

## 〔特別掲載〕

(東女医大誌 第30巻 第11号)  
(頁2614—2618 昭和35年11月)

## 潰瘍治療の実験的研究

ことにロイシンおよびデポ・カリクレインの効果

(東京女子医科大学皮膚泌尿器科学教室)

教授 中村敏郎  
ナカ ムラ トシ オ助教授 青木良枝  
アオ キ ヨシ エ奥村朗子  
オク ムラ アキ コ中村和代  
ナカ ムラ カズ ヨ

(受付 昭和35年9月20日)

## I 緒言

諸種皮膚潰瘍ことに難治性皮膚潰瘍に対する治療は古くから種々行われているが、いまだ完全なものはない。必須アミノ酸の一つであるロイシンを動物に経口投与しこれによつて著しい表皮形成作用を見たという報告があるが<sup>1)</sup>これを軟膏の形として潰瘍局所へ使用した報告はない。著者らはすでにロイシン軟膏の動物実験並びに臨床実験を行い良好な結果を得た<sup>2)</sup>。

また循環系ホルモンであるデポ・カリクレインの末梢血管拡張作用についてはよく知られている所であり、その局所への使用が潰瘍治癒促進傾向を有するかどうかという報告があるが<sup>3)</sup>、これはデポ・カリクレインリニメントの形で用いられたものであり、皮膚科医の立場からいえば軟膏の形として使用する方がより適切と考えられる。著者らはデポ・カリクレイン軟膏を作成、動物実験および臨床実験を行い、次のような興味ある結果をえたので報告する。

## II 動物実験

## 実験方法

使用動物は体重 2.5 kg より 3.0 kg の雄の成熟家兔を使用、背部を剪毛し両側に 25×25 mm の大きさに電気メスもちいて皮膚欠損すなわら潰瘍を2箇所作り、これに各1側を対照としつつ、1%ロイシン単軟膏(以下 LT と略称する)1%ロイシンソルベース(以下 LS と略称する)デポ・カリクレイン単軟膏(以下 KT と略称する)デポ・カリクレインソルベース(以下 KS と略称する)を貼布。対照には単軟膏(以下 T と略称する)、ソルベース(以下 S と略称する)のみを用いた。KT, KS の濃度は T および S 各 30 g にデポ・カリクレイ

ン40生物学的単位を混じたものである。またデポ・カリクレインを含む軟膏はいずれも変化しやすいので、常時氷室に保存し、3日毎に新調してもちいた。

潰瘍の大きさは週2回測定、週1回組織を切除し、Zenker-Formol 固定、パラフィン包埋、ヘマトキシリンエオジン染色、PAS 染色、鍍銀染色、エラスチカ・ワンギーソン染色を行い、組織学的に検索を試みた。

## 実験成績

## 1 肉眼的所見

週2回潰瘍の大きさを測定、その実測値およびその百分率を第1表に示した。

第1表 潰瘍面積の推移

		直後	1週	2週	3週	4週
LT	実測値	625	825	450	70	0
	%	100	132	72	11	0
L	実測値	625	800	621	140	0
	%	100	128	98	22	0
LS	実測値	625	690	437	162	70
	%	100	110	70	26	11
S	実測値	625	700	460	187	60
	%	100	110	74	30	10
KT	実測値	625	750	252	40	0
	%	100	120	40	6	0
T	実測値	625	750	480	104	0
	%	100	120	76	16	0
KS	実測値	625	660	234	78	36
	%	100	105	37	12	5
S	実測値	625	600	322	104	12
	%	100	96	51	16	2

実測値の単位にmm<sup>2</sup>

Toshio NAKAMURA, Yoshie AOKI, Akiko OKUMURA, Kazuyo NAKAMURA (Department of Dermatology & Urology, Tokyo Women's Medical College) Experimental investigation of the healing of cutaneous ulcers.—Especially the effect of Leucin and Depot-Kallikrein

いずれの潰瘍も作製後3日から1週間にかけてやや拡大の傾向を示した。

LTおよびLSにおいては10日より2週にかけてかなり縮小しはじめ、対照はこれに比べて縮小したけれどもその割合は少なく、またLTでは3週で既に浅在性となり4週で完全に治癒していたのに反し、対照では4週では完全に治癒しておらず、中心部がなおびらんの状態を呈した。LSではやはり10日より2週にかけて縮小したが、その割合はLTより小で、またT基剤の場合より治癒完了に至るまでの期間はやや長く、LSは4週では潰瘍は浅在性となるが、なお表皮欠損部をのこしていた。Sはさらに劣った成績を示した。

デボ・カリクレイン軟膏を使用した場合は、KT、KSいずれの貼布によつても10日から2週にて急激な縮小が見られたが、対照では縮小しはじめるのが14日より17日でこの間に3~4日のおくれが認められた。KTでは4週間にて完全に治癒したが、KSではこの時なお中心部に表皮欠損をのこしていた。

しかしこれは対照にくらべると浅在性であった。

## 2 組織学的所見

ロイシン

LTおよびLSを用いた場合、1週間にて表皮の形成

はLSにおいて最高を示し、次いでLTが良好である。毛細血管の新生はLSに著しく、LTでは対照との間にとくに差異はなかつた。炎症性細胞浸潤はTを基剤としたものに強く、S基剤ではそれ程強くなかつた。結合組織細胞はLSにおいて活発な動きを見せ、その他はこれより劣つた。

2週間では表皮の形成は1週間と同様LSにもつとも盛んでLTこれに次ぐが、LSの場合は表皮の形成が早いのに比し、LTでは表皮の形成はやや劣るが、毛細血管の新生が多く、しかも拡張を示し、結合組織細胞の動きが活発で、肉芽の状態がよく、格子線維が多く、膠原線維の形成も盛んであつたことは注目に値した。(第1図、第2図)。LSは毛細血管の新生、結合組織細胞の量、肉芽の状態などはとくに対照より優れてはいないが、滲出は少なく結合組織細胞の活動性はLTに匹敵した。PAS反応がLT、LSにおいてこの時期に再生しつつある表皮と肉芽組織においてもつとも強く現われた。

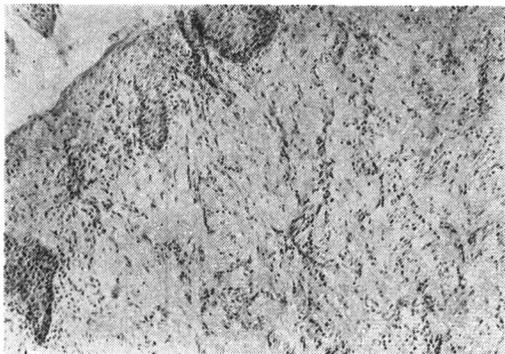
3週間では表皮はロイシン使用のものおよびSでは同じ程度となり、T基剤のものではなお壊死組織が附着するがS基剤ではのぞかれる。ロイシン使用のものは対照にくらべて滲出が少なく、結合組織細胞が多く、肉芽の状態がより良好である。

第 1 図



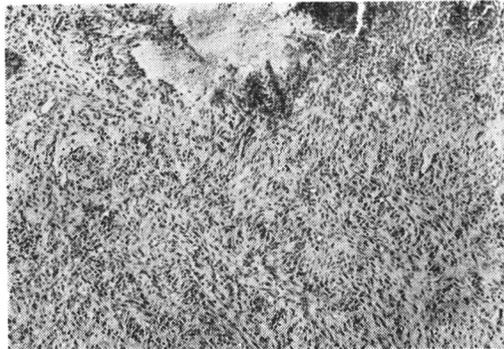
対 照

第 2 図



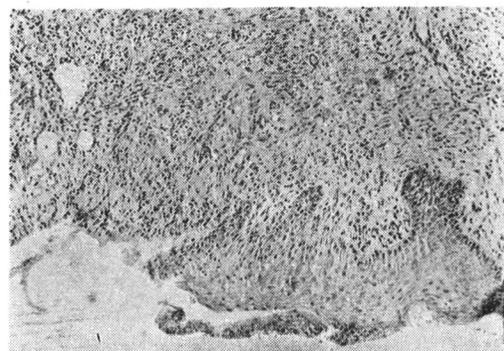
1%ロイシン単軟膏貼布2週目

第 3 図



対 照

第 4 図



デボ・カリクレイン単軟膏貼布2週目

## デボ・カリクレイン

KT, KS の場合 1 週間で表皮の再生は認められるがその程度は KS で最高であり, KT がこれにつぐ。肉芽形成能は KS がよく次いで KT である。毛細血管は対照にくらべて明らかに多く, この時期では拡張を認めることはできなかつた。炎症性細胞浸潤は T 使用のものに極めて高度であり, KS でも軽度で存在した。結合組織細胞は KS では全体に認められ, KT には潰瘍底部にかなりの程度に認められた。

2 週間では表皮の再生は KS にもつとも著しく, KT これにつき対照にもある程度認められた。目立つ特徴はデボ・カリクレインを用いた場合には毛細血管の新生が非常に多いことで, さらに KT では明らかに血管の拡張を示し KS も軽度ながらこの傾向を有した。KT, KS いずれも炎症性細胞浸潤は対照にくらべて軽度であり, 反対に結合組織細胞の増加が目立つた (第 3 図, 第 4 図)。

3 週間では表皮の再生は T 基剤のものが S 基剤のものに勝つてくる。壊死組織はすべてにおいて分離され, 肉芽は良好である。とくに毛細血管は 2 週にひきつづいて KT, KS に多く, KT では拡張もあわせ認められた。炎症性細胞浸潤は対照にはかなり高度に存在するに反し, KT, KS ではほとんど認められなかつた。格子線維の量は 2 週にくらべて減少しており, 膠原線維の量が増加している。弾力線維は新しい表皮下には認められるが中心部には存在しなかつた。

## Ⅲ 臨床実験

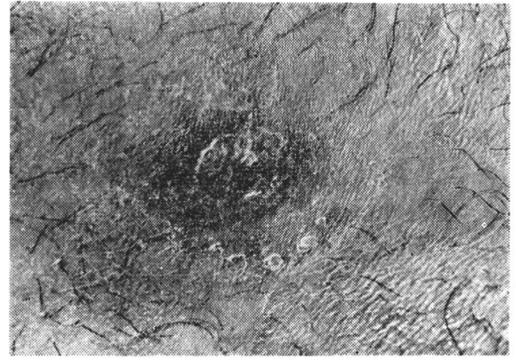
臨床的には硼酸亜鉛華軟膏を基剤として使用し, ロイシンは 1% ロイシン硼酸亜鉛華軟膏 (以下 L-BZS と略称する)。デボ・カリクレインは, 硼酸亜鉛華軟膏 30g にデボ・カリクレイン 40 生物学的単位を混じた。デボ・カリクレイン硼酸亜鉛華軟膏 (以下 K-BZS と略称する) を使用, 後者は 3 日毎に新調し, その間は氷室に保存した。

L-BZS を使用した症例をまとめると第 2 表の通りで

第 5 図



下腿潰瘍治療前  
(治療前約 4 カ月半この状態で経過)



ロイシン軟膏にて治療後 11 日で治癒

第 2 表 1%ロイシン硼酸亜鉛華軟膏の臨床成績

	著効	有効	無効	計
非特異性潰瘍	5	2	0	7
火傷	5	6	0	11
癰腫	17	2	0	19
手術創	11	2	0	13
術創	2	0	0	2
膿創	1	0	0	1
瘡痕	0	1	0	1
計	41	13	0	54

第 7 図



第 3 度火傷 治療前

あり, すべて著効または有効を示した (第 5 図, 第 6 図)。

K-BZS を使用したのは少数例であるが第 3 表のごとくで, いずれも著効を認めた。肉芽の形成もよく表皮も早期に再生したが, ロイシンを用いた場合にくらべ, 軟膏貼布の際に, 個々により多少の差はあつたが, 肉芽からの易出血性が目立つ特徴であつた (第 7 図, 第 8 図, 第 9 図, 第 10 図)。

## Ⅳ 総括 および 考按

必須アミノ酸の 1 つであるロイシンの人体の 1 日当りの要求は報告によつていろいろ異つているが, 他のアミ

第3表 デポ・カリクレイン軟膏の臨床成績

患者	年齢	性	診断	部位	大きさ	使用日数	効果	判定
市山本尾	29	♀	第2度火傷	左足背部	2×3cm 3カ所	9	全治	著効
	61	♀	癩	左上臍部	2.5×3	12	全治	著効
	3	♀	第2度火傷	左肘関節部	7×10	16	全治	著効
	26	♂	第3度火傷	顔面	1×0.5 7×8	40	全治	著効

第8図

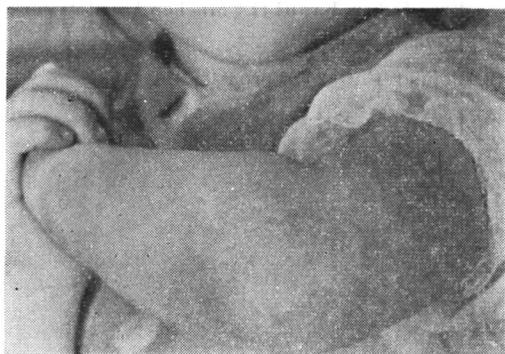
第3度火傷 デポ・カリクレイン軟膏にて治療後  
40日で治癒

第9図



第2度火傷 治療前

第10図

第2度火傷 デポ・カリクレイン軟膏にて治療後  
16日で治癒

ノ酸に比して非常に大きいといわれる。

原田氏は整形外科の領域でロイシンを骨傷治療に用いて効果的であつたという動物実験および臨床実験の報告を行つている<sup>5)</sup>。

原氏は低蛋白症を来したマウスにロイシンの過剰をあたえ、これが表皮形成促進作用をもつていたという報告をしている<sup>6)</sup>。

また星野氏によれば<sup>6)</sup>、切創治癒に対する効果を動物実験により認めているが、表皮形成作用に関しては、いづれも動物実験の範囲をはずし、また以上の実験はすべてロイシンの経口投与または注射による投与であり、しかも比較的大量を必要としている。

デポ・カリクレインは Frey および Kraut<sup>7)</sup> が脾臓より抽出したホルモン剤で皮膚科の領域でも末梢血循環障害を主徴とする疾患に用いられているが、潰瘍への応用は、坂下氏ら<sup>8)</sup> による糊膏法ならびに注射法の報告があるのみと思われる。しかるに糊膏の形として潰瘍へ用いることは、皮膚科医の立場からいえば適当とは考えられず、軟膏の形として用いるべきであり、著者らはデポ・カリクレイン軟膏で実験を行つた。さらに動物実験では定期的に組織をとり、治癒機転についてもあわせて考察を試みた。

動物実験において肉眼的所見は第1表に示すごとくで、1週間で創の面積が術後よりかえつて拡大するのは非特異的反應、電氣メスによる凝固壊死の影響が含まれるためと考えられるので、この時期で軟膏の効果を判定することはのぞましくない。このことについては、Pepper<sup>9)</sup> も、かかる創においては手術後にはむしろ軽度に哆開し切除した大きさより拡大すると述べている。また潰瘍が小さくなつた時期では組織を切除する関係上潰瘍面の大きさにこのことの影響が大きく現われる点からやはり不適當と考えられ、結果的には第2週の潰瘍の大きさを治療効果を判定するのが最適と思われる。この観点から見ると、われわれの成績からは KT, LT がもつとも効果があつた。S基剤はT基剤にくらべるとロイシンの場合もデポ・カリクレインの場合も共に成績が不良であつたので臨床実験はすべて在来の軟膏である硼酸亜鉛華軟膏を基剤として用いた。

組織所見を要約すると、ロイシンを含む軟膏は表皮形成作用が強く、また結合組織細胞の動きを活発にし、肉

芽を促進し、膠原線維形成の傾向が著しい。水溶性軟膏たるSを基剤としたものでは、第1週、第2週で表皮の形成が盛であるが、第3週ではT基剤のものに劣る。これに反し在来の軟膏であるT基剤の場合は、初期には表皮の形成はやや劣るようみえるが、すでにこの時期でも結合組織細胞の増殖や膠原線維形成の傾向の点では勝り、第3週以後は、S基剤を凌駕する。いいかえるとS基剤は肉眼的所見でも、組織所見でも中期以後で成績が劣るわけで、これは基剤たるS自体の性質によるものである。このことはデポ・カリクレインの場合も同じで潰瘍治療に際しての軟膏療法の方角を示唆するものと思われる。

またT基剤の場合常に炎症性細胞浸潤が強く見られるのは家兎ではTに対して軽度の皮膚炎をおこすことにもよると考えられる。

デポ・カリクレインを用いた場合の組織所見をまとめると、KT, KS では対照にくらべて明らかに表皮形成傾向が強、肉芽の状態も炎症性細胞浸潤が少なく、結合組織細胞の活動が目立っている。とくに毛細血管が多くしかも拡張を伴うものもあつたことは、デポ・カリクレインの末梢血管拡張作用の影響であることを推測させる目立つた特徴であつた。

臨床例にL-BZSを用いた結果は第2表のごとくで、すぐれた表皮形成、肉芽促進作用を示し、副作用はなく症例54例中には治療前約4カ月半経過し、L-BZS使用後わずか11日で全治した症例などが含まれている。

K-BZSの臨床例では、肉芽の状態がよく、表皮の形成が早いことに加えて、軟膏貼布の際に肉芽面からの易出血性が特異的であつたが、この所見は動物実験の際の組織所見で毛細血管の新生が盛んでかつ拡張を伴うものが多く、とくにこのことはすぐれた成績を示したKTにもつともはつきりあらわれている所見であることを考えあわせると、臨床的にもデポ・カリクレインの末梢血管拡張作用が直接潰瘍面に働いて血液の循環を促進し、毛細血管を拡張して充血をおこし、さらに毛細血管の新生を来たした結果、易出血性となつて現われたものと考えられる。

潰瘍の治癒ことに難治性の潰瘍の治癒が1つには局所

の血液の循環の状態に左右されるということは周知の事実であるが、かかる易出血性が局所の血液循環の状態が良好なことを示すものとすれば、デポ・カリクレインは潰瘍治療に対して非常に促進的な効果をもっているものと考えられる。しかもデポ・カリクレイン軟膏法は、その作用を局所的におよぼして効果が大であり、副作用がなく、操作が簡単で苦痛も伴わないすぐれた方法と考えられる。しかし非常に変化しやすく、使用直前に新しく作製し、その後氷室に保存しても2~3日で効果を減ずるといふことはロイシン軟膏などにくらべて難点といえるであろう。

## 結 論

1) 実験的に作つた家兎の皮膚潰瘍を1%ロイシン軟膏および、デポ・カリクレイン軟膏で処理した所、両軟膏に著しい表皮形成促進および肉芽形成作用を認めた。

2) 1%ロイシン硼酸亜鉛華軟膏およびデポ・カリクレイン硼酸亜鉛華軟膏を臨床例に使用し、ロイシン硼酸亜鉛華軟膏では難治性皮膚潰瘍を含む54例に著効または有効、デポ・カリクレイン硼酸亜鉛華軟膏では4例全例に著効を見た。

3) 以上の成績から、潰瘍治療の際の軟膏療法について考按し、デポ・カリクレインについては、その末梢血管拡張作用が局所の血液循環の状態を改善することにより潰瘍を治癒に導くものと考えられる。

## V 主要文献

- 1) Masayoshi Hara : Nagoya J Med Science 16 12 (1953)
- 2) 中村敏郎, 青木良枝, 大塚末野, 桑野朗子, 中村和代 : 日皮会誌 70 4 (1960)
- 3) 坂下昇, 久野喜八郎 : カリクレイン文献集第7輯
- 4) Bach S. J. : 田宮信雄他訳, 高等動物のアミノ酸代謝
- 5) 原田基男他 : 和歌山医学 7 (1 2 3) 277 (1956)
- 6) 星野太郎 : 和歌山医学 10 2 451 (1959)
- 7) Frey E. K u. Kraut H : Mnchen Mued Wschr 18 763 (1928)
- 8) Pepper F. J. : J Morph 95 471 (1954)