例は、一側吸引反覆で、反対側は針を刺すのみの反覆を 3.5 カ月間行い比較してみたものであり、明かに吸引反覆側の顆部軟骨の菲薄化を認めた。

(表 27) 対照例の関節軟骨

番 号	部 位	対照側	実験側	差
No. 51	顆 部	0.74	0.70	0.04
	顆間部	0.80	0.90	-0.10
No. 52	顆 部	0.34	0.35	-0.01
	顆間部	0.44	0.42	0.02

(表 28) 関節軟骨の厚さ (穿刺と吸引の比較)

番 号	部 位	穿 刺 の 刺 み	穿 刺 吸 引	差
No. 41	顆 部	0.98	0.92	0.16
	顆間部	0.44	0.41	0.03
No. 42	顆 部	0.73	0.61	0.12
	顆間部	0.47	0.49	-0.02

なお各群共軟骨の菲薄化は固有層に著明であつた。組織化学的検索では各群共に、一定した知見は得られなかつた。

なお、3 群共に菲薄化の著明な関節軟骨は、肉眼的にも対照側と比べて赤味を帯びた色調が強く、これは軟骨が薄いために軟骨下の海綿質の血液の色が対照側よりよく透過してみえるためである。

#### IV 総括ならびに考按

##### A) 滑液粘度について

滑液粘度は正常においては、Mucin の多量の含有により極めて高く、その測定は稀釈しなければ困難である。この測定法について著者は前述のごとく、Hess 氏粘度計を用い滑液を 10 倍に稀釈し吸引圧—40 cm H<sub>2</sub>O, 20°C と条件を定めて測定した。吸引圧—50 cm と定めたのは—40 cm 以下は吸引圧の変動で大きく測定値が変わるためであり、—50 cm を避けたのは、第 31 回日本整形外科学会において、本学の森崎等<sup>21)</sup>が報告せるごとく、50 cm 圧力附近で粘度に大きな変化を来すという見解からである。この測定方法で人関節液を測定した結果、相対粘度 2.0 を境として正常と病的との値が分れることを知つた。すなわち、10 倍稀釈液の相対粘度で正常か病的かの区別が出来、あえて元の値に換算する必要性を認めないのである。

犬についての実験によれば、正常膝関節液の左右差はなく、10 倍稀釈液の相対粘度は、人においては正常が平均 2.61 で、犬の正常は 2.34 である。

さてこの高い粘度を有する滑液の使命であるが、Hollander によれば機械に例えれば潤滑油の働きであるといい、Policard は関節軟骨を栄養するというが、著者は物理的な働きとしての関節軟骨間の緩衝作用を、粘度を人為的に低下し続けることによつて減弱させた場合にどのような関節変化を来すかを、前記の実験により試みたのである。

死体についての実験は冒頭に述べたごとく Jones により実験され、Hollander によつて紹介されている。しかし著者の実験は生体反応であるところに意義があるものと考えられる。

本実験により滑液は 2~3 日の間隔で吸引し続けられれば粘度が順次低下し、正常より低い粘度を続

けることを知つた。これは關節が滑液を失えば、血液の滲出により2～3日後迄には補給されるが、粘性物質 (Mucin) はそれ程早くは補給されないためと推測される。依つて滑液の起源に関する Kling 分泌説よりもむしろ Policard 等の変性説に一致する所見と考えられる。

また、同じ目的で吸引後に生理的食塩水少量を注入すれば "Film of synovial fluid" は、粘性を有しない生理的食塩水の Film と置きかえられるわけであり、さらに積極的に粘度を低下させる Hyaluronidase を注入しても粘度低下現象を示す。

これらの操作を3群に分けて週2回宛長期間反覆して続行したのである。粘度の低下はすでに述べたごとく H.D. 群に最も顕著であつた。ただし Hyaluronidase 注入による変化には単なる粘度低下のみならず薬剤自身の刺激による変化もある程度存することが考えられる。それ故に H.D. 群を除いては純粹の粘度低下による変化と考えてよい。

#### B) 粘度低下による滑膜変化について

滑膜については、滑膜細胞の状態と滑膜下層の変化に留意して観察した。H.D. 群 (Hyaluronidase 注入例) にはとくに著明な変化が認められた。Hyaluronidase 1回の注入では大した変化がなかつたが、2回以上反覆注入した場合、とくに3週間以上続行した全例に高度の滑膜細胞の増殖をみ大半が円形の核を有する細胞であつた。

絨毛の増殖も極めて高度で、滑膜は肉眼的にもすでに薄い褐色を呈したピロード状をしていた。滑膜下層にも強い細胞浸潤がみられ、多くのものは瀰漫性で、一部には perivascular の小結節を作つた限局性の浸潤があつた。この細胞浸潤の細胞は殆んどが Plasma 細胞と淋巴球であり、白血球は少なく、とくに分葉核白血球は少なかつた。すなわち明かに慢性炎症の所見を示した。

この Hyaluronidase 注入例の変化は一応感染によるものではないかとの懸念をいだかせるが細胞浸潤に白血球が極めて少ないことや、経過観察中、滑液に細胞増加の程度が軽く、分葉核白血球の出現率が10%以下のことが多く、適時行つた細菌の培養でもすべて陰性であつたことより感染による変化は否定することが出来る。また犬が不潔であるという考えから成熟家兎6頭につき1カ

月～3カ月間 Hyaluronidase 注入 (週2回) を行つてみた結果もほぼ同じ所見を得ることができた。

次に生理的食塩水注入例であるが、Hyaluronidase 注入例より遙かに軽い変化であるが、やはり滑膜細胞の増殖をみており、滑膜下層には浮腫の外は細胞浸潤は一部の例外を除いて見られなかつた。すなわち炎症とはいえ滑膜の反応性増殖というべき所見である。

この食塩水群は、粘度を低下させる目的の他に Hyaluronidase 群の対照群としての意義があり、H.D. 群の変化から食塩水群の変化を引いた変化は Hyaluronidase の直接的な影響と考えるべきである。

吸引群の変化は食塩水群と大差なく、軽度の滑膜被覆細胞増殖を認め、滑膜下層は浮腫の外は細胞浸潤は稀にしかみられなかつた。

吸引群は粘度低下の目的の外に食塩水群の対照群としての意義があり、この両群の間には滑膜変化に大差なくさらに対照群 (針を刺すのみの例) には変化がみられなかつたため、食塩水群と吸引群の2群がより純粹の粘度低下による変化であると考えることが出来る。

#### C) 粘度低下による關節軟骨の変化

關節軟骨の変化をみるために最も負荷及び摩擦の多いと思われる大腿骨顆と、少ないと思われる顆間部の關節軟骨を選んで軟骨の厚さを測定した。その結果、大腿骨顆の關節軟骨においては H.D. 群、食塩水群、吸引群の3群共に有意の差をもつて実験側の菲薄化が認められたが、顆間部の關節軟骨には3群共に有意の差がみられず、軟骨菲薄化は証明出来なかつた。大腿骨顆の菲薄化の程度は H.D. 群が最も顕著であつた。

關節軟骨の菲薄化が負荷や摩擦の強い大腿骨顆に著明にみられ、負荷や摩擦の少ない顆間部の軟骨にはみられないということは、菲薄化の原因が栄養障害だけではなく、むしろ滑液の粘度が減少したために關節運動時に抵抗が増大したための消耗現象と考えることが出来る。

#### D) Hyaluronidase 關節腔注入に関する考察

Hyaluronidase は1928年に Duran-Reynals が Spreading factor として最初に発表し、1934年には Mayer がこれを牛睾丸より分離して Hyaluronidase と命名したものである。Hyalu-



ronidase は Hyaluronic acid の Depolymerization を来すものとされ、これの臨床的応用は極めて多方面にわたっており、我国においても榊原<sup>22)</sup>、加来<sup>24)</sup>の諸氏の外に多数紹介されている。Hyaluronidase の外科的応用は榊原<sup>25)</sup>、松森<sup>26)</sup>、Macausland<sup>27)</sup>の諸氏により骨折の血腫、関節血腫、関節水腫、局所麻酔等に著効があるといわれ、関節内応用に関しては星、松森、浜田<sup>28, 29)</sup>、Hidaigo<sup>30)</sup>、美摩<sup>31)</sup>の諸氏の研究や臨床報告があり、有効である反面、副作用(局所熱感、疼痛、異物感、悪感)も認められている。

Yieldng<sup>32)</sup> は Hyaluronidase は生体内においても生体外においても正常滑液中の Hyaluronic acid を depolymerize し、滑膜の透過性をも変化させるといい、犬の関節内に注入して粘度が低下し Na, K, の電解質が増加することを認めている。

Hyaluronidase の関節に対する連続的影響(Dauereinwirkung)については、Seifter<sup>33)</sup>が1952年にラットの膝関節を用い、8日間のHyaluronidase 関節腔注入を実験し(1回量20 Vis-koseneinheit)、滑膜に Fibroblasten, Epithelzellen の増殖、白血球浸潤を明かに証明している。しかるに Erlacher<sup>34)</sup>は1454年にこれを批判し、モルモットの膝関節を用い Hyaluronidase の連続的影響を実験した結果関節変化は全く起さず、正常関節軟骨にも影響を及ぼすことなく全身変化もみられなかつたという全く反対意見を發表している。さらに Fassbender<sup>35)</sup>は1954年にウサギを用いた実験で Hyaluronidase 単独では関節に及ぼす影響は単に炎症性浮腫が主で細胞浸潤は少ないという前2者の中間的な意見を出している。

かくのごとく Hyaluronidase 発見以来30年を経過している現在、関節に対する連続的影響は未だ意見の一致をみていない状況であり、著者の犬及びウサギを用いた Hyaluronidase の連続的影響の実験は大いに意義があるものとする。

著者の実験は生体内において滑液粘度を持続的に低下させる目的で、Hyaluronidase の反覆注入を行つたものであり、予期した通り滑液の粘度は著明に低下したが、その組織学的検索においては、感染を確実に否定出来たにもかかわらず、滑膜細胞の強い増殖と滑膜下層の細胞浸潤をみ、明かな慢性炎症の所見を呈し、さらに関節軟骨の菲薄化を認めた。

H.D. 群の対照群ともいふべき食塩水群の滑膜変化は単に滑膜の反応性増殖であり、H.D. 群の炎症所見に比べ本質的に異なるため、H.D. 群の滑膜変化は粘度低下のみによる影響とは考えられず、Hyaluronidase の滑膜に対する直接的影響も多分に考えられるのである。すなわち著者の実験結果は Seifter の所見にほぼ一致するものであり、これに加えて実験経過中の滑液の粘度変化、細胞変化、さらに関節軟骨変化をも知ることが出来たのである。

Hyaluronidase の連続的影響を総括すれば、滑液粘度を持続的に低下させ、滑液内の細胞増加と比較的淋巴球増多症を来し、滑膜細胞の増殖、滑膜下層の細胞浸潤を強く起し、Weight bearing の強い関節軟骨の菲薄化を来すものである。

臨床的に Hyaluronidase を関節腔に注入する場合には短期間に反復注入することをさけ、1週間以上の間隔をもつて注入を続けることが望ましい。

## V 結 論

① 関節内の滑液の持続的粘度低下法には、Hyaluronidase の反復注入の外に2方法を見出した。すなわち、滑液を吸引後、生理的食塩水注入をくり返す方法と、滑液を反復して吸引排除する方法で、何れも滑液粘度の持続的低下を来し、Hyaluronidase 注入法が最も低下が著しい。

② 人為的に滑液粘度を低下し続けて滑液の潤滑油としての働きを減弱させた場合、滑膜は反应的に被覆細胞の増殖、絨毛増加を起し、負荷及び摩擦の多い関節軟骨は菲薄化する。関節軟骨の菲薄化は粘度低下による消耗現象と考えられる。

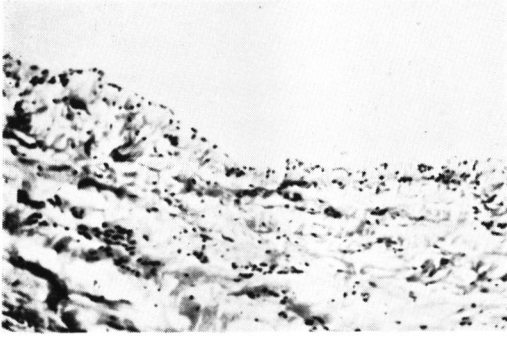
③ Hyaluronidase を反覆して関節内に注入すれば、滑液の粘度は著明に低下し、滑膜の被覆細胞の強い増殖と絨毛増加、滑膜下層の細胞浸潤がおこり、明かに慢性炎症の所見を呈する。これは粘度低下のみによる影響だけではなく、Hyaluronidase の直接的影響が考えられる。臨床的に関節水腫等に用いる場合、頻回に反覆して注入することは好ましくない。

(稿を終るに臨み終始御指導を賜つた主任森崎直木教授に深く感謝します。又本学病理学教室今井教授、生化学教室松村講師、整形外科景山助教授に多大なる御教示を戴き厚く御礼申し上げます。尙本論文要旨は第32回日本整形外科学会総会において口演発表した。)

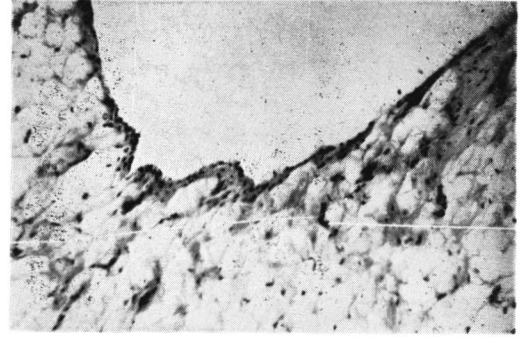
## 文 献

- 1) **Hollander, J.L.** : Comroe's Arthritis, V. Lea & Febiger, Philadelphia 42 (1953)
- 2) **Palma, A.F.** : Disease of the Knee, Lippincott, Philadelphia, 495 (1954)
- 3) **Ropes, M.W.** : Synovial fluid change in joint disease, Harvard University Press, Cambridge. (1953)
- 4) **Kling, D.H.** : The synovial membrane and the synovial fluid, Medical Press, Los Angeles, (1938)
- 5) **Policard, A.** Physiologie générale des Articulations à l'état normal et pathologique, Masson, Paris, (1936)
- 6) **御巫清充** : 関節液及び関節内細胞の研究 日本整形外科学会誌, **31** 1 81 (昭 32)
- 7) **矢島権八** : P A S 染色及び P A M 染色 臨牀病理 特集 55 (昭 33)
- 8) **Kramer, H.** : The metachromatic staining reaction, The Journal of Histochemistry and Cytochemistry, **3** 227 (1966)
- 9) **五百木雅孝** : 関節液糖蛋白質の研究 日本整形外科学会雑誌 **28** (6) 664 (昭 30)
- 10) **山形 陽** : 関節腔内細胞の研究 日本病理学会雑誌 **45** 卷 (3) 297 (昭 33)
- 11) **朴 鏞源** : 正常並に病的関節壁の組織学的研究 日本整形外科学会雑誌 **17** (1) 63 (昭 17)
- 12) **朴 鏞渡** : 正常並に病的関節壁の組織学的研究 日本整形外科学会雑誌 **14** 卷 (8号) 949 (昭15)
- 13) **渡辺雅男** : 関節滑液膜に於ける上皮様組織球 (会) 日本病理学会雑誌 **22** 493 (昭 8)
- 14) **渡辺雅男** : 上皮様組織球に関する研究 (I) 関節滑液膜の組織学的研究 (I) 日新医学 **22** (7) 1019 (昭 8)
- 15) **渡辺雅男** : 上皮様組織球に関する研究 (II) 関節滑液膜の組織学的研究 (II) 日新医学 **22**(8) 1165 (昭 8)
- 16) **家森武夫** : 節腔内単球様細胞の由来及び貪食能 日本病理学会雑誌 **45** (3) 300 (昭31)
- 17) **伊野林齊** : 関節嚢組織の生体染色並に夫れに及ぼす Hyaluronidase の影響 日本病理学会雑誌 **41** (地方会号) 346 (昭 28)
- 18) **滝口 正** : 病的関節液の研究 (2) 細胞学的所見 日本整形外科学会雑誌 **17** (8) 1023 (昭18)
- 19) **Gunner, N.** : Untersuchungen über die Cytologie der Gelenkexsudate als diagnostische Hilfe bei Gelenkerkrankungen. Zentralblatt für Chirurgie **63** 2007 (1936)
- 20) **津田豊彦** : 滑液膜炎及び関節内単球様細胞に関する研究 (会) 日本病理学会雑誌 **44** (1) 110 (昭 30)
- 21) **森崎直木他** : 冷性膿漿の粘性物質について (続報) 日整会誌 **32** (7) 101 (昭 33)
- 22) **榊原 仟** : ヒアルロニダーゼの臨牀的応用 医学のあゆみ **15** (6) 320 (昭 28)
- 23) **榊原 仟** : 拡散因子を用いての外科方面の治療 治療 **34** (5) 434 (昭27)
- 24) **加藤道隆** : Hyaluronidase について 総合医学 **6** (23) 1208 (昭 24)
- 25) **加来道隆** : Hyaluronidase の新しい知見 医学のあゆみ **12** (4) 193 (昭 26)
- 26) **松森 茂** : Hyaluronidase の整形外科的応用 治療 **38** (11) 1279 (昭 31)
- 27) **Macausland W.R.** : The use of Hyaluronidase in orthopedic surgery. The Journal of Bone and Joint Surgery vol. 35—A 604 (1953)
- 28) **浜田 曉** : 下顎関節炎に対する Hyaluronidase の応用 日本口腔科学会雑誌 **5** (3) 337 (昭31)
- 29) **浜田 曉** : 慢性下顎関節炎に対する Hyaluronidase の応用 大阪大学歯学雑誌 **2** (1) 128 (昭 32)
- 30) **Hidalgo, J.** : Effect on joint permeability of adrenal cortex extract, ACTH, cortisone hydroxyl-phenyl cinchoninic acid and hyaluronidase. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, **80** 97 (1952)
- 31) **美摩重之** : 膝関節水腫に対するヒアルロニダーゼ注入療法 治療 **38** (1) 97 (昭 31)
- 32) **Yielding, K.L.** : Effect of hyaluronidase on electrolytes (sodium and potassium) of dog synovial fluid. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine **78** 54 (1951)
- 33) **Seifter, J.** : Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen-Wissenschaften **8** 67 (1952)
- 34) **Ealacher, P.R.** : Hyaluronidasewirkung auf das Kneigelenk in Tierversuch. Wiener Klinische Wochenschrift **66** 735 (1954)
- 35) **Fassbender, H.G.** : Allergische hyperergische Entzündung von Haut und Gelenken unter dem Einfluss von Hyaluronidase und Rutin. Zeitschrift f.d. Gesamte Experimentelle Medizin, **123** 210 (1954)

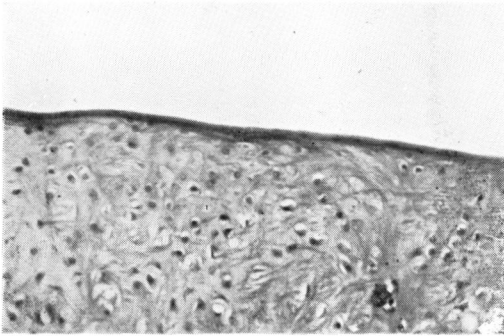
## 北 沢 論 文 附 図



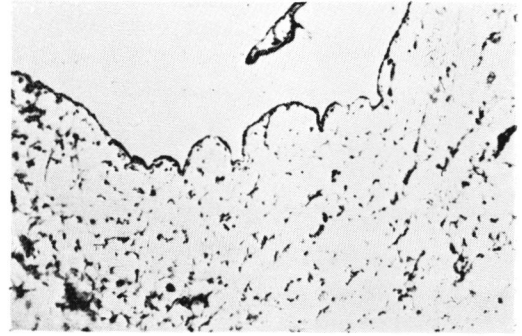
(写真 1) 正常結合織性滑膜  
(成 犬)



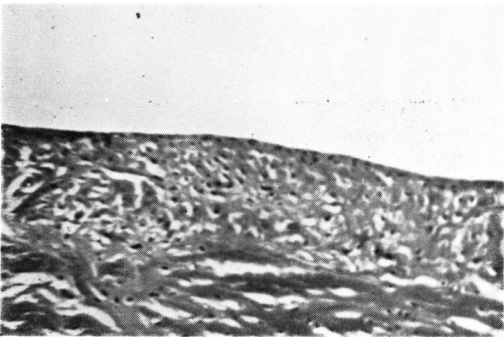
(写真 4) 正常脂肪性滑膜  
(成 犬)



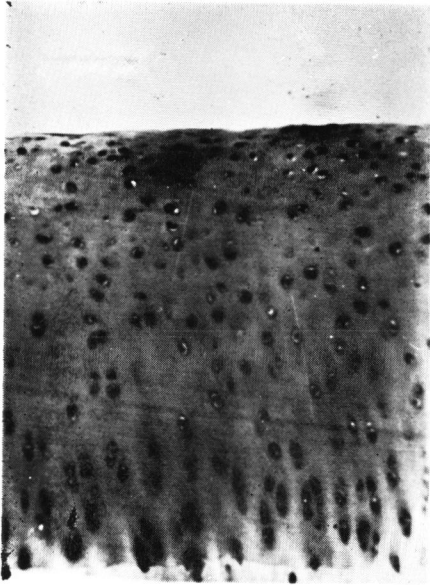
(写真 2) 正常結合織性滑膜  
(成熟ウサギ)



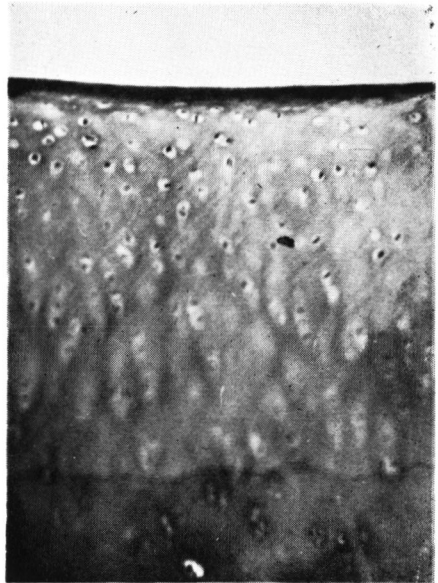
(写真 5) 正常脂肪性滑膜  
(成熟ウサギ)



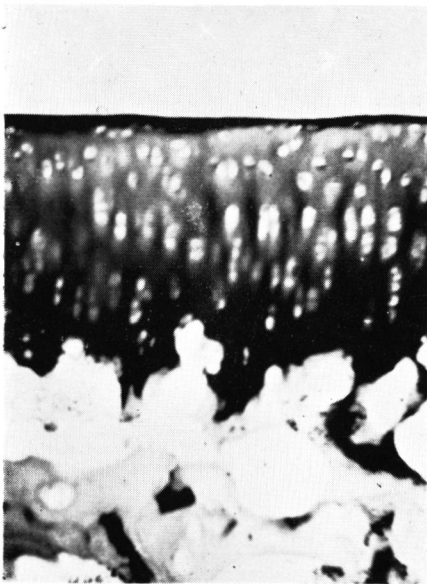
(写真 3) 正常筋性滑膜  
(成 犬)



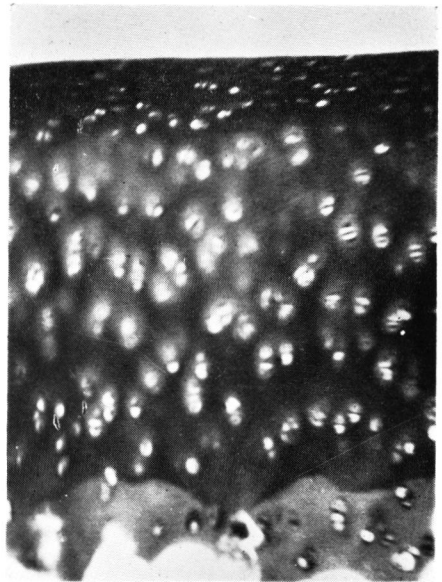
(写真 6) 正常関節軟骨  
(大腿骨顆一成犬)



(写真 7) 正常関節軟骨  
(大腿骨顆間一成犬)

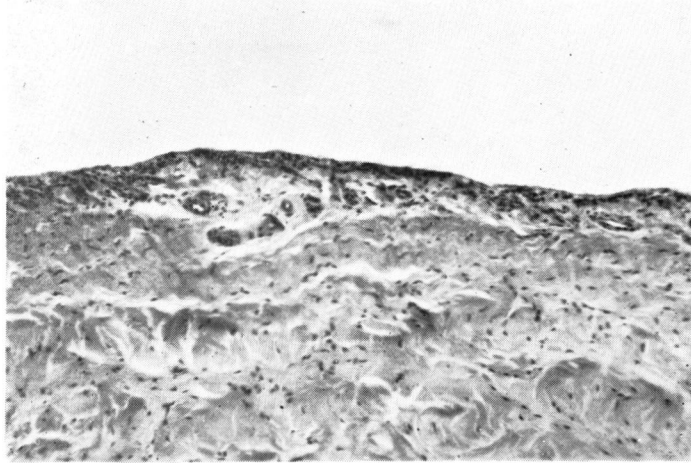


(写真 8) 正常関節軟骨  
(大腿骨顆間一ウサギ)

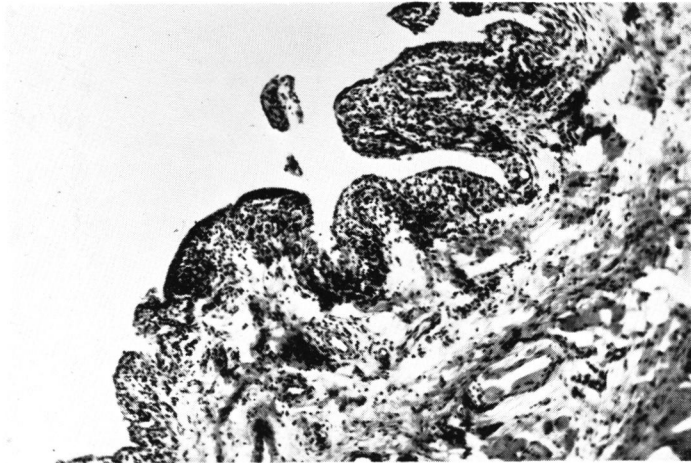


(写真 9) 正常関節軟骨 PAS 染色  
(大腿骨顆間一成犬)

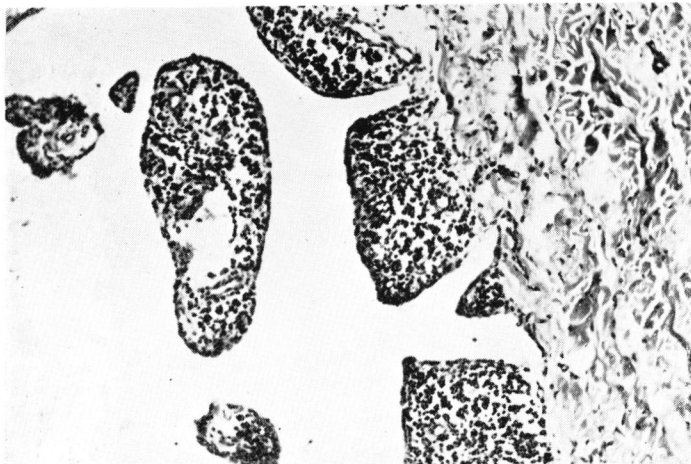
北 沢 論 文 附 図



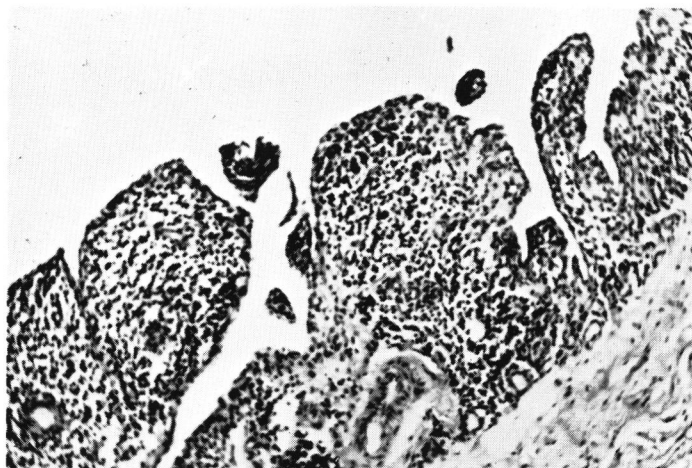
(写真 10) No. 6 H. D. 例 (1 週間)



(写真 11) No. 9 H. D. 例 (3 週間)



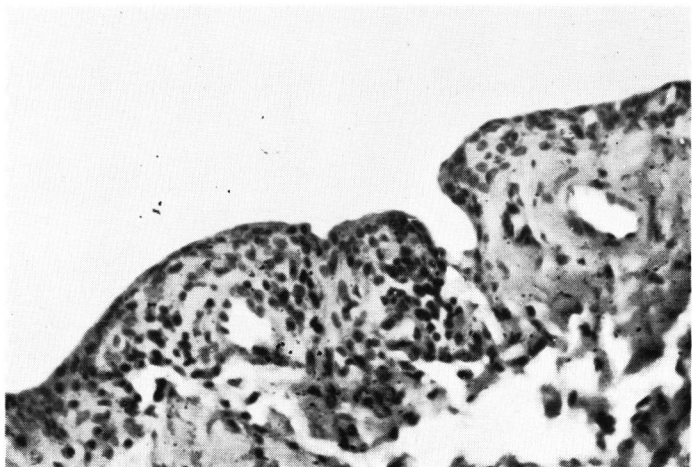
(写真 12) No. 44 H. D. 例 (3.5 カ月)



(写真 13) No. 43 H. D. 例 (3.5 カ月)

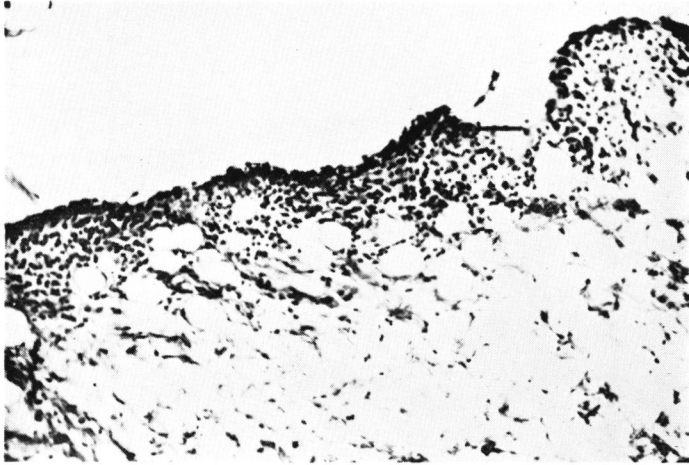


(写真 14) No. 32 ウサギ, H. D. 例 (1 カ月)

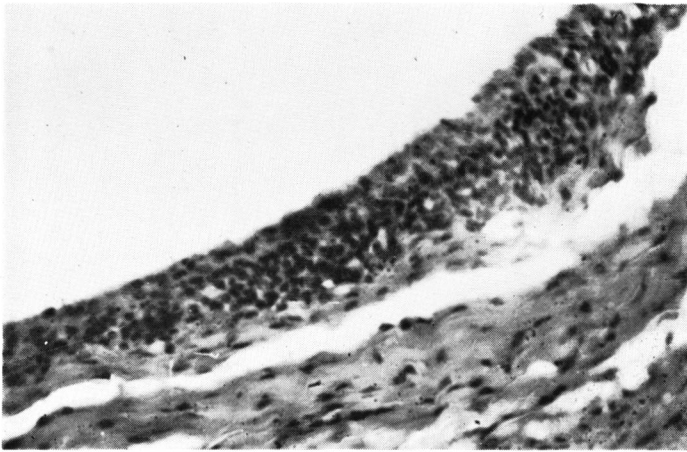


(写真 15) No. 32 ウサギ, H.D. 例 (1 カ月)

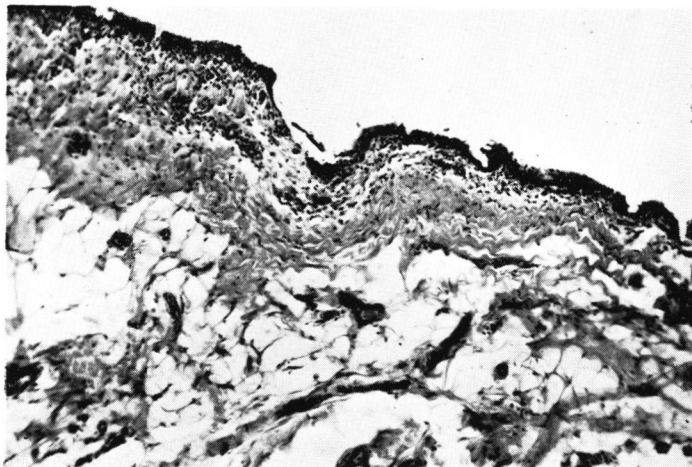
## 北 沢 論 文 附 図



(写真 16) No. 36 ウサギ, H.D. 例 (3 カ月)



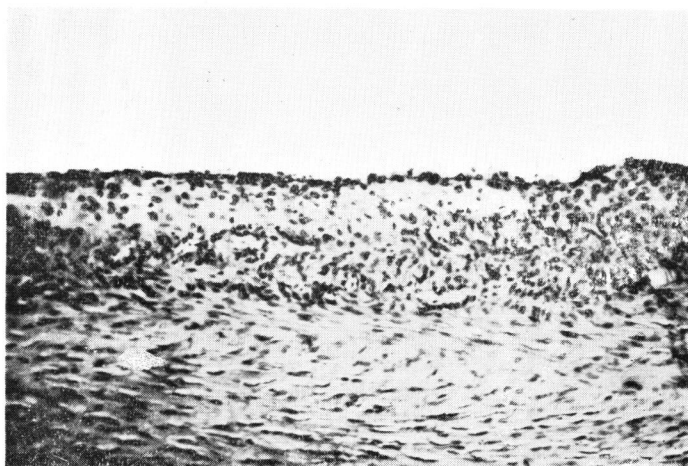
(写真 17) No. 36 ウサギ, H.D. 例 (3 カ月)



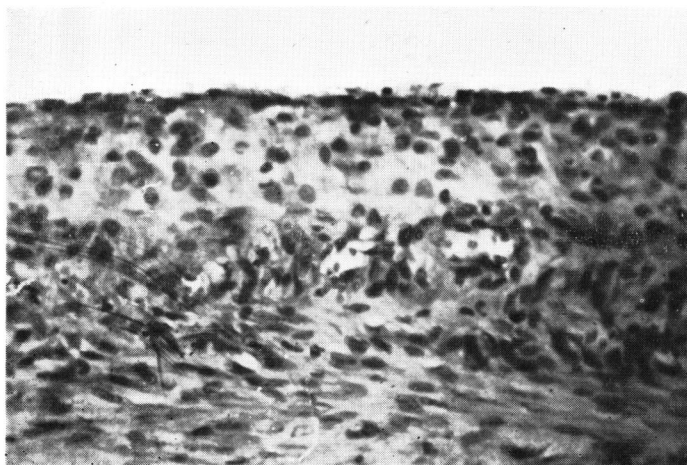
(写真 18) No. 7 食塩水 例 (1 カ月)



(写真 19) No. 45 食塩水例 (3.5 カ月)



(写真 20) No. 37 ウサギ食塩水例 (3 カ月) 10 × 10



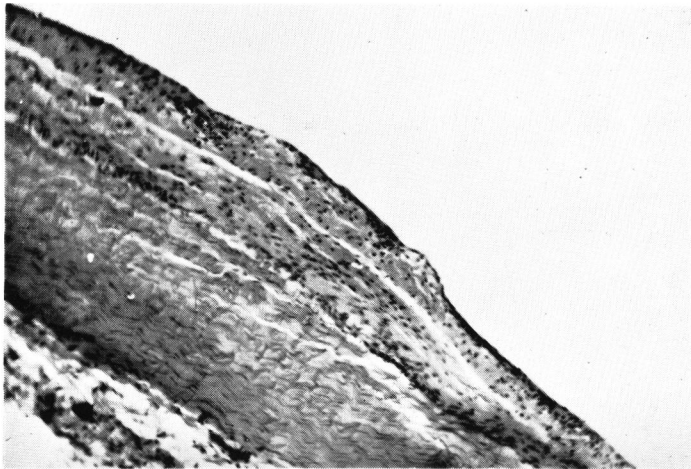
(写真 21) No. 37 ウサギ食塩水例 (3 カ月) 20 × 10



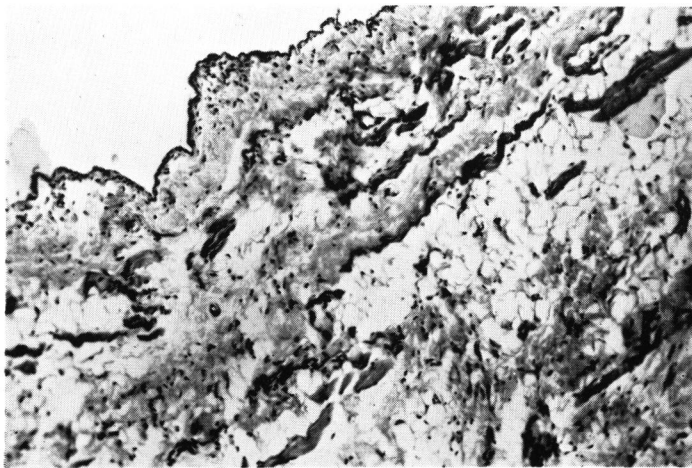
## 北 沢 論 文 附 図



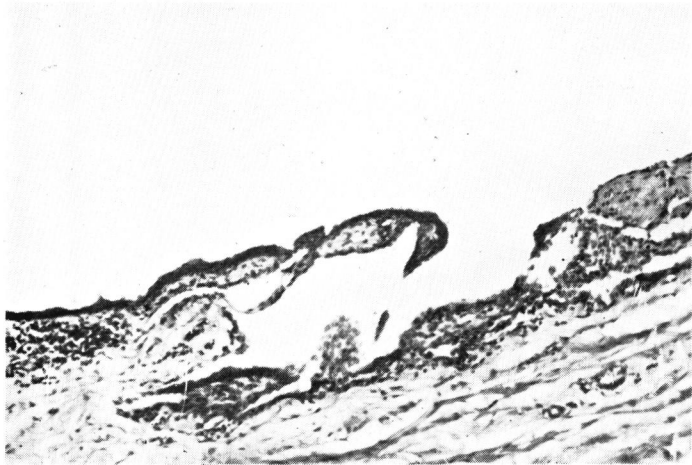
(写真 22) No. 2 吸 引 例 (3 箇 月)



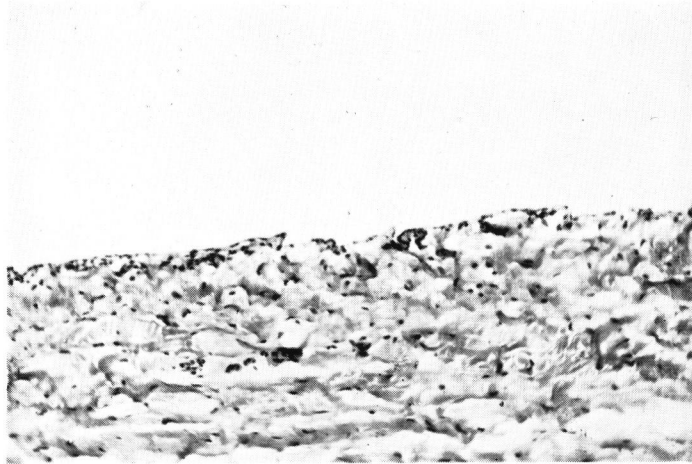
(写真 23) No. 8 吸 引 例 (1 ヲ 月)



(写真 24) No. 5 吸 引 例 (1.5 ヲ 月)



(写真 25) No. 42 吸 引 例 (3.5 ヲ月)

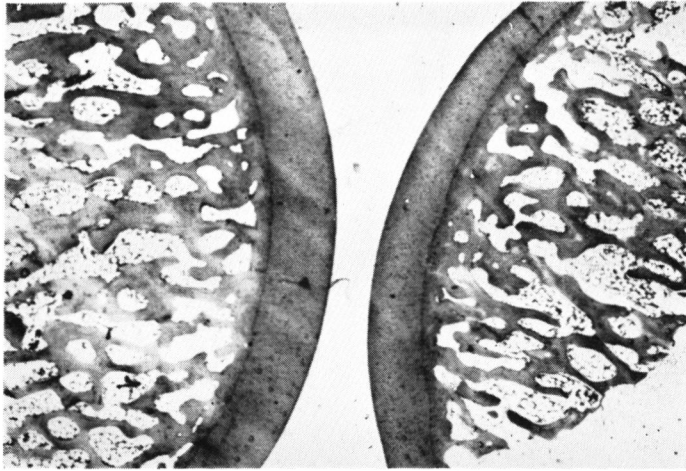


(写真 26) 对 照 例 (1 ヲ月)



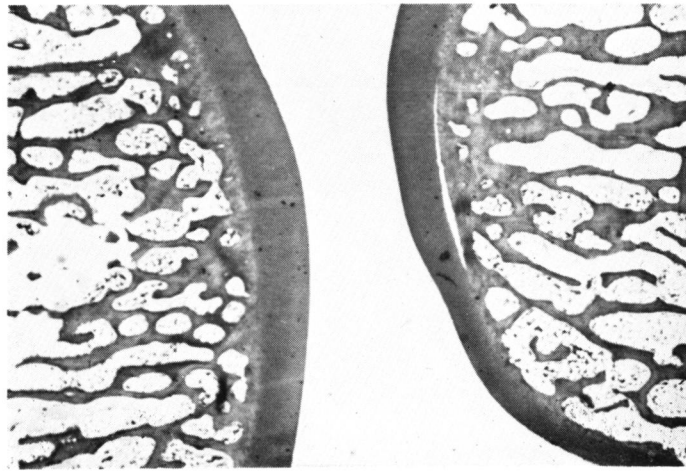
(写真 27) 对 照 例 (2 ヲ月以上)

## 北 沢 論 文 附 図

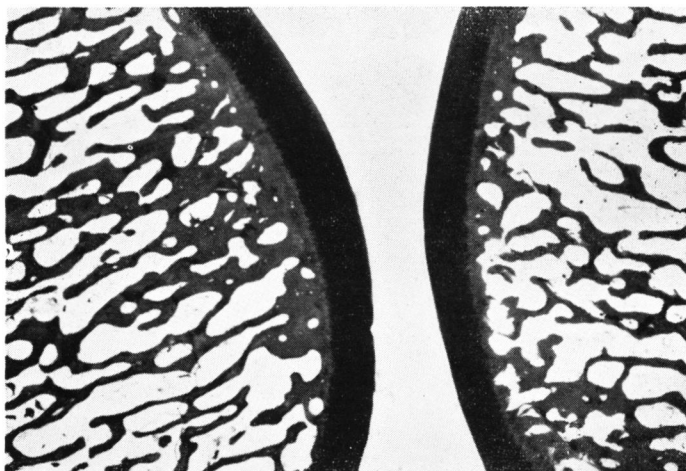


(写真 28) No. 18 H. D. 例

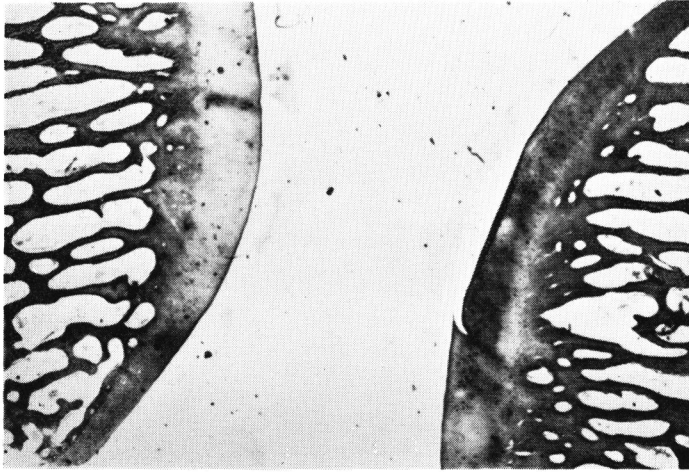
註 軟骨の写真はすべて左側が対照側で右側が実験側である



(写真 29) No. 5 H. D. 例



(写真 30) No. 13 食塩水例



(写真 31) No. 45 食塩水例



(写真 32) No. 16 吸引例



(写真 33) No. 41 吸引例