

α -chymotrypsin 関節内投与に関する臨床的研究

大阪医科大学整形外科教室

近 藤 茂

和歌山県保那賀病院外科

浜 野 研 蔵・上 条 純 成

(原稿受付 昭和37年11月22日)

A STUDY ON ALPHA-CHYMOTRYPSIN THERAPY BY THE INTRA-ARTICULAR ADMINISTRATION AND ITS RESULTS

by

SHIGERU KONDO

From the Department of Orthopaedic Surgery, Osaka Medical School, Takatsuki City, Osaka

and

KENZO HAMANO and YOSHINARI KAMIJO

from the Department of Surgery, Naga Public Hospital, Wakayama

Alpha-Chymotrypsin is a new drug extracted from the spleen. The drug has an enzym action such as hydrolysis of protein, fat, ester, mucine etc, because the drug has a catabolism action on C-N binding of amidbase, on C-O binding, C-N-R binding, and C-C binding of various substances. So that the authors have administered the drug into the joints, which have rheumatoid disease or traumatic arthritis to dissolve the fibrinogen in the joint and to cure and protect the joint swelling.

The drug was administered into thirty-five joints of twenty-seven patients. The results were dramatic in two joints, remarkable in twelve joints, satisfactory in nine joints, poor in nine joints and ineffective in three joints. The response of the patients of traumatic joints to Alpha-Chymotrypsin was more effective than the patients of rheumatoid joints, and the drug was more effective when it was given intra-articularly than it is given intramuscularly.

緒 言

相次ぐ新抗生物質の発見、各保健所における乳児検診の普及、更に最近、法制化されたポリオ・ワクチンの強制接種の励行によつて、整形外科領域における疾患も、近年にいたり、その動態に大きな変化を生じました。すなわち、10年前までは、その治療に臨床諸家を苦しめた脊椎カリエスをはじめとする骨関節結核の多くは今や過去の疾患となりつつあり、また、整形外

科学会の度々討論の焦点となつていた先天性股関節脱臼およびポリオによる変形、運動障碍に対する治療法、特に観血的療法も次第に姿を潜めつつある現状がありますが、此に反し、今や激増の一途を辿りつつありますのは、骨折をはじめとする外傷性疾患であり、第1表は著者の教室に於ける四肢及び軀幹骨々折の昭和29年4月より昭和34年12月に致る年度別、月別の初診数であります。如何に外傷が整形外科治療上、重要な位置を示めているかが判明することと思ひます。

第 1 表

年別 月別	昭29	昭30	昭31	昭32	昭33	昭34	計
1		9	18	20	17	31	95
2		15	12	14	21	15	77
3		5	11	18	15	33	82
4	5	6	25	23	22	24	105
5	7	11	10	17	24	33	102
6	6	10	20	17	31	27	111
7	14	18	19	17	26	27	121
8	16	9	23	18	14	40	120
9	12	13	20	18	24	28	115
10	14	11	25	34	21	24	129
11	9	15	20	18	27	28	117
12	15	16	14	19	23	29	116
計	98	138	217	233	265	339	1290症例

第 2 表

年度	外来患者 総数	骨折患者 総数	[男:女]	%
昭29	574	98	[85:13]	14.5
30	1077	138	[111:27]	12.8
31	1417	217	[167:50]	15.3
32	1193	233	[171:62]	19.5
33	1784	265	[204:61]	14.9
34	2146	339	[254:85]	15.8
計	8174	1290	[992:298]	

また第2表は更に此を裏付けるため、全外来患者数との年度制の割合で骨折患者数を示したものであります。また近時になり、此は特に産業外傷、交通外傷が大きなメーメントを占めているのであります。此等に関しましては既に数次にわたり発表をしております様に^{(20)~(22)}、近年における産業都市発展の陰に多くの犠牲者の存することは、厚生省白書を待つまでもなく、大きな社会問題となりつつある現況であります。

さて、此等骨折の治療に関し、すでに L. Böhler は正確な整復と確実な固定が、彼の有名な funktionelle Behandlung の前提条件であり、このためには無碍ギプス固定が唯一の固定法であると述べておりますが、此のことは確実な固定が如何に骨折治療に重要な条件であるかを物語っているものであります。

然るに骨折固定時の最大の障碍のひとつは衆知の如く、激しい骨髓出血による軟部腫張であり、此に対しては患肢の高挙、高張ブドウ糖の静脈注射、各種止血剤の投与等と言つた方法しかなく、このため種々の困

難が大きな障害として骨折治療上に横たはつている現況でありました。

しかし、最近にいたり、此の軟部腫脹に対する2,3の治療剤が発表され、各々その特長により外傷による腫脹にはもとより、他の多くの疾患に対して、其の治療に貢献しておりますが、今回著者は酵素製剤であるところの α-chymotrypsin を使用して興味ある治療成績を得ましたので、いささかの文献的考察を附して発表する次等であります。

症 例

本研究の対照となつたのは、本年初頭より本教室を訪れた外来患者27名の35関節における疾患であり、此等27名における年齢、年、および疾患名は第3表に示した通りであります。すなわち、その大部分は膝関節におけるものであり、内19関節が骨折、挫傷、捻挫等の外傷による関節内血腫または外傷性関節炎に属するものであります。他の16関節はロイマ性滲出性関節炎であります。此等は対照治療群として考察の項で詳述いたします。

第 3 表

1) 年齢分布			
10~19才	3	50~59才	3
20~29才	6	60~69才	7
30~39才	2	70~79才	3
40~49才	3		
計			27症例

- 2) 性比: 男性: 女性 = 8 : 19
- 3) 罹患関節
膝関節: 34関節, 足関節: 1関節
- 4) 疾患名
外傷性関節炎: 10関節
関節内血腫: 9関節
(膝蓋骨骨折: 3関節, 挫傷, 捻挫 6関節)
滲出性ロイマ性関節炎: 16関節

投与量および投与方法

腫脹治療剤は前述しました様に、種々の型のものが発表されておりますが、著者は本剤が蛋白溶解酵素である点に着眼し、局所投与を重点的に採ることと致しました。すなわち本研究における症例群では関節内への投与を行ひました。此は著者が以前より骨関節結核の抗結核剤療法時に常に強調している様に^{(23)~(36)}、抗生物質をはじめとし、此の種の酵素製剤は局所に高濃度を作用せしめるのが最も秀れた効果を發揮し得ると考えられる故であります。

投与量は適当な時間間隔のもとに、25Ch. U. (バイアル)を一回量として投与したが、この時、血液、滲出液等の関節内貯溜液は可及的に刺穿排除した後に注入いたしました。すなわち著者が数回にわたり発表^{31)~32)}しております抗結核剤関節内投与の場合と同様の考慮を払っている訳であります。

効果判定基準

腫脹に対する薬剤効果の判定基準につきましては、種々の方法が考案発表されておりますが、著者は本剤の治療対照の主体を外來患者に置きましたので、臨床所見を中心として効果を判定いたしました。本研究において外來患者を主体とした理由は、膝蓋骨骨折の様な骨片の転位し易い患者では勿論のこと、外傷性関節炎、滲出性関節ロイマ等、今日までは入院、安静加療を必要とした患者に外來治療が本剤により可能となるか、否かを検討するのが本研究の目的のひとつであつた故であります。

此等の関節腫脹乃至液貯溜の患者に於て、著者は腫脹(視診は勿論、膝蓋骨躍動、穿刺液量の増減等)、疼痛(自発痛、運動痛、圧痛等)、および運動障害の3項の消長について経過を観察し、此等の症状中、ひとつが消失または著しく消褪したものを(+1)、ふたつが消失または著しく消褪したものを(+2)、3症状がすべて消失、または著しく消褪したものを(+3)、更に加えて原職に復帰し、障害なく作業に就いているものを(+4)とし、(+1)をやや効、(+2)を有効、(+3)を著効、(+4)を全治といたしました。3症状が憎悪したり、または新しい症状を加えたものは憎悪と判定しましたのは勿論であります。

尚、此等の3症状の中で、2症状が軽度消褪した場合は(+1)、3症状またはその他附随していた症状が軽度消褪した場合は(+2)、以下これに準じて判定を行ひました。

効果および考察

以上の準拠から判定しました処、本剤の効果は第4表に示す様になりました。すなわち、全治2関節、著効12関節、有効9関節、やや効9関節、無効3関節、憎悪なしであり、此を外傷性疾患とロイマ性疾患に分類比較いたしますと、第5表の如く、外傷性疾患群に治療効果の優れていることが判明いたしました。尚、興味ある点の2,3について述べますと、先づ第1に局所投与は全身投与よりも有効である点であります。第

1,9,17例は外傷後3週間を経過した、やや陳旧例とも言える症例でありましたが、関節に α -Chymotrypsinを注入する前、5日乃至1週間にわたり本剤の筋注投与を受けていたにも不拘、滲出液貯溜に対して殆ど影響がみられなかつたのであります。関節内投与1回乃至2回にして著しく症状の軽快した例であります。骨関節結核に対する抗結核剤投与時にも同じく成立することではありますが、関節内に凝血またはフィブリンが析出、沈着して貯溜液の吸収を妨げている場合、当然、全身的に投与された α -Chymotrypsinの関節内への滲入も当然、低下していることが考えられますので、この様に直接に高濃度を注入することの有利な点は申すまでもないことと考えられる次第であります。

此に関連して次に第19例を詳述いたします。本例は第1表に示しました様に、両側性の外傷性関節炎であり、ハイドロ・コーチゾンの局所注入にも激しく抵抗した症例であります。 α -Chymotrypsin注入にさいし、対照の意味で一側のみパンピングを行つたのち、投与いたしました処、パンピングを施さなかつた側に比べて滲出液の消褪が速かであるとの印象を強くしました。また一般に申しまして、本剤は新鮮例に投与した方が陳旧例におけるよりも、より良い効果を得ることが出来るのであります(第6表)。此は局所の血行状態の他に、関節内に析出している凝血またはフィブリンの状態により左右されるのではないかと推察され、前述しましたパンピングも、この点に意義を有するのではないかと考えられます。すなわち、関節内滑液膜の皺壁の隅々まで本剤の高濃度を作用せしめる必要が痛感される次第であります。

更に患者の年齢の点から治療成績を考察いたしますと、此は第7および第8表の如くなります。すなわち、年齢別に治療効果を分類してみますと、やはり青壮年期のものにすぐれた成績がみられ。此は老人における骨萎縮、動脈硬化等による血行障害や、心機能の低下等から関節の吸収作用が減退している点を考えれば、充分にうなづける処であります。また一方、酵素作用を有する本剤においては、人体酵素系、内分泌系、特に吉野⁴⁸⁾等の報告している乳酸脱 수소酵素値、岡本⁴⁹⁾、Meyer⁵⁰⁾、Dorfman⁵¹⁾、Ferrante⁵²⁾、Grief⁵³⁾、Jaques⁵⁴⁾、Tolksdorf⁵⁵⁾、Ekman⁵⁶⁾の記載しているヒアルロン酸およびヒアルロニダーゼ、長屋⁵⁸⁾、伊藤⁵⁹⁾、小宮山⁶⁰⁾、服部⁶¹⁾、古賀⁶²⁾、滝口⁶³⁾、およびBoots⁶⁴⁾、Cojori⁶⁵⁾、Davis⁶⁶⁾、Hesselvik⁶⁷⁾、King⁶⁸⁾、Olhagen⁶⁹⁾、Perlmann⁴¹⁾⁴²⁾、Pigman⁴³⁾、Davies⁴⁵⁾、Ragen⁴⁴⁾の報告

第 4 表

症 例	氏 名	年 令	性	診 断	投 与 量, 回 数	判 定
1	A. J.	48	男	外傷性膝関節炎 (右)	25Ch.U×2	全 治
2	D. S.	26	男	〃 (右)	25Ch.U×1	著 効
3	I. H.	51	男	膝蓋骨々折 (右)	25Ch.U×2	やや効
4	M. H.	43	男	〃 (左)	25Ch.U×3	有 効
5	N. S.	26	男	滲出性膝関節ロイマ (両)	25Ch.U×2	著 効
6	M. S.	72	女	膝関節打撲 (右)	25Ch.U×1	全 治
7	O. T.	69	男	滲出性膝関節ロイマ (左)	25Ch.U×2	著 効
8	K. G.	66	女	滲出性膝関節ロイマ (左)	25Ch.U×1	著 効
9	N. Y.	22	女	膝関節打撲 (両)	25Ch.U×2	著 効
10	K. Y.	19	男	外傷性膝関節炎 (右)	25Ch.U×1	著 効
11	M. S.	61	男	滲出性膝関節ロイマ (両)	25Ch.U×2	有 効
12	D. S.	26	男	外傷性膝関節炎 (右)	25Ch.U×1	有 効
13	Y. C.	61	男	滲出性膝関節ロイマ (左)	25Ch.U×1	著 効
14	M. A.	58	男	〃 (右)	25Ch.U×2	無 効
15	T. S.	19	男	〃 (右)	25Ch.U×1	有 効
16	M. Y.	30	男	滲出性足関節ロイマ (左)	25Ch.U×1	やや効
17	N. T.	70	女	外傷性膝関節炎 (左)	25Ch.U×1	著 効
18	J. M.	25	男	膝蓋骨々折 (?)	25Ch.U×1	やや効
19	T. T.	17	男	外傷性膝関節炎 (両)	25Ch.U×2	有 効
20	A. O.	47	女	膝関節捻挫 (右)	25Ch.U×1	著 効
21	K. E.	64	男	膝関節打撲 (両)	25Ch.U×2	有 効
22	F. H.	50	女	滲出性膝関節ロイマ (両)	25Ch.U×3	やや効
23	Y. T.	78	女	〃 (右)	25Ch.U×1	やや効
24	O. N.	32	男	外傷性膝関節炎 (両)	25Ch.U×2	無 効
25	K. S.	67	女	滲出性膝関節ロイマ (右)	25Ch.U×1	やや効
26	O. Y.	65	男	〃 (両)	25Ch.U×2	やや効
27	K. K.	29	男	外傷性膝関節炎 (左)	25Ch.U×1	著 効

第 5 表

	外傷性疾患群	ロイマ性疾患群	計
全 治	2	0	2
著 効	7	5	12
有 効	6	3	9
やや効	2	7	9
無 効	2	1	3
増 悪	0	0	0
計	19	16	35関節

第 6 表

	全治	著効	有効	やや効	無効	増悪	計
1) 早期症例群							
外傷性疾患群	2	4	2	1	0	0	9
ロイマ性疾患群	0	4	2	0	1	0	7
小 計	2	8	4	1	1	0	16
2) 陳旧性症例群							
外傷性疾患群	0	3	4	1	2	0	10
ロイマ性疾患群	0	1	1	7	0	0	9
小 計	0	4	5	8	2	0	19
計	2	12	9	9	3	0	35

している関節液との関係,特にα-Chymotrypsinの正適pHの問題および,関節液内蛋白質のパターンとの関連性等,更に深く探求さるべき多くの問題があり,また一方,Adkins¹⁾やEdlund⁸⁾の述べている関節腔よりの吸収性との関係も見すごせない処であります。

次は本剤の生化学的方面を検討することといたします。本剤は脾臓から結晶の形でとり出された一種の蛋

第 7 表

年 令	全治	著効	有効	やや効	無効	増悪	計
10~19		1	3				4
20~29		6	1	1			8
30~39				1	2		3
40~49	1	1	1				3
50~59					3	1	4
60~69		3	4	3			10
70~79	1	1		1			3
計	2	12	9	9	3	0	35関節

第 8 表

	全治	著効	有効	やや効	無効	増悪	計
青壯年者 (10才~49才)	1	8	5	2	2	0	18
老年者 (50才~)	1	4	4	7	1	0	17
計	2	12	9	9	3	0	35関節

白であり、膵臓に含まれる Chymotrypsinogen の活性化により、 π , α , β の4種の型がありますが、Valdecasas⁴⁷⁾によりますと此等4種の内、 α 型が最も活性もたかく、且つ安定と言はれており、ペプチドのみならず、合成した若干のアミドのC-N結合をも切断し、また種々のC-O結合、水素酸のC-N-R結合、C-C結合も切断することにより、蛋白、脂蛋白、脂質、糖蛋白、ムチン、エステル等に加水分解を行なうと述べられております。特に整形外科領域に於ては、この蛋白分解作用中でも線維素に対するものと考えられ、神中教授はIsraelの説をひいて、外傷性関節炎の発生には、関節液に分解された関節血腫中のフィブリノーゲンによる関節内腔のリンパ管閉塞が大きな役割を占めると記載しております点からも、本剤の上記疾患に対する作用機転は略々明らかとなつた訳であります。Jensenは α -Chymotrypsinが血漿の抗線維溶解因子に抑制的に働く一方、本来、生体内にある蛋白分解因子、たとえば肥肝細胞に含まれている α -Chymotrypsinが増強される点を発表しておりますし、本剤のロイマ性疾患への適応の道を開いたBarceloは本剤の作用は細胞に対する直接作用よりも、活性化および抑制作用により一層よく説明されると報告しております。

また本剤は生きている組織には無害であるとBarceloが報告しており、この点より高濃度のものの関節内使用が可能となつた訳であります。Lacallr, Jack-

son, Mason等ののべている様に、本剤に体液の再吸収をはかるリンパ液の開通をうながす作用のあることも本剤の効果が単に蛋白分解作用によるのみでないことを裏付けていると考えられる次第であります。

最後に本剤の抗ロイマ効果について一言いたしますと、滲出性線維性炎症であるロイマに対し、本剤は、その病的産物であるフィブリンを分解することにより、滲出液の吸収をたかめるのは当然でありませうが、Michote等により発表されている本来体内に存し、疾患のため活性を失つた蛋白分解因子の活性化が本剤の抗ロイマ効果の一因であるとの説も、著者の症例中、新鮮例と同日例、青壯年と老年者における治療効果の差異から興味深く感じられる点であります。

結 語

整形外科領域疾患で現在、重要な位置を占める外傷およびロイマ性関節疾患、特にそれ等による関節腫脹に対し α -Chymotrypsinを局所的に使用して興味ある効果を得たので、若干の文献を附して報告した。

尚、稿を終るにあたり、御指導を賜つた有原康次教授に深甚なる謝意を捧げます、また本研究のため α -Chymotrypsinの供給を仰いだエーザイ製薬に感謝の意を呈します。

参 考 文 献

- 1) Adkins, E. W. : Adsorption from the joint cavity. *Quart. J. Exper. Physiol.*, **30**, 147, 1940.
- 2) Boots, R. H. and Cullen, G. E. The hydrogen ion concentration of joint exudate in rheumatic fever and other form of arthritis. *J. exp. Med.*, **36**, 405, 1922.
- 3) Cajori, F. A. and Pemberton, R. : The chemical composition of synovial fluid in cases of joint effusion. *J. biol. chem.*, **76**, 471, 1928.
- 4) Davies, D. V. Structure and functions of the synovial membranes. *J. Bone and Joint Surg.*, **31-B**, 480, 1949.
- 5) Davies, D. V. : Synovial membrane and synovial fluid of joint. *Lancet*, **251**, 815, 1946.
- 6) Davis, J. S. : Protein studies in atrophic (rheumatoid) and hypertrophic arthritis. *J. Lab. and Clin. Med.*, **21**, 478, 1936.

- 7) Dorfman, A. : Turbidimetric method for the assay of hyaluronidase. *J. Biol. Chem.*, **172**, 367, 1948.
- 8) Edlund, T. : Studies on absorption of colloids and fluid from rabbit knee joints. *Acta Physiol. Scand.*, **18**, 1, 1949.
- 9) Ekman, B. and Thune, S. : Viscosity and hyaluronidase inhibitors in joint exudate after intraarticular cortisone injections. *Scandinav. J. Clin. and Lab. Invest.*, **5**, 175, 1953.
- 10) Ferrante, N. D. : Turbidimetric measurement of acid mucopolysaccharides and hyaluronidase activity. *J. Biol. Chem.*, **220**, 303, 1956.
- 11) Greif, R. L. : Colorimetric determination of hyaluronidase activity. *J. Biol. Chem.*, **149**, 619, 1952.
- 12) 服部 : 関節液の生化学的性格 日整会誌, **31**, 568, 1957.
- 13) Hesselvik, L. : An electrophoretic investigation on synovial fluid. *Acta med. Scandinav.*, **105**, 153, 1940.
- 14) 伊藤 : 諸種関節疾患に於ける関節液に関する研究, 日整会誌, **8**, 128, 1933.
- 15) Japues, R. : A biological method of assay of hyaluronidase. *Biochem. J.*, **53**, 56, 1953.
- 16) King, E. S. J. : The Golgi apparatus of synovial cells under normal and pathological conditions and with reference to the formation of synovial fluid. *J. Path. and Bact.*, **41**, 117, 1935.
- 17) Kling, D. H. : The nature and origin of synovial fluid. *Arch. Surg.*, **23**, 543, 1931.
- 18) 古賀 : ロイマチン患者に於ける関節貯溜液の細胞学的並びに化学的検索, 日内会誌 **27**, 257, 1939.
- 19) 小宮山 : 病的関節炎の電気泳動分析に就いて, 米子医誌, **5**, 70, 1953.
- 20) 近藤 茂 : 大阪医大における過去5年9カ月の骨折統計について, 中部整災誌 **4**, 598, 1961.
- 21) 近藤 茂 : 小児骨折について, 中部整災誌 **5**, 最近号 1962.
- 22) 近藤 茂 : 老人骨折について, 京阪神整形外科集談会 1962年1月.
- 23) 近藤 茂 : 骨関節結核の病巣内ストレプトマイシン濃度に就て, 結核研究 **2**, 171.
- 24) 近藤 茂 : 骨関節結核病巣内のストレプトマイシン濃度分布に関する研究(第2報), 日整会誌 **32**, 768, 1958.
- 25) 近藤 茂 : 骨関節結核病巣内のストレプトマイシン濃度分布に関する研究(第3報), 中部整災誌 **1**, 261, 1958.
- 26) 近藤 茂 : 骨関節結核病巣内のストレプトマイシン濃度分布に関する研究 中部整災誌 **1**, 412, 1958.
- 27) 近藤 茂 : 骨関節結核病巣内のストレプトマイシン濃度分布に関する研究(第4報), **34**, 113, 1960.
- 28) 近藤 茂 : 広範な骨破壊を伴える胸椎カリエス前方直達手術の吟味, 中部整災誌, **4**, 314, 1961.
- 29) 近藤 茂 : 本教室における最近5年9カ月の骨関節結核治療に関する統計的観察, **4**, 606, 1961.
- 30) 近藤 茂 : 骨関節結核病巣内ストレプトマイシン濃度分布に関する研究(第7報), 日整会誌 **35**, 938, 1961.
- 31) 近藤 茂 : 各種抗結核剤の関節内投与時における局所変化の組織学的研究(第2報), 日整会誌, **34**, 1340, 1960.
- 32) 近藤 茂 : 抗結核剤の関節投与時における局所変化の組織学的研究(第7報), 日整会誌, **35**, 937, 1961.
- 33) Kondo, S. : Streptomycin concentration in tuberculous focus of bone and joint, *Acta tub. japonica*, **3**, 20, 1953.
- 34) Kondo, S. The action of streptomycin upon tubercle bacilli in the focus of bone and joint (Part 2). *Bull. Osaka Med. School*, **6**, (No.2) : 28, 1960.
- 35) Kondo, S. : Experimental studies on the distribution of streptomycin in the tuberculous foci of bone and joint. *Acta tub. japonica*, **11**, 1, 1961.
- 36) Kondo, S. : Some suggestions on the tuberculostatics treatment for bone and joint tuberculosis. *Bull. Osaka Med. School*, **7** (No.2), 111, 1961
- 37) Meyer, K. : The biological significance of hyaluronic acid and hyaluronidase. *Physiol. Rev.*, **27**, 335, 1947.
- 38) 長屋 : 病的関節液性状に関する研究, 中部整災誌, **2**, 573, 1959.

- 39) 岡本：滑膜組織の体外培養に関する研究，中部整災誌，**2**，1261，1959.
- 40) Olhagen, B : The protein pattern of joint exudates. *Acta Orth. Scandinav.*, **20**, 114, 1950.
- 41) Perlmann, G. E. and Kaufmann, D. : Electrophoretic distribution of protein in serum, plasma and synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis. *J. Clin. Investi.*, **33**, 319, 1945.
- 42) Perlmann, G. E. and Ropes, M. W. : The electrophoretic patterns of proteins in synovial fluid and serum in rheumatoid arthritis. *J. Clin. Invest.*, **33**, 319, 1954.
- 43) Pigman, W. : An electrophoretic studies of normal and post-mortem human and bovine synovial fluids. *Arch. Bioch. and Biophys.*, **64**, 81, 1956.
- 44) Ragen, C. : Viscosity of normal human synovial fluid. *Prpc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, **63**, 572, 1946.
- 45) 滝口：病的関節液の研究，日整会誌，**17**，1000，1942.
- 46) Tolkdorf : The turbidimetric assay of hyaluronidase. *J. Lab. Clin. Med.*, **34**, 74, 1949.
- 47) Valdecasas, F. G. et Puig, M. P. : L'alpha-chymotrypsine en therapeutique. *Medecine et Hygiene*, **18**, 573, 1960.
- 48) 吉野：関節疾患における乳酸脱水素酵素値に就いて，中部整災誌，**1**，235，1958.