

Experimental Studies on the Interneural Circulatory Change of Peripheral Nerve after Traction Injury -Measurement of the Local Blood Flow by Electrochemically Generated Hydrogen

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	http://hdl.handle.net/2297/7956

末梢神経牽引による神経内血流動態に関する実験的研究

—電気分解式水素クリアランス法による血流量の測定—

金沢大学医学部整形外科学教室 (主任: 野村 進教授)

宇賀治 行 雄

(昭和62年5月20日受付)

末梢神経牽引損傷時に虚血が病理生理学的にどのような影響を及ぼしているのかは、いまだに議論の絶えないところである。本実験的研究は末梢神経牽引下における神経内組織の血流量の変化を明らかにすることを目的とした。最初に、13羽の成熟家兎を用いて、自家考案の牽引装置を使用して、神経の伸張距離と伸び率の関係を明らかにした。つぎに、80家兎の坐骨神経を用いて、各種牽引時における神経内血流量の変化を、電気分解式水素クリアランス法により測定した。その結果、最初の実験では神経の伸張距離と伸び率の関係は、 $Y=0.69X-0.18$ の回帰直線に近似することができ ($r=0.987$, $p<0.001$)、両者の関係はほぼ直線的な関係を認めた。正常神経線維束内 (神経束内) および神経上膜下組織血流量はそれぞれ 18.2 ± 3.5 (mean \pm S.D.) ml/min/100 g、および 33.0 ± 9.8 (mean \pm S.D.) ml/min/100 gであった。明らかな血流量の減少は神経束内では7%の伸び率で、神経上膜下組織では5%の伸び率で認められた。さらに伸び率が増加するにしたがい血流量は神経束内、神経上膜下組織ともに徐々に減少し、血流量と伸び率の間には負の相関関係が認められた。神経束内では、およそ伸び率が10%以下であれば血流量は正常の50%以上に保たれるのに対して、神経上膜下組織ではおよそ伸び率が8%になると、すでに血流量は50%以下に減少していた。さらに神経断裂直後には、神経束内血流量は正常血流量の平均56%まで回復したのに対して、神経上膜下組織血流量は平均33%しか回復しなかった。以上により、末梢神経牽引による虚血の影響は、神経束内血流の方が神経上膜下組織血流よりも少ないことが明らかになった。

Key words traction injury, peripheral nerve, blood flow, electrochemically generated hydrogen

末梢神経がその軸方向に伸張されることによって起こる牽引損傷は一般に traction injury と称されるが、切創、挫滅、圧迫などによる損傷とは外力の作用機序¹⁾、損傷範囲²⁾、損傷程度¹³⁾、および予後の点³⁾⁻⁵⁾で差異を有するとされている。また末梢神経損傷の中で、牽引と圧迫による麻痺発生の原因については、神経組織の機械的損傷説と、阻血による神経組織の障害説が考えられ、その何れが主であるかにつき論争されている。従来より末梢神経の牽引損傷に関する研究では、神経組織の機械的障害に関して多くの研究があり、主に物理学的、組織学的に検討がなされてきている⁶⁾⁻⁸⁾。しかし一方、牽引損傷時には神経内微小循環がどのように変化して神経内血流が乏血に陥るのか、いまだその詳細は明らかにされていない。

末梢神経の血行状態の検査方法としては、微小血管造影法が広く用いられてきているが⁹⁾⁻¹³⁾、この方法は

定性的な方法であり、ある時点での動的な微小循環の状態を定量的に評価することは困難である。

最近、Lundborg ら¹⁴⁾¹⁵⁾は、生体顕微鏡を用いて末梢神経の血行動態を連続的、経時的に観察している。しかしながら彼らの方法では神経内血流量を定量的に測定し得るものではなく、また神経線維束内 (神経束内)、神経線維束間 (神経束間)での血行動態の違いをとらえることは困難である。

一方近年、吸入式水素クリアランス法を用いて、組織微小血流量の測定が可能となり¹⁶⁾、これを用いての末梢神経内血流量の測定の報告が見られるようになった¹⁷⁾¹⁸⁾。さらに最近では Stosseck¹⁹⁾らにより開発された電気分解式水素クリアランス法は、より簡便に組織内の微小血流量の測定が可能となり、きわめて有用な方法である。

今回、著者は電気分解式水素クリアランス法を用い

Abbreviations: 神経束間, 神経線維束間; 神経束内, 神経線維束内。

て、家兎坐骨神経の神経束内および神経上膜下組織のそれぞれの血流量の測定を試みた。さらに自家考案の牽引装置を用いて、家兎坐骨神経を各種段階に牽引し、この時の神経内血流量を電気分解式水素クリアランス法により測定した。この結果より、伸び率と神経束内、神経上膜下組織血流量の関係を調べ、牽引時における神経内血行の動態を定量的に調査した。

材料および方法

I. 実験動物

体重 2.0 kg より 4.0 kg の白色成熟家兎の坐骨神経を用いた。神経内血流量の測定に 80 羽、うち神経束内血流量測定に 40 羽、神経上膜下組織血流量測定に 40 羽を、また牽引実験に 13 羽使用した。

II. 神経内血流量の測定方法

ペントバルビタール静脈麻酔 (3.0 mg/kg) 下に、家兎を腹臥位として置き、大腿二頭筋の筋間より脛骨神経を坐骨結節より膝窩部に至るまで露出し、さらに腓腹筋を切離して脛骨神経を足関節に至るまで全長に渡り露出した。また後の牽引実験と同一条件とするため、中條²⁰⁾の方法に従い、総腓骨神経およびそれより末梢の脛骨神経より分岐するすべての神経を切断した。そ

の際、坐骨結節部および膝窩部より脛骨神経へ入り込む栄養血管は可及的に温存した。次に水素クリアランス測定用の電極を坐骨結節より末梢約 4 cm の部位で神経束内あるいは神経上膜下組織に設置し、それぞれの血流量を測定した。この部位は多少個体差もあるが、総腓骨神経が脛骨神経より分岐する部位にほぼ相当した (図 1)。関電極としては水素発生用の直径 100 μm ステンレス線と水素ガス濃度測定用の直径 50 μm 白金イリジウム線をポリウレタンで被覆し貼り合わせた直径 200 μm の双極電極 (バイオメディカル社、金沢) を使用した (図 2)。また、負関電極としては銀塩化銀処理銀皿型電極 (バイオメディカル社、金沢) (図 3) を使い、これを皮下に埋没した。なお関電極は手術顕微鏡下に神経上膜組織をメスで縦切し、神経周膜を露出した後に、神経周膜外に電極を留置し、これを神経上膜下組織の血流測定用とした。さらに神経束内の電極の挿入は、電極をさらに押し進めて神経周膜を破り挿入した。この時、神経周膜を破るにはかなりの抵抗があり、この抵抗が急にならば、神経束内に電極が挿入されたと判断することができた。電極の挿入は、手術操作によって生ずる組織損傷が神経内血流量に変化を及ぼすことも危惧され、1 つの神経につ

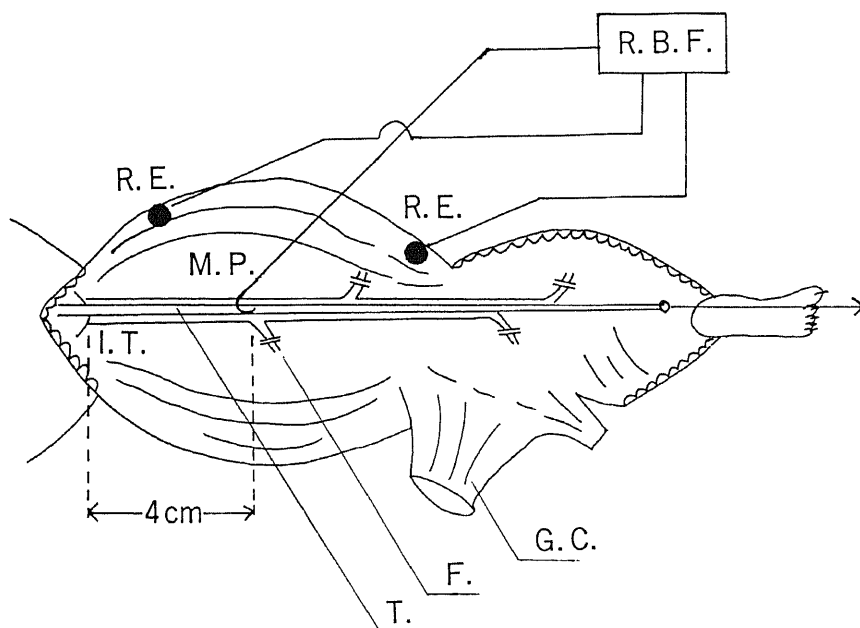


Fig. 1. Schematic diagram of the measurement of intraneural blood flow. The blood flow was measured in a tibial nerve at the point of 4 cm distal from the ischial tuberosity. T., tibial nerve; F., fibular nerve; I.T., ischial tuberosity; G.C., gastrocnemius muscle; M.P., measurment probe; R.E., reference electrode; R. B.F., regional blood flow meter.

いて神経束内あるいは神経上膜下組織のいずれか一方のみ挿入することにした。

測定装置は電気分解式組織血流計 RBF-2 (バイオメディカル社, 金沢) (図 4) を用い、電解条件は $10 \mu A \times 50 \text{ sec}$ に一定とし測定した。血圧のモニターリングとして、右大腿動脈に 21 ゲージのエラスター針を留置して動脈圧を測定した。

血流量は生存中に得られた hydrogen washout curve を片対数グラフに記入して求めた半減期 T_c と、塩化カリウム液 (15%, 5 ml) を静注し、心停止を確認したのちに同様の方法で計算して得られた半減期 T_d より血流量 F は、

$$F = \lambda \cdot 69.3 \times \left(\frac{1}{T_c} - \frac{1}{T_d} \right) \quad (\text{ml/min/100 g})$$

の計算式より算出して求めた。

λ は組織-血液間の平均分配係数で、脳や骨格筋などの軟部組織の測定値である $\lambda = 1$ の値を用いた¹⁹⁾²¹⁾。

III. 牽引損傷に関する実験方法

1. 牽引装置ならびに牽引方法

正常神経内血流実験と同様の手技で、脛骨神経を坐骨結節より足関節部に至るまで露出し、脛骨神経より分岐する総腓骨神経以下の末梢の神経を全て切断した。この状態で神経を牽引し、伸張距離ならびに張力を測定した。牽引の方法は天谷²²⁾、中條²⁰⁾らの方法にしたがい島津オートグラフ S-100 型に動物の乗せ台を設

置して、乗せ台が下降することにより神経に牽引が加わるようにした。この乗せ台に家兎を左下肢を膝関節は完全伸展位、足関節は完全底屈位に腹臥位として置き、左脛骨神経を足関節の約 1 cm 中枢内側で切断した。この神経断端部を、先端を loop 状に作製した wire に締結した。この wire を動物の乗せ台上に設置された滑車を介して、動ひずみ測定機 stress strain gaze (共和電業 DPM-310A, 東京) に接続した。動物の乗せ台を 50 mm/分の一定の速度で下降させることによって、脛骨神経に牽引を加えた。この時の動ひずみ測定機で測定された張力を電磁オシログラフ (共和電業 RMV-510A 型, 東京) にて経時的に記録した (図 5)。

2. 伸び率の測定

坐骨結節より末梢約 4 cm の部位に 8-0 クラウン糸で神経上膜に一針、同様の高位の隣接する筋肉に一針糸をかけて marker とした。この marker 部と前述の神経・wire 締結部までの距離を測定し、これを ab とした。つぎに前述の牽引方法により脛骨神経を牽引し、

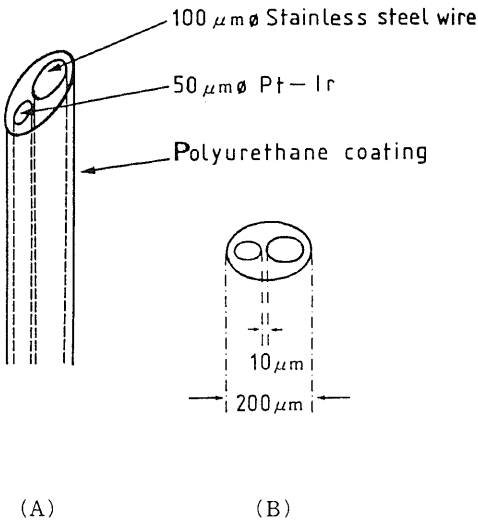


Fig. 2. Schematic presentation of the bipolar electrode.
(A): longitudinal view.
(B): plain section.

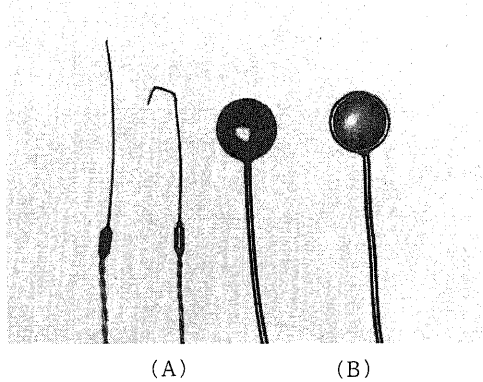


Fig. 3. Photography of electrode and reference electrode.
(A): Platinum iridium electrode.
(B): Ag/AgCl reference electrode.

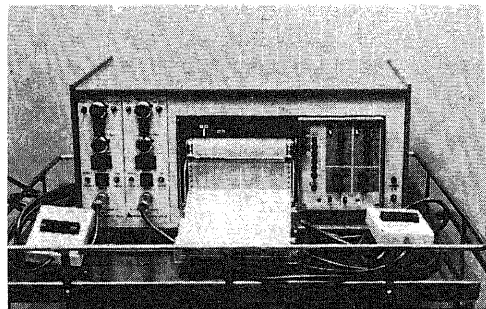


Fig. 4. Device of the measurement of blood flow. Electrolytic regional blood flow meter (RBF-2).

この時の神経・wire 締結部位での長さの変化、すなわち伸張距離を求めた。伸張距離の測定は、脛骨神経は定速 (V mm/min) で牽引されるため、牽引開始後の時間 (T sec) を電磁オシログラフ上より知れば、伸張距離 (Δb mm) は、

$$\Delta b \text{ (mm)} = T \text{ (sec)} \times \frac{V}{60} \text{ (mm/sec)}$$

の式で、 $V=50$ として求められる。

同時にこの時の maker 結節縫合部での牽引時の長さの変化を実測してこれを Δa とした。以上の方法で、伸張距離 Δb が 5 cm, 10 cm, 15 cm, 20 cm, 30 cm, 35 cm, 40 cm となるまで神経を牽引しこの時の対応する Δa をそれぞれ実測した。以上の結果をもとに、Lundborg²³⁾の理論に準じて、坐骨結節より末梢約 4 cm の部位での、伸び率と伸張距離との関係を以下の計算式より算出した。

$$\text{真の伸び率 (\%)} = \frac{\Delta b \text{ (cm)} - \Delta a \text{ (cm)}}{\Delta b \text{ (cm)}} \times 100$$

(図 6)。

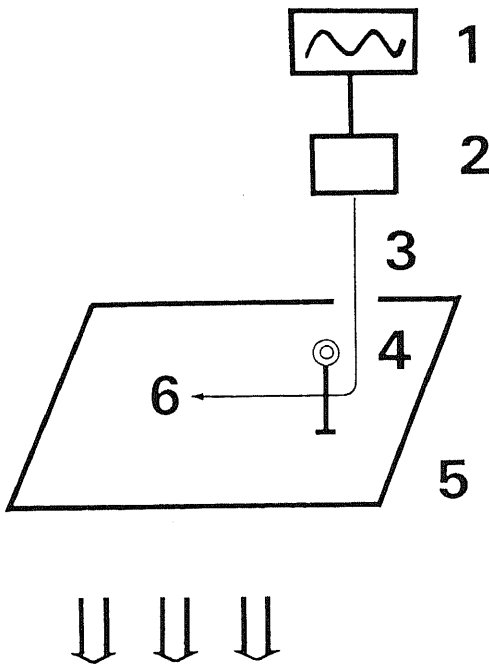


Fig. 5. Schematic layout of traction device. Traction was applied to the nerve by moving the platform downward at a speed of fifty millimeters in a minute. (1) recorder; (2) strain-gage; (3) wire; (4) pulley; (5) platform; (6) adult rabbits of medium size, ranging from 2.0 to 4.0 kilograms in weight.

3. 牽引下の血流量の測定

正常血流量の測定実験と同様の手技で神経束内または神経上膜下組織に電極を挿入して、初めに生存中の牽引を加えない状態での水素クリアランスの半減期 T_c を求めて、つぎに電極を挿入したままの状態で前述の牽引方法に従い坐骨神経に牽引を加えて、牽引時の水素クリアランスの半減期 T_c' を求めた。続いて牽引を継続したままの状態、塩化カリウム液 (15%, 5 ml) を静注し、心停止後の水素クリアランスの半減期 T_d' を求め、最後に牽引を完全に解除した後の水素クリアランスの半減期 T_d をそれぞれ hydrogen washout curve より計算して求めた。これにより、牽引を行わない状態での正常血流量 F 、さらに牽引時の血流量 F' は

$$F = \lambda 69.3 \times \left(\frac{1}{T_c} - \frac{1}{T_d} \right) \quad (\text{ml/min/100 g})$$

$$F' = \lambda 69.3 \times \left(\frac{1}{T_c'} - \frac{1}{T_d'} \right) \quad (\text{ml/min/100 g})$$

の式でそれぞれ算出した ($\lambda = 1$)。

以上の方法で各種程度の牽引を坐骨神経に加えて、この時の神経束内および神経上膜下組織の血流量をそれぞれ別々に測定した。なお牽引実験時には電極が神経挿入部位より移動しないように、先端を釣り針状にした電極を用いた (図 3)。

4. 統計学的検討

得られた測定値はすべて平均値 \pm 標準偏差で示した。2 群の平均値の差および回帰直線の切片の差の検定は t 検定によった。

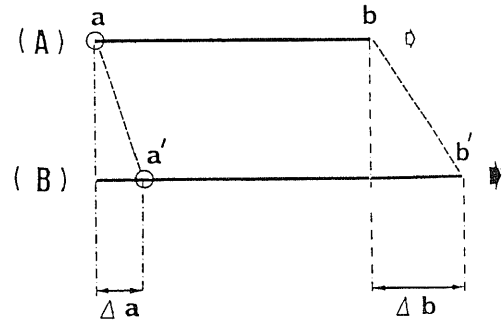


Fig. 6. A schematic drawing showing the sciatic nerve with normal tension (A) and under increasing tension (B).

The elongation of the nerve expressed as a percentage is $\frac{\Delta b - \Delta a}{a} \times 100$

成 績

I. 正常坐骨神経の血流量

坐骨結節より末梢約4 cmの部位での坐骨神経の血流量は、神経束内では最小13.2 ml/min/100 g, 最大25.6 ml/min/100 gであり、平均 18.2 ± 3.5 ml/min/100 g (n=40)であった。一方神経上膜下組織では最小18.8 ml/min/100 g, 最大54.3 ml/min/100 gであり、平均 33.0 ± 9.8 ml/min/100 g (n=40)であった。この結果神経上膜下組織血流量の方が神経束内血流量よりも有意に血流量は多かった ($p < 0.005$)。

II. 牽引損傷に関する実験結果

1. 張力と伸張距離との関係

横軸に伸張距離、縦軸に張力をとると、中條²⁰⁾の実験で得られた結果とほぼ同様な一峰性の stress strain curve が得られた (図7)。即ち伸張距離が伸びるにつれて張力はなだらかに増加し、両者の関係はおおよそ直線に近づき最大張力に達した。最大張力時の張力の平均は 571 ± 47 gで、その時の伸張距離の平均は 34.3 ± 3.8 mm (n=13)であった。その後、張力は瞬時に下降し、さらに神経は牽引された後、張力は0 gとなり神経は断裂した。

2. 伸張距離と伸び率の関係

13羽, 13坐骨神経を用いて前述の方法により、 Δb を5 cmから40 cmまでそれぞれ牽引して、この時の伸張距離に対応する神経の伸び率をLundborg²³⁾の式

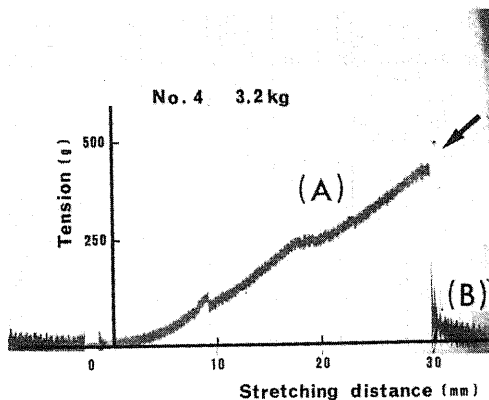


Fig. 7. A typical stress strain curve made by the traction device during gradual stretching of the nerve up to complete rupture. The part of the graph (A) is a almost straight line. At the limit of elasticity (solid arrow) the tension decreased suddenly. Further stretching continues with a steadily diminishing tension (the part of the graph (B)).

により、それぞれを算出した (表1)。

つぎに横軸に伸張距離、縦軸に伸び率をとり、伸び率のそれぞれの平均値から標準曲線を作成した (図8)。この時の伸張距離と伸び率の関係は $Y = 0.69X - 0.18$ の回帰直線に近似することができた ($r = 0.987$, $p < 0.001$)。牽引時の神経・wire 締結部での伸張距離は電磁オシログラフ上より簡単に求めることができるから、この直線式を用いて、各牽引損傷時の神経の伸び率を、電磁オシログラフより求めた伸張距離から計算し、以下の神経の伸びの評価に利用した。

3. 牽引時の血流量の変動

1) 神経束内における牽引時の血流量の変化

牽引時の神経内血流量が、牽引を加えない前の正常時の神経内血流量に比べて、どの程度減少するかを知るために、牽引時の血流量を牽引前の血流量で除したものを減少率とした。この時の神経束内での各牽引時における伸び率、張力、牽引前後の血流量および牽引時の血流量の減少率の結果は表2の通りである。

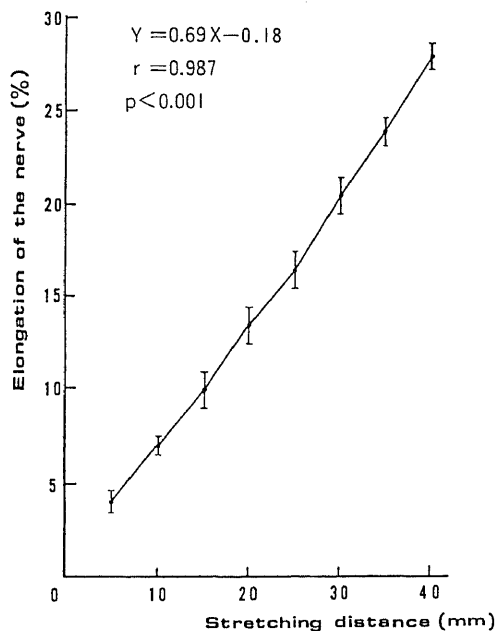


Fig. 8. Graphic representation of the correlation between stretching distance and elongation of the nerve. The vertical lines represent the standard deviation, and the point on each vertical line represents the mean elongation of the nerve for that of stretching distance. The graph obtained indicates a straight line relationship between stretching distance and elongation of the nerve. Regression line, $Y = 0.69X - 0.18$; Correlation coefficient, $r = 0.987$ ($p < 0.001$)

次に横軸に神経の伸び率を、縦軸に血流量の減少率をとり、各牽引時の伸び率とこの時の対応する血流量の減少率をそれぞれ求めた(図9)。血流量の減少は、伸び率が6%以下であれば認めないが、伸び率が7%以上になると始まり、その後伸び率が増加するにしたがい血流量はほぼ直線的に減少し、両者の関係は回帰直線 $Y = -5.55X + 120$ 、相関係数 $r = -0.756$ の強い負の相関関係が認められた。これは1%以下の危険率で統計学的に有意であった。およそ伸び率が10%以下であれば、血流量は正常の50%以上に保たれ、また伸び率がおよそ18%前後になると血流は完全に停止した。さらに牽引を続け、張力が 569 ± 32 g、伸張距離が 35 ± 4.6 mm になると、脛骨神経は足趾屈筋腱への分岐部より末梢10~20mmの部位で断裂した。断裂直後の坐骨結節より末梢4cmの部位での坐骨神経の神経束内血流量は 10.9 ± 3.6 ml/min/100 g、血流量の減少率は $55.6 \pm 10.6\%$ まで回復した ($n = 5$)。

2) 神経上膜下組織における牽引時の血流量の変化
 同様に各牽引時における伸び率、張力、牽引前後の神経上膜下組織の血流量および血流量の減少率の結果は表3の通りである。また、神経の伸び率と血流量の減少率の関係は図10のようになった。血流量の減少は、伸び率が4%以下であれば認めないが、伸び率が5%以上になると始まり、8%以上になると神経上膜下組織の血流量はすでに正常の血流量の50%以下に減少していた。さらに、16%以上になると血流は完全に停止した。伸び率が5%から16%の間では、血流量の減少率は神経束内と同様に、伸び率の増加に伴いほ

ぼ直線的に減少し、両者の関係は回帰直線 $Y = -6.21X + 103$ 、相関係数 $r = -0.863$ の強い負の相関関係が認められた。これは1%以下の危険率で有意であった。さらに神経は張力 552 ± 12 g、伸張距離 34 ± 1.9 mm で断裂し、断裂直後の坐骨結節より末梢4cmの部位での坐骨神経の神経上膜下組織の血流量は 10.4 ± 2.5

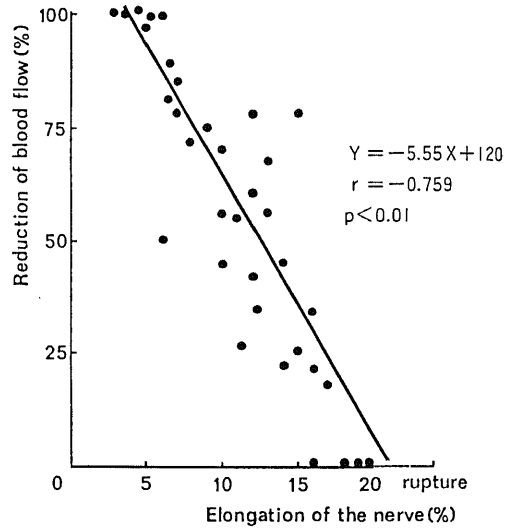


Fig. 9. Correlation between elongation of the nerve and reduction of blood flow in intrafuniculus. A strong correlation can be observed. Regression line, $Y = -5.55X + 120$; Correlation coefficient, $r = -0.759$ ($p < 0.01$)

Table 1. Relationship between stretching distance and elongation rate of the nerve

No.	ab (mm)	Δa (mm)	Δb (mm)	Elongation (%)	No.	ab (mm)	Δa (mm)	Δb (mm)	Elongation (%)
1	126	116 ^A 4.0 ^B	10 20	6.7 12.7	8	130	3.0 4.0	20 25	13.1 16.2
2	114	1.2 4.0	5 20	3.3 14.7	9	104	6.0 8.2	25 35	18.4 25.8
3	122	1.2 5.0	15 30	10.5 20.5	10	130	5.0	30	19.2
4	118	2.0 5.0	15 20	10.0 12.7	11	130	7.0	35	21.5
5	124	5.0 9.1	30 40	19.8 25.4	12	128	4.4	40	27.4
6	116	2.0 5.5	5 30	2.7 20.8	13	116	12.0	25	18.6
7	112	4.7 5.4	10 10	4.5 8.6					

ab, length of the sciatic nerve; Δa , change of the length at measuring point; Δb , stretching distance; A, first trial; B, second trial.

ml/min/100 g で、血流量の減少率は $32.6 \pm 7.4\%$ まで回復した ($n = 5$)。

図 9 および図 10 において、回帰直線の X 軸の切片はそれぞれ 21.48%, 17.18% となり、両者の切片の差は神経束内において有意に大きな値を示した ($p < 0.05$)。また、断裂直後の神経束内および神経上膜下組織血流量の減少率はそれぞれ $55.6 \pm 10.6\%$ ($n = 5$)、

$32.6 \pm 7.4\%$ ($n = 5$) であり両者の間には有意の差を認めた ($p < 0.01$)。以上より、伸び率の増加に伴う神経内血流量の減少は、神経束内の方が神経上膜下組織に比べて有意に少ないことが明らかになった。

考 察

牽引末梢神経障害や、絞扼神経障害などで代表され

Table 2. A comparison of the intrafunicular blood flow before and after traction

No.	Tension (g)	Elongation (%)	Blood flow before traction (ml/min/100g)	Blood flow after traction (ml/min/100g)	Reduction of blood flow (%)
1	200	12	15.5	12.3	79
2	125	7	22.4	17.7	79
3	615	Rupture	20.8	14.2	68
4	90	8	16.5	12.1	73
5	555	20	17.2	0	0
6	200	17	15.5	12.2	79
7	520	16	14.6	0	0
8	110	12	20.8	12.5	60
9	550	Rupture	15.5	8.5	55
10	130	7	14.1	12	85
11	130	5.5	18.2	17.4	96
12	250	13	15.5	10.6	68
13	150	15	22.4	17.7	79
14	240	16	13.2	0	0
15	580	Rupture	16.5	6.5	39
16	160	13.3	17.2	9.6	56
17	240	11.7	13.2	5.6	42
18	105	10	18.5	12.9	70
19	210	10	17.1	9.6	56
20	270	14	13.4	2.9	22
21	240	16	20.9	7.2	34
22	30	6	18.5	9.3	50
23	75	9	25.1	18.5	74
24	460	18	18.2	0	0
25	165	14.5	18.5	8.6	46
26	330	17	25.6	4.5	18
27	260	15	16.2	4.1	25
28	570	Rupture	24.7	14.8	60
29	220	11	20.6	11.3	55
30	30	6	18.5	18.5	100
31	85	5	16.8	16.8	100
32	70	4	18.4	18.8	100
33	290	13	20.4	12.4	61
34	75	7	15.6	11.9	76
35	585	Rupture	19.2	10.8	56
36	95	7	13.8	11.4	82
37	130	10	21.4	12.8	60
38	280	12	17.8	10.0	56
39	120	6	20.8	20.6	99
40	120	5	21.4	21.2	99

る圧迫末梢神経障害の成因としては、牽引や圧迫・摩擦という機械的要因に加えて、神経内微小循環不全や阻血が大きな要因を示すことが明らかになってきた⁷⁾²⁴⁾。

Rydevic ら²⁴⁾は電気生理学的な検討により、阻血により末梢神経の機能障害が生ずることを証明した。さらに吉村²⁵⁾は動脈結紮により家兎の下肢に阻血性拘縮

を作製し、何ら機械的損傷を受けない末梢神経でも阻血により変性が生ずることを明らかにした。この様に牽引、圧迫末梢神経障害の研究には、従来よりの物理学的、組織学的な研究に加えて、神経内の血流量を直接測定して、神経内微小循環の動態を明らかにすることが不可欠になってきた。

末梢神経の血行状態の検索方法としては、従来より

Table 3. A comparison of the subepineural blood flow before and after traction

No.	Tension (g)	Elongation (%)	Blood flow before traction (ml/min/100g)	Blood flow after traction (ml/min/100g)	Reduction of blood flow
1	520	16	21.3	0	0
2	83	9	22.1	9.5	43
3	200	7	27.9	15.9	57
4	550	Rupture	21.3	6.39	30
5	240	12	54.3	16.3	30
6	94	10	20.1	12.9	64
7	320	11	40.4	8.4	21
8	65	7	31	26.2	84.2
9	80	3.5	18.8	18.4	98
10	105	4.6	25.6	10	39
11	70	8	27.6	14.1	51
12	95	7	25.8	17.5	67.8
13	225	13.6	43.7	4.8	10
14	125	10	40.1	16.2	40.4
15	105	4	18.8	19.2	100
16	120	10	33.8	5.7	16.9
17	540	Rupture	27.9	11.4	41
18	195	13	35	4.9	14
19	450	16	36.1	2.2	6
20	105	10	40.1	11.4	28.4
21	83	9	22.1	6.4	29
22	80	7	40	28.8	72
23	125	6	25.6	15.4	60
24	520	20	54.3	2	3.7
25	560	Rupture	52.8	11.5	22
26	540	Rupture	30.1	9.6	32
27	330	22	32.5	0	0
28	140	6	31	24.8	80
29	530	Rupture	34	12.9	38
30	160	10	33.9	11	32.4
31	425	12	46	7.4	16
32	85	4.7	40.1	33.7	84
33	565	14	28.3	4.7	16.6
34	480	17	20.4	0	0
35	380	16	33.5	5.9	17
36	135	7	45.7	18.6	40.7
37	65	4.7	40.1	35.7	89
38	65	3	32.6	31	98
39	120	6.2	48.6	34.4	70
40	95	4	50.2	50.2	100

微小血管造影法が広く用いられてきていた^{9)~13)}。また最近ではLundborgら¹⁴⁾¹⁵⁾の、生体顕微鏡法を用いて連続的、経時的に微小循環状態の観測を行うことが可能となってきた。しかしながらこれらの方法はいずれも定性的、形態学的検索方法であり、神経内微小循環状態の変化を定量的に評価するのは困難である。

1964年Aukland¹⁶⁾らは局所血流量を測定する一方方法として水素ガスクリアランス法を報告し、以来この方法は末梢神経内の血流量の測定にも広く応用されるようになってきた¹⁷⁾¹⁸⁾²⁶⁾。しかしながらこの方法は、呼吸器系を通して水素ガスを吸入させる必要があり、動脈血のPaCO₂、PaO₂などを変化させないために、水素ガスを一定の低い濃度で吸入させる必要があり、また爆発性ガスの取り扱いなどの繁雑さを有する。さらには虚血巣などの、血流が低いところでは、水素ガスが飽和するまでに要する時間が長いなどの欠点あげられる。

この点、Stosseckら¹⁹⁾の考案した電気分解式水素クリアランス法は、クリアランスに利用する水素を、電気分解により直接組織中で発生させ、この時の水素ガスクリアランス速度が血流量により異なることから、これを利用して血流量を測定するものであり、従来の吸入式水素クリアランス法と比較して、測定がはるかに容易である。電気分解式水素クリアランス法のもう1つの長所は、水素ガスを吸入させる必要がない事よ

り、臨床への応用が可能なことである。島ら²⁷⁾は、本法を用いて骨髄内の血流量を測定し、日常診療上の1検査としている。また著者も、絞扼神経障害の患者で手術中に神経の血流量を測定している。

この様に電気分解式水素クリアランス法は多くの長所を持つが、本法の場合には、水素ガスは極めて狭い範囲にしか発生しないため、周囲へ拡散してゆく量は無視できない。即ち、血流の無い状態での水素ガスの拡散値を求め、この値を生体の拡散値より差し引かなければ、血流量の絶対値は求められないという欠点を有する。さらに、今回の実験の様に牽引時に本法を用いて血流量を測定する場合には、牽引により神経内組織密度に変化を生じ、拡散値が変化することは十分に起こり得る現象であり、λの変化の問題を含め、牽引の前後において得られた血流量の値を単純に比較することはできない。

事実著者は心停止後の水素ガスクリアランスの拡散

Table 4. A comparison of the intrafunicular diffusion transport before and after traction at cardiac arrest

No.	Tension (g)	Elongation (%)	Diffusion transport at cardiac arrest (ml/min/100g)	
			traction (-)	traction (+)
1	50	4	23.5	23.9
2	73	4	26.7	26.9
3	83	6	30.8	31.2
4	90	7	33.4	48.6
5	94	7	13.5	21.0

6	116	9	23.3	24.3
7	120	10	42.1	43.8
8	122	10	29.4	25.9
9	135	10	38.5	43.3
10	150	11	91.3	101.6

11	190	12	13.5	17.3
12	195	13	24.8	38.5
13	236	13	23.5	25.0
14	290	13	14.0	17.3
15	220	14	28.3	30.8

16	150	15	8.8	12.6
17	180	16	27.2	32.6
18	236	16	25.9	30.2
19	240	16	11.2	21.8
20	210	17	18.2	19.8

21	260	17	23.5	26.8
22	320	18	13.4	29.4
23	300	20	37.5	39.4
24	324	20	20.7	34.7
25	330	22	46.3	52.6

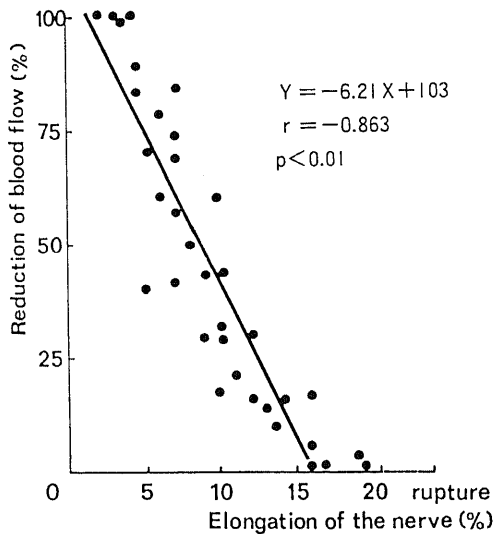


Fig. 10. Correlation between elongation of the nerve and reduction of blood flow in subepineural space. A strong correlation can be observed.

Regression line, $Y = -6.21X + 103$;

Correlation coefficient, $r = -0.863$ ($p < 0.01$)

値を、神経に牽引を加えない状態と、各種牽引を加えた状態とで神経束内、神経上膜下組織のそれぞれで測定を行ったが、両者の値は一致しなかった（表4、表5）。また表4および表5より、牽引前後の拡散値の比と、伸び率の間の回帰係数の有意性をF検定により検定すると、神経束内では明らかな有意性を認めなかったが、神経上膜下組織においては、5%以下の危険率で有意性が認められた。すなわち、伸び率が増加するにつれて、牽引前後の拡散値の差は大きくなる傾向が認められた。

この問題を解決するために、著者は、牽引時の血流量の測定には、牽引を加えたままで心停止を生じせしめて、この時の水素クリアランスの半減期を、牽引時の血流の無い半減期に代替して、牽引時の血流量を測定した。

以上、本法は末梢神経の血流量を測定する一手段として有用であり、今後は手根管症候群や肘部管症候群

Table 5. A comparison of the subepineural diffusion transport before and after traction at cardiac arrest

No.	Tension (g)	Elongation (%)	Diffusion transport at cardiac arrest (ml/min/100g)	
			traction (-)	traction (+)
1	30	5	17.2	17.4
2	60	6	24.8	26.2
3	180	9	32.2	32.2
4	150	10	16.5	17.2
5	200	10	14.7	15.4

6	210	10	27.7	32.2
7	210	11	15.9	15.4
8	220	11	16.2	17.4
9	164	12	31.9	34.7
10	180	12	15.3	16.4

11	240	12	45.2	45.2
12	160	13	24.2	26.9
13	270	14	13.9	16.1
14	280	14	19.8	18.1
15	265	15	14.8	14.2

16	290	15	14.4	15.3
17	225	16	23.1	26.2
18	235	16	25.2	27.5
19	240	16	21.9	24.7
20	240	17	10.9	16.5

21	330	17	11.0	13.1
22	260	18	18.2	20.2
23	320	20	16.5	16.8
24	330	20	17.6	20.6
25	340	22	15.2	18.3

などの手術操作時に直接障害神経内の血流量を測定するなどの臨床面にも応用できると期待される。

末梢神経内血流に関する研究は、1878年 Ranvier が最初に記載を行って以来¹³⁾、主に解剖学的な多くの研究が報告されている。Sunderland²⁸⁾、Hafték¹³⁾らは、微小血管造影を用いて、末梢神経は豊富な種々の神経血管叢より栄養されている事を明らかにした。また Lundborg¹⁴⁾¹⁵⁾は、家兎坐骨神経を用いた実験で神経の血管系には、主に神経上膜血管から成る extrinsic system と、神経周膜血管叢より成る intrinsic system が存在し、神経束内の血管は、神経束外の血管と神経周膜層を貫く数多くの吻合で交通している事を明らかにした。

著者は坐骨結節より末梢約4cmの部位で神経内血流量を測定したが、この部位では坐骨神経の径は約1.5mm前後であり、この部位より末梢では神経の径がさらに細くなるために atraumatic に電極を挿入することは技術的に困難であると思われた。さらにこの部の坐骨神経は中條²⁰⁾が述べているごとく、monofunicular pattern を呈しているため、本研究の目的である神経束内および神経上膜下組織での血流量をそれぞれ区別して測定することが容易であった。即ち、手術用顕微鏡下に神経上膜を破り、かつ神経周膜外に挿入された電極は神経上膜下組織の血流量を測定でき、さらに神経周膜を破って挿入された電極は神経束内血流量を測定できる。この結果、神経上膜下組織の血流量は Lundborg¹⁴⁾¹⁵⁾の extrinsic system の血流量を、また神経束内の血流量は intrinsic system の血流量をほぼ反映しているものと考えられた。

神経束内、神経上膜下組織の正常血流量の絶対量は、それぞれ 18.2 ± 3.5 ml/min/100g (n=40)、 33.0 ± 9.8 ml/min/100g (n=40)であり、神経上膜下組織の方が有意に大きな値であった。これは神経上膜下組織の血流量は前述のごとく extrinsic system の血流量を反映したものと考えられ、この extrinsic system は神経の長軸方向に走る比較的太い血管より直接神経上膜を貫いた血管と数多くの吻合で交通しているため¹⁵⁾²³⁾、神経束内に比べて血流量が多いものと思われる。

牽引による神経内血流量の変化について、Hight²⁹⁾は、肉眼的所見より11%以上の延長で、Hafték⁷⁾は、約30%の延長で神経の表面に普通見られる大きな血管が断裂したとしている。また Lundborg²³⁾は、生体顕微鏡を用いた実験で約18%の延長にて神経内血行が完全に途絶したと報告している。一方 Denny-Bown³⁰⁾は、100%以上の伸展にても、神経上膜の小さな血管の断裂を認めたとすきないとした。しかしながらこれまでの牽引実験はすべて形態学的変化をみにすぎ

ず、牽引時の血流量の変化を直接測定した実験は全く報告されていない。

著者は電気分解式水素クリアランス法を用いて、牽引時の神経内血流量を測定し、その結果、神経束内では伸び率が6%以下で、神経上膜下組織では伸び率が4%以下であれば血流量の減少を生じない事を明らかにした。これは神経組織自体は神経幹、神経束、神経線維いずれも波状を呈していることより、伸展に許容性がある¹⁾としているのと同様に、神経表面の血管も蛇行しているため、軽度の牽引では神経内血流量は影響を受けないものと推測される。

およそ神経束内では伸び率が7%を越えて、また神経上膜下組織では伸び率が5%を越えてさらに牽引が増加すると、血流量は減少を開始するが、この時の伸び率については神経束内、神経上膜下組織の間には統計学的に有意の差を認めなかった。

牽引が神経内血流量を減少させる機序については、今回の実験では明らかにすることは困難であったが、Denny-Brown²⁰⁾は、牽引により直接神経の栄養血管が伸びきり、血管内径が減少して血流が阻害されるとしている。一方、Orf²¹⁾は、牽引による神経束内の圧の増加を、また Haftek⁷⁾は組織学的に endoneurial space の減少を認め、牽引により神経の断面積が減少し、その結果神経内圧が高まり、血行が障害されるとしている。

牽引がさらに増加するに従い、血流量は神経束内および神経上膜下組織ともにほぼ直接的に減少するが、神経束内ではおよそ伸び率が10%以下であれば血流量は正常の50%以上に保たれるのに対して、神経上膜下組織においては伸び率が8%以上になると、血流量はすでに正常の50%以下に減少していた。

Orf²²⁾は、牽引による神経血行は、神経束内血管系の障害の方が神経束外血管系の障害よりも大きいとし、これは endoneurial edema によるとしている。一方 Liu²³⁾は20%以上の伸びでは、神経上膜には肉眼的に出血がよく見られたのに対して、神経内膜では顕微鏡的にミクロの出血が認められたにすぎず、神経内膜の血管の方が神経上膜の血管に比べて、牽引に抵抗性を示しているとしている。著者の実験では、神経束内および神経上膜下組織の血流量ともに、伸び率との間には強い負の相関関係が認められたが、伸び率の増加に伴う血流量の減少は、神経束内の方が有意に少ない傾向が認められた。

さらに牽引を続けると、神経束内ではおよそ伸び率が18%前後になると、また神経上膜下組織では伸び率が16%以上になると血流量は完全に停止した。血流が完全に停止した状態からさらに牽引を続けると神経は

断裂し、断裂直後の血流量は神経束内では正常の $55.6 \pm 10.6\%$ まで回復したのに対して、神経上膜下組織では正常の $32.6 \pm 7.4\%$ までしか回復せず、神経束内の方が神経上膜下組織よりも有意に大きな回復の傾向を認めた。以上より神経束内血流は神経上膜下組織血流よりも牽引による虚血の影響が少ないことが明らかになった。

今回の実験では牽引中に組織学的な検討を行う事は困難であったため、血流量の減少による神経損傷の程度を明らかにする事は困難であった。Seddon⁹⁾は臨床的検討により、中等度の神経内阻血は神経の分節性脱髄および軸索の数珠状変化をきたし、さらに高度の阻血では神経線維束およびそれを囲む組織に強い膠原線維の増殖が生ずると述べている。

吉村²⁴⁾は家兎を用いた動脈血流遮断実験において、神経の変性は末梢ほど高度であり、太径線維は細径線維に比べて変性しやすく、かつ糸巻状変性を呈するなどの阻血性神経損傷の組織学的特徴を明らかにした。しかしながら神経内血流量がどの程度減少すると変性が生ずるかなどは明らかにされていない。

飯田²⁵⁾は¹³³Xeをトレーサーとして神経内血流量を測定し、約30%の血流量の減少で、光顕的には何ら神経に変化を認めないものの、電顕的にシュワン細胞の胞体の水腫状腫大とミトコンドリアの空胞化などを認めたとした。さらに藤野²⁶⁾は、末梢神経の神経外分節血行を遮断し実験的に阻血性神経損傷作製して、この時の神経内血流量を電気分解式水素クリアランス法で測定した。その結果、神経束内の血流量が正常の70%以下に低下すると、神経線維の変化が生じ、さらに50%以下に低下すると変性は広範になるとした。

今回著者が行った末梢神経牽引時の血流量測定では、およそ伸び率が10%以上になると神経束内血流量は正常の50%に低下した。この事は、末梢神経がおよそ伸び率が10%以上に牽引され、かつこの牽引が持続すれば、何ら機械的損傷が神経に加わらなくても、神経束内の阻血のみで、神経線維の高度の変性が生ずる可能性が考えられる。

結 論

末梢神経内の血流動態の研究のため、電気分解式水素クリアランス法を用いて、成熟家兎の坐骨神経内の血流量を神経束内、神経上膜下組織でそれぞれ測定した。また自家考案の牽引装置により牽引を加え、伸張距離と伸び率との関係、さらに各種牽引時における神経内血流量の変化を電気分解式水素クリアランス法により測定し、伸び率と血流量の関係を検討して、以下の結論を得た。

1. 神経束内, 神経上膜下組織の正常血流量の絶対量は, それぞれ 18.2 ± 3.5 ml/min/100 g ($n=40$), 33.0 ± 9.8 ml/min/100 g ($n=40$) であり, 神経上膜下組織血流量は神経束内血流量よりも有意に大きな値であった。

2. 横軸に伸張距離, 縦軸に伸び率をとり, それぞれの平均値から標準曲線を作成すると, 伸張距離と伸び率の関係はほぼ直線になり, この直線は, $Y=0.69X-0.18$ と近似することができた。

3. 神経内血流量は神経束内および神経上膜下組織ともに, 牽引の程度が増加するにつれて減少の傾向を認め, 血流量と伸び率の間には負の相関を認めた。

4. 神経束内血流量はおよそ伸び率が7%前後で減少し始め, 伸び率が増加するにしたがい直線的に減少し, 伸び率がおよそ18%前後になると血流は完全に停止した。さらに神経が断裂した直後では血流量は $55.6 \pm 10.6\%$ ($n=5$) まで回復した。

5. 神経上膜下組織血流量はおよそ伸び率が5%前後で減少し始め, 神経束内血流量と同様に伸び率の増加とともに減少し, およそ伸び率が16%以上になると血流は完全に停止した。さらに神経断裂直後は血流量は $32.6 \pm 7.4\%$ ($n=5$) まで回復した。

6. 統計学的な検討により, 伸び率の増加に伴う血流量の減少および, 神経断裂直後の血流量に関して, 神経束内と神経上膜下組織の間には有意差を認め, 神経束内の血流量は神経上膜下組織の血流量に比べて牽引による減少は有意に少なかった。

謝 辞

稿を終えるに臨み, 御懇篤な御指導と御校閲を賜りました恩師野村進教授に衷心より深甚の謝意を表します。また本研究の遂行にあたり御助言, 御教示を賜りました金沢大学第一生理学, 永坂鉄夫教授ならびに, 統計学的処理についてご指導を賜りました金沢大学衛生学, 橋本和夫教授に深く感謝の意を表します。

本論文の要旨は第28回日本手の外科学会において発表した。

また本実験は文部省科学研究費の援助を受けたものである。

文 献

1) **Sunderland, S.**: Nerve and nerve injuries, 2nd ed., p.151-157, Churchill Livingstone, Edinburgh London, 1978.
 2) **Platt, H.**: Traction lesion of the external popliteal nerve. *Lancet*, **2**, 612-614 (1940).
 3) **Brown, P. W.**: Factors influencing the success of the surgical repair of peripheral nerve. *Surg. Clin. North Am.*, **52**, 1137-1155 (1972).

4) **Highet, W. B., Holmes, W.**: Traction injuries to the lateral popliteal nerve and traction injuries to peripheral nerves after suture. *Brit. J. Surg.*, **30**, 212-233 (1943).

5) **Seddon, H. J.**: 末梢神経障害 (津山直一監訳), 第2版, 81-89頁, 南江堂, 東京, 1978.

6) **Lic, C. T., Benda, C. E., Lewey, F. H.**: Tensile strength of human nerves. *Arch. Neural. Psychiat.*, **59**, 322-336 (1948).

7) **Haftek, J.**: Stretch injury of peripheral nerve. *J. Bone Joint Surg.*, **52-B**, 354-365 (1970).

8) **William, Bora, F.**: The biomechanical responses to tension in a peripheral nerve. *J. Hand Surg.*, **5**, 21-25 (1980).

9) **Lang, J.**: Über das Bindegewebe und die Gefäße der Nerven. *Z. Anat.*, **123**, 61-79 (1962).

10) **Nobel, W.**: Observation on the microcirculation of peripheral nerves. In Proceedings of the Fifth European Conference on Microcirculation, Göteborg. *Bibl. Anat.*, **10**, 316-330 (1968).

11) **Nobel, W., Black, D.**: The microcirculation of peripheral nerves. *J. Neurosurg.*, **41**, 83-91 (1974).

12) **Lundborg, G.**: The intrinsic vascularization of human peripheral nerves: Structural and functional aspects. *J. Hand Surg.*, **4**, 34-41 (1979).

13) **Haftek, J.**: Assessment of the peripheral nerve vascularization in rabbit in microangiographic studies. *Folia Morphol. (Warsy.)*, **XL**, 133-139 (1981).

14) **Lundborg, G., Branemark, P. I.**: Microvascular structure and function of peripheral nerves. *Ad. in Microcirculation*, **1**, 66-88 (1968).

15) **Lundborg, G.**: Microvascular structure and function in the tibial nerve of rabbit. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.*, **6**, 11-47 (1970).

16) **Aukland, K., Bower, B. F., Berliner, R. W.**: Measurement of local blood flow with hydrogen gas. *Circ. Res.*, **14**, 164-187 (1964).

17) **緒方公介**: 水素クリアランス法の整形外科領域への応用. *日整会誌*, **55**, 769-777 (1981).

18) **松本 昇**: 庄迫末梢神経障害に関する実験的研究. *日整会誌*, **57**, 805-816 (1983).

19) **Stosseck, K., Lübber, D., Cottin, N.**: Determination of local blood flow (microflow) by electrochemically generated hydrogen. *Pflugers Arch.*, **348**, 225-238 (1974).

20) **中條正博**: 末梢神経牽引損傷に関する実験的研

- 究—神経内抵抗因子について—。中部整災誌, 29, 1-11 (1986).
- 21) Koshu, K., Endo, S., Takakubo, A. & Saito, T.: Measurement of regional blood flow using hydrogen gas generated by electrolysis. *Neurol. Surg.*, 9, 1261-1266 (1981).
- 22) 天谷信二郎: 末梢神経牽引損傷に関する実験的研究—生体内牽引による神経外抵抗因子について—。中部整災誌, 28, 2199-2210 (1985).
- 23) Lundborg, G. & Rydevik, B.: Effects of stretching the tibial nerve of the rabbit. *J. Bone Joint Surg.*, 55-B, 390-401 (1973).
- 24) Rydevik, B.: Effects of graded compression on intraneural blood flow. *J. Hand Surg.*, 6, 3-12 (1981).
- 25) 吉村光生: 阻血性拘縮の実験的研究, 特に末梢神経との関連について。中部整災誌, 17, 1005-1018 (1974).
- 26) 菅原 誠, 石井清一, 薄井正道, 荻野利彦, 三波明男, 福田公孝, 坂田 仁: 水素クリアランス法による尺骨神経の血行動態に関する研究。整形外科, 32, 1427-1429 (1981).
- 27) Sima, I., Yamauti, S., Matumoto, T., Kunisita, M., Shinoda, K., Yosimizu, N., Nomura, S. & Yosimura, M.: A new method for monitoring circulation of grafted bone by use of electrochemically generated hydrogen. *Clin. Orthop.*, 188, 244-249 (1985).
- 28) Sunderland, S.: The blood supply of the nerves of the upper limb in man. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 53, 91-115 (1945).
- 29) Highet, W. B., Sanders, F. K.: The effects of stretching nerves after suture. *Brit. J. Surg.*, 30, 355-369 (1943).
- 30) Denny-Brown, D., Doherty, M. M.: Effects of transient stretching of peripheral nerve. *Arch. Neurology psychiat.*, 54, 116-129 (1945).
- 31) Orf, G.: A study on the critical mobilization length of peripheral nerves. *Neurosurg. Rev.*, 4, 83-94 (1981).
- 32) Lic, C. T., Benda, C. E., Lewey, F. H.: Tensile strength of human nerves. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 59, 322-336 (1948).
- 33) 飯田 裕, 藤木悦子, 大久保夫美子, 白須敬夫, 田川 宏: 末梢神経における Extrinsic Vessels の重要性について。日整会誌, 56, 1085-1086 (1982).
- 34) 藤野圭司, 田島達也, 吉津孝衛, 亀田郁郎, 立川厚太郎, 程 愛国: 末梢神経外血行の温存・遮断が神経内血行に及ぼす影響についての電気分解式水素クリアランス法による検討。整形外科, 34, 1529-1531 (1983).

Experimental Studies on the Interneural Circulatory Change of Peripheral Nerve after Traction Injury—Measurement of the Local Blood Flow by Electrochemically Generated Hydrogen Yukio Ugaji, Department of Orthopedic Surgery, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—*J. J. J. Med. Soc.*, 96, 599—612 (1987)

Key words: traction injury, peripheral nerve, blood flow, electrochemically generated hydrogen

Abstract

The role of ischemia in the traction injury of peripheral nerve is still a subject of debate. An experimental study was performed in order to clarify the changes in the intraneural microcirculation under stretching of the peripheral nerve. In the first series of experiments, thirteen adult rabbits were used for the purpose of analysing the correlation between the stretching distance and the elongation of the nerve by a specially designed traction device. In the second series, using the sciatic nerves of eighty rabbits, the changes in intraneural blood flow under various stretchings were investigated by the electrochemically generated hydrogen washout technique. The results based on the mean values obtained from the first series of experiments showed almost linear correlation between stretching distance and elongation of the nerve ($Y = 0.69X - 0.18$, $r = 0.987$, $p < 0.001$). The normal intrafunicular and subepineural blood flow were 18.2 ± 3.5 (mean \pm S.D.) ml/

min/100 g and 33.0 ± 9.8 (mean \pm S.D.) ml/min/100 g, respectively. A definite reduction of blood flow was observed at an elongation of the nerve by 7 per cent in intrafuniculus and 5 per cent in subepineural space. Furthermore, with increasing elongation, the blood flow was gradually reduced in both intrafuniculus and subepineural space. A strong negative correlation was observed between the reduction of blood flow and the elongation of the nerve. Blood flow in intrafuniculus was kept to more than 50 per cent of normal blood flow below 10 per cent elongation of the nerve; on the other hand, in subepineural space it was reduced below 50 per cent at about 8 per cent elongation. Furthermore, when the nerve was ruptured, intrafunicular blood flow remained at an average of 56 per cent of normal, while subepineural blood flow was reduced to 35 per cent of normal. It was concluded from the results that the influence of ischemia by stretching injury of the peripheral nerve was less in intrafunicular blood flow than in subepineural blood flow.