

〔特別掲載〕

(東女医大誌 第30巻 第1号)
(頁 48 — 65 昭和 35 年 1 月)

基礎膏剤塗擦皮膚の組織学的研究

東京女子医科大学皮膚科学教室 (主任 中村敏郎教授)

高 木 千 枝 子
タカギ キチコ

(受付 昭和 34 年 11 月 30 日)

I 緒 言

皮膚疾患の治療及び予防に際して、直接皮膚への局所的な処置が、しばしば全身的な治療以上に重要な意味をもっている。皮膚科領域に特有な所謂膏薬療法はその代表的なものである。したがって、今日まで膏剤についてはあらゆる角度からの研究が行われ、その業績は枚挙に暇ないが、大多数は膏剤の歴史、性状、吸収、治療効果などに関するもので多数の文献にその足跡を偲ぶことができる。しかし、膏剤塗擦皮膚の組織学的研究は極めて寥々たるものであつて、未だこれなくて膏剤研究の核心に触れていない感じがするのである。

本研究を企てた意図もここにあるのであつて、膏剤の効果を本質的に究明し、その用途を再検討し、これらの基礎的効果を解明し、同時に膏剤に対する Bioassay としての価値を考えてみたいと思う。

II 実 験

(1) 実験材料

A 油脂 オリーブ油、椿油、流動パラフィン、豚脂、ラノリン、ワセリン

B 膏剤 単軟膏、親水軟膏、水溶性軟膏

C 特殊成分含有膏剤

ホルモン, androgen, estrogen, progesterone, pregnenolone, E.P. (estrogen + progesterone)

糖蛋白体及び血漿蛋白質, heparinoid (heparin 様物質), Chondroitin 硫酸, 血漿, 胎盤漿,

綜合成分, pregnenolone + nicotinamid

estrogen + progesterone

これらの成分を膏剤、乳液、クリームに添加したものの。

D 化粧品 コールドクリーム、パニシングクリーム、クレンジングクリーム、

(2) 実験動物

雑系モルモット雄、体重 200 ~ 300 g

実験前一定飼料にて1週間飼育後使用する。

(3) 実験方法

実験動物の側腹部 3 cm × 3 cm を慎重に剪毛し、試料を塗布し、約一分間摩擦する。この処置を毎日継続し、塗擦開始後 5 日間隔に皮膚切片を 5 回採取し、25 日間に至るが、その後塗擦を中止し、その後も 5 日毎に切片を採取し 25 日間に及び、一応すべての処置を終了する。さらに一部のものでは 1 カ月休止後再び同一部位に同様の実験を繰返して切片検索を行う。なお、6 頭をもつて一群とする。

採取したすべての切片は 10% ホルマリン、或はツェンケルホルモール液にて固定し、ヘマトキシリン・エオジン、エラスチカ・ワンギーソン、P. A. S. 染色等を施して検索した。

なお、いずれも反対側に無処置の対照部位をもうけ比較対照する。組織の計量にはオリンパス測微計を使用する。

(4) 予備実験

実験用モルモット無処置のもの 5 頭について行い成績判定の目安とする。

健常モルモット皮膚の組織の所見

角層：線状或は網状をなして僅かに附着する。

顆粒層：1 ~ 2 層、扁平な細胞は無数の細かいケラトヒアリン顆粒を含有する。P. A. S. 陽性。

棘細胞層：2 ~ 3 層の細胞からなり、細胞個々は明

隙であるが細胞間隙は判然としない。核は殆んど不正形で濃く染る。

基底層：やや狭い細胞が一行に並ぶ、核は染色能が高い。ことに若い旺盛なものに著しい。メラニン顆粒を認めるものあり。真皮との境界は明割で、ここに P. A. S. 陽性の鮮明な線が走り、基底膜の存在を想わせる。

真皮：膠原線維の核は染色能がよく、円形或は紡錘形である。上層は線維細かく、核が多い。弾力線維も多く認められる。中層の線維は太さや量に変化が起り易い。その他血管、皮脂腺など認められる。

(5) 本実験成績

実験用モルモット 156 頭、6 頭を 1 グループとして行う。

A. 油脂及び類似品

液体油

1) オリーブ油

オリーブ油を塗布すれば、10~25 日間に角層はやや厚く膨化しケラトヒアリン顆粒を増加す。棘細胞層は細胞腫大、核も円形腫大を呈し 4~5 層よりなり、細胞間隙も拡大す。真皮では 25 日に深層に線維細胞の増加を認め、軽度の血管拡張と皮脂腺が目立つ。塗布を中止すれば 10 日後はほぼ処置前の状態に戻る。

2) 椿油

5 日目すでに角層が肥厚し、ケラトヒアリン顆粒の増加を認む。棘細胞層では 10~25 日間に肥厚著明で 5~6 層を呈し、細胞の腫大、核の円形透明化、細胞間隙の拡大など明瞭である。ことに 25 日目はその peak に当る。真皮においては線維細胞の増加をみ、血管拡張と皮脂腺の肥大を認める。塗布を中止すれば 5~10 日で細胞縮小し、核は濃縮して処置前の状態に近づく。真皮にても休止後 10 日、血管、皮脂腺の変化は漸次正常に戻る。

3) 流動パラフィン

表皮全層を通じ変化は著明で、5 日目から角層肥厚、ケラトヒアリン顆粒の増加が目立ち、棘細胞層も 4~5 層よりなり、細胞腫大、核の円形透明化、細胞間隙の拡大を認む。表皮肥厚は 20~25 日間に最高に達し 5~6 層を示すが核はむしろ濃縮し、正常に近づく。基底層に変化はないが真皮に変化を認める処に一致して基底膜は不明瞭になる。一般に真皮の変化は表皮に遅れて 10~20 日に結合織に始まり、上層が鬆疎に浮腫状を呈し、深

部は線維細胞多く膠原線維は多少膨化する。弾力線維には変化ないが、血管の拡張と皮脂腺が初期に目立ち、毛嚢口に角栓形成することがある。塗布を休止すれば 10~20 日で急激に表皮の肥厚を減じ、棘細胞層は 2~3 層になり、以後正常状態に戻る。

固形油脂

4) ワゼリン

塗擦により角層の肥厚、角栓形成など著明であり、ケラトヒアリン顆粒増加し、角層に接してヘマトキシリンに濃染する太い線を認める。また棘細胞層において 15~20 日に細胞の大きさは不同を示し、腫大したものは浮腫状で、原形質中に泡沫状の空胞を認めるものもある。塗擦を中止すれば 10 日頃から細胞及び核は縮小して処置前の状態に戻る。なお、真皮の変化は塗擦 20 日前後に多少の変化を示し、上層の結合織の鬆疎と浮腫状を示し、皮脂腺の肥大と毛嚢口の角栓形成を認める。

5) 豚脂

角層は肥厚し、顆粒層には変化がない。棘細胞層は 10~20 日間には著しく層を増して 4~5 層になり、個々の細胞は腫大し、核も円形に増大し透明化する。細胞間隙は拡大して表皮への水分量の増加が考えられる。真皮においては結合線維に殆んど変化なく、多少線維細胞の増加と軽度の血管拡張、皮脂腺の肥大などが目立つ。しかし塗擦を中止すると 10~15 日で棘細胞層の厚さを減じ、細胞の縮小と核の濃縮が乾燥した感じを与えている。

6) 脱水ラノリン

試料：脱水ラノリン（丸石製薬）

角層に殆んど変化なく顆粒層にはケラトヒアリン顆粒が増加する。棘細胞層への変化は割合に軽度で細胞及び核の腫大はあるが大體 2~3 層で、肥厚は殆んど見られない。これも 25 日には縮小に傾くが、塗擦を中止すれば 20 日~25 日でほぼ処置前の状態に戻る。

真皮の結合線維には殆んど変化はないが僅かに血管拡張がみられる。

7) 小括

まず一般に油脂の皮膚組織に与える作用を知ること、膏剤或は化粧クリームの皮膚への効果を知り、正しい使用法を把握するために根本的な極めて大切な問題である。

しかも、この影響はかなり顕著なものであつ

て、臨床上一応留意する必要がある。

実験成績によれば、一般に液体油及びその類似品の作用は予想に反して明瞭で、ことに流動パラフィン、椿油など著明である。塗擦後5日目すでに著明な変化を認め、表皮の肥厚、毛細血管の拡張と皮脂腺のやや肥大を来すなど半流動体或は固形油脂に比較して顕著である。ことに膏剤基剤として高く評価されているラノリンの効果は左程でないが、結局乳化性基剤としての価値が界面活性剤の発達しなかつた頃とくに重要視されたためであつて、今日では特別の価値を認めない。

皮膚への効果を順次挙げると、椿油>流動パラフィン>豚脂>オリーブ油>ラノリン>ワセリンの如くなるが、これらを原料とした膏剤及びクリームにも当然この影響が及ぶのである。

B. 膏剤

1) 単軟膏

試料：黄蠟 33

植物油 670 (大日本製薬)

角層は多少増殖し、顆粒層に変化なし。棘細胞層では塗擦5日目から細胞及び核の腫大を認め、細胞間隙の拡大など水分量の増加があるが、表皮肥厚は左程著明ではない。

真皮の変化には格別のものを認めず。

2) 親水軟膏

試料：パラオキシ安息香酸エチル……0,125g

パラオキシ安息香酸ブチル……0,075g

ラウリル硫酸ナトリウム 5g

グリセリン 60g

ステアリルアルコール 125g

白色ワセリン 125g

蒸留水 適量 (三共製親水軟膏)

角層は多少肥厚し、棘細胞層では15日頃に細胞及び核の腫大、細胞間隙の拡張、水分量の増加を想わせるが、表皮肥厚は軽度である。真皮で多少の血管拡張と皮脂腺の目立つほか、結合線維には殆んど変化を認めない。

3) 水溶性軟膏

試料：ポリエチレングライコール 4000 50%

ポリエチレングライコール 400 50%

(三共製水溶性軟膏ソルベース)

水溶性軟膏はポリエチレングライコールよりなる所謂カーボワックスである。角層及び顆粒層には殆んど変化なく、棘細胞層はやや遅れて15~20

日で細胞及び核の腫大、細胞境界も明瞭になるが、表皮肥厚は軽度である。真皮では膠原線維、弾力線維、血管、皮脂腺にはほとんど変化を認めない。

4) 小括

3型の膏剤を比較して皮膚組織への影響からすると、親水軟膏の効果は比較的表在性でその作用は軽度であり、単軟膏及び水溶性軟膏はやや浸透性で表皮肥厚も認められる。

C. 特殊成分含有膏剤

1) Androgen

試料：テストステロン 10mg

親水軟膏 1g

塗擦後、角層の軽度の肥厚、毛嚢口角栓形成などあり、ケラトヒアリン顆粒はやや増加、棘細胞の腫大、同様、核の腫大円形化、細胞間隙の拡大を認め、肥厚して15日頃には4~5層となる。しかし25日以後は縮小し、塗擦休止後20日には全く処置前の状態に帰復する。また真皮では膠原線維の変化が著明で、上層は鬆疎に僅か浮腫状であるが、中層及び深層は20日目より線維はやや太く、線維細胞の増加がみられる。しかも、塗擦休止後も膠原線維が太く残る状況が印象的である。その他弾力線維、血管、皮脂腺、毛嚢に格別の変化は認めず、毛嚢皮脂腺系への影響はない。

2) Estrogen

試料：エストラジオール 0,2mg

親水軟膏 1g

角層は僅か肥厚し、ケラトヒアリン顆粒が増加するが、棘細胞層にはかなり著明な変化を認め、10~20日で4~7層からなり細胞腫大、核の円形腫大と透明化、細胞内浮腫、細胞間隙の拡大、P. A. S. 陽性物質を認め水分量の増加が明瞭にうかがわれる。塗擦を中止すれば細胞の縮小、核の濃縮とともにP. A. S. も陰性となり、20日後表皮は一般に水分減少し、乾燥した感じとなる。また真皮では表皮の変化に10日遅れて中層及び深層膠原線維の膨大と線維間の浮腫を認め、血管拡張をみるが、弾力線維、皮脂腺には全く変化はない。

3) Progesterone

試料：プロゲステロン 10mg

親水軟膏 1g

角層はやや肥厚し、ケラトヒアリン顆粒の増加を認める。棘細胞層は4~5層にまで著明に肥厚

し、個々の細胞及び核の腫大、細胞間隙の拡大など20日目が peak である。真皮中層は膠原線維膨化し、線維細胞も多い。血管の拡張、皮脂腺も目立っている。

4) Pregnenolone

試料：プレゲネロン 10 mg
親水軟膏 1 g

Butenandt (1934) の発見にかかる Pregnenolone は、さらに Schaaf, Gross²⁾らにより生理作用が研究されている。

角層はやや肥厚し、ケラトヒアリン顆粒を増加する。棘細胞層は15~25日に著明に厚さを増し、5~6層になる。細胞は腫大し、核は円形に腫大し透明となる。細胞内空胞と間隙拡張を認め、水分量を増加する。しかし、25日目すでに始まる核の濃縮は、やがて塗擦中止後の細胞縮小と核濃縮へ連るのである。真皮では結合線維に殆んど変化をみないが、毛細血管の拡張と皮脂腺が目立っている。

5) 小括

androgen, estrogen, progesterone pregnenolone の4種類のことを比較検討するために基剤を同一にしての実験である。これら steroid 化合物の皮膚組織への作用はその程度に差はあるが、一般に初期の表皮細胞の腫大と増殖、水分量の増加、真皮の毛細血管拡張と軽度の線維細胞の増加、膠原線維の膨化などがほぼ共通の作用である。これらを臨床所見を考慮して判断すれば、皮膚の機能の亢進と turgor の増加が老化皮膚に外見上の若さを表現する結果になるのである。実験成績から皮膚に対する影響は大體 pregnenolone > estrogen > progesterone > androgen の順であるが、とくに pregnenolone は Schaaf²⁾らの研究においても性ホルモンとしての遠隔作用なく、また著者の経験において皮膚色素沈着を増加することなく美容的にも満足すべきものである。しかるに、表皮に対するこれらの作用は最も軽度であるが、androgen にみられる膠原線維の腫大を来す作用は特有な新知見である。

糖蛋白体及び血漿蛋白質

1) ヘパリン様物質 (Heparinoid)

Heparinoid とは化学構造は明らかにされていないが、Bloemertz³⁾は Glucoproteid に属するものと推定しているが、宮崎⁸⁾らはこれは Heparin,

コンドロイチン硫酸とは区別できると称している。

試料：Hirudoid 軟膏 (Heparinoid 含有軟膏)

角層はやや膨化しケラトヒアリン顆粒は左程増加しない。棘細胞層は5~20日間に3~4層になり細胞は腫大し浮腫状である。核も円形に腫大し透明化するものをみる。細胞間隙は拡大し多少水分量を示す。真皮は上層やや鬆疎に浮腫状を示し、P. A. S. 陽性物質を認む。中層及び深層では膠原線維は太く弾力線維がやや多く血管の拡張をみる。これら真皮の変化は塗擦中止後も長く継続して存在する。

2) コンドロイチン硫酸

皮膚結合織を形成するものに膠原線維、弾力線維、格子線維と相互の膠着結合的の役割を果す基質とがある。その基質の主要成分が酸性多糖類の Hyaluron 酸, Chondroitin 硫酸であるといわれる。

試料 I：コンドロイチン硫酸液

0,6% コンドロイチン硫酸溶液

角層は殆んど肥厚はない、ケラトヒアリン顆粒はほぼ正常である。棘細胞層には肥厚はみられないが、塗擦5日目から細胞及び核の腫大、細胞境界の明劃化、軽度の浮腫などが20日迄漸次上昇を辿る。なお真皮では初期に上層の鬆疎と浮腫を、15~20日以後は深層に膠原線維の腫大と線維細胞の増加があり、毛細血管の拡張も著明である。この線維の変化は塗擦中止後も続く。

試料 II：コンドロイチン硫酸乳液

コンドロイチン硫酸 0,2 g

乳化性ローション 99,8 g

角層は僅かに肥厚し、ケラトヒアリン顆粒はほぼ正常である。棘細胞層は15~20日間に3~6層に肥厚し、細胞は腫大、核も円形に腫大し、細胞間隙は拡張し、一般に浮腫状を示す。25日以後細胞及び核は漸次縮小するが、真皮への影響は割合軽度で、僅かに初期上層が鬆疎で浮腫を認め、20日頃中層に線維細胞の増加があるが、他方膠原線維の融解状態をみる。

なお毛細血管拡張と皮脂腺が明らかである。試料 I に比較して試料 II において表皮肥厚の著明なのは、全く基剤としての乳化性ローションの作用である。

3) 血漿

試料：人血アルブミン分割

角層は幾分膨化しているが、ケラトヒアリン顆粒には大體変化がない。棘細胞層は2～3層全般に肥厚は著明でないが、細胞の腫大に多少の浮腫を伴い、核の円形腫大、細胞間隙明瞭になる。真皮では上層は結合線維鬆疎で浮腫状、中層及び深層は膠原線維太く、弾力線維の増加も多少認められる。血管拡張をみるが皮脂腺には変化がない。

4) 胎盤漿

試料：胎盤漿含有クリーム

胎盤漿 3
水中油型乳化性基剤 97

なお、胎盤漿の成分は極めて複雑で、すべてが解明されているわけではないが、主成分としてアンドロゲン、エストロゲン、ACTH、コルチコイド様物質、サイロキシン様物質、ビタミン(B₁, B₂, ニコチン酸, D)アミノ酸(メチオニン, シスチン, グルタミン酸, ハイドロオキシプロリン)多糖類(コンドロイチン硫酸, ヒアルロン酸, ヘキスロン酸, 其の他(核酸, 有機酸, 脂肪酸, 無機物質等)が含有されている^{9) 10)}。

塗擦すれば角層に軽度の増殖をみ、ケラトヒアリン顆粒は一般に増加する。棘細胞層は塗擦後5日から細胞の腫大、増殖が著明で、核も円形に腫大し、20日目の peak には4～5層に達する。なお細胞間隙の拡大、水分量の増加も明瞭にうかがわれるが25日以後或は塗擦中止後には細胞の縮小と同時に水分量も著しく減少し乾燥した感じを与えてくる。真皮の変化は表皮にやや遅れ20日頃に深部の膠原線維に腫大するもの認め、弾力線維はやや減少する。なお毛細血管の軽度の拡張をみるが皮脂腺には変化がない。

5) 小括

糖蛋白体或は血漿蛋白質に属するものとしてコンドロイチン硫酸、ヘパリン様物質、アルブミンを、或はやや趣きを異にするが胎盤漿などを使用しての結果をまとめると、ヘパリン様物質では糖蛋白体と Bloemertz³⁾ 等に推定せられ、その軟膏がヒルドイド軟膏として商業化されている。皮膚科領域においては、ケロイド、肥厚性癬痕治療剤として使用せられるが¹¹⁾、本実験にあつてもなおその奏効理由を明らかにすることは不可能であるが、変化としては表皮に細胞の腫大、水分量の増加を認め、真皮では膠原線維が腫大し、弾力線

維の増加と血管の拡張がみられる。コンドロイチン硫酸については溶液より乳化性ローション基剤のものに変化は明瞭であつて、特有なのは真皮膠原線維への態度でやや線維の融解状態を認めることは臨床的にケロイドに対する軟化作用への関連を想わせる。血漿アルブミンの作用も表皮細胞の腫大と組織内水分量の増加である。胎盤漿は基剤の関係もあるが、皮膚への作用は最も著明であつた。

総合成分

1) プレグネノロン+ニコチン酸アמיד

試料：プレグネノロンアセテート 0,283%
ニコチン酸アמיד 0,008%
水中油型乳化性基剤

(スキス, チバ会社商品名 Binella)

プレグネノロン単独の作用については前述の如くであるが、プレグネノロンとニコチン酸アמידの併用においては更に特別の効果が認められるのである。

変化は塗擦後5日に始まる。角層は多少肥厚する、ケラトヒアリン顆粒は殆んど正常である。棘細胞層の細胞は腫大し、核も腫大して円形透明化し、3～4層から5～6層に厚くなり細胞間隙は拡大して表皮は恰も人間の皮膚組織をみるようになるが、20日を頂点として核は濃縮し、表皮肥厚は低下してゆく。真皮においても中層、深層に膠原線維の膨化、線維細胞の増加を認め、毛細血管の拡張が著明である。皮脂腺には格別の変化はない。

2) E.P.ホルモン (estrogen+progesterone)

試料：E.P. 乳化性ローション

組成 estrogen 0.1 mg
progesterone 10 mg
乳化性ローション 1 g

角層はやや肥厚し、ケラトヒアリン顆粒は変化の旺盛期に増加する。棘細胞層は10～20日に著しく肥厚して4～7層となり、個々の細胞及び核は腫大し、細胞間隙拡大が認められる。

また真皮では表皮の変化に数日遅れて15～25日に中層から深層にかけて膠原線維の腫大と線維細胞の増加を認め、塗擦停止後表皮が正常化しても線維の太きを残す。なお軽度の毛細血管の拡張と皮脂腺が目立つている。この様に皮膚に対する著明な効果が、estrogen と progesterone の協同作用

用によるが、乳化性ローション基剤の影響も興味ある問題である。

3) 小括

適切な成分を併用し総合的に使用することの得策なことは膏剤においても同様で、すでに行つた個々の成分の実験成績と併用の場合とを比較すれば明らかである。プレゲネノロン、ニコチン酸アミドクリームとE. P. 乳化性ローションはいずれの場合にも両成分が協調的な効果をあげているのである。

D. 化粧品

化粧品に属するものではコールドクリーム、バニシングクリーム、クレンジングクリーム等が代表的なものであるが、一般に皮膚に塗擦した化粧品が組織的に如何なる変化を与えるかは化粧料の効果を知り化粧料の在り方を判断し、また化粧料に対する Bioassay として肝要である。

1) コールドクリーム

試料：密蠟	10,0
固形パラフィン	20,0
セタノール	10,0
鯨 蠟	0,5
鉱物油	47,0
Polyoxyethylene sorbitol beewax derivate	0,3
Polyoxyethylene sorbitan monosterate	0,5
硼 砂	0,6
水	37,8
(香料 含有せず)	

コールドクリームを塗擦して5日にて角層の肥厚を認め、ケラトヒアリン顆粒の増量をみる。棘細胞層では細胞及び核の腫大があるが10~20日にかけて3~5層に増加を示し、細胞内浮腫と細胞間隙の拡大を伴う。真皮上層の軽度の浮腫と毛細血管拡張を認む。なお皮脂腺肥大と毛嚢口角栓形成は場合により臨床的に座瘡誘発の原因となることを示している。塗擦を中止すれば15~20日で漸次正常に戻る。

2) バニシングクリーム

試料：ステアリン酸	13,5
グリセリン、モノステアレート	1,25
鯨 蠟	5,0
ブチルステアレート	3,0

Polyoxyethylene sorbitan monostearat	3,0
Sorbitan monolaurate	0,75
硼 砂	1,0
プロピレングライコール	10,0
水	61,8
(香料 添加せず)	

角層の変化は軽度でケラトヒアリン顆粒は殆んど変化ない。棘細胞層は塗擦 15日で細胞及び核の腫大、細胞間隙の拡張などを示して表皮のやや肥厚を認めるが、真皮では充実せる結合織中に僅か毛細血管の拡張と皮脂腺が目立つほか格別の変化はない。

3) クレンジングクリーム

試料：密 蠟	10,0	} 鉱物油 50%
固形パイラフィン	2,0	
セタノール	1,5	
鉱物油	48,2	
Glycerylmonostearate	0,5	
Polyoxyethylene monostearate	0,5	
硼 砂	0,6	
水	36,3	
(香料 含有せず)		

角層の肥厚はやや著明であるが不全角化を認めない。ケラトヒアリン顆粒は量多く、棘細胞層は肥厚して3~5層になり10日目より細胞及び核の腫大、細胞間隙の拡大が20日目に明瞭になり表皮の肥厚は peak に達する。

真皮は殆んど変化はないが、僅か毛細血管拡張を認め、皮脂腺も目立つのが多い。

4) 小括

膏剤に似た化粧クリームは皮膚組織に及ぼす影響は油脂成分の多い油中水型のコールドクリーム及びクレンジングクリームに著明であり、水中油型のバニシングクリームは軽度である。

III 総括及び考察

この実験のすべてを総括して識りえたことは皮膚に塗布したこれら油脂、膏剤、クリームなどはそれぞれに、またその種類によつて特有な組織的变化を与えることは明瞭であつて、Bioassay として利用することもできるが、全般を通じてみられる変化に臨床的な面からの意味づけを添えてみるとつぎのごとくである。

(1) 組織所見

角層：一般に多少とも肥厚するが、角質は線状に或は網状をなし、また緊密に板状を示していることがある。これらの場合、角化程度に差はあれ、いずれも表面は乾燥状態であつて、臨床所見に還元すれば乾燥して健康の支障となる。また毛嚢口の角化が角栓を形成することがあつて痤瘡を誘発することを示している。

棘細胞層：細胞の腫大、増加が表皮肥厚を示し、ことに核の円形腫大と透明化は旺盛な細胞の活動を現わしている。また、細胞内浮腫及び細胞間隙の拡張は水分量の増加を意味し、皮膚に透明度 turgor を与え、外見上若さ表現の基調をなすものである。P. A. S. 陽性顆粒を認めることがある。

基底層：格別の変化は認めないが、時に細胞に活発、不活発状態がうかがわれる。また基底に走る P. A. S. 陽性の一線は所謂基底膜の存在を示すもので、真皮上層の膠原線維が鬆疎になり、浮腫を認める場合には P. A. S. 線も不鮮明に、また乱れて認められるのである。なお、これに接する真皮中には P. A. S. 陽性の細かい線維状のものが多数散在するのを見る。基底膜については Dupré⁴⁾ (1953) が存在を提唱してから注目を引き、皮膚疾患の場合変化することは Herxheimer 北村等も認めているが、河村¹²⁾は基底膜とは結合組織の基質が濃縮し嗜銀性細網線維の間隙を充満したものであろうと述べている。著者もまた基底膜と真皮上層との密接な関係を認めるのであつて、基底膜は真皮の一部分の姿を変えたものではないかと考える。

真皮：上層がしばしば鬆疎に浮腫状になり、時に P. A. S. 陽性物質を認める。中層から深層にかけて膠原線維は太くなり、時に浮腫と P. A. S. 陽性を認め、線維の膨化する場合もある。弾力線維は殆んど変化なく、僅かに量に多少を認める程度である。しかし毛細血管の拡張と皮脂腺の肥大も認められる。

これら変化は塗擦した皮膚全般に均等に起り、表皮の変化は真皮の変化に先んじて認められるが、これらは一般に唱えられてきたごとく、また最近ことに小堀¹⁵⁾等は皮膚吸収は毛嚢からのみ行われるとの説に対し、多分の疑義を有するのである。むしろ宮崎¹³⁾の説に左祖し、殊に皮膚への浸

透に対して油脂及び浸透し得るものすべてが、全面的に基底層まで浸透しうることを認めるのである。もちろん、正確な意味での吸収という点では毛嚢が重要な役割を果すのであろう。しかし、皮膚の保健、疾患の予防或は治療に際して、常に必ずしも真皮への吸収を必要とするのではなく、表皮への浸透で十分であることが多いのである。

(2) 発現時期と継続期間

一般に塗擦後5日目明らかに表皮に変化を認め、漸次増強し20日頃を peak とするが、その後なお塗擦を続けるも25日にはやや低下する場合が多い。塗擦を中止すればその変化は減少しはじめ、20日には大体処置前の正常状態に復帰する。しかし真皮にみられる線維の変化はさらに後まで残存することが多い。また、塗擦休止1カ月後に再び塗擦を開始すれば前述同様の経過を辿つて皮膚変化を再現するのである。

上の実験成績について今日まで内外の文献にその記載をみないが、このことは膏剤による治療や化粧クリームの使用上極めて大切な事項である。すなわち、臨床上膏剤をもつて治療中、3週間目頃を境にして、その効果に変化を生じ、効果の停滞を経験するのであつていわゆる慣れの現象を起すのである。この点実験における皮膚組織の変化の消長と関連があるように思われ、細胞腫大、及び増殖、表皮肥厚の著明な期間約3週間においては膏剤の効果も良効であるが、一般に塗布を継続するも自然に表皮変化の低下する時期に一致して効果の難波を認めるように思うのである。

薬効と皮膚の組織変化に関しての記載はみられないが薬剤の皮膚吸収の問題において、桂、河合⁴⁾が滲透性の強きものが組織学的変化が著明であるようであると述べていることを想起するのである。また、著者は H.M.E. 或は P.M.H. 含有膏剤の遅発性皮膚炎 (allergic dermatitis) が3週間頃に認められることが多く、表皮アレルギー成立との関係をも考えている。

さて、油脂及び膏剤塗擦による皮膚の組織学的研究業績は少いが、H.H. Berres⁵⁾ のモルモットを使用した実験では表皮の肥厚と浮腫を観察し、ラノリン<黄色ワゼリン<白色ワゼリン<流動パラフィンの順序を挙げているが、この点ではわれわれの成績と同様である。

Earl O. Butcher⁶⁾ はラツテを使用し、鉍物油、

ヒマシ油、オリーブ油、ラノリンを塗布しての結果、表皮の肥厚はオリーブ油に著明でラノリンでは軽微であつたように述べている。

桂、河合¹⁴⁾等は家兔を用い、ヒマシ油>オリーブ油>流動パラフィン>グリセリン>白色ワゼリン>黄色ワゼリン>ラノリン、また膏剤では硼酸亜鉛華軟膏>硼酸軟膏>単軟膏>3%ピチロール pasta>ラツサーlpastaの成績を得て、滲透性の強きものほど強い変化を与えることを認めている。

これら、油脂及び膏剤による成績は研究者により、実験動物の如何により、多少の差異はあるが、大体類似の成績を示しているのであつて、著者の場合を総括してみると、油脂については一般に液体油(流動脂)は固形脂より皮膚への作用が著明で、表皮細胞の腫大、増殖、細胞間隙拡大等が表皮肥厚を現わす。

また真皮では毛細血管の拡張、皮脂腺の肥大、膠原線維の膨化を認める。

その総合結果は大体椿油>流動パラフィン>豚脂>オリーブ油>ラノリン>ワゼリンの順序であるが、椿油、流動パラフィンに著明な作用を認め、ラノリンはワゼリンと殆んど甲乙なく低調なことが、今日までの油脂と皮膚との関係からすると全く異つた知見である。しかもこの結果は実際に皮膚の保健に臨床的に、また化粧料の効果の上に重要なことである。

つぎに膏剤については、単軟膏、親水軟膏、水溶性軟膏など基礎膏の皮膚変化については一般に極めて低調であつて、僅かに表皮細胞の腫大、細胞間隙の拡張など、真皮で軽度の血管拡張、皮脂腺の肥大をみる。水溶性軟膏には多少膠原線維の膨化を認めたが、この点は桂、河合¹⁴⁾の実験中における単軟膏の変化についてと同様に軽度であつた。

また、親水軟膏、水溶性軟膏については新しい基礎膏として可洗性で使用に心地よく便利であり、薬物運搬能力がよく皮膚吸収も充分であり、病巣の分泌物吸収も良好で、治療剤としての効果が小堀¹⁵⁾その他により推奨され、一般に普及しているが、動物実験の結果、皮膚組織への効果、とくに皮膚組織の補填という点では油脂或は油脂性膏剤に劣る。潰瘍の治療を例にすれば、水溶性軟膏は分泌物の吸収能は良好でも欠損組織の治癒効

果は油脂性軟膏がよい。しかし、油脂性軟膏でも油脂の程度によつて皮膚効果に差異のあることは、すでにこの研究でも明瞭である。局方指定の単軟膏は黄蠟と植物油であるが、植物油も種類によつて皮膚作用は異なることを注意したい。なお皮膚面の滑沢、皮膚組織内水分量の増加などを必要とする美容の点でも油脂性膏剤に一步を譲らねばならない。

特殊成分含有膏剤については、最近皮膚疾患の治療にまた美容的な目的に各種ホルモン、糖蛋白質、血漿蛋白質などを添加した膏剤が多く、膏剤を通してこれらの局所作用の実体を探してみたのである。

しかし、各成分を同一基剤について実験できなかったことは遺憾であるが、各基剤については、いちおう油脂及び膏剤或はクリームについての実験成績を参照し、ほぼ正当と考えられる結果を推量することができる。

アンドロゲン親水軟膏の局所作用として特定部位に発毛作用のあることは中村等¹⁶⁾の報告にもあるが、その他角質の軽度の肥厚、表皮の肥厚もみられる。やや特有な変化としては膠原線維の肥大であつて、塗擦中止後も長く続くことである。

エストロゲン親水軟膏では表皮細胞の腫大増殖など著明で Goldzieher¹⁾らの報告にも一致するが、表皮水分量の増加は皮膚に turgor を与え、若さ表現に重要な因子であることを指摘する。また真皮での膠原線維の肥大はアンドロゲンの場合と比較にならない。しかし血管の拡張はほぼ同様に認められる。

プロゲステロン親水軟膏の効果は、エストロゲンの場合と程度の差こそあれ、ほぼ同様であるが、ただ角質の増殖が著明である。

この3つの性ホルモンの皮膚への作用を比較すると、エストロゲン>プロゲステロン>アンドロゲンの順序である。

プレグネノロン親水軟膏では表皮への変化は非常に強く、細胞腫大、増殖、細胞間隙拡大は著明な表皮の肥厚を示し、ここに認められる水分量の増加は皮膚に若さを表現する有力な因子である。しかし、真皮結合線維に認むべき影響はないが、毛細血管の拡大及び皮脂腺が目立つ。

臨床実験においては3週間の使用で明瞭に初期の老化性皺を外見上消失せしめることが可能で

ある。

糖蛋白質に属するものでは、ヘパリン様物質含有親水軟膏の皮膚変化は表皮より真皮に著明であるが、表皮では多少細胞の腫大がみられ水分量の増加がある。真皮では中層以上線維は太く、弾力線維が多く血管拡張し、中止後も変化は続いている。これらの所見から本剤が臨床的に潰瘍に有効なことをあげ、石川等¹⁷⁾の述べる如く局所循環促進作用も有するとも思うが、最近一般にケロイド、肥厚性瘢痕などに用いられて効果のある理由は明らかでない。しかし弾力線維の増加するということがケロイドの場合とは反対の所見である点の特記しておきたい。なお老化性皮膚に使用しての効果は、やはり表皮と真皮上層の水分量の増加が *turgor* を与えて若さを表現すると思うが、藤田等¹⁸⁾はヘパリン様物質が老化の予防の明澄因子として働くことを報告していることと直接の関連はないにしても興味あることである。

つぎにコンドロイチン硫酸の0.6%溶液では表皮細胞の腫大したものを認めるが、表皮肥厚は明らかでない。変化はむしろ真皮で膠原線維は肥大し線維細胞の増加を認め、毛細血管の拡張と増加がある。概して変化は真皮に強い。

コンドロイチン硫酸を乳化性ローション基剤に添加したのものにおいては、基剤の影響によつて効果は表皮にも強く現われ、細胞の腫大、増殖、水分量増加を伴つて表皮肥厚し、溶液のみの場合に比較し約2倍に達している。また真皮膠原線維も中層で線維細胞の増加と、線維の軟化融解状態を認め、坪井¹⁹⁾が *in vitro* で証明したことと似た所見を得たが、ケロイドの軟化或は皮膚若返りの表現に関係するのであろう。その他、毛細血管拡張と皮脂腺が目立っている。

血漿の場合、アルブミン分割の塗布によつて膏剤にみられるような著明な変化はないが、表皮細胞の腫大、水分量の増加、真皮の上層の浮腫、中層以下膠原線維の膨化、毛細血管の拡大などが臨床的に皮膚に美容効果をもたらすのである²⁰⁾

胎盤漿含有膏剤、胎盤埋没法、胎盤漿の注射などによる皮膚への影響については、矢村²¹⁾原²²⁾、一番ヶ瀬²³⁾林等²⁴⁾の報告があり、著者も胎盤漿注射剤による治験を報告²⁵⁾したが、まだ局所投与による効果の報告に接しない。

この結果、基剤は水中油型乳化性軟膏であるに

もかかわらず、著明な皮膚変化を示し、表皮細胞の腫大、増殖、水分量増加、真皮での膠原線維の膨化、毛細血管の拡張など皮膚若さの表現に役割を果たすものと思う。

総合成分含有剤では、エストロゲンとプロゲステロン及びプレグネノロンとニコチン酸アミドを含有する二者を取り挙げてみる。これらは主に皮膚の老化現象の予防及び所謂若返りを目的としたものである。

E.P. ホルモン乳液ではエストロゲンとプロゲステロンを乳液基剤に混和しての効果は極めて顕著であつて、その変化の程度は個々の性ホルモンそれぞれの更に上位にたつものである。この場合、表皮から真皮にかけ効果の著明なのは、両ホルモン協調の結果と考えられるが、基剤が乳化性ローションである点を重視したいのである。

さらにこのことは、コンドロイチン硫酸の実験においてこの感じを深くするのである。

また、すでに中村と共著で発表²⁶⁾したハイドロコーチゾンとフラジオマイシンを乳液基剤にしたものの特有な臨床実験の成績からも基剤として乳化性ローション(乳液)の価値を認めたい。

プレグネノロンとニコチン酸アミドを含有するものは表皮の変化が著明で、細胞の腫大、増殖、膠原線維の膨化、血行促進及び表皮から真皮上層組織への水分量の増加はひとえに皮膚の老化性皺襞を除き、若返り(*rejuvenation*)を外見上付与するのである。実際に施行した臨床実験の全例に皮膚の柔軟、滑沢を認め、細かい皺は3週間で殆んど消失している²⁷⁾。

この理論的な実験は、F. Schaaf u. F. Gross²⁾の成績にも一致し、臨床的にも同様の効果がSch-aaf 他、独逸、瑞西においても報告⁷⁾されている。

しかし、塗布を中止しての結果を述べていないが、著者の実験では、中止すれば漸次3週間位ではほぼ塗擦前の状態に戻る傾向があり疾患が治癒するという場合を除いて、再び老化現象をみるのである。ただし、再び塗擦を開始すれば前回同様の効果を認め得ることは好都合である。

化粧品クリームについてこの実験は、はじめての試みであるが、化粧品が広く使用せられる今日皮膚保健衛生の見地から、また化粧品製造及び使用方法指導の上からも参考になる新発見である。化粧品

クリームは今日まで単に皮膚表面の保護の役目位にしか考えられていなかったが、実験の結果によれば、さらに深部の皮膚組織にまで変化を及ぼすことが明らかになった。すなわち、油性のコールドクリーム、クレンジングクリームはとくに皮膚細胞の増殖を促進し、血液や組織内水分の移動にも関係していることを知つたのである。就中、油中水型のコールドクリーム及びクレンジングクリームに著明であつて、角層の膨化、棘細胞層細胞の腫大、水分量増加、表皮肥厚、血管拡張、皮脂腺の肥大等が明らかであるが、水中油型のバニシングクリームでは変化は遙かに軽度であつて、僅かに細胞の腫大、軽度の表皮肥厚を認め、真皮では殆んど変化なく、多少血管の拡張と皮脂腺が目立つ程度である。

かように、クリームの種類によつて皮膚への作用が異なることは明瞭であつて、一般に油脂成分の多いコールドクリーム型のものが、所謂栄養クリームとして使用されているのには理由がある。またクレンジングクリームは皮膚を清拭するのが目的で、皮膚に塗擦して効果のないものと考えていたが、実験の結果はコールドクリームときほど差がない。しかし、クレンジングクリームはコールドほど水分量の増加が認められず、皮膚の若さの表現に乏しい。また皮膚への浸透性はやはりコールドクリーム及びクレンジングクリームはバニシングクリームより遙かに優秀である。しかし、これに依じて化粧品皮膚炎など皮膚障害を発生し易いのである。

IV 結 論

1) モルモットの皮膚を対象として、油脂、膏剤、及び特殊成分含有膏剤、化粧クリームなど塗擦皮膚の組織学的検索を行い2~3の新知見を得 Bioassay の一つとしての利用を考えたい。

2) 油脂及び油脂膏は棘細胞層細胞の腫大、増殖を来し、組織内水分量の増加を認めるが、最近の乳化性膏剤、水溶性膏剤にはこの作用は少なく、したがつて欠損皮膚の補填作用には油脂膏剤が有利である。

3) 油脂及び油脂膏剤、化粧クリームなどの皮膚への効果は5日に始まり、約3週間で peak に達し、塗布を中止すれば約3週間で処置前の状態

に帰復する。このことは膏剤、クリームの効果の限界期を示し、いわゆる慣れの現象を説明していると思ふ。実際に膏剤治療及び化粧クリーム使用上重要な示針になるものである。

4) 特殊成分中のプレグネノロン、プロゲステロン、胎盤漿などはとくに皮膚の老化を予防し、外見上若さの表現に新しい意味を有することを知つた。

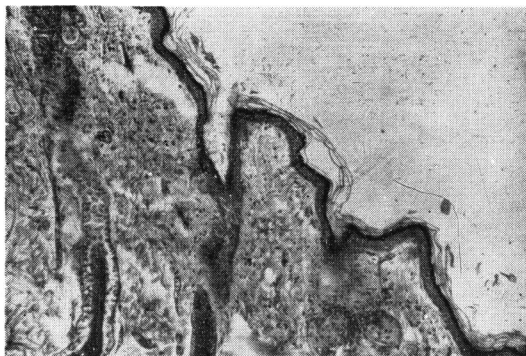
稿を終るに臨み、ご指導を賜つた中村教授並びに種々ご助言をいただいた本学病理学教室今井教授に深謝いたします。

主要文献

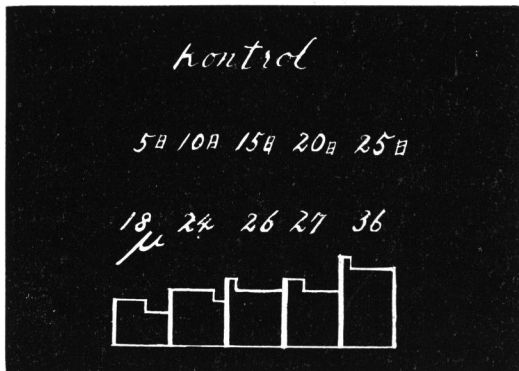
- 1) Goldzieher, Z.W.: Arch. Derm. 66 304 (1952)
- 2) Schaaf, F. u. Gross, F.: Arch. Klin. exp. Derm. 205 312~320 (1957)
- 3) Bloemertz, C.B.: Med. Clin. N. America 50 1572 (1955)
- 4) Dupre, A.: Ann. Derm. Syph. 80 263 (1953)
- 5) Berres, H.H.: Arch. Derm. Syph. 194 259 (1952), 203 541 (1956)
- 6) Butcher, E. O.: J. Invest. Derm. 16 85 (1952)
- 7) チバ薬報: Binella (1957)
- 8) 宮崎寛明: 臨皮泌 11 (4) 337 (1957)
- 9) 元永元久: 久留米医会誌 19 (40) 1623 (昭31)
- 10) 児玉嘉生: 臨と研 35 (8) 1078 (昭 33)
- 11) 大森清一・他: 臨皮泌 11 (10) 917 (昭 32)
- 12) 河村俊光: 日皮会誌 69 1014 (昭 34)
- 13) 宮崎憲亮: 皮泌誌 31 637 (昭 6)
- 14) 桂 剛夫・河合享三: 皮紀 50 (3) 176 180 (昭 29)
- 15) 小堀辰治・他: 新しい膏薬療法 金原出版 (昭 32)
- 16) 中村敏郎・大塚末野: 皮と泌 17 668 (昭 30)
- 17) 石川浩一・他: 外科 17 849 (昭 30)
- 18) 藤田平治郎・他: 北海道医誌 31 (1-2) (昭31)
- 19) 坪井 尚: 皮と泌 19 95 (昭 32)
- 20) 中村敏郎・高木千枝子: 臨皮泌 11 923 (昭32)
- 21) 矢村卓三: 皮性病誌 65 606 (昭 30)
- 22) 原 恒彦・他: 皮と泌 17 392 (昭 30)
- 23) 一番ヶ瀬久: 皮と泌 18 49 (昭 31)
- 24) 林 敢為: 久留米医会誌 17 340 (昭 29)
- 25) 高木千枝子: 東女医大誌 (掲載予定)
- 26) 中村敏郎・高木千枝子: 臨皮泌 (掲載予定)
- 27) 中村敏郎: 日皮会誌 69 663 (昭 34)

附図説明

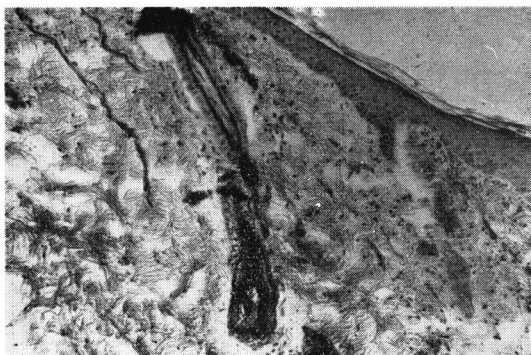
- 第 1 図 A 健常モルモット皮膚組織 (対照)
B 同上皮膚の發育に伴う表皮肥厚変化の実測値図表 (単位 μ)
- 第 2 図 A オリーブ油塗布 25 日目皮膚組織
B 同上皮膚処置継続による皮膚変化の実測値図表
- 第 3 図 A 椿油塗布 15 日目皮膚組織
B 同上皮膚処置継続による皮膚変化の実測値図表
- 第 4 図 A パラフィン塗布 10 日目皮膚組織
B 同上皮膚処置継続による皮膚変化の実測値図表
- 第 5 図 A ワセリン塗布 20 日目皮膚組織
B 同上皮膚処置継続による皮膚変化の実測値図表
- 第 6 図 A 豚脂塗布 20 日目皮膚組織
B 同上皮膚処置継続による皮膚変化の実測値図表
- 第 7 図 A ラノリン塗布 20 日目皮膚組織
B 同上皮膚処置継続による皮膚変化の実測値図表
- 第 8 図 A 親水軟膏塗布 25 日目皮膚組織
B 同上皮膚処置継続による皮膚変化の実測値図表
- 第 9 図 A 水溶性軟膏 (ソルベース) 塗布 20 日目皮膚組織
B 同上皮膚処置継続による皮膚変化の実測値図表
- 第 10 図 A アンドロゲン塗布 20 日目皮膚組織
B 同上皮膚処置継続による皮膚変化の実測値図表
- 第 11 図 A エストロゲン (オバホルモン・パスタ) 塗布 20 日目皮膚組織
B 同上皮膚処置継続による皮膚変化の実測値図表
- 第 12 図 A プロゲステロン塗布 20 日目皮膚組織
B 同上皮膚処置継続による皮膚変化の実測値図表
- 第 13 図 A プレゲネロン塗布 20 日目皮膚組織
B 同上皮膚処置継続による皮膚変化の実測値図表
- 第 14 図 A ヘパリン様物質 (ヒルドイド軟膏) 塗布 20 日目皮膚組織
B 同上皮膚処置継続による皮膚変化の実測値図表
- 第 15 図 A コンドロイチン硫酸液 (コンドロイチン・パツク) 塗布 20 日目皮膚組織
B 同上皮膚処置継続による皮膚変化の実測値図表
- 第 16 図 A コンドロイチン乳液塗布 25 日目皮膚組織
B 同上皮膚処置継続による皮膚変化の実測値図表
- 第 17 図 A 血漿 (プラスマパツク) 塗布 15 日目皮膚組織
B 同上皮膚処置継続による皮膚変化の実測値図表
- 第 18 図 A 胎盤漿 (胎盤漿含有クリーム) 塗布 15 日目皮膚組織
E 同上皮膚処置継続による皮膚変化の実測値図表
- 第 19 図 A プレゲネロン+ニコチン酸アミドクリーム (400 クリーム) 塗布 25 日目皮膚組織
B 同上皮膚処置継続による皮膚変化の実測値図表
- 第 20 図 A E.P. ホルモン乳液塗布 15 日目皮膚組織
B 同上皮膚処置継続による皮膚変化の実測値図表
- 第 21 図 A コールドクリーム塗布 25 日目皮膚組織
B 同上皮膚処置継続による皮膚変化の実測値図表
- 第 22 図 A バニシングクリーム塗布 20 日目皮膚組織
B 同上皮膚処置継続による皮膚変化の実測値図表
- 第 23 図 A クレンジングクリーム塗布 20 日目皮膚組織
B 同上皮膚処置継続による皮膚変化の実測値図表
- 第 24 図 A 表皮細胞 (対照)
B 表皮細胞の腫大, 核の円形透明化 (クレンジングクリーム 25 日目)
- 第 25 図 A 治療前 (36 ♀)
B プレゲネロン軟膏による皺の消失
- 第 26 図 A 治療前 (49 ♀)
B プレゲネロン+ニコチン酸アミドクリームによる皺の消失



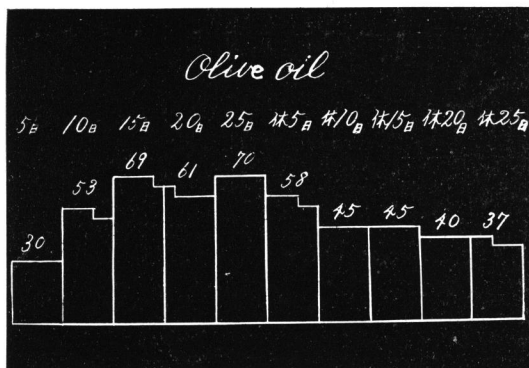
第 1 图 A



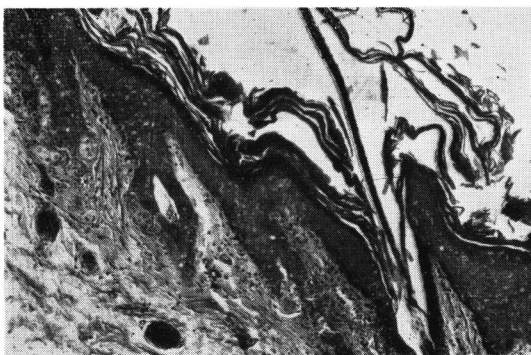
第 1 图 B



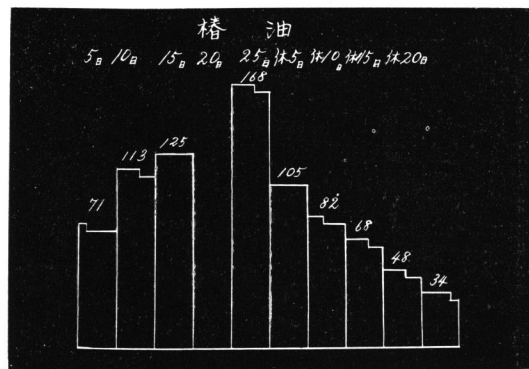
第 2 图 A



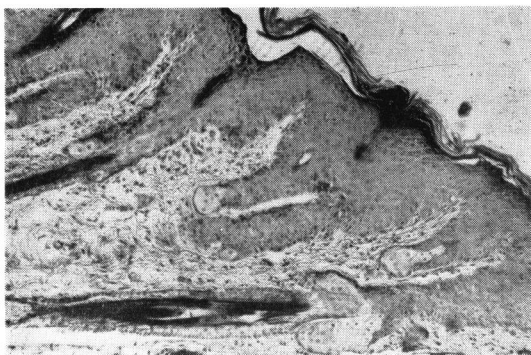
第 2 图 B



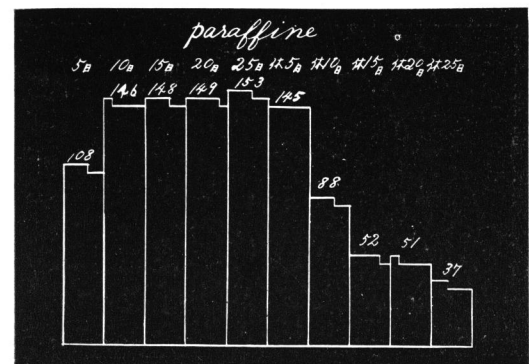
第 3 图 A



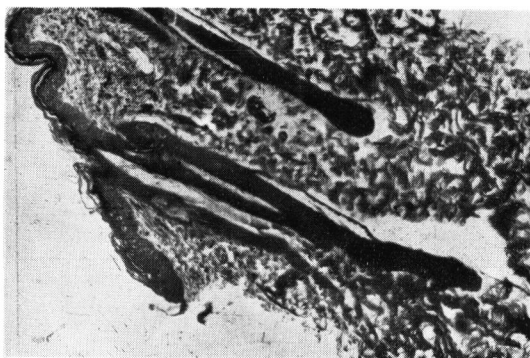
第 3 图 B



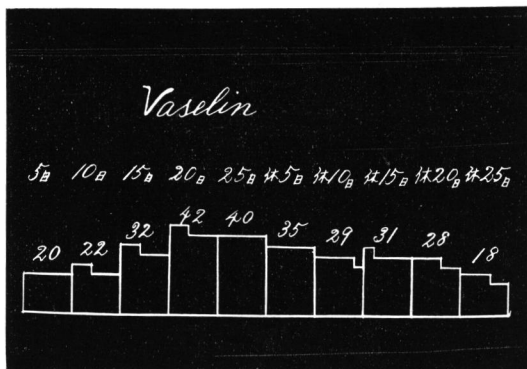
第 4 图 A



第 4 图 B



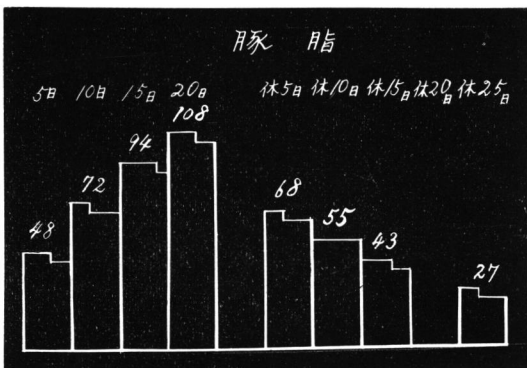
第 5 図 A



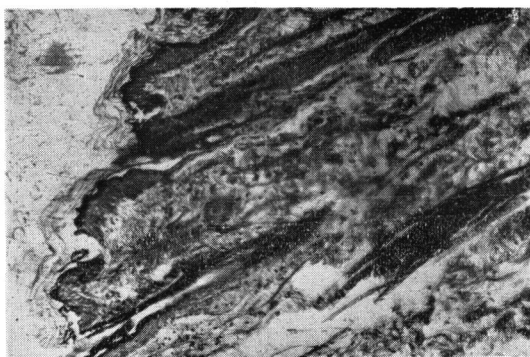
第 5 図 B



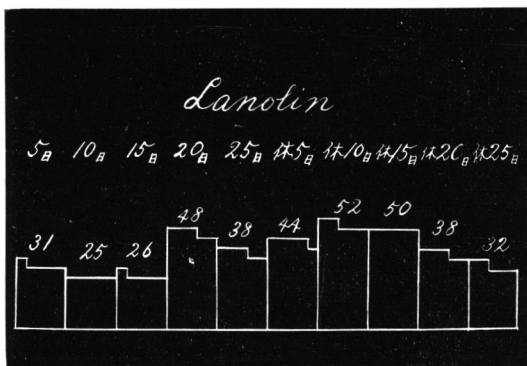
第 6 図 A



第 6 図 B



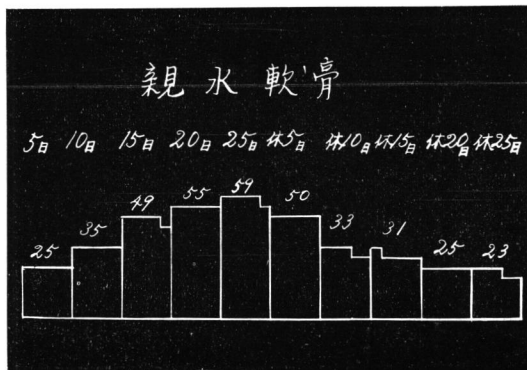
第 7 図 A



第 7 図 B



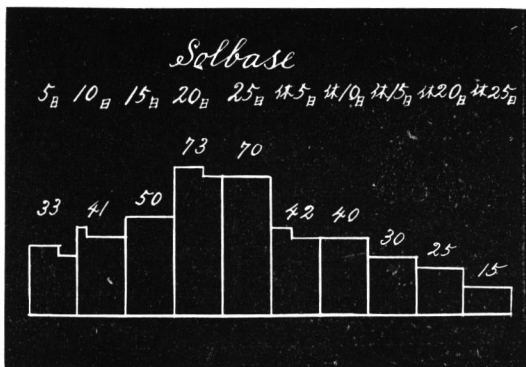
第 8 図 A



第 8 図 B



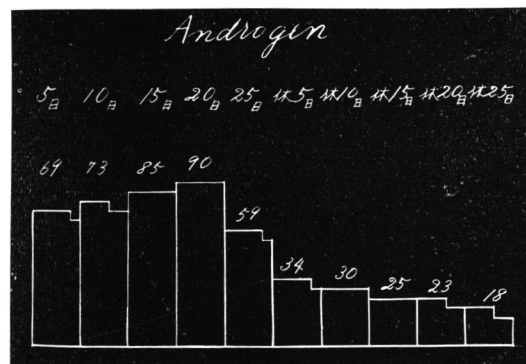
第 9 图 A



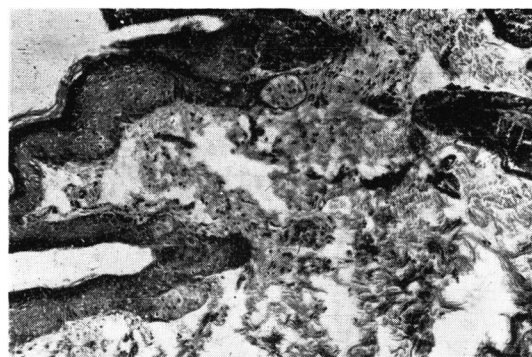
第 9 图 B



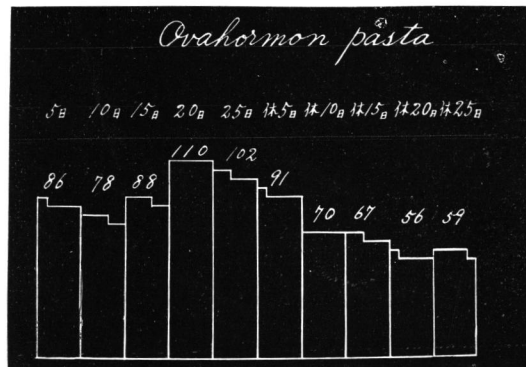
第 10 图 A



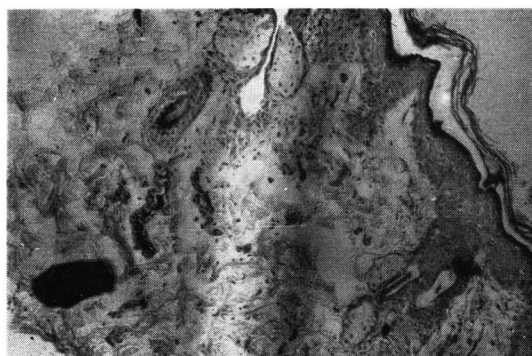
第 10 图 B



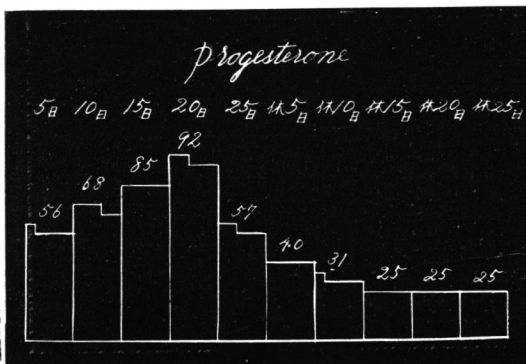
第 11 图 A



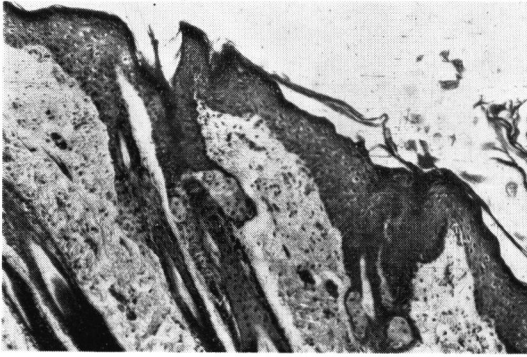
第 11 图 B



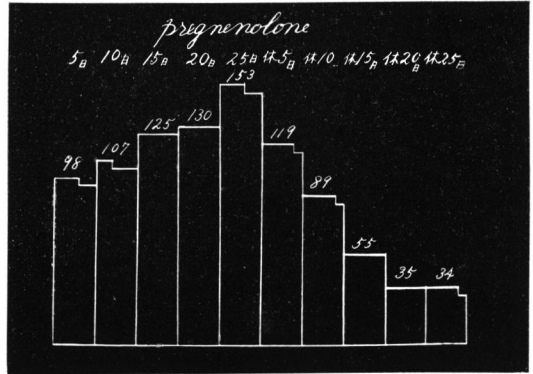
第 12 图 A



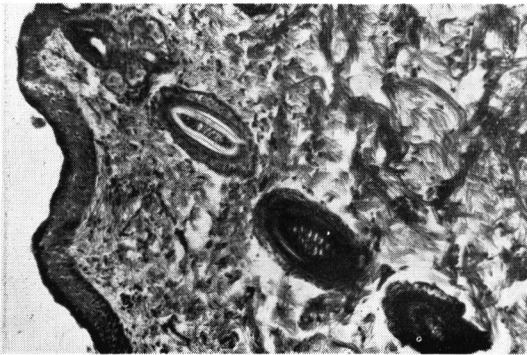
第 12 图 B



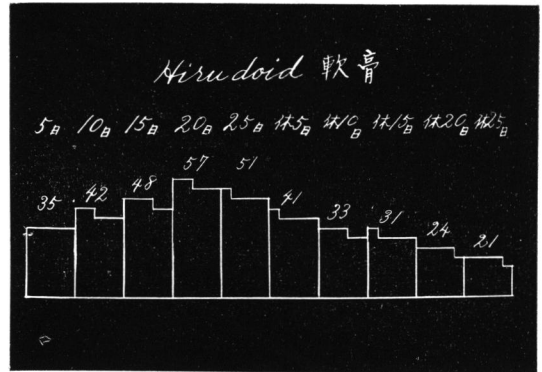
第 13 图 A



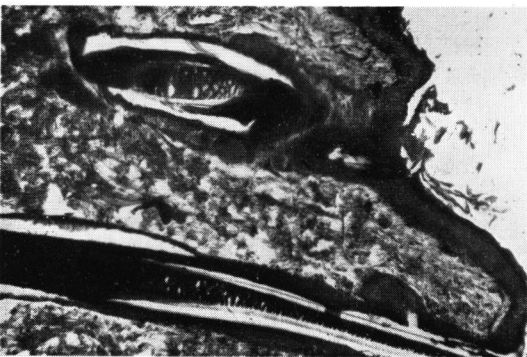
第 13 图 B



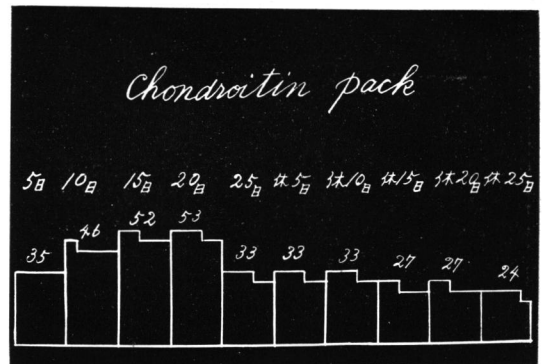
第 14 图 A



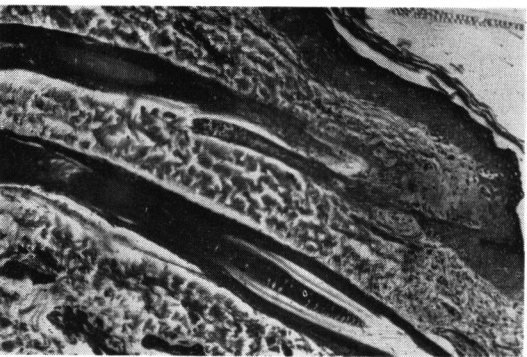
第 14 图 B



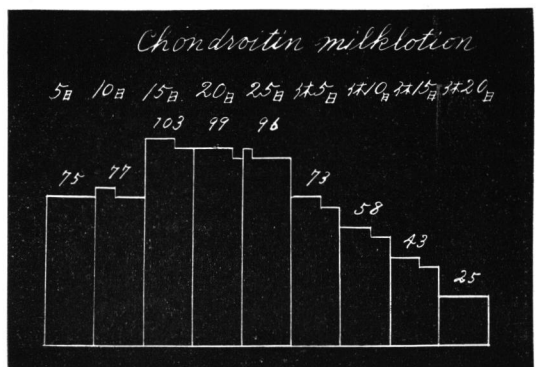
第 15 图 A



第 15 图 B



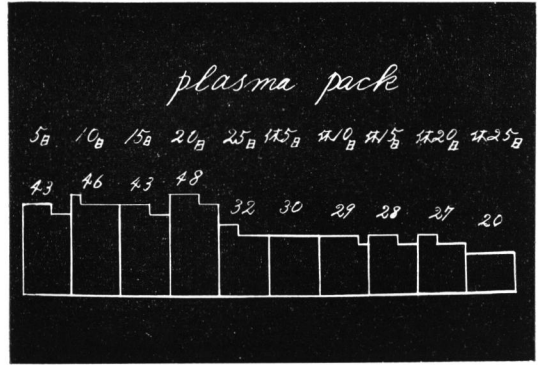
第 16 图 A



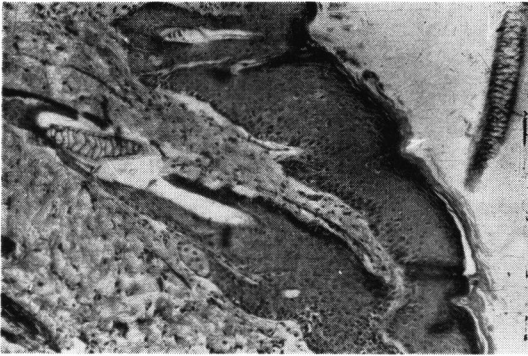
第 16 图 B



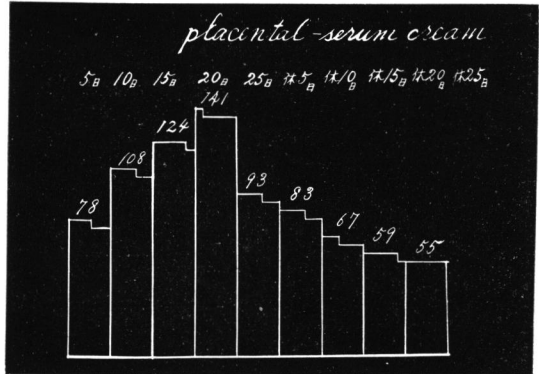
第 17 图 A



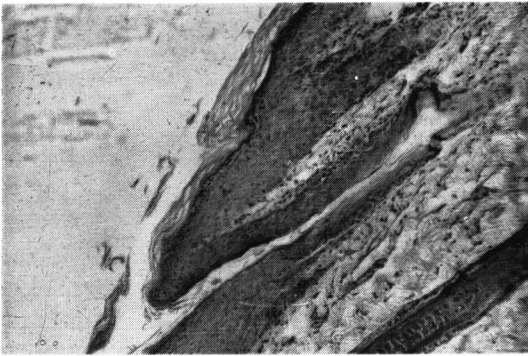
第 17 图 B



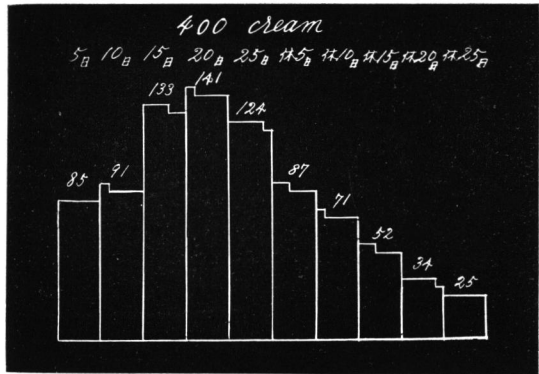
第 18 图 A



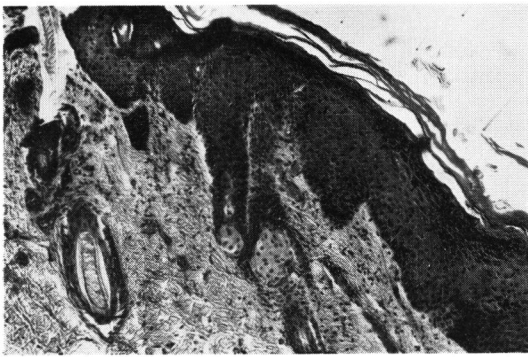
第 18 图 B



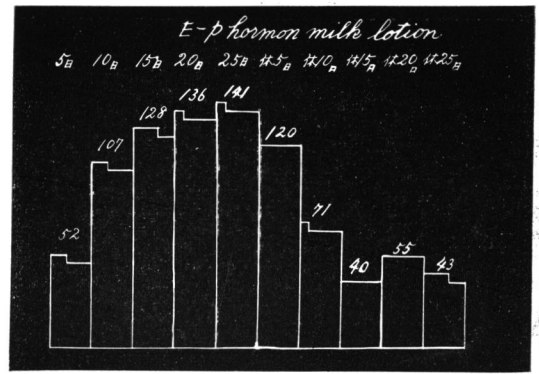
第 19 图 A



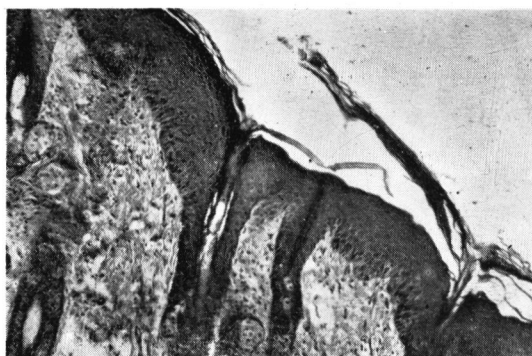
第 19 图 B



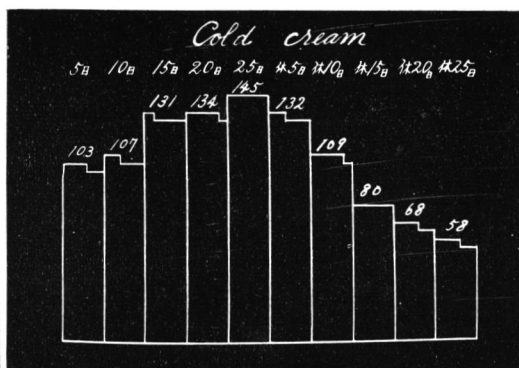
第 20 图 A



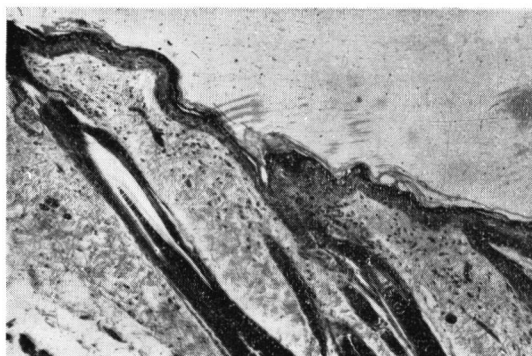
第 20 图 B



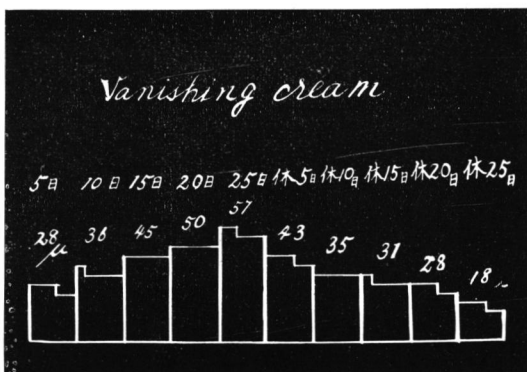
第 21 图 A



第 21 图 B



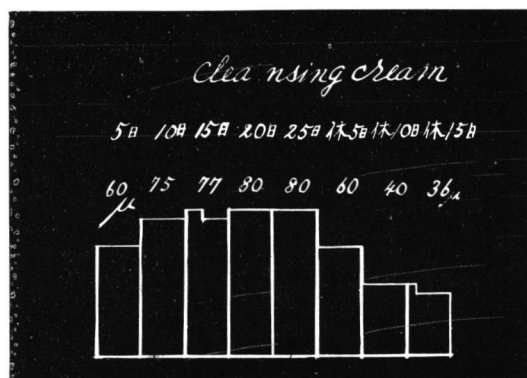
第 22 图 A



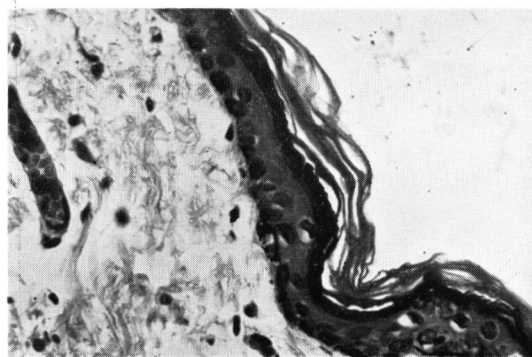
第 22 图 B



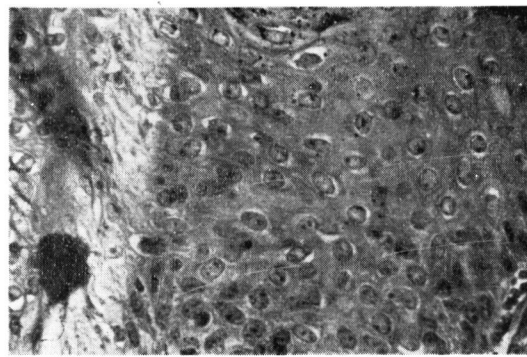
第 23 图 A



第 23 图 B



第 24 图 A



第 24 图 B



第 25 图 A



第 25 图 B



第 26 图 A



第 26 图 B