

肉芽創よりの吸収について

金沢大学医学部第二外科学教室(主任 熊埜御堂進教授)

宗 野 重 信

(昭和40年4月1日受付)

本論文の要旨は1952年11月, 第6回北陸医学会にて発表した。

第1編 良好肉芽創及び化膿創よりの吸収比較に関する実験研究

創傷療法は外科領域における重要な問題であり, 創傷組織の病理形態学的研究については多数の詳細なる研究があり, その生物学的意義並びに新陳代謝に関しても種々論議せられた所であるが, 局所に応用した創傷治療剤の創面よりの吸収如何は感染予防のみならず創傷治療に対しても重大なる関係があるにも拘らず未だこの問題に関する研究は極めて少ない。

肉芽創面からの諸物質の吸収については Demarquar, Maxwolf, Maas, Galin, Hack, Billroth, Dimitreff らにより古くより研究せられ, 水溶性化学性物質としてヨード, ヨードカリ, ストリキニーネ, 砒素, サリチル酸, 石炭酸, クラレーン, ピロカルピン, カンファー, ヨードホルム等, 有形物質としてはカルミン, 辰砂, 炭末等も吸収せられ, 体内において証明せられることが明らかになったが, それらの吸収機転, 吸収経過並びにこれに影響を及ぼす各種の条件, 要約等については未だ諸家の研究成績は必ずしも一致を見ず, 殊に吸収の量的記載に至つては甚だ寂寥に堪えないものがある。これはそれ以前には肉芽創の *Plasmahäute* が滲透膜であり, それ自体吸収の意義に乏しいだけでなく, 健全な肉芽組織は却つて外界よりの細菌などの侵入に対し生体防禦の機構を有するものと看做され重要視せられなかつたことによると考えられる。

一方, 創傷治癒促進を意図する局所薬物療法については, 1865年 G. Lister が制腐法を唱導して以来諸種殺菌剤を利用して創傷内細菌の殺菌を企図し, ひいては創傷治癒を促進せしめんとする傾向にあつたが, 一時 Bergmann, Mikulicz らの提言に基づきこれらの使用は廃止せられたが, その後 Carrel & Dakin により生物学的見地に基づく殺菌剤の研究及び応用が発表せられて以来, 再び創傷殺菌剤の発見, 創製極め

て多数に上り, 創面よりの薬剤の吸収についても研究せられるに至つた。

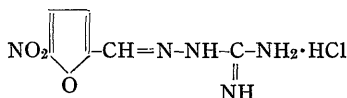
もとより創傷に対する創傷消毒剤の局所使用の可否, 並びに治療上の効果については各薬剤により賛否共に多数報告せられ研究もまた極めて夥しきを算するが, 創面局所に装用せられた薬剤の体内への移行量測定に関しては流血中並びに使用局所組織内の定量共に文献に記載せられたものが極めて少なく, ただ僅かにスルファミン剤, ストレプトマイシン等の局所使用後の吸収につき断片的なる報告を見るのみである。これは恐らく従来所謂創傷殺菌剤の局所使用目的が創表面における殺菌製腐作用を主とし, 内部深達による作用を副としたためによると考えられる。しかしながらその狙いとするところは, いずれも炎症を重点的に短時間内に高濃度の薬剤を到達且つ維持せしめることにあり, 既に臨床的に外科, 皮膚科, 歯科等において, かなりの成功を収めつつあるが, 臨床的に創傷殺菌治療剤の局所応用は決して単なる創内の菌撲滅ないしその発育阻止だけではなく創面よりの薬剤の吸収拡散により, その周囲における薬剤濃度を全身投与時に比し, より高度ならしめ得る可能性に基づくものであり, 従つて局所投与においては創内濃度よりもむしろ, そこからの吸収即ち創傷病竈透過濃度に重点をおくべきであると考えられる。

しかして創面局所に応用せられた薬剤は当然創内部に滲透し, 更には流見中に出現することが考えられ, その時間的及び量的関係は薬剤の装用濃度, 創面の大きさはもとより創面の性状並びに周囲組織の反応状態に従い当然差異を来すものと考えられる。

余は以上の観点から創傷局所薬物療法の実際の見地に立脚し, 創傷肉芽組織の生理機能の一端として, その間の事情を一層系統的に闡明せんと企図し, 使用創

On Absorption from Granulation Wound. Shigenobu Sono, Department of Surgery (II)
(Director : Prof. S. Kumanomido), School of Medicine, Kanazawa University.

傷殺菌治療剤として、極めて水溶性に富み、抗菌力並びに滲透性においても、フラシン或いは従来使用せられる深達性創傷消毒剤リパノール等に比し遙かに卓越し、且つ菊池の報告に倣するも、その局所使用により創傷治癒を促進せしめることが明らかにせられたゲンノフラシン即ち、5-ニトロ2-フルフリリデンアミノグァニデン塩酸塩



並びに抗菌力が卓越し、病竈局所に使用するも血液、膿、組織崩壊産物等の影響を受けず有効に作用するとせられ、理想的創傷殺菌剤なりといわれるペニシリン G を局所創面に装用せる場合、これら薬剤が創面より吸収せられるか、また吸収せられるとすれば、それが創面の性状相違により、或いは更に肉芽創面の性状を種々なる要約下に改変せしめることにより、その吸収能に如何なる差異を生ずるか、また如何なる方法により薬剤をより直接且つ大量に深く創内部に滲透せしめ、ひいては体内への移行を増大し得るかの諸点につき研究せんとし、先ず良好肉芽創と化膿創との吸収能の差異につき比較実験を行なつた。

文献的考察

先進学者による肉芽創よりの吸収に関する研究の大勢を概観するため、その文献につき簡単な摘録を試みるに、肉芽創よりの吸収生理に関し、Demarquay は、犬背部肉芽創面よりのヨードカリの吸収が新鮮創よりの吸収に比して2ないし3倍早く、装用4~10分後既に唾液中にヨードの出現することを指摘し、これを前者が後者に比し極めて血管に富める所以なりとし、更にまた吸収は投与方法によつても相違し、粉末軟膏、水溶液の順に遅延すると述べた。Hack はサリチル酸ナトリウム、ピロカルピン、黄血塩等を用いて犬背部肉芽創につき、Maas は臨床的にサリチル酸ナトリウムを用いて実験を行ない、同様に肉芽創よりよく吸収せられることを認めた。Billroth は良好な非損傷性肉芽創が細菌感染に対し防禦力を有することを実験的に証明すると同時に諸種薬物の肉芽創よりの吸収につき実験を行ない、一物質が容易に吸収せられるのに反し、他物質が全く吸収されない事実から吸収能に関する肉芽創の性状を粘膜に比した。Galín は創面の吸収能は薬剤により極めて錯綜し、各薬剤の化学構造式、拡散力及び装用濃度、創面の大小及び作用時間に左右せられるとなし、肉芽創の吸収能に富める理由と

して、組織学的見地からこれを淋巴管に基づくものとした。Dimitreff は肉芽創よりの吸収機構に関し、それが決して滲透或いは拡散という如き単なる物理的現象のみに依存するものではなく肉芽組織を構成するエレメントとして殊に食食作用も無視し得ないと述べ、且つ肉芽創の最外層が吸収に対し主役を演ずると主張した。更に v. Gaza は薬剤間における吸収能の差異をそれぞれのリポイド溶解性並びに滲透度により説明した。

一方、輓近局所創傷治療を目的として創傷治療剤を局所に応用し系統的に肉芽創よりの吸収を観察せる文献は極めて少なく、R. Saito は Kirschner に反し肉芽創面に肝油を応用せる場合、ビタミン D がよく吸収せられると述べ、また Domagk のプロントゾール発見以来スルファミンの局所応用については種々報告せられたが、就中装用後血中濃度に関しては、Key & Frankel は創面に応用したスルファミンが創液中において殆んど飽和程度にまで溶解し局所濃度は経口投与時の約100倍に達し得ると述べ、Goodwin & Findlay は家兎実験において体重1kgにつき、スルファミン 0.15g を創面局所応用後の血中濃度は5時間後最高値 1~5mg% を示し、短時間内に血中有効濃度に達し得るが、後急激に下降することからなお持続的に血中有効濃度を維持せしめるためには経口投与を併用すべきことを主張した。Reed は家兎の実験的瓦斯瘻疽につきスルファミン 0.15g/kg を局所投与するに血中スルファミン濃度は13mg% の高濃度に出現することを報告した。ヤマモトは家兎腹部創面にスルファミンを装用するに血中濃度は4~5時間後に最高濃度を示すという。また山下は臨床的に痔瘻手術後肉芽創面に装用したストレプトマイシンが術後、経過日数、肉芽創の性状並びに大きさにより相違するがよく吸収せられ、その尿中排泄量は6時間内、投与量の3~8.6% に及ぶと報告した。

しかしながら以上の報告はいずれも装用面積並びに創面性状に関する記載は明らかではない。ただ柳沢は特殊の装置を考案し、一定面積の家兎背部創面よりのスルファミンの吸収後の血中濃度を測定し且つこれが尿素を併用することにより著しく増強せられることを実験的に証明した。

従来、肉芽組織からの薬剤殊に深部消毒剤(Tiefenantiseptik)の滲透については種々検査せられたが、肉芽組織の性状、その健全、病弱の情況と消毒剤の滲透との関係は殊に大切なことである。この点を新しき消毒剤、抗生物質を以て検査し従来の実験と比較したいと考えてこの実験を行なつた。

ゲンノフラシン及びペニシリンの測定方法

〔I〕 ゲンノフラシンの定量法

ゲンノフラシン（以下 Gf と略する）の定量法については、重層法による生物学的定量法及びジアゾ化反応或いは加アルカリ法による比色法の両者があるが、比色法は両者共その測定最低限界は 1.5 mg% であり、それ以下の微量測定には使用し得なかつたので、血中 Gf 濃度測定には重層法を、尿中 Gf 定量には比色法を利用した。なお重層法による Gf の定量については山地、功力らの報告を見るのみである。

(A) 重層法による Gf 定量法

鳥居の重層法を応用し、検定培地として川上の処方に従い次の培地を使用した。

普通寒天培地 (pH: 6.8に調整)	}	肉	エ	キ	ス	10 g
		食	塩			1.5 g
		ペ	プトン(極東)			10 g
		寒	天			15 g
			水			1000 cc

の 100 cc を加熱溶解した後、48°C に冷却し、これに黄色葡萄球菌：菌株 F. D. A. 209 p（本学細菌学教室より分与を受けたもの）の普通ブイヨン24時間培養液 0.02 cc、1%硝酸ナトリウム溶液 2.0 cc 及び 0.1%メチレンブラウ溶液 3.8 cc を加えよく振盪したものを、直径 8.5 mm 長さ 10 cm の小試験管に 2.5 cc 宛手早く分注し、培地の固まるのを俟つて、被検血清 0.5 cc を毛细管ピペットを用いて静かに重層し、24時間冷蔵庫に放置し充分拡散せしめた後、37°C 孵卵器内に18時間培養すると、菌の発育の阻止せられた部分即ち阻止帯のメチレンブラウは還元されず美しい青色を呈するので、この培地界面の中央より脱色前線までの阻止帯の距離をノギスを用い 0.05 mm まで正確に測定し、なおこれと別に Gf の 0.32 mg/cc の標準液を作り、これを生理的食塩水で実験の度毎に 160, 80, 40, 20, 10, 5, 2.5, 1.25, 0.625 mcg/cc となるよう倍々稀釈し、その各段階の稀釈液の各々 0.5 cc をそれぞれ 3 宛宛同様に重層せる場合の阻止帯平均値とを比較対照して検定した。

その際の阻止帯の長さ と Gf の濃度との数値的關係は第 1 表の如く、Gf の各濃度の対数と阻止帯の長さの關係ノモグラムは第 1 図の如くであつた。

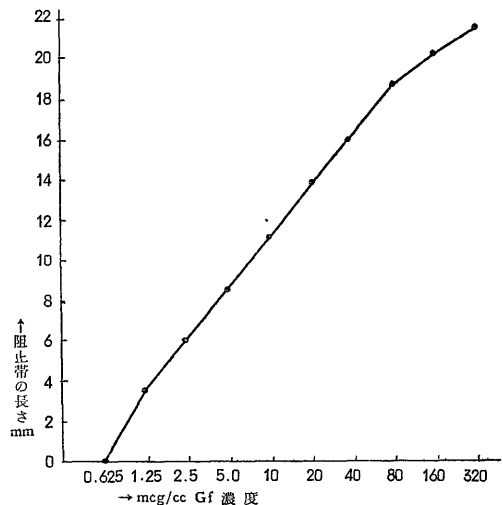
これらの実験成績から Gf 測定に必要な標準曲線が得られるので上記の方法により、阻止帯の長さを測るのみで 1.25~160 mcg/cc の範囲内の Gf ならば直ちに数値の求められることが分明的。なおこれ以下の微量測定には増山に 従い力価推定公式を利用測定した。

(B) 比色法による Gf 定量法

(i) デアゾ化法。被検尿 1.0 cc に N/10 HCl 溶液 1.0 cc, N/10 NaNO₂ 溶液 1.0 cc, N/10 R-酸 (2-Naphthol, 3,6 disulfonic acid) 溶液 1.0 cc, N/10 NaOH 溶液 1.0 cc を加えよく振盪後発色せる色調を同様に処置した Gf 基準液と Dubosq 氏比色計を用いて比色定量した。

(ii) 加アルカリ法。被検尿 1.0 cc に N/10 HCl 溶液 1.0 cc, 及び 1% NaOH 溶液 4.0 cc を加えたものを、Gf 基準液 1.0 cc に、前尿 1.0 cc 及び 1% NaOH 溶液 4.0 cc を加えたものと比較定量した。

第 1 図 Gf 濃度の阻止帯の關係ノモグラム



第 1 表 Gf 濃度と阻止帯の關係

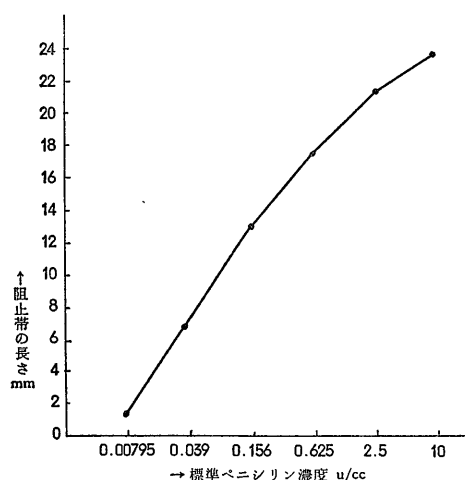
Gf 濃度 mcg/cc	320	160	80	40	20	10	5	2.5	1.25	0.625
阻止時 の長さ mm										
I	21.5	19.85	17.8	15.45	13.85	11.1	7.6	5.9	3.2	0
II	21.75	19.65	18.1	15.6	13.3	10.5	8.2	6.2	3.8	0
III	21.5	19.9	19.6	15.3	14.0	10.8	8.9	6.2	3.6	0
平均 値	21.58	19.8	18.5	15.45	13.71	10.8	8.23	6.0	3.53	0

なお、(i) (ii) 共に基準液としては Gf が 10mg%, 5mg% 及び 2mg% となるよう N/10 HCl 溶液にて溶解せるものを予め調製して用いた。尿中 Gf の定量にはこの両者を併用したが両者共に最低測定限界は 1.5mg% であり、両者間に差を見出し得なかつた。

〔II〕 ペニシリンの定量法

ペニシリン (以下 Pe と略する) の定量には血中及び尿中濃度共に鳥居の重層法を用い、検定用培地の pH を 6.5 に調整し、前述 Gf の場合と同様にメチレンブラウ法により測定した。対照としては実験の度毎に国立予防衛生研究所より分与を受けた標準 Pe を 10, 2.5, 0.625, 0.156, 0.039, 0.0097 unit/cc (unit は Pe 濃度単位, 以下 u/cc と略する) となるよう生理的食塩水を用いて希釈液を調製し、標準 Pe の希釈系列の示す阻止帯の長さから濃度阻止帯曲線を求め、このグラフ上に被検血清或いは尿の阻止帯をプロットすることにより Pe 濃度を知つた。その際の標準 Pe 各濃度と阻止帯の長さとの数値的關係並びに Pe 濃度の対数と阻止帯の長さとの関係ノモグラムはそれぞれ第 2 表, 第 2 図の如くであつた。なお被検尿中の Pe 濃度

第 2 図
標準ペニシリン濃度と阻止帯の關係ノモグラム



第 2 表 Pe 標準濃度と阻止帯の關係

u/cc Pe濃度 阻止帯 の長さ mm	10	2.5	0.625	0.156	0.039	0.00975
I	24.00	21.60	17.40	13.45	6.55	1.70
II	23.25	21.70	17.40	13.00	6.35	1.70
III	24.30	22.25	17.00	12.85	6.35	1.80
平均	23.85	21.85	17.27	13.10	6.42	1.73

測定に際しては雑菌の侵入を恐れ 100° C の水溶液中に 2~3 分加熱滅菌後測定した。

実験材料並びに実験方法

体重 2 kg 内外の健康家兎を一定期間飼養後、背部体毛を剪除して後、直径 5 cm 大の円形皮膚切除を行ない、作製した創は創液の貯溜並びに痂皮形成を防ぐため隔日毎に無菌的に注意深く繃帯変換を行ない、10 日後良好なる肉芽創を形成せるものを良好肉芽創となし、化膿創は同様にしてこの筋膜上に菌含有ガーゼ片 (黄色葡萄状球菌: 菌株 F. D. A. 209 P の 24 時間ブイヨン培養液, または患者新鮮膿より得たる葡萄状球菌膿) を封入、皮膚縫合をなし、1~3 日後化膿形成せるものを実験に供した。膿瘍形成を来させる時は、手術創縫合附近の皮膚隆起し波動を触れる。膿瘍形成を認めて後、抜糸を行ない創を哆開し実験に供した。なお病理組織学的に両創面の性状比較のため全く同様に処置せる対照動物より組織片を採取し、ヘマトキシリン・エオジン染色を行ない鏡検に供した。また実験直前の創液の pH 比較には東洋水素イオン濃度試験紙を用いた。

これら実験的に作製せる家兎良好肉芽創及び化膿創々面への Gf 及び Pe の装用に際しては投与面積を一定とするため 3 cm 平方大のパラフィン紙に実験の度毎に新たに調製せる 20% Gf ラノリン軟膏 1g (Gf=200 mg), 或いは 10,000 単位 Pe ラノリン軟膏 1g (Pe=10,000 単位) を装用貼布し、その外面をガーゼ片にて蔽い逸脱しないよう綿密なる注意を払いつつ繃帯を用いて軽く緊縛し、爾後 30 分乃至 12 時間に至るまで時間的に耳静脈より 2cc 宛採血し、分離せる血清につき Gf 或いは Pe 濃度を測定した。なお尿中 Gf 或いは Pe の定量に際し採尿の必要ある場合には雄家兎につき No. 3~5 のネラトン氏カテーテルを用いて同様に 1~12 時間まで時間的に採尿し、遠心沈澱後定量を行なつた。また家兎の個体差をも考慮し、良好肉芽創及び化膿創よりの Gf 或いは Pe の吸収比較は可及的同一家兎につき比較実験した。

実験成績

1. 良好肉芽創よりの吸収

肉眼的及び組織学的所見

余の予め作製した良好肉芽創は皮膚移動性なく、肉眼的に肉芽創は黄赤色を帯び顆粒は小且つ均等、分泌液も少なく創表面に繊維苔は認め得ないか或いは極めて僅少であり、表面は比較的平坦、上皮形成も良好であり、実験直前の創面の pH は 7.7~7.9、6例平均 7.8 を示した。その病理組織学的所見は毛細血管の發育は極めて旺盛で繊維母細胞系細胞の増殖を認め、組織球の遊走があり、なお所々に Nekrobiose の像を示すが、エオジン嗜好白血球も多く、多型核白血球の浸潤ないし増殖は表層を除き比較的少なく再生力に富める像を示した。……〔附図(1)〕

この良好肉芽創よりの Gf 及び Pe の吸収(標準吸収とす)は後述する化膿創或いは種々なる要約の下における肉芽創よりの吸収と比較するに際し基準となすべきものなるため正鵠を得んことを期し多数の実験を試み、且つなるべく他の実験を行なうに先立ち、これを行なうを例とした。

その際の実験成績は Gf の場合には第 3 表の如く創面に装着せられた Gf は 30 分後に既に血中に極めて微

量乍ら出現し、その吸収経過は各実験例により多少の差異を認めたが時間の経過と共に漸次血中 Gf 濃度は増大し平均 3 時間後最高濃度 3.0 mcg/cc を示し、以後漸次減滅したが 12 時間後もなお血中に痕跡を認め得た。

またその際の Gf の尿中排泄経過は第 4 表の如く、装用後 2 時間目より急激に増大し、3 時間目に至り最高排泄量を示し、以後減少したがその総排泄量は 6 時間内 3.16 mg、12 時間内 4.96 mg であり、各々創面創用 Gf 量の 1.58% 及び 2.48% を示した。

今この良好肉芽創よりの Gf の吸収後尿中排泄経過を 2% Gf 5.0 cc (Gf=100 mg) を家兎腹部皮下注射後の尿中への排泄経過及び排泄量と比較すれば皮下注射後の Gf の排泄状態は第 5 表の如くであり、Gf の尿中初発時間は 8 分にして、30 分内に既に最高排泄量を示し、以後急激なる増少経過を辿り、3 時間 30 分内 Gf 総排泄量は 59.1% を示した。即ち良好肉芽創面よりの吸収は皮下注射時に比し時間的にもまた量的にも極めて緩慢且つ僅微なりといえる。

次に Pe の場合、良好肉芽創よりの吸収を観察すれば第 6 表の如く、Gf の場合と同様装用後 30 分にして既に血中に痕跡を認め、時間の経過と共に血中への移行増大し、3 時間目に最高血中濃度 0.011 u/cc を示し、

第 3 表 良好肉芽創よりの吸収……標準吸収
(Gf の場合) 血中濃度

実験例	家兎番号	体重 g	創液の pH	30分 mcg/cc	1時間	2	3	4	6	8	12
1	101 ♂	2030	7.7		2.0	3.5	5.0	2.0	1.0	痕	0
2	103 ♂	2090	7.8		1.95	2.0	1.7		1.7	1.45	痕
3	105 ♂	2050	7.8		2.35	2.6	1.3		1.7	1.15	1.1
4	106 ♂	2090	7.8		1.5		5.2	4.5	3.0	3.0	痕
5	109 ♀	1960	7.8	痕	2.0	2.0		1.3	1.0		痕
6	110 ♀	2150	7.9	痕	1.0		1.8		1.0		痕
平均			7.8	痕	1.8	2.5	3.0	2.6	1.58	1.6	痕

第 4 表 良好肉芽創より Gf の尿中排泄量

実験例	家兎番号	体重 g	1時間 mcg	2	3	4	5	6	9	12
1	101	2030	90.0	859.1	823.5	338.9	265.4	237.6		
2	103	2090	324.0	712.3	1137.1	755.7	656.0	793.8	1217.2	979.3
3	105	2050	150.0	453.4	328.5	638.9	466.8	451.6	990.1	1101.7
平均			188.0	674.9	763.0	577.8	462.7	494.7	1103.7 (367.9)	693.7 (231.3)

総排泄量 { 6 時間内……3.16 mg (1.58%)
平均 { 10 時間内……4.96 mg (2.48%)

第 5 表 2% Gf 5cc 皮下注射時の尿中排泄 (%)

実験例	尿中 Gf 初発時間	家兎番号	30分 %	45分	1時間	1時間半	2時間	2時間半	3時間	3時間半	排泄総量
1	8分	101	23.6	15.4	10.1	6.0	3.9	2.2	1.2	0.8	63.2%
2	8分	102	23.0	16.0	8.0	5.0	2.0	1.0	0.5	0.5	56.0%
3	7分	103	22.2	13.5	10.0	5.0	4.0	2.1	1.0	1.0	58.8%
平均	8分		22.9	14.9	9.4	5.3	3.3	1.7	0.9	0.7	59.1%

第 6 表 良好肉芽創よりの Pe 吸収……標準吸収 (Pe の場合) 血中濃度 u/cc

実験例	家兎番号	体重 g	30分	時間 1	2	3	4	5	6	8	12
1	201♀	2100	痕	0.017	0.018	0.016	痕	痕	痕	0	痕
2	202♂	1900	痕	痕	0.018	0.016	0.015	0.028	0.016	痕	痕
3	203♂	2000	0	0	痕	0.018	0	0	0	0	0
4	221♂	2000	痕	痕	0.01	0	痕	0.01	痕	痕	
5	223♂	2200		0.015	0.014	0.015		0.012	0.016	痕	0
6	222♀	2200		痕	0	0	痕	0.01	痕	0.01	痕
平均			痕	痕	0.01	0.011	0.0075	0.01	0.01	痕	痕

以後漸次遞減したが、その吸収経過は緩慢であり、8時間以後においては痕跡を認め得たのみである。またその際の尿中への Pe 排泄経過は第 7 表の如く、創面装用後漸次尿中への Pe 排泄量増大し、4~6 時間内に最高排泄量を示したが、8 時間内 Pe 排泄総量は平均 122.5u であり装用量の 1.22% を得た。

2. 化膿創よりの吸収

良好肉芽創よりの吸収に比較し、創面に分泌液多く、膿苔に蔽われたる化膿創においては、その吸収程度並びに経過に如何なる変化を来すやについては極めて興味ある問題であり、当然あり得べきこと乍ら未だこの問題に関し両者を比較研究せる文献を見ない。

肉眼的及び組織学的所見。余の作製せる化膿創においては菌含有ガーゼ片除去時、肉眼的に常にガーゼに相当せる網目状及び出血性紋理を示し、その大部分において黄白色濃厚なる膿汁ないし纖維苔を認め、創面の pH は 6.8~7.4、6 例平均 7.23 を示した。その病理組織学的所見を見るに纖維母細胞系細胞を殆んど認めず、表在部に向うに従い纖維性壊死様物質多く、多型核白血球の浸潤もまた極めて高度であり、出血傾向を示し、なおその基底は水腫様にして内被細胞を有する新生血管と認むべき空間は極めて少ない像を示した。……〔附図 (2)〕

この化膿創よりの吸収成績は第 8 表の如く Gf の場合には、30分後には未だ血中に Gf の出現を認め得

ず、1 時間後に至り初めて出現を認め、以後時間の経過と共に漸次血中濃度上昇し、3 時間目に至り最高濃度 1.76 mcg/cc を示し、以後漸減し、12 時間目には全く血中に証明し得なかつた。

またその際の Gf の化膿創よりの吸収後尿中排泄経過は第 9 表の如く、尿中 Gf 排泄は装用後 1 時間内においては微量であり、4 時間目を最高として以後漸次減少する経過を示したが、6 時間内 Gf 総排泄量は 1.895 mg、12 時間内 3.006 mg を得、それぞれ創面装用量の 0.94% 及び 1.50% を得たに過ぎない。

次に同様に化膿創々面に Pe を装用せる場合には第 10 表の如く、装用 30 分後 Pe の痕跡を証明し得たがその吸収経過は緩慢であり、8 時間目まで引続き痕跡を認め得たのみであり、12 時間後においては証明し得なかつた。

またその際の Pe の尿中排泄経過は第 11 表の如く、Pe 排泄経過は平坦で 2~6 時間内排泄量を頂点とし、以後漸次減少したが、8 時間内 Pe 総排泄量は 22.976 u であり、創面装用 Pe 量の 0.23% を得たに過ぎない。

実験成績総括並びに考察

実験的家兎背部良好肉芽創及び化膿創よりの Gf 及び Pe の吸収能を如上の実験成績を根拠とし、その平均値を曲線にて表わし比較図示すればそれぞれ第 3, 4, 5 図の如く、良好肉芽創よりの吸収は Gf 及び Pe

第 7 表 良好肉芽創よりの Pe の尿中排泄量

(注) 枠内 $\left\{ \begin{array}{l} \text{濃 度 } u/cc \\ \text{尿 量 } cc \\ \text{排泄量 } u \end{array} \right.$

実験例	家兎番号	体 重 g	時 間 0 ~ 1	1 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 8	総排泄量 計 u	
1	223 ♂	2200	0.055 11.0 0.605u.	0.94 0.8 0.752u.	9.0 2.0 18.0 u.	20.0 4.0 80.0 u.	1.85 9.0 16.65	116.007u.	
2	202 ♂	1900	0.065 6.2 0.403u.	4.1 1.4 5.74 u.	3.8 2.0 7.6 u.	5.4 16.0 86.4	4.9 6.5 31.85	131.993u.	
3	221 ♂	2000	3.25 u × 32.6 105 · 95					1.95 7.0 13.65	119.60 u.
平均								122.5 u.	

第 8 表 化膿創よりの吸収

(Gf の場合) 血中濃度 meg/cc

実験例	家兎番号	体 重 g	創液 の pH	30分	時間 1	2	3	4	5	6	8	12
1	101	2150 ♂	7.0		1.8	1.9	2.05	2.4	1.85	1.15	0	
2	103	2090 ♂	7.4		1.35		2.9		1.0		1.75	0
3	104	2000 ♂	6.8		0.5	0.7	1.2	0.8	痕	痕	痕	
4	106	2060 ♂	7.4		1.05		1.0		1.1		1.1	1.0
5	105	1980 ♂	7.4		0		痕	1.6	2.4	0.6	痕	0
6	109	2050 ♀	7.4	0	痕	1.1	2.0	0.7		痕	痕	0
7	108	2380 ♀		0	痕	2.3		2.6		1.8		0
8	107	1630 ♀		0	0	0.6	1.2			0.86	痕	0
平均			7.23	0	0.8	1.32	1.76	1.62	1.27	0.73	痕	0

第 9 表 化膿創よりの Gf の尿中排泄量

実験例	家兎番号	体重 g	1時間 mg	2	3	4	5	6	9	12
1	101	2150	96.0	312.9	237.3	542.5	365.4	255.5	608.0	
2	103	2090	0	337.3	322.0	240.7	241.1	582.8	732.3	424.8
3	104	2000	0	296.7	266.4	392.4	266.6	275.0		
4	106	2060	140.0	357.3	381.6	631.1	496.3	403.3	428.0	618.0
平均			59.0	326.1	337.2	451.7	342.4	379.2	589.4 (196.5)	521.4 (173.8)

総排泄量 { 6時間内...1.895 mg (0.94%)
平均 { 12時間内...3.006 mg (1.50%)

共に装用後既に30分にして血中に痕跡の出現を認め、以後時間の経過と共に血中濃度は増大し、3時間後最高値を示し、以後漸次減少したが、12時間後においてもなお痕跡を認め得、またその吸収後尿中への排泄経過を観察するに、Gf の場合においては、その最高排

泄時間は3時間目であり、排泄総量は6時間内、12時間内それぞれ装用量の1.58%、及び2.48%を得、Pe の場合には尿中排泄量は8時間内に装用量の1.22%を示した。

反之、化膿創においては良好肉芽創の場合に比して

第 10 表 化膿創よりの吸収
(Pe の場合) 血中濃度 u/cc

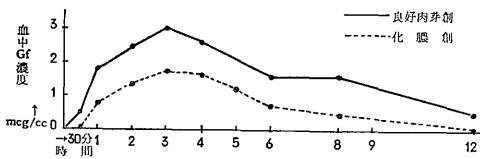
実験例	家兎番号	体重 g	30分 u/cc	1時間 u/cc	2	3	4	5	6	8	12
1	201♂	2000	痕	0.01	痕	痕	痕	痕	痕	痕	0
2	202♂	1900	痕		痕	痕	0.015	0.012	痕	痕	痕
3	203♂	2000	痕	痕	0.01	0	痕	痕	0.01	0	0
平均			痕	痕	痕	痕	痕	痕	痕	痕	0

第 11 表 化膿創よりの Pe の尿中排泄量

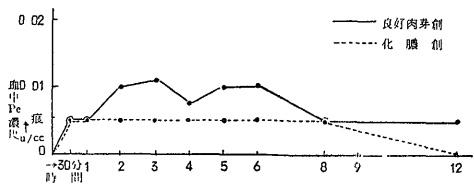
(注) 枠内 { 濃度 u/cc
尿量 cc
排泄量 u

実験例	家兎番号	体重 g	時間 0 ~ 1	1 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 8	総排泄量 計 u.
1	191	2000	0.06 5.0 0.3	0.17 10.0 1.7	0.17 20.0 3.4	0.02 30.6 0.612	0.018 18.6 0.335	6.3468
2	203	2000	0.05 10 0.5	0.16 9.0 1.44	0.95 × 45.2 7.458			10.298
3	153	1850	0.65 × 18.5 12.025				0.95 14.0 13.30	25.325
4	202	1900	0.135 10.8 1.458	1.0 9.2 9.2	0.82 20.7 16.974	0.96 11.2 10.752	1.05 11 11.55	49.934
平均								22.976 u.

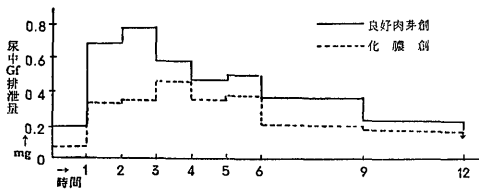
第 3 図 Gf の場合 良好肉芽創と
化膿創との吸収比較



第 5 図 Pe の場合 良好肉芽創と
化膿創との吸収比較



第 4 図 Gf の場合 良好肉芽創と
化膿創よりの吸収後尿中排泄比較



Gf 及び Pe 共に更に体内への移行量少なく、血中濃度は両者共に最高濃度示現時間遅延し装用後 4 時間目であり、概して吸収は緩慢且つ比較的早期に減滅し、

12時間後においては全く血中に証明し得ず、その尿中排泄量も少量であり、良好肉芽創よりの吸収後尿中排泄量と比較し、Gf においては約 1/2 量、Pe においては約 1/3 量に過ぎず、化膿創よりの吸収劣弱せる結果を得た。なお良好肉芽創並びに化膿創共に Gf 及び Pe の吸収後血中濃度と尿中排泄量とはほぼ平行することを知った。即ち以上の実験結果より新生血管發育旺盛にして再生力旺盛なる良好肉芽創は化膿創に比し吸収能は時間的にもまた量的にも優越するものと認められる。

齧つて何故に良好肉芽創が化膿創に比較し吸収能大なるやを按ずるに、創面に装用せる薬剤の体内への吸収が原則的に滲透或いは拡散なる物理的因子に基づくこと大なるは議論の余地なき所であるが、更にこれが流血中への出現には2つの因子が考えられる。即ち一つは組織内に滲透した Gf 或いは Pe が直接血管壁を通じ血行内へ吸収せられる経路であり、他の一つは淋巴路を介してである。余の観察した良好肉芽創及び化膿創両者間の肉眼的並びに病理組織学的所見の著しい相違点は創表面における繊維苔ないしは壊死様物質の有無、新生血管の多寡、白血球浸潤の多少に帰結せられるが、これら両者の間にはかかる形態病理学上の差異だけではなく、病理学的生理学的方面においても種々なる相違点の認められることは既に諸家の認める所である。即ち Herlaut は物質の透過性は細胞の分裂時期において最も高度なるを認め、細胞の生物学的機能の發育過程もまた物質透過に対して一定の影響を及ぼすとした。また Schade は諸種の物理化学的方法を以て炎症に関する広汎なる研究を行ない、炎症組織の特徴として H-Hyperionie, Hypertonie, Hyperpoikilie, Hyperthermie 等を列挙し、C. Haebler 及び Schneider u. Widmann は急性炎症時には局所組織の新陳代謝は亢進し、特に細胞内の K⁺ 増加を来たすことを実験的に報告し、v. Gaza u. Schuck はこの K⁺ は各種の他のイオン中、特に血管神経系に作用して細胞の透過性を最も昂めるものなりと述べた。同様に Gessler, Borger かも炎症組織の酸素消費量から該部の機能亢進を観察した。

一方、炎症竈血管壁の透過性亢進現象については古くより認められ、Samuel, Cohnheim 以来種々なる説明があり衆知の事実であるが、更にまた炎症の際には液体因子がその強弱に影響を及ぼすものであり、Gonzenbach u. Hoffmann は炎症竈における炎症深部より創表面に向う遠心性淋巴流の意義を重視し、その演ずる根本的な物理的作用により創面よりの細菌の侵入が防がれると共に、また一面創面の化学的殺菌法の深部にまで到達し難き所以なりとし、Lasser もすべての淋巴流は著しく増強すると述べた。

一方、Demarquay は大量の繊維苔を伴う創面は異常に大なる表面作用を有すると共に大なる吸着性を有し、物質の吸収を阻止ないし減弱せしめると述べ、v. Gaza も同様にフィブリンの吸着力極めて大なることを説いた。更に Menkin は炎症部位に注入した色素が局所に固定せられ、正常に比し所属淋巴腺に出現遅延せるを観察し、この因を炎症竈局所における繊維素析出により淋巴管及び細胞間隙などの閉塞せられ

る結果なりとなし、徳永は炎症組織の吸着能増大について、殊にその病竈局所血管を中心として該組織の性状につき実験を行ない、炎症竈内に注入せられた色素或いは異種蛋白の血行への吸収が正常組織内に注入せられた場合に比し、その吸収量及び吸収速度共に極めて抑制せられたる結果を得、その理由を炎症組織の吸着能亢進に帰した。

しかして余の実験結果より Gf 及び Pe の化膿創よりの吸収が良好肉芽創よりの吸収に比較し劣弱なる結果を得たが、これを血管のみにつき考察すれば、炎症竈における血管壁透過性の亢進することから却つて急性炎症時には吸収は亢進すべき筈である。以上考うる時、生体内においては複雑なる現象を呈することは論を俟たず、両者間の吸収能の優劣に関する原因は判然とはいえないが、化膿創においては組織学的には新生血管の極少が、機能的には遠心性淋巴流並びに創面の繊維苔形成に基づく吸着能増進並びに Menkin のいえるが如き淋巴管及び細胞間隙の早期纖維素性充塞と相俟つて創面に装用せられた Gf 或いは Pe の組織内滲透拡散の抑制を来たし、更には血行への吸収不全を招来せるものといえる。しかして更に防衛現象としてこれを考察すれば周知の如く炎症組織内には種々の貪食細胞遊出して種々の微生物を貪食し全身伝搬を防禦するが、これと相俟つて組織崩壊産物、微生物の産出物が異常に産出せられるか、これらのものが急激に全身に吸収される時は個体に対して危険を醸すため、生体はこれら有毒物の中毒を防がために炎症組織はその吸収を妨げんとする機能が亢進するものと解釈し得た。

結 論

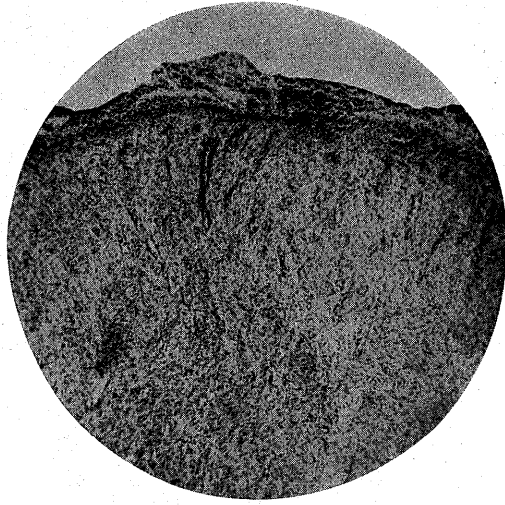
Gf 200 mg 及び Pe 10,000 単位を用い実験的家兎背部良好肉芽創及び化膿創よりの吸収の優劣を比較検討し次の結果を得た。

(1) 良好肉芽創よりの Gf 及び Pe の吸収は装用後30分にして既に出現し、2~3時間後最大吸収量を示し、以後次第に遞減するが、12時間後なお血中に痕跡を認め得る。尿中排泄量も血中濃度にほぼ平行し、Gf では6時間内、12時間内それぞれ投与量の 1.58% 及び 2.48% であり、Pe においては8時間内 1.22% である。

(2) 化膿創においては Gf 及び Pe 共に血中出現遅延し、吸収は緩慢且つ僅微にして良好肉芽創に比し劣弱し、且つ尿中排泄量も Gf においては6時間内、12時間内それぞれ投与量の 0.94% 及び 1.50%、Pe の場合には8時間内 0.23% に過ぎない。

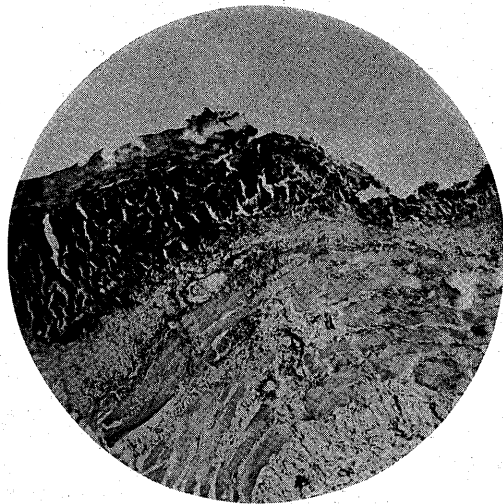
附 図 (1)

家兔背部良好肉芽創



附 図 (2)

家兔背部化膿創



第2編 諸種操作の肉芽創よりのゲンノフランシン及びペニシリンの吸収に及ぼす影響

創傷治療に際し局所創面に応用した薬剤を何らかの方法により、より有効に使用せんとする研究は従来殊にその投与方法については屢々問題とされたが、諸種の色素或いは薬物が創面より吸収せられるに際して該薬物そのものに加えられた或いは肉芽創自体に加えられた化学的ないし理学的操作が肉芽創の吸収能に対して如何なる関係があるかについては、古來報告は極めて少ない、即ち **Boinet** は潰瘍面に沃度丁幾を塗布した場合、創面は高度な変化を来たしヨードは吸収せられずと述べ、**Demarquay** は **Septische Stoffe** や **Miasma** の肉芽創よりの吸収防止のため創面にグリセリンを使用し、更にこれを臨床的に丹毒の予防に応用した。**J. Gorny** は肉芽創からのストリキニーネ及び **Septiche Stoffe** の吸収が創面を5%石炭酸により前処置した場合促進せられるのに反し、塩化亜鉛を用いて腐蝕するか、或いは焼灼する場合には吸収は著しく抑制ないし阻止せられることを報告し、**Hack** は肉芽創からの黄血塩の吸収が創面を予め **Listercher Verband** を施行することにより時間的、量的に促進せられるとなし、更に石炭酸前処置による肉芽創の吸収能の増大の因を **Granulationselemente** が刺戟せられ創液量が増大する結果ならんと述べた。本邦においてもヤマモト、柳沢は創面からのスルファミンの吸収が尿素を併用することにより著しく増強することを実験的に証明した。

余は第I編において **Gf** 及び **Pe** を用い実験的家兎良好肉芽創よりの吸収が化膿創よりの吸収に比し優越することを確認し得たが、更に肉芽創の生理学的機能或いは理学的組成に影響を与えられ考えられる諸種薬物を用いて肉芽創面に変化を生ぜしめた場合には局所創面からの **Gf** 或いは **Pe** の吸収能に如何なる差異を生ずるか、また如何にして、これら薬剤をより直接且つ大量に深く創内部に滲透せしめ、ひいては流血中への移行を増大し得るかにつき比較検討し、更には日常応用する局所薬物療法の是否を窺わんとした。これら諸種因子の本態を研究することは創傷治療及び感染予防について大切なことであり、吸収を促進せしめる因子は治療薬物の効果を助長せしめるに応用し得、抑制因子は有毒物質ないし細菌感染による副作用を防止するに応用し得る。

実験方法

体重 2kg 内外の健康家兎背部体毛を剪除後、直径 5cm 大の円型皮膚切除を行ない、作製した創は創液の貯溜並びに痂皮形成を防ぐため隔日毎に無菌的に注意深く繃帯交換を行ない10日後、良好な肉芽創を形成したものを実験に供した。この肉芽創面からの **Gf** 及び **Pe** の吸収を検するに当り、以下述べる如き種々なる条件下に予めその性状を改変せしめて後、軟膏基剤改変を企図した実験以外は、すべて肉芽創面上に 20% **Gf** ラノリン軟膏 1g (**Gf** 量 = 200mg) 或いは 10,000 単位 **Pe** ラノリン軟膏 1g (**Pe** 量 = 10,000 単位) をパラフィン紙に貼布装用し、家兎耳静脈より30分ないし12時間に亘り約 2cc 宛採血し血清を分離後、**Gf** 或いは **Pe** の吸収後血中濃度を測定し、これを何らの前処置を行なわない標準吸収と比較した。

Gf 及び **Pe** の血中濃度測定には第I編に記載したと同様に生物学的検定法たる重層法を利用し、また尿中 **Gf** 定量には加アルカリ法による比色法を用いた。なお **Gf** 及び **Pe** 共に標準吸収と比較するため装用面積はいずれも 3cm² とした。

実験成績

1. 肉芽創面腐蝕の吸収に及ぼす影響

肉芽創からの吸収が単なる滲透或いは拡散という物理的透過作用によると仮定しても、その最外層は常に肉芽創からの薬剤の吸収に対してその関門をなすものである。今最外層の生活機能を或る条件を加えることにより低下せしめるか、或いは更に死滅せしめその機能を奪却する如き状態となした場合には肉芽創の吸収能に対し如何なる影響を及ぼすかにつき検するため、5%沃度丁幾 2cc を用い、10分間肉芽創面に使用後、20% **Gf** ラノリン軟膏を創面に装用した。その成績は第1表の如く、肉芽創面の沃度丁幾腐蝕の影響として著しい点は標準吸収に比較して **Gf** の血中出現は甚だしく遅延し、且つ全経過に亘り殆んど血中に検出し得ず、装用5ないし6時間目に亘り全く一過性にその痕跡を認め得たに過ぎない。

沃度丁幾の創面応用について、**kowaresky** は殺菌及び組織の緊縮を来たすと同時に他方局所の充血及び

Hämostaxis を起す作用ありとし、Koler, Fehling はこれを創面に用いる時は組織を侵害し蛋白質を凝固せしめ、細菌に対する抵抗力を減弱せしめると述べ、Gorny は創面からのアルカロイドの吸収が創面を灼熱せる鉄により焼灼するか、或いは塩化亜鉛を用いて洗滌する場合、殊に前者において吸収は阻止せられることを報告した。

余の場合においても全くこれに類似した結果を得た。即ち前述せる如く肉芽創の最外層は吸収現象に対して門戸を司るものであり、沃度丁幾利用によりこれを高度に腐蝕すると創外表面は痂皮ないし物理的膿様物に変じ、創面に存在する分泌液及び繊維苔も凝固沈着し、Gf の組織内滲透に阻制的に作用したため Gf の血中出現を高度に抑制したものと認め得る。

2. 肉芽創よりの吸収に及ぼす末梢血管の影響

前編において繊維苔少なく血管發育良好な家兎良好肉芽創上に装用した Gf 及び Pe が吸収せられて微量乍ら流血中に出現し、更には尿中に排泄せられることを確認し得たが、今肉芽創血管の各種の影響による拡散或いは収縮は直ちに局所における血流及び血液量に影響し、ひいてはこれらの条件の如何は、また肉芽創よりの薬剤の吸収に影響を及ぼすべきことは容易に想像せられる。余はこの間の事情を一層明確ならしめるため一方にはアドレナリンを用いて肉芽創毛細血管を収縮せしめ、他方にはアセチルコリンを用いて末梢血管の拡散を図り、また併せて創面に局所麻痺剤を応用し、これら血管に及ぼす種々なる影響が Gf 或いは Pe の肉芽創からの吸収に対し如何なる影響を及ぼすかにつき検討した。

1) アドレナリンを用いた場合

アドレナリンは交感神経末梢に作用しこれを興奮せしめ、末梢血管を収縮せしめる作用を有する。藤森は血管に対するアドレナリンの収縮作用は一過性であり、収縮頂点に達するには動脈において6~18分を要し、その状態は3~9分継続し2~3時間後に常態に復るといい、Lange はアドレナリンは交感神経系統に強く作用し、小動脈及び毛細管に対してはその濃

度小なる時は収縮狭小または閉鎖を、濃度大なる時は拡張すると述べた。余は肉芽創よりの吸収に及ぼすアドレナリンの影響を試みるため、1,000倍アドレナリン2ccを浸せる小ガーゼ片を肉芽創面上に10分間貼用後 Gf 或いは Pe を装用した。なおこのアドレナリン前処置により肉芽創面は明らかに暗赤色に変色するのを認めた。

その際の血中濃度は Gf の場合には第2表の如く、吸収は殊に初期において著しく抑制せられ、2時間後なお血中に出現せず、3時間、4時間及び6時間目に痕跡を認め得たに過ぎない。

また Gf の吸収後尿中排泄量は装用後1時間目においてはなお測定不能であり、2時間目以降漸次増加したが、その最高排泄量を示したのは5時間目であり、以後緩慢なる減少傾向を示した。その6時間内及び9時間内 Gf 排泄総量は 1.72 mg 及び 2.56 mg であり、それぞれ創面装用 Gf 量の 0.86% 及び 1.28% を得た。(第3表)

Pe の場合には、装用後2時間を経過するもなお全く血中に Pe を検出し得ず、3時間目に至り急激に血中濃度が上昇し最高濃度 0.009 u/cc を示したが5時間目以降急速に減少した。(第4表)

即ち Gf, Pe 共に血中への出現遅延を認め、且つその濃度も低く、Gf においては尿中排泄量も標準吸収に比較して少量であり、その最高排泄量出現時間も遅延し、経過も比較的緩やかな曲線状を示したのは興味ある所見であり、これはアドレナリン作用により一旦収縮した血管が後反射的に拡張した結果である。

以上アドレナリン前処置により Gf 及び Pe の吸収障碍は局所の血管牽縮によるものであり、甚だしく収縮した局所血管殊に毛細血管が肉芽創内に滲透した Gf 及び Pe の収容困難または不能を来たすと共に肉芽組織自体にも高度の変化を来たし吸収抑制的に作用した結果である。

2. アセチルコリンを用いた場合

アセチルコリンは極めて稀薄溶液にても副交感神経末端を劇的に興奮せしめ血管系を刺戟して、これに

第 1 表 Gf の吸収に及ぼす肉芽創面腐蝕の影響
血 中 濃 度 (痕=痕跡)

実験例	家兎番号	体 重 g	時 間							
			1	2	3	4	5	6	8	12
1	131	1900	0	0	0	0	痕	0	0	0
2	134	2000	0	0	0	0	痕	痕	0	0
平均			0	0	0	0	痕	痕	0	0

第 2 表 「アドレリン」前処置せる場合の Gf の吸収
血 中 濃 度 mcg/cc

実験例	家兎番号	体 重 g	時 間							
			1	2	3	4	5	6	8	12
1	113 ♂	2020	0	0	0	痕		痕	0	0
2	115 ♂	1800	0	痕	痕	痕	0	0	痕	痕
3	111 ♂	1700	0	0	痕	痕		痕	0	
平均			0	0	痕	痕	0	痕	0	

第 3 表 「アドレナリン」前処置せる場合の Gf 吸収後尿中排泄量

実験例	家兎番号	体 重 g	時 間							9
			1	2	3	4	5	6		
1	113	2020	0	280.0	327.0	234.4	364.2	364.0	751.4	
2	115	1800	0	137.3	398.0	212.8	300.1	200.0	463.6	
3	111	1700	0	343.2	309.4	531.6	372.0	404.4	1302.4	
平均			0	253.5	344.7	326.3	354.4	323.0	839.1 (279.7)	

総排泄量(6時間内)…1.72 mg (0.86%)
平均(9時間内)…2.56 mg (1.28%)

第 4 表 アドレナリン前処置せる場合の Pe の吸収
血 中 濃 度 u/cc

実験例	家兎番号	体 重 g	時 間							
			1	2	3	4	5	6	8	12
1	242 ♀	2050	0	0	0	0.014	0	痕	0	
2	243 ♀	1950	0	0	0.016	0	0	痕	痕	
3	245 ♀	2000	0	0	0.01	痕	痕	痕	痕	痕
平均			0	0	0.009	0.007	0	痕	痕	

拡張的に作用し、局所新陳代謝を旺盛ならしめる一種のホルモン様作用を有し、アドレナリンが交感神経に対するホルモン(刺戟素)として生理的刺戟を与える如く、副交感神経に対し生理的刺戟を与えるものなりとせられ薬物学上興味あるものである。

榊原は血管壁透過性亢進因子について実験し、アセチルコリンが極めてこの作用大なることを実証し、これを臨床的に急所局所炎症の治療に応用した。

余は肉芽創よりの吸収に及ぼすアセチルコリンの影響を検するため、25mg のオピソートを10分間肉芽創面に作用せしめて後 Gf 或いは Pe の吸収を検討した。アセチルコリン前処置により肉眼的に創面に著変を認め得なかつたが、家兎は全実験例において15分～1時間30分に亘り著しい流涙、流涎を来たした。そ

の実験成績はそれぞれ第5表、第6表の如く、Gf 及び Pe 共に初期にはやや旺盛なる吸収経過を示したが Gf の場合には装用2時間後に血中濃度は最高値 2.3 mcg/cc を示し、以後比較的急速に減少した。

Pe の場合には装用3時間後血中濃度は最高値 0.02 u/cc を示し、以後緩慢に減少経過を辿り、12時間後においては血中に微量を検出し得たに過ぎず、吸収は標準吸収に比し大差を認め得なかつた。

3) ヌベルカインを用いた場合

ヌベルカインは局所使用により知覚神経末端に作用し知覚麻痺を来たす他、また局所血管を収縮せしめるが、この作用はヌベルカインが一般に交感神経末端を刺戟する結果によるものといわれる。余は予めヌベルカイン粉末を 5mg 創面に撒布し、10分後 Gf 及び Pe

の肉芽創よりの吸収を検した。肉芽創はこの前処置により肉眼的に貧血性を呈し腫脹やや減退することを認めた。その際の Gf の吸収は第 7 表の如く、装用後 Gf 血中濃度は 2 時間目に 1.12 mcg/cc を示したが、吸収経過は緩慢且つ山も低く 5 時間目以降は痕跡を認め得たに過ぎない。

また Pe の吸収も同様阻止せられたが、その程度は Gf の場合よりも遙かに高度で装用当初より 12 時間目に至るまで血中に全く Pe を検出し得なかつた。これはヌペルカインによる肉芽創面前処置が肉芽創血管を持続的に収縮したことによると認められる。

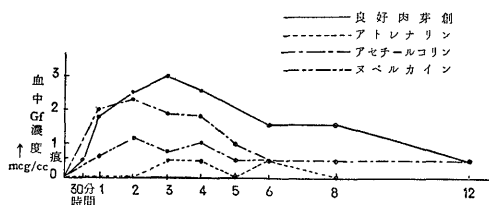
実験成績概括及び考按

家兎背部良好肉芽創をアドレナリン、アセチルコリン及びヌペルカインを用いて前処置後の Gf 及び Pe の吸収を標準吸収と比較すると、血中濃度につい

ては Gf 及び Pe それぞれ第 1 図、第 2 図の如く、Gf の吸収後尿中排排経過並びに排泄量については第 3 図の如くである。

即ちアドレナリン、ヌペルカインによる前処置は Gf 及び Pe の吸収を阻止的に、アセチルコリンは

第 1 図
肉芽創よりの Gf の吸収後血中濃度
に及ぼす末梢血管の影響



第 5 表 アセチルコリン前処置せる場合の Gf の吸収
血中濃度 mcg/cc

実験例	家兎番号	体重 g	時 間 1	2	3	4	5	6	8	12
1	110	2050	1.2	2.0	1.8	3.0	1.0	痕	0.625	0
2	103	2000	2.5	2.5	2.0	0.7	1.0	痕		
3	105	2000	2.4	2.5	1.9	痕	痕	痕	痕	痕
平均			2.0	2.3	1.9	1.85	1.0	痕	痕	痕

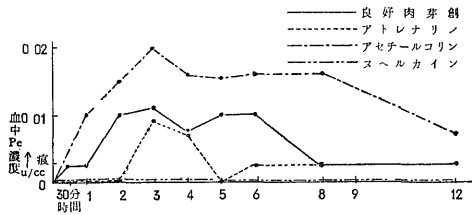
第 6 表 アセチルコリン前処置せる場合の Pe の吸収
血中濃度 u/cc

実験例	家兎番号	体重 g	時 間 1	2	3	4	5	6	8	12
1	202	1850	0.014	0.015	0.015	0.015	0.016	0.015	痕	0.01
2	203	1950	0	0.014	0.025	0.018		0.016	0.015	0
3	213	2000	0.018	0.015	0.02	0.015	0.015	0.017	0.017	0.015
平均			0.01	0.015	0.02	0.016	0.0155	0.016	0.016	0.007

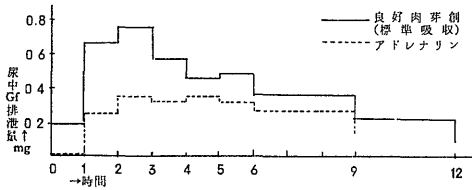
第 7 表 ヌペルカイン前処置せる場合の Gf の吸収
血中濃度 mcg/cc

実験例	家兎番号	体重 g	時 間 1	2	3	4	5	6	8	12
1	106	2120	0	2.0	1.5	痕	痕	痕	痕	
2	109	1820	痕	0	0	1.0	1.0	0	痕	
3	112	2100	1.2	1.35	痕	1.0	痕	痕	痕	痕
平均			0.6	1.12	0.75	1.0	痕	痕	痕	

第 2 図
肉芽創よりの Pe の吸収後血中濃度
に及ぼす末梢血管の影響



第 3 図
肉芽創よりの Gf の吸収後尿中排泄相に及ぼす
創面アドレナリン前処置の影響



殊に初期において促進せられる結果を得た。

既に Ebbeck らは電氣的刺戟による筋肉の興奮は物質の透過を促進することを認め、また細胞の興奮状態も同様透過性増進せしめるとし、Lange は物質の透過性は自律神経の作用により或いは減弱し、或いは亢進するのを認め、yamamoto は交感神経系統と物質透過性との関係を指摘した。かように一般に物質の透過並びに吸収機転に対して諸種の因子が関与することが考えられる。今肉芽創末梢血管が収縮する状態が出現すれば、肉芽創局所血液の減少することは勿論であり、ひいては薬剤と血液との接触面を縮小することとなり血中への移行には甚だ不適当な状態となる。反之、末梢血管の拡張状態に在ることは創面に応用した薬剤が、たとえ単なる滲透作用のみによつて組織内に浸潤し、更に流血中へ吸収せられるものなりと仮定した場合においても薬剤と血液との接触面を増大することであり、従つて薬剤の血中への移行に好個なる条件を現出するものである。これらの理由からも肉芽創の血管拡張時と収縮時との吸収に及ぼす影響はほぼ想像せられるが、アドレナリンを用いて末梢血管の収縮を試みた実験においても明らかに時間的、量的に Gf 及び Pe の吸収の抑制されることを認めた。これはアドレナリンが組織内に滲透した薬物の主な吸収経路と考えられる血管を極度に収縮し、循環血液量をも著しく減少せしめた結果と解すべきである。しかしながら、これに反して血管拡張時には果して標準吸収に比し吸収は亢進せられるものなりや否やは甚だ興味ある所であ

ある。肉芽創末梢血管も直接肉接肉芽創面に曝露せるものではなく必ず創内部において作用を営めるものなる故に、たとえ血管腔拡大して局所血流旺盛となり、滲透した薬剤の吸収に好適なる条件を呈する場合においてもなお創表面がこれに至適状態とならない場合には吸収の促進は見られない理である。アセチルコリンを用いた末梢血管拡大時において、Pe の場合には時間的、量的に吸収の促進、持続的な吸収経過を認めしたが、Gf の場合には初期吸収は促進せられたがその後の各時間の吸収は意外に亢進を認め得なかつた。

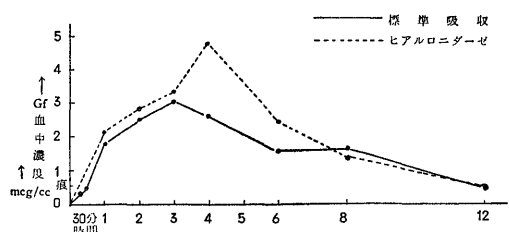
3. 肉芽創よりの吸収に及ぼす組織透過性増大因子の影響

近年組織の透過性が或る種の疾患殊に炎症の存在する場合重要視せられるに至り、種々研究せられた結果、組織透過性の大小を決定する要素は種々あるが、殊に結合組織の基質が重要な因子であることが認められた。肉芽創殊にこれを構成する結合組織を何らかの方法により、その透過性を亢進せしめた場合、肉芽創からの Gf 及び Pe の吸収をより旺盛に促進し得ないかと考え、組織透過性亢進因子たるヒアルロニダーゼを肉芽創面に応用した。ヒアルロニダーゼは一種のムチン分解酵素であり、Meyer et al が結合組織の基質に関する化学的研究課程において発見せるものであり、その拡散因子と称せられる所以は、これが結合組織の基質をなせるヒアルロン酸を加水分解することによりその粘稠度を低減せしめる結果、生体内における各種物質の滲透拡散を容易とする所にある。

実験成績概括

ヒアルロニダーゼ製剤としてスプレーゼ (持田) 2500 v. u. M を肉芽創面に撒布直後 Gf 或いは Pe を創面に装用した。肉芽創面上のスプレーゼは創液に容易に溶解し創面は湿潤となつたが、肉眼的には著変を認め得なかつた。その実験結果は Gf の場合には第 8 表、Pe の場合には第 9 表の如く、その成績を標準吸収に比較すると、Gf, Pe それぞれ第 4 及び第 5 図の如くである。

第 4 図
ヒアルロニダーゼを併用せる場合の Gf の吸収

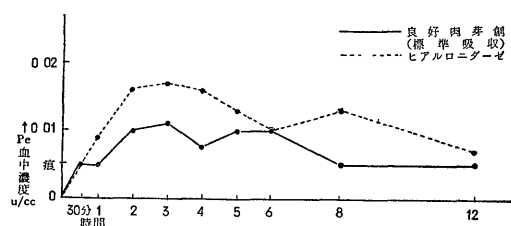


第 8 表 ヒアルロニダーゼを併用せる場合の Gf の吸収
血中濃度 mcg/cc

実験例	家兎番号	体 重 g	時 間						
			1	2	3	4	6	8	12
1	121	1900	1.45	2.4		5.5		0.625	痕
2	101	1930	2.8	3.2	3.3	3.9	2.45	2.0	痕
平均			2.12	2.8	3.3	4.7	2.45	1.33	痕

第 9 表 ヒアルロニターゼを併用せる場合の Pe の吸収
血中濃度 u/cc

実験例	家兎番号	体 重 g	時 間							
			1	2	3	4	5	6	8	12
1	222	2150	0	0.0125	0.019	0.016	0.014	0.018	0.0125	0
2	203	1950	0.017	0.019	0.015	0.016	0.014	0.0125	0.015	0.014
3	221	2000	0.01	0.015	0.02	0.016	0.01	痕	0.01	痕
平均			0.019	0.016	0.017	0.016	0.013	0.01	0.013	0.007

第 5 図
ヒアルロニダーゼを併用せる 場合の Pe の吸収

即ち Gf の吸収は初期より旺盛で、標準吸収に比して促進せしめられ装用 4 時間目、血中濃度は 4.7 mcg/cc に達し、6 時間目に至るも、なお持続的な吸収経過を示した。Pe の場合には吸収促進は一層顕著であり、装用後 3 時間目に最高濃度 0.017 μ /cc を示し、以後 12 時間目まで旺盛な吸収を示した。今この成績を按ずるに、Graiss & Glick は炎症治療薬品のヒアルロニダーゼに対する作用の研究を行ない、ヒアルロニダーゼは Pe より何らの影響を受けずと述べたが、余の実験において、スプレーゼを創面に応用することによりスプレーゼ自体も肉芽創内に滲透し、粘稠なる物質より構成せられる結合組織基質に達しその粘稠度を減退せしめた結果、Gf 及び Pe の組織内への滲透拡散も早期より亢進せられ容易に吸収せられるに至り流血中への移行量増大を来させるものと認められる。なおその際比較的長期に亘り（殊に Pe の場合）

血中出現を認めたのは Hobby のいう如くヒアルロン酸に対するヒアルロニダーゼの酵素作用の消失後も組織内における拡散作用が持続せられることを示す。神原、河野はペニシリン及びストレプトマイシンの血行より炎症竈への移行に及ぼすヒアルロニダーゼの影響につき著明な移行促進を認めると述べ、また Som 等は炎症を伴う鼻粘膜にペニシリンを応用した場合、細菌感染のある患者においてもは血中への吸収悪きもヒアルロニダーゼの併用は、この際にもペニシリンの血中への移行を 2~3 倍増進せしめることを報告し、通常の方法によつては抗生物質の病竈内への移行不十分な場合においても充分目的を達し得ると述べ、また樋口は皮膚面からのストリキニーネの吸収がヒアルロニダーゼの併用により著しく促進せられると報告した。

余もまた以上の成績より肉芽創からの Gf 及び Pe の吸収がヒアルロニダーゼ併用により増強せられる結果を得、この因をヒアルロニダーゼ応用による組織透過性亢進の結果と判定せざるを得ない。

4. 肉芽創面刺戟の吸収に及ぼす影響

既往の種々なる実験において良好肉芽創からの Gf 或いは Pe の吸収が創面に諸種薬物を用いてその性状を改変せしめることにより差異を生ずることを確認した。しかして創傷の二次的治癒 *Restitutio per sekundam intentionem*、換言すると創傷の肉芽創としての治癒機転はその創縁における上皮形成の経過及び状態に依存するものであり、このことは何らの人為的

或いは自然的障りのない場合には、その病竈における血行状態、即ちその局所においては毛細血管の状態に依存するものなりという基礎的事実と血管發育旺盛な良好肉芽創が吸収能大なりとする上述の実験結果とに立脚し、且つまた創傷治療剤のいずれもが創傷治療法の原則に従い化膿防止、良好肉芽の増生、上皮化の促進を企図することから更に実験的家兎背部肉芽創につき、これを更に古來容認せられた諸種創傷刺戟剤を用いて創面を刺戟した場合、吸収能に如何なる変化を來たすかにつき追究した。

実験方法

実験に使用した創傷刺戟剤はシャルラッハロート、ペルーバルサム及びクロラミンTの3者であり、シャルラッハロートは5%単軟膏としてペルーバルサムはその儘、クロラミンTは2%溶液として、作製後6日目までは既往の実験と同様に処置した家兎背部肉芽創を7日目より3日間、それぞれ上記3創傷刺戟剤の創面に応用して後、各々10日目に、20% Gf ラノリン軟膏 1g 或いは 10,000 単位含有 Pe ラノリン軟膏を既往の実験と同様肉芽創面に装用して後、1時間ないし12時間に亘り、時間的に 2cc 宛耳静脈より採血し、Gf 或いは Pe の血中濃度を測定した。

1) ペルーバルサムの場合

ペルーバルサムの創傷治療剤としての効果に関しては Suter, Perthes, Ritter 等多数の報告があるが、就中 Suter は殺菌力は大ではないが創内細菌を機械的に包裹し、その繁殖を妨げ、しかも何ら組織を害す

ることなく白血球の喰菌作用を促進すると共に *Chemotaktische Eigenschaft* を有すると述べ、また Gaza, Strauch は本剤使用により創は清潔となる一方肉芽増生に刺戟的に作用すると述べた。

余の本剤による肉芽創面刺戟後の Gf の吸収成績は第10表の如く、Gf の吸収は装用当初より旺盛であり、4時間後最高濃度 2.85 mcg/cc に達し以後緩徐に減少したが、12時間後においても比較的高濃度に出現し吸収経過は持続的であつた。

2) シャールラッハロートの場合

シャルラッハロートは Fischer により、上皮増生作用大なることを実験的に証明せられたものであり、彼はこの作用本態を本剤による肉芽創の慢性刺戟の結果なりと述べ、Schmieden もこの説に賛成した。

本剤5%含有単軟膏による肉芽創面刺戟後の Gf の吸収は第11表の如く、Gf の吸収は装用後極めて早期より促進せられ1時間目既に 2.9 mcg/cc に達し、引続き吸収は増大の一途を辿り、3時間目に最高値 5.95 mcg/cc を示し、5時間目以降徐々に減少したが、なお8時間後に至るまで著しい吸収増進を示した。

3) クロラミンTを用いた場合

クロラミンTは Dakin が試験し有力な殺菌性に比し組織を侵害すること極めて少ないことを報告した。茂木は Herbert らの意見に反し、本剤が明らかに壊死組織及び膿球を溶解することを証明し、西田は本剤

第 10 表 ペルーバルサムにより刺戟せる場合の Gf の吸収
血 中 濃 度 mcg/cc

実験例	家兎番号	体 重 g	時 間							
			1	2	3	4	5	6	8	12
1	132	1950	1.5	1.8	1.35	2.7	2.1	1.7	1.9	1.6
2	134	2050	2.5	4.0	4.0	3.0	2.2	2.4	2.0	1.5
平均			2.0	2.9	2.68	2.85	2.15	2.05	1.95	1.55

第 11 表 シャールラッハロートにより刺戟せる場合の Gf の吸収
血 中 濃 度 mcg/cc

実験例	家兎番号	体 重 g	時 間						
			1	2	3	4	5	6	8
1	104	2000	3.1	4.1	5.1	5.9	7.6	6.4	
2	121	1900	2.7	6.1	6.8	4.2	3.0	2.3	2.3
平均			2.9	5.1	5.95	5.0	5.3	4.35	2.3

の創面応用時創面に著しい白血球浸潤を認むと述べ、**Live & Magnus** は本剤が体液との接触時発生機の酸素を出し、これが効力の主体なりとなした。高橋は主として血管に対する影響を検索し、本剤による適度の刺戟は有効なる血管拡張を招来するという。

余は肉芽創を本剤の2%溶液により湿布後肉芽創面を観察したが、創面の分泌液は極めて少なく肉芽は鮮紅色を呈し、極めて良好な肉芽創の形成を認めた。この良好肉芽創面に **Pe** を装用し **Pe** の血中濃度を検すると第12表の如く、吸収は良好で2時間目に最高濃度 $0.027 \mu/cc$ に達し、以後6時間目まで旺盛な吸収経過を示したが、8時間目以降にあつては痕跡を認め得るに過ぎない。

実験成績概括

第3, 4, 5節において種々なる創傷刺戟剤により肉芽創面を刺戟した場合の肉芽創からの **Gf** 或いは **Pe** の吸収変化を検したが、今これを標準吸収と比較図示すると第6及び第7図の如くである。

即ち、**Gf** の吸収は肉芽創面をペルバルールパルサムを用いて刺戟した場合には標準吸収に比して軽度の吸収増進を認め得たに過ぎないが、シャルラツハロートによる刺戟時においては当初より顕著な吸収増進を認め、且つ最高血中 **Gf** 濃度も標準吸収のそれに比し約2倍の高濃度であり、吸収経過も旺盛且つ持続的であつた。

あつた。

同様にクロラミンTにより刺戟した場合においても創面よりの **Pe** の吸収は時間的にも量的にも著しく促進する。

J. Gorny は肉芽創からのストリキニーネの吸収が創面を5%石炭酸により刺戟せる場合促進せられると述べ、**Hack** も犬の実験的肉芽創面につき、大量のアポモルフィンを投与するも吸収されないが、実験前数日間創面に湿布ガーゼ施行、或いは石炭酸による洗滌、更には **Listerscher Verband** による被覆の場合には例外なく被検物質の吸収促進を認めるといひ、この理由を石炭酸が **Granulationselemente** を刺戟し創液量の増大を来たした結果によると説明した。

余の実験においても多少の差はあるが、例外なく肉芽創面を創傷刺戟剤を用いて刺戟することにより、**Gf** 或いは **Pe** の吸収増進を認めたが、これは創面刺戟の結果、局所の充血、適当な白血球浸潤等吸収に好条件を附与した結果である。

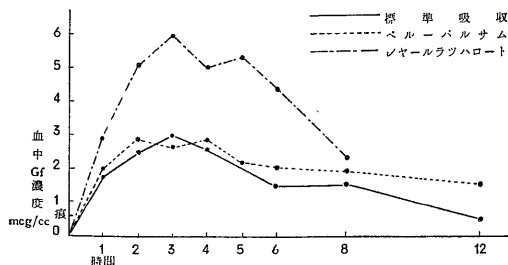
5. 肉芽創よりの吸収に及ぼす軟膏基剤改変の影響

余は以上の種々なる実験においてはすべて軟膏基剤としてラノリンを使用し、これを以て調製せる **Gf** 或いは **Pe** 軟膏を創面に装用せる際の肉芽創からの吸収につき実験したが、古来軟膏の滲透力は創傷療法における重要な一作用であり、従来その皮膚面への応用を

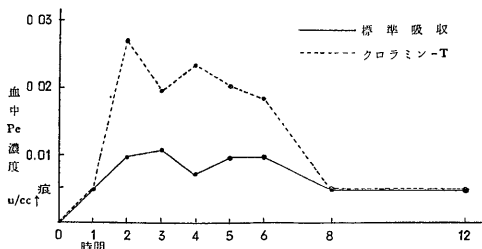
第12表 クロラミンTにより刺戟せる場合の **Pe** の吸収
血中濃度 μ/cc

実験例	家兎番号	体重 g	時間	1	2	3	4	5	6	8	12
1	202	1900	痕		0.038	0.038	0.046		0.029	痕	痕
2	203	1950	0		0.016	痕	痕	0.02	0.016	痕	
3	221	2000	痕		0.026	0.02	0.02	0.022	0.01	痕	痕
平均			痕		0.027	0.019	0.023	0.021	0.081	痕	痕

第6図 諸種創面刺戟時の **Gf** の吸収比較



第7図 創面刺戟時の **Pe** の吸収



見るも浸透力はせいぜい表皮下まで到達するに過ぎなかつたが、水溶性軟膏基剤の出現以来、抗生物質或いはホルモン等無変化の儘更に深部まで到達せしめんとする研究は殊にアメリカにおいて促進せられ、実際の応用を見るに至つた。

かかる見地から軟膏基剤として水溶性基剤たるカーボワックス 1500 を応用した場合、ラノリンを基剤とせる場合に比し、肉芽創面よりの Gf の浸透並びに吸収が如何に変化するかにつき検討した。

実験成績概括

カーボワックス 1500 を以て 20% Gf 軟膏を調製し、その 1g を 3cm 平方大のパラフィン紙に貼布しこれを予め作製した良好肉芽創面上に装用して後、時間的に採血し吸収後血中濃度を測定した。その実験成績は第13表の如く、比較的吸収は緩慢で装用後3時間目に最高血中濃度 3.0 mcg/cc を示し、以後漸次減少したが、12時間後においてもなお 1.4 mcg/cc を示した。今この吸収経過を標準吸収と比較すると第8図の如く、ラノリンを基剤とせる場合に比較して、吸収は初期においては大差はないが、3時間目最高血中濃度示現後12時間目に至るまで長期に亘り Gf のよく吸収せられる特徴を示した。

Sulzberger & Wolf は体表面における薬剤の浸透力増強を意図する場合、最も重要なのは軟膏の選択であり、この目的には水溶性基剤が最も合致すると

し、Clark はスルファミン剤の糜爛面からの吸収が皮膚面よりの吸収に比し著しく旺盛なことを指摘し、且つ水溶性基剤を用いると更に吸収は亢進すると報告した。一方、本邦においても小堀はサリチル酸の皮膚よりの吸収がカーボワックスの利用により軟膏利用時よりも増大するといひ、樋口は皮膚からのストリキニーネの吸収を諸種軟膏基剤につき検討し、水溶性基剤最も優越し薬剤の運搬能力に富むことを報告し、小野も湿潤面或いは潰瘍面等の水性組織面よりのサリチル酸の吸収がカーボワックスの場合、油性または乳剤形成の軟膏基剤使用時よりも促進せられるという。

本実験においても、軟膏基剤をラノリンよりカーボワックスに改変することにより同様な結果を得、肉芽創からの吸収促進のため、基剤の選択もまた重要な一因子なりといえる。

実験成績総括及び考察

本章において如上の種々なる実験成績を総括すると次の如くである。

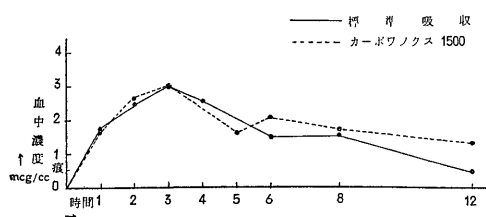
1. 5% 沃度丁幾を予め肉芽創面に作用せしめた場合には Cf 装用後長時間にして偶々血中に Gf の痕跡を認めただのみであり、吸収の発展を認めず系統的吸収経過を辿らない。これは沃度丁幾の腐蝕作用により肉芽組織細胞殊にその最外層が死滅するか或いは痂皮様物に変じ、一方また諸種蛋白が凝固沈着し膠様間隙の

第 13 表 Gf の吸収に及ぼす軟膏基剤改変の影響
血 中 濃 度 mcg/cc (カーボワックス 1500 の場合)

実験例	家兎番号	体 重 g	時 間						
			1	2	3	5	6	8	12
1	131	1950	1.1	2.2	3.5	2.6	2.2		1.0
2	132	2000	2.0	3.2	2.3		1.9		
3	134	2100	2.4	2.9	3.0	1.1		1.75	
4	104	2000	1.0	2.0	3.1	1.1			1.0
平均			1.62	2.6	3.0	1.6	2.05	1.75	1.4

第 8 図

Gf の吸収に及ぼす軟膏基剤改変の影響
カーボワックスの場合



縮小を来たした結果による。

2. アドレナリン前処置により肉芽創末梢血管を収縮せしめ、またアセチルコリン前処置により末梢血管拡大を意図し、更にヌペルカインを用いて創面に麻痺作用を及ぼし、これら種々なる条件下における肉芽創面よりの吸収状況を、これらの処置を行なわない場合の吸収即ち標準吸収と比較すると、血管収縮の場合には Gf 及び Pe 共に体内への移行極めて遅延且つ僅微であり、血中濃度は装用後それぞれ3時間のより6

時間目に亘り痕跡を認め得るのみであり、その吸収曲線は直線状を示した。また Gf の場合、その尿中排泄量も血中濃度にはほぼ平行して少量である。

反之血管拡張を意図せる場合にはこれを総括的に観察すると吸収は意外に増進しない結果を得、またヌペルカインを用いて肉芽創面を麻痺せしめた場合には吸収は遅延ないし阻止せられる結果を得た。

3. 組織透過性亢進因子スプレーゼを肉芽創面に散布し、結合組織細胞間層の透過性増進を意図した条件下においては Gf 及び Pe 共に階段的に急激な吸収経過を辿り且つ持続的であつた。

4. 肉芽創面を予め創傷刺激剤たるペルーバルサム及びシャーラッハロートにより刺戟した場合の Gf の吸収、並びにクロラミン T 刺戟を行なつた場合の Pe の吸収は程度の差はあるがいずれも亢進せられた。

5. Gf の肉芽創面への装用法を改善した場合、即ちラノリンを水溶性軟膏基剤たるカーボワックス1500に替えて Gf 軟膏を調製し肉芽創面に装用した場合の Gf の吸収は最高血中濃度及びその時間的關係は前者に比し大差ないが、その吸収経過は持続的であり、軟膏基剤の選択も薬剤の局所投与上重要な一因子であり興味あることである。

結 論

実験的家兎肉芽創の性状を種々なる要約下に改変せしめた場合の肉芽創の吸収能をゲンノフラシン及びペニシリンを用い、主として吸収後血中濃度により比較検討を行ない次の結論に達した。

1. 沃度丁幾による肉芽創面の生活力喪失時には吸収は制止せられる。
2. 肉芽創末梢血管をアドレナリンを用い収縮せしめると吸収は抑止せられ、アセチルコリンにより拡張を意図するも促進を認めず、ヌペルカイン併用は抑止せられる。
3. 組織透過性亢進剤たるスプレーゼの併用により吸収は促進せられる。
4. ペルーバルサム、シャーラッハロート及びクロラミン T による創面刺戟は肉芽創の吸収能に対し促進的に作用する。
5. 肉芽創よりの薬剤の吸収能は投与方法によつても相違しラノリンに比しカーボワックス利用時は吸収持続的である。

文 献

- 1) 星野 : 日本外科学会雑誌, 40, 107 (1939).
- 2) 鳥居・川上 : ペニシリン, 1, 281 (1947).
- 3) 山地・功力 : 東京医事新誌, 67, 33 (1950).
- 4) 増山 : 科学, 17, 158 (1947).
- 5) ヤマモト : 医学と生物学, 10, 78 (1947).
- 6) 樋口 : 日本医師会雑誌, 28, 10 (1952).
- 7) 榊原 : ヒアルロニダーゼと臨床, (医学叢書).
- 8) 大庭 : 慶応医学, 3, 994 (1923).
- 9) 柳沢 : 日本外科学会雑誌, 52, 75 (1951).
- 10) 小堀 : 臨床皮膚泌尿器科, 5, 518 (1951).
- 11) 徳永 : 長崎医学会雑誌, 9, 674 (1931).
- 12) 小野 : 総合医学, 13, 24 (1951).
- 13) 緒方 : 日本内科学会雑誌, 30, 661 (1942).
- 14) 高橋 : 日本外科学会雑誌, 36, 1624 (1935).
- 15) 三浦・湯本・五十嵐 : 十全医学会雑誌, 52, 204 (1950).
- 16) Saito : Zbl. f. chir. 14, 818 (1937).
- 17) Key & Frankel : Ann. of Surg. 113, 284 (1940).
- 18) Hawking : Lancet 1, 786 (1941).
- 19) Goodwin & Findlay : Lancet 240, 691 (1941).
- 20) v. Gaza : Bruns' Beitr. z. klin. chir. 110, 347 (1918).
- 21) Afanasieff : Ziegler's Beitr. 22, 11 (1897).
- 22) Schück : Klin. Wochenschr. 43, 2014 (1926).
- 23) Hack : Deut. Zschr. f. chir. 12, 225 (1880).
- 24) Clauss, B : Arch. f. Kl. Chir. 146, 97 (1927).
- 25) Schmieden : Deut. Zschr. f. Chir. 112, 470 (1911).
- 26) Suter : Brun's. Beitr. 53, 566 (1907).
- 27) Melchior : Zbl. f. Chir. 35, 598 (1918).
- 28) Lassar : Virchow's. Arch. f. Path. Anat. u. Physiol. 69, 516 (1877).
- 29) Brunner : Handbuch d. Wundbehandlung (N. D. Chir. 20) (1916).
- 30) Schade : Münch. Med. Woch. 18, 865 (1907).
- 31) Haebler : Physikal. chem. Problem in d. Chir. 55 (1930).
- 32) Hilgenberg & Thomann : Deut. Zschr. f. Chir. 180, 267 (1923).
- 33) Menkin : J. Exp. Med. 50, 171 (1927).
- 34) Stary & Tekmann : Münch. Med. Wochschr. 30, 93 (1951).
- 35) Hilgenberg & Thomann : Deut. Zeitschr. f. Chir. 180, 267 (1923).
- 36) Som : 日本版 J. A. M. A 2, 183 (1949).

第3編 肉芽創よりのヨードナトリウムの吸収について

余は既往の実験において肉芽創の吸収能をゲノフラシン及びペニシリンを用い、その投与面積を一定とするため軟膏として創面に装用し、それらの移行度に及ぼす種々なる影響につき検したが、更に創面に湿布繃帯を施した場合の吸収及び肉芽創の性状変化による吸収能の差異につき先人に倣いヨードナトリウムを用いて実験した。

I. 肉芽創よりのヨードナトリウム吸収に関する実験的研究

実験方法

体重 2kg 前後の健康家兎の背部に直径約 5cm の背筋膜に達する円型創を作り無菌的に創液の貯溜痂皮形成を防ぐため隔日毎に繃帯交換を行ない、術後12ないし23日、良好肉芽形成を俟つて実験した。即ち作製した良好肉芽創上に 2%ヨードナトリウム溶液 20cc を浸した一定のガーゼ片を装用し、油紙にて被覆後、軽く緊縛し、家兎を台上に固定し、創面に装用したヨードの吸収後尿中への初発時間及び尿中排泄量を測定した。なおその際皮膚面よりの吸収の可能性を考慮して創面周囲にワセリンを塗布し、またなるべく装用湿布液の流出を防止するよう注意した。

実験に際しては予め No. 3~5 のネラトン氏カテテルを挿入し空虚とした膀胱内に微温生理食塩水 20cc を注入し、ヨードナトリウム湿布後はじめてヨードの尿中に出現するまでの時間を計測して、これを初発時間とし、以後 1~6 時間まで時間的に採取した尿につきヨード含有量を測定した。初発時間の決定には Guttman のヨード澱粉反応を利用し、予め小試験管に 1%精製澱粉液 3 滴及び発煙硝酸 3 滴を加えたものに採取尿 1cc を加え、そのはじめて青色を呈する時間を以てした。尿中ヨードの定量には分割的に一定時間内に排泄せられた尿からその 0.5~1.0cc をとり全量が 5.0cc となるよう蒸溜水を加えた後、クロロホルム 1.0cc と発煙硝酸 1 滴を加えて振盪し発色した色調を同様に処置した標準液と比色定量した。基準液としては予め 10mg%, 20mg% のヨードナトリウム溶液を準備し、これを実験の度毎に種々の濃度即ち 1.0, 2.0, 3.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 9.0, 10.0, 12.0, 14.0, 16.0 mg% となるよう蒸溜水を用いて希釈し、これに常態家兎尿 0.5cc を加え、全量を 5.0cc

となせる液にクロロホルム 1.0cc と発煙硝酸 1 滴を加えたものを以てした。

なお肉芽創は面積の大きさの変化による収量の差異をも考え、実験前予め創面積をパラフィン紙透写法によりプランメーターを用いて測定し、吸収後尿中 6 時間内ヨード排泄総量を単位 10 平方厘に換算して肉芽創の吸収量と定めた。尿中ヨード排出総量は吸収ヨード総量と一致するものではないが、両者はその吸収程度に比例するものなるため便宜上排出ヨード量を以て吸収量と看做し比較検した。

実験成績

1. 良好肉芽創よりの吸収

先ず予め作製した良好肉芽創よりの吸収を検するため 2%ヨードナトリウム溶液 20cc にて湿布した場合その成績は第 1 表の如く、吸収量は創面の大小に比例し差異を認めしたが、湿布後 40 分ないし 1 時間以内、平均 47 分にして全例においてヨードの尿中初発出現を認めた。また尿中ヨードの最高排泄量を示したのは湿布装用後 3 ないし 5 時間、平均 3 時間目で、それ以後は漸次減した。6 時間内単位面積よりのヨード排泄総量は 6.3~10.0 mg の間にあり、その平均値は 8.23 mg であり投与量の 2.432% を示した。

2. 良好肉創よりの吸収に及ぼすアドレナリンの影響

肉芽創面の血管性状変化による影響を検するため、1000倍 アドレナリン 2cc を浸した小ガーゼ片を肉芽創面上に 10 分間作用せしめて後ヨードナトリウムの湿布を行なつた。その実験成績は第 2 表の如く、尿中ヨード初発時間は前項の無処置例に比し極めて著しい遅延を認め、湿布後平均 1 時間 31 分にして、また尿中排泄ヨード量も 1 時間目以降緩やかな上昇経過を示すに過ぎず、最高排泄時間も遅延し装用 4~6 時間後、平均 5 時間目に漸く最高ヨード排泄量を認めたが、6 時間内単位面積総排泄量は平均 2.916 mg であり、投与量の 0.68% を得たに過ぎない。

3. ノボカイン前処置の吸収に及ぼす影響

予め 2%ノボカイン水溶液 2cc を 10 分間創面に作用せしめて後、実験を行なうに尿中ヨード初発時間は、アドレナリン前処置の場合と同じく極めて遅延し、湿布装用後 1 時間 30 分である。その成績は第 3 表

の如く、排泄経過は平坦であり、最高ヨード排泄量出現時間は5時間目であり、6時間内単位面積ヨード排泄総量は1.039 mgで、創面装用ヨード量の0.31%を得たに過ぎない。

今これを無処置例に比較すると、ノボカインによる前処置は肉芽創よりの吸収を時間的にもまた量的にも甚だしく抑制的に作用する。

4. 実験成績総括

第1表 良改肉芽創よりの吸収（標準吸収）
2% NaJ 溶液湿布後尿ヨード排泄量

実験例	家兎 番号	体重 g 術後日数	尿中 ヨード 初発 時間分	尿中ヨード排泄量						尿中ヨード 総排泄量 mg	創面積 cm ²	単位(10cm ²) 面積総排泄量 mg
				時間 1	2	3	4	5	6			
1	1	$\frac{2860}{12}$	42	0.05	1.095	1.80	1.889	1.242	1.29	7.266	8.1	8.97
2	3	$\frac{2140}{12}$	40	0.202	1.356	3.422	1.962	2.76	1.95	11.752	12.6	9.32
3	11	$\frac{2060}{17}$	60	0.036	0.189	0.102	0.171	0.304	0.12	0.913	1.45	6.30
4	13	$\frac{2140}{23}$	60	0	0.019	0.036	0.22	0.42	0.495	1.20	1.2	10.0
5	14	$\frac{1970}{21}$	50	0.132	0.333	0.72	0.885	0.715	0.705	3.509	5.4	6.55
平均			47	0.085	0.619	1.216	1.025	1.088	0.91	4.942	5.75	8.23

第2表 アドレナリン前処置せる場合の吸収
2% NaJ 溶液湿布後尿中ヨード排泄量

実験例	家兎 番号	体 重 g	尿中 ヨード 初発 時間分	尿中ヨード排泄量 mg						尿中ヨード 総排泄量 mg	創面積 cm ²	単位(10cm ²) 面積総排泄量 mg
				時間 1	2	3	4	5	6			
1	5	1560	75	0	0.102	0.22	0.504	1.46	0.24	2.526	10.2	2.476
2	2	1950	100	0	0.175	0.469	0.475	0.555	0.718	2.472	8.8	2.81
3	12	2060	100	0	0.178	0.18	0.242	0.144	0.09	0.834	6.4	1.303
平均			91	0	0.1516	0.2896	0.407	0.7196	0.3493	1.944	8.47	2.196

第3表 ノボカイン前処置せる場合の吸収
2% NaJ 溶液湿布後尿中ヨード排泄

実験例	家兎 番号	体 重 g	尿中 ヨード 排泄量 時間分	尿中ヨード排泄量						尿中ヨード 総排泄量 mg	創面積 cm ²	単位(10cm ²) 面積総排泄量 mg
				時間 1	2	3	4	5	6			
1	8	1850	90	0	0.0384	0.08	0.126	0.208	0.068	0.520	8.7	0.598
2	10	2050	90	0	0.0825	0.175	0.42	0.85	0.96	2.4875	06.8	1.48
平均			90	0	0.0605	0.1275	0.273	0.529	0.514	1.504	12.75	1.039

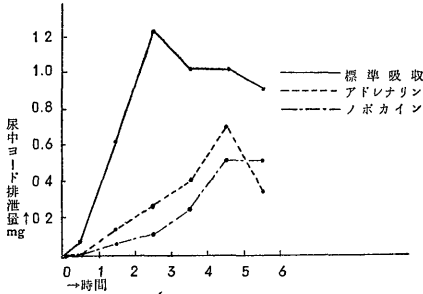
前記の各場合の実験成績平均値を比較図示すれば第1図の如く、良好肉芽創においては尿中ヨード初発時間は47分でであり、以後時間の経過と共に吸収は著しく増進し、3時間目に最高排泄量を認めるに反し、アドレナリン前処置による肉芽創末梢血管の収縮時には初発時間は1時間31分であり、以後4~5時間目に至り

侵入縁も鮮明な所謂良好肉芽創の状態を呈せるものである。なおこの部類に属する症例につき一部動物実験と同様アドレナリンを用いてその影響を検した。第2類は上皮縁より甚だしく膨起し貧血性、寒天様状態を示し、顆粒は認め難いか或いは不平等粗大、硬度も脆弱、創液は稀薄、淡黄漿液性を呈する弛緩性不良肉芽創である。

これら両創面につき湿布装用後24時間内尿中ヨード排泄量を予めパラフィン紙透写法によりプランメーターを用いて創面積を測定しておき、単位10平方糎に換算し吸収能を比較した。

第1図

肉芽創よりの吸収に及ぼす種々薬剤前処置の影響 吸収比較



急激に増大したが、しかもなお6時間内単位面積総ヨード排泄量に前者の1/3に過ぎない。

更にノボカイン前処置においても吸収は著しく抑制せられ、その吸収曲線も平坦であり、6時間内単位面積総排泄量も少量であり、無処置例の場合の1/6を得たに過ぎず、アドレナリンの抑制作用よりも更に著しい吸収抑制作用を認めた。

II. 肉芽創よりのヨードナトリウム吸収に関する臨床的研究

前章において実験的家兎肉芽創よりのヨードナトリウムの吸収を湿布時につき検し、更に2, 3薬剤の吸収に及ぼす影響につき述べたが、更にこれを臨床例に実施した。

実験方法

適当の大きさを有する諸種患者肉芽創10例につき2%ヨードナトリウム水溶液 40cc を用いて湿布ガーゼを装用した後、これが体内への吸収後尿中ヨード初発時間及び尿中排泄量を時間的に採尿測定した。

尿中ヨード初発時間及び定量共に前章家兎実験と同様に行なつた。なお本実験を行なつた患者は実験前尿検査を行ない、腎臓機能の完全なることを確かめ且つ創面湿布装用後は患者に安静臥床を命じた。

観察した10例の肉芽創は2つに区別することができた。即ち第1類は中等度の充血、光沢及び湿度を有し、顆粒は均等、柔軟、多少の弾力性あり、創分泌液は薄き膿様ないし粘液性であり量も少なく、上皮再生

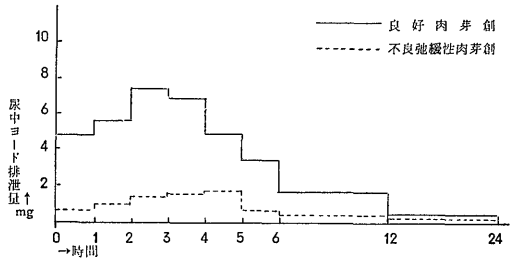
実験成績

1. 良好肉芽創よりの吸収

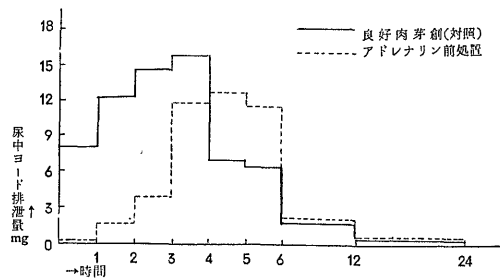
5例の良好肉芽創よりの吸収は第4表の如く、尿中ヨード初発時間は湿布後15~24分、平均20分であり、以後吸収は増進の一途を辿り、3時間目に最高排泄量を示し、以後は極めて徐々に減少したが、24~36時間後においても尿中にヨードを検し得た。その24時間内単位 10cm² 尿中ヨード排泄量は 7.74mg であり、装用量の約1.14%を得た。

2. 弛緩性肉芽創よりの吸収

第2図 臨床例 肉芽創性状相違によるヨードナトリウム湿布後の吸収比較



第3図 アドレナリン前処置の良好肉芽創よりのヨードナトリウム吸収相



第4表 良好肉芽創よりの吸収後尿中への排泄
(2%ヨードナトリウム溶液 40cc 湿布の場合)

実験例	患者	病名	術後日数	創性の状態	創面積 cm ²	尿中ヨード初発時間(分)	尿中ヨード排泄量 (mg)							尿中ヨード総排泄量 (mg)	単位面積総排泄量 (mg)
							0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6	6~12		
1	大○ 28	右下肢骨々 髓炎術後肉 芽創	44日	鮮紅色顆粒 を生も均等 良好上皮形 成良好	100.9	8.2	12.2	14.75	15.75	6.93	6.57	10.8 (1.8)	7.0 (0.58)	82.2	8.41
2	東○ 25	痔瘻切開隆 爬後肉芽創	8日	肉芽は赤 色を帯び濃 蒼少く顆粒 形成も良好	54.16	5.0	4.6	4.9	6.12	6.56	2.44	10.2 (1.7)	5.0 (0.146)	44.82	8.27
3	村○ 43	痔瘻切開隆 爬後肉芽創	14日	肉芽顆粒均 等良好上皮 形成傾向大	40.5	2.94	1.53	5.62	3.636	2.016	1.92	4.11 (0.683)	0.796 (0.066)	22.57	5.57
4	橋○ 35	背部健康 部において 一括切除	7日	肉芽顆粒発 生なお不充 分創面は黄 赤色を呈す	62.72	2.84	3.72	4.64	3.99	3.72	2.4	10.56 (1.76)	5.71 (0.47)	37.58	5.99
5	橋○ 35	背部健康 部において 一括切除	13日	肉芽顆粒発 生極めて良好 縫進も少なく 創面は鮮紅色	51.0	5.475	5.335	6.3	5.1	5.22	3.645	13.42 (2.7)	11.76 (0.98)	52.26	8.97
平均					61.86 cm ²	4.89	5.479	7.243	6.919	4.809	3.395	(1.728)	(0.448)	47.88	7.74

() 内、平均1時間内排泄量 mg

を示したのは湿布後5時間目であり、以後漸次減少する。24時間内尿中ヨード総排泄量は単位面積につき 3.66 mg であり、装用ヨード量の0.53%を得たに過ぎない。

今肉芽創の性状相違に基づき吸収能の差異を比較図すると第2図の如く、弛緩性不良肉芽創は良好肉芽創に比し、初期吸収も最高吸収量出現時間も著しく劣弱且つ遅延し、24時間内総吸収量においても約1/2であり吸収能劣弱する。

3. 良好肉芽創よりの吸収に及ぼすアドレナリンの影響

前節の家兎実験において肉芽創面をアドレナリン前処置することにより、ヨードナトリウムの吸収が殊にその初期において著しく阻止せられることを認めたが、更にこの関係を人体肉芽創につきしらべた。

良好肉芽創の第1例につき1000倍アドレナリン5ccを浸したガーゼ片を創面上に貼用し、10分後2%ヨードナトリウム溶液40ccを用いて湿布した。その成績は第6表の如く、尿中ヨード初発時間は1時間30分であり、アドレナリン前処置を行わない場合に比し著しく遅延し、吸収経過も第3図の如く、速かなる吸収増加を現わさず、尿中ヨード最高排泄量出現時間も約1時間遅延し、湿布後6時間目であり、24時間内排泄ヨード総量は7.19 mg であり、投与量の1.06%を示し、明らかに吸収は抑制せられた。

この両者を比較すると特異なのはアドレナリンを前処置せる場合には尿中ヨード初発出現後急激なる吸収の亢進を進め、且つこれが約3時間に亘り維持せられたことで

不良弛緩性肉芽創の4例につき前項と全く同様にヨードナトリウムを用いた。その成績は第5表の如く、尿中ヨード初発時間は25分~1時間、平均40分であり吸収経過も緩慢な上昇を示し、尿中ヨード最高排泄量

あり、前処置せざる場合と全く反対に前半期には吸収は抑制せられたが、後半期には却って吸収の亢進せる状況を認めた。

第 5 表 弛緩性不良肉芽創よりの吸収後尿中への排泄
(2%ヨードナトリウム溶液 40cc 湿布の場合)

実験例	患 者	病 名	術後 日数	創 性 状 の 状 況	創面積 cm ²	中 ヨード 初発時 間(分)	尿 中 ヨ ー ド 排 泄 量 (mg)							尿中ヨード 総排泄量 (mg)	単位面積 総排泄量 (mg)	
							時間 0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6	6~12			12~24
1	大○ 正○	胸壁膿瘍切開創	16日	膿分泌少量な るも淡黄色を 呈し、顆粒発 生なお不良	12.15	25分	0.364	0.52	0.91	0.423	0.33	0.216	1.116 (0.186)	0.98 (0.081)	4.677	3.85
2	針○ 一○	胸椎骨折後 腰部褥創		弛緩性帯黄 色やや貧血 性	91.87	30分	1.74	2.08	2.52	3.195	2.61	1.29	7.832 (1.506)	11.7 (0.975)	32.665	3.55
3	竹○ 正○	第1腰椎骨 折腰部褥創		弛緩性帯黄 赤色やや貧 血性	42.5	40分	0.74	1.00	2.28	2.13	3.18	1.08	5.055 (0.84)	1.03 (0.086)	16.495	3.88
4	西○ モ○	悪性甲状腺 腫末期脊椎 転移腰部褥 創		弛緩性帯黄 色貧血性	10.24	60分	0.079	0.40	0.46	0.552	0.297	0.194	0.525 (0.09)	0	3.536	3.46
平均					39.19	約40分	0.731	1.00	1.497	1.575	1.604	0.695	0.655	0.291	14.343	3.66

第 6 表 アドレナリン前処置の良好肉芽創よりのヨードナトリウム吸収に及ぼす影響

実験例	患 者	病 名	術後 日数	創 性 状 の 状 況	創面積 cm ²	尿中 ヨード 初発時 間(分)	尿 中 ヨ ー ド 排 泄 量 (mg)							尿中ヨード 総排泄量 (mg)	単位面積 総排泄量 (mg)	
							時間 0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6	6~12			12~24
1	大○ 範○	右骨髄炎術後 肉芽創	49日	アドレナリン 5cc 10分間接 用により貧血性 反赤色となる	8.87	90分	0	1.65	4.08	11.7	12.48	11.52	12.75 (2.125)	9.64 (0.803)	63.82	7.19

総 括 及 び 考 察

人体肉芽創よりの吸収を家兎のそれに比較すると両者間に著しい差を認めず、僅かに家兎肉芽創よりの吸

収量大なるを思わせる。この両者間の著しい差異はその初期吸収状態であり、人体の場合には早期より吸収亢進を認めたのに反し、家兎の場合には湿布後40~50分にして漸く尿中へのヨード排出の促進を認めたが、

吸収の末期には両者間に大なる懸隔を認めない。以上の結果から家兎肉芽創は人体肉芽創よりもヨードナトリウムの吸収困難である。

また人体良好肉芽創よりのヨードナトリウム吸収に及ぼすアドレナリン前処置の影響は吸収を遅延且つ抑制し、最高排泄量示現時間も無処置例に比し約1時間遅延したが、最高排泄量示現後の吸収が示現前よりも却つて増加する結果を得たのは全くアドレナリン作用により、一時末梢毛細血管の縮小後却つて拡張し吸収増加を来たした結果である。また家兎実験においても同様の結果を得た。

また家兎実験においてノボカイン前処置せる場合の著しい吸収抑制は血管の軽度の持続的収縮作用に帰し得る。

また人体肉芽創の性状相違は吸収能についても差があり、弛緩性肉芽創よりの吸収は良好肉芽創に比し吸収開始時間は遅延し吸収経過も緩慢、吸収総量も少量である。これは両者間の著しい相違点が肉芽創組の浮腫、血管発生微弱等であり、その結果創面に装用したヨードナトリウムが肉芽組織内に滲透した場合にも撰

取困難、更には吸収の減弱を招来したためである。

結 論

実験的家兎肉芽創及び人体肉芽創に2%ヨードナトリウム溶液をそれぞれ20cc及び40ccを用いて湿布し、その吸収状況を検し次の結果を得た。

1. 家兎良好肉芽創よりの吸収は3時間目まで急速に亢進し、以後次第に遞減する。
2. 家兎良好肉芽創面のアドレナリン及びノボカイン前処置は共に吸収抑制的に作用する。
3. 人体肉芽創よりの吸収は創面の性状により差があり、良好肉芽創は不良弛緩性肉芽創に比し優越する。
4. 人体肉芽創においてもアドレナリン前処置は吸収抑制的に作用する。

文 献

- 1) 真砂：日本薬学会雑誌，9, 223 (1930).
- 2) 大庭：慶応医学，3 994 (1922).

第4編 肉芽創よりのゲアノフラシンの吸収に関する臨床的研究

第I及び第II編においては実験的家兎肉芽創々面の薬剤の吸収能をゲアノフラシン及びペニシリンを用いて時間的並びに量的方面より観察し、それが創面の性状差異或いは諸種の条件要約による性状改変の結果相違することを述べたが、更にこれを臨床例につき検した。

臨床例においては実験に適当な大きさの肉芽創を得ることが比較的困難なこと、並びに創面の安静保護を要し煩雑な操作を要する検索、或いは病状に悪影響を及ぼす如き条件は附し難い不便がある。

元來臨床的に肉芽創の良否判定は肉眼的ないし組織学的所見を以て行なわれ更に又創面の細菌検査により鑑別を施したものが大多数を占める。ただMelchiorは、その本態に関して Beck らの異論があるが、肉芽創の Granulationsstrom の相違につき実験を行ない肉芽創の良好なるものほど不良なものに比し電位差大なることを述べ、この結果から更に Galvanischer Strom を創傷治療に応用した。

余もまた種々なる人体肉芽創の吸収能がその性状差異により相違しないかと考え本実験を行なつた。

実験材料並びに実験方法

入院患者中適当な大きさの肉芽創を有するもの15名につき創傷治療剤ゲアノフラシンを用いて検した。繃帯交換時には出血或いは毀損等の肉芽創面の変化を来たさないよう注意し、その創面上に投与面積を一定とするため 3×6 cm 大のパラフィン紙に20%ゲアノフラシン、ラノリン軟膏 3g (ゲアノフラシン量=0.6g) を均等に貼布したものを装用後、時間的に30分ないし24時間に亘り患者肘静脈より 2cc 宛採血を行ない、血清を分離後ゲアノフラシ血中濃度を測定し吸収経過を観察した。血中ゲアノフラシンの定量には第I編に記載せると同様重層法による生物学的検定法を利用した。

厳密にはその成績比較に際して肉芽創の術後経過日数並びに所在部位も考慮すべきものと考えられるが、これは極めて困難なるため便宜上、主として肉芽創の肉眼的性状、組織学的所見、創液の pH 及び細菌学的検索により比較検討した。即ち肉芽創の組織学的検査にはその一端より採取した小片をパラフィン切片、ヘマトキシリン・エオジン染色を施し、pH 測定には東

洋水素イオン濃度試験紙を、細菌学的検査には創液の塗抹染色標本を利用した。なおゲアノフラシンの吸収後、血中濃度は腎臓の排泄機能と関係あるため実験前に尿検査を行ない腎臓機能の完全なことを確かめた。

観察した15例の肉芽創は大体3つに区別することができた。

即ち第1類は創面の薔薇紅色を呈し、分泌液少量、出血性ならず、顆粒発生均等、緊張良好、表面比較的平坦、血管の活動性組織の再生力共に旺盛であり、創液中には細菌はないか或いは極めて少ない良好肉芽創である。

第2類は不良肉芽創中、出血傾向大であり、繃帯交換時極少の刺戟によつても容易に出血し帯暗赤色、所々に溢血斑あり、顆粒形成も不均等 *rauh* 所謂 *Granulitis* の像を示し、過敏性肉芽の状態にあるもの、並びに膿苔ないし纖維苔に富み肉芽顆粒の発生なく、創液も大量且つ大量の細菌を検出し得た化膿性肉芽創である。

第3類は顆粒発生微弱、不鮮明、分泌液は水様、表面は概して平滑、貧血性浮腫状を呈し、血管の活動性、組織の再生力共に弱く、創液中には細菌を殆んど認めないが、慢性経過を辿り創面治癒の極めて遅延せるものである。

1. 良好肉芽創よりの吸収

第1例 小○田○作, 33歳, ♂

病名: 左慢性上膊骨々髄炎

手術: 上膊骨腐骨切除搔爬

術後日数: 29日。創面になお少量の纖維苔があるが、顆粒均等、薔薇紅色を呈し、上皮形成傾向も良好。創液の pH: 7.4 吸収経過: 装用30分後既に血中に出現し、以後時間の経過と共に血中濃度も漸増し、装用6時間後に最高濃度 4.95 mcg/cc を示したが、以後漸次低下した。

第2例 中○武○, 17歳, ♂

病名: 右慢性大腿骨々髄炎

手術: 大腿骨腐骨切除搔爬

術後日数: 19日。顆粒の発生均等、鮮紅色を呈し分泌液は膿性で少量、上皮形成も良好。

創液の pH: 7.6

吸収経過: 装用30分後血中に出現し、以後血中濃度漸増し上昇の一途を辿り、12時間後に最高濃度

6.0 mcg/cc を示し、その後は遞減した。

第3例 伊〇一〇, 28歳, ♂

病名: 左慢性脛骨々髓炎

手術: 脛骨腐骨切除搔爬

術後日数: 28日。肉芽顆粒発生良好, 分泌液も少なく創液内に細菌なし。創液の pH: 7.8

吸収経過: 装用2時間目より3時間目に亘り旺盛なる吸収を認め以後6時間目までは吸収やや阻止せられたが, 12時間目に至り再びやや亢進を認めた。

第4例 中〇謙〇, 25歳, ♂

病名: 痔瘻

手術: 瘻管切除搔爬

術後日数: 10日。肉芽創は帯黄色, 顆粒発生均等且つ良好, 分泌液も少量, 上皮形成傾向大, 創液の pH: 7.2 創液中に少量の大腸菌を証明す。吸収経過: 当初より旺盛であり時間の推移と共に増進し, 3時間目に最高血中濃度 8.0 mcg/cc を示し, 以後一時的に増減を認めたが, 12時間後においても 4.0 mcg/cc を示した。

第5例 滝〇巖, 28歳, ♂

病名: 右臀部注射後膿瘍(蒼鉛剤注射)

手術: 膿瘍を健康部において一括切除

手術日数: 10日。創面は平坦, 肉芽は鮮紅色を呈し, 平等鮮明, 創液も少量, 上皮形成は極めて良好, 創液の pH: 7.6 創液中に双球菌を少量証明す。吸収経過: 装用後1時間目既に 9.0 mcg/cc を示し, 6時間目に最高血中濃度 14.0 mcg/cc を示したが, 以後急激に低下した。

以上5例は, すべて肉芽創の性状が肉眼的に良好なものであるが, 今第5例につき組織学的所見を見ると附図(1)の如く, 表層を除き多型核白血球の浸潤は少なく, その直下の第1, 第2層間の血管の再生極めて著しく繊維母細胞ないし繊維細胞形成傾向も旺盛なる特徴を示した。

実験成績概括

以上5例の良好肉芽創の吸収を逡覧すると第1表の如く, 肉芽創存在部位により, 骨を母胎とする肉芽組織と軟部組織よりの肉芽創とに2大別することができる。今この両者を比較すると前者の吸収は後者に劣弱し, 最高濃度を示したのは装用後2時間目であり, 以後一時減少したが, 12時間目以降なお持続的な結果を得たのに反し, 後者の場合には6時間目まで吸収は極めて旺盛で, 6時間目に最高濃度に達し, 以後急速に減少した。また吸収経過を大観すると全例において装用後3時間目遅くとも6時間まで吸収は亢進の一途を辿り, 血中濃度増大し終に最高血中 Gf 濃度に達した

が, この到達時間は実験例によつて区々であり, 且つその最高濃度も極めて相違するが遅くとも6時間目以降は漸次減少する。

2. 炎症性不良肉芽創よりの吸収

第1例 北〇省〇, 25歳, ♂

病名: 左上腹壁アクチノミコーゼ

手術: 切開搔爬, 膿内容にドルーゼ陽性

術後: 16日。肉芽創周辺は板状硬固であり, なお軽度の圧痛を訴える。創面上に繊維苔及び膿苔多く, 顆粒は大小不規則, ピロード様濃赤色を呈する。創液の pH: 7.4 創液中に大量のピルツ, 葡萄状球菌及び双球菌を証明す。吸収経過は4時間目に最高血中濃度 3.35 mcg/cc を示し, なお4~6時間目に亘りピークを示し, 引続き24時間後まで持続的であつた。

第2例 泉〇代〇, 28歳, ♀

病名: 左下腿挫創後化膿創(受傷時皮膚剝離を伴い汚染甚だし)。

受傷後: 18日。創面汚穢, 黄白色を呈し, 肉芽顆粒未だ発生せず。創液は漿液性大量, 葡萄状球菌, 双球菌, 四聯球菌が多い。創液の pH: 7.1 吸収経過は不規則で, 1~4時間において比較的平坦であり, 5時間目には全く血中に証明し得ず, 6時間目に漸く最高濃度 3.1 mcg/cc を示したが, 以後漸減した。

第3例 山〇孫〇, 21歳, ♂

病名: 第12胸椎骨折後腰部褥創(創面周囲皮膚に知覚麻痺を伴う)

創面は出血傾向著しく分泌液も多く葡萄状球菌に富む。創液の pH: 7.2

吸収経過は装用後1~24時間に亘り平坦持続的で, 5時間目に最高血中濃度 4.2 mcg/cc を示した。

第4例 村〇清〇, 40歳, ♂

病名: 第1腰椎骨折後腰部褥創(創面周囲皮膚に知覚鈍麻を訴う)

創面は汚穢, 暗赤色, 出血傾向大で, 肉芽顆粒創発生微弱, 所々に溢血斑を散見する。中等量の漿液性分泌液あり。創液の pH: 7.4. 葡萄状球菌が多い。吸収経過は2時間目に最高濃度 3.8 mcg/cc を示したが, 以後急速に減少し, 6時間目に痕跡に過ぎず, 12時間目以後は全く血中に証明し得ず。

第5例 小〇利〇, 23歳, ♂

病名: 左足特発脱疽

創面は紫赤色であり, 膿性分泌液少量, 乾燥状態を示し厚い繊維苔に蔽われた部位より肉芽顆粒は大小極めて不同, 上皮形成傾向に乏しい。創液の pH

第 1 表 良好肉芽創よりの吸収

(A) 骨を母体とする良好肉芽創の場合

症例	患者	病名	肉芽創		血中濃度 mcg/cc										
			術後日数	PH	細菌	肉芽創の性質	状態	時間 I							
								30分	2	3	4	5	6	12	24
1	小○田○作 ♂ 33	左慢性上膊骨々々筋炎切開掻爬後肉芽創	29日	7.4		肉芽創面になお纖維苔少量あり, 顆粒は均等, 掻爬色を呈する上皮形成良好	1.25	1.46	4.65				4.95	3.5	2.1
2	中○武○ ♂ 17	右慢性大腿骨々々筋炎掻爬後肉芽創	19日	7.6		肉芽鮮紅色, 顆粒発生均等, 良好, 分泌液は膿性のもの少量, 上皮形成傾向良好	2.25	3.4	4.7				5.15	6.0	4.75
3	伊○一○ ♂ 28	左脛骨々筋炎掻爬後肉芽創	34日	7.8	(-)	肉芽顆粒発生良好, 創面分泌液少ない, 上皮形成傾向良好		1.4	7.0	8.0	1.25	1.8	1.25	2.65	
						平均	1.75	2.08	7.0	5.78	1.25	1.8	3.78	4.05	3.42

(B) 軟部組織を母体とする良好肉芽創の場合

症例	患者	病名	肉芽創		血中濃度 mcg/cc										
			術後日数	PH	細菌	肉芽創の性質	状態	時間 I							
								30分	2	3	4	5	6	12	24
1	中○謙○ ♂ 25	痔瘻	10日	7.2	桿菌(+)	黄赤色顆粒発生, 均等良好, 上皮形成良好		6.8	7.6	8.5	7.6	7.2	7.8	4.0	
2	滝○巖 ♂ 28	右臀部瘡	10日	7.6	双球菌(+)	鮮紅色を呈し平相, 顆粒発生良好, 鮮明且つ平等, 上皮形成良好		9.0	10.0	10.0	9.8	9.8	14.0	1.2	1.6
						平均		7.9	8.8	9.25	8.7	8.5	10.9	2.6	1.6
						(A)(B)平均	1.75	4.41	8.2	7.17	6.22	6.27	6.63	3.47	2.81

: 7.6 葡萄状球菌及び双球菌が多い、吸収経過は緩慢且つ僅微であり、吸収量も少なく、最高限度は5時間目 1.0mcg/cc に過ぎず、6時間目には痕跡、12時間目においては検出し得ず。

以上5例は化膿性ないし炎症性肉芽創(肉芽炎)に属するものであるが、今最も典型的な第3例につき組織学的所見を見ると附图(2)の如く、肉芽層表層部には多型核白血球浸潤層あり、細胞密集し、繊維素析出と出血を伴う。その下層即ち幼若肉芽層には肉芽面にほぼ直角に走る異常に拡大せる血管あり、内腔は赤血球充滿し、鬱血現象を呈する。また各種細胞(多型核白血球、結締織母細胞、結締織細胞等)がやや密集性あるいは散在性に認められた。

実験成績概括

以上5例の化膿後の炎症性不良肉芽創につきその吸収を通覧すると第2表の如く、第1, 3, 4例の如き肉芽炎の像を呈したもので、吸収は装用当初より開始し比較的長時間に亘り平坦な吸収経過を認め得たのに反し、第2及び第5例の如き化膿性肉芽創の場合には吸収は一層緩慢且つ僅微である。今これらの吸収経過を良好肉芽創よりの吸収と比較すると前者においては吸収は漸減するが、その度は僅微であり、且つ血中濃度も低く明らかな吸収の抑制を認め得、これらの結果から化膿後の炎症性不良肉芽創は良好肉芽創に比し吸収能は劣弱する。

3. 弛緩性不良肉芽創よりの吸収
第1例: 戸○博, 14歳, ♂

病名: 右大子カリエス
手術: 大転子腐骨切除搔爬術
術後: 9日。肉芽創上端になお深き創腔あるも、その末梢部に弛緩性肉芽創面あり、創面は灰黄白色、貧血性浮腫状、漿液性分泌液多く、顆の発生は微弱、所々に繊維素附着す。創液のpH: 7.4

第2表 炎症性肉芽創よりの吸収

症例	患者	病名	術後日数	PH	肉芽創		血中濃度 mcg/cc							
					細菌	性状								
1	北○省○	左上腹壁ア クチノミコ 一ゼ切開創	16日	7.4	ピ ル 葡 萄 状 球 菌 (+) 双 球 菌 (+)	肉芽創周囲皮部は板状硬固、なお軽度の圧痛を訴える。創面上に繊維素ないし膿苔大量あり、顆粒は大小不規則、ピロノード様濃赤色を呈する。	時間 1	2	3	4	5	6	12	24
2	泉○代○	左下腿挫創	18日	7.1	葡 萄 状 球 菌 (H) 双 球 菌 (+) 四 球 菌 (+)	創面は甚だしく汚穢、黄白色を呈し、なお一部を除いて肉芽顆粒の発生殆んど認め得ず創液は漿液性にして大量	1.4	1.55	1.5	1.5	0	3.1		1.2
3	山○孫○	第12胸椎骨 折、腰部褥 創		7.2	葡 萄 状 球 菌 (+)	創面周囲皮膚部に知覚麻痺を伴う。創面は出血傾向著しく創液も大量、深紅色を呈し、ピロノード様膿苔もまた多し。	3.85	4.1	4.0	4.0	4.2	4.0	3.9	3.3
4	村○清○	第1腰椎骨 折、腰部褥 創		7.4	葡 萄 状 球 菌 (H)	創面周囲皮膚部に知覚麻痺あり、創面は汚穢、暗赤色を呈し、出血傾向大、肉芽顆粒発生微弱は漿液性中等量	2.25	3.8	2.2	1.5	1.25	痕跡	0	0
5	小○利○	左足特発脱 疽		7.6	葡 萄 状 球 菌 (+) 双 球 菌 (+)	創面は紫赤色、膿苔ないし厚き繊維素に蔽われたる部位を散見する。肉芽顆粒は大小極めて不均等、乾燥状を呈す。上皮形成傾向に乏しい。	0	痕跡	0.95	痕跡	1.0	痕跡	0	0
平均							1.91	2.96	2.26	2.59	1.59	2.08	1.41	1.55

緑膿菌を含む。吸経過は緩慢であり、4時間目に最高濃度 2.6mcg/cc を示したが、12時間目以降においては痕跡に過ぎない。

第2例 加○辰○, 21歳, ♀

病名：左足関節結核
手術：切開排膿腐骨切除術
術後：19日。肉芽創面には繊維苔少なく、顆粒形成に乏しく分泌物は漿液性。創液のpH：7.4
吸収は殊に初期において阻止せられ2時間目以降やや増進したが、6時間目に最高濃度 5.4 mcg/cc に達し、以後急激に減少した。

第3例 竹○正○, 27歳, ♂

病名：第1腰椎骨折後腰部褥創(創面周囲皮膚に知覚麻痺を認める、

創面は浮腫状貧血性、漿液性淡黄創液中等量、上皮形成悪く創傷治癒著しく遷延する。創液のpH：7.3。吸収は緩慢、最高濃度は6時間目 3.8mcg/cc 12時間目以後は全く血中に検出し得ず。

第4例 西○モ○, 42歳, ♀

病名：悪性甲状腺腫末期脊椎骨転移患者における腰部褥創(創面周囲皮膚に知覚麻痺もあり)

創面は貧血性浮腫状、漿液性分泌物中等量、上皮形成悪く創傷治癒遷延す。創液のpH：7.2。吸収は皆無に近く3時間目に 1.0mcg/cc を検し得たのみで、吸収は殆んど抑止せられた。

第5例 松○俊○, 22歳, ♂

病院：左大腿部フレグモーネ

手術：大腿部切開排膿
術後：11日。肉芽創は黄白色、肉芽顆粒発生も弱く、創液は少量漿液性、pH：7.4、葡萄状球菌を認める。吸収は緩慢且つ僅微で、4時間目に最高濃度 1.9 mcg

第3表 弛緩性不良肉芽創の吸収

症例	患者	病名	術後日数	肉芽創			血中濃度 mcg/cc								
				pH	細菌	性状	時間1	2	3	4	5	6	12	24	
1	戸○博 14 ♂	右大腿部 右大転子 カリエス	9日	7.4	緑膿菌(+)	創面は灰白色、貧血状、漿液性分泌物多し。顆粒発生微弱、なお所々に少量の繊維苔附着す	1.4	2.1	1.9	2.6	1.7	2.1	痕	痕	
2	加○辰○ 21 ♀	左足関節結核切開後肉芽創	19日	7.4	(-)	創面に繊維苔少なく、顆粒形成も不良、且つ不均等、分泌液は漿液性やや大量	0	1.0	0.85	1.0		5.4	1.7	0	
3	竹○正○ 27 ♂	第1腰椎骨折による腰部褥創		7.3	(-)	創面周囲皮膚に知覚麻痺あり。肉芽創は貧血性、浮腫状、黄白色を呈する。稀薄淡黄漿液性液中等量、上皮形成遷延す。	1.0	1.3	1.2			3.8	0	0	
4	西○モ○ 42 ♀	悪顆粒腫末期脊椎骨転移における腰部褥創		7.2	(-)	創面周囲皮膚に知覚麻痺あり、肉芽創は貧血性浮腫状、漿液性分泌物は少量、上皮形成悪し	0				1.0			痕	0
5	松○俊○ 21 ♂	左大腿部筋切開後肉芽創	11日	7.4	葡萄状球菌(+)	創面に繊維苔を散見する。創面は淡黄色、やや浮腫状創液は漿液性中等量	1.4	0.9	1.0	1.9	1.5	1.7	1.4		
平均							0.76	1.325	1.19	1.83	1.6	2.6	0.62	0	

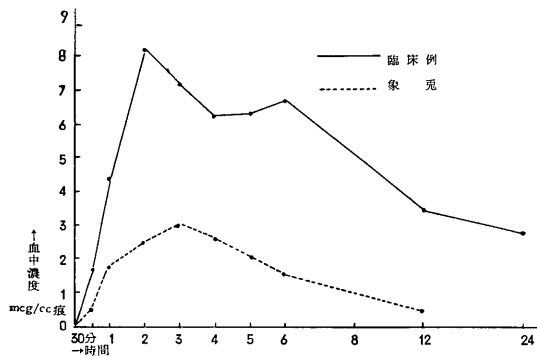
/cc に達したが、以後漸次減少した。

以上 5 例の弛緩性不良肉芽創よりの吸収を通覧すると第 3 表の如く、吸収は緩慢且つ血中濃度も低い。今これらの中、定型的な第 1 例の組織学的所見は附図 (3) の如く、肉芽創表層部には細胞浸潤少なく、浮腫状血管の分布少なく、その内腔も大きく壁も菲薄であり、内腔には赤血球を含まないか或いは極めて少なく細胞遊出も貧弱で、細胞成分を著しく欠く像を示した。

実験成績総括及び考察

人体の良好肉芽創よりのゲンノフラシンの吸収を家兎肉芽創からの吸収と比較すれば、創面へのゲンノフラシン投与量及び装用面積共に人体の場合には家兎の場合の 3 倍に過ぎないにも拘らず、人体の場合には吸収は装用後早期より旺盛であり急激な亢進を示し、最高血中濃度示現時間も早く、且つその後もなお長時間に亘り持続的旺盛なる吸収を示し、6 時間目以後緩慢に減少したのに反し、家兎の場合には初期吸収も比較的緩慢であり、最高血中濃度示現後も急速に減少する傾向を認めた (第 1 図)

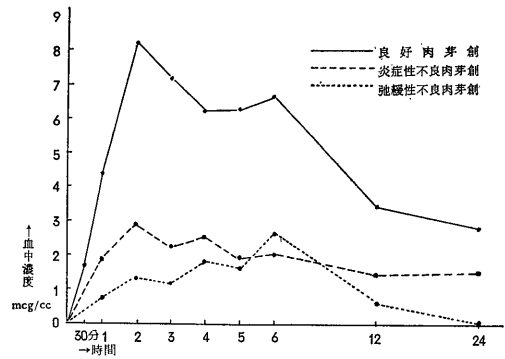
第 1 図 臨床例及び家兎の良好肉芽創におけるゲンノフラシンの吸収比較



即ち人体肉芽創の吸収能は家兎のそれに比し優越する。

また人体肉芽創中創傷治癒の遷延或いは著しく困難な不良肉芽創を化膿後の炎症性不良肉芽創及び弛緩性不良肉芽創の 2 型に大別し得たが、これらを良好肉芽創からの吸収と比較すると第 2 図の如く、炎症性不良肉芽創の場合には血中最高濃度示現時間は両者とも同様 2 時間目であるが吸収経過及び吸収濃度は緩慢且つ少量であり吸収の抑止せられた状態を認めた。即ち炎症性不良肉芽創の場合は創表面は濃厚な纖維性膿に覆われ吸着力増加を来たすと共に血流は鬱滞し循環障碍を来たし、組織細胞間隙の閉塞せられた結果、吸収

図 2 図 臨床的諸種肉芽創におけるゲンノフラシンの吸収比較 (血中濃度)



は抑止せられるものと認め得、また弛緩性不良肉芽創の場合には更に吸収は劣弱し、吸収濃度も低く、最高血中濃度示現時間は 6 時間目であり、以後急激に減少し、24 時間後には全く検出され得ない。これは弛緩性肉芽創が血管の發育不良であり、肉芽組織も浮腫状を呈し再生力も幼きため創内部に滲透したゲンノフラシンし摂取困難を示し、ひいては血中への移行抑止せられた結果である。

なお人体肉芽創面に装用したゲンノフラシンが 24 時間後なお創面上に遺残する場合にも吸収曲線はそれ以前に最高に達し、以後減少する傾向を認めたが、これはゲンノフラシンの有する収斂作用のみならず、肉芽組織機能の特異性によるものであり、薬剤の創面局所投与上興味あることである。

結 論

臨床的に種々なる肉芽創の吸収能を創傷治療剤ゲンノフラシンを用い血中濃度を測定することにより比較検討した結果、次の結論に達した。

1. 良好肉芽創よりの吸収は創面装用後、2 時間目まで急速に亢進し最高値を示し、以後極めて緩徐に遞減する。
2. 炎症性不良肉芽創よりの吸収は良好肉芽創よりの吸収に比し量的に抑制せられる。
3. 弛緩性不良肉芽創よりの吸収は時間的にもまた量的にも最も劣弱する。

文 献

- 1) 星野：日本外科学会雑誌，40, 107 (1939).
- 2) 山地・功力：東京医事新誌，67, 33 (1950).
- 3) 増山：科学，17, 158 (1947).
- 4) 大庭：慶応医学，3, 994 (1922).
- 5) 柳沢：日本外科学会雑誌，52, 75 (1951).

Abstract

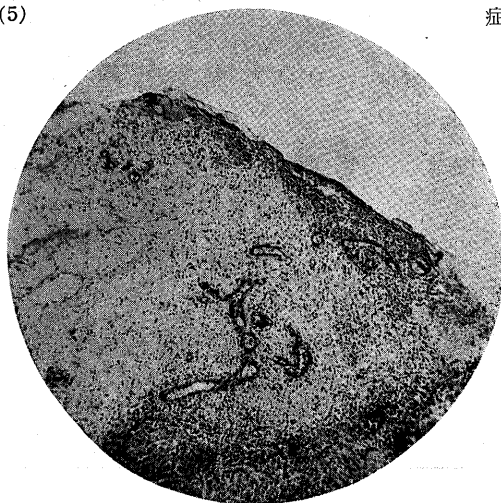
Granulation wound was produced on the skins of the backs of rabbits, and the permeability of guanofuracin and penicillin from the wound surface was studied as well as the factors participating in the absorption of these agents. The velocity and amount of drugs applied to the wound surface differed depending upon the proper character of the granulation wound and treatment. Both of the drugs were more favorably absorbed from the favorable granulation wound than from the suppurative wound. It was clarified that such factors as the loss of vitality of superficial cells and the shrinkage of fine capillaries depressed absorption of these drugs and absorption was not enhanced even if a dilatation of the vessels was attempted, but it was enhanced by such factors as increase in the permeability of the tissue or the stimulation of the wound surface.



附 图 (1)
良好肉芽創
症例 (5)



附 图 (2)
不良炎症性肉芽創
症例 (3)



附 图 (3)
不良弛緩性肉芽創
症例 (1)