

胃潰瘍の成因に関する酵素学的研究

第1編 各種切除胃の Plasmin 様物質及び Anti-plasmin 様物質について

昭和34年1月17日 受付

信州大学医学部丸田外科教室
矢 嶋 國 孝

Enzymological studies on the pathogenesis of gastric ulcer

Part 1. On the plasmin-like substance and the antiplasmin-like substance in various resected stomachs

Kunitaka Yajima

Department of Surgery, Faculty of Medicine, Shinshu University
(Director: Prof. K. Maruta)

緒 言

胃粘膜内に存在する蛋白分解酵素は大別して腺細胞より分泌されるものと、非分泌性で細胞と結合しているものとの2群に分類出来る。Pepsin は前者に属し、後者には Katheptase^①と Tryptase^②とがあげられている。

一般に細胞と結合している蛋白分解酵素は或は分解的に、或は合成的に作用して生理現象を営むが、病的状態に於ては分解的にのみ作用する場合があるので、この様な蛋白分解酵素の性質に基づいて胃潰瘍の成因を酵素学的に説明しようとする試みがある。即ち為末^③、神前^④、早川^⑤、児玉^⑥等は胃粘膜の一部が循環障害に陥ればその部分は酸性に傾いて Katheptase を活性化してその部分の蛋白変性を招来し、従つて胃液に対する抵抗性を減弱せしめて遂に消化性潰瘍を形成すると述べている。しかしながら組織に循環障害のある場合には Katheptase の他にも、Tryptase の一種である Plasmin 様物質が活性化することが最近明らかにされている^⑦。従つて胃壁中の Plasmin 様物質を測定して胃潰瘍の発生との関係を追求することは誠に興味ある問題であるが、かゝる研究業績はいまだ見当らない。余は本編に於ては各種切除胃の Plasmin 様物質及び Anti-plasmin 様物質の活性を測定し、胃潰瘍の成因究明上興味ある知見を得たので報告する。

実験方法

実験材料

慢性胃炎、胃潰瘍、胃癌の切除胃の各部位から速かに切片を採取して細切した後、蒸留水にて血液を洗い流し、直ちに凍結乾燥を行つて粉末としたものを用いた。

抽出方法

1. Plasmin 様物質

Macfarlane の方法^⑧によつて次の如く Plasmin 様物質の抽出を行つた。即ち正確に秤量した材料 200 mg を

(i) 10.0cc の生理的食塩水に混じ水平震盪器にて1時間震盪後、上清を遠心分離。

(ii) 上清 5.0cc に N/5 醋酸を加え pH 5.2 とし、Plasmin 様物質を含有する分層を沈澱せしめ、遠心分離によつて上清を除く。

(iii) 上記沈澱を pH 7.4 磷酸緩衝液 10% 添加生理的食塩水 2.0cc に溶解せしめ、この液を Plasmin 様物質含有液として使用した。

2. Anti-plasmin 様物質

Plasmin 様物質は熱に弱く Anti-plasmin 様物質は耐熱性である^{⑨⑩⑪}ことを利用して Anti-plasmin 様物質を分離した。

即ち正確に秤量した材料 200mg を 10.0cc の生理的食塩水に混じ水平震盪器にて1時間震盪後遠心分離し、その上清 0.9cc を ワッセルマン検査用試験管にとり、pH 7.4 磷酸緩衝液 0.1cc を添加し、55°C 20分間加熱して Plasmin 様物質を破壊し、この液を Anti-plasmin 様物質含有液として使用した。

測定方法

1. Plasmin 様物質

Plasmin 様物質の測定には Macfarlane^⑫、畔柳^⑬、宮崎^⑭、Astrup et al^⑮、Loomis et al^⑯、Lewis^⑰、Ratnoff^⑱等の方法があるが、余は一定量の Fibrin を融解するに要する時間を測定することにより Plasmin 様物質の活性を推測した。

即ちワッセルマン検査用試験管内の Plasmin 様物質含有液 2.0cc に 0.1% Fibrinogen 液 (持田製薬

会社製) 0.5cc を混じ、直ちに Thrombin 液 (特田製薬会社製) 0.2cc (100 単位/cc) を添加し、Fibrin 凝塊の形成されるのを確認した後、その時から Fibrin 凝塊が完全に融解するまでに要する時間を10分間隔で測定した。従つて所要時間が短いほど活性が大きいことが推定される。なお、測定操作はすべて 37°C 恒温水槽内で行つた。

2. Antiplasmin 様物質

Antiplasmin 様物質の活性測定には Lewis et al¹⁰⁾、Loomis¹¹⁾、Guest et al¹²⁾、Macfarlane¹³⁾等の種々の方法があるが、余は Antiplasmin 様物質含有液に一定量の標準 Plasmin を混じ、Plasmin 活性の減少度から Antiplasmin 様物質の活性を推定した。

標準 Plasmin としては特田製薬会社製 Plasmin 0.1 単位を生理的食塩水 0.1cc に溶解し、これを Antiplasmin 様物質含有液 1.0cc に添加、10分間 37°C 恒温槽内に放置し、以後の操作は Plasmin 様物質測定と同様の方法によつて行つた。なお対照液としては pH 7.4 磷酸緩衝液 10% 添加生理的食塩水 1.0cc に標準 Plasmin を添加したものを用いた。

以上の測定法に於て所要時間が長いほど Antiplasmin 様物質の活性が大きいことが推定される。

実験成績

慢性胃炎

慢性胃炎 7 例の切除胃各部の Plasmin 様物質の活性は、第 1 表の如く、胃体部大彎側の粘膜炎 180~420、

第 1 表 慢性胃炎に於ける Plasmin 様物質

	胃体部大彎側		胃体部小彎側		幽門部小彎側	
	粘膜炎	筋層	粘膜炎	筋層	粘膜炎	筋層
1. 松 沢	180	180	180	180	180	180
2. 尾矢島	240	240	240	240	240	240
3. 宮 坂	210	300	240	340	240	340
4. 山 田	330	300	300	150	330	240
5. 高 木	360	360	240	340	300	340
6. 久保田	360	360	360	360	360	360
7. 青 木	420	360	360	360	240	360
平均	304	300	274	281	270	294

平均 304 分、筋層 180~360 平均 300 分、胃体部小彎側の粘膜炎 180~360、平均 274 分、筋層 150~360、平均 281 分、幽門部小彎側の粘膜炎 180~360、平均 271 分、筋層 180~360、平均 294 分で、部位別に見ても、又粘膜炎と筋層とを比較してもその活性に差異はない。

慢性胃炎 4 例の切除胃各部の Antiplasmin 様物質

の活性は、第 2 表の如く、対照として用いる標準 Plasmin 液のみによる Fibrin の融解時間はいずれも 30 分なることを確認した後、Antiplasmin 様物質抽出液を加えて測定すると、胃体部大彎側の粘膜炎 60~200、平均 128 分、筋層 60~170、平均 100 分、胃体部小彎側の粘膜炎 90~160、平均 124 分、筋層 70~110、平均 90 分、幽門部小彎側の粘膜炎 60~190、平均 132 分、筋層 60~90、平均 82 分で、部位別に見ればその活性に差異はないが粘膜炎と筋層とを比較すればいずれの部位に於ても筋層の活性がやゝ小さい。

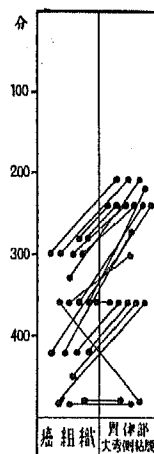
第 2 表 慢性胃炎に於ける Antiplasmin 様物質

	胃体部大彎側		胃体部小彎側		幽門部小彎側		対照
	粘膜炎	筋層	粘膜炎	筋層	粘膜炎	筋層	
1. 青 木	60	60	90	70	60	60	30
2. 宮 坂	90	60	90	70	100	90	30
3. 松 沢	130	100	130	90	130	80	30
4. 高 木	160	110	160	110	180	90	30
5. 山 田	200	170	150	110	190	90	30
平均	128	100	124	90	132	82	30

胃癌

胃癌 20 例の切除胃について Plasmin 様物質の活性を測定すると、第 3 表、第 1 図の如く、癌組織 280~480、平均 372 分、胃体部大彎側の粘膜炎 210~480、平均 305 分、筋層 180~480、平均 301 分であつて、癌組織の Plasmin 様物質の活性は対照部に比して小さく、対照部の粘膜炎と筋層との間には活性の差はない。

第 1 図 胃癌に於ける Plasmin 様物質



第3表 胃癌に於ける Plasmin 様物質

	癌組織	胃体部大彎側	
		粘 膜	筋 層
1. 上 条	280	240	240
2. 中 村	280	240	240
3. 田 中	300	210	210
4. 平 林	300	210	210
5. 中 村	300	240	240
6. 松 岡	300	240	240
7. 清 水	330	210	180
8. 松 崎	360	220	300
9. 松 矢	360	240	240
10. 布 上	360	300	300
11. 土 屋	360	360	300
12. 山 田	360	480	480
13. 木 曾	420	240	240
14. 犬 飼	420	360	360
15. 須 山	420	270	330
16. 竹 川	420	360	360
17. 小 泉	450	360	360
18. 宮 越	480	480	480
19. 佐々木	480	480	480
20. 齋 掛	480	360	240
平 均	372	305	301

次に8例について Antiplasmin 様物質を測定すると、第4表の如く、癌組織 90~330, 平均 208分, 胃体部大彎側の粘膜炎 60~190, 平均 154分, 筋層 60~180, 平均 129分であつて、癌組織の Antiplasmin 様物質の活性は対照部のそれに比して大で、対照部の粘膜炎と筋層との活性を比較すれば筋層の活性が小である。

第4表 胃癌に於ける Antiplasmin 様物質

	癌組織	胃体部大彎側		対 照
		粘 膜	筋 層	
1. 小 泉	90	60	60	30
2. 清 水	190	180	170	30
3. 竹 川	190	160	110	30
4. 松 矢	200	170	130	30
5. 上 条	210	160	180	30
6. 中 村	210	180	180	30
7. 犬 飼	240	130	130	30
8. 太 田	330	190	70	30
平 均	208	154	129	30

なお、癌組織の潰瘍形成部と潰瘍非形成部とを比較してみると Plasmin 様物質は、第5表の如く、潰瘍形成部 360~450, 平均 390分, 潰瘍非形成部 340~480, 平均 392分, Antiplasmin 様物質は、第6表の如く、潰瘍形成部 160~230, 平均 198分, 潰瘍非形成部 160~240, 平均 196分であつて、胃癌組織に於ては潰瘍を形成すると否とにかかわらず、Plasmin 様物質並びに Antiplasmin 様物質の活性に差はみられない。

第5表 部位別に見たる胃癌組織の Plasmin 様物質

	癌 組 織		癌隣接部		胃体部大彎側	
	潰瘍形成部	潰瘍非形成部	粘膜炎	筋層	粘膜炎	筋層
1. 松 崎	360	360	240	300	220	300
2. 松 矢	360	340	240	240	240	240
3. 布 上	360	360	300	300	300	300
4. 犬 飼	420	420	360	360	360	360
5. 小 泉	450	480	360	360	360	360
平 均	390	392	300	312	296	312

第6表 部位別に見たる胃癌組織の Antiplasmin 様物質

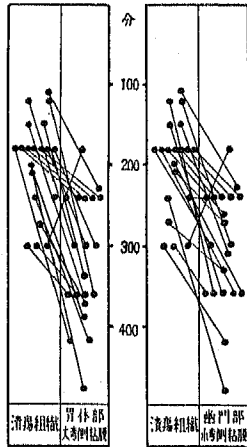
	癌 組 織		癌隣接部		胃体部大彎側		対 照
	潰瘍形成部	潰瘍非形成部	粘膜炎	筋層	粘膜炎	筋層	
1. 小 泉	160	160	90	70	90	70	30
2. 松 崎	180	160	110	80	110	80	30
3. 布 上	200	200	150	130	150	130	30
4. 松 矢	220	220	180	140	170	140	30
5. 犬 飼	230	240	130	130	130	130	30
平 均	198	196	132	110	130	110	30

胃潰瘍

胃潰瘍20例の潰瘍部(肉芽組織及び癒痕組織を除く)の Plasmin 様物質の活性は、第7表及び第2図の如く、110~300, 平均 198分, 幽門部小彎側の粘膜炎 150~480, 平均 298分, 筋層 180~480, 平均 305分, 胃体部大彎側の粘膜炎 180~480, 平均 318分, 筋層 180~480, 平均 307分であつて、潰瘍部の Plasmin 様物質の活性は対照部のそれに比して大である。

更に潰瘍組織の Plasmin 様物質の活性を部位別にみるために、示指頭大以上の潰瘍5例について測定すると、第8表の如く、潰瘍組織辺縁部 180~300, 平均 234分, 潰瘍附近の粘膜炎, 筋層ともに 180~300, 平

オ2図 胃潰瘍に於けるPlasmin様物質



活性は、第9表の如く、標準 Plasmin 液のみによる Fibrin の融解時間はいずれも 30分で、潰瘍組織 40~180、平均 81分、幽門部小彎側の粘膜 70~200、平均 124分、筋層 70~110、平均 84分、胃体部大彎側の粘膜 40~180、平均 121分、筋層 40~110、平均 83分であつて、潰瘍組織及び対照部筋層の活性は対照部粘膜のそれに比して小である。

更に潰瘍組織の Antiplasmin 様物質の活性を部位別に見れば、第10表の如く、潰瘍組織辺縁部 60~110、平均 75分、底部 200~250、平均 230分、潰瘍附近の粘膜 50~110、平均 75分、筋層 50~110、平均 73分、胃体部大彎側の粘膜 90~160、平均 122分、筋層 60~120、平均 88分、幽門部小彎側の粘膜 90~170、平均 125分、筋層 70~200、平均 110分であつて、対照部粘膜に比較して潰瘍組織辺縁部、潰瘍附近の粘膜並びに筋層及び対照部筋層の Antiplasmin 様物質の活性は小であるが、潰瘍組織底部のそれは大である。

第7表 胃潰瘍に於ける Plasmin 様物質

	潰瘍組織	対 照 部			
		幽門部小彎側		胃体部大彎側	
		粘膜	筋層	粘膜	筋層
1. 下田	110	230	180	230	180
2. 乾	120	300	360	300	360
3. 石坂	120	360	300	360	300
4. 大月	150	310	310	340	340
5. 関沢	150	360	360	360	360
6. 蕪	180	240	480	240	480
7. 外戸	180	240	240	240	240
8. 滝沢	180	240	240	240	240
9. 無藤	180	240	240	240	240
10. 片瀬	180	260	260	300	300
11. 浅川	180	300	300	300	300
21. 牛山	180	360	360	420	420
13. 青木	200	360	360	390	270
14. 銭坂	210	270	300	480	300
15. 林	240	480	300	420	360
16. 高橋	240	240	200	240	200
17. 細川	270	330	360	370	360
18. 上条	300	420	420	360	360
19. 三溝	300	180	180	360	300
20. 白沢	300	150	360	180	240
平均	198	298	305	318	307

均 228 分で対照部に比較して活性が大きく、これに反して潰瘍組織底部は 420~480、平均 468 分で対照部に比較して活性が小である。

次に胃潰瘍 8 例の潰瘍部の Antiplasmin 様物質の

第8表 部位別に見たる潰瘍組織の Plasmin 様物質

	潰瘍組織		潰瘍附近の組織		対 照 部			
	辺縁部	底部	粘膜	筋層	胃体部大彎側		幽門部小彎側	
					粘膜	筋層	粘膜	筋層
1. 片瀬	180	480	180	180	300	300	260	260
2. 牛山	180	480	180	180	420	420	360	360
3. 滝沢	210	420	180	180	240	240	240	240
4. 上条	300	480	300	300	360	360	420	420
5. 秋山	300	480	300	300	360	360	360	360
平均	234	468	228	228	336	336	328	328

第9表 胃潰瘍に於ける Antiplasmin 様物質

	潰瘍組織	対 照 部				対照
		幽門部小彎側		胃体部大彎側		
		粘膜	筋層	粘膜	筋層	
1. 大月	40	70	70	40	40	30
2. 関沢	40	110	90	110	90	30
3. 青木	40	110	70	110	70	30
4. 無藤	60	80	80	80	80	30
5. 白沢	70	130	70	120	80	30
6. 高橋	80	120	80	120	80	30
7. 銭坂	140	170	100	210	110	30
8. 林	180	200	110	180	110	30
平均	81	124	84	121	83	30

第10表 部位別に見たる胃潰瘍組織の Antiplasmin 様物質

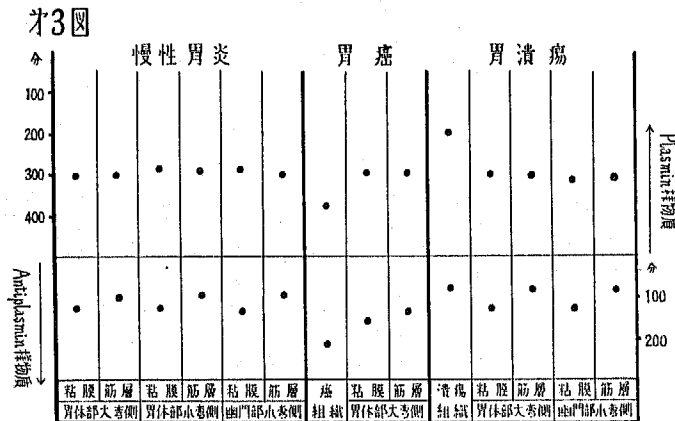
	潰瘍組織				潰瘍附近の組織				対照部				対照
	辺縁部		底部		粘膜		筋層		胃体部大彎側		幽門部小彎側		
	60	230	60	50	120	100	120	100	30	30	70	30	
1. 上条	60	230	60	50	120	100	120	100	30	30	70	30	
2. 滝沢	60	200	60	60	90	60	90	70	30	30	70	30	
3. 秋山	70	240	70	70	120	70	120	70	30	30	70	30	
4. 大沢	110	250	110	110	160	120	170	200	30	30	200	30	
平均	75	230	75	73	122	88	125	110	30	30	110	30	

各種切除胃に於ける成績の比較検討

各種切除胃の Plasmin 様物質及び Antiplasmin 様物質の活性を比較検討するために慢性胃炎、胃潰瘍、胃癌の平均値を図示すると、第3図の如く、対照部に於ては、Plasmin 様物質の活性はほぼ同様の値を示し、粘膜と筋層との間にも差異はないが、Antiplasmin 様物質の活性はほぼ同様の値を示しているが、筋層の活性は粘膜のそれに比して常に小さい。

胃癌組織に於ては、Plasmin 様物質の活性は小で Antiplasmin 様物質の活性は大で、この事実は潰瘍の形成或は非形成と無関係である。

胃潰瘍組織に於ては Plasmin 様物質の活性は大で Antiplasmin 様物質の活性は小さい。



考 按

組織に於ける Plasmin 様物質については、Plasmin 自体が存在するという説^{(20)~(25)}と、その補酵素である Cytolysinase のみが存在するという説^{(26)~(29)}とがあつて、現在そのいずれとも決していないが、Plasmin を中心とする蛋白質分解酵素系が組織内に存在することは疑ない事実である。

余は本編に於て胃壁にも Plasmin 様物質及び Antiplasmin 様物質を不活性化する Antiplasmin 様物質が存在することを実証し、更にこれ等物質の意義を検討する為に各種切除胃の Plasmin 様物質並びに Antiplasmin 様物質の活性を部位別に比較した結果、Plasmin 様物質の活性は対照部の粘膜、筋層いずれに於ても同様の値を示すが、潰瘍組織特にその辺縁部及び潰瘍附近の組織に於ては大で、潰瘍底部では小であつた。又癌組織の Plasmin 様物質の活性は小で、癌性潰瘍が存在すると否とにかゝわらないことから、Plasmin 様物質の活性は胃潰瘍と癌性潰瘍とでは全く異なる態度を示し、一方 Antiplasmin 様物質は Plasmin 様物質と逆の関係を示すことがわかつた。

以上の成績は Plasmin 様物質の活性が胃潰瘍の成因となんらかの関係を有することを示唆するものではあるが、これを以つて直ちに胃壁中の Plasmin 様物質と胃潰瘍の発生とを関係づけることは困難である。即ち余の成績によれば潰瘍組織に於てのみならず潰瘍辺縁部に於ても Plasmin 様物質の活性が増加しているから、これは潰瘍に随伴する炎症に起因し得ることも一応考慮しなければならない。Ungar⁽⁷⁾、田坂等⁽²⁶⁾、Astrup et al⁽²⁸⁾等は炎症組織及び障害組織に於ては Plasmin 様物質の活性が大なることを報告し、その意義に関しては Ungar⁽⁷⁾、Clark⁽²⁷⁾等の業績があるが、なお不明の点が多い。Plasmin 様物質の活性は増殖機転の旺んな癌組織に於て小さく、破壊機転の旺んな潰瘍組織に於て大であるから、胃壁中の Plasmin 様物質は組織の破壊機転に関与しているものと如くである。しかしながら癌組織の潰瘍形成部と潰瘍非形成部との間には Plasmin 様物質の活性の差がみられないから、癌組織の潰瘍形成には Plasmin 様物質は関係なく、胃潰瘍の発生にのみ関与しているものと考えられる。潰瘍組織のうちでも、炎症並びに障害を随伴し易い潰瘍辺縁部と、それよりやや離れた潰瘍附近の組織とは同様に大なる活性を示しているから、

Plasmin 様物質の活性の増大は単に潰瘍形成に伴う二次的現象と関連性があるものと解する事は出来ない。

胃潰瘍発生の局所循環障害説によれば、胃体部小彎側の特殊な血管構造^{(35)~(38)}、血管運動神経の障害^{(39)~(41)}、静脈の鬱血⁽⁴²⁾、血栓及び栓塞⁽⁴³⁾等のために胃粘膜局所は循環障害に陥り、このため胃液に対する抵抗性を失つて潰瘍を発生すると言う。為末⁽³⁾、神前⁽⁴⁾、早

川^⑥, 児玉^⑦等は胃潰瘍の発生を酵素学的に説明し, 胃粘膜局所が循環障害に陥るとそこは弱酸性となつて Katheptase の活性化を促す結果蛋白質変性を来し, 胃液に対する抵抗性を消失して消化性潰瘍を形成すると述べている。Katheptase は元来壊死組織に於て活動する酵素とされているが, 組織が壊死に陥れば, 特に Katheptase に意義をもとめなくとも, 潰瘍に進展することは言うまでもないので, この点が Katheptase 説の弱点となつている。

Plasmin 様物質は正常組織の pH で作用し, 組織に循環障害が発生すると活性は大となつて蛋白分解を促すと言うから^⑦, 胃潰瘍の発生を酵素学的に追求する場合に, Plasmin 様物質は Katheptase より一層重要であると考え。胃潰瘍発生の局所的因子として機械的刺戟^⑧, 炎症^⑨等が重視されているが, 組織に機械的刺戟或は炎症が加わると Plasmin 様物質の活性が大きくなることが知られている^⑩。又胃潰瘍発生の全身的因子としてストレス^⑪, アレルギー^⑫等が重視されているが, かゝる場合には血中の Plasmin 様物質の活性が大きくなることが報告されている。即ち余の本編に於ける成績と, これに関する従来の業績とを併せ考按すれば, 胃潰瘍の発生に於て Plasmin 様物質は重要な役割を演じていることが想定されるが, その詳細は更に今後の研究をまたなければならない。

結 論

1. 各種切除胃に於て Plasmin 様物質及び Anti-plasmin 様物質が存在することを明らかにした。
 2. 慢性胃炎に於ける Plasmin 様物質は切除胃の部位別に見ても又粘膜と筋層とを比較してもその活性に差異はない。Anti-plasmin 様物質は部位別に見ればその活性に差異はないが粘膜と筋層とを比較すると, いずれの部位に於ても筋層の活性はやゝ小さい。
 3. 胃癌組織の Plasmin 様物質の活性は対照部のそれに比して小さく, Anti-plasmin 様物質の活性は大きい。この事実は潰瘍の形成或は非形成と無関係である。
 4. 胃潰瘍の潰瘍部の Plasmin 様物質の活性は対照部のそれに比して大である。潰瘍組織の Plasmin 様物質の活性を部位別に見れば, 潰瘍組織辺縁部, 潰瘍附近の粘膜, 筋層ともに対照部に比して大で, これに反して潰瘍組織底部は対照部に比して活性が小である。
- Anti-plasmin 様物質の活性は潰瘍組織辺縁部, 潰瘍附近の組織に於ては小で, 潰瘍底部に於ては大であつて, Plasmin 様物質の成績と相反する傾向を示している。

5. 即ち胃癌組織に於ては, 潰瘍を形成すると否とにかゝらず, Plasmin 様物質の活性は小で, Anti-plasmin 様物質の活性は大である。これに反し, 胃潰瘍組織に於ては Plasmin 様物質の活性は大で, Anti-plasmin 様物質の活性は小であつて, この事実は Plasmin 様物質の活性が胃潰瘍の成因乃至慢性化と密接な関係を有することを示唆するものである。

(本論文の要旨は第44回日本消化機病学会總會に於て報告した。)

文 献

- ①Willstätter u. a.: Ztschr. physiol. Chem., 180, 127, 1929 ③早川: 臨消., 6, 539, 昭33 ④為末: 福岡医科大学雑誌, 27, 1065, 昭9 ⑤神前: 内科及小児科, 3, 202, 昭18 ⑥Hayakawa: The Tohoku Journ. Exp. Med., 53, 309, 1951 ⑦児玉: 実地医家と臨牀, 10, 1113, 昭8 ⑧Ungar: Lancet, ii, 742, 1952 ⑨Macfarlane et al: Blood, 3, 1167, 1948 ⑩畔柳: 纖維素溶解酵素, 東京, 1954 ⑪朝日: 臨牀婦人科産科, 10, 131, 昭31 ⑫Macfarlane et al: Lancet, ii, 862, 1946 ⑬畔柳他: 日新医学, 38, 684, 昭26 ⑭宮崎: 信州医誌, 2, 235, 昭28 ⑮Astrup et al: Arch. Bioch. Biophys., 40, 346, 1952 ⑯Loomis et al: Arch. Biochem., 21, 1, 1949 ⑰Lewis: J. Clin. Invest., 29, 486, 1950 ⑱Ratnoff: J. Exp. Med., 87, 199, 1948 ⑲Loomis et al: Arch. Biochem., 20, 444, 1948 ⑳Guest et al: J. Clin. Invest., 27, 785, 1948 ㉑武内: 信州医誌, 5, 235, 昭31 ㉒Rosemann: Biochem. Ztschr., 129, 101, 1922 ㉓Rosemann: Biochem. Ztschr., 287, 26, 1936 ㉔Rosemann: Biochem. Ztschr., 290, 212, 1937 ㉕Huggins et al: Am. J. Obst. & Gynec., 46, 78, 1943 ㉖Fleischer et al: J. Biol. Chem., 21, 477, 1915 ㉗Lewis et al: J. Clin. Invest., 29, 1059, 1950 ㉘Astrup et al: Nature, 159, 681, 1947 ㉙Permin: Nature, 160, 571, 1947 ㉚Fischer: Nature, 157, 442, 1946 ㉛Tagnon et al: Proc. Soc. exp. Biol. & Med., 70, 359, 1949 ㉜Mullertz: Proc. Soc. exp. Biol. & Med., 82, 291, 1953 ㉝Mullertz: Proc. Soc. exp. Biol. & Med., 82, 264, 1953 ㉞Astrup et al: Actaphysiol. Scand., 21, 238, 1950 ㉟Astrup et al: Actaphysiol. Scand., 24, 267, 1951 ㊱田坂他: 最新医学, 13, 949, 1958 ㊲Astrup et al: Nature, 161, 689, 1948 ㊳Clark: Am. J. Anat., 93, 171, 1953 ㊴長与: 日本

- 病理学会雑誌, 4, 154, 1915 ⑳Reeves: Surg.
 Gynec. & Obst., 30, 374, 1920 ㉑Jatrou: Dts-
 ch. Z. Chir., 159, 196, 1920 ㉒Hofmann: Arch.
 f. klin. Chir., 115, 650, 1921 ㉓Barclay: Brit.
 J. Radiol., 20, 394, 1947 ㉔Benjamin: Surg.
 Gynec. & Obst., 92, 314, 1951 ㉕Benjamin:
 Surg. Gynec. & Obst., 93, 672, 1953 ㉖武田:
 信州医誌, 7, 659, 1958 ㉗Bergmann: Berl.
 klin. Wchschr., 55, 524, 1918 ㉘Westphal:
 Deutsch. Arch. klin. Med., 114, 327, 1914
 ㉙Berg: Am. J. Digest. Dis., 7, 78, 1940
 ㉚Gundermann: Arch. klin. Chir., 101, 546, 1913
 ㉛Virchow: Arch. f. path. Anat., 5, 361, 1853
 ㉜Aschoff: 大井. 胃潰瘍症, 東京より引用
 ㉝Konjetzny: Britr. Path. Anat., 71, 1923
 ㉞Selyé: J. Clin. Endocr., 6, 117, 1946 ㉟岡
 林: 日本病理学叢書, 第10巻, 東京, 1954