

Duvadilan (Isoxsuprine HCL) の末梢血行 増強作用について

— 創傷治癒機転からの観察 —

札幌医科大学高山外科教室（指導：高山坦三教授）

高山坦三・筒井 完・笹森 繁

（原稿受付 昭和38年2月1日）

THE ACTIVITY OF DUVADILAN (ISOXSUPRINE HYDROCHLORIDE) ON THE PERIPHERAL BLOOD CIRCULATION

OBSERVATION ON THE HEALING PROCESS OF WOUNDS

by

TANZO TAKAYAMA, TAMOTSU TSUTSUI and SHIGERU SASAMORI

From the Department of Surgery, Sapporo Medical College.

(Director : Prof. Dr. Tanzo Takayama)

Recently isoxsuprine hydrochloride (Duvadilan) has been administered as a vasodilator in the difficult to cure ulcers of Raynaud's disease, endarteritis obliterans (Bürger) and in sclerosis of peripheral arteries. The experimental wounding of rats was fundamentally examined.

The following results were obtained.

1. The healing coefficient of wounds was 0.096 in the control group, 0.1121 in the group injected with 2mg/kg of Duvadilan, 0.1345 in the group injected with 7mg/kg and 0.1278 in the group injected with 12mg/kg. The group injected with 7mg/kg of Duvadilan showed maximal effect.

2. The healing process of the wound seemed to be more rapid in the late stages, provided that no disturbance healing process existed.

3. In conclusions it was confirmed that suitable amounts of Duvadilan did increase the peripheral blood circulation, and promoted the healing of the wound.

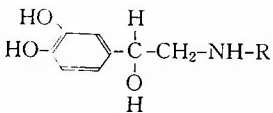
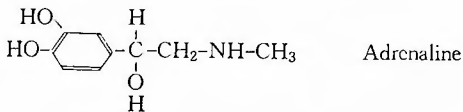
1 緒 言

われわれ臨床医は Raynaud 氏病, Bürger 氏病, 末梢動脈硬化症等の難治性潰瘍を持つ患者に対して, 従来おこなわれている種々の治療法をおこなつてもなかなか思うように治癒せず, 手こずることがしばしばである。これらの疾患に対し最近, Isoxsuprine HCl (Duvadilan) が使用されはじめた。この Duvadilan が

合成されるまでの歴史的経過については Brücke がくわしく述べているが, その概略を次ぎにまとめて記述してみる。

アドレナリンの少量を実験動物に投与すると, 動脈圧は降下し, 筋肉・血管は収縮せず, むしろ拡張するという事実が昔から知られていた。この事実に基づいて第二次世界大戦の直前に Unna が一連のアドレナリン透導体について研究を進めたが, その中にベンゼン

核に一つの水酸基を有する化合物があつた。かれはこのものにさらに側鎖の窒素原子についているメチル基の代りに、長く分岐したアルキル基を附加したが、メチル誘導体よりもエチル誘導体のほうが血圧上昇作用は弱いこと、さらに N-butyl 誘導体では降圧作用すらもっていることがわかつた。この N-butyl 誘導体が戦後定型的な血管拡張剤として Vaskulat の名で売り出されたが、同じような考えでのに Külz がアミノ基の代りに Aralkyl 基をつけ 2 重フェニールアルキル誘導体と呼ばれるものをつくつた。このものにつづき



R = CH₃ : 1-(P-Oxyphenyl)-2-Methylamino-Aethanol

R = C₂H₅ : Ethylderivat

R = C₄H₉ : N-Butylderivat

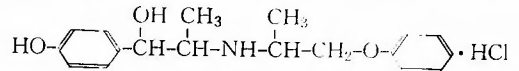
Wiemers は基礎的研究をおこない、これから血管を拡張し血圧を下げる作用のある Dilatol が合成された。しかしこれらには頻脈や不快感などの副作用があるために投与量はふやせないし、まだ人間の治療剤としては全面的に使用できなかったのであつた。しかるに 1955 年 Moedl, Van Dijk らによつて末梢血管拡張作用に優れ、しかも副作用がほとんどない新しい薬物が合成されたが、これが一般名 Isoxsuprine HCL、製剤名 Duvadilan である。

Duvadilan は以上のような末梢血管拡張作用のほかには脳血管拡張作用、子宮痙攣弛緩作用をももっており、その末梢血管を拡張し、末梢動脈血流を増加させる作用は Baynaud 氏病、Bürger 氏病、末梢動脈硬化症等の難治性潰瘍などのわれわれ臨床医を苦しめる疾患に対する効果が期待されるが、事実これが実証されるかいなか、その効果を基礎的に検討しようとしてわれわれはラットの背部に創傷を作り、その創傷治癒におよぼす効果によつて判定しようと考えて実験をおこない、いささかの新知見をえたので報告する。

II Duvadilan の性状

Duvadilan は化学名 1-(P-hydroxyphenyl)-2-(1-methyl-2-phenoxy-ethylamino) Propanol-1-hydrochloride

で下記の構造式を有し、分子量 337.5、白色無臭の結晶



を有する結晶で、アルコールに可溶、室温で 1~2 % w/v 水溶液となり、分解点は 202~203°C である。その薬理学的作用についての Brücke, Schmid, Kaindl, Dungan, Weikel らにより詳しくしらべられている諸点をまとめてみると、本剤は、血管や内臓の平滑筋に直接作用して血管の拡張およびババペリン様の鎮座作用を有しており、また交感神経遮断作用を有しているが、それはきわめて微弱で臨床的には重要でなく、その血管拡張作用にとつても本質的なものではないとされている。

本剤は小腸より吸収され、その吸収率は高く、ラッテに 6 mg/kg を経口投与または皮下注射すると血中濃度は 12~17 mcg/ml となり、血中濃度は皮下注射では、1 時間以内に、また経口投与では 1 時間で最高に達し、少なくとも 3 時間は同じ濃度が保たれる。しかし心、腎、肝、脳筋、肉中の各組織内濃度は脳組織を除いては血中濃度より高く、腎より排泄される。

動物実験によれば他の血管拡張剤に比し、脈搏の増加や心筋の収縮は軽微であり、血圧の降下も少ないことが認められており 1 mcg を犬の動脈内に与えると、股動脈の血流を 2 倍にし、50 mcg/kg の静注では血流は 60% 増加し、血流の増加は注入が終つたのちも 1 時間以上減退することなく持続し、また投与を反復して効果は減少することがない。

人体については、血管拡張効果は皮膚温度の測定、オシロメトリー、プレチスモグラフィ、レオグラフィ、動脈酸素含有量の測定等種々の方法により測定され、本剤は皮膚よりも骨格筋に対しより大きい末梢血管拡張作用をあらわすことが明らかにされている。その血管拡張効果は症状の程度により異なり、いちじるしく症状の進行したばあいは血流の増加は少ないが、このはいでも側枝血管の拡張により、いちじるしい臨床的改善がえられる。大量では尿量を減少するが、治療量では腎機能に影響を与えない。その他気管支喘息、消化器潰瘍、糖尿病には悪影響がないので、それらの疾患をもつ末梢血管障害患者にも使用できる。

III 実験方法

1. 実験動物

生後70日の成熟ラッテ、雄10匹、雌15匹を生後よりずつとオリエンタルの実験動物用固型飼料にて飼育し、それ以外のものは水を除いて一切与えなかつた。

2. 創傷作製の方法

エーテル麻酔のもとに、ラッテの右背部をまず鋏で刈毛ののち、ついでエバークリームを塗布してきれいに脱毛し、清拭後消しゴムで直径2.2cmの正円のゴム印を作り、それに2%マーキュロクローム液を塗布し脱毛した部位にそれを擦押し、その皮膚を下の筋膜を傷つけないように有鉤ピンセットとメスにより切除し、創傷を作製した。

3. 創傷面積の測定方法

原理はきわめて簡単である、すなわち創面の型をとり、フラニメーターにて面積値を求める方法である。型をとる方法はパラフィン紙、ガーゼ、セロファン、硝子、フィルム等いろいろあるが、フィルムは分泌液によつても伸縮せず、ラッテの背部創傷にはよく適合するのでフィルムを使用した。これにはレントゲンの古いフィルムを苛性ソーダの少量とともに煮沸して透明とし、これをもつて創傷の大きさを透き写した。フラニメーターによる測定回数は創の大きさが0.1cm²までは5回、0.1cm²以下になつたときは10回おこなつてその平均値をとつた。

4. 測定時間隔

測定時間隔は24時間とした。しかし1～5時間の遅延をしたこともあつた。

5. 実験成績の数学的処置

奥田の発表せる第2実験式を使用して創傷治癒係数Kを求め、そのKの比較により創傷治癒の良否を判定した。

$$\log S = \log S_0 - K(t - T) \quad \text{但し} \quad t > T$$

S_0 : 最初の傷の面積

S : t 日目における傷の面積

K : 治癒係数

t : 時間にして日を単位とする。

T : 動揺期間を日数にて表したもの

ただし高山らも述べているごとく横軸に日数、縦軸に面積値をとつた算術的座標をもつてしては、凹側を上に向けた曲線となり、治癒状態が創傷面積縮小に伴つて漸次遅延するかのごとく感じを与え、ことに治癒末期においては曲線はほとんど横軸に平行して、創面積縮小率のきわめて微々たるもののごとく見受けられるため、重大なる誤謬を生ずる恐れがある。また治癒

末期の治癒速度はいちじるしく促進するものであるから、これらの現象を解決するためには算術的座標は不適当であり、半対数座標を使用することによつてその変化の状態を明瞭に示すことができるのである。つまり半対数座標上では治癒期は一本の直線であらわれ、治癒末期はさらに角度のつよい一本の直線となり創傷治癒経過の状態が明瞭に示されるのである。ゆゑにわれわれは半対数座標を使用した。

6. Duvadilan の投与方法

各ラッテにより体重より計算して注射量を決定し、両臀部皮下に1日1回注射したが、これを4群に分けて対照群、2mg/kg注射群、7mg/kg注射群、12mg/kg注射群として比較検討することにした。

Ⅱ 実験成績

第1表より第4表までが実験の実験成績である。各群とも雌雄を平行して使い、かたよらないようにした。体重はどのラッテも実験開始前と実験終了後ではほとんど変つていない。創傷の完全治癒に要する日数は、第1表より第4表までをまとめると次のようになり、平均値では対照群が最長で25.7日、最短は7mg/kg注射群で23.0日である。

創傷完全治癒日数

	対照群	2mg/kg 注射群	7mg/kg 注射群	12mg/kg 注射群	全例
最短	23日	23	22	23	22
最長	27	27	25	24	27
平均	25.7	24.5	23.0	23.6	24.3

動揺期についてまとめると次のようになり、平均値では最短は対照群で3.8日、最長は12mg/kg注射群で5.2日である。

動揺期日数

	対照群	2mg/kg 注射群	7mg/kg 注射群	12mg/kg 注射群	全例
最短	3日	3	3	4	3
最長	5	6	8	7	8
平均	3.8	4.4	4.6	5.2	4.4

第1表より第4表までを半対数座標にあらわしたのが第1図より第4図までである。座標上では治癒期と思われる期間に実線の直線を引いて示した。この治癒期の日数は最短は12mg/kg注射群で10日であり、最長は7mg/kg注射群で13日である。動揺期の期間Tがわかり、治癒期がわかつたのであるから各例について奥

番 号	性 別	体 重 g	實驗開始終了		面														積 (cm ²)														K
			1日		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28		
1	♀	260g	265g		4.22	3.40	2.85	2.15	2.00	2.20	1.85	1.30	1.00	0.60	0.55	0.50	0.30	0.20	0.15	0.12	0.10	0.06	0.04	0.03	0.02	0.01	0.01	0				0.1220	
2	♀	260	260		4.12	3.82	2.55	1.90	1.60	1.40	1.20	0.90	0.80	0.60	0.52	0.40	0.38	0.34	0.24	0.22	0.20	0.15	0.08	0.06	0.05	0.03	0.02	0.02	0.01	0.01	0	0.0735	
3	♂	400	390		3.98	3.60	2.65	3.00	2.00	1.90	1.55	1.25	1.04	0.90	0.70	0.55	0.36	0.30	0.28	0.20	0.18	0.14	0.08	0.06	0.03	0.02	0.02	0.01	0			0.0944	
4	♂	320	320		4.30	2.50	3.00	2.15	2.00	1.40	1.30	1.30	1.10	0.90	0.60	0.50	0.45	0.40	0.30	0.30	0.24	0.19	0.12	0.09	0.05	0.03	0.02	0.01	...	...	0	0.0752	
5	♀	260	255		4.08	3.20	3.20	2.75	2.45	1.75	1.40	1.30	1.10	0.90	0.64	0.60	0.45	0.30	0.28	0.25	0.20	0.19	0.18	0.10	0.06	0.03	0.01	0.01	0			0.0852	
6	♀	300	305		4.01	2.90	3.00	2.80	3.02	2.15	1.60	1.32	1.15	0.78	0.70	0.60	0.44	0.40	0.25	0.20	0.16	0.10	0.06	0.06	0.04	0.03	0.02	0.01	...	0		0.1025	
7	♀	250	270		3.90	3.10	2.00	2.30	1.85	1.40	1.20	1.20	0.75	0.55	0.50	0.48	0.40	0.25	0.21	0.20	0.15	0.09	0.06	0.04	0.03	0.03	0.02	0.01	0			0.0913	
8	♂	320	325		4.20	3.40	3.15	2.60	2.50	1.55	1.40	1.10	0.65	0.50	0.46	0.40	0.30	0.16	0.13	0.11	0.08	0.04	0.02	0.01	...	...	0					0.1239	
平 均 值					4.10	3.24	2.80	2.46	2.18	1.72	1.41	1.21	0.95	0.72	0.58	0.50	0.38	0.29	0.23	0.20	0.16	0.12	0.08	0.06	0.03	0.03	0.02	0.01	...	...	0		0.0960

第 2 表 2 mg/kg 注 射 群

番 号	性	体 重		面														積 (cm ²)														K
		実験 開始	実験 終了	1 日	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27		
9	♂	280g	270g	4.06	3.52	3.00	1.80	1.45	1.20	0.80	0.60	0.52	0.40	0.32	0.20	0.17	0.11	0.10	0.07	0.06	0.04	0.03	0.02	0.01	0.01	0					0.1141	
10	♀	250	250	3.94	1.18	2.50	2.20	1.70	1.20	0.84	0.70	0.65	0.52	0.40	0.35	0.25	0.17	0.15	0.11	0.06	0.04	0.03	0.02	0.02	0.01	0					0.1084	
11	♀	250	250	4.12	1.10	1.85	1.35	1.40	1.30	1.00	0.90	0.80	0.65	0.50	0.42	0.25	0.24	0.22	0.20	0.15	0.11	0.07	0.05	0.04	0.03	0.03	0.02	0.01	0.01	0	0.0893	
12	♀	240	240	3.85	4.12	3.74	2.50	2.20	1.60	1.85	1.30	0.98	0.82	0.68	0.50	0.36	0.25	0.15	0.13	0.10	0.06	0.04	0.02	0.01	0.01	...	0				0.1267	
13	♂	200	205	3.96	3.96	3.72	2.55	1.40	2.30	2.10	1.35	1.00	0.75	0.54	0.38	0.30	0.25	0.20	0.13	0.10	0.08	0.08	0.04	0.03	0.02	0.02	0.01	0			0.1215	
14	♀	260	270	4.05	3.30	2.85	3.10	2.10	2.10	1.50	1.30	0.90	0.75	0.50	0.46	0.20	0.18	0.16	0.12	0.10	0.08	0.04	0.04	0.03	0.02	0.02	0.01	0			0.1234	
15	♀	245	250	3.40	2.85	2.35	2.15	1.70	1.40	1.02	0.88	0.56	0.56	0.43	0.30	0.22	0.20	0.18	0.13	0.11	0.10	0.08	0.05	0.04	0.03	...	...	0			0.1015	
平 均 値				3.91	3.72	2.91	2.28	1.89	1.60	1.30	1.00	0.77	0.64	0.48	0.37	0.25	0.20	0.16	0.13	0.09	0.07	0.05	0.03	0.02	0.02					0	0.1121	

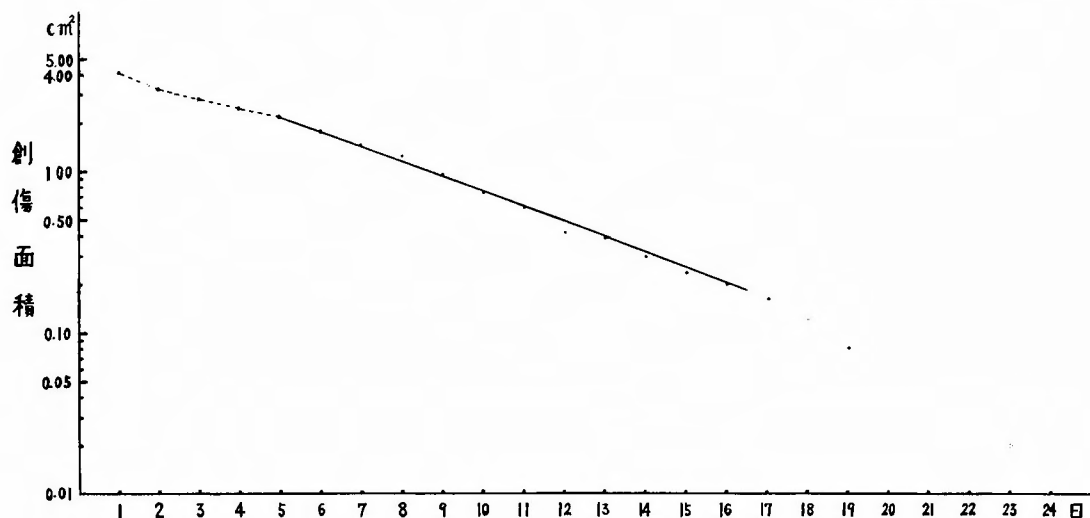
第 3 表 7 mg/kg 注 射 群

番 号	性	体 重		面 積 (cm ²)																									K
		実験 開始	実験 終了	1 日	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	
16	♂	270g	275g	4.15	4.50	4.00	3.98	3.00	3.00	2.50	1.60	1.30	1.20	0.70	0.40	0.32	0.32	0.25	0.20	0.12	0.08	0.05	0.03	0.02	0.01	0.01	0.01	0	0.1311
17	♀	260	260	4.02	3.40	3.40	3.02	2.50	1.50	1.30	1.00	0.78	0.50	0.34	0.22	0.20	0.15	0.11	0.06	0.05	0.04	0.02	0.01	0.01	0				0.1341
18	♀	280	270	1.04	3.02	3.20	2.50	2.20	1.30	1.00	0.80	0.70	0.56	0.38	0.20	0.15	0.10	0.06	0.06	0.04	0.03	0.02	0.01	...	0				0.1434
19	♂	340	350	4.02	3.40	3.30	2.40	2.20	2.15	1.90	1.45	0.90	0.65	0.50	0.45	0.28	0.20	0.17	0.12	0.09	0.05	0.03	0.02	0.02	0.01	0			0.1329
20	♂	240	240	4.20	3.20	3.50	3.30	2.50	1.70	1.10	0.85	0.69	0.63	0.37	0.30	0.22	0.20	0.13	0.09	0.07	0.06	0.03	0.02	0.02	0.01	0			0.1321
平 均 値				1.10	3.50	3.48	3.04	2.48	1.93	1.56	1.14	0.81	0.71	0.46	0.30	0.23	0.19	0.14	0.11	0.07	0.05	0.03	0.02	0.02	0.01	...	...	0	0.1345

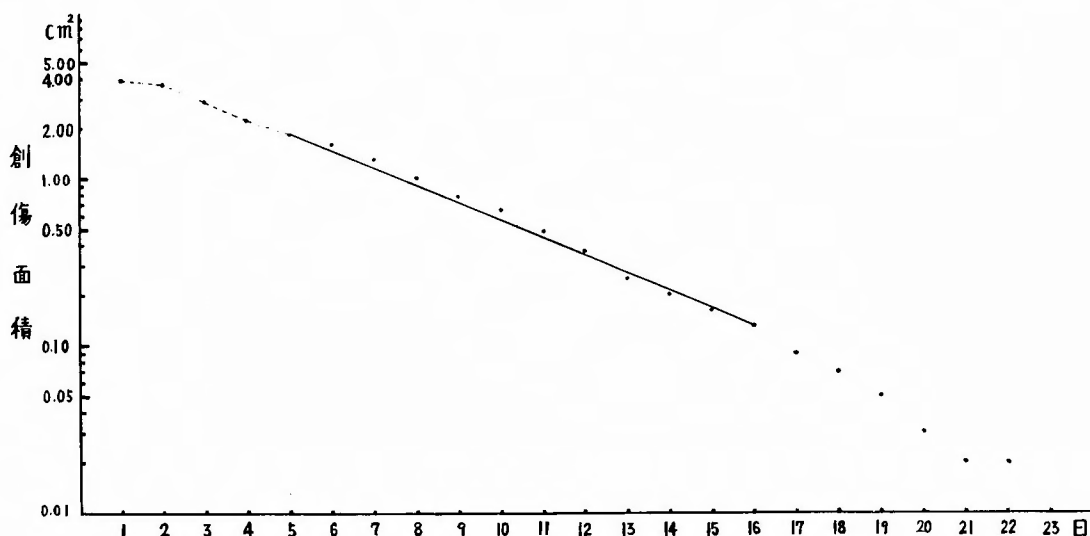
第 4 表 12mg/kg 注 射 群

番 号	性	体 重		面																積 (cm ²)																K
		実験 開始	実験 終了	1 日	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24									
21	♀	230g	230g	1.02	3.64	2.75	1.90	1.85	1.50	1.25	1.00	0.50	0.45	0.35	0.25	0.22	0.15	0.10	0.08	0.06	0.03	0.03	0.02	0.01	...	...	0	0.1240								
22	♂	320	315	1.12	3.42	2.70	1.90	2.00	2.10	1.50	1.20	1.00	0.70	0.50	0.40	0.25	0.20	0.13	0.13	0.10	0.06	0.04	0.03	0.02	0.01	...	0	0.1286								
23	♂	340	350	1.02	4.12	2.75	1.80	1.94	1.85	1.90	1.25	0.70	0.65	0.50	0.40	0.30	0.25	0.15	0.11	0.08	0.06	0.03	0.02	0.01	0.01	0		0.1364								
24	♂	290	300	4.14	1.02	3.54	2.50	1.84	1.55	1.45	1.35	1.15	0.70	0.50	0.45	0.30	0.20	0.15	0.10	0.10	0.07	0.01	0.04	0.02	0.01	...	0	0.1285								
25	♀	240	240	3.95	3.50	2.85	2.65	1.80	1.60	1.10	0.82	0.60	0.44	0.33	0.28	0.18	0.16	0.12	0.10	0.06	0.03	0.02	0.01	0.01	...	0		0.1223								
平 均 値				4.05	3.74	2.92	2.15	1.89	1.74	1.44	1.12	0.79	0.59	0.43	0.36	0.25	0.19	0.13	0.10	0.08	0.05	0.03	0.02	0.01	0.01	...	0	0.1279								

第 1 図 対 照 群

 $K=0.0960$


第 2 図 2mg/kg 注 射 群

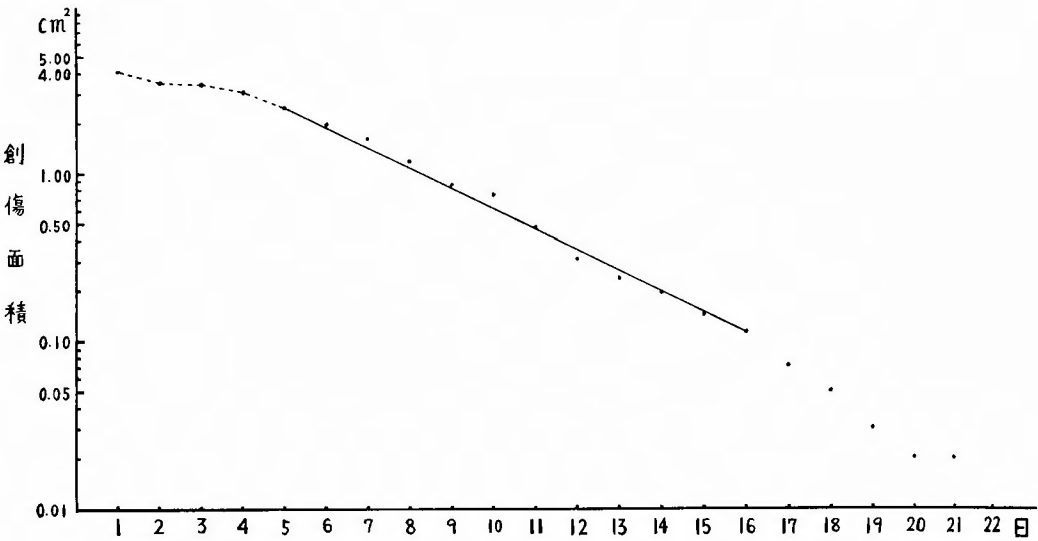
 $K=0.1121$


田の実験式より治癒係数 K を算出しまとめたのが第5表である。 K の値は対照群では最低が0.0735, 最高が0.1239, 平均0.0960である。2mg/kg注射群では最低が0.0893, 最高が0.1267, 平均で0.1121である。7mg/kg注射群では最低が0.1311, 最高0.1434, 平均0.1345である。12mg/kg注射群では最低0.1223, 最高0.1361, 平均0.1279である。平均値を比較してみると7mg/kg注射群が最高であり, 最も良い創傷治癒状態を示しており, 対照群が最低である。2mg/kg注射群, 12mg/kg注

射群はその中間にあり, ことに12mg/kg注射群は7mg/kg注射群より大量に投与しているのに, 7mg/kg注射群より創傷治癒は促進していないのである。各群の治癒係数の平均値がわかつたので, その平均値をグラフによつて比較したのが第5図であり, 次ぎのごとくして求めた。すなわち奥田の実験式 $\log S = \log S_0 - K(t - T)$ において K, t, T の各群の平均値がわかつたのであるから, 逆にそれらの値を入れて S と S_0 が決まればグラフはでき上るのである。各群の創傷治癒状

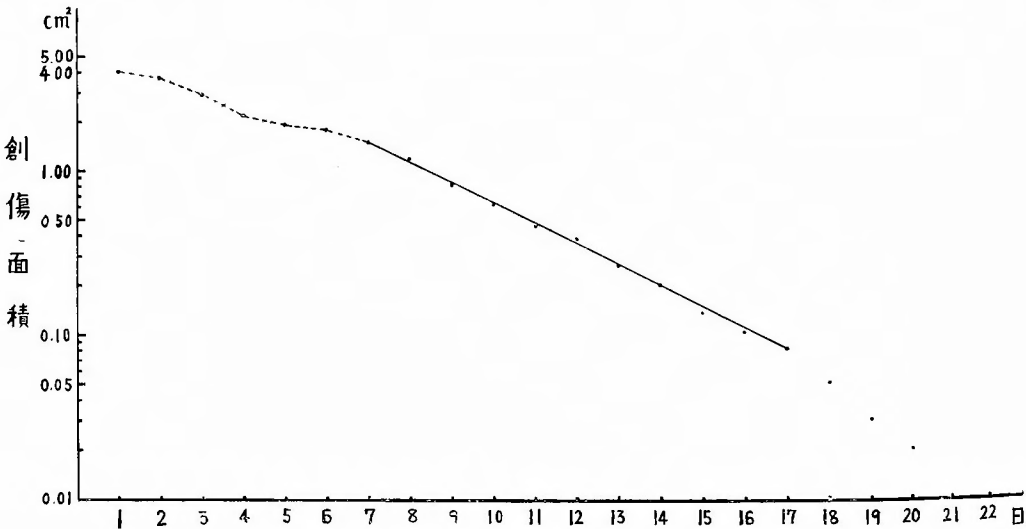
第 3 図 7mg/kg 注 射 群

K=0.1345



第 4 図 12mg/kg 注 射 群

K=0.1279



態を比較するのであるからスタートが同じ創傷面積であれば比較しやすい。それで S_0 は各群とも 4.00cm^2 とした。それらの値を式に入れ S が次のように求められた。

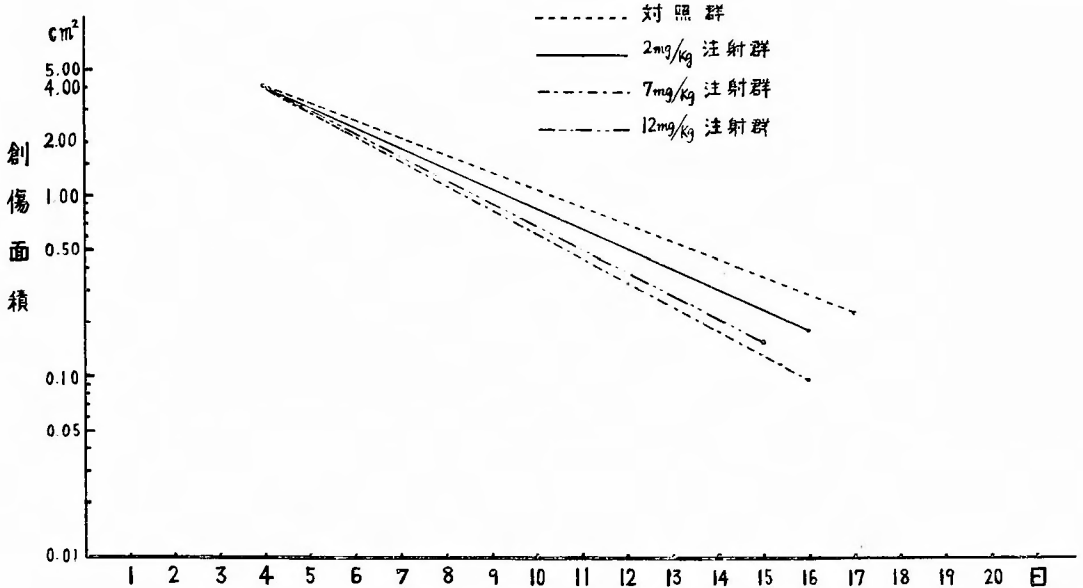
対 照 群	0.226cm ²
2 mg/kg 注 射 群	0.181
7 mg/kg 注 射 群	0.097
12mg/kg 注 射 群	0.156

以上により第5図を描いた。第5図により各群の創傷治癒状態が一層明瞭に比較しうるのである。

Ⅴ 総括ならびに考按

創傷の治癒過程を実験的に観察すると、受傷後数日間は創面の治癒縮小過程が不規則で、いわゆる動揺期あるいは治癒前期と称する時期がある。われわれの実験でも動揺期が認められ、平均値で対照群では3.8日、2 mg/kg注射群では4.4日、7 mg/kg注射群では4.6日、

第 5 図



12mg/kg注射群では5.2日が認められた。先人の幾多の統計において動揺期はだいたい最短3日、最長8日が多く平均4～5日であるから、われわれの実験の動揺期もこれらとよく一致し、われわれの実験も特別の支障なくスタートを切つたと考えてよいと思う。この後はいわゆる治癒期または治癒後期と称する時期で、これは最短が12mg/kg注射群の11.4日、最長が対照群の12.5日で、実験開始後動揺期を加えて17～18日で創面は治癒している。さらに治癒経過を観察するに、末期における創面積の縮小度は増加し、急速に縮小する所見をえた。いわゆる治癒末期あるいは治癒第3期と称する時期である。この第3期に関しては Tuffer, Desmarres および渡辺によれば創面積は治癒完成の直前においては少しく拡大するを認め、これを痙攣性収縮の消失するためであるとしているが、高山、中山、斉藤らおよび持田らは第3期に至つて逆に急速に収縮、縮小すると報告しているが、われわれの実験ではこの後者と同じ結果をえた。われわれは第5表に示すように対照群の平均治癒係数は0.0960という値をえたが、これはだいたい先人の成績に一致するがそのうちでも良好な部類に入る。すなわち柳によれば0.07、持田では0.084、斉藤では0.07、蒲池によれば0.098であるがこの差は実験動物用固型飼料が進歩改善されたためと考えられる。

つぎに Duvadilan の 2 mg/kg注射群では平均治癒係

数は0.1121で対照群にくらべ創傷治癒促進をみるが、7 mg/kg注射群では0.1345と更に促進され本剤の有効なことが示されたのである。また 12mg/kg注射群では0.1279で2 mg/kg注射群よりは治癒過程が促進されているが、しかし7 mg/kg注射群では0.1345で12mg/kg注射群よりは成績はよく、本剤は多量すぎることもまた好影響をあたえるとはいえず、7 mg/kg量あたりが最も有効な量といえるようである。また実験中対照群、2 mg/kg注射群、7 mg/kg注射群ではラッテは非常に元気があつたが、12mg/kg注射群のラッテは注射後元気がなくなり、30～60分間ぐらいは飼育箱内でうずくまっているということがよくあり、12mg/kgの投与はラッテにとって相当の負担になり、全身に悪影響をあたえるものと考えられる。

創傷治癒の研究は昔から数多くおこなわれているが、奥田は食物中の炭水化物が創傷治癒を促進させるとして、ラッテの実験より $K=0.117$ という成績を出しており、持田は温熱作用が創傷治癒を促進するとして、同じくラッテを使い $K=0.102$ ないし $K=0.110$ という成績を示している。また VB_1 (強力メタボリン) をラッテに0.02cc/日皮下に注射し $K=0.088$ をえ、その促進の程度を述べている。われわれの実験による Duvadilan 7 mg/kg注射群では $K=0.1345$ であつて、創傷治癒促進の薬剤として他のものと比較して従来えられた成績よりもはるかに有効なものと考えられる。

では本剤が創傷治癒を促進させることがはつきりわかつたが、その機作につき少しく考察をしてみよう。

まず創傷の治癒過程を組織学的にみると第1層の滲出層、第2層の幼若肉芽層、第3層の結合組織層の3つの層がちょうどよいバランスが保たれた経過をとらないと第1層と第2層の間に表皮化はおこらず、創傷は治癒しないのである。つまり表皮化がいとまれる間、充分な血行が下層の第2、第3層より確保されることが必要なのである。もしそのバランスをくずし第2層の結合組織化が早くおこなわれすぎたり、第3層の結合組織層が厚くなりすぎたりして血行が不充分になると、表皮化は遅れるか不可能となつてしまうのである。これを裏からいえば、とにかく表皮化には血行の確保ということが絶対必要な条件なのである。本剤はその末梢血管拡張作用により末梢動脈血流を増加させるので、創傷の表皮化つまり創傷の治癒に良好な成績をえたものと考えられる。

VI 結 論

われわれは Isoxsuprine HCL (Duvadilan) の血管拡張による血行増加作用の有無を、ラッテを使用して創傷治癒過程に及ぼす影響によつて証明せんとして実験をおこない、下記の成績をえた。

1. 全般的にいつてラッテの創傷治癒経過においては、いわゆる動揺期の存在を認めた。平均動揺期日数は、対照群3.8日、2 mg/kg注射群4.4日、7 mg/kg注射群4.6日、12 mg/kg注射群5.2日であつた。

2. 創傷は特別の原因がないかぎり、一般にその末期において急速なる治癒過程をとることを示した。

3. 平均治癒係数は、対照群 0.0961 2 mg/kg注射群 0.1121, 7 mg/kg注射群 0.1345, 12 mg/kg注射群 0.1279 であり、7 mg/kg注射群が最高を示し本剤の有効なことが数量的に示された。ただし 12 mg/kg の大量投与はむしろラッテにとつて負担となり、逆効果をあたえるものごとくである。

4. 以上のことから、適量の Duvadilan は血行増強作用のあることがいえ、かつ創傷治癒促進剤としても有効であるといえる。

参 考 文 献

- 1) F. Brücke, G. Hertting, A. Lindner und M. London. Zur Pharmakologie einer neuen gefäßerweiternden Substanz aus der P-Oxy-Ephedrin-Reihe Wiener Klinische Wochenschrift **68**, P183-186, 1956.
- 2) Unna, K. より Arch. exper. Path. **213**, S207, 1951.
- 3) Moed, H. D., Van Dijk, J. and Miewind, H. Rec. Trav. chim. **74**, 919. 1955.
- 4) Jack R. Schmid, Ira W. Hillyard and Clinton B. Nash Peripheral Vasodilator Action of isoxsuprine Federation Proceedings **17**, 410, 1958.
- 5) F. Kalndl und J. Pärtan Die periphere arteriovenöse Sauerstoff differenz bei Durchblutungsänderungen durch Muskelarbeit und Vasodilatation Wiener Zeitschrift für Innere Medizin und ihre Grenzgebiete **38**, 413-417, 1957.
- 6) Kendrick W. Dungen and Paul M. Lish Extravascular smooth muscle action of isoxsuprine Federation Proceedings **17**, 365, 1958.
- 7) John H. Weikel, Tr. Paul M. Lish and Paul D. Toiner. Gastrointestinal Absorption of Isoxsuprine Federation Proceedings **17**, 418, 1958.
- 8) 奥田義正：創傷治癒に関する研究 日本外科学会雑誌 **32**, 1 昭6
- 9) 高山坦三, 中山謹治, 斉藤杯一：創傷治癒知見補遺 第1, 創傷治癒過程の数学的追究と半対数座標の応用 第2, 半対数座標応用による一般創傷治癒経過に関する研究 北海道医学雑誌 第16年下(昭13年) 2151
- 10) 柳 壮一：創傷治癒経過の数量的計測に就いて 臨床の日本, **3**, 44 昭10
- 11) 持田陽一郎：温熱並びに寒冷操作の創傷治癒に及ぼす影響についての実験的研究 北海道医学雑誌 第19年下(昭16) 1609
- 12) 持田陽一郎：栄養と食餌及び「ビタミン」の創傷治癒に及ぼす影響に関する実験的研究 北海道医学雑誌 第19年下(昭16) 1573
- 13) 斉藤杯一：「ビタミン₁A」及び「βカロテイン」の創傷治癒に及ぼす影響についての実験的研究 日外会誌 **38** 312. 昭12
- 14) 蒲池愛文：諸制癌剤の創傷治癒機転に及ぼす影響 久留米医学会雑誌 **21**, 5, 昭33.