

各種薬剤の創傷治癒に及ぼす影響について

金沢大学医学部第二外科学教室(主任 熊埜御堂進教授)

能 勢 柳 三

(昭和40年4月1日受付)

本論文の要旨は1958年11月、熊埜御堂外科学教室論文集第1輯に発表した。

第1編 正常創面の治癒状況

創傷治癒に関する研究は古くから興味ある問題として種々の角度から研究、論議され今日に至っている。

創傷治癒過程を観察する最良の方法は、研究対象の如何により異なるが、動物を使用する実験的研究においては、肉眼的、組織学的、生化学的検索を総合して行なえば、最も適確に判断を下すことができる。

しかしながら創傷治癒過程には種々の因子が影響を及ぼし、判定を誤まらせる。創傷治癒に影響を与える因子として、温湿度、食餌、栄養、光線、薬剤、感染等の外因、年齢、性、創傷部位、新陳代謝、内分泌系、神経系、血液成分等が内因として、しかもこれら諸因子が相関関係を持つて影響を及ぼす。

これらの因子を如何に統一して創傷治癒過程を検索し行くかは、我々外科医にとつて最も日常接する機会の多いに拘らず、人間においては創傷の程度も異なり、殊に生活環境が一定していないこと、組織学的検索が場合によつて施行できない点等より、一定法則を決定することは仲々困難である。

しかし動物実験においては、一定の条件を決定することは比較的容易で、個体差も人間に比較すれば差を少なくすることができる。

従つて私は、各種薬剤の創傷治癒に及ぼす影響を知る目的で、家兎の腹部に実験的皮膚欠損創を作製し、その治癒過程を、数学的計測、肉眼的観察、組織形態学的観察の3方法により、本編においては創傷作製以外何らの薬剤も投与することなく、無処置に条件を定めた創傷治癒過程を追求し、これを正常創面の治癒成績とすることとした。

本編実験成績と第2編及び第3編の対照として、薬剤投与動物の創面治癒状況と比較観察を行なうこととする。

実験材料と方法

体重 2 kg 前後の雄性、白色家兎を使用。実験動物は1羽宛個別飼育箱により飼育し、豆腐粕及び少量の人参、青葉を与えて、少なく共1週間は観察し、健常であることを確認の上実験に使用した。創感染を予防のため、特に個別飼育箱の清掃は厳重に実施した。

a. 基礎実験

皮膚欠損創には痂皮形成が必ず出現するので、痂皮を除去するか、自然に放置するかについて、その得失が種々認められるので、何れか一方に決定する必要がある。

ここにおいて痂皮除去創と自然放置創について比較検討の結果、痂皮形成を妨げない創傷の治癒状況が、創の縮小も早期より速かであり、痂皮除去の際に生ずる二次的な器械的刺戟が加わらないため、全く自然治癒を営むと認めた。実験成績は次の通りである。

家兎の腹部正中線から対照の部位に1個所宛、直径 3.5 cm の円形皮膚損傷を作製し、右側を痂皮除去側、左側を自然放置側として、痂皮除去側は可及的に創面を刺戟せぬ程度に痂皮を毎日剝離した。痂皮強固で除去困難の個所はその儘残置した。実験例は2例である。

実験結果は第1表を参照。

痂皮自然放置側は痂皮除去側に比し、創面積の早期縮小、動揺期間の短かく且、面積拡大が認められぬかまたは認められても僅少であること、創面の移動性早期停止等が認められ、両者の治癒状況には顕著な差を認めた。私はこの結果から、今後の実験は痂皮形成自然放置の方法を採用することに決定した。

b. 本実験

Effects of Various Drugs on Wound Healing. Ryuzo Nose, Department of Surgery (II) (Director: Prof. S. Kumanomido), School of Medicine, Kanazawa University.

第 1 表 創 面 積 (cm²)

家 番	兎 号		作創日 (cm ²)	術 後 1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目	7 日目
No. 1		放置側 (左)	14.17	9.39	6.62	6.66	6.36	6.24	4.73	4.47
		除去側 (右)	13.55	12.35	12.54	12.29	9.95	11.15	7.94	7.31
No. 2		放置側 (左)	12.29	9.04	7.06	7.06	4.54	4.28	3.21	3.16
		除去側 (右)	11.97	10.84	10.84	9.89	9.51	8.32	7.88	7.56

面積計測は創面を硫酸紙で写し取り、この面積を面積計で計測した。

家兎腹部正中線を中心として直径 5 cm の円形皮膚欠損創を作製し、その創傷治癒状況を次の方法で観察した。なお作創の際は皮膚をできる限り緊張させて作創後の創拡大を可及的に防止した。

1) 面積測定観察法

硫酸紙「スキ」写し法により創面積を 1 例につき 2 面写し取り、これを「カーボン」紙を使用して、他の紙に再写した。これに基づき面積計を使用して 1 面につき 5 回宛、計 10 回の平均値を以てその面積値とした。この方法で作創日から逐日的に肉眼的閉塞日まで測定した。

なお作創日面積値は注意しても全く同大の面積値を得ることはできないので、比較観察の際不便のため、全例作創当日面積値を 20 cm² に補正して統一した。

(1) 逐日的面積測定法

作創日より逐日的に測定した面積値を表に表わした。(第 1 表)

(2) 治癒係数計測法

P. Lecomte du Nöuy により $k = \frac{\log S_0 - \log S_t}{t}$ という創傷治癒実験式が誘導され、更に柳一奥田が更に $k = \frac{\log S_0 - \log S_t}{t - T}$ を誘導した。両式の説明は次の通りである。

S = t 日目における創面積

S₀ = Nöuy の式では作創日面積

柳一奥田の式では動揺期停止後最初の面積で○日目に於ける創面積

t = 時間で日を単位

T = 時間で日を単位 (動揺期終了後第 1 日)

k = 治癒係数

t > T

私の実験 (基礎実験) でも動揺期の存在を認めたので、柳一奥田の実験式を採用した。

本実験式によると治癒係数高値を示すほど、創傷治癒良好と判定される。

私は任意の日の治癒係数を実験例面積平均値より求

め、治癒係数を 3, 4 回任意の日から算出し、その平均値を以て該創傷の治癒係数とした。

(3) 治癒日数対面積比法

単位面積の治癒日数割合を $\frac{T}{S_0}$ で表現

T = 治癒日数 (作創により完全治癒までの日数)

S₀ = 作創当日の実測面積

作創日における欠損創面積が異なる場合が当然であるから、同日に治癒した時の差を表現できるので採用した。これによると単位面積を治癒するに要する日数の比較であるから値が低値であるほど創傷治癒良好と判定される。

2) 肉眼的観察による創面状況

各個別創の生物学的観察を次の点で比較した。上皮縁の形態、創面肉芽の色沢、顆粒、湿度、硬度の状態、分泌液、痂皮形成状況、創面移動性の有無、創面陥没或いは隆起の状態等につき観察し、比較検討を行なった。

3) 組織鏡観察による創面状況

作創後数回面積観察創の下部附近に造製した組織標本採取用創から組織片を採取し、ホルマリン固定、パラフィン包埋、ヘマトキシリン、エオジン染色 H.E. (染色) を主とし、一部ワン・ギーソン染色も併用し、創傷治癒状況を判定した。なお創面閉塞日の組織片採取は面積測定観察を行なっていた本来の創を全摘出してこれに充当した。

実験成績

1. 正常創面の治癒状況: 無菌的操作による作創手技以外は無処置の家兎腹部の実験的欠損創治癒過程を、上記実験方法に基づいて検索した。実験例数は 20 例である。この結果得た成績を以て、第 2, 3 編実験の対照として取扱う。

1) 面積測定観察

(1) 逐日的面積測定

直径 5 cm の家兎腹部の円形皮膚欠損創の閉塞の最

第 2 表 個別正常創面面積 (単位 em²) (実測作創日面積を 20cm² に補正)

日時 家兎番号	術後 2日目	術後 3日目	術後 5日目	術後 7日目	術後 10日目	術後 12日目	術後 14日目	術後 16日目	閉塞日 (日)
Nr. 1	22.60	20.20	12.26	7.02	2.74	1.13	0		14
Nr. 2	12.95	13.29	8.93	6.15	3.91	2.86	1.90	0.63	18
Nr. 3	13.11	13.09	10.78	9.28	4.49	2.99	0.99	0	15
Nr. 4	15.63	16.73	14.79	13.81	10.19	6.71	2.66	0.78	17
Nr. 5	14.19	14.15	11.49	9.85	6.65	4.99	2.56	0.80	17
Nr. 6	12.82	12.80	11.12	9.45	6.72	4.61	2.51	0.77	17
Nr. 7	20.39	17.60	15.64	13.34	8.45	4.72	2.54	0.68	20
Nr. 8	20.06	17.15	14.65	11.56	7.39	4.77	2.68	0.84	17
Nr. 9	13.46	14.31	11.89	9.46	6.22	3.61	1.65	0.56	17
Nr. 10	14.05	14.00	11.10	8.21	5.19	1.90	0		14
Nr. 11	14.08	14.93	12.41	11.12	9.76	6.62	4.36	1.17	19
Nr. 12	20.02	16.92	13.35	11.71	7.81	5.43	3.86	0.49	17
Nr. 13	13.82	14.07	11.28	9.87	6.19	3.22	1.98	0.64	19
Nr. 14	12.43	11.83	10.30	8.84	5.94	3.56	2.09	0.70	19
Nr. 15	16.82	16.25	15.22	14.18	11.04	8.95	6.87	3.14	20
Nr. 16	12.45	12.22	9.60	6.99	3.97	1.86	0.76	0.15	17
Nr. 17	12.56	10.97	9.05	7.13	4.89	1.62	0.99	0.30	18
Nr. 18	12.41	11.44	9.64	7.76	4.54	1.25	0.73	0	16
Nr. 19	12.85	15.16	12.73	10.30	3.39	1.24	0.16	0	15
Nr. 20	14.90	14.83	11.39	7.96	5.12	3.41	2.01	0.61	19

第 3 表 20例面積平均

計 測 日	平 均
作 創 日	20.00 cm ²
術 後 1 日 目	18.61
術 後 2 日 目	15.13
術 後 3 日 目	14.60
術 後 4 日 目	13.25
術 後 5 日 目	12.38
術 後 6 日 目	10.86
術 後 7 日 目	9.67
術 後 3 日 目	8.37
術 後 10 日 目	6.58
術 後 12 日 目	3.772
術 後 14 日 目	2.065
術 後 16 日 目	0.718

短は術後14日目, 最長は術後20日目, 平均治癒日数は術後17.30日である。(第2, 3表参照) 20例の平均潜伏期は術後2日目までで, 3日目より治癒を開始する。術後2日目までは創面積が作創日より却って拡大する例が認められ, 短期間ではあるが動揺期の存在を認めた。

(2) 治癒係数計測

第4表は個別治癒係数で, これを平均した成績が第

第 4 表

家 兎 番 号	面積	治癒係数 ($k = \frac{\log S_0 - \log S}{t - T}$)					
		術後 3日目	術後 7日目	術後 10日目	術後 12日目	術後 14日目	術後 16日目
Nr. 1	cm ² 20.20	0.1148	0.1240	0.1391	—	—	—
Nr. 2	13.29	0.0837	0.0759	0.0741	0.0768	0.1018	—
Nr. 3	13.09	0.0373	0.0664	0.0712	0.1016	—	—
Nr. 4	16.73	0.0208	0.0308	0.0441	0.0726	0.1055	—
Nr. 5	14.15	0.0450	0.0468	0.0502	0.0674	0.0959	—
Nr. 6	12.08	0.0267	0.0364	0.0465	0.0620	0.0920	—
Nr. 7	17.60	0.0301	0.0455	0.0635	0.0764	0.1087	—
Nr. 8	17.15	0.0428	0.0522	0.0617	0.0733	0.1008	—
Nr. 9	14.31	0.0449	0.0517	0.0665	0.0853	0.1082	—
Nr. 10	14.00	0.0580	0.0616	0.0964	—	—	—
Nr. 11	14.93	0.0320	0.0264	0.0615	0.0495	0.0851	—
Nr. 12	16.92	0.0525	0.0551	0.0604	0.0629	0.1221	—
Nr. 13	14.07	0.0385	0.0509	0.0711	0.0774	0.1032	—
Nr. 14	11.83	0.0316	0.0427	0.0580	0.0684	0.0945	—
Nr. 15	16.25	0.0148	0.0240	0.0288	0.0340	0.0549	—
Nr. 16	12.22	0.0607	0.0698	0.0908	0.1097	0.1470	—
Nr. 17	10.97	0.0468	0.0501	0.0923	0.0946	0.1202	—
Nr. 18	11.44	0.0419	0.0572	0.1067	0.1086	—	—
Nr. 19	15.16	0.0420	0.0929	0.1208	0.1796	—	—
Nr. 20	14.83	0.0676	0.0660	0.0709	0.0789	0.1066	—

5表である。これによると、術後3日目以後1週間は一定に縮小し、それ以後次第に治癒速度を速めている。各計測日治癒係数から全期間の平均治癒係数を求めれば、第6表に示されている0.0675となる。治癒係数の面から治癒過程は4期に大別できる。即ち治癒開始までを1期、開始後10日目までを2期、術後10日目より14日目までを3期、術後14日目以降を4期と分けることができる。各期の平均治癒係数は第6表の通りで、潜伏期の存在のため計測不能の1期は除く。2期と3期間の治癒係数より3期と4期間の治癒係数は0.0058と良好である。

第5表 正常創面逐日の平均治癒係数

計 測 日	面 積 (cm ²)	治癒係数
術 後 3 日 目	14.60	0
術 後 7 日 目	9.67	0.0448
術 後 10 日 目	6.58	0.0493
術 後 12 日 目	3.772	0.0655
術 後 16 日 目	0.718	0.1006
全 期 平 均 治 癒 係 数		0.0675

第6表 各期別治癒係数

治癒過程	治癒係数
2 期	0.0471
3 期	0.0640
4 期	0.0864

第7表 単位面積の治癒日数比

家 兎 番 号	作 創 面 積 (cm ²)	治癒 日数 (日)	単位面積の 治癒日数比	家 兎 番 号	作 創 面 積 (cm ²)	治癒 日数 (日)	単位面積の 治癒日数比
Nr. 1	22.38	14	0.625	Nr. 11	17.56	19	1.082
Nr. 2	28.02	18	0.642	Nr. 12	20.73	17	0.820
Nr. 3	22.68	15	0.661	Nr. 13	17.80	19	1.067
Nr. 4	24.19	17	0.703	Nr. 14	17.21	19	1.104
Nr. 5	25.91	18	0.695	Nr. 15	17.56	20	1.139
Nr. 6	17.24	17	0.986	Nr. 16	19.18	17	0.886
Nr. 7	26.20	20	0.752	Nr. 17	20.95	18	0.859
Nr. 8	17.39	17	0.978	Nr. 18	24.22	16	0.661
Nr. 9	20.44	17	0.832	Nr. 19	24.76	15	0.606
Nr. 10	23.50	14	0.596	Nr. 20	17.92	19	1.060
20 例 平 均				21.31	17.3	0.838	

(3) 治癒日数対面積比

(第7表参照) 単位面積(1cm²)を治癒するに要する日数比較であるから、良好例は勿論低値を示す。最高1.139、最低0.596、平均治癒日数比は単位面積当たり0.838である。作創日の面積はすべて同大にすることは不可能であるから、同日に閉塞しても有意の差が存在することは、例えば17日目閉塞例についてみると理解できる。最高0.986、最低0.703とその間に0.283の差を生じ、同一日治癒例でも一律に論ずることができない。

小 括

面積測定観察の結果は直径5cmの円形皮膚欠損創の平均閉塞日数は17.30日、逐日の面積測定により潜伏期、動揺期の存在を短期間認められた。治癒係数は全期間を通じて0.0675である。治癒係数計測結果より治癒経過を4期に分けた。治癒日数対面積比計測により、単位面積(1cm²)の治癒日数比は平均0.838でなお同日治癒例間にも有意の差を認められた。

2) 治癒過程の区分

創傷が作製された直後から創傷治癒が同一速度で行なわれて創閉塞が行なわれるものではないことは1)により立証されている。治癒計測の成績からこれを4期に区分したが、更に検討の結果、逐日の面積測定成績と併せてこれと次の通りに区分した。

- (1) 痂皮形成期(作創後3~5日目)
- (2) 肉芽形成期(術後6~13日目)
- (3) 上皮形成期(以後閉塞まで)

即ち創傷作成後3日目から創傷は治癒を開始するが5日目までの治癒速度は、(2)に比較して低い。治癒係数の面からは3日目であるが逐日の面積測定では

3～5日目とそれ以降との治癒速度が異なるので、作創後3～5日目を痂皮形成期と称する。術後6日目より13日目の逐日的面積測定では一定速度で治癒に向つていたので、この期間を肉芽形成期としたが、治癒係数成績を見ると術後7及び10日目は12日目の成績と有意の差が認められた。この結果から肉芽形成期を術後10日目を境にして、前期と後期に区分した。術後14日目以降は治癒係数の急激な上昇を認めたが、逐日的面積測定成績によると治療速度は再び低下する。この時期以降閉塞までの期間を上皮形成期と称することとした。勿論実験の性質上劃一的に取扱うことは或程度無理を伴うが、実験例20例の平均成績より期間区分をこのように決定した。

3) 肉眼的観察による創面状況

(1) 痂皮形成期

作創直後から24時間の観察では、作創の結果生じた滲出液、壊死組織等の無定形物質で被覆された創面の一部に痂皮が形成される。術後2日目には痂皮形成が顕著となる。しかし一部例では作創日より創の拡大が面積測定成績で明らかに立証されている時期で、創面の形態も作創時円形に作成されたにも拘らず不規則な創縁形態を呈し、創縁は移動性を呈する。痂皮形成如何により創面拡大の有無が生ずる。これは面積測定時に痂皮形成が速やな例ほど計測数値の差が少ないことでも判明した。

痂皮形成不十分例は創面の移動性及び動揺が著明である。

術後3日的には創の大部或いは全面が痂皮で被覆され、創の移動性は停止した。肉芽状況検索のため剝離を僅かに施行した部分のみ、移動性が生じた。この部も3日目以降遅くとも2ないし3日以内に移動性を停止した、痂皮下の肉芽形成が肉眼的に確認されたのは4日目である。この時期には痂皮形成強固で相当の厚味を有し、残存部に密着しているが、痂皮下は液状物質が充満し湿潤である。勿論肉芽増生は著明でないので、創面は陥没している。また隣接部及び創面組織は浮腫状を呈する。これは創傷作製の反応である。

(2) 肉芽形成期

a. 前 期

上皮新生が認められ始め、創面縮小度急激に増大し、創面移動性が全く停止し且つ創縁形態は再び円形化する。痂皮は強固に創縁及び創面に固着し、創状況検索のため痂皮の一部を慎重に剝離した場合容易に出血する。剝離操作も仲々難しくなる。このことは創面及び創縁下より新生した毛細血管が形成する肉芽顆粒(特に8日目以降)よりの出血で、肉芽増生が旺盛で

あることを表わしている。肉芽顆粒は所謂健康肉芽で、小さい平等な大きさで色沢は淡紅色、軽度に浸潤している。しかし術後6日目、7日目においては肉芽層が菲薄なため、創面陥没が大多数認められ、肉芽の弾力性は不十分で硬度は軟である。所謂組織軟化(Gewebes Erweichung)の状況が痂皮形成期より継続している一方、肉芽増生を20例中18例に著明に認めた。8日目以降は弾力性硬に肉芽が発育してくる。

b. 後 期

上皮形成俄かに著明な促進を認め、それと共に隣接健康部皮膚の牽縮が一部に確認された。そのため数例は円形化した創形が不規則な形態を呈してきた。痂皮は乾燥化のため薄くなつてきて、検索の際剝離容易且つ出血は認めなくなる。肉芽増生が顕著なため、隣接健康部と同高となり創陥没も消失し、一部例は健康部以上に膨隆増生の像を示した。肉芽の色沢は淡紅色で一部淡紅白色となる。肉芽顆粒は認め難くなり、創面は弾力生硬で殆んど乾燥する。従つて検鏡用組織片採取の際、操作が容易でしかも出血を余り見ない。

(3) 上皮形成期

術後14日目で肉眼的閉塞をした2例は閉塞時に既に皮膚の著明な牽縮を認めた。その他の例も上皮新生は顕著であるが、肉芽形成期に比し創縮小度は低下している。痂皮は極めて菲薄となり、自然剝離して脱落を見た例もあり、完全に乾燥化している創面し乾燥して色沢は白色化し、逐次閉塞する。閉塞後瘢痕部は凹凸あり、多少に拘らず隣接表皮牽縮の像を示している。組織片採取操作も出血なく行ない、弾力性硬である。創液は認めない。

小 括

痂皮は術後3日目に完成して創全面を被覆するが術後5日目までは肉芽の形成は全面では認められず、創移動性は同日まで残存例もあり、一方痂皮形成が完成するまでの時期には動揺期の存在を認めたが、従来の痂皮除去による例より動揺期は短縮されている。この期間の最も特徴は痂皮形成状況なので本期を痂皮形成期と称した。肉芽形成期は後半には上皮新生を認めたが、主たるものは肉芽増生で、前期に肉芽増生が特に著明で欠損部を充填し、後期においては肉芽が完成する。更に上皮形成期に入ると完成された肉芽創面を新生上皮が被覆し、そのため形成された痂皮は遊離し、隣接健康部皮膚の牽縮を伴ないつつ、創は治癒する。

4) 組織検鏡観察による創面状況

(1) 痂皮形成期

創面は浮腫性となり軽度の滲出液の貯溜を認め、痂皮が厚く創面を被覆する。痂皮組織は最表層はエオジ

ン好染の無定形物質で、その下層に出血による血痂、白血球特に偽好酸球 (Pseudoeosinophile Leukocyten) が種々の濃度で死滅、崩壊した形態で存在し、核が濃染され胞体が崩壊しているもの或いは胞体外に放出された顆粒 (Granula) を認める。それと共に線維素 (Fibrin) が混在し、最下層には正常形態の偽好酸球の緻密な層が認められ、痂皮内部には横走する不規則な輝裂を認める。痂皮直下には線維素、滲出液が充満し、その中に出血のため出現した赤血球の集団を認める。

痂皮下中には痂皮と同様多数存在するのは偽好酸球で、その核はヘマトキシリンに濃染し、顆粒が胞体中に認められるがエオジンに好染している。即ち痂皮及び痂皮下には顕著な偽好酸球の遊出が認められる。同時に単核球 (Monocyten) 特に組織球 (Histiocyten) 及び形質細胞 (Plasma Cellen), 線維芽細胞 (Fibroblasten) の幼若型が認められるが少数である。組織球は一部貪食作用 (Phagocytose) を行なっている。線維芽細胞は胞体の明瞭な核は丸味を帯びた淡染するもので幼若型と称されるものである。毛細血管新生の徴は、欠損創に隣接する附近組織内に毛細血管内被細胞の芽 (Spross) が認められ、更に腔 (Lumen) があり、内被細胞の管 (Kanal) にまで到達している。しかし内腔には未だ内容はなく、また創面の新生組織中にはこれらの出現は認められない。更に隣接組織中に新生した血管周囲に線維芽細胞の存在が多い。以上は作創後 3 日目の所見で、4 日目以降は漸次創面組織中に血管新生を認める。線維芽細胞も増生を示している。

(2) 肉芽形成期

a. 前期

8 日目所見 痂皮厚く強固に創面を被覆し創縁より上皮新生が開始されている。創縁隣接部表皮は通常より層が厚くなり、一部鋸歯状に乳頭が皮下組織中に突出している。偽好酸球は痂皮形成期所見に比し減少するが相当著明であり、組織球、単核球、リンパ球が浸潤しているが、特に単核球の多いこととリンパ球の増生が認められるこれらは痂皮下浅層に存在する。

線維芽細胞は核が濃染する幼若型が多数認められる。一部は成熟型へ移行している。成熟型は深層に存在し、その配列は胞体の長軸が創面と並行して整然としているが、幼若型は配列は乱れている。幼若型は新生毛細血管周囲に特に多く集まっている。

毛細血管新生は全例顕著に認められる。その新生状態は内被細胞の芽中に管腔が形成されているものもあり、その新生管理が更に完成されて管理中に赤血球の

充盈を現出している像が見られ、後者が著明に認められる。更に一部例では新生毛細管が連絡融合しているが多数ではない。新生毛細管を取囲む線維芽細胞像を必見する。創縁下及び創面基底部附近の既存血管から芽が伸展して管腔が形成されている。

b. 後期

12 日目所見痂皮は融解死滅した白血球の胞体、核、顆粒が減少し、菲薄となつてくる。これは痂皮自体の乾燥化進行と白血球、組織球等の融解作用及び新生毛細血管により吸収運搬された結果である。新生上皮は創縁から痂皮下に潜入し創面被覆が著明となり新生上皮細胞の分裂増生像を認める。創縁隣接部表皮乳頭の増生が著しく皮下組織中に鋸歯状に多数突出し、表皮は通常の厚さより著明な肥厚を示す。

偽好酸球は前期より更に減少し、リンパ球及び単核球の遊出が著明で、少数であるが好酸球 (Eosinophile Leukocyten) が散見される。

線維芽細胞は成熟型移行が著明となり、創面浅層に創面と平行し胞体長軸が配列している。しかしこの現象は個別創面中でもその部分により移行度が区々で、一般的に一様ではない。一部には既に線維細胞 (Fibrocyten) まで線維化進行の像も認められる。全般的に見れば肉芽組織形成が完了した時期の所見である。

(3) 上皮形成期

痂皮は菲薄乾燥し、染色性も減ずるが、大多数例では肉眼的閉塞時においても検鏡所見では残存する。しかし上皮新生は益々顕著となり創面を被覆し、隣接表皮肥厚と共に皮下組織中に角質増生を内容に認める表皮真珠と称する像を認める。新生上皮は創面被覆後、増生により肥厚しているが、次第に細胞の配列も正常になり、瘢痕化が進むと隣接部に比し陥凹を示す。

線維芽細胞は形態が紡錘形の成熟型から更に核が細長くなり線維細胞に移行する。しかし 20 日目までの所見では成熟型が多数である。配列は創面に核長軸が並行して横走する。

血管新生はなお顕著で、新生毛細管の相互連絡伸展が諸所に認められ、盛んに芽による伸展及び管腔形成の像を認めた。新生血管内には赤血球充盈し、20 日目までの所見では毛細血管退縮の像は僅かである。

円形細胞浸潤は極度の減少を示し、本期初めに旺盛であつたリンパ球、単核球遊出も次第に減少を示す。

小 括

① 痂皮形成：作創後 3 日目までに完成それぞれの内容の大半は偽好酸球の死滅核、胞体及び放出された顆粒が占める。

② 肉芽形成：線維芽細胞は4日目以降発育増生顕著となり12日目には大半は成熟型移行。更に線維細胞へ移行するが20日目までの所見でも成熟型が多数を占める。

③ 上皮形成：作創後3日目所見では明瞭な創面被覆は開始されず、8日目所見で開始が認められ隣接健常表皮の肥厚、乳頭増生の像を認め、12日目には更に著明となり、15日目以降の所見では皮下組織中に表皮真珠と称せられる新生表皮増生の徴が認められ、上皮は創面を被覆する。

④ 組織球の状況：作創後3日目より遊離型が認められ、盛んに赤血球を貪食している。8日目所見において最も多く直接分裂像を認め旺盛な修復作用を示す。

⑤ 円形細胞浸潤：単核球は3日目より以降多数となり8日目に最も顕著、円形細胞には入れられないが、偽好酸球は3、4日目から顕著に遊出して組織球と共に創傷により現出した出血塊、異物等の排除、融解を行なうが、8日目所見では減少する。代つて淋巴球、単核球等が増生し肉芽完成に参与する。

⑥ 血管新生：創縁下等には3日目より認められ、創面には8日目から顕著。

総括並びに考察

創傷治癒経過を観察する方法は多数あるが、大別すると

- 1) 創面積縮小状況の数学的観察法
- 2) 受傷部位抗張力の強弱による観察法
- 3) 異物刺戟を与えその治癒経過観察法
- 4) 組織学的観察法
- 5) 生化学的観察法

等に分けられる。本邦においては1), 4), 及び附随的に5)が行なわれ、欧米では近年1)の代りに2)が行なわれ、他に3), 4)及び附随的に5)が行なわれている。

創傷を数学的に表現して系統的に発表したのは、Lecomte du Nöuy (1916)で、彼は創面積と治癒日数との関係は数学的には函数関係にあるとして、これをグラフで表わし創傷治癒曲線とし、創傷治癒公式 $k = \frac{\log S_0 - \log S}{T}$ を考案した。しかし同じ創面積で、且つ同一日数で治癒する場合でも3型が認められる。最初治癒遅延し後期に急進傾向を示すA型と、初期に促進し後期に遅延するC型と、その中間の経過を辿るB型があると柳一奥田は述べている。

当然異なつた3型を同一表現法で表わすために奥田はNöuyの式より、初期における治癒停滞期を考慮

し、規則的に治療を開始する日以降の治癒経過が真の治癒と決めて、第2実験式 $k = \frac{\log S_0 - \log S}{t - T}$ (但し $t - T$) を誘導した。

即ちA及びB型をもこの式で満足され、C型は、Nöuyの式で表現した。初期数日間の停滞期を潜伏期に命名し、その間A及びBで見られる作創日面積より創面拡大を示す例の存することを指摘した。

潜伏期中の期間は創面が移動する事実よりこれを移動期と称し、また創面積の計測の結果創面積の拡大、縮小の定まらないで不確実な面積値を示す期間を動揺期とした。このことは教室の青木によつても追試され、青木は創容積においては更に動揺程度が劇しく潜伏期も長いと報告した。これらの創の取扱いは何れも作創後初期に形成される痂皮を除去して行なつた実験結果に基づいたものである。私は本実験に先立ち痂皮を自然放置して如何なる差異を生ずるかを実験して、治癒過程が初期において痂皮除去実験例に比し速やかであることを確認した。この基礎実験は奥田及び渡辺も行なつているが、奥田は兎の開放性創傷は一般に一兩日中に痂皮を形成し、痂皮形成後はその周辺において表皮形成の既に行なわれた部分と行なわれない部分は観察を十分にすれば計測は確実にし得ると述べているが、その後の鼠を用いた主実験では何らこの点に触れていない。渡辺も白鼠により同様の基礎実験を行ない痂皮の取扱いにつき批判を加えたが、その背部円形開放創(両側共2cm²)の閉塞日数は痂皮剝離は平均(4例)18.3日に対し、痂皮不剝離は12.0日と差を生じ、明らかに不剝離は治癒日数が良好である。彼は有利で自然治癒の状態を示すにも拘らず計測上痂皮剝離の方法が容易で正確であることを強調して本法を用いなかつたが、私は不剝離でも全期間を通じ2回計測しその際創面を周辺から緊張固定すれば2回計測による面積相互の値の誤差が極めて少ないことを確認したので、痂皮形成を妨げない方法を採用した。本法では真にその動物の治癒過程を追うことができるのが最大利点で、これにより痂皮の創面保護が私の基礎実験において創の動揺期、潜伏期の短縮を示したことより、在来の痂皮剝離の方法では看過されていた創初期の状況をより早期から検索できると確信する。しかも痂皮剝離による創面の器械的刺戟のための二次的反応も避けられ、痂皮剝離の難易による刺戟の不均等も除外でき、正しい治癒過程を観察できる。渡辺は更に痂皮乾燥収縮によりその儘面積を測定すれば差異が個別的に大であると述べているが、同一環境下で餌育するのであるから、本実験の成績を在来の痂皮除去の実験と比較しても創面積の差異は過大でなく、却つて閉塞日数の差異

は在来の方が大である。なお私の実験でも痂皮下創傷治癒 (Heilung unter d. Schorf.) であるので軽度であるが、潜伏期、動揺期が存在したので、奥田、青木らの用いた第2実験式を採用し、治癒係数面より創傷治癒過程を検索し、創の逐日的測定で全般を捉えた。併せて単位面積治癒日数比により、作創面積が差異ある時と同一日治癒間の差異を示し得ることから、更に治癒力の良否を判定することを得た。以上3方法を総合してより正しい治癒状況を把握することができた。治癒係数に関しては、大磯、Auguste Lumière (1917)、A. J. Beaugen (1917) らが独自のものを発表したが、受入れられていない。

最近欧米で採用されている抗張力測定法によつて創傷治癒状況を検索している報告が見られるが、この方法は Howes (1929) が Tensiometer を使用して発表したもので、Taylor も同様な方法を用い、また我が国では高藤 (1952) が独得な機械を考案しこれにより測定を行なっている。しかしこれは第1期癒合を行なう創傷に応用されるもので、私の行なつた欠損創の測定には応用できない。

次に治癒過程の区分について検討して見ると、奥田、青木、渡辺らは何れも作創後1週間前後は潜伏期の存在を認めている。その間には創面の移動や面積の縮小度の不規則或いは却つて作創日面積より創面の拡大する例の存在を認め、これを計測時創面の移動する時期を移動期、面積の縮小の定まらない時期を動揺期と称した。これは何れも痂皮除去による方法により指摘されたもので、私の実験にもその存在は認めたがその期間は痂皮自然放置のために創面移動の前者に比し早期停止、創面積縮小規則化の早期出現による動揺期の短縮等から作創後潜伏期は治癒係数面では3日間となつた。しかし20例の逐日的面積測定の結果及び基礎実験における痂皮除去側との比較の結果等から治癒過程の第1期は術後5日目まで延長するのが妥当であることが組織所見でも立証された。本期では痂皮形成が最も関与しているので痂皮形成期と命名した。その後10日目前後までの期間は治癒係数、逐日的面積測定及び肉眼的観察、組織所見の何れの面からも肉芽増生が顕著に行なわれていることが立証され、且つ上皮新生は開始されているが顕著でないことから、この期間を肉芽形成期の前期とした。

術後13日目前後までの期間は肉芽形成が完了され創面が創隣接部から陥没消失を見た時期と規定し、この期には肉芽形成と同時に上皮新生も顕著に行なわれ始めていることから肉芽形成の後期とした。以上が第2期である。第3期はそれ以後閉塞までの時期で、この

期間は専ら上皮新生が顕著で前期に比し治癒係数でも一段と良好になることが解明されたので、これを上皮形成期と称した。このように私は治癒過程を3期に区分した。

川原、山科は治癒期に前期、後期を、奥田は潜伏期とそれ以後の2期に区別し、渡辺は川原らと同様治癒期を2期に分けて潜伏期と併せて3期に区分している。Carrel (1910) は創面積経過曲線を座標により示しこれを4期に区分しているがこれらは何れも、一方法により区分されたもので、私は治癒過程を面積測定観察、肉眼観察、組織鏡観察の結果から総合して治癒過程が3期であること、しかも第2期は更に前期、後期と2分するのが妥当であることを立証した。

なお肉眼的観察、組織鏡観察は一般的方法と同様であるが、面積測定観察を正確にするため、この観察は閉塞日を除いては測定観察用創面の下部に更に1箇所、円形皮膚欠損創を作成して観察し、また組織標本採取を行なつた。閉塞日は本来の創面を全剔出した。これにより創傷治癒経過が正確に追求できた。

肉眼的所見は創傷の状態を最も簡単に知る方法で考按の余地はない。私は主として柳、緒方の記載を参考とした。

組織鏡観察は創の状態を知る最も確実な方法で、臨床裏付けとして欠くことができない。最近組織学的検索が盛んになつてきたが、私は組織形態学的検索法を採用した。この方が創面全般の状況を知るのに適当であるからである。緒方は在来の文献を整理して記載し、石沢は創傷そのものには触れていないが細胞及び結合織の状態を詳細に述べているのでこれらを主として参考とした。更に近時重用されている小皮標本による宮田の報告、細胞形態について Maximow の記載を参照した。山崎は既存の概念と異なる観察を発表して、その門下の日下は痂皮下創傷の治癒状況について、特に作創直後の遊出偽好酸球の観察を詳細に行ない、偽好酸球が単核化し組織球、形質細胞、線維芽細胞等に転化状態のあることを認めたと述べ、形成された痂皮の大半は偽好酸球の死滅物の堆積であると結論づけている。私の所見でも痂皮の大半は偽好酸球の堆積、その死滅核濃縮像、胞体破壊核放出像を認め、それと線維素、赤血球破壊像も認める。高良は中性オスミウム酸-Suclanblack 法により皮下結合織細胞の形態的研究を行なつて特に組織球につき深く追求しているので参考とした。

創傷治癒過程を浅創により追求した J. Gillman は欠損創に出現した組織は在来肉芽組織といわれているが、そのような再生組織ではなく新生結合織であると

述べているが、私の実験程度のより深層では肉芽組織による再生であると区別している。この再生の際隣接表皮からの再生を重視している。彼の述べている欠損部より再生された組織は既存の周囲組織とは明確に区別されるという所見は私も認めた。特に新生上皮の観察は正しいことを確認した。

結 論

2 kg 前後の白色雄性家兎の腹部に皮膚欠損創を作成し、その痂皮下創傷治癒過程を面積測定観察法、肉眼的観察法を併用して観察の結果、次の所見を得た。

1) 基礎実験により同一例の家兎において、痂皮放置側は痂皮除去側に比し作創後1週間までに既に創面積縮小が顕著であることを確認した。

2) 面積測定観察により創傷を4期に区分し、更に肉眼的、組織鏡観察結果を総合した結果、痂皮下創傷例では、作創後3～5日目を痂皮形成期、10日目前後までを肉芽形成期の前期、13日目までを後期、以降創閉塞期までを上皮形成期と区分し得た。

3) 痂皮形成期所見：面積測定観察により潜伏期、動揺期の存在は3日間である。肉眼的観察では痂皮全面形成は作創後3日目までに行なわれ、痂皮下肉芽増生は本期の終末でも未だに局在的で創面陥没高度である。3日目における鏡観察では、偽好酸球浸潤著明で組織球、線維芽細胞は小数で、毛細血管新生は創周

辺には認められるが、創面中には認められず、上皮形成の徴も大半は認めない。

4) 肉芽形成期所見：治療係数は術後7日目0.0448、10日目0.0493、12日目0.0655と次第に上昇を示し面積縮小が治癒経過中最も顕著な時期である。肉芽増生は初期から顕著で末期には創面陥没大半消失し良好な肉芽を形成する。鏡観察による8日目所見では円形細胞浸潤、組織球遊離型、線維芽細胞幼若型著明となり、毛細血管新生、上皮新生が開始される。12日目所見で淋巴球浸潤、線維芽細胞成熟型移行著明、毛細血管新生が創全般に認められ、上皮再生が創縁隣接部上皮肥厚で示され、新生上皮の創面積被覆が著明に継続している。

5) 上皮形成期所見：平均治癒日数は17.3日、治療係数は14日目0.0772、16日目0.1006、全期平均0.0675で、治癒日数対面積比は0.838である。肉眼的に新生上皮の創面被覆が顕著で痂皮は菲薄乾燥化し脱落する。鏡観察では創縁隣接上皮肥厚と共に表皮乳頭の皮下組織へ突出が多数且つ旺盛で、皮下組織中に内容に角質増生を示す表皮真珠を認める。

肉芽組織は円形細胞浸潤が極度に減少し、線維化進行しているが、線維細胞への移行像より成熟型がなお多数である。新生毛細血管は芽による伸展及び相互に吻合を示すが退縮像は僅かである。

第2編 創傷治癒促進剤使用時の創面治癒状況

刺激が生体に加えられると、直ちに内分泌腺が反応を示し、全身または局所に抑制的或いは促進的に作用していることは幾多の業績により示されている。1938年 Selye は個体が Stress に対して一連の非特異的系統的な防衛反応を現わし、この際下垂体副腎皮質系が主役をなしていると提唱した。Selye は更に Stress の強弱により、全身的な生体反応を惹起する Stress を“Systemic Stress”と呼称しこれに対する生体の反応を“General Adaptation Syndrome”と呼称した。これに対し、局所的な反応のみを惹起する Stress を“Topical stress”，これによる局所反応を“Local Adaptation Syndrome”と呼称した。この両反応は何ら関係なく思われるが、実際は密接な関係を有していると述べている。

この説は創傷治癒過程においても当てはめることができる。即ち局所に創傷が加えられると、その“Topical stress”が下垂体副腎皮質系で調節されている代謝作用に急激な変化を惹起させ、生体はこれに対し下垂体副腎皮質系の機能を増強して、先ず Stress に対し生体の防衛を行なう。即ち“General Adaptation Syndrome”を示し、これにより分泌された適合ホルモンが創傷局所へ Stress として作用し、局所の組織に所謂“Local Adaptation Syndrome”を惹起させる。しかし侵襲の強弱により変化は当然で、以前は創傷治癒過程は単に局成の反応に重きが置かれていたが、近時は全身性反応を重視されるに至った。しかも内分泌に対する研究が異常に進歩すると共に Selye の説のみでは解決のできない結果が示されてきた。

私は家兎の腹部に実験的皮膚欠損創を作製し、カリクレイン、テストビロン、パロチンを投与し、該創傷の治癒状況に如何なる影響を与えるかを第1編を対照とし比較観察した。更に実験結果につき考按を加えると共に私の行なわなない生化学的方面的の見解との関連性についても考察を加えて見た。

なお投与薬剤について簡単に紹介する。

1) カリクレイン (Kallikrein): 1926年 Frey 及び Kraut により膵臓から抽出されたホルモンで、一説ではその産生は下垂体後葉が関与しているともいわれ、また唾液腺でも生成されるといわれている。本剤の作用機転は E. Werle によれば血清中に存在するグロブリン蛋白の一種である Kallidinogen と呼ぶ熱に

不安定な高分子体を酵素分解して、Kallidin と呼ばれる Peptyd に変え、これが血管拡張作用を起すと説明している。私は、F. Schultz が本剤の有効物質を或る種の高分子コロイドに結合させ乾燥状態として、且つ作用を在来のカリクレインより遙かに持続的としたデポカリクレイン (Depot-Kallikrein) を合成したので、これを使用した。

2) テストビロン (Testoviron): 1953年 Laquer により黄体ホルモンに近似した男性ホルモンが発見され Testosterone と命名された。

これが人工的に合成されるようになり、Testosterone propionate である Testoviron が Schering 社より発売されている。この作用は男性生殖腺機能に多大の影響を及ぼすが、近時蛋白同化作用も強力に有することが判明している。

3) パロチン (Parotin): 1944年緒方知三郎らが牛耳下腺から抽出に成功した蛋白性物質をパロチンと命名したが、その後の研究により1954年現在のように精製された。その主作用は硬組織の石灰化促進及び血清カルシウム著明低下作用を有するが、近時蛋白代謝にも影響を及ぼすことが判明している。

1. カリクレイン投与群

実験方法

検索方法は第1編に同じ。薬剤はデポ・カリクレイン (Depot-Padutin, Bayer 製) を用い、投与量は1日10単位宛、作創日より2週間、毎日腎筋内注射を継続した。

第1編記載の正常創面検索家兎20例平均成績を以て対照とした。対照は作創手技以外は無処置である。本剤投与例は7例

実験成績

1) 面積測定観察

(1) 逐日的面積測定

第8表参照 本投与群の作創日直径5cmの家兎の腹部円形皮質欠損創の閉塞日数は15.40日で、対照17.30日より1.9日治癒促進。治癒開始の術後2日目以降創面縮小度は対照より高度である。特に術後10日目までが著明である。潜伏期は対照より1日短かく動揺は術後2日までに停止する。個別的に見た例中に作創

第 8 表 創 面 積
カリクレイン投与群

家 兎 号	作創面積	術 後 2 日 目	術 後 3 日 目	術 後 6 日 目	術 後 10 日 目	術 後 12 日 目	術 後 14 日 目	閉塞日
Nr. 21	(cm ²) 20.00	17.56	13.78	9.74	3.61	1.20	0	(日) 13
Nr. 22	20.00	15.13	12.70	8.01	5.69	4.06	1.853	15
Nr. 23	20.00	14.38	10.93	9.78	6.22	3.318	0	14
Nr. 24	20.00	15.20	12.80	11.66	5.91	3.39	1.123	17
Nr. 25	20.00	15.87	13.81	11.23	4.93	1.795	0.772	17
Nr. 26	20.00	15.81	13.72	9.44	3.45	1.963	0.727	17
Nr. 27	20.00	12.80	9.05	6.56	2.39	0.90	0.186	15
平 均	20.00	15.25	12.88	9.49	4.60	2.375	0.666	15.40
対 照	20.00	14.98	14.60	術 後 7 日 目 9.67	6.58	3.772	2.065	17.30

第 9 表
治癒係数 ($k = \frac{\log S_0 - \log S}{t - T}$)
カリクレイン投与群

家 番 号	術後 2 日 目	術後 6 日 目	術後 10 日 目	術後 12 日 目	術後 14 日 目	全期 平均
Nr. 21	0	0.0640	0.0858	0.1166	—	0.0889
Nr. 22	0	0.0691	0.0531	0.0571	0.0760	0.0638
Nr. 23	0	0.0419	0.0455	0.0637	—	0.0536
Nr. 24	0	0.0288	0.0513	0.0652	0.0943	0.0599
Nr. 25	0	0.0376	0.0635	0.0947	0.1094	0.0763
Nr. 26	0	0.0530	0.0827	0.0906	0.1115	0.0852
Nr. 27	0	0.0726	0.0911	0.1154	0.1533	0.1081
平 均	0	0.0515	0.0651	0.0808	0.1133	0.0777
対 照	術後 3 日 目 0	術後 7 日 目 0.0448	0.0493	0.0655	0.0772	0.0592

第 10 表 治癒日数対面積比
カリクレイン投与群 単位面積は 1 cm²

家 番 号	作 創 面積	治 癒 日 数	単 位 面 積 治癒日数比
Nr. 21	(cm ²) 20.41	(日) 13	0.637
Nr. 22	26.99	15	0.556
Nr. 23	19.72	14	0.710
Nr. 24	28.31	17	0.600
Nr. 25	30.05	17	0.566
Nr. 26	19.88	17	0.855
Nr. 27	20.47	15	0.733
平 均	23.98	15.4	0.665
対 照	21.31	17.3	0.838

後 1 日目に作創面積より面積拡大を示した例あり。

(2) 治癒係数計測

第 8, 9 表参照。治癒開始初日は術後 2 日目で対照より 1 日早い。両者の治癒開始後 4 日目, 術後 10, 12, 14 日目の 4 期に比較した。治癒係数は第 1 編における対照においては術後 16 日目の治癒係数も含まれるので, 本表の平均治癒係数とは異なるが, 本投与群の創閉塞は 15.40 日で比較から除外したので差を生じたものである。従つて本投与群の治癒係数平均は術後 16 日目成績を加えれば更に上昇する。両者の比較によると開始後 4 日目 0.0057, 術後 10 日目 0.0158, 12 日目 0.0153, 14 日目 0.0361, 平均 0.0185 と全期間良好で, 特に 14 日目が良好なことが注目される。

(3) 治癒日数対面積比

第 16 表参照 単位面積当りの治癒日数比は平均すると, 本投与群は 0.665, 対照 0.838 で, 0.173 治癒良好である。個別的に見ても 7 例中 6 例が対照より良好で, 最良は 0.282 と大幅な差異を示す。

小 括

面積測定観察の結果本投与群は潜伏期において 1 日, 治癒日数において 1.9 日対照より短縮する。動揺期の存在は認めるが期間は短期間である。

治癒係数も全期間対照に比し良好で日数別計測では特に 14 日目に 0.0361 の差を示し, 全期平均で 0.0185 良好である。

治癒日数対面積比でも 0.173 単位面積 (1 cm²) の治癒日数比が良好である。

これより本投与群が対照より良好な治癒過程を示すと確認される。

2) 肉眼的観察による創面状況

期間区分は対照の期間区分（第1編）を基として本投与群を始め、本編実験群はこの期間中に如何なる変化を示すかを比較した。

(1) 痂皮形成期

第1編IVの3)参照、以下同様。創動揺は2日目までに全例停止し、7例中4例は術後2日目に痂皮が既に創面全般を強固に被覆する。痂皮下創液は豊富であるが一方3日目所見で肉芽増生の徴を3例に認めた。即ち本群は痂皮全面形成が対照より1日早く、従つて創面移動性の早期停止、肉芽増生も対照の良好例より更に1日早く確認された。

(2) 肉芽形成期

a. 前期

対照に比し肉芽増生顯著で創面陥没が消失する。肉芽の色沢は淡紅色、弾力性硬、顆粒は小且つ平等に全面に分布し、創面湿潤も対照に比し少なくな。既に8日目で色沢が淡紅白色化し、上皮形成促進著明の1例も確認した。以上は術後8日目までに認められた成見で、対照に比し最小限2日間治癒速度の促進を示すものである。

b. 後期

上皮形成は全例著明で創面が前期中に健常部と同高となり、ために隣接健常部皮膚牽縮は極めて軽度か全く認められない。痂皮も10日目には自然脱落を示すものもあり、色沢は白色化し肉芽顆粒は確認し得なくなる。1例は上皮形成顯著で13日目に肉眼的に治癒した。対照は術後13日目頃肉芽形成が完了するのに比し2ないし3日間促進して治癒に向う。

(3) 上皮形成期

上皮形成が主となるのは肉芽形成期の後期で、今期初頭に全例治癒し、しかも隣接皮膚牽縮は極めて軽度である。この牽縮度は対照より弱い。

小 括

全期を通じて潜伏期の短かいこと、創縁の動揺、創面移動性の早期停止、肉芽の増生顯著で、創面陥没の早期消失、上皮形成促進のため癍痕牽縮が軽度であること等の諸点が対照より優つている。

3) 組織鏡観察による創面状況

第1編実験成績の4)参照、以下同様。

(1) 痂皮形成期

術後3日目には痂皮が被覆し、その直下浅層の創液滲出は対照に比し少ない。線維素塊(Fibrin Masse)の折出著明で偽好酸球(Pseudoeosinophile Leucocyten)の游出、形質細胞(Plasma zellen)、組織球(Histiocyten)の出現が対照に比し著明である。組織球は赤血白等を貪喰し、胞体中の空胞が明瞭で直接分

裂の像を示すものを認める。淋巴球は小数である。

4日目には偽好酸球は痂皮深層まで游出すると同時に3日目より減少し、組織球は逆に増加を示す。3、4日目所見は何れも対照に比し円形細胞浸潤著明である。幼若線維芽細胞(freie Fibroblasten)も3日目に対照より多数出現し、4日目には益々増加し全層に存在する。

対照は3日目では極めて小数で、4日目には増加するが、存在部位は大部分深層である。線維芽細胞の形状は大きく胞体の明らかな丸味を帯びた核を有する。一部には胞体が細長くなく成熟化しているものも認める。対照には成熟型を認めない。

毛細血管新生が特に対照に比し顯著なことが認められた。3日目には創面既存部直上及び創縁下から毛細血管が新生し、痂皮下創面中に原始内被細胞の芽(Spross)及び管腔を認めるが、4日目に至ると新生毛細血管腔内には血球が充実した芽の数も増加する。対照は4日目に至り創隣接部に近い深層に血管新生を認めるが、その数、分布状態は本投与群は創面全般に多数存在するに比し、乏しい。

その他本投与群では4日目には上皮新生が明らかに開始し、創面隣接表皮は肥厚する。

(2) 肉芽形成期

a. 前期

痂皮は対照に比し菲薄で乾燥化が進行しているのが示される。上皮新生は顯著となり、隣接乳頭増生が著しい。新生上皮組織の配列も整然としている。隣接上皮乳頭過増生は対照にも見られるが、上皮の創面被覆は本投与群より劣る。偽好酸球は3、4日目所見より激減し、遊離型組織球は増加し、淋巴球浸潤も多い。対照は偽好酸球游出強盛であるが、淋巴球浸潤は未だ少ない。本投与群には組織球の直接分裂像を諸成に認める。線維芽細胞は成熟化が進行し、核が濃染しているが、対照は増生は顯著であるが成熟化していない。線維芽細胞の配列は創面と平行して整然と配置され、対照の配列の無統制と対比して修復状況の促進を示す。血管形成の面においても本投与群は対照に比し多数で毛細管相互の連絡も諸所に認められて、しかも深層のみでなく浅層全面にも著明である。血管の拡張、充盈も認められる。対照は血管新生は旺盛となり次第に浅層中に原始内被細胞の芽及び管腔を侵入させているが、血管相互連絡は極めて小数しか認められない。本投与群は既に修復期に充分入つたが、対照は修復開始に到達した差を如実に示している。

b. 後期

新生上皮は肉芽増生良好な創面を被覆進行し、創の

大部を被覆する。対照では漸く上皮新生速度が顕著となる。偽好酸球の存在は少ない。代つて淋巴球浸潤が著明で好酸球の出現も多くなる。組織球の減少も認められ、円形細胞浸潤は3、8日目より少なくなる。線維芽細胞は成熟化し一部は線維細胞に移行の度大で、線維化の所見も認められる。その配列はその配列は8日目所見以上に整然とし、また毛細血管の発育は浅層まで平等に分布し、その周囲に線維芽細胞が多く集まる。深層の毛細血管は退縮を開始している。対照は未だに偽好酸球が深層まで散見され、組織球の分裂像が認められ、淋巴球、好酸球も漸く多くなってくる。血管新生は顕著であるが血管退縮像は認められない。

線維芽細胞の成熟期への移行度は大となる。痂皮も前期より菲薄となる。配列状況も整然とした線維芽細胞像を呈する。しかし僅かしか線維化されていない。

本投与群は肉芽層が厚く、円形細胞浸潤の激減したことにより既に鎮静期に入っていると断ぜられる。

(3) 上皮形成期

新生上皮が創閉塞に近づくと、全面を被覆し、同時に痂皮は剝離容易で自然脱落を示した例もある。遊離組織球も少なくなる。線維芽細胞も線維細胞に移行し、線維化度大である。深層の脈管化された血管は拡張、充血し、肉芽層は組織密である。対照は本投与群12日目所見と大体一致している。しかし血管相互連絡は多くない。上皮新生度は本投与群より劣るが、隣接部及び新生上皮乳頭の増生は顕著となり、残存痂皮は乾燥化する。肉芽創中の新生血管の退縮像は閉鎖時には認められない。

小 括

本投与群の対照に比し優れている点は次の通りである。

1) 特に注目されるのは毛細血管新生多数で分布が創全般に平等に認められ、しかも4日目に新生血管の拡張充血のあること。

2) 線維芽細胞の出現及び成熟化が早く、しかも多数であること。

3) 組織球も早期に多数認められ、分裂増生像が諸所に認められること。

4) 肉芽組織増生速やかで、上皮形成も促進されること。

2. テストビロン投与群

実 験 方 法

検索方法は第1編に同じ。薬剤はテストビロン

(Testoviron, Schering 製) を使用。投与量は1日5 mg 宛、作創日より2週間、毎日臀筋内注射を継続した。対照は作創手技以外無処置、本剤投与例は5例。

実 験 成 績

1) 面積測定観察

(1) 逐日的面積測定

第11表参照 創面閉鎖日数は作創日直径5 cmの腹部円形皮膚欠損創で本投与群平均が16.20日、対照17.30日で1.1日治癒促進、本投与群は術後2日目から4日目の顔面縮小が特に顕著で、この初期における治癒促進が全期の治癒過程に大きい影響を与える。

(2) 治癒係数計測

本投与群の治癒係数は術後6、10、12、14日の計測で、対照に比較するとそれぞれ0.0423、0.0187、0.0133、0.0137、平均0.0220と何れも良好である。(第12表) なお対照の治癒開始日は術後3日目なので開始後4日目の術後7日目の治癒係数を本投与群の治癒開始後4日目の術後6日目と比較した。本投与群は作創直後より創縮小顕著であるが、2日目までに痂皮が全面被覆と共に創の動揺は全く停止した。開始後4日の術後6日目の成績が他日計測より特に良好なことは術後2日目の創面積から4日目、6日目の縮小度間に2→4日目が5.97 cm²、4→6日目175 cm²と、特に前者の縮小度の良好によるものである。(第11表)

(3) 治癒日数対面積比

第13表参照 単位面積(1 cm²)の治癒日数比は5例中4例は対照平均より良好で、最良例は0.184も対照より優れている。本投与群平均では0.034治癒日数比が良好である。

小 括

面積測定観察の結果から、特に作創後初期の痂皮形成期中の創面積の縮小が顕著で、従つて治癒係数計測成績にも、治癒開始後第1回測定日の術後6日目の成績によつて分かる通り、如実に示されている。このことから本投与群の治癒過程を数学的に観察すれば、初期の効果が注目される。

2) 肉眼的観察による創面状況

(1) 痂皮形成期

特に注目されるのは痂皮創面被覆の速やかなことで、創縁の動揺は術後2日目で5例中4例が停止したことである。しかも痂皮は強固であることが、検索剝離の際に創面の移動を認めない点で明らかである。痂皮下における所見では、滲出液が対照より少ない点の他は、創面陥没度が軽度である。この後者は一面肉芽

第 11 表 創 面 積
テ ス ト ビ ロ ン 投 与 群

家 兎 号	作創日 面 積	術 後 2 日 目	術 後 4 日 目	術 後 6 日 目	術 後 10 日 目	術 後 12 日 目	術 後 14 日 目	閉塞日
	(cm ²)							(日)
Nr. 41	20.00	14.86	9.91	9.21	7.61	6.54	4.67	19
Nr. 42	20.00	13.30	6.50	4.62	1.859	0.458	0.137	15
Nr. 43	20.00	14.36	8.82	6.32	2.807	0.694	0.403	16
Nr. 44	20.00	13.74	7.47	5.99	3.463	2.256	0.325	16
Nr. 45	20.00	13.99	7.38	6.08	3.234	1.448	0.130	15
平 均	20.00	13.99	8.02	6.27	4.00	2.279	1.133	16.20

	作創日 面 積	術 後 2 日 目	術 後 4 日 目	術 後 6 日 目	術 後 10 日 目	術 後 12 日 目	術 後 14 日 目	閉塞日
	(cm ²)		術 後 3 日 目	術 後 7 日 目				(日)
対 照	20.00	14.98	14.60	9.67	6.58	3.772	2.065	17.30
カ リ ク レ イ ン	20.00	15.25	12.88	9.49	4.60	2.375	0.666	15.40
テ ス ト ビ ロ ン	20.00	13.99	8.02	6.27	4.00	2.279	1.133	16.20

第 12 表

$$\text{治癒係数} \left(k = \frac{\log S_0 - \log S}{t - T} \right)$$

テ ス ト ビ ロ ン 投 与 群

家 兎 号	術後 2 日 目	術後 6 日 目	術後 10 日 目	術後 12 日 目	術後 14 日 目	全期 平均
Nr. 41	0	0.0419	0.0363	0.0356	0.0419	0.0389
Nr. 42	0	0.1148	0.1068	0.1463	0.1656	0.1333
Nr. 43	0	0.0891	0.0886	0.1316	0.1293	0.1097
Nr. 44	0	0.0952	0.0748	0.0785	0.1355	0.0960
Nr. 45	0	0.0905	0.0795	0.0985	0.1693	0.1095
平 均	0	0.0871	0.0680	0.0788	0.0909	0.0812

	術後 2 日 目	術後 6 日 目	術後 10 日 目	術後 12 日 目	術後 14 日 目	全期 平均
対 照	術後 3 日 目 0	術後 7 日 目 0.0448	0.0493	0.0655	0.0772	0.0592
カ リ ク レ イ ン	0	0.0515	0.0651	0.0808	0.1133	0.0777
テ ス ト ビ ロ ン	0	0.0871	0.0680	0.0788	0.0909	0.0812

第 13 表 治癒日数対面積比

テ ス ト ビ ロ ン 投 与 群 単 位 面 積 は cm²

家 兎 号	作 創 面 積	治 癒 日 数	単 位 面 積 治 癒 日 数 比
	(cm ²)	(日)	
Nr. 41	18.57	19	1.023
Nr. 42	19.10	15	0.785
Nr. 43	24.47	16	0.654
Nr. 44	19.69	16	0.812
Nr. 45	20.05	15	0.748
平 均	20.38	16.2	0.804

	作 創 面 積	治 癒 日 数	単 位 面 積 治 癒 日 数 比
	(cm ²)	(日)	
対 照	21.31	17.3	0.838
カ リ ク レ イ ン	23.98	15.4	0.665
テ ス ト ビ ロ ン	20.38	16.2	0.804

増生が始まっていることを示すものである。創縁形態は円形でなく不規則となる。

(2) 肉芽形成期

a. 前期

痂皮は乾燥化進行し菲薄となり、検索の際出血は僅少である。対照は8日目所見では痂皮は厚く、剝離し難い。肉芽増生は進行し9日目所見で色沢が淡紅色の2例を認め、弾力性硬となる。肉芽層の厚さは対照より相当厚く、ために創面陥没が消失している。対照は肉芽増生顕著となるが、創面陥没はなお大である。本投与例は上皮新生が促進されている。

b. 後期

創面縮小度対照に比し著明にも拘らず、隣接健常部皮膚牽縮度は軽度である。痂皮は剝離容易となり、5例中4例は創面色沢は白色化してきて、創縁よりの上皮形成の進展を認める。対照例では創面陥没残存例を認め、白色化例は数例に過ぎない。弾力性は対照も増加し、上皮形成も漸く進展し始める。

(3) 上皮形成期

創面は肉眼的には乾燥し、痂皮自然脱落し、投与群中閉塞の遅れた1例も、肉芽増生が強く、隣接表皮以上に膨隆したため閉塞が遅延したもので、経過は他例と同様に終始する。治癒後の隣接上皮牽縮度も軽度である。対照は経過が2日程度の遅延を見て、隣接上皮牽縮度も本投与群よりかなり高度である。

小 括

本投与群の特徴は作創直後初期即ち痂皮形成期の創縮小度の顕著なことである。これは痂皮形成が早く且つ強固に完成され、創面移動が停止し、肉芽増生促進の基礎を早期に造成するためである。以後は対照と治癒経過は大差ないが、初期の差がそのまま治癒時の状況にも影響し、瘢痕牽縮も創面陥没の早期消失の結果軽度となる。

3) 組織検鏡観察による創面状況

(1) 痂皮形成期

対照に比し組織球と線維芽細胞増生を術後3日目認める。偽好酸球、形質細胞、組織内出血等の所見は対照と差異がない。また痂皮下の創液も豊富であるが、線維素析出は対照より多い。組織球及び線維芽細胞は創隣接創縁下、創面附近基底部血管新生と共に両者の直接分裂像を認める。組織球が著明に存在する。組織球の形状は遊離型で丸い形状をなす。毛細血管は内被細胞が芽(Spross)を出現しているが、単一の内被細胞の管として存在している状態で、充血は認めない。(3日目)

この像は対照では4日目以降に認められる。附近の

血管の拡張、充血が認められるのである。

(2) 肉芽形成期

a. 前期(8日目所見)

上皮新生顕著に促進され、作創日創縁附近上皮は通常の上皮より著明に厚くなり、上皮乳頭が鋸歯状に皮下に盛んに突出し、創面の上皮被覆を見ない個所は痂皮が乾燥化の状態を示すが、痂皮は肉芽層と強固に接着した個所もある。偽好酸球は3日目の所見に比し、極度に減少し代つて淋巴球の游出増加が認められる。組織球も引続き多い。組織肥細胞も認められる。

線維芽細胞は幼若型、成熟型が多数混在しているが、成熟化が強く、配列が創面に平行になつて、核が円形から楕円形に移行すると同時に胞体が伸びて紡錘形となる。更にこれが進行して線維細胞へ移行してつづいている像も認める。血管新生も創面全般しかも浅層全般に顕著で、充血した毛細血管内被細胞管を認める。深層から浅層へ創面へ垂直方向に血管が伸展しているのを多数認める。

対照では隣接上皮乳頭増生は認められるが、上皮新生速度は遅延し、創面被覆程度も少ない。痂皮の接着は強固となるが、痂皮下の偽好酸球はまだ多く游出し、淋巴球游出は少ない。組織球分裂増生の像は認められる。線維芽細胞は幼若型が主体で成熟型は本投与群より少なく、その配列は乱れたままで線維細胞への移行は認められない。血管新生は旺盛とはなるが、その分布は浅層全般一様とはならない。

b. 後期(12日目所見)

創面修復作用が順調に進行している。即ち上皮の新生で創面は大部被覆され。しかも創面が隣接健常部と同高になつているため平坦である。円形細胞浸潤は減少しているが、淋巴球、好酸球、組織球が認められる。殊に好酸球の出現は修復良好を示す。線維芽細胞は深層では線維細胞への移行を示している。浅層も成熟型となる。細胞の大きさは小型のものが多い。肉芽層の厚さは対照に比し厚い。対照では上皮新生は本期になると急激な進展を見せているが、創面陥没が僅かに残存している。偽好酸球は前期に比し激減したが、なお深部まで散在し、組織球は本投与群より多いが、淋巴球浸潤度、好酸球は僅かである。血管は漸く全般に新生分布する。線維芽細胞の配列は創面に平行に細胞が整然と並ぶ。幼若型、成熟型が混在するが、線維細胞移行は少ない。

(3) 上皮形成期(15, 16日目所見)

既に5例中4例は術後16日目までに閉塞し、新生上皮は細胞配列も乱れていないで、修復良好であることを示している。その直下の浅層の毛細血管は充血して

いるが、深層では既に新生毛細血管の退縮像を散見する。線維芽細胞の線維細胞移行は創全般に顕著である。血管周囲にリンパ球、好酸球、線維芽細胞が周囲と明確に局在する。

対照では新生部上皮の乳頭増生顕著である。痂皮は乾燥化の進行が認められる。痂皮下にリンパ球游出著明で、組織球も表層近くに存在し、好酸球は少ない。充血した新生毛細血管が浅層に分布してくるが、血管退縮化は認められない。線維芽細胞の線維細胞移行が著明となる。しかし細胞量は本投与群より少ないため組織が鬆疎である。

小 括

本投与群は痂皮形成期から肉芽形成期前期までの創面の修復に良好な影響を与える。即ち初期における組織球、線維芽細胞増生が促進することが原因となっている。この結果肉芽増生が対照像に比し早く、そのため上皮新生も促進され、創面閉塞が速やかとなる。

3. パロチン投与群

実 験 方 法

検索方法は第1編に同じ。薬剤はパロチン (Parotin, 帝國臓器製) を使用。投与量は1日1mg宛、作創日より2週間毎日腎筋内注射を継続。対照は作創手術手技以外は無処置。本剤投与は5例。

実 験 成 績

1) 面積測定観察

(1) 逐日的面積測定

第14表参照 直径5cmの腹部円形皮膚欠損創の閉塞日数は、本投与群は最短14日、最長17日、平均15.20日で対照17.30日に比し、全例早期に治癒し、平均比較では2.10日の治癒期間の短縮を示す。また途中創面積比較においても治癒過程は良好に終始する。特に術後2日目から3日目間の創面積縮小が著明である。

(2) 治癒係数計測

第15表参照 本投与群の治癒開始日を術後2日目と決定、以後開始後4日目、術後10日目、12日目、14日目の治癒係数を測定し、対照と比較検討した。その結果は開始後4日目は0.0416、以下0.0261、0.0222、0.0682、平均0.0395 治癒係数が良好である。この結果初期の治癒促進と再び末期に再促進を示す。創潜伏

期間は創の動揺が軽度のため極めて短期間である。

(3) 治癒日数対面積比

第6表参照 5例中4例は対照より単位面積治癒日数比は良好で平均0.055 治癒促進を示す。

小 括

本投与群は何れの計測においても対照より治癒過程が良好である。特に(1)(2)の計測に示されている痂皮形成期の縮小度、上皮形成期の促進率が治癒過程の良好を示唆して、結果として(3)に表わされているように治癒良好の成績を証明する。即ち術後2日目から3日目の縮小は本と群5.51 cm²、対照0.38 cm²と創面積において5.13 cm²の差を示し、痂皮形成期直後の開始後4日目の治癒係数にもこの差が現わされ(治癒係数差0.416)、上皮形成期にも再び0.0682と差が大となる。

2) 肉眼的観察による創面状況

(1) 痂皮形成期

3日目には創縁動揺は消失する。痂皮は強固であるが、痂皮は厚くない。しかも創面陥没軽度の例を認める。組織標本採取の際に組織軟化が対照より軽度であると確認された。(術後4日目)、4日目には肉芽顆粒を局在的に認めた。対照は検索のための一部痂皮剝離により創面拡大を認める例もあり、創面陥没度は高度である。しかも痂皮下は創液豊富で4日目には肉芽増生を肉眼的には認めない。

(2) 肉芽形成期

a. 前 期

創形は創縁の不規則な凹凸が消失し、作創日のように円形化し、創面陥没は5例中4例は消失し創面平坦となる。痂皮は薄く、対照に比し剝離容易。肉芽顆粒は小さく且つ平等で、創面色沢は淡紅色を呈するが、2例には淡紅白色に変化し始めている。痂皮下は軽度に湿潤であるが、創の弾力性は対照より著明で、上皮形成度も著明である。(7, 8日目所見) この期には創面陥没は残存する。痂皮も強固で剝離すれば出血しやすい。肉芽の色沢は淡紅色であるが、弾力性は乏しく、組織軟化から脱却していない。痂皮下の湿潤度も大である。

b. 後 期

全例痂皮は菲薄で、2例は自然脱落及び痂皮遊離の像を認め、他例でも検索の際の剝離は極めて容易で且つ出血を見なくなる。肉芽は顆粒は認め難く、色沢は白色化の度が強く、弾力性強で、乾燥化している。上皮新生顕著。対照では淡紅色で一部淡紅白色化し、弾力性を増加し、肉芽増生は顕著で12日目所見では創面は隣接部位と同高に達する。同時に上皮新生は顕著に

第 14 表 創 面 積
パ ロ チ ン 投 与 群

家 番 号	作 創 日 積 (cm ²)	術 後 2 日 目	術 後 3 日 目	術 後 6 日 目	術 後 10 日 目	術 後 12 日 目	術 後 14 日 目	閉 塞 日 (日)
Nr. 61	20.00	14.59	9.28	6.58	2.897	0.973	0	14
Nr. 62	20.00	15.44	10.83	7.43	4.505	2.15	0.578	16
Nr. 63	20.00	15.66	11.48	7.25	4.408	3.165	0	14
Nr. 64	20.00	13.95	7.24	6.00	3.644	2.208	0.242	15
Nr. 65	20.00	14.36	7.61	5.68	2.744	1.197	0.438	17
平 均	20.00	14.60	9.09	6.59	3.64	1.938	0.252	15.20

	作 創 日 積 (cm ²)	術 後 2 日 目	術 後 3 日 目	術 後 6 日 目	術 後 10 日 目	術 後 12 日 目	術 後 14 日 目	閉 塞 日 (日)
対 照	20.00	14.98	14.60	9.67	6.58	3.772	2.065	17.30
カ リ ク レ イ ン	20.00	15.25	12.88	9.49	4.60	2.375	0.666	15.40
テ ス ト ビ ロ ン	20.00	13.99	術 後 4 日 目 8.02	6.27	4.00	2.279	1.133	16.20
パ ロ チ ン	20.00	14.60	9.09	6.59	3.64	1.938	0.252	15.20

第 15 表

治癒係数 $(k = \frac{\log S_0 - \log S}{t = T})$

パ ロ チ ン 投 与 群

家 番 号	術 後 2 日 目	術 後 6 日 目	術 後 10 日 目	術 後 12 日 目	術 後 14 日 目	全 期 平 均
Nr. 61	0	0.0856	0.0877	0.1176	—	0.0973
Nr. 62	0	0.0794	0.0668	0.0856	0.1189	0.0877
Nr. 63	0	0.0836	0.0688	0.0694	—	0.0739
Nr. 64	0	0.0916	0.0727	0.0801	0.1629	0.1018
Nr. 65	0	0.1007	0.0899	0.1081	0.1254	0.1060
平 均	0	0.0864	0.0754	0.0877	0.1454	0.0987

	術 後 2 日 目	術 後 6 日 目	術 後 10 日 目	術 後 12 日 目	術 後 14 日 目	全 期 平 均
対 照	術 後 3 日 目 0	術 後 7 日 目 0.0448	0.0493	0.0655	0.0772	0.0592
カ リ ク レ イ ン	0	0.0515	0.0651	0.0808	0.1133	0.0777
テ ス ト ビ ロ ン	0	0.0871	0.0680	0.0788	0.0909	0.0812
パ ロ チ ン	0	0.0864	0.0754	0.0877	0.1454	0.0987

第 16 表 治癒日数対面積比
パ ロ チ ン 投 与 群 単 位 面 積 は 1 cm²

家 番 号	作 創 面 積 (cm ²)	治 癒 日 数 (日)	単 位 面 積 治 癒 日 数 比
Nr. 61	18.07	14	0.775
Nr. 62	18.65	16	0.853
Nr. 63	18.21	14	0.769
Nr. 64	20.73	15	0.724
Nr. 65	21.45	17	0.793
平 均	19.42	15.2	0.783

	作 創 面 積 (cm ²)	治 癒 日 数 (日)	単 位 面 積 治 癒 日 数 比
対 照	21.31	17.3	0.838
カ リ ク レ イ ン	23.98	15.4	0.665
テ ス ト ビ ロ ン	20.38	16.2	0.804
パ ロ チ ン	19.42	15.2	0.783

びつてくる。標本採取の際出血を認める。

(3) 上皮形成期

14日目に既に2例は新生上皮で創面は全面被覆されて了うが、他例も対照より何れも昇期に閉塞する。新生上皮は潤沢で弾力性に富む。隣接皮膚牽縮は軽度である。対照は色沢の白色化の度が著しくなるが、上皮新生速度は終末に少しく停する。隣接皮膚は軽度である。

小 括

- 1) 痂皮は全期を通じ菲薄で、乾燥化が高度である。
- 2) 痂皮下組織の増生顕著で、創面移動が昇期に停止する。
- 3) 肉芽増生顕著で創面陥没は7、8日目には消失する。
- 4) 上皮形成力の促進により閉塞が早く、肉芽形成良好と相俟ち隣接皮膚牽縮を最小限に止める。

3) 組織鏡観察による創面状況

(1) 痂皮形成期

3日目所見では対照と大差ないが、4日目所見では創面を被覆する痂皮は厚く強固である。痂皮下には線維素析出が多く、創液は対照より少量である。偽好酸球、形質細胞、組織球、リンパ球等円形細胞浸潤は対照より強盛で、一方線維芽細胞は幼若型が多数存在し、核は丸味のある楕円形で、胞体も明瞭である。

新生血管は痂皮下浅層には未だ認められないが、深層では毛細血管芽が認められ既に一部には充血した新生血管も認める。組織軟化の度も少ない。対照は偽好酸球游出は著明であるが、それ以外円形細胞浸潤少なく、刺戟に対する反応が弱い。痂皮も菲薄で痂皮下深層には局在的に線維芽細胞を認めるが、本投与群のように全般的ではない。創面隣接部には毛細血管芽を認めるが、新生血管は極めて僅かである。

(2) 肉芽形成期

a. 前 期

8日目所見 円形細胞浸潤は著明に減少し、特に偽好酸球は激減する。このため深層は線維芽細胞が主体として認められる。深層に見られる線維芽細胞は大部分は成熟型で、或る例では既に線維細胞移行も認められる。細胞は深層から創面上に向い細胞の長軸が配列整然と並んで存在し、創面浅層では幼若型が多数出現している。新生毛細血管も創全般に分布し、血管は充血し、新生した血管相互から内被細胞芽を出し、管腔を造成する直前の像も認められ、また既に相互連絡を見たものも存在する。対照は上皮形成は大差ないが痂皮下になお線維素が残存し、偽好酸球が深層まで分布

して、組織球、形質細胞、リンパ球等円形細胞浸潤強盛で、創造成刺戟反応から脱却していない。線維芽細胞は幼若型が主体で深層の一部に成熟型を認める。配列は不整で、組織は鬆疎である。

b. 後 期

本投与群中には上皮形成特に顕著で両創縁が接触しているもあり、痂皮下円形細胞浸潤はリンパ球が創表近くに多く存在する。線維芽細胞は成熟型、線維細胞が大半で、幼若型は少数である。組織は密となり、厚さを増して、線維芽細胞の配列は創面に長軸が平行方向に並列する。毛細血管は創浅層では充血しているが、深層では再び血液がない管腔を認め退縮に向っていることを示す。

対照では上皮新生は著明となるが本投与群より劣る。円形細胞浸潤はリンパ球が主体となるが、依然組織球、偽好酸球もおお豊富に認められる。線維芽細胞は幼若型から成熟型への移行著明であるが、配列状態は本投与群と異なり不整の個所が認められる。血管新生は良好となり深層から表層に向い盛んに伸展発育し、管腔も充血している。血管退縮像は認められない。

(3) 上皮形成期

既に上皮形成顕著で創面被覆完了例もあるが、一般に被覆速度が速やかで、乳頭形成も顕著で、皮下組織中に表皮真珠を認める。完全被覆を見ない個所の組織像でも少数のリンパ球の他は組織球、偽好酸球は認めない。残存痂皮も乾燥し、色沢は淡青色に変じ、剝離しかけている。創面はほぼ平坦化し、創の隣接部位と同高の例が多い。血管は管腔が再閉鎖され退縮に向っている像を創浅層においても認める。線維芽細胞の線維化移行も顕著で核は細長く、核内容は識別し難くなり、黒紫色に濃染している。

対照では19日目組織像はこれに近い所見を呈するが、しかし創表附近血管は充血し、一部には線維芽細胞が創面と垂直に線維化されて存在する。17日目肉眼的閉塞例ではリンパ球が多数で、表層は創縁と平坦にならず、痂皮は本投与群より菲薄ではなく、黒紫色に濃染する。

小 括

4日目以降線維芽細胞の増生、線維化移行度が速やかで、円形細胞浸潤も早期に旺盛で、8日目所見で創面修復作用が顕著で治癒力を促進しているのを確認できる。従って肉芽組織は増生力が対照に比し大で、ために創面陥没も少ない。更にこれは上皮形成にも好影響を与え創面被覆が促進する。また組織形態学的に良好に推移しているのが証明された。

総括並びに考察

1) カリクレイン投与群

デポ・カリクレインの作用に関する基礎的実験は、E. Frey 及び W. Harteubach が家兎、海猿、犬について行なっている。それによると本剤持続投与は内臓神経領域の諸臓器の毛細血管系の著明な拡張及び血行増大を認め、特に肝臓の容積増大を認めた。心臓においては拡張期の弛緩が増強且つ延長し冠状血管の拡張を認めた。即ち交換神経緊張緩和作用を有し、この結果として起る血行の拡充は静脈性血流網内の貯溜血液を動員し、体液を組織、就中皮膚及び筋肉外へ移動し、細尿管内の再吸収は増大し、直接造血をも促進させると述べている。W. Harteubach は更に副腎皮質ホルモンと本剤との作用比較について次の見解を示している。

即ち、副腎皮質ホルモン中の糖質ホルモン (Glukokortikoide) は結合織の發育特に組織球の發育、炎症の發展と浮腫の形成、白血球の游出、創傷治癒等をすべて抑制するが、本剤の持続投与では結合織の發育、網内皮系 (RES) の喰作用の著明な亢進を認めた。血液像でも前者は好酸球、リンパ球の減少及び屢々淋巴装置の退行を来たすが、本剤投与例は好酸球、リンパ球の増加を示し、屢々淋巴節腫脹をも認めると報告している。Mineralokortikoide は細菌性感染に対する抵抗力を増強させるが本剤投与動物にも同様所見を認めたと述べ、Aschner (1918), Selye (1948) が androgene Kortikoide 投与の去勢家兎下垂体に増加するエオジン嗜好性細胞像を本剤投与後にも認めたと述べている。

末梢血管の拡張作用に関する実験報告は多数ある。K. Matthes は光電管により観察し、渡辺は動物実験において皮膚、腎、筋肉等の血管は確実に拡張し、各臓器は神経支配を除かれても且つ血管拡張を示し、その作用がしかも生理的で不快な副作用を示さぬことを報告している。青山も顕微鏡的観察で細動脈と毛細血管の拡張が顕著で僅か本剤の2単位で既に0.1 mg アドレナリン注射により緩徐となつた血流が改善されることを報告している。

臨床的実験及び症例報告では自律神経機能、骨の再生機能に好影響を与え、また閉塞性動脈炎及び動脈硬化症、皮膚及び深部組織の栄養障碍、細菌性感染等種々の疾患に対する本剤の治療効果が認められている。即ち外科及び整形外科領域方面の報告では、Frey 及び O. Roland は実験的骨折に用い著効を認め、更にこの観察に基づいて仮骨形成までの期間と骨性化まで

の期間を患者について検索の結果対照群に比し期間の短縮、仮骨形成の容積大で廃用性萎縮も軽微であると述べている。

T. Burckhart 及び A. Fasel は Bürger 氏病, Raynaud 氏病, Sudeck 氏病, 血栓性静脈点, 仮骨形成遅延, 創傷治癒遅延等 100 例の患者に本剤を使用し強力な循環系改善による治療効果を認め、しかも持続期間の長く存在することを認めている。本邦においても小川は Sudeck 氏病, 難治性潰瘍に対し効果あると述べ、高田は仮骨形成遅延に効果ありと述べている。橋本は器質的及び機能的血管疾患を主とし、骨折並びに脊髄圧迫による麻痺のための末梢血行障碍においては器質的变化の少ないほど有効なこと、仮骨形成促進作用、脊髄圧迫による麻痺及び褥創に有効なこと、副作用は考慮するほどのものが極めて少ないこと等の点を挙げている。

しかし私の実験のように創傷作成後直ちに持続投与を試みた報告は僅かしか認められない。私の実験成績が示す最も特徴とする所は W. Hartenbach が指摘している組織球の増生が早期より対照に比し顕著で分列像が諸所に認められたこと、線維芽細胞の出現も成熟化移行も早く且つ多数であること、新生毛細血管の拡張充血を創面浅層に認めその分布も創全般に多数且つ平等であること、そのため肉芽増生が速やかに行なわれ、12日目所見でリンパ球及び好酸球浸潤が対照に比し著明である。上皮新生が術後4日目において確認され、上皮再生力の旺盛で毛嚢再生も良好である。即ち組織鏡所見でも明らかに創傷治癒を促進させる。肉眼的所見では肉芽増生顕著で短期間に創面陥没が消失し上皮形成も速やかなため隣接皮膚牽縮が軽度である。面積測定観察も何れの方法も良値を示す。

この原因は局所の毛細血管新生に本剤が効果ある作用を有し、新生された血管の機能が良好なため局所の清浄作用の促進と栄養供給の増生能の向上が結果として現われる。更に上皮新生も諸家の報告と一致した血行改善促進作用により旺盛で、肉芽増生促進による創面陥没消失が速やかなことも関連して新生上皮の創面被覆が促進され、従つて隣接皮膚牽縮も軽度となる。創の閉塞日数は痂皮下創傷のため対照も経過は在来の報告より短縮を示すが、本剤投与は更に短時日で閉塞し治癒係数も良好である。

以上本剤投与は組織構成内容、肉眼的所見、面積計測観察の総合から判定して創傷治癒に好影響を及ぼすと確認した。更に諸家の報告及び本実験を裏付けるものとして次の小実験を行なつた。即ちコーチゾンを作創日より8日間1日15 mg 宛連続投与し、その後対

照は無処置とし、術後8日目より7日間1日10単位宛連続本剤投与例との比較を家兎について行なつた所、術後19日目所見で明らかに本剤投与例は結合織の増生顯著で痂皮下浅層に新生毛細血管の充血を認めるが、対照では血管新生が少なく且つ拡張充血を認めず、線維芽細胞も少ないため組織は鬆疎である。

この事実は Hartenbach の見解を立証したものでまた諸家の血行改善の報告とも一致する。勿論本編実験群と第3編に示すコーチゾン投与群の比較を試みれば更に肉眼的、組織形態学的に相違が大となる。(第17表参照)

第 17 表 (3 例平均)

	作創日 面積	術 後 8 日目	術 後 19 日目	治 癒 係 数
コーチゾン 8 日 間注射以後無処 置	cm ² 16.47	cm ² 11.49	cm ² 4.66	0.0356
コーチゾン 8 日 間+カリクレイ ン 8 日間注射	17.69	12.63	1.41	0.0866

2) テストピロン投与群

Moore によれば 侵襲生体反応は蛋白代謝の面から見ると Katabolism 期, Kortikoide 欠乏期, Anabolism 期に分けられる。この蛋白代謝を藤間は尿中窒素の排出から検索し、一般に尿中窒素の排出は術直後昂進し7ないし8日間尿の出納が継続し以後は次第に正の出納に転換すると述べ、大村はこの事実は体内において蛋白異化亢進の行なわれている証左で術後早期に蛋白質補給の必要なことを強調している。齋藤はこのような窒素の負平衡は侵襲後2ないし3日ほど持続する副腎皮質機能亢進と関連すると述べている。

テストステロンが蛋白合成促進剤として近時使用されるようになってきたのは我が国では渋沢、黒田らが始めて性ホルモン殊に Androgen 系ステロイドの使用について報告してからである。窒素平衡は熱量・蛋白などの摂取量により影響を受けるがテストステロベの窒素貯溜作用は或る程度の蛋白量、熱量が与えられている際にはその摂取量の大小に余り関係なくよく窒素を貯溜すると渋沢、齋藤は述べている。また肝機能に及ぼす影響について齋藤は肝蛋白量特に可溶性蛋白量はホルモン使用群は対照に比し増加が著明であると臨床実験の結果を記載し、肝機能の回復に役立つと述べている。テストステロンの水分電解質代謝作用は副腎皮質ホルモンの作用による細胞内カリウムを細胞外に排出しこれを腎より排泄させるのに対し拮抗性を持とつ Luetscher は述べている。このことは本剤が蛋白代謝に作用し窒素の正平衡に働くためと齋藤は述べ

ている。

性ホルモンの肝及び組織のグリコーゲン、血糖に対する影響はグリコーゲンを保留蓄積し血糖を上昇させる。(松浦、齋藤)

Androgen が蛋白合成を促すことは Kockakian が1935年に始めて見出した。Androgen を継続使用すると7~10日間窒素排量が減少し窒素平衡は正となるがその後この作用は消失し、Androgen を中止すると蓄積された窒素量は7日位で失われると述べている。(Kockakian)

肉芽組織に対する影響について検索した報告は極めて少ない。Taubenhaus はクロトン油を用いて肉芽腫囊 (Granuloma pouch) を作り、肉芽組織形成に対する影響を検索した結果、テストステロン・プロピオネートは線維芽細胞形成を抑制すると述べて本剤の抗炎症作用を認めている。そして新生線維芽細胞は小型であるといっている。溝口は家兎背部の円形創の創傷治癒を面積計で測定し治癒係数を求めた結果 Androgen 使用例は対照例より良好で創傷の感染に対する抵抗も大で血液像は術前に比し良好であると述べている。松浦はテストステロンは肉芽組織に著しい変化をきたさないと述べている。

私の実験結果から見ると作創後初期の痂皮形成度が速やかに潜伏期、動揺期が短いことは本剤の蛋白合成促進作用により術後の副腎皮質機能亢進による蛋白異化作用を軽減して、早期より修復に向うことを示す一端とされる。作創後3日目の組織所見で円形細胞浸潤が対照に比し多く、組織球、線維芽細胞の出現も多数である。術後6日目の治癒係数が対照に比し高値であることは早期の蛋白合成能力の促進による肉芽増生の良好の結果で対照はなお窒素平衡は幾多の実験報告により負の平衰を継続するか或いは漸く正の出納へと転換する時期で創面積縮小度が低い結果となつて現われている。更にこれは創面陥没度が対照では高度であることによつても判断される。肉芽形成期前期の肉眼的及び検鏡所見でも肉芽増生良好で上皮新生も顯著になり血管新生伸展も対照に比し良好で新生血管は充血している。血管新生良好なことは術後12日目で対照に比較すれば更に明らかである。しかも本剤投与例は既に創傷が修復著明で対照に比し円形細胞浸潤少なく、また Taubenhaus の指摘するような線維芽細胞の形態及び増生を抑制する像は認められない。更に15日目所見で淋巴球浸潤の著明で肉芽増生良好像を確認した。即ち線維芽細胞は小型でなく線維化も整然としていている。また上皮新生も顯著で上皮細胞の配列状況よりして既に修復が著明に進行していることが示されてい

る。これと同様創縮小も良好に終始して単位面積当りの治癒日数比も良好である。治癒係数は10, 12, 14日目の成績では早期より差が少なくはなるがこれは対照においても組織蛋白同化作用が著明になつた証左に他ならない。しかしなお各期を通じて治癒係数は良好でこの総合所見から本剤が創傷治癒過程に好影響を及ぼすと認めた。

3) パロチン投与群

唾液腺が外分泌のみならず内分泌的機能を有するのではないかということは、耳下腺炎に際し生殖腺に変化をきたすという Chauvin (1876), Vedrens (1882) よりの報告以来論議され、幾多の臨床及び実験報告が発表された。

1928年来緒方知(病理学的研究), 緒方章, 伊藤(薬学及び生化学的研究)により耳下腺が内分泌機能を有することが知られ, 1944年に牛及び人の耳下腺からホルモンの分離に成功し, パロチンと命名された。更に1948年にその有効成分が結晶で抽出され老人性変化, 硬組織の疾患, 栄養障害性疾患に著効を示すことが報告された。しかし創傷治癒に対し如何なる影響を及ぼすかの実験的研究は成田, 飯田, 謝, 福原の報告以外見られない。

パロチンの分泌に関して緒方はパロチンが他の唾液成分と共に耳下腺から分泌され, それが耳下腺輸出管末梢部の条紋部で再吸収され, 再び周囲の淋巴腺を通じて血中に入り内分泌機能を営むものと述べ, 無唾液腺症では全内分泌系統の相関々係に変調をきたして一般内分泌腺の組織像に異常を認めたと報告している。即ち脳下垂体, 甲状腺, 脾ランゲルハンス島には著明な, 性腺には無影響か軽度の機能昂進像を認め, 副腎皮質, 上皮小体には機能減退像を認めたと報告している。高岡は唾液腺剔出が血清蛋白量を減少させ, パロチンが窒素蓄積作用を有し最も簡単なアミノ酸の放射性グリシンの肝蛋白への取入れを促進することを証明し, また P₃₂ を使用して蛋白合成と関係づけられる「リポ酸核隣交代率」の促進を証明して蛋白合成作用のあることを報告した。佐々木, 原はパロチン投与白鼠の発育促進作用を認めた。田坂はパロチンは血中の好酸球数を Thorn's test で調べ ACTH 同様減少を示したとし, しかも正常白鼠にパロチン投与を行なう際の下垂体前葉と副腎の組織像の変化は ACTH のそれと明らかに異なると述べている。ACTH との相違について, 伊藤は健常白鼠にパロチン投与を少量行えば副腎アスコルビン酸量が著明に低下するが, 投与量の増加に ACTH 投与では益々減少が著明となるが, 本剤投与では減少度合が軽減されてくると述べて

いる。田坂もこれを認め ACTH と異なつた作用を呈することが判明した。血液像に及ぼす影響については高岡は家兔白血球は最初減少し次いで増加すると報告し, 原は好中球, 淋巴球, 好酸球, 網状赤血球が本剤投与による増多を示すと報告している。

本剤を創傷治癒(家兔)に用いた成田の報告によれば治癒日数対面積比, 治癒係数共に対照に比し良好で組織学的観察でも早期の円形細胞浸潤が強盛で, 術後1週間目所見では減少し, 毛細血管新生, 線維芽細胞の線維化が始まり, 2週間目では上皮新生度が良好で新生血管の発育も良好で線維化の進行が著明であると述べている。福原は特に上皮再生力の優れていることを報告し, 飯田は海狸角膜の実験的創傷治癒促進を認めた。謝は無唾液腺症動物は無処置動物に比し線維芽細胞増生, 膠原線維化, 硝子化が劣ることを証明し, 両者にパロチンを投与すると何れも治癒過程を促進し, 特に無唾液腺症に投与した例は非投与例に比し著明な治癒促進を認めている。

私の実験においては面積縮小が術後6日目までが特に対照に比し顕著で治癒係数成績に示される通り早期の治癒力に大影響を与えている。これは肉眼的観察においても証明される。即ち術後4日目において対照では認められない肉芽顆粒を局所的にはあるが認め, 7, 8日目では良好な肉芽が著明に増生するために創面の陥没が消失する。このことは本剤が生化学方面の検索により蛋白同化作用を有しているという多数の報告の通り, 創傷治癒過程においてもこの蛋白代謝作用が術後早期の異化作用を軽度止め蛋白を組織に貯溜させるためと考える。また高岡及び原らの報告による血液像に見られる造血機能の昂進が創傷の修復に良好な影響を及ぼし, 結果として組織球, 線維芽細胞, 毛細血管新生が対照より早期且つ旺盛であることが組織所見で確認された。更に線維芽細胞の線維細胞への移行も早く, 上皮新生も促進され肉芽形成後期中に全創面の殆んどが被覆された例も認められ, 新生上皮乳頭の新生も著明である。この結果は他報告の結果と一致するもので本剤投与の創傷治癒促進が何れの方法によっても確認されたことは本剤使用の一新生面が拓かれたものといえる。

結 論

血行障害性疾患に有効なデボカリクレイン, 性作用と共に最近蛋白同化作用に着目されているテストピロン, 組織栄養障害改善作用を有すると称されるパロチンの3種の薬剤が, 家兔の腹部実験的痲皮下創傷について好影響を及ぼすか否かを検索した結果, 次の成績

を得た。

(1) カリクレイン投与

創閉塞は本投与群平均15.4日で対照より1.9日促進。治癒係数は0.0777で対照の0.0592に比し良好で各測定日比較でも何れも良好で特に最終個別比較日の術後14日目平均では0.1133で対照の0.0772に比し大きな差異を示す。治癒日数対面積比でも本投与群0.665, 対照0.838で単位面積当たり0.173治癒日数短縮を示した。

創面肉眼的観察の結果は初期の潜伏期間が短縮され、従つて動揺期間も対照に比し少なく創面移動性が早期に停止する。肉芽増生顕著で8日目には既に創面陥没が消失し、上皮新生も良好で瘢痕牽縮も軽度である。

検鏡所見では毛細血管新生は3日目に創面中に出現し4日目には新生血管の拡張充血を認めた。その後の形成速度も対照より速やかで、しかも分布も平等である。線維芽細胞の出現及び線維化も早く、上皮形成も促進されている。組織球、リンパ球、好酸球も早く且つ多い。

以上の所見から本剤の特徴である血行改善作用が創傷局所の血管新生を促進し、局所の栄養状態の早期好転が創修復作用を増強させたものと解され、本剤は創傷治癒を促進すると断定する。

(2) テストピロン投与

本投与群の平均閉塞日数は16.20日で1.1日対照より促進。本投与群は術後2日目から4日目の創面縮小が顕著で、その後の治癒速度は低下するが、治癒係数平均では0.0812と0.0220治癒率良好で特に治癒開始後4日目の術後6日目の治癒係数では0.0423と大体倍の治癒速度を示す。治癒日数対面積比でも0.034と僅かに良好である。即ち本投与群は0.804である。肉眼的所見でも痂皮形成期の各縮小度が著明で、創面移動の早期停止から肉芽増生の基礎物質の育成が容易に

なる。その結果創面陥没消失が早く隣接皮膚牽縮も軽度である。

検鏡所見では肉芽形成期前期までの組織修復が特に促進され、肉芽組織構成の主成分である線維芽細胞の増生が早期に顕著でまた清浄修復作用の原動力となる組織球の多数出現が早期より認められる。

以上の所見から本剤投与は作創による組織反応である蛋白異化作用の亢進を軽度で終らせ同化作用を促進に転ずるといった特徴の通り組織修復の早期から行なわれることを確認した。

(3) パロチン投与

創閉塞平均は15.20日で2.1日治癒期間短縮、治癒係数は創治癒開始後4日目と術後14日目の計測に顕著な治癒促進を認め、全期平均でも0.0987と対照に比し0.0395の治癒率の上昇を示し、治癒日数対面積比でも0.783と対照より0.055治癒期間の短縮を示した。

肉眼的所見では痂皮創面被覆は早く、動揺期間が術後2日目までなので、創修復に早期から向う。また創面陥没の消失は7、8日目で肉芽増生顕著である。創面が平坦化するので創縁よりの上皮新生が容易である。

組織検鏡所見では4日目所見で円形細胞浸潤が旺盛で線維芽細胞増生を認め、8日目所見では肉芽層が対照に比し厚く、線維芽細胞は大半成熟型へ移行し、上皮新生促進作用も認めた。血管新生も良好で出現血管は創全般に平等に分布完了は術後8日目所見で認められ対照の肉芽形成期後期に見られる所見に一致している。

以上の所見より本剤投与はテストピロン同様蛋白同化作用を示すといわれる通り組織構成要素の線維芽細胞及び血管形成の多数認められるため、肉芽の良好な増生と上皮再生力の増強とにより創傷治癒過程を促進した。

第3編 創傷治癒遅延剤使用時の創面治癒状況

近時抗生物質の使用が多くなつてその効果の顕著な一面、最近ペニシリンの副作用が往々にして見られる。また関節炎その他広範囲の炎症性疾患等に著効あるコーチゾン、ACTHも創傷治癒に不利益をもたらすともいわれている。

私は家兎の腹部実験的皮膚欠損創における創傷治癒状況について、既に昭和28年通信医学学会に発表したコーチゾンに関する知見に補足を加えると共に、ACTH、ペニシリン投与動物の創傷治癒に及ぼされた結果を観察した。これら薬剤は何れも創傷治癒を遅延せしめる要素を所有していることを知り得たので、ここに報告する。

実験動物、実験方法は第1編と同様である。第1編の正常創面の実験成績を対照とし、比較考察した。

I. コーチゾン投与群

実験方法

検索方法は第1編に同じ。薬剤はCortone (cortisone acetate, merch製)を使用。投与方法は1日7.5mg/kg宛、作創前4日より20日間、毎日臀部内注射を継続。対照は作創手技以外無処置。本剤投与例は8例。

実験成績

1) 面積測定観察

(1) 逐日的面積測定

第18表参照。直径5cmの円径皮膚欠損創の閉塞平均は対照に比し10.20日の著明な創傷治癒遅延を認める。初期の治癒遅延が顕著で、作創後2日目までは平均でも作創日面積より創面拡大を示し、3日目に2例、8日目の計測にもなお1例個別の実測面積が創面拡大を示す。即ち創面の移動が劇しいため、創動揺期が長く続く。個別の実測値も全経過において対照より創面積大である。

(2) 治癒係数計測

第19表参照。動揺期間は術後10日目で停止している。従つて10日目以前は治癒係数を求めることができない。従つて前編で行なつた4回計測以上の計測は対照が早期に治癒するためできず、3回計測に止まり且つ対照においても第1編に示される(第6表)全期平均0.0675より係数値が高くなる。本投与群は術後

12, 14, 16日目でそれぞれ対照より0.0307, 0.0334, 0.0581と低値で、平均においても0.0408低値を示す。しかも日数経過するほど遅延が明瞭になる。このことから明らかに治癒係数計測上にも創傷治癒遅延を確認した。また係数計測以前に既に対照は作創後3日目に治癒開始するので、この面でも7日間の遅延を示すことが確認されている。即ち著明な潜伏期を有する。

(3) 治癒日数対面積比

第20表参照。個別の単位面積当りの治癒日数日は全例対照より劣り、単位面積を治癒するに要する日数が1日以下は1例のみで、平均において1.231日と0.838日の対照に比し0.393日治癒遅延を認める。

小 括

面積測定観察の結果、創面の作創日面積より拡大、創動揺の顕著なこと、潜伏期の甚だしい延長を確認した。

創の規則的治癒開始日は術後10日目で、逐日的面積計測、治癒係数計測で途中経過において全例明らかに創傷治癒遅延を認め、且つ治癒日数対面積比も劣り、閉塞日数では10.20日の遅延を認めた。

この結果から数学的計測上明らかに本投与群の遅延現象を現象を確認した。

肉眼及び検鏡観察の期間区分について

期間区分は対照の期間区分(第1編)を基として本投与群を始め、本編実験群はこの期間中に如何なる変化を示すかを比較した。

2) 肉眼的観察による創面状況

(1) 痂皮形成期

痂皮形成は部分的には認められるが、創面完全被覆を本期間中に認めない。形成された痂皮も対照に比し菲薄で、従つて創面の移動性は大で、創縁の動揺著明で対照は作創直後後のみ認められる創面拡大現象が、本投与群では通例である。痂皮下または露出創面は暗赤色若しくは灰褐色の色沢を呈し、対照に認められる紅色の著明な相違がある。創液は対照に比し少量である。5日目に至り痂皮形成部が3日目より増しているが、肉芽顆粒の出現は数例に創面の一部に認められるだけである。肉芽増生が少ないことは組織片採取の際組織が脆弱で、採取後創面拡大が高度なことでも証される。

第 18 表 創 面 積
コ ー チ ソ ン 投 与 群

家 兎 番 号	作 創 日 面 積	術 後 3 日 目	術 後 8 日 目	術 後 10 日 目	術 後 12 日 目	術 後 14 日 目	術 後 16 日 目	閉 塞 日
	(cm ²)							(日)
Nr. 31	20.00	22.16	21.11	19.42	13.72	9.76	8.54	31
Nr. 32	20.00	19.00	17.85	15.47	12.95	8.98	7.87	28
Nr. 33	20.00	19.41	18.07	17.36	17.11	16.66	15.46	34
Nr. 34	20.00	18.09	12.24	11.35	9.97	7.43	5.93	26
Nr. 35	20.00	15.58	14.53	12.25	10.25	7.67	6.07	26
Nr. 36	20.00	20.87	18.09	14.58	12.14	10.62	9.02	29
Nr. 37	20.00	16.92	12.83	10.70	8.58	6.83	6.00	25
Nr. 38	20.00	16.50	12.03	11.70	11.38	7.41	3.84	21
平 均	20.00	18.57	15.84	14.10	12.01	9.42	7.84	27.50
対 照	20.00	14.60	術 後 7 日 目 9.67	6.58	3.772	2.065	0.718	17.30

第 19 表

$$\text{治癒係数} \left(k = \frac{\log S_0 - \log S}{t - T} \right)$$

コ ー チ ソ ン 投 与 群 (開始10日目)

家 兎 番 号	術 後 12 日 目	術 後 14 日 目	術 後 16 日 目	全 期 平 均
Nr. 31	0.0756	0.0748	0.0595	0.0700
Nr. 32	0.0386	0.0591	0.0489	0.0489
Nr. 33	0.0031	0.0045	0.0084	0.0053
Nr. 34	0.0281	0.0460	0.0470	0.0403
Nr. 35	0.0388	0.0509	0.0508	0.0468
Nr. 36	0.0398	0.0344	0.0348	0.0363
Nr. 37	0.0480	0.0488	0.0419	0.0462
Nr. 38	0.0061	0.0496	0.0807	0.0455
平 均	0.0348	0.0438	0.0425	0.0403
対 照	0.0655	0.0772	0.1006	0.0811

第 20 表 治癒日数対面積比

コ ー チ ソ ン 投 与 群 単 位 面 積 は 1 cm²

家 兎 番 号	作 創 日 面 積	治 癒 日 数	単 位 面 積 治 癒 日 数 比
	(cm ²)	(日)	
Nr. 31	27.69	31	1.121
Nr. 32	28.85	28	0.971
Nr. 33	28.27	34	1.203
Nr. 34	19.78	26	1.314
Nr. 35	16.53	26	1.573
Nr. 36	23.12	29	1.254
Nr. 37	16.47	25	1.518
Nr. 38	17.95	21	1.170
平 均	22.33	27.5	1.231
対 照	21.31	17.3	0.838

(2) 肉芽形成期

a. 前 期

創縁が健常部上皮下に陥入し、創面陥没高度で、本期間中には全創面を痂皮が被覆しない例もあり、被覆された痂皮は対照に比し菲薄である。豚脂様物で軽度の浸潤した物質で薄く被覆される例も認められる。7日目所見では大多数未だに創縁が動揺する。肉芽増生不良で、7日目所見で痂皮下に創液のみ貯溜する例を認め、局在的に肉芽顆粒を認めた例でも顆粒は大小不同で、弾力性が欠如し、硬度軟、色沢暗赤色または灰色の不良肉芽の像を示す。対照例は創縁の動揺は停止し、痂皮は強固で、弾力性軽度で軟の他は良好肉芽の像であるのに比し大なる差異を示す。

b. 後 期

痂皮が創全面を被覆するが、脆弱且つ菲薄である。創縁の動揺は停止したが、なお肉芽増生不良のため創面陥没著明である。肉芽は紅色となつてくるが弾力性に乏しく弛緩し顆粒は不平等である。上皮形成は緩徐に開始される。対照は顕著な肉芽増生を認め、色沢は淡紅色から淡紅白色化へ移行し始め、痂皮は強固であるが、一方上皮新生も顕著となり、創面陥没も極めて軽度となる。創面は乾燥化に向い弾力性硬となり、創縮小度に著明な差を示している。

(3) 上皮形成期

14日目以降対照は痂皮剝離容易で、肉芽顆粒は認められなくなり、白色化し上皮新生顕著となり、健常部皮膚牽縮を残して創閉塞を見るが、本投与群では痂皮菲薄で創面陥没のため、新生上皮は創縁部から内下方へ上皮新生を開始する。本投与群は投与中止後次第に肉芽増生良好となるが、肉芽創が欠損部を充填しない

中に上皮が新生し、軽度の創面陥没を残し閉塞する。

小 括

初期における滲出抑制現象のため痂皮形成不全で、創面移動し創縁が動揺し、肉芽形成期に入っても肉芽形成不良のため創面陥没を高度に認める。上皮形成は侵されないが、痂皮形成、肉芽形成不全が原因して上皮形成が遅延する。肉芽の性質も不良である。即ち投与期間中は暗赤色、灰褐色、弾力性軟、顆粒大小不同で分布も不平等である。

3) 組織鏡観察による創面状況

(1) 痂皮形成期

3日目所見。痂皮形成不良で菲薄で、痂皮はあつても、痂皮下に欠損部よりの組織新生が認められないので、痂皮下創面は脆弱である。滲出液も少量である。対照は痂皮形成良好で、創縁より隣接部表皮上にまで痂皮が一部被覆している例もある。滲出液量も本投与群より多量である。創縁下に僅少の線維芽細胞を認めるが、痂皮下創面には認められない。対照では創縁下及び創面下の残存部に線維芽細胞増生を認め、痂皮下創面においても数は少ないが散在している。細胞形態は幼若型である。また対照は偽好酸球照の游出大で、組織球、少数のリンパ球、単核球等円形細胞浸潤が認められたに反し、本投与群では偽好酸球の游出少なく、その他の細胞も極めて少数で円形細胞浸潤が僅かで、滲出液、線維素も少なく、このため痂皮は菲薄である。血管新生も本投与群には認められず、少数存在する組織球も貪食作用を示していない。対照では痂皮下創面には血管新生は認められぬが、創縁下、残存部には毛細血管芽を認める。即ち本投与群は作創時の刺戟に対し反応が弱い。

(2) 肉芽形成期

a. 前 期

8日目所見。痂皮は厚くなるが、痂皮下に有形成分が少ないため、創面と強固に密着していない。上皮新生の微もあまり認められない。対照は隣接上皮が厚くなり、乳頭が鋸歯状をなして皮下組織中に突出している。偽好酸球、組織球は散見されるが表層附近に少数存在するのみであるが、対照は偽好酸球は痂皮形成期と同様か、それ以上に強盛で、創面深層まで浸潤し、組織球も著明に認められる。リンパ球は対照では相当に認められるが、本投与群では少数である。線維芽細胞は創面中に認められるようになるが少数で、細胞は小型で胞体は貧弱で、幼若型であるにも拘らず胞体の形が明瞭でない。核は濃縮した状態の例も認められる。対照は胞体明瞭な丸味を帯び、核も円形に近い楕円形の幼若型が多数認められて、一部は紡錘形に細長くな

つた成熟型が混在しているが、配列は乱れている。血管の新生は対照では著明で毛細血管内被細胞芽から内被細胞管となり深層から浅層の一部にも充血した状態で存在している。本投与群は少数で毛細血管内被細胞管の形状のものは深層にのみ存在する。

b. 後 期

痂皮は12日目所見でも痂皮下組織と強固に密着せず、厚さががあるに拘らず組織標本採取時には痂皮下組織から剥離しやすい。対照の痂皮は前期より菲薄となり、染色性も淡紫色となり、創面と強固に密着している。上皮新生も対照では顕著となり、痂皮下へ創縁から潜入する。本投与群は上皮新生度は遅延して隣接上皮の乳頭形成も弱い。円形細胞浸潤は前期に比し旺盛となる。組織球の遊離型も散見される。偽好酸球も増加しているが、リンパ球は相変わらず少ない。好酸球は認められない。対照は偽好酸球の減少は著明で、代つてリンパ球浸潤が強盛である。組織球も空胞を消失した固着性となり、鎮痛期に入つた像を示す。線維芽細胞は本投与群では未だに幼若型でしかも小型である。対照は幼若型から成熟型への移行大である。同時にその配列は局在的ではあるが、創面に並行に長軸が整然として並んで存在する。本投与群は不整な配列を示す。血管新生は旺盛となるが、新生血管は充血の程度が低い。対照ではこの時期には血管形成力が旺盛で、各毛細血管が融合連絡し、深層から浅層に向い伸展している。

3. 上皮形成期

本投与群では注射終了時以降円形細胞の浸潤著明となり、次第に良好な肉芽組織増生を認める例もあるが、一般的に見て対照に示されるほど旺盛な修復作用を示さぬ中に鎮静期に入る。リンパ球も血管新生も多くなるが、肉芽増生の主体をなす線維芽細胞の増生が抑制を受け小型の線維芽細胞が全創面に不平等に認められる。核は濃染するようになり成熟化されてくるが、対照閉塞時頃の所見では未だに線維化移行像を認めない。血管新生度も対照より著明に低い。このため肉芽層は対照と比較して特に薄く、組織は鬆疎である。組織標本採取時に採取組織が脆弱であることでも、対照より治癒遅延を示している。上皮の形成は上皮細胞そのものには格別な変化を認めぬが、隣接部乳頭増生少なく、ために上皮伸展も遅く且つ上皮新生部も厚味が少ない。対照では痂皮が乾燥し、または新生上皮で完全被覆され脱落している。この期の初期には対照はなお血管新生が継続しているが、上皮形成完了時には退縮に向い始める。線維芽細胞も線維細胞に移行し線維化が開始されている。組織は弾力性硬となる。

小 括

本剤投与群の対照と異なる点は

- 1) 痂皮形成の遅延
- 2) 円形細胞浸潤が少ないこと
- 3) 線維芽細胞形成が遅延し、細胞は小型で、増生力弱いため、肉芽組織増生が劣り、肉芽層が菲薄である。
- 4) 毛細血管新生も少なく、新生血管の伸展も少ない。
- 5) 組織修復が不十分のため組織は鬆疎である。
- 6) 本剤投与中止後は線維芽細胞増生、血管形成が盛んとなるが、上皮形成は侵されないため、肉芽形成不充分的儘で閉塞する。

II. ACTH 投与群

実 験 方 法

薬剤は ACTH・デボ(Schering 製)を使用した。投与量は 1 日 5 単位宛作創日より毎日、2 週間筋肉内注射を継続した。本剤投与例は 5 例。

実 験 成 績

本剤と対照との比較の他に、コーチゾン投与群との比較観察を各項目毎に附加した。コーチゾン投与群の成績は第18~20表及び末尾のを参照されたい。

1) 面積測定観察

(1) 逐日の面積測定

治癒開始日は作創後 3 日目で対照と同日である。術後 8 日目までは対照に比し治癒速度速やかで、創面積は小さいが、8 日目で降縮小度低く 12 日目には対照より創面積 0.22 cm^2 大きくなり(第21表)結局対照 17.30日閉塞より 1.9日遅延して 19.20日で治癒する。最も遅延した例は23日目に閉塞。

(2) 治癒係数計測

第22表参照。開始後 4 日目(術後 7 日目)、術後 10, 12, 14, 16 日目の 5 回、対照と比較すると、本投与群は術後 7, 10 日目はそれぞれ対 0.0036, 0.0100, 対照より治癒係数良好であるが、術後 12 日目で降逆転して 12 日目 0.0061, 14 日目 0.0087, 16 日目 0.0175 治癒係数不良となり、全期平均でも 0.0036 治癒係数不良で、治癒係数の面でも治癒遅延を示す。特に治癒経過後半になるほど治癒率が低下する。

(3) 治癒日数対面積比

第23表参照。本投与群の単位面積 (1 cm^2) 当りの治癒日数比は個別的には 1 以下は 2 例であるが、なお 0.118 対照より大で、平均ではと 0.251 大差となり、

明らかな治癒遅延を示す。

小 括

面積測定観察の結果、初期は対照より治癒良好であるが、術後 8 日目で降次第に治癒速度低下し、創面積は 12 日目に 0.22 cm^2 大となり、治癒係数は 12 日目で降低くなり全期平均は 0.0629 と対照の 0.0675 に劣る。結果として閉塞日数は平均 19.20 日と 1.9 日の遅延を見て、最長 23 日目に閉塞の例もある。また治癒日数対面積比は 0.251 対照より劣り治癒遅延を示す。

(附) コーチゾン投与群との比較

① 治癒開始日: 本群は術後 3 日目で 1 週間コーチゾン群より良好で、従つて後者は潜伏期間が長く、動揺期間も長い。

② 治癒係数: 本群は 0.0639 でコーチゾン群の 0.0403 に比し 0.0236 良好である。

③ 閉塞日数: 創面閉塞は本群 19.20 日でコーチゾン群 27.50 日に比し 8.30 日速やかに閉塞。

④ 治癒日数対面積比: 本群は 1.089 でコーチゾン群 1.231 に比し 0.142 良好である。

2) 肉眼的観察による創面状況

(1) 痂皮形成期

3 日目には痂皮は大半形成され、創面の移動は停止するが、作創日 1, 2 日目には創面拡大や創縁の動揺を認める。痂皮下における色沢は暗赤色を呈し、軽度に湿潤している。肉芽増生の徴は 3 日目までは認められず、以後も局在的に僅かの肉芽顆粒を認めるのみで、従つて創面陥没は高度である。

今期全般としては対照と色沢、湿潤度が異なる他は有意の差は認められない。

(2) 肉芽形成期

a. 前 期

6 日目所見で痂皮形成は全例完了し、痂皮は 8 日目には対照ほど強固ではないが、創縁、創面と密着する。創面陥没は残存する。肉芽増生は顆粒が全般に認められ、色沢も淡紅色の部が大半を占め、一部に暗赤色の色沢が残存する。創面の弾力性は少なく軟で、形態は対照の肉芽顆粒と大差ない。

b. 後 期

2 例は肉芽増生不良のため、創面陥没が本期においても継続する。他の 3 例は痂皮強固で剝離すれば出血しやすく、肉芽増生度は対照と大差ない。

上皮形成が全例対照に比し僅かに遅延している。創面は乾燥し始めている。色沢は 3 例は淡紅色であるが、肉芽増生不良例は痂皮が菲薄で色沢は淡白紅色で肉芽顆粒も局在的なことから、毛細血管形成が不十分であることを認める。

(3) 上皮形成期

上皮新生は2例は顕著となり縮小に向うが、他の3例は上皮伸展速度が対照より劣り、特に1例は15日目に降急激に上皮新生伸展速度が遅延を示し、術後23日目に漸く閉塞を見た。創閉塞後の隣接上皮牽縮は軽度認められる。

小 括

創傷治癒過程の前半は対照と有意の差は認めぬが、後半閉塞に近づくに従い、肉芽形成不良例が認められ、上皮新生伸展が遅延し創面閉塞が遅延する。初期における滲出液量が少ないため、創の湿潤度が少なく、痂皮の形成度も少ない。肉芽の性状には著変はない。

(附) コーチゾン投与群との比較

第 21 表 創 面 積
ACTH 投 与 群

家 兎 号	作創日 面積	術 後 3 日目	術 後 7 日目	術 後 10 日目	術 後 12 日目	術 後 14 日目	術 後 16 日目	閉塞日
	(cm ²)							(日)
Nr. 51	20.00	17.15	10.50	5.25	4.58	2.703	0.967	18
Nr. 52	20.00	17.50	9.92	5.78	3.29	2.037	0.989	17
Nr. 53	20.00	10.92	7.62	5.08	4.36	2.422	1.407	23
Nr. 54	20.00	9.75	7.01	5.16	3.89	2.568	1.118	19
Nr. 55	20.00	12.97	8.29	4.99	3.78	2.322	1.137	19
平 均	20.00	13.66	8.67	5.25	3.99	2.41	1.136	19.2

	作創日 面積	術 後 3 日目	術 後 7 日目	術 後 10 日目	術 後 12 日目	術 後 14 日目	術 後 16 日目	閉塞日
	(cm ²)							(日)
対 照	20.00	14.60	9.67	6.58	3.77	2.065	0.718	17.3
コーチ ゾン	20.00	18.57	術 後 8 日目 15.84	14.10	12.01	9.42	7.84	27.5
ACTH	20.00	13.66	8.67	5.25	3.99	2.41	1.136	19.2

第 22 表

$$\text{治癒係数} \left(k = \frac{\log S_0 - \log S_t}{t - T} \right)$$

ACTH 投与群 (開始 3 日目)

家 兎 号	術 後 7 日目	術 後 10 日目	術 後 12 日目	術 後 14 日目	術 後 16 日目	全期 平均
Nr. 51	0.0533	0.0734	0.0637	0.0729	0.0961	0.0719
Nr. 52	0.0616	0.0687	0.0806	0.0851	0.0960	0.0784
Nr. 53	0.0391	0.0475	0.0443	0.0595	0.0685	0.0518
Nr. 54	0.0358	0.0395	0.0443	0.0527	0.0705	0.0486
Nr. 55	0.0486	0.0593	0.0595	0.0679	0.0813	0.0633
平 均	0.0494	0.0593	0.0594	0.0685	0.0831	0.0639

	術 後 7 日目	術 後 10 日目	術 後 12 日目	術 後 14 日目	術 後 16 日目	全期 平均
対 照	0.0448	0.0493	0.0655	0.0772	0.1006	0.0675
コーチ ゾン	-	-	0.0348	0.0438	0.0425	0.0403
ACTH	0.0494	0.0593	0.0594	0.0685	0.0831	0.0639

第 23 表 治癒日数対面積比
ACTH 投 与 群 単位面積は 1 cm²

家 兎 号	作 創 面積	治 癒 日 数	単 位 面積 治癒日数比
	(cm ²)	(日)	
Nr. 51	15.96	18	1.128
Nr. 52	14.48	17	1.174
Nr. 53	18.74	23	1.227
Nr. 54	19.87	19	0.956
Nr. 55	19.76	19	0.962
平 均	17.76	19.2	1.089

	作 創 面積	治 癒 日 数	単 位 面積 治癒日数比
対 照	21.31	17.3	0.838
コーチ ゾン	22.33	27.5	1.231
ACTH	17.76	19.2	1.089

① 痂皮形成度：大半は術後3日目に創の大部に本群では形成されるが、コーチゾン群では、従つて後者は創面移動、創縁動揺顕著である。

② 肉芽形成度：本群は4日目以降肉芽顆粒を認め8日目には全般に認められるが、コーチゾン群では6日目以降出現し、12日目頃でも顆粒は不平等である。従つて肉芽創は菲薄で閉塞時なお創面陥没が残存するが、本群では上皮形成期には創面陥没が僅かとなる。本群は投与期間中でも肉芽の性状に著変はないが、コーチゾン群は投与期間中は肉芽が不良で、投与中止後は正常に近づく。

③ 上皮形成度：新生上皮の細胞自体は両者とも侵されないが、伸展度は本群よりコーチゾン群は更に遅延する。

3) 組織鏡観察による創面状況

(1) 痂皮形成期

本投与群は対照に比し痂皮菲薄で、痂皮下の滲出液は少ない。線維素出現量も少ない。偽好酸球、組織球遊離型、形質細胞等出現する細胞自体に変化はないが小数である。線維芽細胞幼若型も小数出現する。毛細血管新生の徴は創面には見られず、創縁下に認められる。游出細胞も少なく、線維芽細胞も小数、痂皮と創面との密着も不良なので新生組織は脆弱である。即ち作創による刺戟に対する反応が少ない。

(2) 肉芽形成期

a. 前期

上皮新生度は対照と大差ない。痂皮が菲薄で対照より乾燥化しているし、痂皮下浅層の偽好酸球游出も多くはなるが、対照に比し小数で、組織球、形質細胞、淋巴球等円形細胞浸潤も少ない。毛細血管新生も局所的で全般的な対照に比し少ない。対照は深層では充血した新生毛細血管を認めるが、本投与群は毛細血管内被細胞芽及び管腔が少なく、管腔は充血していない。線維芽細胞は幼若型であるが小型で胞体は不明瞭なものが多く、配列は無秩序で対照より小数である。対照も配列は同様であるが胞体明瞭な大型の線維芽細胞幼若型を多数認める。組織全般を見ると肉芽創は対照が厚く、本投与群は肉芽形成度が不平等のため鬆疎な個所を認める。

b. 後期

上皮新生は対照より劣り、痂皮は前期よりより創面に密着している。偽好酸球は多いが組織球、淋巴球は少ない。対照はこの逆である。線維芽細胞は依然幼若型が多数で一部成熟型が混在する。配列は深層において部分的に幾分秩序を有し胞体の長軸が創面と平行方向に並ぶが、大半は無秩序である。線維芽細胞や組織

球の直接分裂像を所々に認める。対照は遊離型組織球が固着型に移行してきて、8日目所見より減少はしている。線維芽細胞も成熟型移行が多数で一部は更に線維細胞へ移行している個所もある。表皮真珠を皮下組織中に対照は認めた例あり、血管新生は創面浅層まで平等に過不足なく分布されるようになるが、本投与群は分布が不平等で、創面中には鬆疎な部分も認められる。

(3) 上皮形成期

本投与群15日目所見では新生上皮創面被覆は対照より遅延を認める。しかし痂皮は乾燥し菲薄である。痂皮下浅層には新生毛細血管が多数存在するが、血管腔は充血しているものも多い。これは対照に見られる血管腔充血の所見とは差異がある。線維芽細胞も引続き対照より小数で組織は鬆疎であるが、細胞自体には逆行性変化はない。このことより本剤が線維芽細胞に抑制的に作用し、細胞増生が結果として少なくなる。23日目に閉塞した1例の全剔出例では極めて薄い新生上皮で創面が全面被覆される。上皮形成は対照(20日目閉塞例)と大差はないが、線維芽細胞は小型で配列は無秩序で対照20日目の線維芽細胞の大型で創面に平衡に胞体長軸が横走するのと差異がある。核も対照と比較して濃染しない。

小 括

- 1) 痂皮層の厚さが対照より菲薄である。
- 2) 初期において創液、線維素等の出現が対照より少なく、円形細胞浸潤も少ない。
- 3) 線維芽細胞は小型で、増生が対照より劣り、幼若型より成熟型への移行が遅延。
- 4) 血管新生も一部抑制され、新生された毛細血管腔は充血されていない。
- 5) 肉芽層は対照より菲薄で、組織中に鬆疎な個所がある。
- 6) 上皮新生は侵されないが、創面肉芽形成不十分のため及び隣接上皮の新生乳頭も少なく、通常より顕著な上皮増生はない。

(附) コーチゾン投与群との比較

- ① 痂皮形成度：本群の方が良好。
- ② 肉芽形成度：本群が良好。
- ③ 肉芽の性状：両群共小型で幼若型でありながら胞体不明瞭であるが、本群は抑制軽度である。
- ④ 組織球の数は両者とも少ないが、コーチゾン投与群は極めて小数である。
- ⑤ 細胞浸潤：円形細胞浸潤はコーチゾン群が少ない。
- ⑥ 上皮形成度：両者とも遅延するが、本群は遅延

が軽度である。

⑦ 隣接皮膚牽縮：何れも軽度。

⑧ 血管新生度：本群は良好であるが、なお且つ血管内容充血は少ない。

IV. ペニシリン軟膏投与群

実験方法

ペニシリン懸濁液（万有製薬）を親水ワセリンを基剤としてg当り2万単位の濃度で軟膏を調製。投与期間は術日より閉塞前日まで創面に充分量貼布。交換は毎日行ない脱落した時は再貼布施行。本投与群は5例。

実験成績

1) 面積測定観察

(1) 逐日的面積測定

第24表参照。直径5cmの円形皮膚欠損創における本投与群の閉塞日は術後19日～22日目、平均20.20日で対照17.30日に比し2.9日の創面閉塞遅延を認める。潜伏期は作創後3日間で、術後4日目から治癒を開始する。それまでは創面移動、創縁動揺を認める。対照に比し治癒開始日が1日遅延する。治癒過程は最初より遅延を示す前半は対照と治癒速度は同様であるが、後半に至り対照閉塞直前より治癒速度が低下が著明となる。

(2) 治癒計数計測

第25表参照。治癒開始後4日目、術後10, 12, 14, 16日目の5回、本投与群と対照の治癒係数計測の結果0.0061, 0.0059, 0.0021, 0.0137, 0.0175, 平均0.0091治癒係数低値を示し、治癒過程遅延を認める。術後12日目には0.0021と対照の治癒速度に近づくが、14日目以降再び差が開き後半の治癒過程の不良を明示している。

(3) 治癒日数対面積比

第26表参照。単位面積を治癒するに要する個別的計測では0.927—1.187, 平均0.1026で対照0.838に比し0.188治癒遅延を示す。

小 括

面積測定観察の結果は明らかに治癒遅延を示す。即ち逐日的面積測定及び治癒係数計測で術後12日目以降治癒速度が低下し16日目以降顕著となり、閉塞日数においても2.9日の延長となり、治癒日数対面積比も治癒力不良を示す。

2) 肉眼的観察による創面状況

(1) 痂皮形成期

本投与群は創面湿潤し痂皮と軟膏が混じて痂皮は軟化し、3日目所見では創面移動性及び創縁動揺を認め、検索のため痂皮を一部剝離した部分は4, 5日間創移動を示す。痂皮は厚さが不平等で、創縁附近は厚く、中央部は薄い。痂皮下創液は軟膏に吸収されたため豊富ではない。痂皮下創面は浮腫状で膨化されている。所謂組織軟化が認められる。5日目所見で肉芽顆粒を認めるが、大きさは不平等で弾力性に乏しく、分布も平等でない。対照は術後3日目頃既に痂皮は強固で厚く、表面は軽度に浸潤する。痂皮下創液は豊富で移動性は減少する。肉芽増生度には大きな変化は認められない。創面陥没は両者にある。

(2) 肉芽形成期

a. 前 期

痂皮軟化され一部は脱落して創面が露出しているのを認める。肉芽増生は顕著であるが肉芽顆粒の大きさが不平等で分布も全般的でないため、創面に凹凸が著明である。肉芽は高度軟で膨化浮腫状である。対照は痂皮は強固で肉芽増生は全般的で大きさも平等である。色沢は対照は淡紅色若しくは紅色を呈するが、本投与群は更に白色に近い淡紅色である。対照も硬度であるが、本投与群より硬い。

b. 後 期

大半は痂皮が脱落し、ために創縮小度は対照と大差ないにも拘らず、新生上皮伸展が妨げられている。肉芽の質は弾力性軟で、湿潤し触れると出血しやすい。肉芽顆粒は粗大である、対照は痂皮菲薄乾燥化が進むがなお剝離し難い。出血は前期ほど触接してもしない。肉芽が弾力性硬となり、淡紅色、上皮新生も伸展、創面は軽度に浸潤している。本投与群色沢は前期と同様である。

(3) 上皮形成期

5例中3例は特に肉芽増生顕著で、再びできた痂皮様薄膜が術後18日目における所見では創面膨隆のため創縁より離れ、しかも創面中央部とは強固に密着している。肉芽の硬度は弾力性硬と変化し、上皮新生は膨隆が著しいため抑制され創面を被覆していない。対照は15日目所見で痂皮は菲薄で離容剝易で創面中央部に密着しているが、周囲かの上皮新生顕著で以後順調に閉塞する。対照の健常部皮膚牽縮は中等度に認められ、牽縮度は本投与群と大差ない。

小 括

① 痂皮の痂態：状皮形成度は変らないが軟膏のため、本投与群は痂皮が軟化し、自然脱落するものを認める。

② 肉芽の状態：肉芽増生は顕著であるが12日目頃

第 24 表 創 面 積
ペニシリン投与群

家 番 号	作創日 面積	術 後 4 日目	術 後 8 日目	術 後 10 日目	術 後 12 日目	術 後 14 日目	術 後 16 日目	閉塞日
	(cm ²)							(日)
Nr. 71	20.00	14.73	10.85	8.86	6.05	4.99	2.901	20
Nr. 72	20.00	12.86	10.16	7.87	5.00	3.39	7.009	19
Nr. 73	20.00	13.88	11.22	8.72	5.22	3.71	1.204	20
Nr. 74	20.00	16.12	8.48	6.55	2.38	1.781	0.759	20
Nr. 75	20.00	12.51	8.25	6.48	3.16	2.391	1.184	22
平 均	20.00	14.02	9.792	7.70	4.36	3.252	1.41	20.20

	作創日 面積	術 後 4 日目	術 後 8 日目	術 後 10 日目	術 後 12 日目	術 後 14 日目	術 後 16 日目	閉塞日
	(cm ²)							(日)
対 照	20.00	術 後 3 日目 14.60	術 後 7 日目 9.67	6.58	3.772	2.065	0.718	17.30
コー チ ン	20.00	術 後 3 日目 18.57	15.84	14.10	12.01	9.42	7.84	27.50
ACTH	20.00	術 後 3 日目 13.66	術 後 7 日目 8.67	5.25	3.99	2.41	1.136	19.20
ペニシ リ ン	20.00	14.02	9.792	7.70	4.36	3.252	1.41	20.20

第 25 表

$$\text{治癒係数} \left(k = \frac{\log S_0 - \log S_t}{t - T} \right)$$

ペニシリン投与群 (開始 4 日目)

家 番 号	術 後 8 日目	術 後 10 日目	術 後 12 日目	術 後 14 日目	術 後 16 日目	全期 平均
Nr. 71	0.0332	0.0368	0.0483	0.0470	0.0642	0.0459
Nr. 72	0.0256	0.0355	0.0513	0.0579	0.0921	0.0525
Nr. 73	0.0231	0.0337	0.0531	0.0573	0.0884	0.0511
Nr. 74	0.0698	0.0652	0.1039	0.0957	0.1106	0.0890
Nr. 75	0.0452	0.0476	0.0747	0.0719	0.0845	0.0648
平 均	0.0387	0.0434	0.0634	0.0635	0.0831	0.0584

	術 後 8 日目	術 後 10 日目	術 後 12 日目	術 後 14 日目	術 後 16 日目	全期 平均
対 照	術 後 7 日目 0.0448	0.0493	0.0655	0.0772	0.1006	0.0675
コー チ ン	—	—	0.0348	0.0438	0.0425	0.0403
ACTH	術 後 7 日目 0.0494	0.0593	0.0594	0.0686	0.0831	0.0639
ペニシ リ ン	0.0387	0.0434	0.0634	0.0635	0.0831	0.0584

第 26 表 治癒日数対面積比
ペニシリン投与群 単位面積は 1 cm²

家 番 号	作 創 面 積	治 癒 日 数	単 位 面 積 治 癒 日 数 比
	(cm ²)	(日)	
Nr. 71	20.72	20	0.965
Nr. 72	20.50	19	0.927
Nr. 73	18.01	20	1.110
Nr. 74	21.28	20	0.940
Nr. 75	18.53	22	1.187
平 均	19.81	20.2	1.026

	作 創 面 積	治 癒 日 数	単 位 面 積 治 癒 日 数 比
対 照	21.31	17.3	0.838
コー チ ン	22.33	27.5	1.231
ACTH	17.76	19.2	1.089
ペニシ リ ン	19.81	20.2	1.026

までは硬度軟で弾力性に乏しく、色沢は淡紅色より白色化が強く、浮腫状であり顆粒は粗大で分布も不平等であるが、15日目以降弾力性硬となるが増生過剰のために隣接部より創面が膨隆し、18日目には最も顕著となる。

③ 上皮新生状態: 上皮新生は行なわれているが、後半に至り肉芽増生過剰のための創面膨隆で新生上皮の創面被覆が遅延する。

3) 組織鏡観察による創面状況

(1) 痂皮形成期

痂皮は対照に比し菲薄で染色性が悪い。これは痂皮形成の要素の一つである白血球核の集積が対照より少ないためであり、痂皮は軟化した状態である。痂皮下と創面間には極めて小数の円形細胞浸潤、線維素が認められ、刺激反応が軽度である。偽好酸球、組織球、形質細胞等が認められ、組織球が対照より少し多い他は形態及び数量には大した差異を認めない。線維芽細胞も作創時の残存部直上の深層に幼若型を少数認める。この時期は両者とも新生組織に乏しいので、創面組織は脆弱である。

(2) 肉芽形成期

a. 前期

痂皮は対照の乾燥しているのに比し、膨化した状態で厚い。痂皮と創面との密着度は対照の方が強固である。上皮新生度には差異がない。組織内出血が認められる。円形細胞浸潤は対照より少ない。偽好酸球は多数例全般に認められるが、組織球遊離型は対照より少なく、リンパ球も少数である。創面深層には線維芽細胞が多数認められ、一部局所的に線維細胞への移行が見られる。対照では線維芽細胞は幼若型が主で成熟型が混在する。同細胞の配列は対照に比し有意の差はない。毛細血管新生は認められるが分布は不平等である。毛細血管内被細胞芽及び内被細胞管は認められる。

b. 後期

リンパ球の出現は対照に多く、偽好酸球は共に減少している。対照には好酸球が少数出現している。異物巨細胞の出現が本投与群には認められる。血管新生は本投与群に多く、血管伸展連絡も多数認められる。線維芽細胞増生は顕著で幼若型、成熟型が混在するが、配列は創浅層では無秩序な例が大半である。線維芽細胞は小型の例が多い。

(3) 上皮形成期

上皮形成は本投与群では作創日創縁附近に皮膚肥厚及び表皮真珠が認められるが乳頭増生は対照ほど著しくない、リンパ球浸潤は強盛となつている。毛細血管は

内容に血球充満し深層まで散在しているが一部に充血が強く認められる個所が痂皮下浅層に見出される。線維芽細胞は幼若型、成熟型が混在し多数存在し、対照より強盛である。術後18日目及び20日目において本投与群の血管拡張所見が著明である。深層においては対照と何ら差異が認められないが、痂皮下浅層に血管新生が局所的に他の部分と特に劇然として顕著である。しかも新生血管は鬱血が極度で、そのため血管の拡張が顕著となりその周辺に偽好酸球の遊出が多数である。この現象は凍瘡時の組織所見と酷似しているが、後者に必らず随伴する浮腫性の組織所見は認められない。更に周囲の線維芽細胞の増生が顕著である。線維芽細胞は幼若型が多数で対照の組織所見に見られる線維芽細胞成熟型及び線維細胞が存在ししかもその配列は上皮完全被覆下に並行して横走しているのと全く異なる所見を呈する。即ち対照は既に鎮静終息状態を示しているが、本投与群は肉芽増生がなお顕著に継続され、血管拡張、鬱血状態及び肉芽の過増生のため創面膨隆著しく隣接部より突出しているために新生上皮の創面被覆が遅延している。また創面被覆の痂皮は菲薄であるが、創面に強固に密着している。

小 括

本投与群の組織所見追求の結果、初期は対照と大差なく、寧ろ円形細胞浸潤は少ないが、術後12日目に異物巨細胞の出現を見て、術後15日目以降対照の修復鎮静へ向う所見と比較して、肉芽の過増生特に幼若型の多数出現、痂皮下浅層の血管の鬱血、拡張、新生血管周囲の偽好酸球の遊出等の肉芽組織所見を示して、この結果上皮新生が抑生されている状況を認める。

総括並びに考察

1) コーチソン, ACTH 投与群

面積測定観察の結果は両投与群は対照に比し何れも治癒遅延を示したが、その内容においては著明な差がある。即ち ACTH 投与平均は術後10日目までの計測では寧ろ対照より治癒進行しているが12日目以降逆転し閉塞時は遅延する。コーチソン投与群では潜伏期間が甚だしく延長し、創面積計測上動揺が激しいことが第18表を参照すれば判明する。治癒係数、治癒日数対面積比も ACTH 投与群は軽度、コーチソン投与群は高度に対照より不良でこの面からも治癒遅延を確認した。

肉眼的観察では痂皮形成、肉芽組織形成の著明な遅延及び不全をコーチソン例に認め、創移動性消失時期が遅延し肉芽の質も不良で創面陥没が完全に回復されない儘創は閉塞する。ACTH 投与例は3日目所見で

は対照と有意の差はないが、その後次第に肉芽形成不全が現われ肉芽顆粒も局在的に不良の個所を認める。

検鏡所見はコーチソン例の方が対照と著明な差異を認めるが、両者とも円形細胞浸潤が少なく線維芽細胞が不在か存在しても極めて少数で創液も貯溜が少ないことが術後3、4日目に認められる。8日目以降の所見ではコーチソン例と対照との差異は益々顕著となり、特に線維芽細胞の形態は小型で一見核濃縮状のものも見られるが退行性変化とは考えられず、細胞の発育が抑制された状態にある。しかし質よりも量的に変化が見られ、細胞量は著明に少ない。また血管新生も少なく、新生血管も形態小で血管充盈も殆んどない。円形細胞浸潤も少なく、後期に至つてもリンパ球、好酸球の出現は極めて少ない。上皮形成も質的には作用しないと考えられるが、創面被覆度は遅延する。ACTH例コーチソン投与ほど遅延が全般的ではなく、局在的肉芽増生不良の個所が認められる。円形細胞浸潤も、対照より軽度で、リンパ球浸潤が著明に少なく、好酸球も少数である。線維芽細胞状態は小型が多い程度であるが、量的には対照との差はコーチソン例ほど著明でない。血管形成は侵されていないが新生血管内腔に充血を認めないものが多く見られる。上皮の創面被覆が軽度遅延している。

副腎皮質と脳下垂体との関連性は早くから臨床的に認められていた。Falta (1913) は脳下垂体前葉が破壊されると副腎皮質の広汎な萎縮の惹起するのを認めた。また脳下垂体を全摘出すると動物特に犬において副腎皮質は急速に萎縮するが、副腎髄質は全く無影響であつた。(Smith, P. E. 1927) この作用を有する脳下垂体前葉ホルモンの分離抽出が Sayer は豚から、Li は羊から単離するのに成功 (1943) した。この ACTH の副腎皮質に及ぼす影響は生化学的動物実験によると副腎皮質中のコレステロール及びアスコルビン酸量を短時間で減少させ、また ACTH の継続使用は副腎皮質肥大を起すと報告されている。そして ACTH 注射により起るこのような副腎皮質の変化は、動物に火傷、寒冷、出血等の刺戟を与えても見られる。Selye はこの非特異的な刺戟を Stresser と称し、Stress にさらされるとそれに適応するため先づ ACTH が分泌され、副腎皮質に作用して皮質ホルモンを産出させ、生体をその刺戟に順応させるとして、この生体防衛反応に“General adaptation Syndrome”と命名した。Cortisone は Wintersteiner, Kendall, Reichstein らがそれぞれ独立的に牛の副腎エキスから単離した。正常動物に副腎皮質抽出液 (ACE) を投与すると副腎皮質の萎縮を (Ingle). き

たす。Cortisone も勿論同様副腎皮質機能を抑制する。(中尾, 谷奥)

このように副腎皮質に対する態度は ACTH と cortisone は逆の作用を示すが、生理作用及び薬理作用はほぼ同一である。

中尾は多数の文献を引用整理して両者の作用を述べている。即ち代謝作用に関しては両剤とも流血中の好酸球及びリンパ球数を減少させ多核白血球数を増加させる。リンパ球の減少はまた同時にリンパ組織の萎縮を伴う。

両剤の最も臨床的に応用されているのは抗炎症及び抗アレルギーである。Cohnheim によると局所に刺戟が加わり血流が緩徐になると白血球が毛細血管壁に集まり、血管壁に附着した白血球が血管外に出て走化性 Chemotaxis により刺戟局所に出現する。Menkin は多核白血球の走行を促がす物質として Leukotaxine をあげている。Menkin は Leuotaxin による毛細血管透過性亢進作用が副腎皮質抽出物 (ACE) で抑制されると報告した。その後 ACTH, Cortisone もその作用が著しいとしている。Moon は Cortisone の抗炎症作用の中で滲出機転、毛細血管出血、浮腫などの抑制が最も顕著であると述べている。

結合組織の基礎物質は神原によれば蛋白質とゆるく結合した多糖類即ち Hyaluron 酸, Chondroitin A, B, C, 及び Heparin よりなると述べている。Opsahl は in vitro, in vivo 実験の何れにおいてもコーチソンの Anti-hyaluronidase 作用のあること証明し、Schuman も ACTH が同様の作用のあることを認めている。炎症時にはこの Hyaluronidase により毛細血管の透過性が亢進されるといわれるが、官入は機械的刺戟によつて無菌的に作製した肉芽組織の抽出液にも組織の透過性を昂める物質証明した。

貪食作用に関する研究は Metchnikoff 以来多数の報告を見ているが最近では大喰細胞も多核白血球も共に菌を貪食するばかりでなく、破壊された組織細胞を貪食するのに重要であることが分つている。Dougherty は ACTH, Cortisone 投与により Leucotaxine 作用が阻止されて多核白血球の浸潤が減少し大喰細胞も浸潤が阻止されると報告している。Spain は cortisone 投与動物の腹腔内に墨汁を入れたが大喰細胞の侵入のないことを認めている。肉芽形成には線維芽細胞、毛細血管内被細胞の増生が目安となるが、これの増生を刺戟促進する物質が Trepone という物質であると Carrel は述べて培養組織の発育に不可欠な物質としている。Menkin は兎の滲出液中に、Tillet は人間の滲出液中の発育促進因子を認めた。このよう

な物質の刺戟により作られる肉芽組織に対し **Cortisone** や **ACTH** は如何なる影響を与えるか。Selye は肉芽腫瘍を用いてこの影響を報告している。即ち白鼠にクロトン油を5日目毎に漸次増量して肉芽腫瘍を作らせ、**Hydrocortisone** を注射すると滲出液は著明に減少し肉芽腫瘍は殆んど完全に消失するのを見た。同じ手技で **Taubenhaus** は **Cortisone**, **Hydrocortisone** は線維細胞、膠原線維の形成を抑制していると述べている。

創傷治癒に関する本剤投与の報告は **Ragan** が家兎の開放創に対し **cortisone** を使用して線維芽細胞発育阻止作用があり、血管新生阻止作用がある。これは特に術後5～8日目所見で著明に認められ、出現した線維芽細胞は既存血管網の周囲に配列を乱して存在し、基質形成不充分的結果組織が鬆疎になると報告している。また **ACTH** 臨床使用でも創傷治癒遅延を認めている。その原因を蛋白代謝の変動に帰している。その後 **Spain, Baker, Cole, Taylor** は同様な所見を動物実験で認めている。宮田は **cortisone** 投与では著明な肉芽組織の細胞の変性萎縮を過量投与によつて認めたが、**ACTH** 投与では対照と有意の差なしとしたが、谷奥は創傷治癒傾向を両剤とも遅延すると述べている。

私の実験結果では **Cortisone** 投与では著明な、**ACTH** 投与では軽度な創傷治癒遅延を認めた。しかし **ACTH** 投与例の面積測定観察では初期に対照より一時創面積縮小が良好であるが、これは副腎皮質機能を亢進する作用を有し生体に有利に働くため、これにより刺戟反応を抑制して、しかも **ACTH** 自体は末梢作用はなく副腎皮質を介して二次的に局所に影響を与えるためである。これに反し **Cortisone** は直接末梢の局所組織に作用するため初期から遅延を示す。この **ACTH** の作用も何れは **Cortisone** と同様な効果を示し、後半には治癒遅延が明瞭となつてくる。これは組織所見においても明らかで、**cortisone** では投与期間中は著明な線維芽細胞増生抑制と血管新生抑制作用を認めたが、**ACTH** ではその作用は認めるが弱く創面全般に一樣な抑制ではなく部分的である。

その他の所見では両剤とも抗滲出抑制現象を示し、偽好酸球の游出が少なく、血管透過性の抑制の証左である。またこれに加えて線維素析出も少ないので痂皮形成も弱い。組織球、淋巴球、単核球も小数で円形細胞浸潤が少ない。このことは組織の修復に大きく関与することはいうまでもない。特に淋巴球の極めて少ないことは肉芽修復の遅延を示す指標となる。また組織球の貪喰能も低下し、血管新生不良と新生血管の小さ

く充血が認められないことは組織の清浄化と栄養補給の不足を物語り、一面からいうと組織蛋白は異化亢進し、蛋白同化作用が抑制されているという。生化学的検索による蛋白代謝に及ぼす影響と一致した肉眼的、組織鏡所見を示し、創面陥没は残存し、組織は鬆疎の儘創面は被覆する結果となる。しかしこの変化は飽迄も量的の変化で質的変化は示していない。このことは投与中止後次第に正常に近づくことで証明される。

2) ペニシリン軟膏投与群

面積測定観察では潜伏期の軽度延長を認め、そのため逐日的計測による面積比較でも終始遅延を示し、治癒係数は術後12日目以降の差異が漸次大となり、閉塞日数2.9日の遅延を見た。従つて治癒日数対面積比も延長を示す。

肉眼的所見は痂支が軟化し対照より早く自然脱落を部分的に見る例がある。肉芽増生は顕著であるが中期まで弾力性に乏しく、浮腫状で白色化の強い淡紅色色沢を呈し、15日目に降肉芽は弾力性硬となるが、3例に増生過剰の所謂 **Caro Luxurians** となり、上皮が新生創面被覆を抑制され、特に2例は18日目及び20日目に硬化した肉芽創が創縁より膨隆を示して組織の過刺戟の像を示している。

組織鏡所見は初期には円形細胞浸潤が軽度で、その他対照と有意の差はないが、術後12日目に対照では修復が進行するのに反し、本投与群の一部に異物巨細胞の出現を認め、肉芽増生が顕著となり、18日目の所見で痂皮下浅層の新生毛細血管の鬱血、拡張、血管周囲の偽好酸球の游出、線維芽細胞増生を認める。この肉芽増生過剰による創面膨隆のため上皮新生が抑制されている。また円形細胞浸潤も認められる。

1929年 **Fleming** により発見された **Penicillin** の効果は、今更述べる必要もないが、佐々によれば1943年に最初の本剤による **Allergie** 反応の記載がなされている。近時本邦でも本剤の副作用について多数の報告がある。

本剤の副作用については石山、谷奥らの報告によれば皮膚及び粘膜症状、胃腸症状、特に **anaphylactic shock** が見られている。

Ethon A. Brown は薬剤作用に対する臨床反応を、中毒作用、副作用特異物質、不耐性、二次的作用、**Schwarzman** 現象、**Herxheimen** 現象、**Allergie** 反応に分類している。

本実験結果は如何なる作用により惹起されたか、先ず軟膏基剤について見ると本実験に使用した親水ワゼリンの作用について小堀は湿潤した病変面に対する刺

戟性は屢々問題になるが実験成績では個々の成分は皮膚に対し殆んど無刺激性と述べ、その刺激性は軟膏全体の作用であると報告し、これは乳化剤が表面張力を下げるため湿潤面に作用して組織液の湧出が促進されるとしている。しかし本基剤の特徴は薬剤の生体内浸透力が極めて良好なことで、このため主剤を十分に局所へ作用させることができると小堀は述べている。

私の実験では痂皮は不剝離で操作するために痂皮を通過して局所へ浸透力を有する基剤を用いることが肝要なので、初期における局所刺戟を一応考慮したが、実際使用における結果は実績成績に示す通り見るべき副作用は呈しない。即ち創液分泌過多はなく、僅かに創縁、創面が対照より軽度の浮腫状を呈する程度で痂皮が軟化しているが、刺戟症状である円形細胞浸潤、炎症発現等は認められず、治癒状況も有意の差がない。しかるに12日目に異物巨細胞の出現を認め、以降次第に肉眼的所見、組織所見で肉芽の過増生を認め、特に2例において *Caro Luxurians* が著明で、且つ肉眼的所見では弾力性硬であった。組織所見では薄い痂皮下に毛細血管の拡張充血が極めて著明で、その周囲に線維芽細胞が多数存在し、しかも幼若型が大半であった。また対照に認められない偽好酸球が存在し、軽度の円形細胞浸潤が認められた。これは明らかにペニシリンの局所刺戟作用と断定される。軟膏の刺戟によるものであれば、基剤の性質上作創直後より悪影響を及ぼすと考えられ、このように後期に発現した症状は軟膏基剤そのものによるのではない。また *Caro Luxurians* の原因は一つには殺菌剤の刺戟により起るとされるが、本基剤の浸透力の優秀性によりペニシリンの継続使用は局所に刺戟反応を惹起させたものと考えられる。またペニシリン *Allergie* でないことは *Allergie* の前提条件である血行静止、浮腫、線維素形成の3つの毛細血管壁の透過性亢進の中、僅かに血管拡張及び充血が著明なだけで、浮腫及び線維素形成の所見はなかつた。しかも周囲組織内への出血像を認めなかつた。このことから末期に認められる本投与群の治癒遅延現象はペニシリン継続投与による異物性炎と断定した。しかも線維芽細胞幼若型及び毛細血管の多数出現、円形細胞浸潤の存在により肉芽炎の軽度な像を認められた。

結 論

家兔腹部の直径 5 cm の円形皮膚欠損創に、コーチソン、ACTH、ペニシリン軟膏を投与し、その痂皮下創傷治癒過程を追及の結果、次の成績を得た。

(1) コーチソン投与

潜伏期は10日間で対照の3日に比し著明な延長。作創日より創面拡大を作創後2日目まで認め、その後も創動揺を示した。従つて逐日的面積計測上に大幅な差異を対照との間に認め、治癒係数は対照 0.0811 に比し 0.0403 と低値を示す。治癒日数対面積比は 0.393 遅延し、閉塞日数平均では対照の17.3日に対し27.5日と10.2日治癒が遅延する。

肉眼的観察では初期の滲出抑制作用で痂皮形成遅延し、創縁動揺激しく肉芽形成期に入つても肉芽の形成不良及び弛緩性で創面陥没高度。従つて上皮新生創面被覆も遅れる。

組織検鏡観察では円形細胞浸潤少なく、線維芽細胞及び毛細血管新生が少なく、線維芽細胞は小型である。基質の發育を抑制するので組織は鬆粗で投与中止後肉芽組織増生が見られるが、上皮形成は侵されず、ために肉芽形成不全を残して閉塞する。

以上の所見により本剤投与は創傷治癒過程を遅延させる。しかしその遅延現象は質的のものではなく機能的のものである。

(2) ACTH 投与

本投与群の平均閉塞日数は19.2日で対照に比し2日の遅延を示す。逐日的面積測定では術後10日目までの面積縮小は対照より優るが、術後12日目より逆転する。治癒係数は本投与群 0.0639、対照 0.0675 で全期平均では僅かな遅延を示すが、経過の後半に治癒率の低下が著しい。治癒日数対面積比は 1.089 で 0.251 治癒力低下を示す。

肉眼所見では前半は対照と有意の差がないが、後半閉塞に近づくに従い、肉芽形成不良個所を認め、上皮の創面被覆が遅延する。

組織所見は創液、線維素等の出現が少なく、円形細胞浸潤は初期より抑制される。線維芽細胞は小型で、肉芽増生度が対照より劣り、特に幼若型から成熟型への移行が遅延。血管新生は部分的に抑制、組織中に局所的に鬆疎な個所を認め、創縁隣接部の上皮乳頭肥厚が対照より劣る。

以上の所見より本剤は軽度な創傷治癒遅延を示す。

〔附〕 コーチソン投与との比較

Cortisone 投与では著明な、ACTH では軽度な治癒遅延を示す。ACTH 投与では初期には対照より創面積縮小が良好で、この作用機転は副腎皮質機能を亢進させ作創刺戟反応を抑制し、これが生体に有利となるためでしかも ACTH 自体には末梢作用のないこと、これに反し *Cortisone* は直接末梢の局所組織に作用するので抑制作用が強く発現する。しかし ACTH の作用も何れは *Cortisone* と同様な効果を呈し

てくる。これは組織所見でも Cortisone では全般的な線維芽細胞、血管新生抑制を示すが、ACTH の変化は部分的である。

(3) ペニシリン軟膏投与

閉塞日数は20.20日で2.9日遅延。治癒係数は0.0584で対照 0.0675 より劣り、治癒日数対面積比でも平均 1.026 で対照より 0.188 治癒遅延を示す。

肉眼所見では軟膏のための痂皮軟化の軽度発現の他著変がないが、術後15日目以降肉芽の過剰増生により創面が創縁以上に膨隆し、ために新生上皮の創面被覆が抑制される。

組織所見では初期の円形細胞浸潤が対照より少なく、創は僅かに浮腫状であるが、術後12日目に異物巨細胞が出現し、対照は既に鎮静修復へ進行するのに、本剤投与の3例に、Caro Luxurians を認め、特に18日目所見で偽好酸球、円形細胞浸潤が拡張充血著明な血管周囲に散在し、また線維芽細胞幼若型の多い像を痂皮下浅層に認め、ペニシリンの局所刺戟による異物性炎の徴を示す。

以上の所見から本剤投与は創傷治癒を遅延したので、局所継続使用は注意を要する。

稿を終るに臨み、終始御懇篤な御指導と御教訓を賜った 恩師熊登御堂教授、並びに 病理所見につき御指導を賜った渡辺四郎教授に深甚なる謝意を表します。

文 献

- 1) 青木 浩 : 十全会誌, 44, 3196 (1939).
- 2) 青山進午・和泉勝雄 : 日本臨牀, 11 (1953).
- 3) Baker, B. L., Whitaker, W. L. : Endocr., 46, 544 (1950).
- 4) Burckhart, T., Fasel, A. : Dtsch. med. Wsch., 78, 224 (1953).
- 5) Carrel, S. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 68, 179 (1948).
- 6) Cole, J. W. : Surg. Gyne, & Obst., 93, 321 (1951).
- 7) Dougherty, T. F. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 75, 854 (1950).
- 8) Ethan, A. B. : J. A. M. A., (日本版), 22, 2 (1955).
- 9) Frey, E. K., Krant, H., Werle, E. : Kalligrein Padutin. Ferd. Enk. Verl. Stuttgart. (1950).
- 10) Gillman, J. : Brit. J. Surg., 42, 141 (1955).
- 11) Frey, E. K., Hartenbach, W., Schultz, F. : München, Med. Wschr., 95, 11 (1953).
- 12) 福原 讓藏 : 日本臨牀, 11, 805 (1953).
- 13) 原 三郎 : 綜合臨牀 (唾液腺ホルモン特集): 86 (1955).
- 14) Hartenbach, W. : München, Méd. Wschr., 96, 429 (1954).
- 15) 橋本 義雄他: 新薬と臨牀, 5, 14 (1956).
- 16) Howes, E. L. : Int. J. Med. & Surg., 42, 225 (1930).
- 17) 飯田 実 : 日眼会誌, 59, 157 (1955).
- 18) 伊藤四十二 : 生化学, 25, 143 (1953).
- 19) 石沢政男 : 組織学提要, 3版: 119~123 (日医書出版) (1948).
- 20) 石山 俊次 : 日本外科全書 6 / I, 71 (南江堂) 東京, (1955).
- 21) 川原達三 : 日本温気会誌, 1, 58 (1935).
- 22) 小堀辰治 : 新しい軟膏療法: (日医書出版) (1953).
- 23) Kockakian, C. D. : J. Biol. Chem. 190, 481 (1951).
- 24) 高良武明 : 十全会誌, 58, 1049 (1956).
- 25) 日下邦夫 : 臨牀外科, 4, 110, (345) (1949).
- 26) 松浦 覚・築谷茂夫 : 日病会誌, 44, 114 (1955).
- 27) Maximow, A. : Textbook of Histology, S. 73 (1931).
- 28) Menkin, V. : Am. J. Physiol, 126, 691 (1940).
- 29) 溝口 清 : 日外会誌, 39, 585 (1939).
- 30) 宮入鴻一 : 日外会誌, 51, 685 (1950).
- 31) 宮田 栄 : 日病会誌, 42, (総会号): 24 (1952).
- 32) Moon, H. D. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 79, 63 (1952).
- 33) 中尾 健 : 副腎皮質ホルモン2版: (医学書院) (1952).
- 34) 成田令博 : 日口外会誌, 4, 314 (1955).
- 35) Nöuy, P. L. : J. Exp. Med., 24, 451 (1916).
- 36) 緒方知三郎 : 病理学総論5版: (南山堂) 東京 (1939).
- 37) 緒方知三郎 : 第14回日本医学会総会特講演集, 383, 医書出版協会 (1955).
- 38) 奥田義正 : 日外会誌, 32, 1 (1931).
- 39) 大村泰男 : 日本外科全書6/I, 1 (南江堂) 東京 (1955).
- 40) Opsahl, J. C. : Yale. J. Biol. & Med. 21, 487 (1949). (44) より引用).
- 41) Ragan, C., Howes : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 72, 718 (1949).
- 42) Roland, O. : Zbl. Chir, 77, 1147 (1952).
- 43) 斎藤純夫 : 外科研究の進歩 第I集: 131 (1957).
- 44) 榊原 仟 : 外科研究の進歩 第I集: 157 (1957).
- 45) 佐々木哲丸 : 28年度文部省報告, 269頁 (医薬) (1953).
- 46) 謝国偉 : 日整外会誌, 28, 251 (1954).
- 47) 沢沢喜守雄 : 日本外科全書 6/I, 71 (南江堂) 東京 (1955).
- 48) Selye, H. : J. Clin. Endocri, 6, 117 (1946).
- 49) Selye, H. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 82, 328 (1954).

- 52). 50) Spain, D. M. : Am. J. Path., 26, 710 (1950). 51) 高岡善人 : 綜合臨牀・唾液腺ホルモン特集: 105 (1955). 52) 谷奥喜平 : 臨皮泌尿科特集, 7, 774 (1953). 53) 谷奥喜平 : 最近医学, 8, 75 (1955). 54) 田坂定孝 : 日病会誌, 41, 212, 261 (1952). 55) Taubenhau, M. : J. Labor. Clin. Med., 36, 7 (1950). 56) Taylor, F. W. et al : Surg., 31, 683 (1952). 57) 渡辺治生 : 日外会誌, 38, 1656 (1938), 58) 渡辺 勲他 : 耳鼻科, 27, 222 (1955). 59) 山崎正文 : 日本医学, 3403号: 3 (1946). 60) 柳 莊一 : 日本外科全書 I : 33 (南江堂) 東京 (1955).

Abstract

A round wound of skin loss of 5 cm in diameter was produced in the abdominal walls of rabbits, and various drugs were intramuscularly injected. The effects of the drugs were studied by the observations on the width of the wound, curative coefficient, the ratio of healing days and the width of the wound and histological findings.

Healing of the wound was favorable when the crust was left on the wound compared with the occasion on which the crust was removed. It has been clarified that kallikrein enhances the formation of vessels around the wound, that testosterone enhances the proliferation of fibroblasts from early period, that parotin enhances granulation formation and regeneration of epidermis with resulting enhancement of wound healing, that cortisone disturbs crust and granulation formations in early period and that ACTH enhances unfavorable granulation formation in late period with a resulting retardation of wound healing as well as cortisone. Application of penicillin unguent provokes an excessive formation of granulation and inhibits the covering of wound on the epidermis, thus retarding wound healing.

正 常 動 物

Fig. 1 術後3日目 ×150

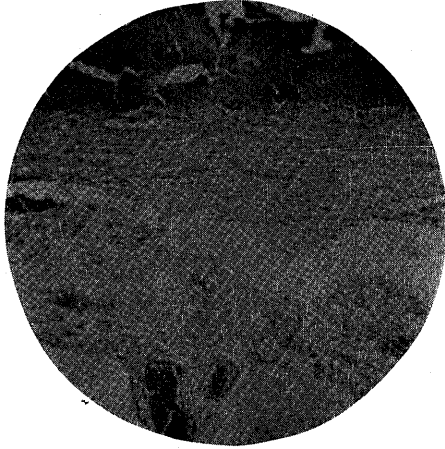
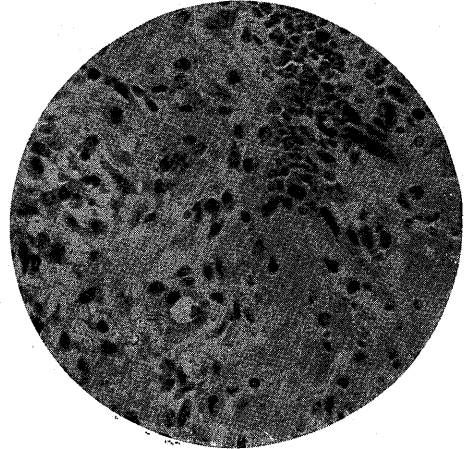


Fig. 2 術後4日目 ×300

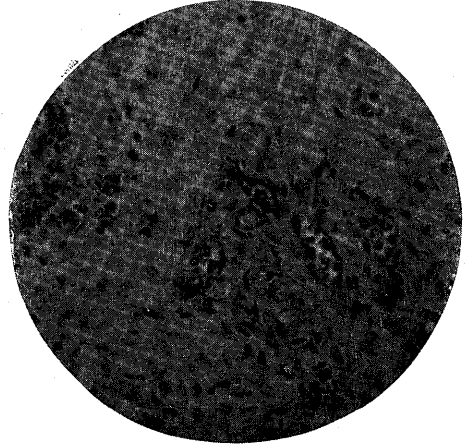


正 常 動 物 (術後8日目)
(H. E. 染色)

Fig. 3 ×150



Fig. 4 ×300



正 常 動 物 (術後8日目)
(Van Gieson 染色)

Fig. 5 ×150



Fig. 6 ×300

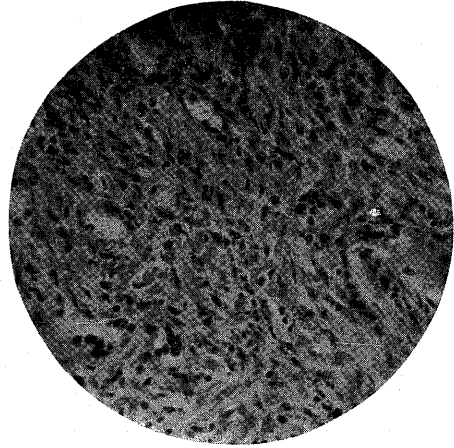


正常動物(術後12日目)

Fig. 7 ×150



Fig. 8 ×200



正常動物(術後17日目)

Fig. 9 ×150

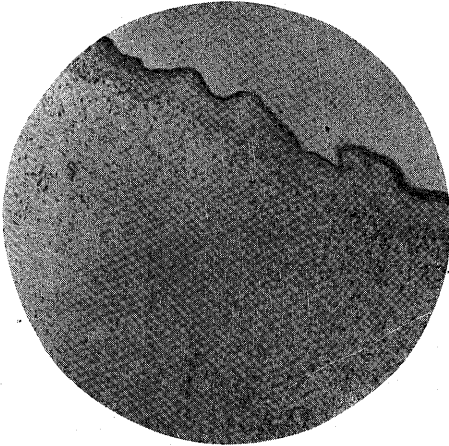
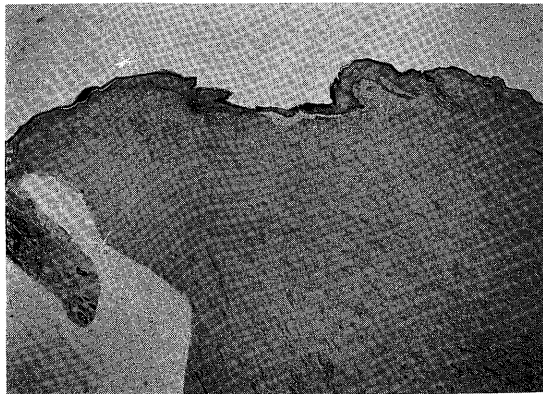


Fig. 10 ×300



正常動物(術後18日目)
(創肉芽的閉塞時)

Fig. 11 ×18



カリクレイン投与 (術後3日目)

Fig. 12 カリクレイン ×150

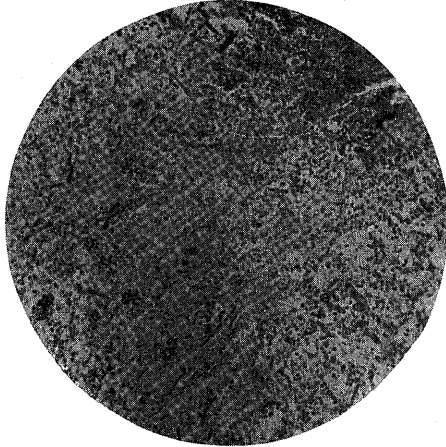


Fig. 13 同 ×300



術後4日目 ×150

Fig. 14 カリクレイン

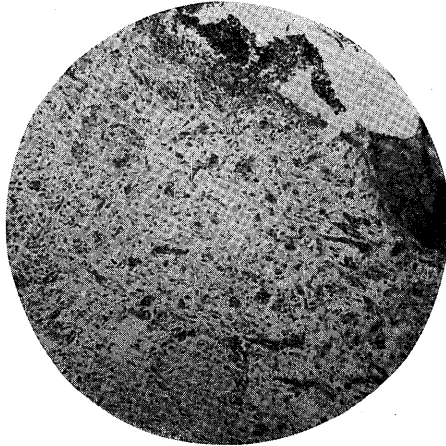
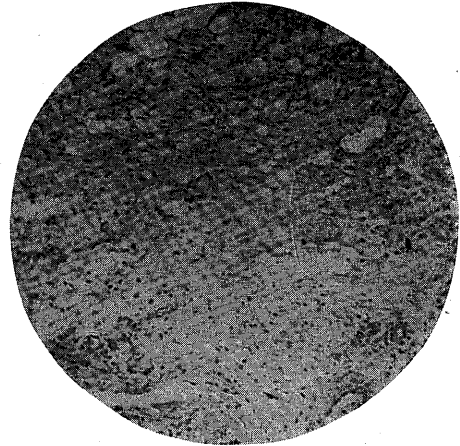


Fig. 15 対 照

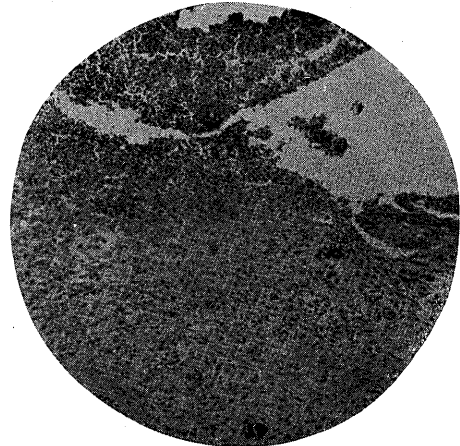


術後8日目 ×150

Fig. 16 カリクレイン



Fig. 17 対 照



術後 8 日目 ×300

Fig. 18 カリクレイン



術後 12 日目

Fig. 19 カリクレイン

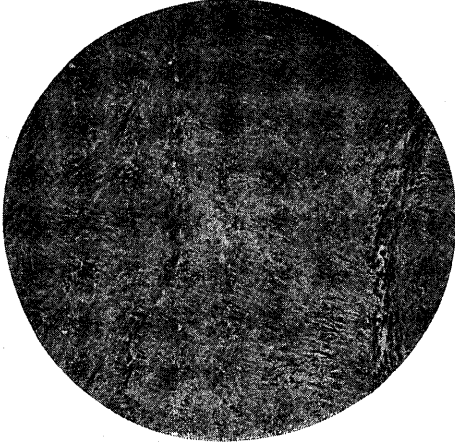
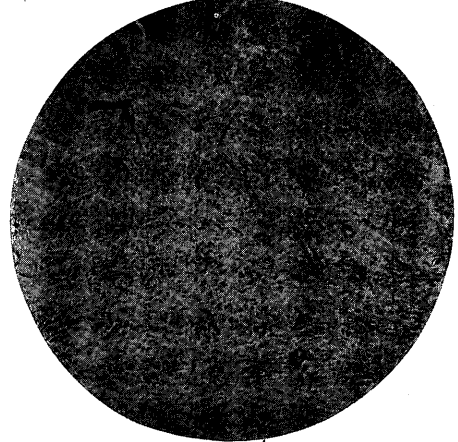


Fig. 20 対 照



術後 17 日目 ×150

Fig. 21 カリクレイン

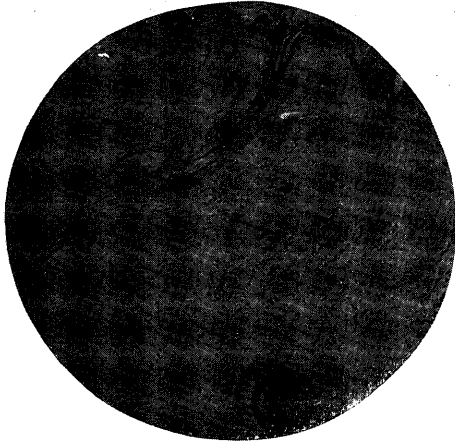
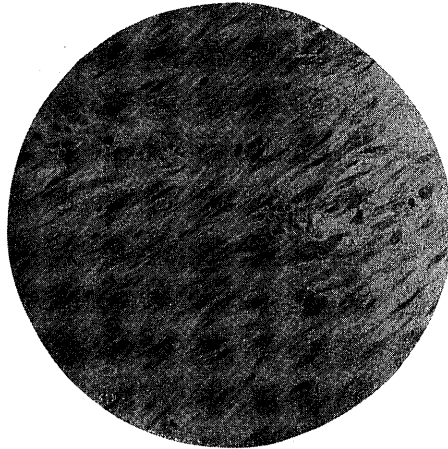


Fig. 22 対 照



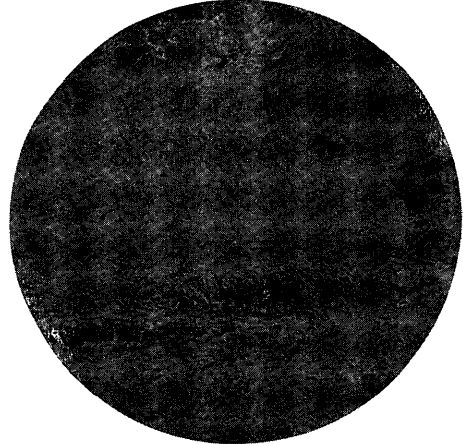
術後 17 月目 ×300
Fig. 23 カリクレイン



術後 3 日目 ×150
Fig. 24 テストビロン



Fig. 25 対 照



術後 8 日目 ×150
Fig. 26 テストビロン

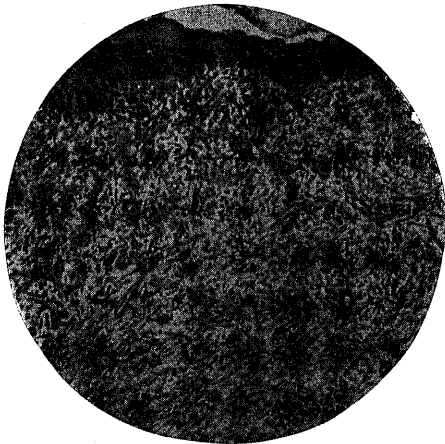
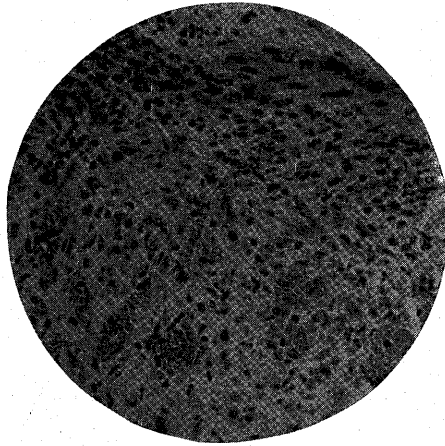


Fig. 27 対 照



術後 8 日目 ×300

Fig. 28 テストピロン

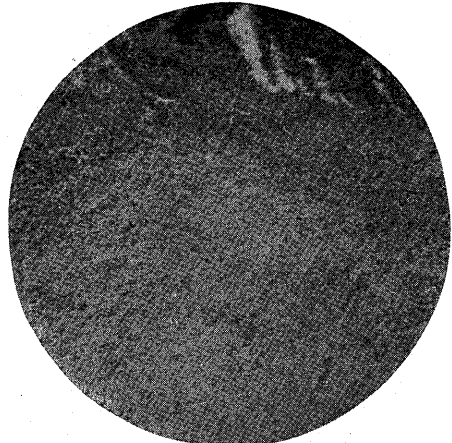


術後 12 日目

Fig. 29 テストピロン



Fig. 30 対 照



術後 12 日目 ×300

Fig. 31 テストピロン

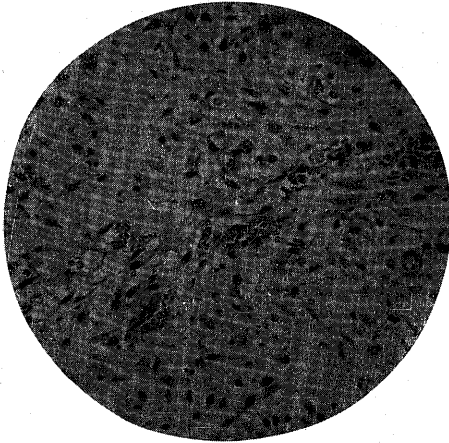
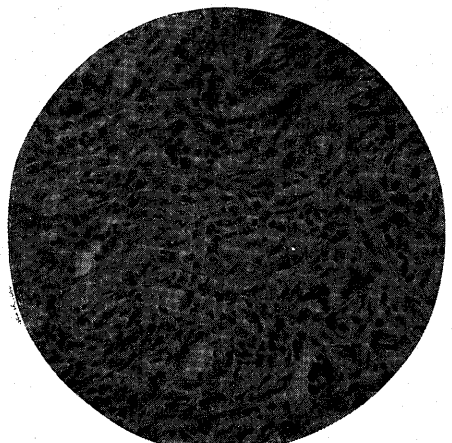


Fig. 32 対 照



術 後 15 日 目

Fig. 33 テストピロン

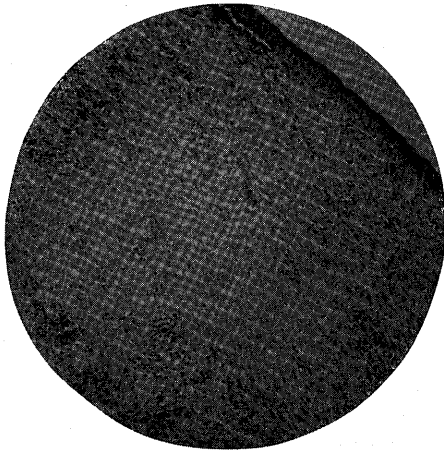
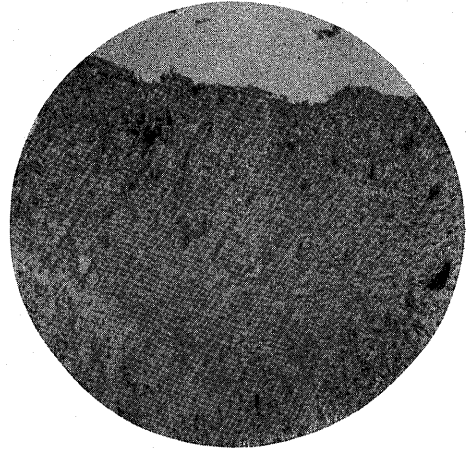
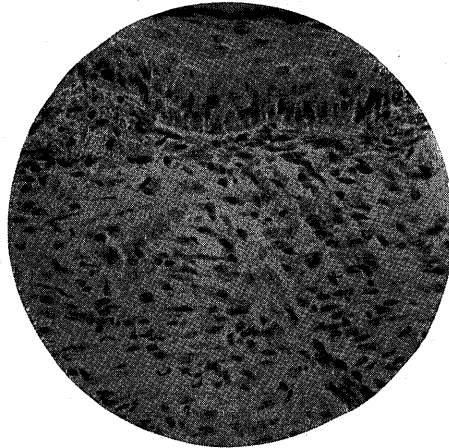


Fig. 34 対 照



術 後 15 日 目 $\times 300$

Fig. 35 テストピロン



術 後 4 日 目 $\times 150$

Fig. 36 パロチン

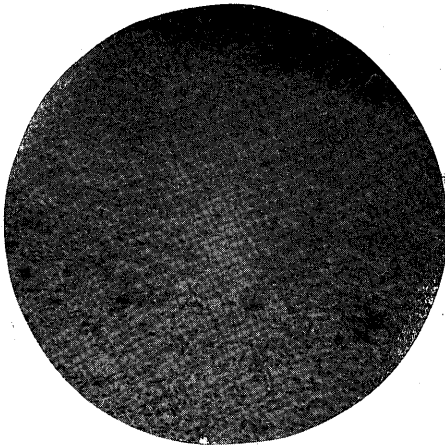
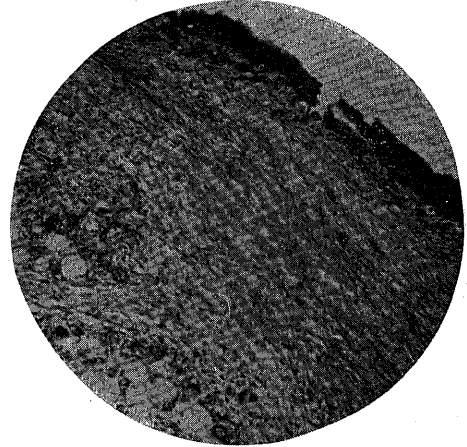
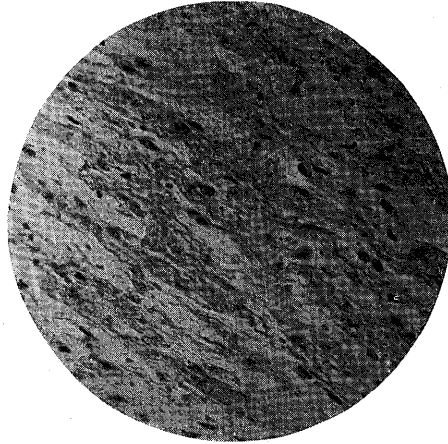


Fig. 37 対 照



術後 4 日目 ×300

Fig. 38 パロチン



術後 8 日目

Fig. 39 パロチン

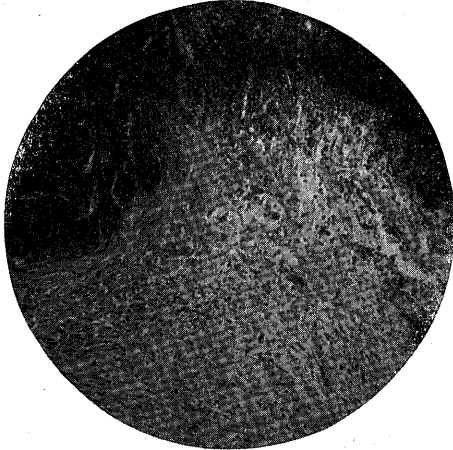
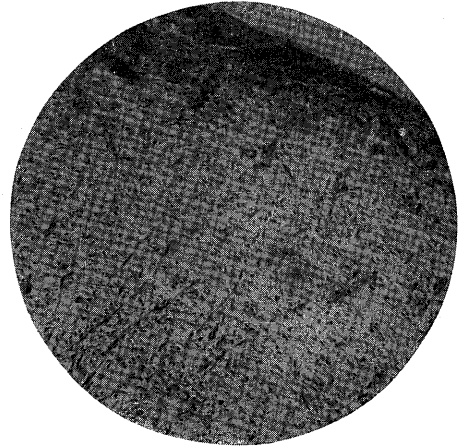


Fig. 40 対 照



術後 12 日目 ×150

Fig. 41 パロチン ①



Fig. 42 パロチン ②

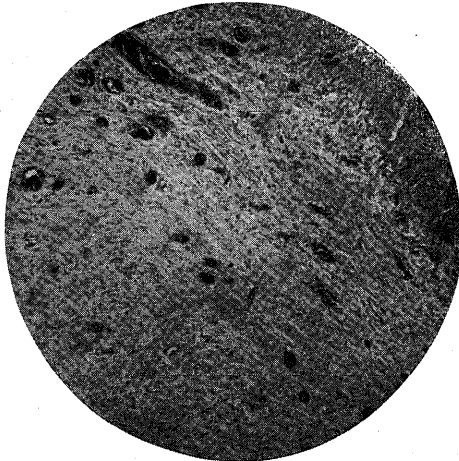
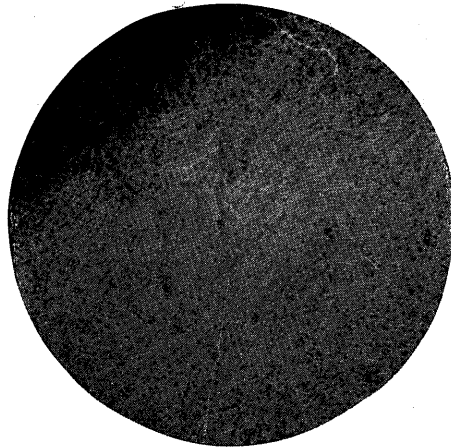


Fig. 43 対 照



術後 16 日 目 (H.E. 染色) ×150

Fig. 44 パロチン

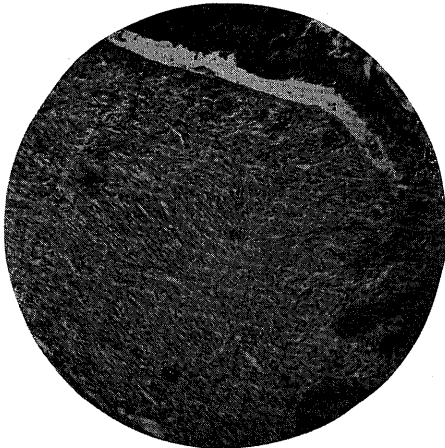
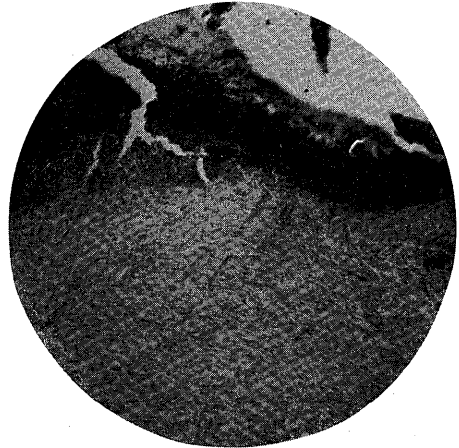


Fig. 45 対 照



術後 16 日 目 (Van Gieson 染色) ×150

Fig. 46 パロチン



Fig. 47 対 照



術後 16 日目 (Van Gieson 染色) ×300

Fig. 48 パロチン

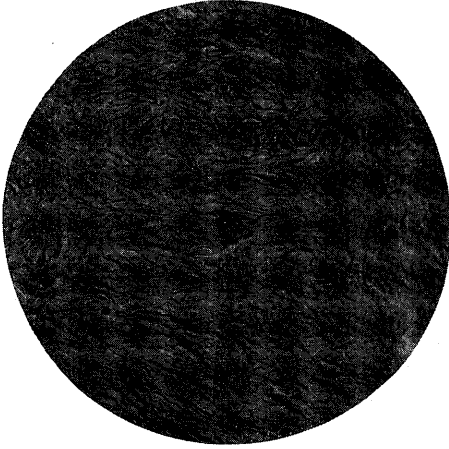


Fig. 49 対 照

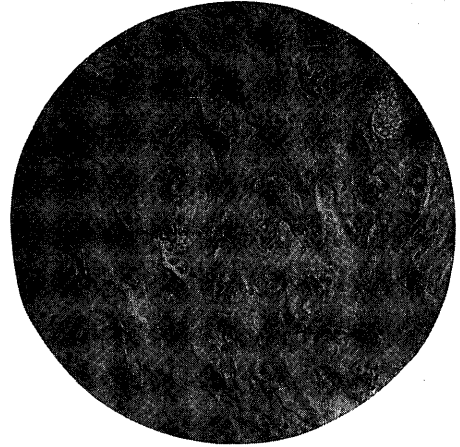


Fig. 50 術日より 8 日間コーチソン以後
8 日間デボカリクレイン投与

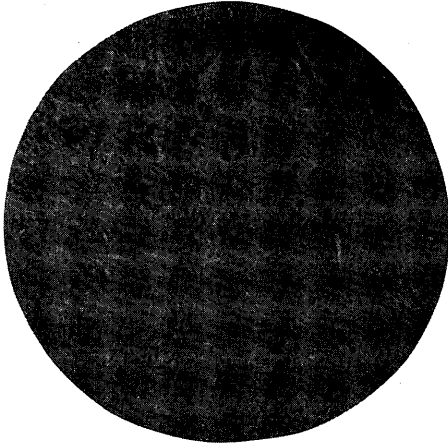
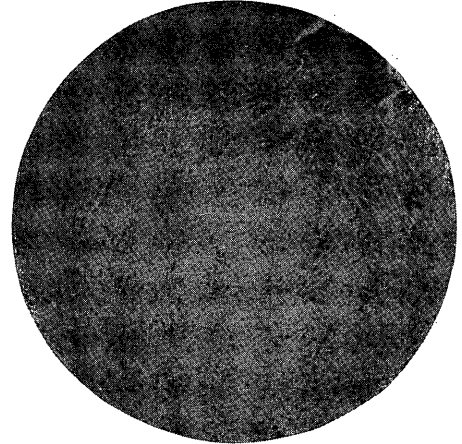


Fig. 51 術日より 8 日間コーチソン投与
以後無処置

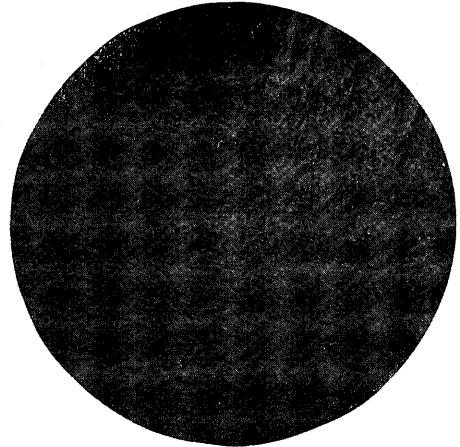


術後 3 日目 ×150

Fig. 52 コーチソン



Fig. 53 対 照



術後 8 日 目 ×150

Fig. 54 コーチソン

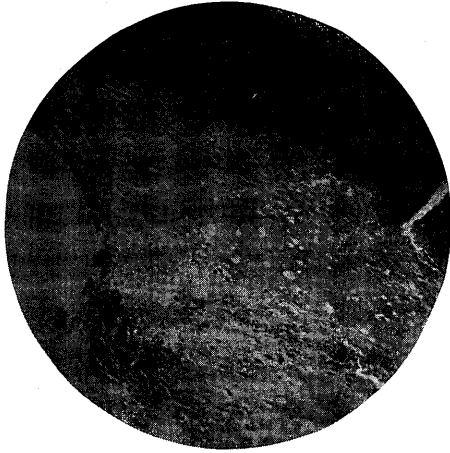
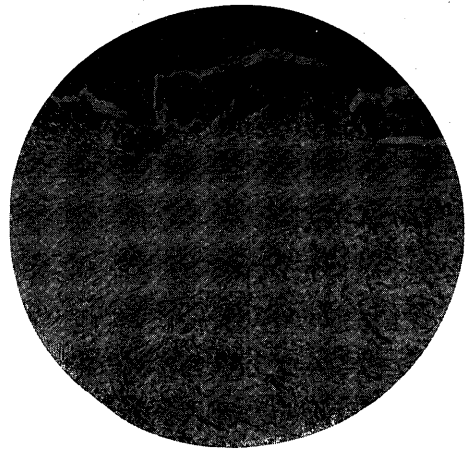


Fig. 55 対 照



術 後 8 日 目

Fig. 56 コーチソン ×150

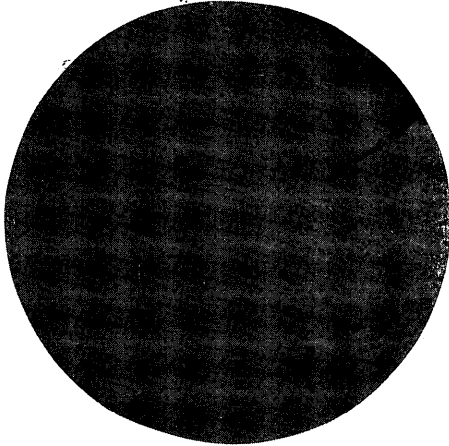
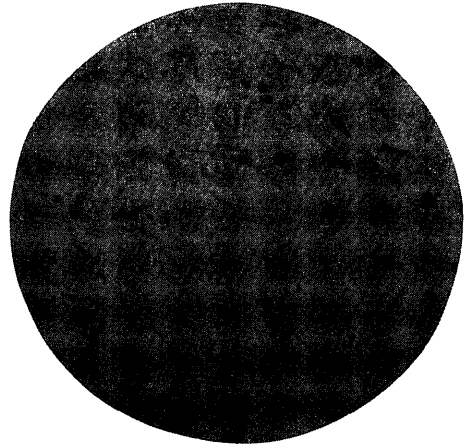


Fig. 57 コーチソン ×300



術 後 12 日 目 ×150

Fig. 58 コーチソン

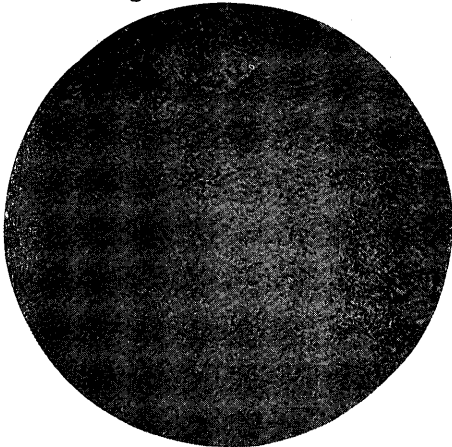
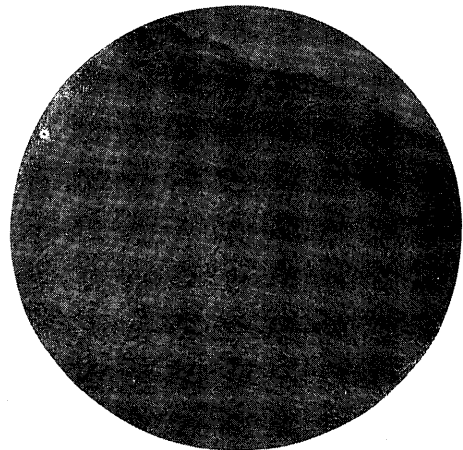


Fig. 59 対 照



術後 16 日 目 ×150

Fig. 60 コーチソン

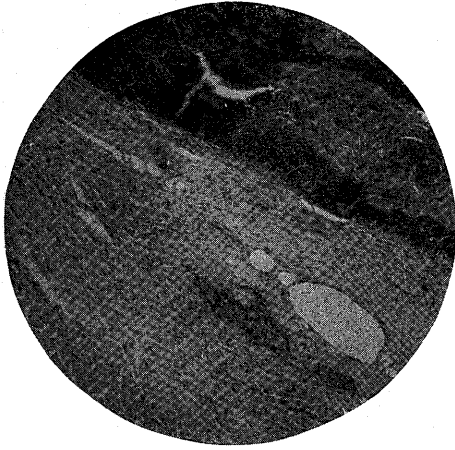


Fig. 61 対 照

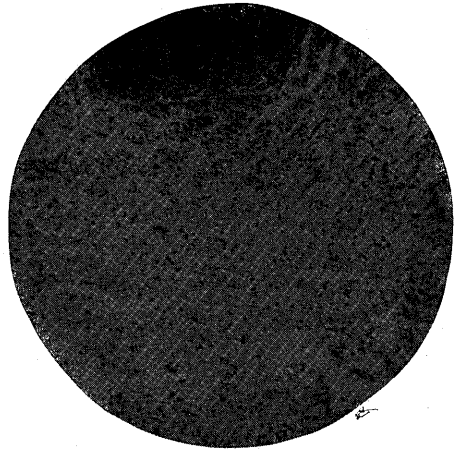


術後 3 日 目 ×150

Fig. 62 A C T H



Fig. 63 対 照

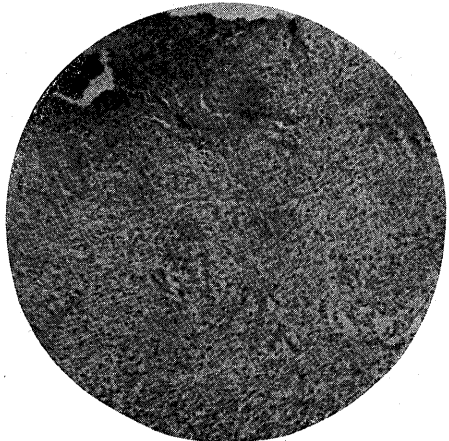


術後 8 日 目 ×150

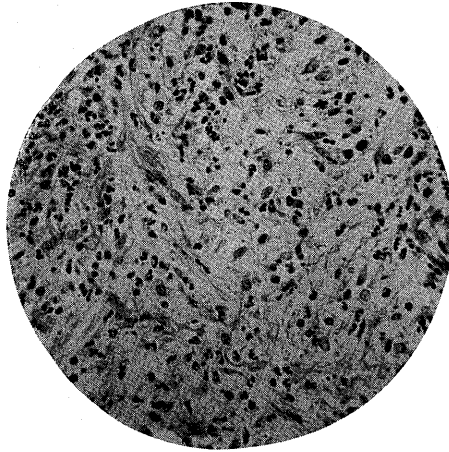
Fig. 64 A C T H



Fig. 65 対 照



術後 8 日 目 ×300
Fig. 66 A C T H

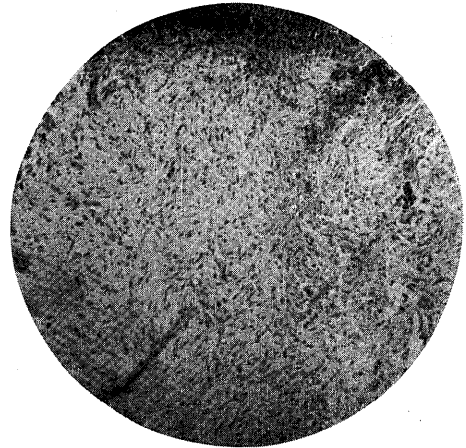


術後 12 日 目 ×150

Fig. 67 A C T H



Fig. 68 対 照

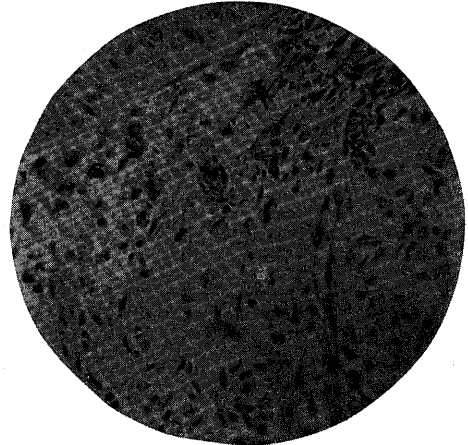


術後 15 日 目 ×300

Fig. 69 A C T H



Fig. 70 対 照



術後 23 日目
Fig. 71 A C T H



×150

術後 20 日目
Fig. 72 対 照



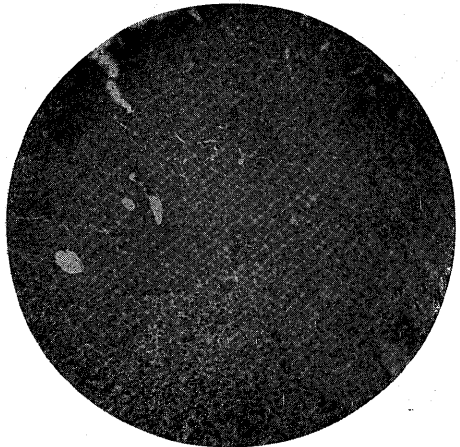
術後 3 日目 ×150
Fig. 73 ペニシリン



術後 3 日目 ×150
Fig. 74 対 照



術後 8 日目 ×150
Fig. 75 ペニシリン



術後 8 日目 ×150
Fig. 76 対 照



術後 8 日目 ×300
Fig. 77 ペニシリン

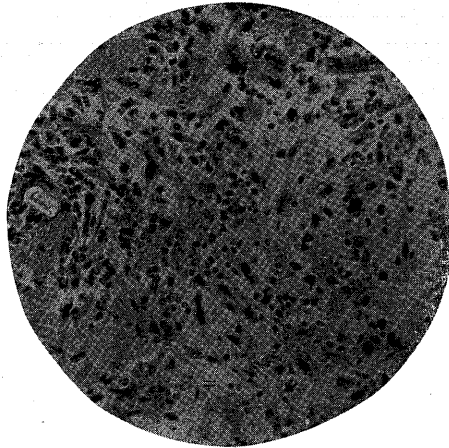
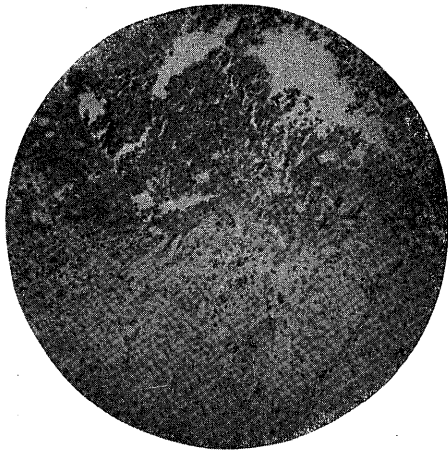
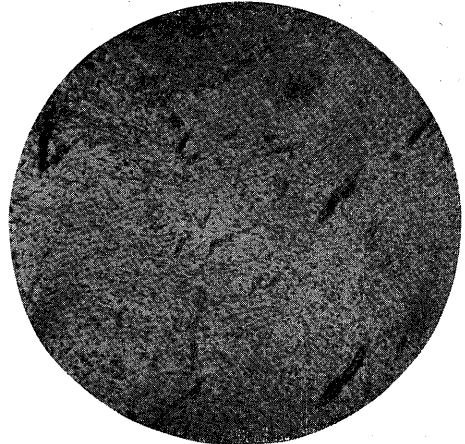


Fig. 78 ペニシリン



術後 12 日目 ×150

Fig. 79 対 照



術後 12 日目 ×300
Fig. 80 ペニシリン

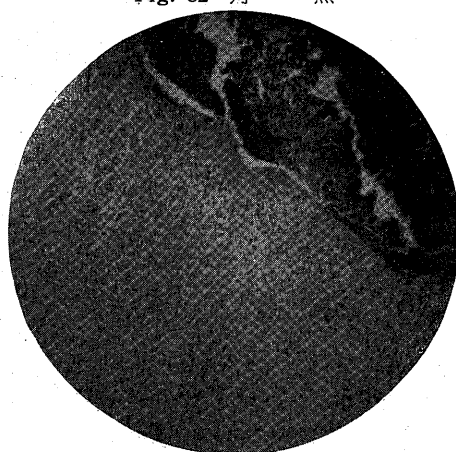


術後 15 日目 ×150

Fig. 81 ペニシリン



Fig. 82 対 照



術後 18 日目 ×150

Fig. 83 ペニシリン

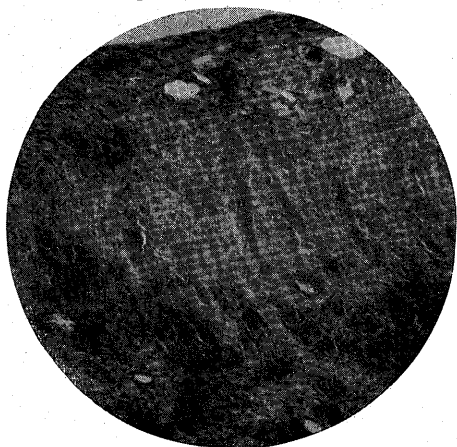


Fig. 84 対 照



術後 18 日目 ×300

Fig. 85 ペニシリン

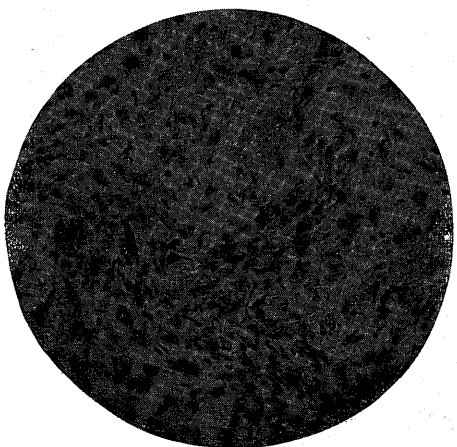


Fig. 86 対 照

