

## ペニシリン及び酵素剤併用による手術創化膿防止に関する実験的研究

牛久忠彦

慶応義塾大学医学部外科学教室

(指導 島田信勝教授)

(昭和 40 年 5 月 17 日受付)

手術を完成し、外科的治療の目的を達するために、手術野や手術創の感染化膿を防止する試みは古くから行なわれ、術前に於ける手術野その地の消毒法はその積極的手段の1つとされて来た。これらに関連して手術創の化膿の原因、統計的観察、感染創の起炎菌、創の治療経過等については多くの研究があり、更に発展した化学療法導入による術創化膿防止効果は何人も否定し難いが、今日尚術野、術創の化膿の発生を完全に防止する方法がない。一方術後化学療法を行なった症例中には遷延性化膿を生ずる例が認められ、これらに於いては反つて疾患の治療日数は延長し、薬剤耐性菌の発生する危険も予測されるので、術後の化学療法は選択的に且つ極めて慎重に行なわなければならないと同時に、化学療法による具体的化膿防止方法に対する研究も更に行なわれる必要を認める。

共同研究者 石井<sup>1)2)3)</sup>は本問題の基礎的研究を行なっているが、術創の種々の状態によるためか、起炎菌の薬剤感受性と薬剤血中濃度よりみて充分な量と思われる化学療法剤を投与した場合でも、尚完全に化膿の防止し得ない場合のあることを実験的並びに臨床的に認めている。富<sup>4)</sup>は Penicillin (PC) による術創化膿防止の実験を行ない、具体的投与方法を研究したが、手術創が皮膚切開創に限られていた。一方日常臨床にて手術頻度の高い開腹創は皮膚、皮下組織の手術創とは趣を異にしている点も多く、化膿頻度も又比較的高い。

そこで私は PC を用いて開腹創の化膿防止実験を行ない、更に PC 組織移行濃度を増量させ、治療効果を強める目的で、従来炎症巣治療に化学療法剤と併用して効果の認められている Hyarulonidase (Hy) 或いは Trypsin (Tr) 等の酵素をこれと併用した際の実験的感染創治療について、創の接着力の消長、肉眼的並びに病理組織学的所見、PC の血中及び病巣移行濃度等の面より観察し興味ある所見を得たのでここに報告する。

## 実験方法

## I. PC 各種投与群

体重 2.5 kg 内外の白色健康成熟家兔を選び腹部を剃毛し、剃毛部(図 1)に無菌的にメスをを用いて長さ 4 cm

の開腹創を 2 コ作り、4 針縫合にてこの創を一層に閉鎖し、菌液を腹腔内に入らぬ様に注意して創内に注入した。

更に創の接着力測定用懸引のために、手術創の両側腹壁に手術創に平行に 2 コの細いステンレス、ワイヤーを通し、一方のワイヤーを固定し、一方のワイヤーに水銀槽をかけ、ビューレットより水銀を滴下し、遂に創の完全に開いた時の重さを測定し創の接着力の強さを決定した。接着力の測定は術後 1, 3, 4, 5, 7 日目に慎重に抜糸後実施し、その後直ちに各創を周囲健康組織と共に剔出し組織標本としてヘマトキシリン、エオジン-重染色を行ない、病理組織学的所見を観察した。創の炎症所見は術後毎日肉眼的に観察し、消炎した創の数を作創総数に対する百分率で示した。又手術創のある腹部には独自の腹帯を用い、創の汚染による混合感染を防いだ。創の起炎菌に使用した菌株は教室 関根の分離した療疽由来の病原性の強い PC 感受性 0.025~0.05 u/cc の黄色ブドウ球菌鷲尾株を 37°C, 24 時間ブイヨン培養したもので、予備実験を行なった結果、この菌液 0.05 cc を注入した。

PC 投与方法は本実験成績を教室 富<sup>4)</sup>の成績と比較するために、彼と同様に投与量及び投与回数を異にする 4 群(表 1)とし、更にこれら各群の投与日数を 3 日間投与群と 5 日間投与群とに分けた。

図 1. 家兎手術創及び接着力測定装置

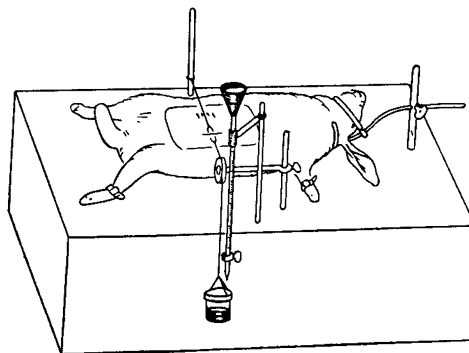


表 1 各群の Penicillin 投与方法

	投与方法	1日の投与総量	投与日数
I 群	20,000 u × 1	20,000 u	3日
	20,000 u × 1	20,000 u	5日
II 群	10,000 u × 4	40,000 u	3日
	10,000 u × 4	40,000 u	5日
III 群	100,000 u × 1	100,000 u	3日
	100,000 u × 1	100,000 u	5日
IV 群	25,000 u × 4	100,000 u	3日
	25,000 u × 4	100,000 u	5日

## II. PC と酵素剤併用群

PC と併用した酵素剤には Hy 及び Tr を使用し、その使用方法により局所注入群と静注投与群とにわけた。

静注投与群は前記と同様の方法にて手術創を作成した。

局所注入群は前記と同様に家兎に開腹創を2コ作つた後、直径 0.5 mm のポリエチレン、チューブに側孔を開け、創内に挿入、一端を筋膜に固定し、他端を創外に出し、創はチューブを埋没して4針縫合にて閉鎖した。このチューブより菌及び Hy、或は Tr を注入した。

静注投与群、局所注入群とも接着力測定装置、起炎菌の種類及び菌量並びに観察方法も前記の実験方法と同様である。

酵素剤は局所注入群には Hy 1,000 単位、Tr 3,000 単位を術後3日間連続チューブより注入した。静注群では Hy、Tr ともに 100 単位を同じく術後3日間連続静注した。PC 投与方法はこの実験では水溶性 PC 10 万単位、1日1回、5日間連続投与を行なつた。

## III. PC の血中及び病巣内移行濃度の測定法

家兎の背部皮下に無菌的に長さ約 5 cm の皮膚切開を加え、皮下組織を剥離した後、石井<sup>6)</sup>の方法に従つて有窓合成樹脂球を埋没して、1次的に皮膚を縫合閉鎖し、前記実験に使用したと同様の黄色ブドウ球菌鷲尾株 37°C、24 時間ブイヨン培養したもの 0.5 cc を注射針を以て経皮的に球内に穿刺注入して実験的皮下膿瘍を作成した。合成樹脂球は予め昇永水に浸して滅菌し、使用に際して滅菌微温湯中で良く洗い昇永を除いて使用した。皮下膿瘍作成後3日目に PC 5,000 単位を埋没部と反対側の腎筋内に注射し、30分、1, 2, 3, 4, 6, 12, 24 時間毎に経皮的に膿瘍を穿刺吸引し、鳥居重層法により PC の病巣内移行濃度を測定した。又同時に耳静脈より採血し、同じく鳥居重層法により血中濃度も測定した。合成樹脂球のみを挿入し、菌液を注入しない群を対照とした。又酵素剤の併用方法は前記の静注投与群と同様であ

る。

## 実験成績

### I. 各種投与群

#### 1. 肉眼的所見

術後手術創の創縁及び縫合糸の部分に発赤が現われ、2日目には全例共に創の周囲に発赤、腫脹等の炎症症状が現われ、なかには膿性分泌物の排出を見る例もあるが次第に消退するか、或いは時に膿瘍を形成するものもある。PC 投与を行なわない対照の菌液注入群に炎症症状の甚しいのは勿論である。

消炎率(表 2)をみると第 I 群の PC 3日間投与群では7日目に、PC 5日間投与群では6日目になつてようやく消炎傾向を示し、第 II 群の3日間投与群では5日目より消炎傾向が現われるが7日目に至つても消炎率 23% で、いずれの群に於ても対照のそれと同様極めて低い消炎率で、低単位、短期間の PC 投与が全く意味のない事を示している。第 II 群の5日間投与群でも5日目を境として消炎傾向が現われるが、7日目によりやく 50% の消炎率である。第 III 群及び第 IV 群ではこれらと異なり4日目より消炎傾向を示し、特に5日間投与群では第 III、第 IV 群とも7日目には消炎率 62% となり、3日間投与群をはるかに上まわる消炎率を示していることは、PC 投与が短期間の3日間では炎症の発生防止に不充分であるということを示し注目に値する。然しこれらの成績は富<sup>4)</sup>の皮膚切開創についての成績に比していずれも極めて悪い。

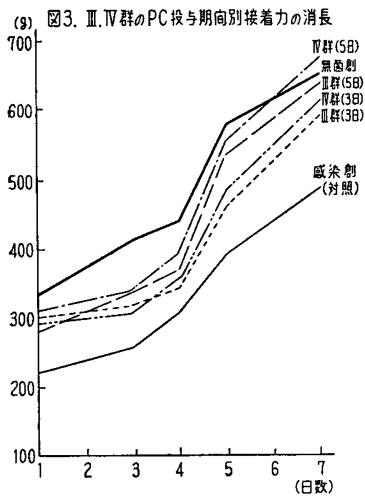
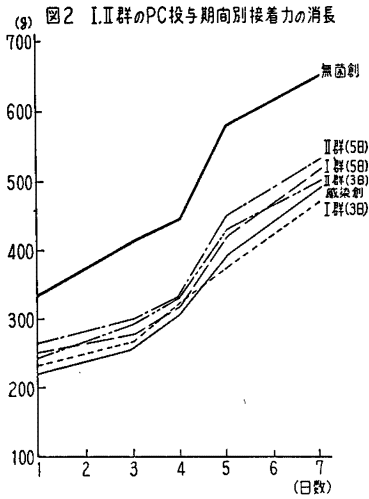
#### 2. 創の接着力の消長 (図 2, 3)

I 群では PC 3日間投与群と5日間投与群との接着力の相違は術後5日及び7日目に多少認められるが、両者とも対照感染創と余り差異がない。無菌創では術後4日目より接着力は急上昇で強くなつている。II 群では対照感染創より多少強くなつているが I 群と同様な傾向である。

III 群及び IV 群では術後1日目より対照にくらべて接着力は明らかに強く、4日以後急激に強くなり、特に PC

表 2 手術創の肉眼的消炎率(%)

群別 PC 投与 日数	I		II		III		IV		対照
	3日	5日	3日	5日	3日	5日	3日	5日	
2日目	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3日目	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4日目	0	0	0	0	8	10	10	8	0
5日目	0	0	8	17	17	21	17	28	0
6日目	0	10	17	17	25	35	28	35	0
7日目	13	23	23	50	33	62	35	62	13



5日間投与群ではPC 3日間投与群にくらべて4日目より明瞭な差を示し、7日目には無菌創の接着力に近くなっている。

以上の如く接着力でも肉眼的所見と同じく、I、II群の低単位投与群でもIII、IV群の高単位投与群でもPC 3日間投与群では5日間投与群にくらべて尚不十分な所見を示している。又低単位投与群の接着力が高単位投与群に及ばないが、その差異はPC 5日間投与群がより明瞭である。

3. 病理組織学的所見

術後1日目及び3日目の組織学的所見に於ては各群とも明確な差異は認められず、いずれも細胞浸潤著しく、且つそれが筋層に及び蜂窩織炎様で膿瘍形成の傾向の強いものもあり、浮腫も認められ、一部には筋の萎縮・変性を示す例もあつたが、5日目頃より肉眼的所見と同様に消炎傾向を示し、特に第III群、第IV群のPC 5日間投与群に於ては炎症の限局化は著明で、細胞浸潤も少く、浮腫も殆んど見られず、線維芽細胞多数の出現と共に線維化も行なわれている。

術後7日目(表3)になると各群の差異は一層明らかとなる。

対照の感染創では細胞浸潤は未だ相当残つて筋層内に及び、膿瘍、筋の萎縮・変性が強く認められる例が多い。

第I群及び第II群のPC 3日間投与群では対照例と殆んど差異がなく、線維化傾向もそれ程強くない。創縁の壊死及び筋層内の膿瘍を認めるものもあり、その周囲に広く細胞浸潤が見られる。筋の萎縮・変性の残っている例もあり、特に第I群では白血球の浸潤のかなり強いもの、第II群では浮腫の残っている例が見られた。第I群、第II群のPC 5日間投与群では3日間投与群にくらべて創縁の壊死及び白血球浸潤も少く、線維化傾向も強

表3 病理組織学的所見(7日目)

群別	PC投与日数	肉芽組織					壊死	膿瘍	浮腫	細胞浸潤	筋萎縮	筋変性
		白血球	血管新生	円形細胞	線維芽細胞	線維化						
I	3日	++	+	±	+	±	+	+	-	++	+	±
	5日	+	+	±	+	+	-	+	-	+	+	-
II	3日	+	+	±	+	±	+	+	+	++	+	±
	5日	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-
III	3日	+	+	±	+	+	+	+	-	+	+	-
	5日	+	+	+	+	+	-	±	-	+	+	-
IV	3日	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-
	5日	+	+	+	+	+	-	±	-	+	+	-
対照		++	+	±	+	±	-	+	+	++	++	+

く、一部に小膿瘍を形成している例もあつたが周囲の細胞浸潤は弱くなっている。

第Ⅲ群及び第Ⅳ群でも PC 3日間投与群と5日間投与群との差は明瞭で、PC 3日間投与群には線維芽細胞の出現も多く、線維化もすすんでいるが創縁に壊死が残り、深部筋層内に小膿瘍を残す例がかなりあり、筋の萎縮も残っている。然し筋の変性は認められない。PC 5日間投与群では創縁にも壊死は見られず、線維化も他の群にくらべて強く、膿瘍、細胞浸潤の見られる例も少くなっているが、一部には筋の萎縮を残す例があつた。

## II. PC と酵素剤併用群

### 1. 家兎死亡率 (表 4)

家兎に実験的汚染手術創を作成後の家兎の死亡率を調べた。死亡はいつれも炎症所見の強い術後2日より4日目の間に発生したのが大部分である。

a) 局所注入群：対照の菌液のみ注入群では20例中4例死亡し死亡率20%，Hy 単独使用群では20例中5例死亡し死亡率25%，Tr 単独使用群では20例中4例死亡し死亡率20%である。

治療群の PC 単独使用群及び PC と Hy 併用群ではそれぞれ17例中1例死亡し死亡率5.8%である。無菌手術創及び Tr 併用群には死亡例はなかつた。

b) 静注投与群：Hy 単独使用群では11例中6例死亡し死亡率54.5%，Tr 単独使用群では11例中5例死亡し死亡率45.4%ときわめて高い死亡率を示したのに反して、PC と Hy 或いは Tr 併用群には1例の死亡も認められなかつた成績は注目すべき点である。

局所注入群、静注投与群の死亡例各3例について心臓内血液を培養したが全例とも菌が陽性であつた。

### 2. 肉眼的所見 (表 4)

a) 局所注入群：術後1日目或いは2日目には例外なく手術創縁および縫合系の部分に発赤が現われ、次いで手術創の周囲に発赤腫脹を来すが、治療群では次第に

消炎傾向を示す。Hy, Tr 単独注入群では炎症症状が次第に著明となり、創縁は壊死となり、膿性分泌物の排出を見るが術後3日目或いは4日目を Peak として6日目頃より炎症症状の消褪傾向を示してくる。然し術後7日目の消炎率は Hy, Tr いずれの群も僅かに6%で対照の菌液注入群の13%より更に一層低い値である。これらの対照及び非治療群と PC 使用の治療群との間に著明な差異の見られるのは当然であるが、PC と Hy, Tr 併用群では PC 単独使用群にくらべて消炎率が非常に高く4日目を境として急速に消炎傾向を示し、PC と Tr 併用群の7日目では100%，PC と Hy 併用群は88%の消炎率を示している。

b) 静注投与群：PC と Hy 或いは Tr 併用群では術後2~3日間は手術創に発赤、腫脹等の炎症症状を認めるが非常に弱く、術後4日目より消炎傾向が現われ、術後5日目には消炎率50%以上となり、術後6日目には消炎率100%となり、PC 単独使用群よりは勿論、酵素剤局所注入群の成績よりもはるかに良好な成績を示している。これに反して PC を使用しない非治療群では局所注入群の非治療群よりも一層悪い成績であつた。

### 3. 創の接着力の消長

a) 局所注入群(図4)：PC 使用の治療群では対照の菌液注入群及び Hy, Tr 単独使用の非治療群にくらべ、接着力でも明らかな差異を認め、特に Hy 及び Tr 併用群では4日目を境として接着力は増強を示している。これは局所の肉眼的所見と一致し、術後7日目では無菌手術創に近い強さを示している。これに対し Hy, Tr 単独使用群では対照の菌液注入群と略同様で、特に Hy 単独使用群では7日目に対照よりも悪い接着力を示している。

一方この局所注入群の接着力曲線が静注群の場合ほどに治療及び非治療群間に著明な差を示さず、7日目でも一般に弱いのは手術創に挿入したチューブの影響による

表 4. 酵素剤併用各群の肉眼的消炎率及び死亡率 (%)

(局)は局所注入 (静)は静注

		菌	(局)	(局)	(静)	(静)	菌+PC	(局)	(局)	(静)	(静)
		(対照)	菌+Hy	菌+Tr	菌+Hy	菌+Tr		菌+Hy+PC	菌+Tr+PC	菌+Hy+PC	菌+Tr+PC
肉 眼 的 消 炎 率	2 日 目	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3 日 目	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4 日 目	0	0	0	0	0	0	20	25	33	33
	5 日 目	0	0	0	0	0	21	43	50	66	58
	6 日 目	0	0	0	0	0	35	57	71	100	100
	7 日 目	13	6	6	0	0	62	88	100	100	100
死 亡 率 (%)		20	25	20	54.5	45.4	5.8	5.8	0	0	0

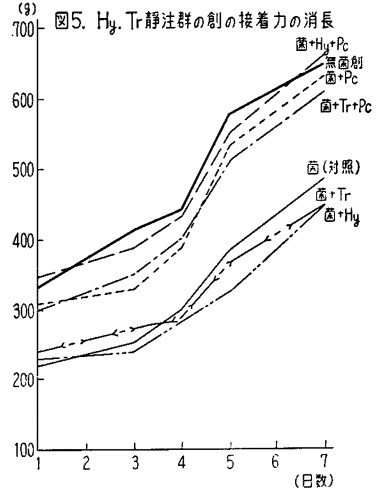
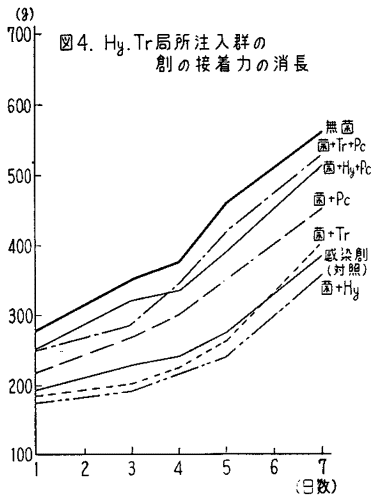


表 5. Hy, Tr 使用群の病理組織学的所見 (3日目) [(局)は局所注入 (静)は静注]

		肉芽組織				壊死	膿瘍	浮腫	細胞浸潤	筋萎縮	筋変性	出血
		白血球	血管新生	円形細胞	線維芽細胞							
非治療群	無菌 (対照)	+	++	+	++	-	-	-	-	-	-	-
	菌+Hy (局)	+	+	-	-	+	++	±	++	+	+	+
	菌+Tr (局)	++	+	-	-	++	+	±	++	++	++	+
	菌+Hy (静)	++	+	-	-	++	++	±	++	++	++	+
	菌+Tr (静)	++	+	-	-	++	++	+	++	++	++	+
治療群	菌+PC	+	+	-	+	±	+	±	++	+	+	+
	菌+Hy+PC (局)	+	+	-	±	+	+	-	+	+	+	+
	菌+Tr+PC (局)	+	+	-	±	+	+	±	+	+	±	+
	菌+Hy+PC (静)	+	+	±	±	+	±	-	+	-	-	-
	菌+Tr+PC (静)	+	+	-	±	+	±	-	+	±	-	+

表 6. Hy, Tr 使用群の病理組織学的所見 (5日目) [(局)は局所注入 (静)は静注]

		肉芽組織				壊死	膿瘍	浮腫	細胞浸潤	筋萎縮	筋変性	出血
		白血球	血管新生	円形細胞	線維芽細胞							
非治療群	無菌 (対照)	±	+	+	++	-	-	-	-	-	-	-
	菌+Hy (局)	+	+	-	-	±	+	±	++	+	+	-
	菌+Tr (局)	++	+	-	-	+	++	±	++	++	+	-
	菌+Hy (静)	++	+	-	-	++	+	±	++	++	++	±
	菌+Tr (静)	++	+	-	-	++	++	±	++	++	++	±
治療群	菌+PC	+	+	±	+	-	±	-	+	+	+	-
	菌+Hy+PC (局)	+	+	+	+	-	±	-	+	+	±	-
	菌+Tr+PC (局)	+	+	±	++	-	±	-	+	±	±	-
	菌+Hy+PC (静)	+	+	+	++	-	-	-	+	±	-	-
	菌+Tr+PC (静)	+	+	+	++	-	±	-	+	±	-	-

表 7. Hy, Tr 使用群の病理組織学的所見 (7日目) [(局)は局所注入 (静)は静注]

		肉 芽 組 織					壊 死	膿 瘍	浮 腫	細 胞 浸 潤	筋 萎 縮	筋 変 性
		白血球	血 管 新 生	円 形 細 胞	線 維 芽 細 胞	線 維 化						
非 治 療 群	無 菌	±	—	+	±	++	—	—	—	—	—	—
	菌 (対照)	++	+	±	+	±	—	+	—	++	+	+
	菌+Hy (局)	++	+	±	+	±	+	+	—	++	+	+
	菌+Tr (局)	+	+	±	+	±	+	+	—	++	+	+
	菌+Hy (静)	++	++	+	±	±	+	++	—	++	++	+
菌+Tr (静)	++	++	±	+	±	++	++	±	++	++	++	
治 療 群	菌+PC	+	+	+	+	+	—	±	—	+	+	—
	菌+Hy+PC (局)	+	+	+	++	++	—	±	—	+	±	±
	菌+Tr+PC (局)	+	++	+	+	++	—	—	—	+	±	±
	菌+Hy+PC (静)	+	+	+	+	++	—	—	—	±	—	—
	菌+Tr+PC (静)	+	+	++	+	++	—	—	—	±	±	—

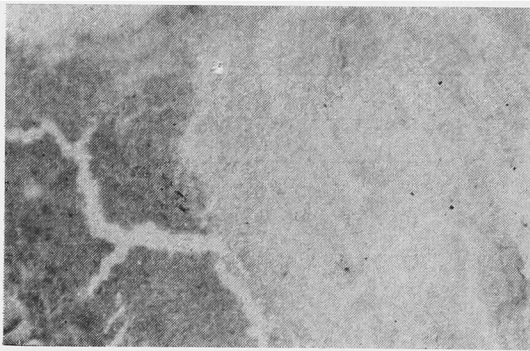


写真 1. 菌(対照7日目)大きな膿瘍を形成し、筋層内に向つて細胞浸潤が見られ、膿瘍壁の肉芽もあまり良好でない。

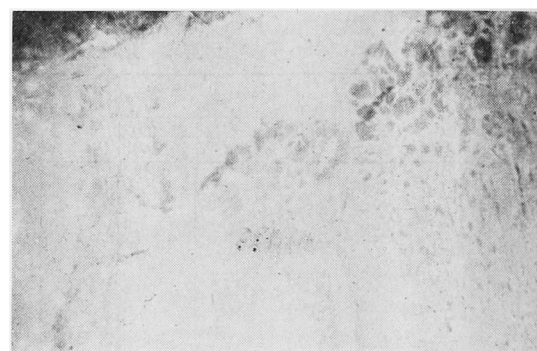


写真 3. 菌+Hy (局)+PC (7日目) 肉芽は殆んど線維化しているが、この例では筋層の萎縮・変性が見られる。

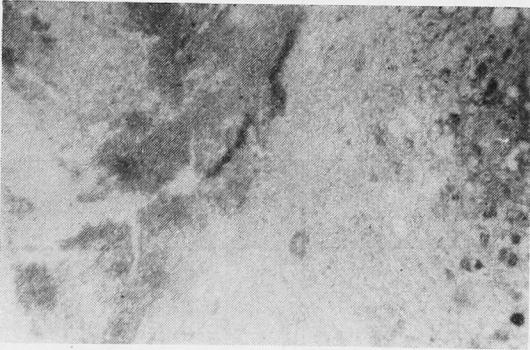


写真 2. 菌+PC (7日目) この例はなお小膿瘍を認めるが、肉芽組織は血管の新生も多く見られ、維芽細胞の増生も著明である。線

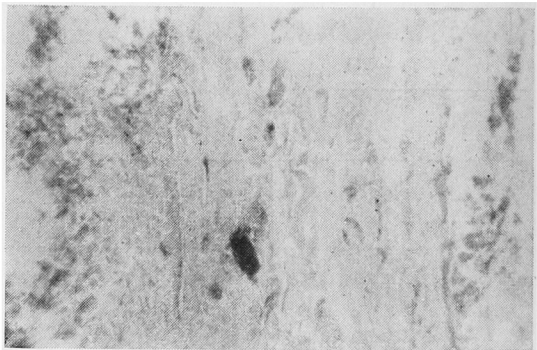


写真 4. 写真 3 と殆んど同様であるが、この例では筋層の変性が軽度である。

るのと考える。

b) 静注投与群 (図 5): 静注群では局所注入群よりも PC 使用の治療群と非治療群との差は一層明らかで、Hy 併用群の接着力は PC 単独使用群にくらべて術後 1 日目より強く、肉眼的所見が好転すると同様に 4 日目よ

り急激に増強を見せ 7 日目には無菌創と同様な接着力を示している。

Tr 併用群の接着力は PC 単独使用群にくらべてあまり差がなく 7 日目にはやや弱くなっている。一方 Hy 或いは Tr 単独使用群の接着力は非繊維芽細胞の出現等で

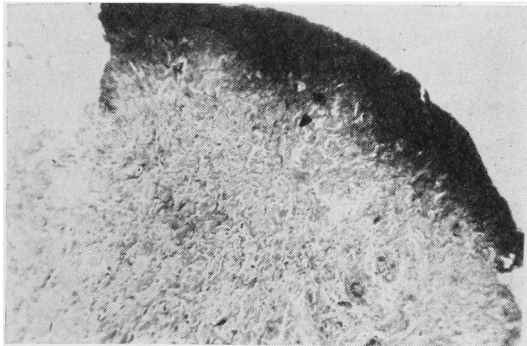


写真 5. 菌+Hy (静)+PC (3日目) 創縁は壊死におち入っているが、皮下、筋層への細胞浸潤は比較的少ない。

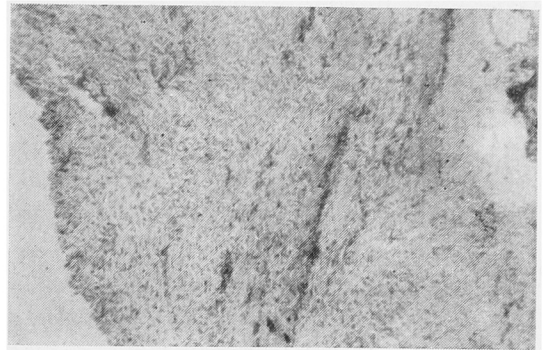


写真 8. 菌+Tr (静)+PC (7日目) 写真7にくらべると白血球の浸潤がやや目立つが、さほど差異は認められぬ。

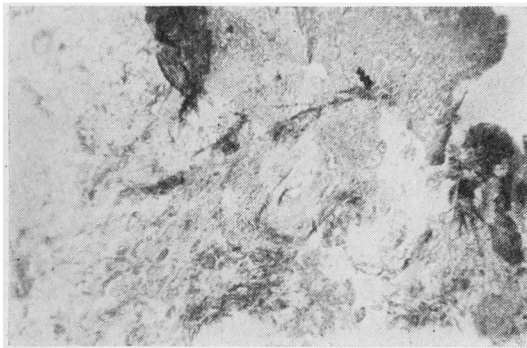


写真 6. 菌+Tr (静)+PC (3日目) 白血球の浸潤もかなりみられるが、周辺における細胞浸潤は比較的少ない。

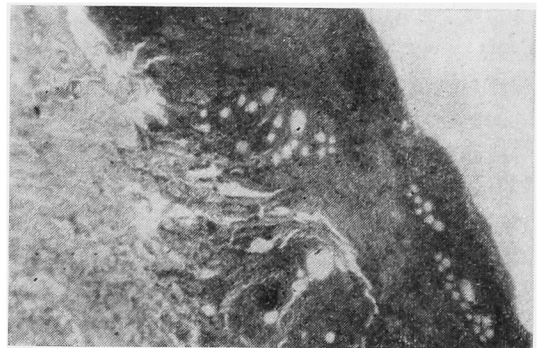


写真 9. 菌+Tr (静) (7日目) 創縁は壊死におちいり、白血球の浸潤も著明である。

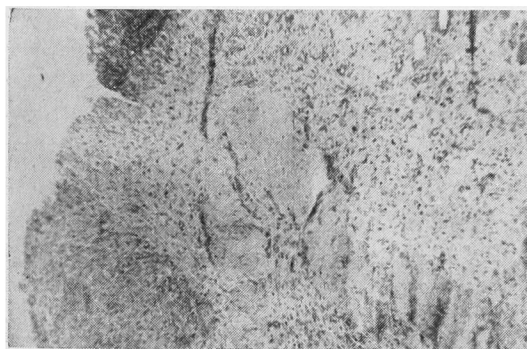


写真 7. 菌+Hy (静)+PC (7日目) 創縁は好酸球、リンパ球などが軽度浸潤せるのみで、筋層内に於ても細胞浸潤軽度。

治癒傾向を示し、中でも Tr 注入群は最も良好な所見である。

術後7日目(表7)になつても対照の菌液注入群(写真1)では未だ膿瘍形成や筋層内に高度の細胞浸潤を認めるものがあり、創縁の肉芽組織は不良で、筋の萎縮・変性を認めるものが多かつた。Hy, Tr 単独注入群では炎症所見は一層著明で筋層内に及ぶ細胞浸潤、筋の萎縮・変

性も見られ創縁及び筋層内に壊死を認める例もあつた。

治療群をみると PC 単独使用群(写真2)では肉芽組織は細胞に富み血管新生、線維化傾向も相当に見られるが、一方、一部には小膿瘍形成、細胞浸潤、筋の萎縮・変性を見る例もあつた。PC と Hy 或いは Tr 併用群(写真3, 4)では筋の萎縮・変性も軽度で限局性であり、肉芽組織は線維化傾向強く、又 Hy 併用群の少数例に筋層の一部に小膿瘍を形成しているものもあつたが周囲に著明な細胞浸潤は認められなかつた。

b) 静注投与群: 術後3日目(表5)に於ては、無菌創では創縁は正常で軽度の細胞浸潤が見られる程度である。PC と Hy 併用群(写真5)では、創縁表面壊死性で好中球の浸潤を認めるが、皮下、筋層への細胞浸潤は死んど見られず、筋の萎縮・変性等の強度の炎症像は殆んど認められない。PC と Tr 併用群(写真6)でもやはり創縁は表面壊死性で白血球の浸潤もかなり認められるが周辺における細胞浸潤は軽度であつた。しかし筋層内細胞浸潤は前者にくらべて強かつた。PC 単独使用群の場合は一般に細胞浸潤が両群より一層強く、他の炎症像も強いことは局所注入群の場合と同様である。対照の菌液注入群は局所注入群の項で記述した如く、治療群にく

らべて強度の炎症所見を示すが、Hy, Tr 単独静注群では3日目では対照群より更に強い炎症像を示すのみならず、前項の Hy, Tr<sub>2</sub> 単独局所注入群よりも一層強い炎症所見を示している。

術後5日目(表6)でも非治療群に於ては局所注入群より以上に未だ強い炎症所見を示しているが、治療群では術後3日目の所見に比べ消炎傾向著しく、特に Hy, Tr 併用群の組織像では創縁及び筋層内に未だ好中球, 好酸球, リンパ球等の浸潤が見られ、筋の萎縮の残っている例もあるが、膿瘍は殆んど見られず、筋の変性も見られない。一方肉芽組織の血管新生, 線維芽細胞の増生が強く見られ、治癒傾向を示している。

術後7日目(表7)になると治療群では治癒傾向顕著となり、PC と Hy 併用群(写真7)では創縁に軽度の好酸球, リンパ球などの浸潤があるが、筋層内への細胞浸潤はほとんど見られず、膿瘍, 筋の萎縮・変性等は見られなかつた。PC と Tr 併用群(写真8)では前者とほぼ同様の所見であるが、前者にくらべて白血球の浸潤がやや目立ち、筋層内への好中球の浸潤が見られ、一部に筋線維の萎縮の見られる例もあつた。PC 単独使用群(写真2)では肉芽組織の血管新生は多く見られ、線維芽細胞の増生も著明で線維化傾向も見られるが、一方細胞浸潤も相当残っており、小膿瘍を認めた例もあつた。

PC を投与せず Hy 或いは Tr のみの単独使用群(写真9)では、両者とも創縁は表面が壊死となり、周囲にはかなり著明な白血球の浸潤が認められ、創縁に接する筋層内には多核白血球の浸潤著明で、所々に小膿瘍の形成の見られるものが多く、筋の萎縮・変性も見られ、中には筋層間に大きな膿瘍を形成している例もあつた。対照の菌液注入群でも膿瘍形成, 筋層内への細胞浸潤, 筋の萎縮等の炎症像が見られたが前者にくらべて炎症所見

は軽度であつた。

### III. PC の血中及び病巣内移行濃度

#### 1. 血中濃度 (図6)

血中濃度曲線は各例とも30分値に於て Peak を示し、Hy 静注併用例が 3.6 u/cc と最高値を示しているが、PC 単独使用例と Tr 静注併用例との間には明らかな差異は認められず、それぞれ 2.8 u/cc, 2.6 u/cc の値を示し、以後各例とも血中濃度は急激に下降し、1時間値では PC 単独使用群が最も低い値となり、4時間目には各例とも PC を証明されない。

#### 2. 実験的無菌的皮下膿瘍への PC 移行濃度 (図7)

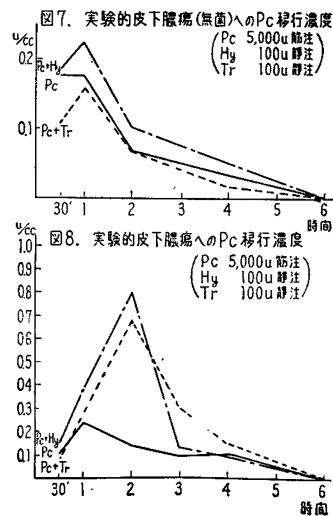
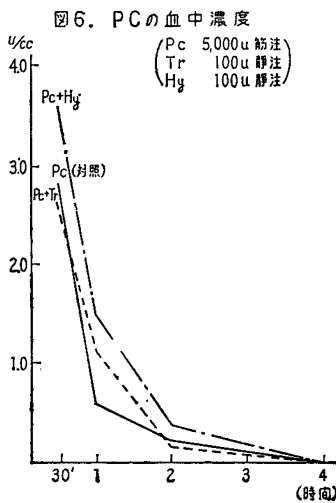
家兎背部皮下に合成樹脂球のみを挿入し、菌液を注入しない群を対照としたが、その穿刺液中の PC 濃度は各例とも60分値に於て Peak を示すが穿刺液中濃度は大差がなく 0.1~0.22 u/cc の低濃度を示し、酵素剤併用群に特別の移行濃度の亢進は見られなかつた。各例とも6時間で PC が証明されなくなっており、血中濃度にくらべ PC の消失される時間が幾らか延長されている。

#### 3. 実験的皮下膿瘍への PC 移行度 (図8)

PC 単独使用群の Peak は PC 筋注1時間後に出現するのに対し、Tr 或いは Hy 併用群のそれは2時間後に出現し、且つ著しく高く、PC 単独使用例の Peak 0.22 u/cc にくらべ酵素剤併用例では 0.7~0.8 u/cc の高濃度である。しかしその後は下降も急激であるが、消失までの時間は血中濃度にくらべて長い。

#### 総括並びに考按

手術後感染性合併症は化学療法の発達によつて一般に著明に改善され殆んど認められなくなつたが、手術創の化膿性に無菌手術の術創化膿率は 2~5% で化学療法の行なわれなかつた時代にくらべて必ずしも低下していない。手術創の化膿には手術法や宿主或いは細菌に関す





る種々な因子が介在し、非常に複雑であり、これらの原因を端的につぎとめることは困難であるが、術後化膿創内に各種抗生剤耐性菌が増加している事実をみれば、手術に關与する消毒を完全に行ない、あらゆる化膿の原因を排除すると共に化膿防止の化学療法を行なう際には、病巣内に充分な薬剂量が移行する投与方法が行なわれなければならない。又手術後感染防止の化学療法は少くとも現在は感染症状の発生のない個体に予測的に行なわれるので、病原菌の種類や性状、疾患の状態や症状の判明している感染症の治療と異なつて、その効果の判定にも困難な点が多い。

そこで私は動物実験に於て起炎菌の病原性や薬剤に対する感受性を一定にして種々の PC 投与方法を行なうと共に、手術創組織の浮腫を減弱せしめ、投与薬剤の病巣内移行濃度を増加させ予防効果を確実にする目的で、Hy 或は Tr 等の酵素剤と PC の併用実験を行なつた。

### I. PC 各種投与方法と感染創治癒との関係

実験的開腹手術創の炎症状態を肉眼的に観察すると、PC 投与量の少い I 群、II 群で、しかも投与日数の短い 3 日間投与群では術後 7 日目でも 13%、23% と消炎率 (表 2) も極めて悪く、III、IV 群の投与量の多いものでも、3 日間投与群では 4 日目より消炎傾向を示してはいるが 7 日目に 33%、35% の消炎率で、かえつて II 群 5 日間投与群の 7 日目の消炎率 50% に劣っている。即ち高単位の投与でも術後 3 日間の投与では侵入した細菌の増殖を完全に防止するにはなお不十分であり、炎症再燃の所見が現われ遷延性化膿の 1 因となるものと思われる。

III、IV 群の高単位投与で PC 5 日間投与群では消炎率も他より良好な結果を示し、富<sup>4)</sup>の皮膚手術創の実験と同様な傾向であるが、それにくらべて消炎率はるかに低いことは、開腹創がより複雑で有効 PC 量の移行を阻害する因子の多いためと考えられる。羽鳥<sup>7)</sup>、黄<sup>9)</sup>の測定した実験的皮下及び腹腔内膿瘍への PC 移行量をみても、腹壁に接した腹腔内膿瘍への移行量は皮下のその約 1/10 と極めて少量である。従つて化学療法の完全な効果を期待するには更に投与方法の工夫が必要である。

従来創傷治癒に関しては非常に多くの研究が行なわれて来たが、これを創の接着力等の生物力学的見地よりみた研究としては HOWER<sup>9)</sup>、KOBAK<sup>10)11)</sup>、SALVLO<sup>12)</sup>、BOSTFORD<sup>13)</sup>、高山<sup>14)</sup>、榎本<sup>15)</sup>等の研究があるが、これらは何れも創傷治癒と蛋白代謝、貧血、Collagen、電解質、Vitamin 等との関係を観察したもので、術後感染創の治癒過程を接着力の面から観察した報告は見られない。接着力の測定法も FINDLAY<sup>16)</sup>、ROYSTER<sup>17)</sup>等の Tensiometer によるもの、KOBAK<sup>10)</sup>等の Condom に空気を送りその膨脹により白鼠の腹壁手術創を咄開させ

る法、榎本<sup>15)</sup>等の柳式測定器を使用したものといろいろあるが、私の SALVLO<sup>12)</sup>、BOSTFORD<sup>13)</sup>等の方法を参考にし、いくらかこれを改良した方法は懸引用ワイヤーの実験動物に及ぼす影響も少く、水銀滴下による懸引重量の測定も正確容易に行なわれる。

創の接着力の消長 (図 2, 3) を見るに、術後 4 日目迄は殆んど相違がなく、4 日目では最も良好な成績を示した III、IV 群の 5 日間投与例に於ても、I、II 群よりも約 70 g の増加を示しているに過ぎず、I、II 群では PC 3 日間投与例でも 5 日間投与例でも対照の感染創と略同様の接着力の強さである。然し各群とも 4 日目を境として、接着力の急激な増加を示し、特に III、IV 群の PC 5 日間投与例ではそれが特に顕著であり、術後 7 日目では無菌創と略々同様の接着力を示す。これに対照感染創及び I、II 群では、4 日以後でも無菌創及び III、IV 群にくらべてはるかに弱く、7 日目では 450 g 前後で III、IV 群の術後 5 日目の所見と同様である。HARVEY<sup>18)19)</sup>、高藤<sup>20)</sup>等も創の接着力の測定を行ない、創縫合後 3~4 日間は接着力が一定せず、恰も動揺期 (線維素性癒合期) に相当するが、4 日以後よりは加速度的に接着力が強くなり、結合織性癒合期に入り 7~8 日目に癒合が完成し、以後痕痕収縮期に入ると述べている。私の実験でも高単位 PC の充分な投与を受け、遷延性化膿の傾向もない感染創の治癒過程は無菌の手術創の接着力曲線と略々同様である。しかし対照感染創或いは I、II 群の PC 低単位使用群又 III、IV 群でも PC 3 日間投与群では接着力曲線の形は変動しないが、線維化の速度を遅延せしめるため、動揺期が延長し、結局最終的に創傷治癒の遅延を来している。これは HOWER<sup>9)</sup>、HARVEY<sup>18)19)</sup>、BOSTFORD<sup>13)</sup>、HARTZELL<sup>21)</sup>等の報告による飢餓或いは低蛋白動物の創の接着力と同様の成績である。もつとも化学療法が無効で膿瘍を形成した創の接着力は榎本<sup>15)</sup>も述べている如く極めて悪い値を示し、7 日目にも接着力の増加を来さない。

病理組織学的所見 (表 3) を見ると、術後 3 日目頃迄のいわゆる動揺期に於ては、各群とも未だ大なり小なり炎症像が残つて、著明な差は認められないが、術後 5 日目になると各群の差がかなり明らかとなり、特に 7 日目では高単位 PC を投与した III、IV 群の 3 日間投与例では軽度の壊死、膿瘍を残す例もあるが、結合織性癒合期の所見を示し、線維化も強く見られる。III、IV 群の PC 5 日間投与例では炎症所見も殆んど治り、壊死はなく、一部に小膿瘍を見る例もあるが、他の群にくらべて良好な成績で、肉眼的所見、接着力曲線の成績を良く理解出来る。この実験に於ける創傷治癒経過は、損傷部に細菌感染があるため、無菌の手術創にくらべ創面の組織反応が

強く、更に感染予防のための PC 投与が加わるので定型的な創傷の第 1 期癒合の過程をとらないが、富<sup>4)</sup>も述べる様に創が感染しても細菌の増殖が PC によつて阻止されるならば、遂に菌の発育の困難な状態となり治癒機転をとるか、深部に小膿瘍を形成しても吸収線維化されると考えられる。

以上の肉眼的所見、接着力の消長、創の病理組織学的所見の面より見て、手術創に侵入した細菌の増殖は創傷治癒経過の動揺期から結合組織癒合期まで、即ち白血球、円形細胞の浸潤、毛細血管の新生、線維芽細胞の増生する時期まで完全に阻止する必要がある。即ち術後 5 日間は私の実験に於ても肉眼的所見では消炎傾向の現れる時期であり、創の接着力では動揺期をすぎ、接着力の急激に上昇する時期にあたり、組織学的にも線維化の現れる時期に一致する。従つて術後感染防止には高単位 PC 5 日間投与が必要であり、PC の位単位投与或いは不十分な短時間投与は徒らに遷延性化膿を増加させる恐がある。又手術部位による予防効果の相違は注目すべき所見である。

## II. 酵素剤併用と感染創治癒との関係

PC と酵素剤の併用に関しては種々の報告があるが、此等を術後感染防止に使用した報告は見られない。化学療法の効果을期待するための基本的要素である薬剤の病巣移行については多くの報告がみられ、殊に PC に関しては羽鳥<sup>7)</sup>は実験的家兔皮下膿瘍について病原性の強い菌により惹起された膿瘍中心部への PC 移行度は、病原性の弱い菌の場合より低く、膿瘍への移行は逐日的に変動し、血中濃度にくらべ病巣内濃度は低く持続的に維持されると述べており、黄<sup>9)</sup>は炎症の部位、炎症の経過、強弱によつて PC の病巣内移行に難易があり、それは炎症巣局所の血行障害、変性組織の多少、血管新生度、線維化の程度等の組織学的因子の組合せによつて支配されることを証明し、大谷<sup>22)</sup>は家兔急性炎症巣では周辺部では PC 移行良好であるが、組織変性を呈する中心部では PC 移行不良であり、病巣には血中より長く PC が残留し、殊に中心部に於てはこの傾向著しく、毛細血管透過性の増加は PC 移行を促進することを認め、高橋<sup>23)</sup>は臨床的に病巣移行が急性炎症では良く、陳旧性では悪く、且つ血中濃度と病巣濃度が一致しないことを強調しており、私の実験に於ても同様の成績で、PC の病巣内移行濃度が血中濃度より低いことは諸家の報告の一致するところである。一方抗生物質と酵素剤の併用により病巣内濃度が上昇することが認められている。即ち榊原<sup>24)</sup>は PC と Hy を混合動注した例は、Hy を用いぬ例にくらべ、炎症組織内に於ける PC 濃度が高く、且つ長時間証明し得たと述べ、柴田<sup>25)</sup>も Hy により PC 或いは Strepto-

mycin (SM) の病巣内移行の亢進することを報告し、Hy は同時併用より PC 注射の一定時間前に使用した方が移行度が大であると述べている。又 PC と Tr の併用に関しても平山<sup>26)27)</sup>は Tr と PC 或いは SM を膿瘍腔内注入時の血中移行量及び PC, SM を全身投与し、Tr を膿瘍腔内注入時の膿中移行量を測定し、著しい亢進を動物実験的及び臨床的に証明し、更に Erythromycin, Chloramphenicol, Chlorotetracycline, Oxytetracycline 等と Tr の併用実験を行ない、共に病巣内移行濃度の上昇を認めている。江本<sup>28)</sup>も肺化膿症に Varidase と PC を空洞内に注入することにより、病巣より血中への PC 移行の増加を認め、柴田<sup>29)</sup>は Tr を全身的或いは局所に投与し、実験的膿瘍腔内に PC を注入し、その血中移行濃度と PC の筋注を行なつた際の膿中移行濃度を測定し、血中及び膿中移行の亢進と持続時間の延長を認めた。私の実験に於ても PC の筋注と同時に Hy 又は Tr 静注を行ない、PC の単独使用にくらべ酵素剤併用群に於て極めて高い膿中移行濃度 (図 7, 8) を示した。

そこで同様な PC と酵素剤の併用法による術創感染防止の成績をみると、局所注入群に於ても PC 単独使用の 7 日目の消炎率 66% にくらべて Hy 併用群 88%, Tr 併用群 100% と遙かに良い成績を示し、静注群に於ては術後 6 日目に Hy, Tr 併用例とも 100% の高い消炎率を示している。これに反し PC を使用しない非治療群では菌液のみ注入した例よりも炎症がはるかに強く、死亡率も高くなつてい。特に静注投与群の死亡率は Hy 単独使用群の 54.5%, Tr 単独使用群の 45.4% と極めて高い。これは DURAN-REYNALS<sup>30)31)</sup>が炎症の中心に Hy を加えた場合、菌量が多ければ炎症は促進するが、菌量が少いと殆んど影響を与えないと述べている如く、投与する化学療法剤が完全に菌の発育を阻止し得るものでない場合には、相当危険であると思われる。

創の接着力についても肉眼的所見と同様に PC と酵素剤併用群に於ては局所注入、静注投与群とも 4 日目を境として接着力の増強を示す曲線を描いており、PC 単独使用群よりも良好な成績を示し、局所注入群では PC と Tr 併用群が、静注投与群では PC と Hy 併用がそれぞれ 7 日目に無菌創をしのぐ最高の値を示している。非治療群の酵素剤単独使用群が極めて悪い成績を示しているのは肉眼的所見と一致している。浮腫と創傷治癒経過について、KOHAK<sup>10)11)</sup>は創の接着力は動揺期のすぎた術後 10 日頃より急激に強くなるが、浮腫の高度に存在する場合には、創の接着力の増加は 2 日間遅れ、これは線維母細胞の出現が少ないので肉芽形成が遅れ、線維化が障害される為であると述べている。又 FINDLAY<sup>10)</sup>は

実験的に浮腫を起させた創の治癒経過を接着力について観察し、浮腫の強い創は治癒が遅れると述べている。

手術の侵襲、縫合等によつて局所の組織障害や循環障害があれば、仮えそれが軽度であつても、創の周辺に浮腫の生ずるのは当然であり、それに加えて細菌の浸入等で炎症がある際には浮腫は増加して、術後創傷治癒過程に重大な影響を与えると思われるが、本実験の PC と酵素剤併用群は一般に他群に比し、組織学的に浮腫の消失が早く軽度であつた。しかし組織学的に浮腫の程度を詳細に術後経過を追つて観察するのは困難なことが多い。各群組織学的所見をみると、術後3日目で PC と酵素剤併用群には殆んど浮腫が見られず、PC 単独使用群に於て軽度に残っている例が見られるが、術後5日目になると PC 使用の治療群には浮腫はなく、これに反し非治療群に於ては未だ浮腫が残っている。その地の所見でも術後7日目に菌液注入群では、創縁に膿瘍及び筋層内に細胞浸潤等を認め未だ炎症症状がとれず、PC 単独使用群では線維化傾向を示し治癒過程を示しているが、一方一部には小膿瘍、筋の萎縮・変性があり、炎症症状が残っている。酵素剤併用群は細胞浸潤も弱く組織学的にも消炎像を示している。特に静注投与群では局所注入群よりも一層良好な所見である。

炎症局所病変の浮腫の原因の1つとして血管透過性の亢進が挙げられるが、MENKIN<sup>32)</sup>は外力により受傷破壊された細胞から1種の組織刺激物質が出され、これを Leucotoxin と命名し、これは毛細血管の透過性を増加して白血球の遊走を促進し、血漿の組織内滲出を助けると言う。榊原<sup>33)</sup>は MENKIN のいう Leucotoxin と Hy とは耐熱性の点などから、全く別なものであると述べている。ZWEIFACH<sup>34)</sup>は Hy を静注しても、毛細血管の透過性は亢進しないが、局所に注射した時には透過性の亢進があると述べている。ELSTER<sup>35)</sup>は Hy を多量に静注すれば毛細血管の透過性を高めるが少量では高めないと述べ、FRIEDMANN<sup>36)</sup>は Hy と血管透過性を亢進する因子とは別のものであると報告している。榊原<sup>33)</sup>は Hy は或量に達すれば静注しても、動注しても或いは組織内に注射しても血管の透過性を亢進し、炎症の進展途上 Hy の存在が炎症を修飾する1つの重要な因子であることは明らかであるが、これがどの程度に炎症に参加するかという事が明らかでないと言えたと述べている。Hy と血管の透過性との問題は Hy 抑制物質との関係もあり甚だ複雑であり、この際問題になるのは毛細管壁の透過性が Hy によつて如何に変るかという点である。確かに私の実験に於ては Hy の静注或いは局所注入により、組織学的に浮腫の消失が早く、PC 移行も良好となり創傷治癒経過に好結果を認めたが、これが Hy 自身の影響

によるものばかりでなく、PC と Hy の併用による PC の病巣内濃度上昇による消炎効果の結果であると思われる。

Tr は最初は蛋白分解酵素として壊死組織及び滲出物に対し、局所的蛋白分解作用の為に使用されて来た。PC と Tr の併用時の病巣内濃度の上昇も、PC の病巣内への浸出を阻害する壊死組織等を溶解する為であるが、Tr はこれら蛋白分解作用に用いられる他、最近 LICHTMAN<sup>37)</sup>、INNERFIELD<sup>38)</sup>、FULLGRABE<sup>39)</sup>等は種種な病状に対し治療の要因になると唱導し、種々の外科的疾患例えば打撲、骨折等の皮下血腫或いは浮腫、又血栓性静脈炎の治療に応用し良好な結果を報告している。Tr は従来の蛋白分解作用の他に MARTIN<sup>40)</sup>、ADAM-KIEWIG<sup>41)</sup>等の述べる抗浮腫、抗炎症作用の為に応用される様になった。即ち細菌或いは化学作用による炎症、外傷等の際の滲出物、即ち血管から溢出した成分を血管及び淋巴管組織中に再吸収することを早め、過度の浮腫を減退せしめるが、Tr の注射によりこのような作用を行なう機転については未だ議論の題目となつていと述べている。私の実験に於て PC と Tr の併用によつて、感染創の消炎傾向も早く、組織学的にも浮腫が少く、創傷治癒経過を早めることが出来たのは、併用による病巣内 PC 濃度の上昇のみでなく、Tr 自体の抗炎症、抗浮腫作用によるものも大であつたと思われる。然し起炎菌を抑制せず、Hy 或いは Tr を投与した群の炎症症状がはげしく、死亡率が極めて高く、且つ死亡例に菌血症を認めた事はいづれの場合も血管の透過、吸収共に影響を受け、細菌の組織或いは血管内移行も容易ならしめたものと考えられる。

術後感染防止について共同研究者 石井<sup>1)2)3)</sup>は 1950 年より 58 年迄の術創化膿の膿汁より得たブ菌の PC 耐性は 70% 前後で、これが化膿率の低下しない1因とも考えられるが、一方 PC 感受性株によつて起つた化膿の中には、PC 投与方法が不適当であり耐性菌の増加を来す結果ともなるものと、種々な化膿の条件のために化学療法のみでは化膿の防止し得ないものとの2つがあり、臨床例を検討の後、術後7日目以後に起る遷延性化膿の増加が目立ち、これは化学療法剤の投与不足による起炎菌抑制効果の低いためか、或は適正な化学療法を行なつても病巣に薬剤が有効濃度で移行し難いために起炎菌の抑制効果が不充分で化膿の発現が非常におくれる可能性があるとして述べている。榊原<sup>42)</sup>も炎症の経過中には細菌に由来する諸因子の地に被炎症組織の側に由来する種々な因子が炎症の経過に影響を与えるものであるから、化学療法の発達した今日お菌に対する攻撃のみでは解決のつき難い問題があると述べている。PC 耐性菌の増加した今

日に於ては、特に高単位の PC 投与方法も考慮され、GAR-ROD<sup>43)</sup>等は既に PC 50 万単位筋注を 12 時間毎に行なうのが合理的であると述べており、私の実験に於ても高単位 PC の 1 日投与量が同一ならば間歇投与でも、分割投与でも差がないことを認めた。然し手術創はたとえ無菌的であつても縫合等による組織の緊張や血管堵塞、浮腫、細胞浸潤等が開放性創傷や一般感染巣とは趣を異にし、更に細菌感染によつてそれが一層複雑となり、手術創面や創組織内への化学療法剤の移行が制限され、しかも水野<sup>44)</sup>の言う様に続発性炎症の経過に従つて移行濃度が変動することが多い。これらの宿主側の状態によつて現在の化学療法の限界を越えた化膿や遷延性化膿の出現する可能性も考えられる。従つて術後早期に完全に汚染菌の抑制可能な化学療法剤を術創組織に移行せしめる方法の研究は極めて意義がある。

私の行なつた酵素剤の併用は実際に感染防止に使用するには、手術創に混入する細菌の種類や感受性が不明の場合が多いので尚検討の余地が残されているが、しかし私は少数例ではあるが、手術創を縫合する直前の創面及び創面皮膚を培養して、PC 感受性ブドウ球菌を証明したものに PC と Tr の併用を行ない、手術創の化膿を見ず全例に良好な結果を得ている。

手術創感染防止については感染前の病院特に手術場の衛生管理等多くの問題があるが、術後感染防止の化学療法を行なわんとする際は投与薬剤、投与方法、投与量、投与日数に対して慎重に吟味し、適正な化学療法を慎重にやらなければならないと考える。

### 結 語

家兎に実験的感染開腹手術創を作成し、これに対して各種の PC 投与方法及び PC と Hy 或いは Tr の酵素剤を併用した際の感染創に及ぼす影響について創の肉眼的所見、接着力、病理組織学的所見、血中及び病巣内移行濃度の面より観察した。

1) PC による家兎開腹手術創の化膿防止効果は皮膚手術創にくらべて悪く、高単位 PC の 5 日間投与方法は PC による化膿防止の限界を示すものと考えられる。

2) この投与期間は、創の肉眼的所見では消炎傾向の現れる時期であり、接着力では動揺期をすぎ、接着力の急激に上昇する時期であり、組織学的にも線維化の現れる時期に一致するので、この時期まで侵入した細菌の増殖を完全に阻止する必要がある。

3) 開腹手術創も皮膚手術創と同様に、高単位 PC の 1 日投与総量が同一であれば、間欠投与も分割投与も、化膿防止効果に差異は認められなかつた。

4) PC と Hy, Tr の酵素剤併用は局所注入、静注投与とも PC 単独投与にくらべて、病巣内への PC 移行濃

度を高めた。特に静注群の実験的皮下膿瘍に於てその差異は顕著であり、血中濃度及び無菌の実験皮下膿瘍ではその差はあまり認められない。

5) 実験的感染手術創治療に対し、酵素剤併用群は、PC 単独使用群にくらべ、創の肉眼的所見、接着力、病理組織学的所見の各面に涉り勝れた結果を示し、特に静注投与群は良好な成績を示した。

6) 酵素剤併用の局所注入群では Tr 併用が Hy 併用よりも、静注投与群では Hy 併用が Tr 併用よりも僅かではあるが好結果を示した。

7) 酵素剤の併用が実験的感染創治療に対し良好な成績を示したのは、併用による PC の病巣内濃度上昇ばかりでなく、酵素剤自体の抗浮腫、抗炎症作用が関つて大であると考えられる。

8) 酵素剤単独使用群が対照の菌液注入群よりも悪い結果を示していることより、化学療法が完全に菌の発育を阻止出来ない場合は危険が予測され、実際に感染防止に使用するには、手術創に混入する細菌の種類や感受性が不明の場合が多いので尚検討の余地が残されていると考える。

稿を終るにあたり、終始御指導御鞭撻を賜つた外科教室 石井良治講師、種々御援助を頂いた外科教室 児島秀行、池田邦太郎博士、半谷真学士に深謝する。

### 文 献

- 1) 石井良治: Chemotherapy, 4: 181~187, 1956.
- 2) 石井良治: 広島医学, 11: 648~651, 1958.
- 3) 石井良治: 日医会誌, 40: 785~788, 昭 33.
- 4) 富 一郎: 医療, 11: 16~28, 1957.
- 5) 石井良治: 日新医学, 38: 254~260, 昭 26.
- 6) 石井良治: 日新医学, 38: 298~301, 昭 26.
- 7) 羽鳥俊郎: 日外会誌, 54: 1117~1122, 昭 29.
- 8) 黄 煥堂: Chemotherapy, 2: 25~31, 1954.
- 9) HOWER, E. L.: J. A. M. A., 92: 42~45, 1929.
- 10) KOHAK, M. W.: S. G. O., 85: 751~756, 1947.
- 11) KOHAK, M. W.: Am. J. of Surg., 92: 358~368, 1956.
- 12) SAVELEV, E. D.: New Eng. J. M., 250: 1062~1065, 1954.
- 13) BORTFORD, T. W.: S. G. O., 72: 690~697, 1941.
- 14) 高山坦三: 日外会誌, 52: 318~319, 昭 26.
- 15) 榎本尚美: 日外会誌, 59: 204~239, 昭 33.
- 16) FINDLAY, L. W.: S. G. O., 90: 660~671, 1950.
- 17) ROYSTER, H. P.: S. G. O., 86: 565~570, 1946.
- 18) HARVEY, S. C.: Ann. Surg., 91: 641~650, 1930.
- 19) HARVEY, S. C.: Arch. Surg., 18: 1227~1240, 1929.
- 20) 高藤歳夫: 手術, 7: 702~707, 昭 28.
- 21) HARTZELLE, J. B.: J. A. M. A., 116: 669~674, 1941.

- 22) 大谷三良 日外会誌, 54 : 684~692, 昭 28.
- 23) 高橋節太 : J. Antibiotics, 3 : 549~550, 昭 25.
- 24) 榑原 仟 : 東医新誌, 68 : 4~6, 昭 26.
- 25) 柴田清人 : J. Antibiotics, 6 : 101~102, 1953.
- 26) 平山 実 : 名市大誌, 7 : 155~165, 昭 31
- 27) 平山 実 : 名市大誌, 8 : 76~87, 昭 32.
- 28) 江本俊秀 : 日外会誌, 54 : 879~886, 昭 29.
- 29) 柴田清人 : 最新医学, 7 : 1084~1090, 1952.
- 30) DURAN-REYNALES : J. Exp. Med., 58 : 451~463, 1933.
- 31) DURAN-REYNALES : J. Exp. Med., 61 : 617~641, 1935.
- 32) MENKIN, V. : Newer Concepts of Inflammation, 1950.
- 33) 榑原 仟 : ヒアルロニダーゼの臨床, 医学書院, 1953.
- 34) ZWEIFACH, B. W. : Ann. N. Y. Acad. Sc., 52 : 1047~1051, 1950.
- 35) ELSTER, S. K. : Am. J. Physiol., 156 : 429~432, 1949.
- 36) FRIEDMANN : Ann. N. Y. Acad. Sc., 52 : 1051~1058, 1950.
- 37) LIDSTMAN, A. L. : Lancet, No. 7026 : 196~200, 1958.
- 38) INNERFIELD, I. A. : J. A. M. A., 152 : 597~605, 1953.
- 39) FULLYRABE, E. A. : Lancet, No. 7026 : 192~195, 1958.
- 40) MARTIN, G. J. : Am. J. Pharm., 127 : 125~128, 1955.
- 41) ADAMKIEWIG, V. W. : Can. J. Biochem. Physiol., 33 : 332~339, 1955.
- 42) 榑原 仟 : 綜合医学, 9 : 243~247, 昭 27.
- 43) GARROD, L. P. : Brit. M. J., 2 : 756~758, 1955.
- 44) 水野和実 : 日外会誌, 60 : 930~943, 1959.