

尿路の創傷治癒及び再生に対する酵素剤 (α -Chymotrypsin) の効果；実験的研究

旭川厚生病院泌尿器科

石 田 初 一

北海道大学医学部泌尿器科教室（主任：辻 一郎教授）

古 田 桂 二

EFFECT OF ENZYME (α -CHYMOTRYPSIN) ON THE PROCESS OF WOUND HEALING AND REGENERATION OF THE URINARY TRACT ; EXPERIMENTAL STUDY

Hatsuichi ISHIDA

From the Department of Urology, Asahikawa Kosei Hospital

Keiji FURUTA

*From the Department of Urology, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo
(Director : Prof. I. Tsuji, M. D.)*

It has been believed that the "vesical dilatation by means of regeneration" can be achieved simply and surely if proteolytic enzymes, such as α -chymotrypsin, are articulated to wound of urinary tract to obtain an early recovery from the regeneration processes.

For the first step to find out the effect of enzymes upon the recovery mechanisms of wounds in the ureter and the urinary bladder, incised wounds were made to rabbits which decided into two groups for comparative studies, one for enzyme treated group and the another for untreated group. The results obtained showed a slight degree of hydroureter in a week and complete recovery in 2 weeks in the treated group. Furthermore the bladder wall of the treated group demonstrated no distinction to the normal one and complete histological regeneration with a minimally noticeable scar tissue in the mucosa at the time of recovery.

諸 言

各種の尿路形成手術に於て、術創が早期に且つ完全に修復されて、あとに狭窄或は癒痕・萎縮等を残すことなく治癒することが理想である。このためには創部の炎症性反応や壊死組織が出来るだけ早く除去されると共に、創面が完全に移行上皮で覆われ、更に正常の平滑筋構造を有するに至ることが必要である。

Hinman や辻等の尿路再生の諸実験によると、尿路上皮再生が起こる為には局所の炎症性反応がある程度おちついて清浄化されることが

前提条件であり、また尿路平滑筋の再生は尿路上皮の再生が完了したのちに始まることが明らかにされている。従つて尿路の再建 形成手術に於ては術創部の炎症性反応を最少限度にいとめると共に、出来るだけ早く完全な上皮再生をもたらすべく各種の工夫が試みられている訳である。

創傷治癒を妨げる重大な原因として感染があるが、この点は近来多数の優秀な化学療法剤の登場により制圧出来る様になつて来たが、然し、手術的創傷の早期治癒は単に細菌感染の

防止のみでは解決されない点が山積みされている。最近壊死組織の早期除去と局面組織の浮腫の除去が創傷治癒上重要な問題であるとされ、この意味で蛋白分解酵素剤の使用がクローズアップされて来た。

創傷に対する蛋白分解酵素療法については、外科領域にてはかなり以前より臨床的に使用され、とくに壊死・潰瘍を伴った感染創や諸種膿瘍の治療に使用されていたが、酵素剤の全身の投与にはかなりの副作用があるため多くは局所的使用にとどまり、又一般に酵素療法に関する認識は少なかつた。然し近年第三の抗炎症剤としての酵素剤の意義が注目されて来て今日大きな研究テーマとなつて来つつある。

蛋白分解酵素はそれ自体に殺菌作用があるわけでないが、壊死組織を分解し、血管壁の圧迫をとり、抗生物質の拡散を助長することにより補助的に抗炎症作用を有するものとされている。我々はこの薬理作用を尿路組織の再生・再建促進に利用出来るのでわなかと考えて、先ず最初の段階として、尿管、膀胱の創傷治癒に対する酵素剤の効果を知る為次の如き小実験を行なつた。なお蛋白分解酵素剤として α -chymotrypsin (キモプシン；エーザイ) を使用した。

実験材料及び方法

体重 3~5kg 成熟家兎18匹を使用し、尿管口部及び膀胱壁を電気凝固したのちの治癒過程・再生状態を検討した。

1%塩酸プロカイン局所麻酔の下に家兎の下腹部に約 3cm の正中切開を加えて膀胱を創外に充分引き出し、前壁に約 2cm の切開を加える。

皮膚科用電気凝固器 (大森式 Minor Radio Knife) を使用し、一側或は両側尿管口部に直径 2mm の球頭針をあてがつて、1.5mA、1/2秒間通電して電気凝固した。又これより離れた膀胱後壁を直径 1cm の円型に同様電気凝固した。然る後、型の如く膀胱を閉じ、腹腔内にマイシン 0.5g 注入し、細いゴムドレン 1 本挿入固定して創を閉鎖した。ドレンは実験終了迄抜去しなかつた。

観 察 事 項

術後対照群 4 匹はマイシン 1 g 筋注のみとし、酵素剤使用群 14 匹は毎日マイシン 1 g 筋注とキモプシ

ン 1 日量 12.5 キモトリプシン単位を朝夕 2 回に分け筋注した。一定日数後腎、尿管、膀胱を一連として剔出し、水腎・水尿管形成の有無・程度、腎盂尿管内貯溜尿量、電気凝固部の状態を観察すると共に、焼灼尿管口部及び該側腎の組織学的検査を行なつた。

実 験 成 績

a) 肉眼的所見

1) 水腎・水尿管形成の有無・程度

対照群：尿管口部電気凝固後 1 週間の 2 匹では著明な水腎・水尿管を来たしていた。尿貯溜は平均 4.5cc (最大 4.7cc, 最小 4.2cc) であつた (第 1 図)

2 週間後の 2 匹も尚中等度の水腎・水尿管であり、平均貯溜尿は 1.2cc (最大 1.5cc, 最小 1.0cc) であつた (第 3 図)

酵素剤使用群：3 日目の 4 匹では中等度の水尿管で貯溜尿平均 1.5cc (最大 2.2cc, 最小 1.0cc) であつたが、1 週間経過した 4 匹では水腎・水尿管形成は軽

成 績 小 括 (1)

〔1 週間経過〕

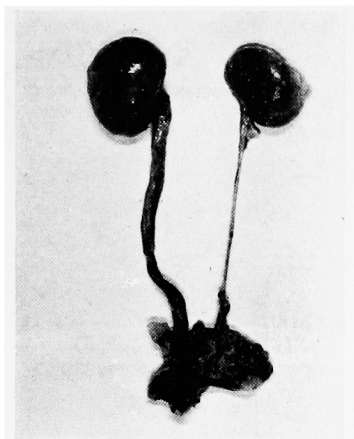
	対照 (2 匹)	酵 素 剤 使 用	
		3 日 目 (4 匹)	1 週 間 (4 匹)
水 腎	著 明	中 等 度	軽 度
水尿管	貯溜尿 4.5cc	貯溜尿 1.5cc	貯溜尿 0.5cc
尿管口	黄色苔密着 浮腫著明	黒赤褐色凝血様 附着、剥離容易 潰瘍形成あり 浮腫軽度	僅かの黄色苔附 着、剥離容易 浮腫・潰瘍(土)
膀胱壁	尿管口と同様 黄色苔密着 浮腫著明	灰褐色 (白っぽ い) 一部出血斑 浮腫軽度	附着物なし 浮腫・潰瘍(土)

度であり、貯溜尿は平均 0.5cc (最大 0.6cc, 最小 0.4cc) であつた (第 2 図) 2 週間経過した 4 匹では水尿管は認められず、尿の貯溜も殆んど認めなかつた (第 4 図)

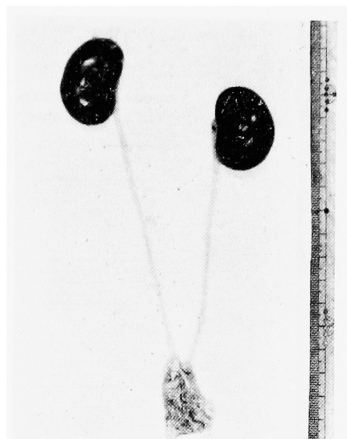
2) 電気凝固部の状態

対照群：1 週間経過の 2 匹では電気凝固した尿管部及び膀胱部には浮腫が強く、且つ黄色苔が密着し、その剥離は困難であつた。中心部には不規則の潰瘍も形成されている (第 5 図) 2 週間経過群では凝固尿管口は、なお浮腫性で潰瘍が残つていたが、附着物は認めなかつた。膀胱壁の焼灼部は既に瘢痕治癒していた (第 7 図)

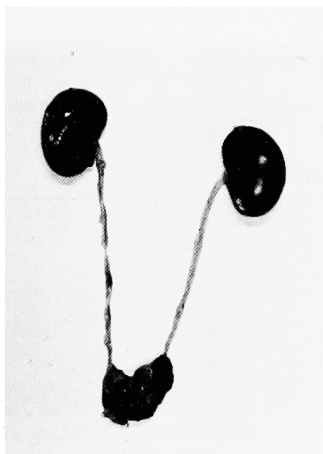
酵素剤使用群：3 日目の凝固尿管口部は赤褐色凝血



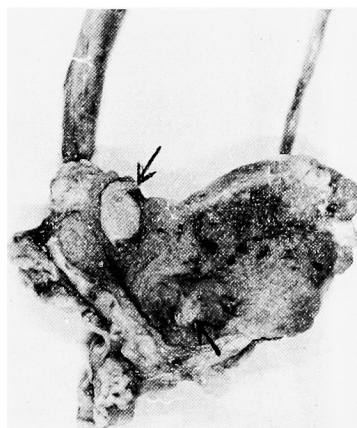
第1図 対照：1週間
(右側尿管口凝固例) 著明な水尿管形成



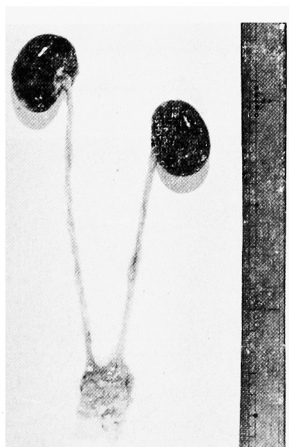
第4図 酵素剤使用：2週間
(両側尿管口凝固例) まったく正常



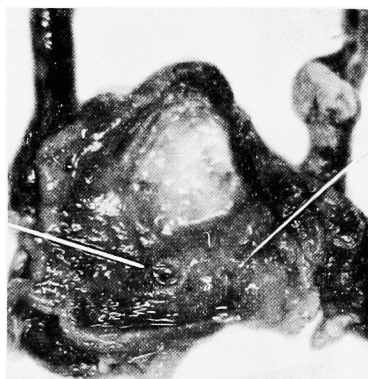
第2図 酵素剤使用 1週間
(左側尿管口凝固例) 軽度の水尿管形成



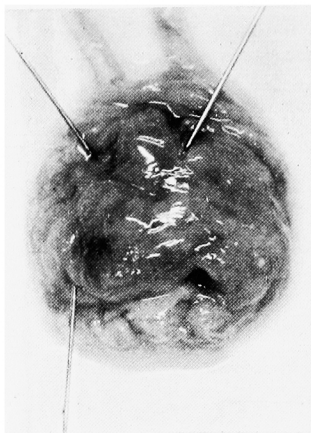
第5図 対照：1週間
(膀胱内面) 上矢印・膀胱壁凝固部
下矢印：右尿管口凝固部
黄色苔密着



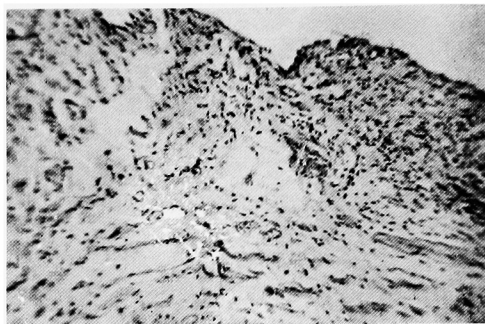
第3図 対照：2週間
(両側尿管口凝固例) 中等度の水尿管形成



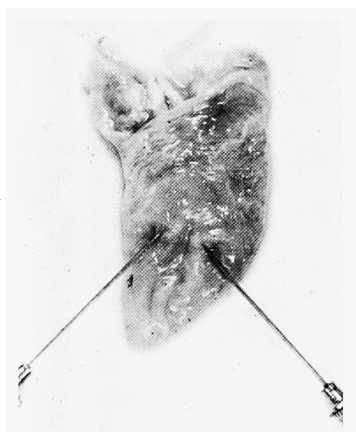
第6図 酵素剤使用：2週間
(膀胱内面) 僅かの黄色苔附着



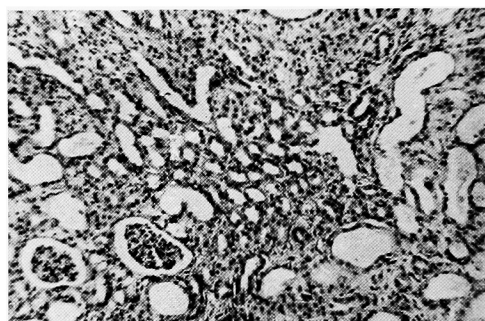
第7図 対照：2週間
(膀胱内面) 浮腫強度 一部潰瘍形成



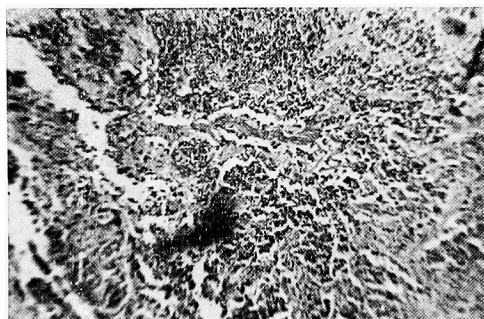
第10図 (術後1週間)
酵素剤使用：凝固尿管口部組織



第8図 酵素剤使用：2週間
(膀胱内面) 浮腫を認めず 潰瘍形成なし



第11図 術後1週間
対照：腎組織



第9図 (術後1週間)
対照：凝固尿管口部組織



第12図 (術後1週間)
酵素剤使用：腎組織

様附着物があつたが剥離は容易であつた。膀胱壁凝固部は軽度の浮腫を呈し灰褐色で、一部に出血斑があつた。然し、1週間経過では凝固尿管口部に僅かの黄色苔が附着していたが、容易に剥離された(第6図)
2週間経過では附着物も浮腫も認められず、且つ瘢痕も明らかでなく、肉眼的には全く正常に復しているようであつた(第8図)

成績小括(Ⅱ) 〔2週間経過〕

	対照(2匹)	酵 素 剤 使 用	
		2週間(4匹)	3週間(2匹)
水 腎 中 等 度 尿管貯溜尿 1.2cc		まったく正常貯溜尿殆んどなし	まったく正常
尿管口 附着物なし 浮腫軽度 潰瘍形成あり		肉眼的に正常	肉眼的に正常
膀胱壁 附着物なし 瘢痕化あり 発赤あり		異常所見認めず	異常所見認めず

b) 組織学的所見(1週間経過例)

1) 尿管口部

対照ではいたる所に組織壊死と出血巣を認め、深部及び周囲には強度の充血・浮腫・炎症性反応を示し、多数の好中性色素性白血球の浸潤がみられる。尿管上皮はどこにも認められず、尿管口は強度の閉塞状態にあるものと思われた(第9図)

酵素剤使用例は炎症所見がごく軽度で、僅かの好中球の浸潤を認めるのみであり、出血も軽度である。切片の一部には、殆んど正常に近い移行上皮の再生を示す所見もあつた(第10図)

2) 腎

対照では尿管の拡大が著明であり、出血巣も認められる(第11図)

酵素剤使用例も尿管の拡大はあるが、対照に比し明らかに軽度である。糸球体には変化はない(第12図)

考 按

創傷の早期治癒という基本的問題は、メスをとるものについては最大の関心事であり、とくに再生利用による尿路の再建法を研究しているものにとつては、尿路の粘膜・筋層の再生をよ

り確実に且つ敏速に起さす方法が切望されるのである。

術創部の感染化膿又は手術による血行障害、壊死組織の形成等は再生機転を遅らせ、結局瘢痕化、尿路の狭窄、萎縮或は尿瘻をつくつて尿路形成手術が失敗に終る場合が少なくない。これら尿路創傷治癒・再生を妨げる諸因子の防止としては、術式の改良、適正な化学療法の施行等と共に、局所の炎症・壊死反応を速やかに除くと共に尿路組織に再生を積極的に促進する薬剤の出現が期待されていた。我々は最近注目を集めている酵素剤 α -chymotrypsin がある程度この問題を解決してくれるのではないかと考えた訳である。

酵素剤の医療面での応用は、外科領域で壊死・潰瘍を伴つた感染巣・諸種膿瘍の治療に蛋白分解酵素が粉末撒布や、溶液として局所に注入され、又噴霧吸入法として粘着性分泌を伴う呼吸器疾患に使用されて来た(Reisner 1953, 河合1952, 53, 山下 1953, 伊藤 1955)。泌尿器科領域では Kalman et al (1959) が尿路感染症、及び尿道に対する手術的操作後に Varidase を経頰粘膜的に用い91例中71例に効果を認めたと報告し、本邦に於ては南等(1962)は経尿道的前立腺切除術後の尿路感染症14例に Tripsin 製剤の膀胱内注入を行ない11例に有効であつたという。その他外陰部の術後浮腫除去或は膀胱炎や前立腺に対する治療等に蛋白分解酵素を使用して有効であつたという報告が散見されている。

蛋白分解酵素は、アミノ酸相互間に形成されるペプチッド結合($-\text{CO}-\text{NH}-$)を加水分解する酵素であり、特に壊死組織、凝血等の変性蛋白によく分解するといわれている(山村:1963)。

とくに最近問題となつている α -chymotrypsin は endopeptidase の一つで、此の酵素は chymotrypsinogen の形で膵臓から分泌され、十二指腸附近で活性化され、 α -chymotrypsin となる。分子量は約 22500 の蛋白質で等電点は 8.1~8.6、酵素活性の至適 pH は 8.0~9.0 であり、水溶性で水溶液の状態でも常温で24時間は概ね安定である。尚筋注による全身投与も可

能で、従来の酵素剤に比べ、注射局所の発赤・腫張等の不快な現象もないといわれている。

α -chymotrypsin の薬理作用は壊死巣のポリペプチドを分解し、また血液、淋巴管の圧迫を去ることにより老廃物の除去を促進し、一方血管壁の透過性を高めて抗生物質の組織内拡散をも助長するといわれている。この作用により病巣面の早期清浄化と新鮮肉芽形成は促進し、最終的には創傷面の早期治癒、瘢痕化防止に有効に働くと考えられるのである。なお外科方面よりは α -chymotrypsin の腸吻合部の浮腫抑制効果があることが発表されている。

我々の実験は家兎の尿管口部及び膀胱壁を電気凝固したあとの治癒過程を追求したものである。尿管口の凝固により対照群は凝固部の高度の炎症・壊死反応をきたし尿管口の通過障害から1週間後著明な水尿管を来して居り、2週間後も尚中等度の水尿管を呈している。之に対し α -chymotrypsin 使用群は1週間にて尿管口部は著明に清浄化され、凝固部の炎症・壊死反応は著明に制圧されており、上部尿路もごく僅かの水腎・水尿管を認めるのみである。2週間経過群では肉眼的に正常に復しており上部尿路の拡張はない。組織学的検索でも対照例では炎症・壊死所見著明で、1週間では上皮再生の所見が全く見られないのに反し、 α -chymotrypsin 使用群では正常に近い上皮再生が完了していた。即ち術創の清浄化・治癒と上皮再生を促進する補助的薬剤として α -chymotrypsin の有効性が証明された訳である。このことは各種尿路の形成術・再生手術への本剤の広い応用を示唆するものであり、今後更に各方面よりこの問題を検討してみたい。

結 語

1) 尿路の創傷治癒・再生に対する蛋白分解酵素剤 (α -chymotrypsin) の効果を知るために

小実験を分なつた。

2) 家兎の尿管口及び膀胱壁を電気凝固したのちの治癒状況を α -chymotrypsin 使用群と非使用群に分けて比較検討した。

3) α -chymotrypsin 使用群は非使用群にくらべて明らかに凝固部の炎症性反応が早期に消退し、尿管口部の通過障害も少なく、水腎・水尿管の形成は軽度で且つ早期に正常に復することがわかつた。

4) 組織学的にも α -chymotrypsin 使用群は1週間後粘膜下に軽度の細胞浸潤を認めるのみで、凝固部にはほぼ完全な移行上皮の再生が起っていた。

5) 以上より α -chymotrypsin は尿路創傷の治癒と組織再生を促進する作用があり、各種尿路形成手術に対する応用面が広いものと考えられる。

(稿を終るにあたり、御教授、御指導賜つた恩師辻一郎教授、黒田一秀助教授に深甚の謝意を表するものである。尚、薬品を提供されたエーザイ株式会社に感謝する)

文 献

- 1) 浅野芳登・他：治療，39：10，1957.
- 2) Hinman F. Jr. et al : J. Urol., 75 : 428, 1956.
- 3) Kalman et al ; J. Urol., 82 : 391, 1959.
- 4) 河合直次・他：総合医学，9：652，1952.
実験治療，260：90，1953.
- 5) 南武・他：日泌尿会誌，53：335，1963.
- 6) Reisner et al ; Am. J. Sur. 85 376, 1953.
- 7) Sanders, A. R. et al ; J. Urol., 75 : 659, 1956.
- 8) 辻一郎・他：J. Urol., 85 : 42, 1961.
J. Urol., 89 : 214, 1963.
臨床の日本，7：23，1961.
- 9) 山村雄一：治療，45：1，1963.
- 10) 山下九三夫・他：医療，7：71，1953.