

# Effects of Cold and Nicotine on Blood Flow in the Replanted Rabbit Ear

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/7756">http://hdl.handle.net/2297/7756</a>

## 家兎再接着耳介血流に及ぼす寒冷とニコチンの影響

金沢大学医学部整形外科学教室 (主任: 野村 進教授)

岩 井 義 信

(昭和59年11月10日受付)

再接着術を受けた切断指の血流が、寒冷暴露と喫煙により、どのような影響を受けるかを明らかにするため、実験モデルとして家兎に再接着耳介を作り、mercury strain gauge plethysmographyにより種々の条件下での血流量を測定した。室温  $20 \pm 2^\circ\text{C}$  下での耳介血流量の最大値は、健側耳介で  $194.4 \pm 22.5$  ml/min/100 ml 組織(平均値 $\pm$ SD)であり、再接着後1ヶ月目と6ヶ月目の耳介では、 $99.5 \pm 15.0$  ml/min/100 ml と  $116.9 \pm 14.0$  ml/min/100 ml であった。全身寒冷暴露 ( $7 \pm 3^\circ\text{C}$ , 60分) で耳介血流量は、健側も再接着耳介も共に著明な減少がみられた。タバコ煙によりおこる耳介の血管収縮は、再接着耳介では健側より弱かったが、ニコチン  $0.05$  mg/kg 体重の静脈内投与にて、再接着耳介では血流減少が健側より長時間続き、投与後15分での耳介血流量は、投与前の血流量の54.0%であった。以上の実験結果より、再接着指の術後において、寒冷暴露や喫煙で循環障害がおこる可能性が示唆される。

**Key words** replantation, cold, nicotine, blood flow, rabbit ear

外傷により切断された指の再接着術後2週間以上経過した症例で、寒冷暴露や喫煙を契機に、突然その指の循環障害を起こした症例があったことを先に報告した<sup>1)</sup>。再接着指において、寒冷暴露や喫煙が血流に及ぼす影響を理解しておくことは、術後管理の上で極めて重要である。正常ヒト手指については、寒冷や喫煙が皮膚血管を強く収縮させることが知られている<sup>2-4)</sup>。しかし、再接着指において、寒冷暴露や喫煙がその血流をどの程度減少させるか、また血流減少の様態が同じかどうか、いまだ明確でない。この点を明らかにする目的で、再接着指のモデルとして再接着術を行った家兎の耳介を用い、寒冷暴露とニコチン投与による当該耳介の血流動態について検討した。

### 材料および方法

成熟家兎の右側耳介を基部で完全切断した後、直ちに再接着術を行い、生着した耳介の血流測定を以下に述べる方法で行い、寒冷暴露や喫煙条件下での血流変動を観察した。

#### 1. 血流測定装置

Eagan<sup>5)</sup>, Honda ら<sup>6)</sup>により報告された方法を一部改良した mercury strain gauge plethysmography により、家兎耳介の血流測定を行った。

#### 1. Mercury strain gauge の構造と製作

内径 0.012 インチ、外径 0.025 インチ、長さ 95 mm のシリコンチューブ (Dow Corning 社製) の内腔を水銀 (99.0%) で密封した mercury strain gauge (MSG) を作成した。所定の長さのシリコンチューブの一端からツベルクリン針をつけた注射器で水銀を注入し、その先端に断端のみ絶縁のないリードワイヤー (銅線) を挿入し、注射針を抜去した後、他の一端に同じく別のリードワイヤーを挿入してシリコンチューブ内腔に水銀を密封した。リードワイヤーは、シリコンチューブの内径よりやや太いものを使用し、3 mm 挿入した先端部で水銀と銅のアマルガム形成により、リードワイヤーと水銀の接触が切断されるのを防いだ (図1)。

#### 2. Calibration 装置

顕微鏡の微動調整装置を改造し、MSG の感度校正装置を作製した (図2)。校正に際し、MSG に 5.0 g の張力をかけたまま簡単にリードワイヤーを脱着できるようにし、微動ダイヤルの1回転がMSGの0.5 mm の伸展に相当するように調整した。MSGの伸展による水銀の電気抵抗変化を、下記の4. の装置により測定した (図3)。

#### 3. Venous occlusion 装置

測定部位への流入動脈血流は阻害せずに、流出静脈

Abbreviations: MSG, mercury strain gauge.

血流のみ遮断するためのゴム製カフ（巾1.5 cm）を作製した。耳介の血流測定時、このカフを所定の圧で瞬間的に膨大させるために、図4の如く加圧タンク、水銀マンノメーター、電磁弁、スイッチなどからなる加圧装置を作製した。

#### 4. 増幅器と記録器

MSGをWheaston bridgeの一辺に入れ、その電気抵抗変化を三栄測器6M57A増幅器で測定し、Servocorder SR652で記録した（図3）。

本法は、水銀の抵抗温度係数が $8.9 \times 10^{-4} \text{ohm} \cdot \text{cm}/^{\circ}\text{C}$ と大きく、外界温度の影響を受けやすいという短所

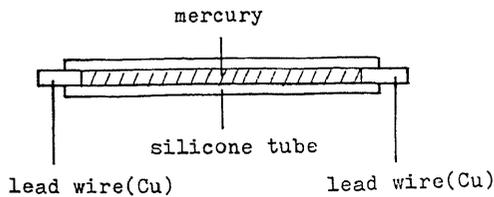


Fig. 1. Schema of mercury strain gauge. A silicone tube is filled with mercury and its terminals are fitted with lead wires.

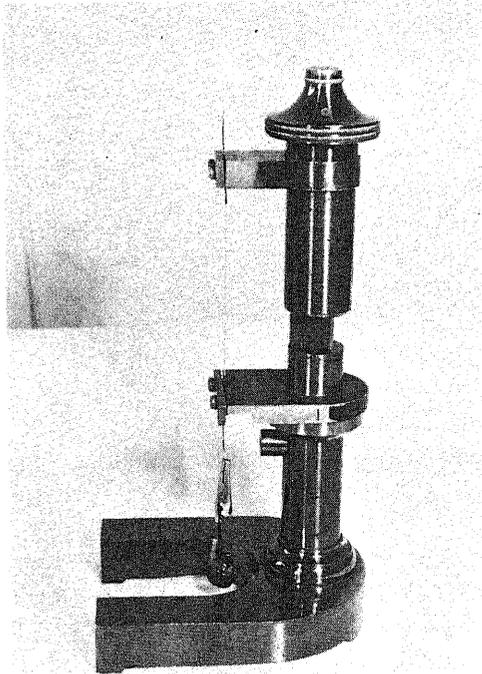


Fig. 2. Calibration device for mercury strain gauge. The device is remodelled from a fine adjustment device of a microscope.

がある<sup>2)</sup>。そのため、本実験では測定用MSGと全く同じ長さのMSGをWheaston bridgeの測定用MSGと対する一辺に入れ、それを張力は変えずに同側耳介皮膚表面に貼付することにより温度補正を行った。

## II. 実験方法

### 1. 家兎耳介再接着群の作成

成熟雄家兎(3.5~4.0 kg) 24羽を使用した。ソムノベンチル0.5~1.0 ml/kg腹腔内投与による麻酔後、右側耳介を剃毛消毒し手術台に固定した。耳介基部で皮膚および皮下組織を輪状に切開した後、耳介中心動脈および大耳介神経を分離し、耳介中心動脈を結紮切断した。大耳介神経および耳介軟骨も同部で鋭利に切断し、耳介を完全に切離した。耳介軟骨を断端部で1.0 cm短縮し、更に耳介軟骨断端を0.8 cm重ねて4-0ナイロン糸で縫合した。ついで顕微鏡下に、耳介中心動脈を10-0ナイロン糸で6~7針、耳介中心静脈を10針で吻合した。大耳介神経は4針で神経上膜縫合を

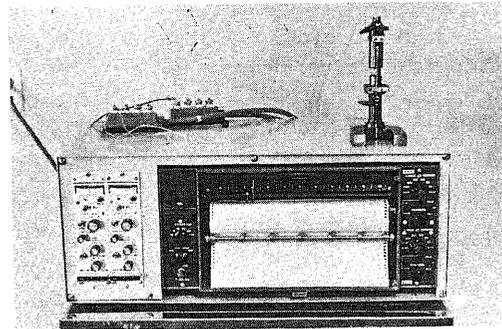


Fig. 3. Impedance matching unit (San-eisokuki 6M57A) and recorder (Servocorder SR652).

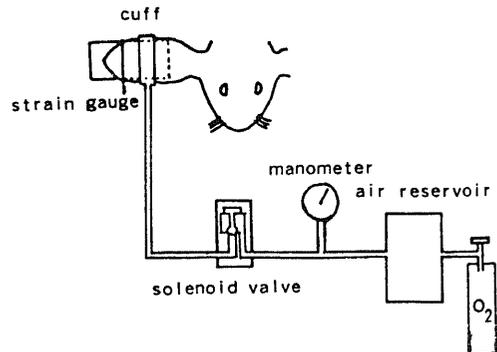


Fig. 4. Schematic drawing of the device for venous occlusion. It consists of a cuff, solenoid valve, manometer, air reservoir and oxygen cylinder.

行った。他の小血管をすべて電気凝固により止血した後皮膚縫合を行い、手術を終了した。術後は室温  $23 \pm 1^\circ\text{C}$  で飼育を続けた。術後経過良好例では、術後1日目から耳介全体に浮腫が出現し、それは術後4日目から1週間目まで著明となり、その後徐々に減少した。術後1ヶ月目では、浮腫は耳介先端部には認められなかったが、接合部近傍には軽度に認められた。生着した耳介は、術後6ヶ月経過しても萎縮はなく、耳毛の発育は良好であった(図5)。10羽の再接着耳介は術後1週間以内に循環障害をおこし壊死となった。他の2羽では創部の感染をおこし、また他の2羽では耳介の部分壊死をおこした。術後経過の良好であった10羽を実験対象として用いた。家兎を耳介の血流測定用の固定装置に慣れさせるために数日間にわたり模擬実験を行った後、実験に供した。

### 2. 耳介血流量と皮膚温の測定準備

ウレタン  $0.3 \sim 0.5 \text{ g/kg}$  の腹腔内投与により麻酔した家兎を Eagan<sup>®</sup> の報告した canvas sling による固定装置に固定した。耳介の固定には、円周  $101 \text{ mm}$  の硬質塩化ビニール製円筒を耳介内側にはめこみ、これをサージカルテープで固定した後、耳介と円筒を合わせて外側から MSG で巻くように固定した(図6)。MSG は耳介先端より  $2.0 \text{ cm}$  中枢に装着した。カフは更に  $3.0 \text{ cm}$  中枢に装着した。静脈圧迫のためのカフは  $60 \sim 70 \text{ mmHg}$  で加圧した。耳介の脈波を測定する時は、MSG を耳介中心動脈の本幹の上で、左右の耳介の対称部位に装着した。サーミスターを耳介先端より  $1.0 \text{ cm}$  中枢で耳介外側面に固定し、デジタル温度計で皮膚温を測定した。

### 3. 耳介血流量算出の実際

$60 \sim 70 \text{ mmHg}$  の圧でカフを膨らますと、動脈血はカフより末梢へ流入し続けるが、静脈環流は阻止され、カフの末梢部の容積は、初め直線的に急速に、ついで緩徐に増加し、最後に平衡に達し、カフ圧を解除するとともに戻る(図7)。容積変化の初めの立ち上がり部分の接線から、単位時間あたりの容積変化を求め、

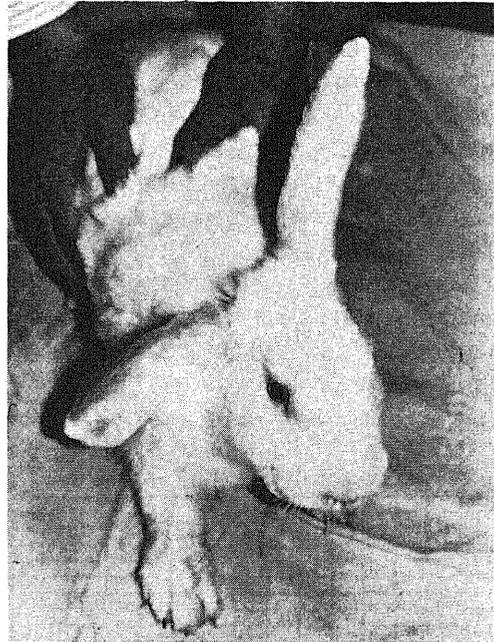


Fig. 5. The replanted right ear at 6 months after operation. The left ear was intact.

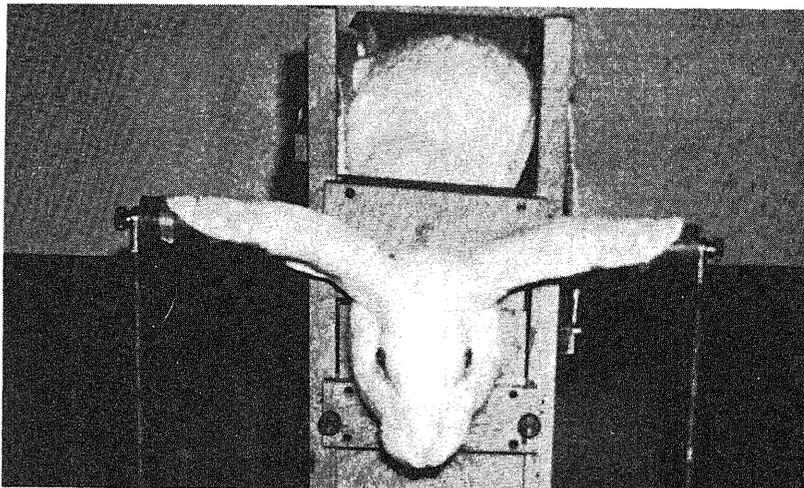


Fig. 6. Rabbit in position for ear plethysmography. The rabbit was suspended on a canvas sling.

動脈血流入量を算出した。高さが一定の弾力性のある円柱(円周,  $C$ ; 容積,  $V$ ; 断面積,  $A$ .)において, 円周の変化率( $\% \Delta C$ )と容積の変化率( $\% \Delta V$ )および断面積の変化率( $\% \Delta A$ )との間には,  $1\% \Delta C = 2\% \Delta V$ ,  $1\% \Delta C = 2\% \Delta A$ の関係があり<sup>7)</sup>, 円周の変化率がわかれば, 容積の変化率がわかる。また, 容積の変化率と断面積の変化率は同じとなる。例えば, 円筒の周径が101 mm ( $C_1$ )ならば, その断面積( $A_1$ )は $(C_1)^2/4\pi = 812.18 \text{ mm}^2$ となる。円筒上に耳介を固定した時の周径( $C_2$ )が105 mmならば, その断面積( $A_2$ )は $(C_2)^2/4\pi = 877.78 \text{ mm}^2$ となり, 耳介の断面積( $A_3$ )は $A_2 - A_1 = 65.60 \text{ mm}^2$ となる。 $1\% \Delta C_2 = 2\% \Delta A_2$ の関係から,  $1\% \Delta C_2 = 2 \times 877.78/65.60 \Delta A_3 = 26.76\% \Delta A_3$ が求められる。この実験では, MSGの1 mmの伸展により500 mmのペンのdeflectionが起こるように記録計の感度をセットしてあるので,  $C_2$ の1%の変化で525 mmのdeflectionが起こる。流入曲線の傾きが, 440 mm/minならば(図8), 1分間に $440/525 = 0.83\%$ の $C_2$ の伸展が起こったことになり, 100 ml組織中へ1分間に流入する血液量は $26.76 \times 0.83 = 22.21 \text{ ml/min}/100 \text{ ml}$ と計算され, これを耳介

血流量とした。

#### 4. 測定条件

以下に述べる4つの条件下で血流測定を行った。

- 1)  $20 \pm 2^\circ \text{C}$ の室温下での耳介血流量と耳介皮膚温の同時測定。
- 2)  $7 \pm 3^\circ \text{C}$ の寒冷に60分間, 全身暴露した時の耳介血流量と耳介皮膚温の測定。
- 3) 室温下で, ニコチン  $0.05 \text{ mg/kg}$ の静脈内投与時の耳介血流量の測定。
- 4) タバコ副流煙を5秒間, 家兎顔面に暴露した時の耳介脈波の測定。

1), 2), 4)においては, 再接着術後1ヶ月目と6ヶ月目に測定し, 3)においては, 再接着術後1~3ヶ月目のものについて測定を行い, 健常耳介を対照とした。

#### 成 績

1. 室温 ( $20 \pm 2^\circ \text{C}$ )での耳介血流量と皮膚温 canvas sling 製固定装置に2時間固定した家兎の, 健常耳介と再接着後の耳介の血流量と皮膚温を測定した。耳介固定用の円筒は, あらかじめ皮膚温に近い

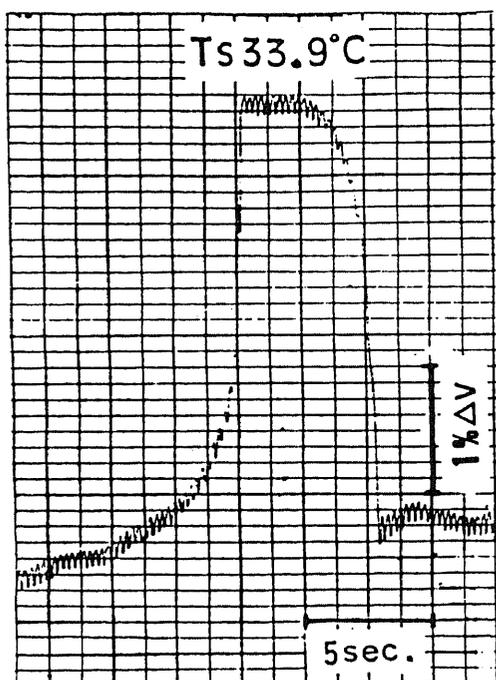


Fig. 7. Change in the ear volume by venous occlusion in a normal ear. The record is read from the right to left. Ts, ear skin temperature; abscissa, time; ordinate, percentage change in volume.

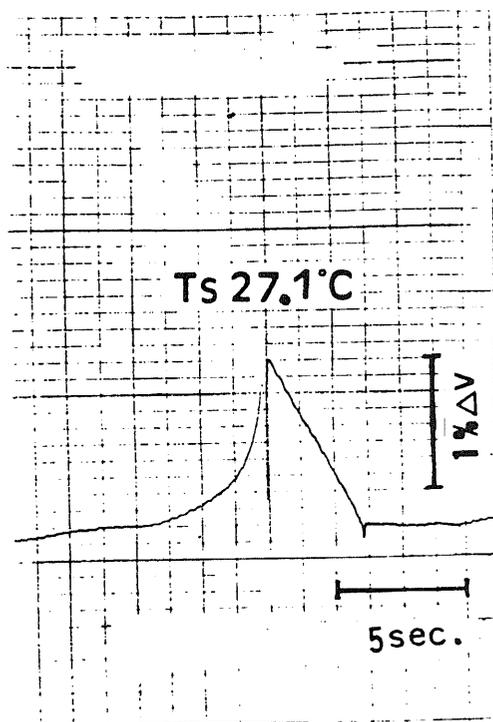


Fig. 8. Change in the ear volume by venous occlusion in a replanted ear. Conditions are the same as in Fig. 7.

35°Cに保温したものを使用し、耳介に対し寒冷刺激とならないようにした。図9に2時間固定による耳介皮膚温の変化の1例を示す。健常耳介の皮膚温は、固定装置に固定後50分間は34°C附近を維持した後著しく下降し、固定後100分で22.5°Cとなった。一方、再接着後1ヶ月目の耳介では、耳介皮膚温の変動は定性的には健常耳介のものと同様であったが、その変化は緩徐であった。耳介皮膚温の変動も小さく、固定後100分での皮膚温は27.5°Cであった。健常耳介、再接着1ヶ月目、6ヶ月目の耳介皮膚温の変動範囲を表1に示した。

耳介皮膚温の変動と比較して耳介血流量の変動範囲は大きく、健常耳介では、最大 $194.4 \pm 22.5$  ml/min/100 ml (平均値 $\pm$ SD) から最小 $2.1 \pm 1.2$  ml/min/100 mlの血流変動が認められた。再接着後の耳介では、最大値が $99.5 \pm 15.0$  ml/min/100 ml (1ヶ月目)、 $116.9 \pm 14.0$  ml/min/100 ml (6ヶ月目)と低く、最小値が $12.1 \pm 4.5$  ml/min/100 ml (1ヶ月目)、 $9.8 \pm 3.0$  ml/min/100 ml (6ヶ月目)と高く、変動範囲は小さかった(表1)。健常耳介では、その皮膚温と血流量は指数曲線式に適合した関係がみられた(図10)が、再接着耳介では、1ヶ月目のものも6ヶ月目のものも、その関係は直線式によりよく適合した(図11, 図12)。

## 2. 全身寒冷暴露の影響

家兎を室温 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ から $7 \pm 3^\circ\text{C}$ の冷蔵庫内に移すと、健常耳介では皮膚温ははじめ2~4°C急激に下降したが、2分後には上昇し10分から30分間は32°C以上を維持した後、急速に下降し、50分から60分で一定に達した(図13)。一方、再接着後1ヶ月目の耳介では、寒冷暴露開始とともに耳介の皮膚温は漸次下降し、45分で一定に達した(図14)。再接着6ヶ月目の耳介でも、再接着1ヶ月目の耳介とほぼ同様の結果であった。

全身寒冷暴露60分後の耳介皮膚温と血流量を表2に示した。健常耳介では、その皮膚温は平均 $11.5^\circ\text{C}$ まで下降し、血流量も $0.45 \pm 0.6$  ml/min/100 mlと著しく減少したが、再接着後の耳介では、皮膚温の下降と血流量の減少の程度は健常耳介のそれに比較し若干小さかった。再接着後1ヶ月目の耳介の血流量は、 $8.8 \pm 2.9$  ml/min/100 mlまで減少し、室温 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 時の血流量の最大値の8.7%に相当した。再接着後6ヶ月目の耳介の血流量は $6.9 \pm 1.5$  ml/min/100 mlで、 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ の最大血流量の5.6%に相当した(表2)。

## 3. ニコチン投与による耳介血流量の変化

ニコチン $0.05$  mg/kgを対側の耳介静脈から30秒かけて点滴投与し、その前後の耳介血流量を測定した。健常耳介では、投与後2分で血流量は最少となり、投与前の血流量の47.0%まで減少したが、10分後にはほ

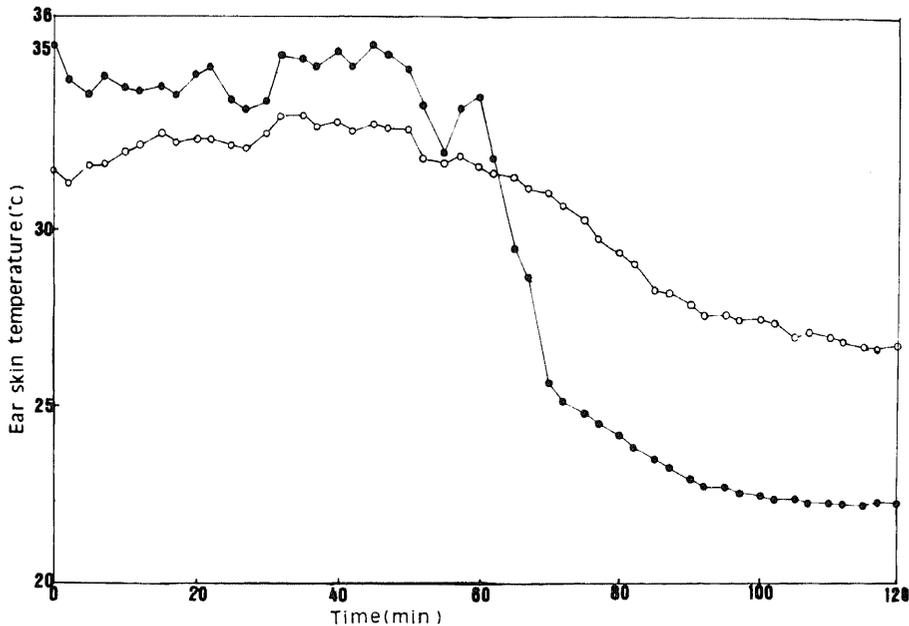


Fig. 9. Representative changes in the ear skin temperature for a 2-hr placement of a rabbit on the canvas sling at  $20 \pm 2^\circ\text{C}$ . ●, normal ear; ○, replanted ear at 1 month after operation.

は投与前の血流量まで回復した。再接着後1~3ヶ月目の耳介では、血流量は投与後3分で投与前の血流量の17.6%まで減少したが、その後の血流量の回復は緩徐で、15分経過しても投与前の血流量の54.0%までしか回復しなかった(図15)。

#### 4. タバコ副流煙の影響

浅麻酔下で家兎に体動をおこさず、長時間吸煙させることは困難で、今回の実験では、タバコ副流煙を家兎の顔面に5秒間暴露し、その時に起こる血流変化を耳介脈波測定により観察した。健常耳介では、タバコ副流煙の暴露により徐脈が起り、続いて脈波波高が減少し、plethysmogramの基線の下降が起こった。脈

Table 1. Range of changes in the ear skin temperature and blood flow to the ear for a 2-hr placement of rabbits on the canvas sling at  $20 \pm 2^\circ\text{C}$

Normal ear				
Rabbit no.	Ear skin temperature( $^\circ\text{C}$ )		Blood flow to ear (ml/min/100ml)	
	maximum	minimum	maximum	minimum
1	37.2	23.5	225.0	1.2
2	34.3	22.7	225.0	1.2
3	35.9	22.7	193.2	0.6
4	36.1	23.0	165.1	1.2
5	35.9	23.1	182.2	3.7
6	36.5	23.1	209.1	2.4
7	35.0	23.7	192.0	3.0
8	34.8	24.1	163.9	1.2
Mean $\pm$ SD	35.7 $\pm$ 0.89	23.2 $\pm$ 0.45	194.4 $\pm$ 22.47	2.1 $\pm$ 1.15
Ear at one month after replantation				
Rabbit no.	Ear skin temperature( $^\circ\text{C}$ )		Blood flow to ear (ml/min/100ml)	
	maximum	minimum	maximum	minimum
1	31.5	24.8	121.1	7.3
2	33.8	25.2	117.4	9.8
3	32.7	25.4	96.6	4.8
4	35.4	27.8	80.7	15.9
5	34.4	29.8	91.8	19.2
6	34.1	26.3	114.9	12.2
7	34.4	26.8	81.9	11.6
8	34.4	28.1	91.7	15.9
Mean $\pm$ SD	33.9 $\pm$ 1.23	26.8 $\pm$ 1.59	99.5 $\pm$ 15.06	12.1 $\pm$ 4.53
Ear at six months after replantation				
Rabbit no.	Ear skin temperature( $^\circ\text{C}$ )		Blood flow to ear (ml/min/100ml)	
	maximum	minimum	maximum	minimum
1	32.8	24.8	149.2	9.8
2	33.3	25.2	113.7	6.1
3	32.4	26.1	107.6	6.6
4	34.2	27.7	116.2	9.8
5	34.4	26.7	124.7	11.2
6	33.6	26.0	105.2	7.3
7	33.7	25.2	117.4	11.6
8	35.1	24.8	110.5	15.9
Mean $\pm$ SD	33.7 $\pm$ 0.81	25.8 $\pm$ 0.95	116.9 $\pm$ 14.03	9.8 $\pm$ 3.00

Maximum and minimum values of each case are listed up from a 2-hr measurement.

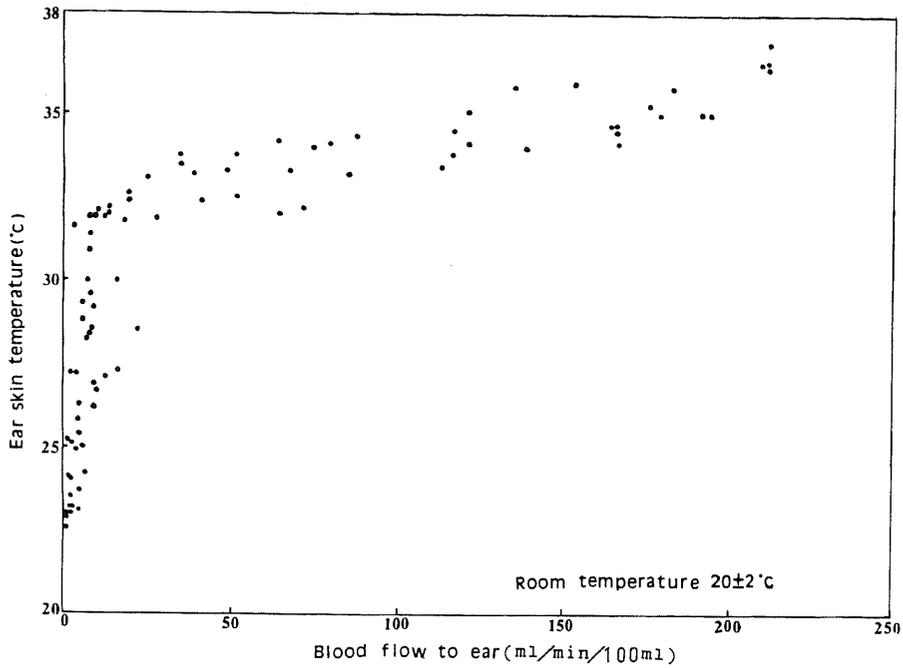


Fig. 10. Relationship between blood flow and skin temperature in normal ears at  $20\pm 2^\circ\text{C}$ . Data from 5 rabbits are plotted.

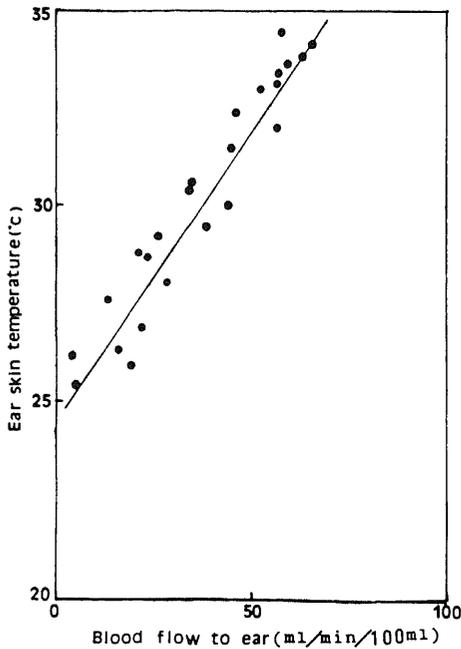


Fig. 11. Relationship between blood flow and skin temperature in a replanted ear at  $20\pm 2^\circ\text{C}$ . Data from one rabbit at 1 month after replantation. Regression line was  $y=0.14x+24.6$ . Correlation coefficient was 0.952.

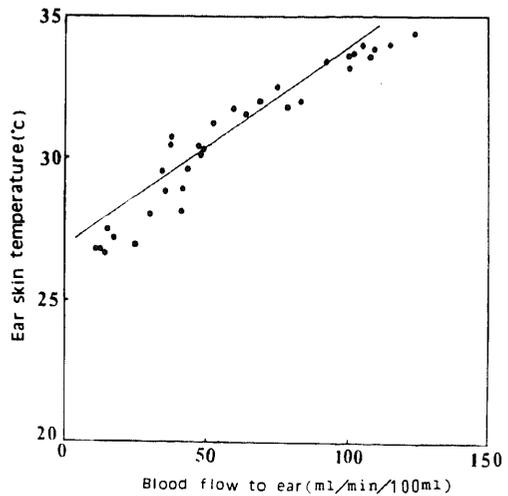


Fig. 12. Relationship between blood flow and skin temperature in a replanted ear at  $20\pm 2^\circ\text{C}$ . Data from one rabbit at 6 months after replantation. Regression line was  $y=0.069x+26.9$ . Correlation coefficient was 0.961.

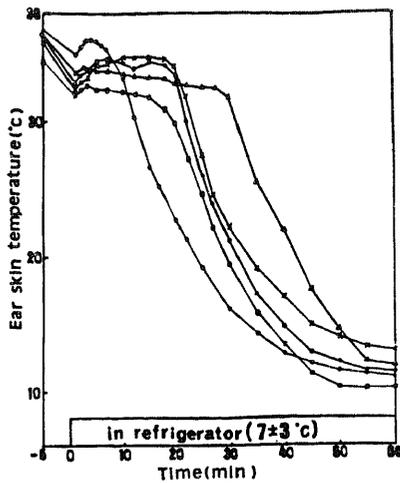


Fig. 13. Effects of cold exposure on skin temperature in the normal ears. Rabbits were placed in the refrigerator at  $7\pm 3^{\circ}\text{C}$ . Symbols of  $\circ$ ,  $\bullet$ ,  $\times$ ,  $\triangle$  and  $\square$  represent 5 individual rabbits, respectively.

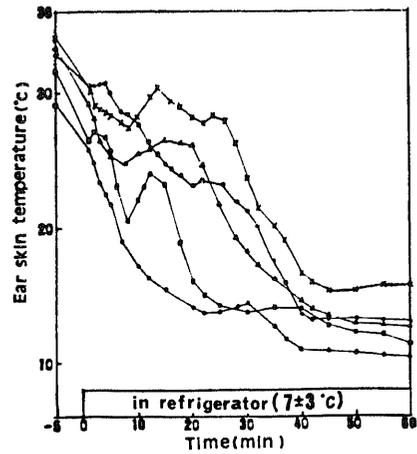


Fig. 14. Effects of cold exposure on skin temperature in the replanted ears at 1 month after operation. Rabbits were placed in the refrigerator at  $7\pm 3^{\circ}\text{C}$ . Symbols are the same as in Fig. 13.

Table 2. Ear skin temperature and blood flow to the ear after cold exposure One month after replantation

Rabbit no.	Replanted ear		Normal ear	
	Skin temperature( $^{\circ}\text{C}$ )	Blood flow(ml/min/100ml)	Skin temperature( $^{\circ}\text{C}$ )	Blood flow(ml/min/100ml)
1	15.6	7.3	13.3	0
2	12.8	13.5	11.8	0
3	10.3	3.7	11.8	1.2
4	11.5	7.3	10.3	0
5	12.9	7.3	11.6	0
6	16.1	9.8	13.0	1.2
7	13.2	12.2	11.8	0
8	12.0	9.2	11.0	0
Mean $\pm$ SD	13.0 $\pm$ 1.83	8.8 $\pm$ 2.90	11.7 $\pm$ 0.93	0.3 $\pm$ 0.53

Six months after replantation

Rabbit no.	Replanted ear		Normal ear	
	Skin temperature( $^{\circ}\text{C}$ )	Blood flow(ml/min/100ml)	Skin temperature( $^{\circ}\text{C}$ )	Blood flow(ml/min/100ml)
1	12.4	9.7	11.1	0
2	10.7	8.5	10.3	0
3	16.2	5.4	13.1	1.8
4	12.1	7.9	10.9	1.8
5	11.6	6.0	11.7	0
6	12.2	7.3	11.5	1.2
7	13.2	6.1	11.8	0
8	12.4	4.9	10.9	0
Mean $\pm$ SD	12.6 $\pm$ 1.51	6.9 $\pm$ 1.53	11.4 $\pm$ 0.78	0.6 $\pm$ 0.80

Rabbits were transferred from  $23\pm 2^{\circ}\text{C}$  into the refrigerator at  $7\pm 3^{\circ}\text{C}$  and placed for 60 min.

波波高が0に近づいてから、再び基線の上昇とともに波高が漸次回復し、1分間以内に、タバコ副流煙の暴露前の状態に回復した。再接着1ヶ月目の耳介では、タバコ副流煙の暴露により徐脈が起こり、続いて脈波波高の減少が起こるが、0にはならず、基線の下降は健常耳介に比較し軽度であった。再び、基線の上昇がおこると、脈波波高の回復は急速であった。基線および脈波波高の回復までに要した時間は健常耳介のそれ

の1/2~2/3であった(図16)。再接着6ヶ月目の耳介では、再接着1ヶ月目の耳介と類似した変化がみられたが、plethysmogramの基線の下降と脈波波高の減少が若干顕著となる傾向があった(図17)。

考 察

1. 本実験に用いた血流測定法について

plethysmographyは非観血的血流測定法として最も古くより使用されている。Brodie<sup>9)</sup>はplethysmographyとvenous occlusion法を併用すれば、動脈血流入量を測定できることを報告し、Hewlett<sup>10)</sup>は、この方法をヒトの四肢血流量の測定に初めて応用し、venous occlusion plethysmographyの発展の基礎をつくった。その後、Lewis<sup>10)</sup>、Goetz<sup>11)</sup>、Barcroft<sup>12)</sup>により末梢循環の基礎的研究に利用され、非観血的血流測定法として確立された。しかし、これらの研究に使用されたplethysmographyは装置が大がかりで、その中に水又は空気を密封するため四肢への装着が複雑であり、臨床応用には不便であった。Whitney<sup>7)</sup>は1953年にmercury strain gauge plethysmographyを開発した。この方法は、四肢の容積変化がその周径変化に比例することから、四肢に細いゴム管内に水銀を封じたストレンゲージを巻きつけ、その長さの変化、すなわち周径変化を電気抵抗の変化として記録するもので、装置は簡単で小さく、装着も容易で広く臨床に使用されるようになった。Clarke<sup>13)</sup>は従来のvolume plethysmographyとmercury strain gauge

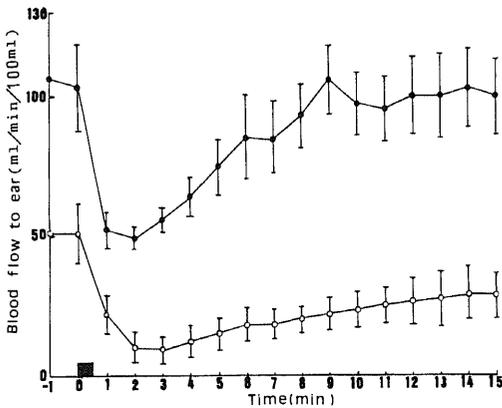


Fig. 15. Effect of intravenous injection of nicotine on blood flow to the ears. Solid square on the abscissa indicates the time of nicotine injection (0.05 mg/kg). ●, normal ear; ○, replanted ear at 1-3 months after operation.

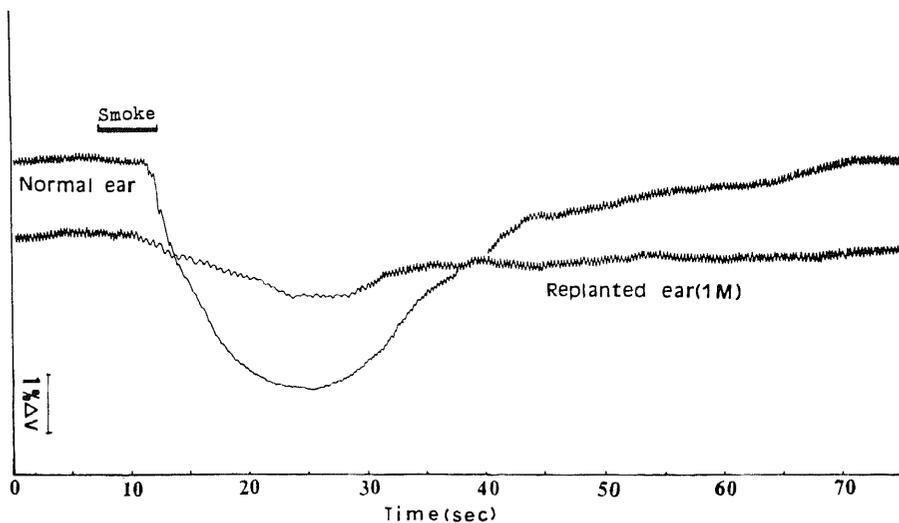


Fig. 16. Influence of smoke of a cigarette on blood flow to the ears. Simultaneous records of rabbit ear plethysmogram at 1 month after replantation. The rabbit was exposed to smoke of a cigarette for 5 sec. Ordinate, percentage change in volume.

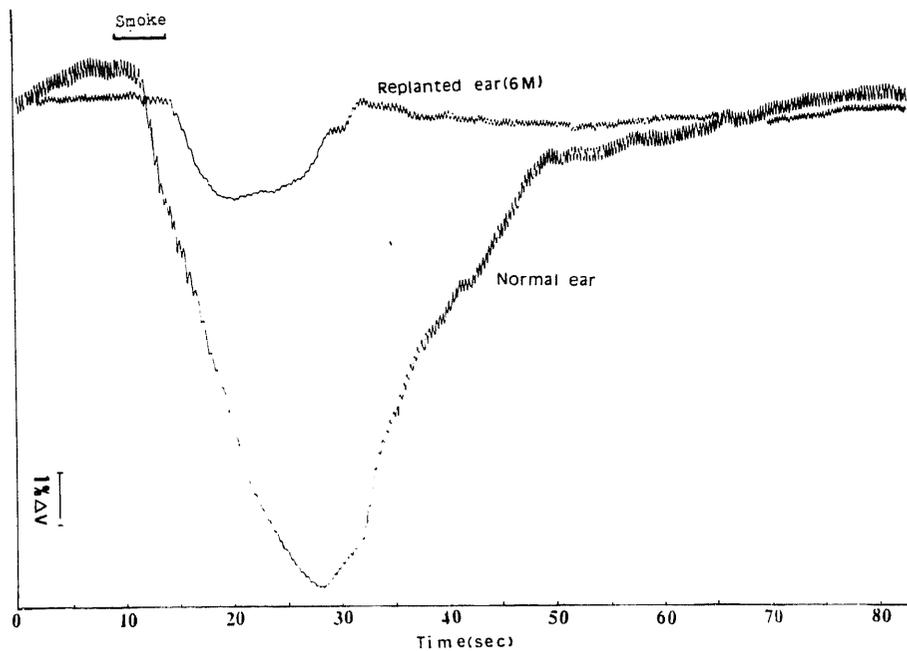


Fig. 17. Influence of smoke of a cigarette on blood flow to the ears. Simultaneous records of rabbit ear plethysmogram at 6 months after replantation. Other conditions are the same as in Fig. 16.

plethysmography を使って前腕血流量を測定し、両者の測定値はよく一致したと述べている。我国でも石飛<sup>14)</sup>、伊藤<sup>15)</sup>の報告があり、本法が簡単で精度が高く優れた方法であることが認められた。Eagan<sup>5)</sup>は工夫をすれば、家兎耳介の血流測定にも本法が応用できることを示し、それに従って Honda ら<sup>6)</sup>は詳細な家兎の耳介血流量の測定を行った。今回の実験では、Eagan<sup>5)</sup>、Honda ら<sup>6)</sup>の方法に準じて再接着後の家兎耳介の血流測定を行った。本法の短所は、水銀の抵抗温度係数が大きく、温度変化により、測定誤差が生ずることであったが、Honda<sup>16)</sup>は細い銅線を Wheatson bridge の一辺に入れることにより温度補正が行えることを示した。銅線を用いずとも、原理的には測定用 MSG と全く同じ長さの MSG を Wheatson bridge の対辺に入れ、それを測定部に貼付することで温度補正ができると考え、今回の実験では環境温と皮膚温の変化によっておこる測定誤差の補正をこの方法で行った。23°Cの室温から7°Cの冷蔵庫内に家兎を移した場合でも、急激な温度変化に伴う plethysmogram の基線の動きは殆んど認められなかった。

## 2. 再接着耳介について

完全切断の後再接着された耳介は、はじめ耳介中心動静脈を通してのみ血液循環が行われ、リンパ循環は障害されている。さらに血管運動神経も切断された状

態にある。再接着耳介では、術後1日目より浮腫が出現するが、これは限られた動静脈による特殊な循環動態、リンパ循環の障害、さらには阻血による組織変性、異常代謝産物の蓄積などが原因で起こるといわれる<sup>17)</sup>。浮腫が消退するには、切断部を越えて再生する血管とくに静脈の再生によって循環不全が解消すること、リンパ管再生によるリンパ液の排導がおこることが必要である。中西<sup>17)</sup>によれば、犬の再接着下肢では、静脈の再生は術後7~10日でおき、リンパ管の再生もそれに続いて起こる。蘭州部隊総医院<sup>18)</sup>は術後9日目、Reichert<sup>19)</sup>は術後8日目にリンパ管の再生がみられたと報告した。少なくとも再接着術後2週間で、静脈とリンパ管の再生は起こるものと考えられるが、この時期では、再生された脈管は量的に不十分と思われ、未だ浮腫の残存が考えられる。事実、今回の実験では再接着耳介の浮腫がほぼ完全に消退するまでに1ヶ月間を要した。venous occlusion 法による血流測定では、強い浮腫があると組織、血管の圧迫などで測定値が不正確になるので、今回の実験では術後1ヶ月目以降を測定時期に選んだ。

家兎を室温下で固定装置に固定しておくとし、健常耳介の皮膚温はしばらく高温を維持した後図9のようにS状カーブで下降する。再接着耳介でも定性的には同様の皮膚温の変化がみられたが、その変化は有意に小

さかった。Grant<sup>20)</sup>によれば、耳介血管の口径を調節するように働く主な因子は体温で、家兎直腸温が39°Cより下降すると、中枢性に耳介血管の収縮がおり、耳介皮膚温が下降する。しかし、上頸神経節と星状神経節を切除した家兎では、このような耳介の皮膚温の下降は起こらなかったと報告している。McEwen<sup>21)</sup>、Nagasakaら<sup>22)</sup>は家兎やラットを固定装置に固定するだけで、著しく体温の上昇が起きるが、これは一種の情動興奮に伴う内因性カテコールアミンの分泌増加、交感神経活動の亢進などによる代謝組織の活動増加が原因と考えられるとしている。今回の実験では、家兎の体温の測定は行わなかったが、おそらく固定と同時に代謝亢進に伴う体温上昇が起き、ひき続いて皮膚血管拡張等により熱放散量の増加が起き、体温が家兎の正常体温である39°C以下となり、急激な耳介血管の収縮がおこったものと推測する。再接着耳介では、健常耳介と完全に交感神経切除を受けた耳介の中間的な皮膚温の変化がみられたが、これは、再接着耳介では、接合部より中枢の比較的大い血管の血管運動神経は健常で、交感神経活動の影響を受けるが、接合部より末梢では交感神経の支配がないか不完全であり、体温下降による反射性血管収縮が軽度であったためと推察される。

Hondaら<sup>9)</sup>は家兎の耳介血流量と皮膚温の関係を調査し、 $T_s = K_1 - K_2 e^{-\alpha F}$  ( $T_s$ , 耳介皮膚温;  $F$ , 血流量;  $K_1$ ,  $K_2$ ,  $\alpha$  は環境温度により変化する定数) の関係にあることを報告した。健常耳介では図10の如く、Hondaら<sup>9)</sup>の報告と同様の関係にあることが確認できた。しかし、再接着耳介についての血流量と皮膚温の関係を調べた報告はない。再接着耳介では、血流量と皮膚温の関係は、図11、図12に示す如く、指数曲線式で表わされるような関係ではなく、ほぼ直線式で表わされる関係にあった。このことは、健常耳介では血流量の最小に近い部分でおこる血流変動が大きく皮膚温を左右する、換言すれば耳介からの熱放散が大きく変化することを示す。しかし、再接着後の耳介では血流量の少ない部分での血流変化が、健常耳介の如く大きく熱放散には影響しないことを示唆する。さらに、再接着耳介では室温下の最大血流量が健常耳介のそれより少ない。このように、血流量と皮膚温の関係に定性的な相違が認められたが、その理由については未だ明確でない。ともかく、再接着耳介では神経性の血流調節に軽度ながら障害があることが示唆されたが、限られた動脈脈を通して血液循環が行われることも、このような相違をひき起こす原因の一つと考える。

### 3. 寒冷の影響について

ヒトの四肢で寒冷は血流を減少させ、温熱は血流を

増加させることは経験的にも知られている。これを数量的に測定したのはHewlettら<sup>9)</sup>、Freeman<sup>23)</sup>、Levyら<sup>24)</sup>である。Freeman<sup>23)</sup>は寒冷刺激に対する手の反応において、水プレチスモグラフィの温度を18°Cまで下げていくと、32°Cの時に比較し血流量は1/20~1/30になることを示した。Levyら<sup>24)</sup>は環境温度を低くすると血流が減少することを示した。Montgomeryら<sup>25)</sup>はimpedance plethysmographyでヒトの前腕、手、指の血流を測定し、体の中心部よりも末梢ほど外気温の変化に対する血管収縮が大きいのことを述べた。これらは、いずれも健康人についての反応である。再接着指については、中島ら<sup>26)</sup>が術後8ヶ月以上経過した小児再接着指の手に寒冷刺激を加え、健常指と類似した反応がみられたという報告しかない。

全身寒冷暴露により、全身的には交感神経系の興奮に伴う心拍出量の変化と皮膚血管の収縮が起り、局所的には寒冷の血管平滑筋への直接作用による血管収縮、血液粘度の上昇による血管抵抗の増加などによって血流は減少する<sup>2)</sup>。今回の実験では、全身寒冷暴露により再接着耳介の皮膚温は、健側のそれより早期に下降し、一定温度に達するのが若干早かった。これは室温下の再接着耳介の皮膚温が健側に比較し若干低いことが一つの原因と考えられる。しかし、再接着耳介の血管には交感神経支配が弱い可能性を考慮すれば、再接着耳介の血管が局所的に寒冷の影響を受けやすくなっているためとも推測できる。全身寒冷暴露60分後の耳介血流量は、再接着耳介では健側のそれに比較し若干多かった。このことは、再接着耳介の血管は一度脱神経化され寒冷により起こる反射性の皮膚血管収縮が弱く、そのため末梢血管抵抗が小さく、同じ寒冷下でも耳介への流入血液量が多いことを示すものである。

### 4. 喫煙の影響について

喫煙がヒトの四肢の皮膚血流に及ぼす影響について諸家により検討されてきた。De Crinisら<sup>27)</sup>、Fureyら<sup>28)</sup>、Ecksteinら<sup>29)</sup>は喫煙により皮膚温の下降がおこることを示した。Lampsonら<sup>9)</sup>、De Crinisら<sup>27)</sup>はplethysmographyにより皮膚血流が減少することを示した。Gershon Cohen<sup>30)</sup>は皮膚表面温度をサーモグラフィで測定し、喫煙により血流減少が指趾端で著明なことを示した。いずれの方法でも、正常人では喫煙により皮膚血流の減少がおこる点では一致している。

浅野ら<sup>31)</sup>は家兎に、タバコ煙の経鼻的吸煙を行い、耳介中心動脈のみならず、微細循環系血管網にあっても顕著な収縮が起こることを観察し、これは、タバコ煙の刺激による鼻咽喉反射を介する反応であると述べている。今回の実験では、5秒間のタバコ副流煙の暴露

により、健常耳介では、浅野ら<sup>31)</sup>の報告と同様の結果を得た。しかし、再接着耳介では脈波波高の減少と plethysmogram の基線の下降は起きたが、その程度は健側に比較し明らかに小さく、基線の回復までに要した時間は短かった。脈波の波高の大小と plethysmogram の基線の上下は、ほぼ測定部の血流量の増減を表わすので、短時間のタバコ副流煙の耳介血流量に及ぼす影響は再接着耳介で少ないと結論できる。これは、再接着耳介の接合部より中枢の血管運動神経は健常であるから、当然、その部で血管の収縮は起こるが、接合部より末梢の血管運動神経の機能回復が不完全なため、末梢部での血管収縮の効果が十分でないためと考えられる。なお、図 16 と図 17 の脈波波高の相違は測定時の耳介皮膚温の違いによるものと考えられ、血管収縮反応の大きさの相違は固体差によるものと思われる。家兎などでは、タバコの煙以外のすべての煙、刺激性気体の吸入によって一過性に呼吸停止、徐脈、皮膚血管の収縮などが起きる<sup>31)</sup>。無麻酔動物にヒトが喫煙するように、タバコを吸わせることは不可能であり、その意味でこの研究に用いた 5 秒間の副流煙暴露は、真のタバコ喫煙の影響を知る適切な方法ではないと考えられる。

喫煙の心臓血管系に対する影響では、体内に吸収されたニコチンの作用が重要とされている。これには、現在 3 つの主要な作用が考えられている<sup>3)</sup>。すなわち、i) 直接的あるいは間接的な血管運動中枢刺激作用、ii) 自律神経節への刺激作用、iii) 副腎髄質および局所的貯蔵所からアドレナリンやノルアドレナリンを遊離させる作用である。通常、シガレット 1 本の喫煙時に、0.5~1.0 mg のニコチンが吸収されるが、この量は自律神経節刺激には不足であるが、血管運動中枢の刺激やアドレナリンやノルアドレナリンの遊離をおこすのに十分とされている<sup>3)</sup>。

Kottogoda<sup>32)</sup>は遊離家兎耳介灌流実験で、0.1~0.5  $\mu$ M という低濃度のニコチンが血管収縮をおこすことを観察し、これは局所からアドレナリン様物質が遊離されるためであろうと述べている。古川<sup>33)</sup>は家兎耳介で 0.1 mg/kg のニコチンの静注により、30 秒後頃より中小血管が収縮し、その径が正常時の約 1/2 になることを観察している。今回の実験では、古川の用いたニコチン量の半分、シガレット 2~3 本喫煙によって体内に吸収される量に相当する 0.05 mg/kg の静注によっても、健常耳介および再接着耳介で著明な血流減少が起こることを認めた。

Lecompte<sup>34)</sup>、Ascroft<sup>35)</sup>は脱神経化された血管へ、アドレナリンやノルアドレナリンを投与し、健常な血管と比較し血管収縮が強く起こり、長時間続くことを報

告し、脱神経化された血管には血管収縮物質に対する hypersensitivity があることを報告している。Grant<sup>20)</sup>も sympathectomy された家兎耳介で、アドレナリンの静注にて健常耳介と比較し耳介皮膚温の下降が大きいことを報告している。本研究の再接着耳介でも、ニコチン投与後の血流減少が健側より長時間続き、家兎の再接着耳介の血管には、おそらくニコチンによって遊離されたアドレナリンやノルアドレナリンに対する hypersensitivity があると結論できる。

#### 5. 切断指再接着の術後管理への提言

家兎の再接着耳介を用いて得られた以上の結果から、ヒトの切断指再接着の術後管理のあり方について 2. 3 の重要な示唆が得られたものと考えられる。すなわち、再接着耳介では、種々の環境条件の変化に応じてその部の血流量の変動が少なく、ニコチン投与に対する血管収縮反応の程度が、健常耳介と比較して強い。また、全身寒冷暴露により、再接着耳介では早期より血流の減少が起こり、健側とほぼ同じくらい著明な血流の減少が起こる。タバコ副流煙による反射性血管収縮は健常耳介のものに比較し弱かったが、これは再接着耳介の血管運動神経の機能障害の存在を示唆すると考える。

ヒトの再接着指では、健常指と比較しその血流量は少ない<sup>36)</sup>。家兎の耳介とヒトの指とはその血管構造、血管運動神経の支配と働きが類似しているから、再接着指でも寒冷暴露や喫煙により、健常指と同等あるいはそれ以上の著明な血流減少が起こる可能性が示唆される。小池ら<sup>37)</sup>は、血行再建術において 50% 以上の血流減少が続けば、早期血管閉塞率が高くなることを報告した。先に報告した 5 例の如く<sup>1)</sup>、吻合された血管内膜の修復が完成されていない時期におこる循環障害は、術後におこる血管吻合部の狭窄、安静時血流量の減少に加え、寒冷暴露や喫煙により更に著明な血流減少が起こり発生したものと考えられる。血管吻合を行った血管内膜の修復は、組織学的には 1~2 週間かかり、栓球吸着能が正常化するには約 10 週間を要するとされている<sup>38)</sup>。このように、血管吻合部の修復が未完成の間、すなわち切断指再接着後 3 ヶ月間は寒冷暴露や喫煙を禁止すべきであると考えられる。

## 結 論

再接着指の実験モデルとして、家兎に再接着耳介を作成し、mercury strain gauge plethysmography による耳介血流測定を行い、寒冷暴露やニコチン投与による血流量の変化を観察し、次の結果を得た。

1. 室温下 (20 ± 2 °C) の耳介血流量の最大値は、健常耳介では 194.4 ± 22.5 ml/min/100 ml、再接着 1

ヶ月目の耳介では  $99.5 \pm 15.0$  ml/min/100 ml, 再接着6ヶ月目の耳介では  $116.9 \pm 14.0$  ml/min/100 ml と明らかに再接着耳介では低かった。

2. 全身寒冷暴露 ( $7 \pm 3^\circ\text{C}$ , 60分間) における耳介血流量は, 健側では  $0.45 \pm 0.6$  ml/min/100 ml まで減少し, 再接着耳介でも術後1ヶ月目と6ヶ月目まで  $8.8 \pm 2.9$  ml/min/100 ml,  $6.9 \pm 1.5$  ml/min/100 ml まで減少した。

3. ニコチン  $0.05$  mg/kg の静脈内投与により, 再接着耳介では, 健常耳介に比較し血流減少が長時間続くことが認められ, 投与後15分での血流量は投与前のその54.0%であった。

4. 5秒間のタバコ副流煙暴露により起こる血管収縮反応は, 再接着耳介の方が健側に比較し小さく, ニコチンにより誘起される血管平滑筋自体の収縮時間の延長との間に相違が認められた。

#### 謝 辞

稿を終わるにあたり, ご指導, ご校閲をいただいた恩師野村進教授に深甚なる謝意を表します。本実験の遂行にあたり, 直接のご指導とご助言をいただいた福井医科大学整形外科吉村光生助教授, および多大のご教示とご鞭撻をいただいた金沢大学生理学教室永坂鉄夫教授に深く感謝の意を表します。

本研究には文部省科学研究費の援助を受けた。

#### 文 献

- 1) 岩井義信・上野達弥・山内茂樹・島村浩二・吉村光生: 寒冷暴露や喫煙により循環障害を発生した再接着指の5例. 十全医会誌, (投稿中).
- 2) 永坂鉄夫: 温熱生理学 (中山昭雄編), 第1版, 122-135頁, 理工学社, 東京, 1981.
- 3) 浅野牧茂: タバコの生理学的影響. からだの科学, 93, 84-89 (1980).
- 4) Lampson, R. S.: A quantitative study of the vasoconstriction induced by smoking. J. A. M. A., 104, 1963-1966 (1935).
- 5) Eagan, C. J.: Mercury strain gauge plethysmography of the human finger and the rabbit ear. Arctic Aeromedical Laboratory Technical Notes 60-16, p1-13, Ft. Wainwright, Alaska, 1961.
- 6) Honda, N., Carlson, L. D. & Judy, W. V.: Skin temperature and blood flow in the rabbit ear. Am. J. Physiol., 204, 615-618 (1963).
- 7) Whitney, R. J.: The measurement of volume changes in human limbs. J. Physiol., 121, 1-27 (1953).
- 8) Brodie, T. G. & Russell, A. E.: On the determination of the rate of blood flow through an organ. J. Physiol., 32, 47-49 (1905).
- 9) Hewlett, A. W. & Van Zwaluwenburg, J. G.: The rate of blood flow in the arm. Heart, 1, 87-97 (1909).
- 10) Lewis, T.: Observations upon the reactions of the vessels of the human skin to cold. Heart, 15, 177-208 (1930).
- 11) Goetz, R. H.: The diagnosis and treatment of vascular disease. Brit. J. Surg., 37, 25-40 (1949).
- 12) Barcroft, H. & Walker, A. J.: Return of tone in blood vessels of upper limb after sympathectomy. Lancet, 256, 1035-1039 (1949).
- 13) Clark, R. S. J. & Hellon, R. F.: Venous collection in forearm and hand measured by the strain gauge and volume plethysmograph. Clin. Sci., 16, 103-117 (1957).
- 14) 石飛幸三: Mercury strain gaugeによる“Functional Segmental Plethysmography”. 日外会誌, 71, 1613-1626 (1970).
- 15) 伊藤一夫: Mercury Strain Gauge Plethysmographによる末梢血行障害の検討. 名古屋医学, 93, 232-255 (1970).
- 16) Honda, N.: Temperature compensation for mercury strain gauge used in plethysmography. J. Appl. Physiol., 17, 572-574 (1962).
- 17) 中西忠行: 再接着肢のリンパ管再生に関する実験的研究—浮腫の消褪とリンパ流再開との関連について—. 日整会誌, 54, 539-551 (1980).
- 18) 蘭州部隊総医院: 断肢再植後静脈とリンパ管再生の実験的研究. 中華医学雑誌, 6, 353-354 (1973).
- 19) Reichert, F. L.: The regeneration of the lymphatics. Arch. Surg., 13, 871-880 (1926).
- 20) Grant, R. T.: Further observation on the vessels and nerves of the rabbit's ear, with special reference to the effects of denervation. Clin. Sci., 2, 1-27 (1935).
- 21) McEwen, G. N. Jr.: Thermoregulatory responses of restrained versus unrestrained rabbit's. Life Sci., 17, 901-906 (1975).
- 22) Nagasaka, T., Hirata, K., Sugano, Y. & Shibata, H.: Heat balance during physical restraint in rats. Jpn. J. Physiol., 29, 383-392 (1979).
- 23) Freeman, N. E.: The effect of temperature on the rate of blood flow in the normal and in the sympathectomized hand. Am. J. Physiol., 113, 384-398 (1935).

- 24) Levy, B., Ghaem, A., Verpillat, J. M. & Mastineaud, J. P.: Effects of ambient and local cutaneous temperatures on hand blood flow. *Int. J. Biometeor.*, **21**, 341-347 (1977).
- 25) Montgomery, L. D. & Williams, B. A.: Variation of forearm, hand and finger blood flow indices with ambient temperature. *Aviat. Space Environ. Med.*, **48**, 231-235 (1977).
- 26) 中島英親・川島重明・米満弘之: 小児切断指再接着についての治療経験. 整形外科, **31**, 1563-1566 (1980).
- 27) De Crinis, K., Redisch, W., Fontana, V., Sulzberger, M. B. & Steeke, J. M.: Vascular responses to smoking tobacco compared with responses to skin testing of tobacco extracts. *Ann. Intern. Med.*, **52**, 1035-1041 (1960).
- 28) Furey, S. A., Schaanning, J., Spont, S. & Birkhead, N. C.: The comparative effects on circulation of smoking tobacco and lettuce leaf cigarettes. *Angiology*, **18**, 218-223 (1967).
- 29) Eckstein, J. W., Wood, J. E. & Wilkins, R. W.: Comparative vasoconstrictor effects of inhaling tobacco smoke in warm and cool environments and before and after abstinence from tobacco. *Am. Heart J.*, **53**, 455-462 (1957).
- 30) Gershon Cohen, J.: Thermography of smoking. *Arch. Environ. Health.*, **16**, 637-641 (1968).
- 31) 浅野牧茂・大久保千代次・宮崎蔵敏・三輪律子: ウサギ呼吸循環機能に及ぼす急性吸煙の影響について. 呼吸と循環, **23**, 411-416 (1975).
- 32) Kottogoda, S. R.: The action of nicotine and acetylcholine on the vessels of the rabbit's ear. *Brit. J. Pharmacol.*, **8**, 156-161 (1953).
- 33) 古川達雄: 中小動脈及び毛細血管に就ての薬理学的研究. 医学研究, **29**, 3284-3294 (1957).
- 34) Lecompte, P. M.: Observations on return of vascular tone after sympathectomy. *Am. J. Physiol.*, **135**, 43-57 (1941).
- 35) Ascroft, P. B.: The basis of treatment of vasospastic states of extremities, an experimental analysis in monkeys. *Brit. J. Surg.*, **24**, 787-816 (1937).
- 36) 松田真佐男・加藤信夫・細井正晴・柴原弘迪: 再接着肢指の術後循環動態. 整形外科, **34**, 1201-1205 (1983).
- 37) 小池リカルド・飯野三郎・熊谷太郎・内木研一・大岩郷樹・日比行雄・近藤正信・小野木宏・城所 仁・松永吉和・竹内忠孝・浅井忠亮・伊藤一夫・加藤量平・西脇 正・太田邦夫・垂水 宏・矢野 孝・蔡 文雄・高雄哲郎: 血行再建術に対する血流の影響に関する実験的研究. 脈管学, **9**, 359-363 (1969).
- 38) 小西哲郎: 血管内膜の栓球吸着能よりみた血管吻合部の治癒経過に関する実験的研究. 福岡医学雑誌, **52**, 683-709 (1961).

**Effects of Cold and Nicotine on Blood Flow in the Replanted Rabbit Ear** Yoshinobu Iwai, Department of Orthopaedic Surgery, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 — *J. Juzen Med. Soc.*, **93**, 803—817 (1984)

**Key words:** Replantation, Cold, Nicotine, Blood flow, Rabbit ear

#### Abstract

To elucidate the effects of cold exposure and smoking on replanted digits, the replanted ears of rabbits were employed as an experimental material, and the blood flow to the ear was measured by mercury strain gauge plethysmography under some conditions. The maximum blood flow at  $20 \pm 2^\circ\text{C}$  was  $194.4 \pm 22.4$  ml/min/100 ml-tissue (mean  $\pm$  SD) in the non-operated ear, whereas it was  $99.5 \pm 15.0$  and  $116.9 \pm 14.0$  ml/min/100 ml at 1 and 6 months after the replantation, respectively. After the exposure of the whole body to cold atmosphere ( $7 \pm 3^\circ\text{C}$ ) for 60 min, the blood flow to the replanted ear decreased extremely as well as to the non-operated ear. Vasoconstriction induced by the smoke of a cigarette was less in the replanted ear than in the non-operated one, but a decrease in the blood flow by an intravenous administration of nicotine

(0.05 mg/kg b.w.) persisted longer in the replanted ear than in the non-operated one. The blood flow to the replanted ear at 15 min after an injection of nicotine was 54.0% of the pre-administration value. The present data suggest that cold exposure and smoking cause a circulatory disturbance in replanted digits.