

外傷性腫脹の循環動態に関する実験的研究

山口大学医学部整形外科学教室 (指導: 服部 奨教授)

河 合 伸 也

[原稿受付: 昭和58年3月7日]

An Experimental Study of Dynamic-circulation of Traumatic Swelling

SHINYA KAWAI

Department of orthopedic surgery, Yamaguchi University School of Medicine
(Director: Prof. Dr. SUSUMU HATTORI)

The blood and lymph circulation of the traumatic swelling which was made experimentally on limbs of the rabbits, was measured using a method of radio-isotope clearance with NaI^{131} and Au^{198} colloid. The circulation of the traumatic swelling decreased more than that of the control limbs around 48 hours after trauma, then increased gradually and got normal at 6-7 days after trauma.

The course of the traumatic swelling is closely related with the blood and lymph circulation at the region where the swelling is present. The mechanism of edema and other factors inducing the swelling were discussed.

結 言

組織に外傷が加わることによりその組織の微小循環系には大変革を生じ、その結果として臨床的には諸々な随伴症状が認められるが、なかでも軟部組織の腫脹は最も普遍的な症状の一つである。外傷により蒙った組織の変化を修復しようとして働いている因子も、更に腫脹を助長させているのであるとしても、腫脹の程度が強ければ皮膚の壊死、循環障害、運動障害等の症状を惹起するものであり可及的に腫脹の程度が少ないことが好ましい、そのため臨床的には、冷罨法、患部高挙、弾力包帯等の処置がなされると共に、抗炎症剤の開発研究が進むにつれて外傷性腫脹の治療は一層飛

躍してきた。

しかし外傷性腫脹を微小循環から観察してみる時、腫脹に影響を及ぼす因子が複雑多岐に絡みあって構成されているため、外傷性腫脹はいまだ充分には解明されていないことに気付く。更にこれらの因子は時間の経過と共に刻々と変化しており、それらが臨床的な腫脹の推移と密接な関連を有しており、外傷性腫脹の解明には動態的観察が必要であることが痛感される。

外傷性腫脹の基礎的臨床的研究は意外と少なく、主に手の外科や形成外科の領域で進められており、Barclay²⁾, Allaben¹⁾, Kaplan²⁰⁾等の報告をみる。

本邦においては、諸富ら^{29,40)}は透過光量の変化から外傷性浮腫の変動を推察し、弾力包帯の有効性を実験

Key word: Traumatic swelling, Radio-isotope clearance, Edema, Blood circulation, Lymph circulation.

索引語: 外傷性腫脹, ラジオアイソトープ・クリアランス, 浮腫, 血流, リンパ流.

Present Address: Department of orthopedic surgery, Yamaguchi University School of Medicine, 1144 Kogushi, Ube 755, Japan.

的に確認している。伊藤¹⁸⁾は実験的骨切り術後の腫脹について、種々の条件下にてその動態的観察を行ない、宇山¹⁹⁾、藤井²⁰⁾はリンパ系より、熊坂²¹⁾は指尖容積脈波より外傷性腫脹を観察している。

いずれの研究も外傷性腫脹を動態的に、経時的に観察しており、その中で外傷性腫脹は外傷による血管、リンパ管等の損傷が特異的であり、これが浮腫の発生にも大きく影響を与え、腫脹の量的変動に変化を与えたとしながらも、外傷性腫脹の因子が複雑に絡みあっていることを指摘している。

本研究は実験的に家兎の下腿に一定の外傷を与え、経時的に腫脹率を容積法で測定して、腫脹の推移を観察すると共に組織学的にその経過を追求する。更に腫脹の変動は、腫脹部局所の循環に支配されており、局所の循環動態を検索することは、外傷性腫脹の解明に重要な示唆を与えてくれるものと考えて、Na²⁴¹I, RISA, Au¹⁹⁸ Colloidを用いて Radiation Clearance 法を行ない、局所の血流及びリンパ流の動態的観察を主眼として実験した。

第I章：腫脹の経過

1) 腫脹の推移

外傷性腫脹は日常ありふれてみられる病態であり、臨床的常識として「1週間前後で腫れはひく」との概念がある。しかしこれとて経験に基づいた常識であり、その実証性に乏しい。そこで後章に行なっている循環動態的観察との関連も相まって、腫脹の経時的な推移を、その容積を測定することにより観察すると共に組織学的にその変化を追究して検索する。

腫脹を表現するには、その厚さ、重量又は容積を測定する方法が考慮されるが、なかでも容積測定法は同一症例の経過が観察され、しかも全体としての腫脹が把握できるため、この方法を用いて実験する。

○実験方法

成熟家兎 2~3 kg を用いた。Nembutal 30 mg/kg の静注を行ない、両後脚を全体に亘り電気バリカンにて充分剪毛した後、一側を患側としてその下腿に重錘 1 kg を 15 cm の高さより10回落下させて外傷を与えた。反対側は健側として対照とするため外傷を与えていない。なお左右、雌雄差は考慮していない。その後経時的にその両下腿の容積を測定し、測定終了後は飼育箱内で自由にさせた。

被検部として下腿を選んだ理由は、下腿は皮下組織が少ない欠点を有しているが、肉眼的に腫脹が認めや

すく、骨傷が容易に察知され、容積測定が手技的に容易であるうえ、特に臨床的に多くみられる四肢の外傷として腫脹をとらえてみたい思いからである。

容積測定の方法として、家兎の足関節部は皮膚の移動が少ないため基準線として最適である。そこで同部に基準線(足部基準線)を設定する。後脚を伸展させた肢位にて足部基準線より脛骨粗面までの距離(9~11cm)を測定し、左右同じ距離の位置に基準線(膝部基準線)を設定する。この時足部-膝部基準線間は下腿のほぼ全体を占めることになる。しかし膝関節が屈曲することにより、膝部基準線のずれを生ずるため、下肢を常に伸展位に保つように留意し、必要に応じて薄いシーネを装着する。その後直径 6.5 cm, 容積500 ml の円筒状のイリゲーター内に下肢を挿入する。この時後脚の全体を挿入した状態で、イリゲーター内に水が満載するよう、あらかじめ水を調節し注入しておく。このイリゲーターの最下部には随意適量の水が排水できるようにストッパーのついた排水管が装置してある。イリゲーター外部に足部~膝部基準線間距離を印づけ、その印と被検後脚の各基準線とが一致していることを確認して、少しづつ排水し膝部基準線とイリゲーター外部の上印とが一致したところで排水を停止する。そこから排水量を測定しながら排水を続け足部基準線とイリゲーター外部の下印との一致線で排水を中止し、その時の水量を測定する。この水量をイリゲーターの上下印間の容積から差をとると求める被検後脚の下腿の容積が算出できる。

次に外傷を与える方法は、下腿中央前面を中心として比較的広範囲にかつ骨折や皮膚損傷を来たさない程度に可及的強い外力でもって、できるだけ腫脹の大きいものを作製しようとする意図から 1 kg の重錘を 15 cm の高所から10回落下させることにした。落下部位

表1 健常家兎下腿容積測定値

	右	左
1	70 cm ³	68 cm ³
2	62	62
3	58	56
4	68	72
5	64	60
mean	64.4	63.6
t	0.519	
	p<0.05	

は下腿中央前面を中心として半径 2 cm 以内に分散させている。なおこの時骨折や皮膚損傷をきたしたものと及び明らかな血腫形成のみられるもの等は除外した。

○実験結果

容積測定法を実施するにあたり、まず外傷を与えていない健康家兎の左右の下腿の容積を測定した。その結果は表 1 に示す。

症例によりその容積はかなりの違いをみるが、同一家兎の左右は大体類似の値を示しており、推計学的に有意の差を認めなかった。

そこで同一症例においては左右の容積は同じ値を示すと判断し、常に健側を測定してその値を実験要領の指標としながら、患側を測定して以下の実験を行なった。

表 2 は経時的な患側下腿の容積変化を列記した。各時日の測定値間には有意ある相関を認めている。

受傷平均 63.4 cm³ の下腿容積の外傷後における経過は、受傷後の早期には急激な増加を認め平均 80.4

cm³ (127%) に及んでいる。その後ゆるやかに増加し、24時間を peak にして 85.8 cm³ (135%) に達している。そして容積は漸次減退し、7~10日で受傷前に復帰し、腫脹は消褪してくる (図 1)。

なかでも腫脹の減退する初期 (つまり受傷後 2~4 日目) には大きい腫脹率の減少幅を示していることは興味ある。

腫脹が peak にある時期は12時間 2例, 24時間 7例, 48時間 4例となっており、その時の腫脹率は症例によりかなりの変動を認め、116.66%から、165.51% (平均 135%) である。又腫脹の消褪時期は 7日 4例, 8日 2例, 9日 1例, 10日 3例である。

2) 組織学的検索

外傷家兎を経時的に屠殺し、腫脹部の組織学的検索を行なった。各々に H-E 染色, Fe 染色, Azan 染色, 及び PAS 染色を行なっている。

受傷直後は皮下組織及び筋線維間に強い出血があり、筋線維の一部には線維の断裂及び走向の乱れを認める。

表 2 家兎下腿容積の経時的変化

No.	Before	6H	12H	1D	2D	3D	4D	5D	6D	7D	8D	9D	10D
1	68	—	90	94	92	76	74	72	72	68	68	—	—
2	62	—	78	78	82	76	72	74	66	64	62	—	—
3	56	—	80	88	86	80	76	72	66	62	60	56	—
4	72	—	80	82	84	78	78	74	74	72	—	—	—
5	60	—	76	80	76	78	72	66	64	60	—	—	—
6	60	70	74	74	74	68	64	62	62	62	60	—	—
7	64	84	86	90	86	80	74	70	74	68	68	68	64
8	70	90	96	100	92	90	86	84	84	80	74	74	70
9	64	72	76	80	82	70	66	66	66	64	—	—	—
10	58	86	96	92	88	82	76	70	70	68	64	62	58
Mean	64.4		83.2		84.2		73.8		69.8		65.1		64.0
		80.4		85.8		77.8		71.0		66.8		65.0	
S D	5.24		8.28		6.00		6.14		6.49		5.15		5.00
		8.88		8.24		6.14		5.98		5.90		7.75	
S E	1.66		2.62		1.90		1.94		2.05		1.95		3.46
		3.97		2.61		1.94		1.89		1.87		3.87	
t	—		7.33		10.7		5.39		4.41		2.36		—
		4.27		8.51		6.43		4.62		2.08		1.79	
p	—		<0.01		<0.01		<0.01		<0.01		>0.05		—
		0.05		<0.01		<0.01		<0.01		>0.05		>0.05	
		*	**	**	**	**	**	**	**	**	NS	NS	NS
			*	**	**	**	**	**	**	**	NS	NS	—

* p < 0.05 ** p < 0.01 NS p > 0.05

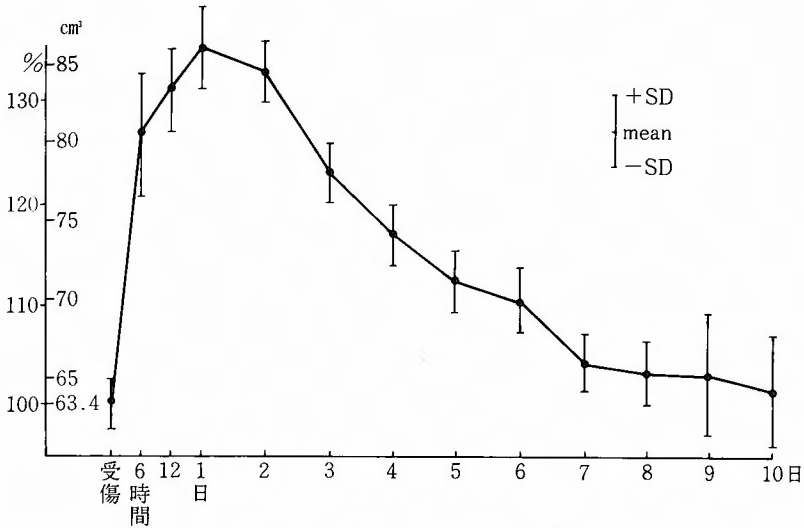


図1 腫脹の推移

6時間後にすでに皮下組織に軽度の浮腫性変化が存し、これは12~48時間には著明となってくる。この浮腫性変化と共に血栓形成、血管壁の浮腫性肥厚や細胞浸潤を認めており、筋線維は変性、壊死へと経過し、2日目には浮腫性変化や細胞浸潤は最も著明に出現し、その変化は特に皮下組織において著しい。

3日目には浮腫部に線維芽細胞が細胞浸潤と共に認められ、4~5日目には次第に浮腫は減退してくるとともにこの頃には先行した出血に由来する hemosiderin の沈着を認める。更には壊死に陥った筋組織は浮腫性肉芽組織の形成がみられる。

7日目には次第に細胞成分が減じ、浮腫は消褪している。

○ 小括

腫脹は外傷が加わった直後より始まり、特に初期における腫脹の増加は急激で、12時間頃よりゆるやかに増加を示し、24時間前後には peak に達する。組織学的には初期の所見として出血や組織の挫滅が認められ、6時間にはすでに浮腫を呈し、次第に浮腫は著明となり、腫脹が peak にある時期は浮腫も最大を呈してくる。又この頃には血管壁の浮腫性肥厚や細胞浸潤も顕著となる。

受傷後2日目頃より浮腫は次第に減退し、それと共に腫脹も減少し、浮腫の変化と腫脹の量的変動とは非常に密接な関係を有している。更に組織学的所見としては腫脹部は線維芽細胞の増生、肉芽形成へと修復の過程を進んでいく。

個々の症例として観察してみると腫脹の peak にある時期は12~48時間に及び、更に peak 時の腫脹率は116%~165%と大きい幅を呈していることは、腫脹の程度が個体によって異なることを示し、外傷に対する生体反応の差を暗示させる。しかし被検部の脈管、神経分布や軟部組織による衝撃力の差等も考慮され、個体差の問題は現在なお不明であり、多くの因子が関与しているものと思われる。患者の素因が腫脹の程度に関連していることは臨床的にも経験されており、Barclay³⁾ は Dupuytren's contracture の術後の患者の体質を皮膚の厚さにより、endomorph (thickness), mesomorph (muscularity), ectomorph (slimness) に分類し、そのなかで皮膚の厚い endomorph は外傷後に腫脹の程度が強いことを指摘しており、皮膚の厚さも又個体差の一因子となるであろう。

24~48時間で完成された腫脹はその後漸次減退しているが、なかでも減退期の初期ほどより大きい腫脹の減退を示し、次第にその差が少なくなって消褪する傾向にあり、その消褪時期も7~10日と幅を有していることはやはり個体差その他の問題を含み興味深い。

第II章：循環動態について

外傷性腫脹は経時的に刻々と変化しているが、その変化を支配するものは腫脹部局所の循環が大きく関与している。外傷により組織が挫滅し、毛細管やリンパ管の破綻をきたし、更には浮腫の形成が認められており、当然局所の循環に大きな変動が及んでいるであろう。

うことは容易に推測される。そこで腫脹部局所の血流とリンパ流とが経時的に判別すれば、腫脹の成立や治癒機転の解明に何らかの示唆を与えてくれるであろう。しかし実際には腫脹部局所の血流やリンパ流を直接測定することは困難であるが、諸々な方法を用いることによりそれを推察することが可能となる。

これらの方法のなかから腫脹部局所の血流やリンパ流を表現するのに最も優れていると思われる放射性同位元素による Radiation Clearance 法を用いて、腫脹部局所の血流及びリンパ流を検索する。

1) 外傷性腫脹のリンパ流

正常状態においては勿論であるが、外傷性腫脹等の病的状態におけるリンパ系の役割は特に重大である。血管損傷にともなう血液成分や血管透過性亢進による蛋白成分等が組織内に多量に存在していることは、浮腫の消長に密接な関連を有しており、これら高分子物質の排除はリンパによってのみ行われている。そこで外傷性腫脹の循環動態の検索にあたり、そのリンパ流を観察することは急務であると考えた。

しかしリンパ系がリンパ管あるいは1~2のリンパ幹管以外は血管系のように容易に目に映じないため、リンパ系障害の追究は困難であり、色素注入法、リンパ管造影法、及び比較的太いリンパ管についての研究が行なわれているにすぎない²⁵⁾。これらの方法では腫脹部局所のリンパ流を知ることは困難である。

1961年 Hollander が¹⁴⁾ RISA (I¹³¹ labeled human serum albumin) を皮下組織に注入し、その減衰率をリンパ流の指標として用いており、関^{43,44)} は本法を用いて高分子物質による Radiation Clearance 法としての理論と有用性を確立し、RISA の組織クリアランスは十分にリンパ流の指標になると述べている。

Na²⁴, K⁴⁰, I¹³¹, Xe¹³³, Kr⁸⁵ 等の低分子物質は組織内のみならず血管壁をも容易に通過し、従ってその組織からの排除は主として局所の微小血管内血流によって行なわれており、リンパ流に支配される程度は極めて少ない。

他方 Albumin, PVP, Colloid 等の高分子物質は通常僅かながら血管内から組織内に漏出するが、組織内からその近くの血管に入ることはなく、組織内から大部分はリンパ管内に移行し、次いで鎖骨下静脈内に還流する。従ってこれらの物質の組織内からの消失速度は組織内よりリンパ管による排除消失の速度を表わす故、リンパ流の指標として用うことができる。

そこで放射性同位元素を有する高分子物質を用いて

Radiation Clearance 法を行なえば、その局所でのリンパ流の状態をよくとらえることが出来、優れた方法であると言える。

外傷性腫脹の局所におけるリンパ流の動態を検索する目的で、RISA 及び Au¹⁹⁸ Colloid を用いて本法を実施することにした。

実験に先立ち外傷性腫脹部に注入された RISA 及び Au¹⁹⁸ Colloid の様態を検定する目的にて、健常部におけるそれと比較しながら、あらかじめ以下の予備実験を行なった。なお外傷性腫脹の組織学的所見として、皮下組織に最も強い変化が認められているため、皮下組織における変化を検索することにした。

○ 予 備 実 験

a 実 験 (1)

i) 墨汁注入

墨汁の上清液 0.02ml を外傷家兎の健側及び患側の皮下組織に注入し、その墨汁の拡がりを注入直後と2時間後に計測した。

その結果墨汁注入後は平均して健側 1.0×1.5 cm, 患側 1.0×1.5 cm の楕円形を呈し、2時間後には健側 1.2×2.5 cm, 患側 1.2×2.7 cm であり、健側と患側とに著明な差を認めていない。

ii) Scinti-Scanning

受傷後10時間及び受傷後2日目の外傷家兎の健側、患側の皮下組織にそれぞれ RISA 0.02 ml を注入し、1時間後に同部の linear 及び area scinti-scanning ではそれぞれ基底部が 4.0~4.5 cm の峰状を呈し、健側と患側との差は著明に認めなかった(図2)。

Area scinti-scanning では受傷後10時間例の健側 2.8×3.3 cm, 患側 2.7×3.0 cm であり、受傷後2日例では健側 2.5×3.5 cm であった。

なおこの時の Collimeter の口径は 2 cm のものを使用しているため、真の拡散率はこの値よりも更に少ないものであると推定される。

以上2つの実験より皮下組織に注入された墨汁あるいは RISA 等の高分子物質の拡散率は1~2時間の経過では、直径 4~5 cm をこえない。更に外傷性腫脹にては健常と比較して、やや拡散率の増加があるとしてもその差は著明であるとは思えない。

注入容量が増加すれば、拡散率が増加してくることは当然のこととして予想される。

そこで以下の実験はすべて注入容量を 0.02 ml と一定に規定して注入する。そして Scintillator の Collimeter の口径を 5 cm 以上のものを使用することに

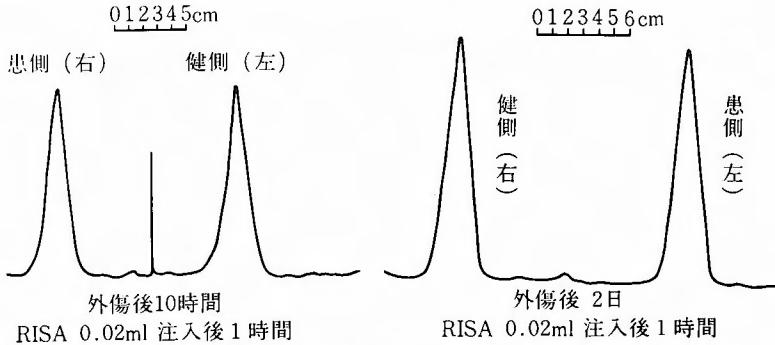


図2 Linea Scinti-Scanning

より、注入された Isotope が拡散して消失する影響は一応除外することが出来ると考えた。

b 実験 (2)

i) 外傷家兎 (受傷後 2 日) の健側及び患側の皮下組織に RISA 0.02 ml (0.5 μ C) を注入し、2 時間後 2 cm の口径を有する Collimeter を持つ Scintillator を使用して、注入部、膝窩リンパ節及び骨盤部 (腸骨及び腰リンパ節部) から放射する γ 線量を計測した (表 3)。

すでに墨汁注入を行なった後、それが膝窩リンパ節を経て、腸骨リンパ節へ移行することを確かめており、上記実験にて確かに RISA が各リンパ節にとりこまれているといえる。

ii) 1 羽の健全家兎及び 2 羽の外傷家兎 (受傷後 1 日) を用いて、Au¹⁹⁸ Colloid を健全家兎の健側及び外傷家兎の患側の皮下組織に注入し、2 時間後屠殺して直ちに下行大動脈血及び下大静脈血の各 1 ml と注入側及び反対側の膝窩リンパ節を摘出し、Well type scintillator (東芝 UDS-24202B) を用いて、その各々を計測した。但し健全家兎及び外傷家兎の 1 羽は麻酔を継続して、後脚の運動は行なわず、又外傷家兎の 1 羽は出来るだけ浅い麻酔を行ない、約 1 時間に亘り積

極的に運動させた。

その結果安静を保持した 2 羽においては、Au¹⁹⁸ Colloid の著明な移動を認めず、運動を行なった 1 例は注入側膝窩リンパ節に著明な計数の増加を認めている。しかしながらいずれの例にも Au¹⁹⁸ Colloid 皮下大動脈血中には計数されていない (表 4)。

このことから注入された Au¹⁹⁸ Colloid は少なくとも局所より直接血流へ移行しないことを示し、更には運動によりリンパ流量が増加することを表わしているといえる。

以上の実験 1 と実験 2 より、高分子物質である RISA 及び Au¹⁹⁸ Colloid は注入された局所での拡散は 4~5 cm を越えることなく、かつ局所より血流へは移行せず、リンパ流により排導されており、このことは外傷性腫脹部の局所においても健全部と比較して、殆んどその差を認めないことが分った。

○実験方法

成熟家兎 2.5~3 kg を用い、前述した方法により外傷を与えた後、経時的に RISA 及び Au¹⁹⁸ Colloid

表 3 外傷家兎 (受傷後 2 日)

RISA 0.02 ml 注入 (0.5 μ C)			
	注入部位	膝窩部	骨盤部
健側	17,600	850	294
患側	23,780	450	

単位 c.p.m
Background 71.

表 4 外傷家兎 (受傷後 1 日)
Au 198 Colloid 注入

条件	動脈 (1 ml)	静脈 (1 ml)	Au 198 Colloid 注入	
			注入側膝窩リンパ節	反対側膝窩リンパ節
健全健側 安静	458	460	507	457
外傷患側 安静	462	475	492	473
外傷患側 運動	489	454	12,701	503

単位 c.p.m
Background 462.

の 0.02 ml (5~10 μ C) を外傷家兎の健側、患側の下腿前面の皮下組織に注入した。なお主として RISA を用いている。注入された Isotope より放射される γ 線を Scintillation Counter (島津製 DS-2) で捕え、Retemeter (ER-12) に導き、その計数率を記録計 (UR-255) により連続描記する。この時 Collimeter の口径は 5×7 cm の長方形のものを使用し、下腿全面を受けているが、特に膝窩部からの γ 線は除外するように充分留意すると共に、皮膚を圧迫しない程度に可及的に接近させている。

注入部位は患側では腫脹部の中央に、健側では患側注入部位と同一の部位を選んだ。

注入容量は 0.02 ml と規定し、27gauge 針を用いてゆっくりと皮下組織に注入し、組織の生理的狀態を可及的に損わないようかつ薬剤の外部への漏出が無いよう特に留意した。なお測定中室温は 20°C 前後に保ち、麻酔は Nembutal 30 mg/kg の静注をした。

注入直後約10分間に亘り、その計数率を測定し、その後安静を保持し、2時間後に再び麻酔施行し、同様にして計測した。この間家兎の後脚の運動狀態を絶えず観察し、明らかに後脚の運動に左右差が認められたものは除外した。

注入後2時間の計数率を注入直後の計数率に対する百分率を求めて、2時間遺残率を算出して、それぞれ健側と患側とを比較した。

つまり遺残率が高いということは、リンパ流による排除率が悪く、リンパ流の障害を示唆する。

○実験結果

健常家兎における左右の2時間遺残率を表5に示す。表によると各々の家兎の2時間遺残率には相当のばらつきを認めるが、同一家兎の左右値を比較すると非常に類似の値を示している。

そこで外傷性腫脹のリンパ流の指標として、この2時間遺残率を用いるに当り、健側脚の値と常に比較し

表5 健常家兎 (2時間遺残率)

症例	右	左
1	96.15%	96.25%
2	88.05	88.75
3	98.57	98.75
4	95.23	96.22
5	89.18	90.78

$t=2.29$
 $P<0.05$

て患側脚の値を表現し、健側脚の値から患側脚の値の差をもってリンパ流循環の指標とする。

そこで外傷性腫脹における経時的な患側脚の測定値を健側のそれを基準として表現すると図3の如くなる。

受傷直後には患側の遺残率が高く(つまり RISA の排除率が低く、リンパ流が少ない)、次第に健側の値に近づき、2~3日目にはむしろ健側をこえて患側の遺残率が低く (RISA の排除が増加) なり、5~6日には健患側の差がなくなる傾向を有する。

このことは外傷性腫脹時には受傷直後はリンパ流は低下しており、2~3日にはむしろ健側より増加し、腫脹の軽快すると共に正常に復帰してくるという傾向を有している。

○小括

1961年 Hollander⁴⁴⁾ が初めて RISA を皮下組織に注入し、この減衰率をリンパ流の指標として用いており、その値はリンパ閉塞性疾患で遅延し、静脈閉塞や心不全では促進することを報告している。

関^{39,44)} は本法の実用性を証明しながら、浮腫の鑑別に応用し、RISA の組織クリアランス値は、①リンパ流阻害がある場合に遅延し、②組織の水保持力の増加している場合 (Steroid 長期投与等) では正常値を示し、③毛細管壁を通過しての水分通過量の増加している場合では促進することを述べている。

実際に局所のリンパ流量を測定する方法がないので、Calibration することが出来ていないが、注入された高分子物質がリンパ流に排除される状態を良く表現しているものであり、健側と比較することにより、リンパ管の機能を窺い知ることが可能となる。

高分子物質のリンパによる排除は、後述する NaI¹³¹ Radiation Clearance 法と比較すると、この減衰率は

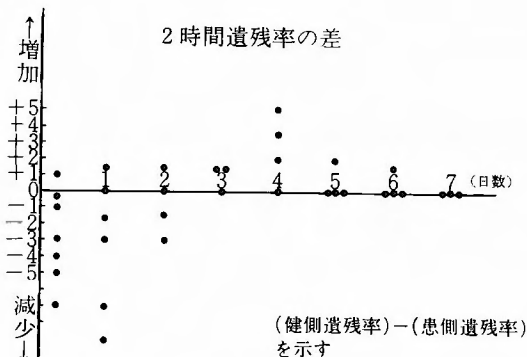


図 3

非常に遅く、麻酔下に安静を維持した場合には、2時間経過してもその計数率は殆んど減衰しない時もある。そこで Hollander⁴¹⁾ はリンパの機能を知るには、初めの1時間は10~15分間隔で、次の12時間は2~3時間毎に、ついで1日4回放射能の消失するまで測定することを奨めているが、外傷性腫脹は時間と共に刻々とその状態が変化しており、出来るだけ短時間でしかも測定値の判定に支障を来たさない時間で測定せねばならず、坂口⁴²⁾の行なっている2時間遺残率をもってリンパ流の指標とした。

そこで外傷性腫脹におけるリンパ流の動向は、受傷直後には患側は流量の低下を示しており、少しづつ回復して2日目頃より健側に比してむしろ亢進しており、5日目には殆んど健側値と同じ値を呈してくるようになる。

本来リンパ流は組織と毛細リンパ管との水力学的圧差により、組織液が毛細リンパ管内に流入するものであり、大中リンパ管内のリンパ流は弁の作用と相俟って、リンパ管壁及びリンパ節の受動的及び能動的収縮性に基因する水力学的圧差によるものであるとされている³⁴⁾。当然浮腫が生ずることにより、組織液の増加を来たして組織圧が高まりリンパ流が促進するであろうと予想される。

しかし宇山⁵³⁾は外傷性腫脹のリンパ管造影にて、リンパ管の破綻と造影剤の漏出を認めているが、著者は受傷直後にはリンパ管の損傷によるリンパ流の低下を来たすと共に腫脹が増強するにつれて、リンパ管の走行の全域にわたり組織内圧の亢進からする圧迫を受けてリンパ流低下が増悪されたと考える。

その後腫脹がやや軽快するにつれて、組織内圧がリンパ管の圧迫を解除すると共になお残存している組織圧のため、組織液が大量に毛細リンパ管に流入して、リンパ流が増大し、腫脹の減退をますます促進するものと考えられる。

藤井⁹⁾は外傷性腫脹家兎のリンパ管内に色素を注入し、その移動速度を測定した結果、腫脹が著明であればその移動速度は遅延したと報告しているが、著者の実験とはほぼ類似の結果であると思う。

2) 外傷性腫脹の血流動態

血流の循環動態を検索しようとして、これまで多くの方法が用いられている。

1. 血圧測定
2. 皮膚温測定
3. 脈波

4. 血管造影法
5. 毛細管観察
6. Radiation Clearance

などがその代表的なものである。

これらはそれぞれの特性を有し、多くの利点をもっているが、このなかで血圧測定は脈拍をふれない部位では測定できないし、皮膚温は皮膚の温度が即ち血行をあらわすものでない点から、その解釈に制限があり脈波はその分析にまだ不明の問題が多い。毛細管観察や血管造影は形態学的に血行をとらえているが、形態より機能を推測することは危険である。

しかしながら Blumgare & Weiss (1922) に始まり、Kety^{21), 22)} (1948) により確立された低分子物質による Radiation Clearance 法はこれらの諸欠点を補いしかも簡単であり、リンパ流における高分子物質のそれと対比して、腫脹部局所の血流をとらえ、その動態的観察を行なうに優れた方法であると言える。

Kety²¹⁾ が Na²⁴Cl を局所に注入し、これが局所より流出する状態を計測し、これに数理分析を加えて循環指数を確立して以来、多くの研究者により研究がすすめられ^{11), 12), 15), 17), 28), 46), 52), 54)}、そのクリアランス値は有効血液量を示すと言われている。

しかし Na²⁴Cl は入手しにくく、又半減期が非常に短かい欠点を有しており、Hyman¹⁵⁾ が NaI¹³¹ が Na²⁴Cl とほぼ同じ行動をとることを明らかにして以来、NaI¹³¹ が一般に多く用いられており、伊藤¹⁷⁾、宇田川⁵²⁾らも NaI¹³¹ のクリアランス値は充分に血流を表現すると報告している。伊藤¹⁷⁾はそのなかで Radiation Clearance 法を R-C 法、循環指数 (K 値) を R-C Constant と呼び、正数として扱うことを提唱しており、著者もこれにならう。

なお R-C 法の詳細に関してはすでに当教室の長井³¹⁾、二武³³⁾は本法にて骨循環動態を、守田³⁰⁾は椎間板の循環動態を検索しており、それを参照されたい。

そこで外傷性腫脹の血流動態を検索すべく NaI¹³¹ R-C 法を用いることにした。

ところで注入された Isotope は細胞外液を拡散して血管壁を通して血流に入るか又はリンパ流により除外されてゆく。Stone & Miller⁴⁶⁾ は Na²⁴ を注入した後、胸管よりリンパを体外へ誘導し、Na²⁴ のリンパ流による除去率を測定すると共に更に大腿静脈より血液を採取して計測したところ、リンパにより排導される Na²⁴ は 1.1% をこえず、殆んど血流により除去されていると報告している。

表6 外傷家兎(受傷後1日)

膝窩リンパ節抽出			
健側	側	患側	側
4330 c.p.m.		4407 c.p.m.	
NaI ¹³¹ 注入 15分 Background 450			

しかしながらこの報告から2つの疑問が提起される。
1)リンパ流は数個のリンパ節を経て胸管に達するものであり、あるいは Isotope はリンパ節に取り込まれて、リンパ節より容易に流出しないのではなからうか、2) 大腿静脈より血液を採取する操作は、大腿静脈周囲をとりまくリンパ管の通過障害を発生し、そのためリンパ管内圧の上昇を来たした結果、Na²⁴ のリンパ管への流入を阻害する恐れがある。

以上2つの疑問を持ちながら、更に外傷性腫脹の如き病的状態において注入された NaI¹³¹ の排除の態度を追求せんとして次の実験をあらかじめ行なった。

○ 予備実験

a 実験1: 外傷家兎の健側及び患側の皮下組織に NaI¹³¹ の 0.02 ml (2μC) を注入し、15分後に屠殺して直ちに両側膝窩リンパ節を抽出して、Well type Scintillator を用いて、膝窩リンパ節より放射するγ線量を計測した(表6)。その結果健側と患側とに著明な差を認めていない。

b 実験2: 健常家兎及び外傷家兎の各1羽づつを用い、健常家兎の後脚と外傷家兎の患側脚との皮下組織に NaI¹³¹ (1μC) を注入し、15分後屠殺して直ちに

表7 NaI¹³¹ (1μC) 注入15分

	下行大動脈血 (1 ml)	下大静脈血 (1 ml)	注入側膝窩リンパ節	注入局所
健常側	4,361	4,846	3,127	180,000
外傷側	3,559	4,211	2,744	150,000

単位 c.p.m
Background 457

その動脈血(下大動脈)1ml, 静脈血(下行静脈)1ml と注入側膝窩リンパ節を抽出して計測した(表7)。

その結果外傷家兎及び健常家兎とで各採取部の計数に差は認め難いが、両者とも膝窩リンパ節に相当して明らかに動静脈血中の計数が多い、それ故注入された NaI¹³¹ は速やかに血流中へ移行し、リンパ節内のとりこみは僅かであると言える。

c 実験3: 外傷家兎の健側と患側の両大腿部を駆血帯で強く緊縛して、血行を全く遮断させて NaI¹³¹ R-C 法を行なった。

その結果30分経過しても両側とも殆んど変化せず、両者とも R-C Constant は零に近い値を示す(図4)。血行を完全に遮断すると NaI¹³¹ の排除は殆んど認められない。

d 実験4: 外傷家兎に Nor-adrenalin 0.3 r/kh を動脈内投与及び 0.02 ml 中に 0.5 r を含有するように混合調製した NaI¹³¹ 溶液を注入した。いずれも著明な R-C Constant の減少を示した(図5, 6)。それ故

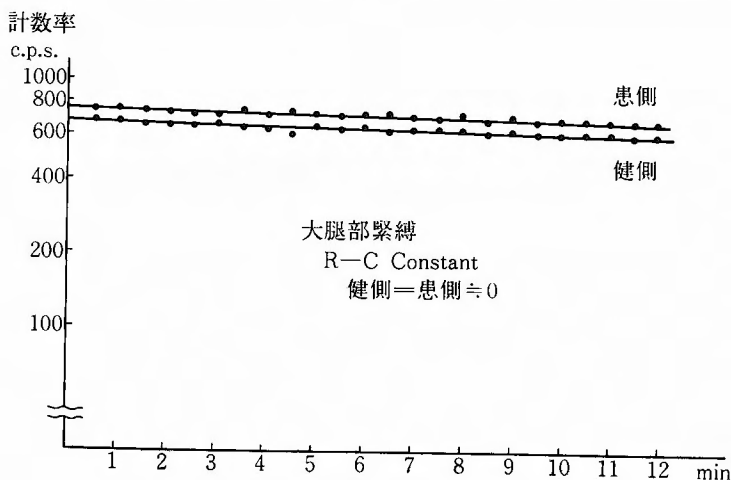


図 4

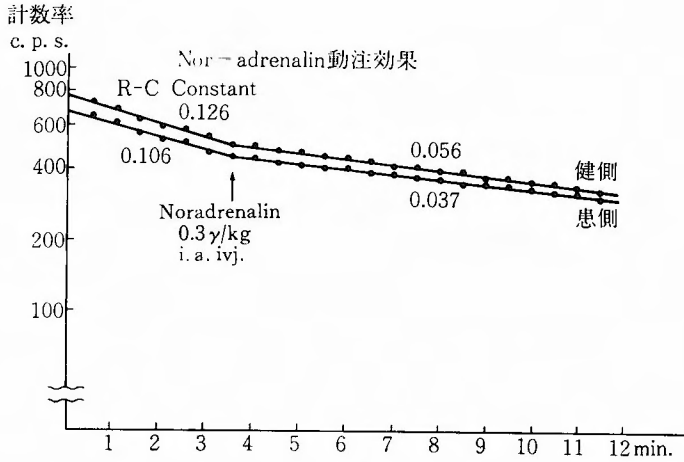


図 5

Nor-adrenalin 投与により NaI^{131} の排除は敏感に遅れを示す。

e 実験5・すでに強く緊縛すれば、R-C Constant は零に近くなることは実験3であきらかとなっており、注入された NaI^{131} は殆んど脈管内へ移行しない。そこで外傷家兎を用いてその大腿を強く緊縛し、 NaI^{131} R-C Constant が零であることを確認した後、注入10分後の area scinti-scanning を行なった。その結果図12の如く健側 $2.5 \times 3.5 \text{ cm}$ 、患側 $2.5 \times 4.5 \text{ cm}$ の拡がりを認めており、やや患側に拡散率の拡がりを認めているが、Scintillator の Collimeter の口径の範囲は越えない。

以上を総括すると、注入された Isotope の排除の態

度は健康家兎と外傷家兎においては著明な差を認めていない。更に Isotope はリンパ節の中にもあまりとりこまれておらず、Stone & Miller⁴⁶⁾ との実験結果と合わせて、リンパによって排除する量は NaI^{131} R-C に鋭敏に反映しているとは考えられない(実験1, 2)。しかし NaI^{131} の組織内における物理的拡散は外傷性腫脹時にはややその拡散率に増加を示している(実験5)が NaI^{131} R-C Constant は機械的血流遮断(実験3)及び薬物の影響(実験4)にて著明な変化を示している。

そこで外傷性腫脹における NaI^{131} R-C Constant はリンパ流の変動を鋭敏に反映せず、主として血流により排除されるものであり、この排除の態度は外傷性腫

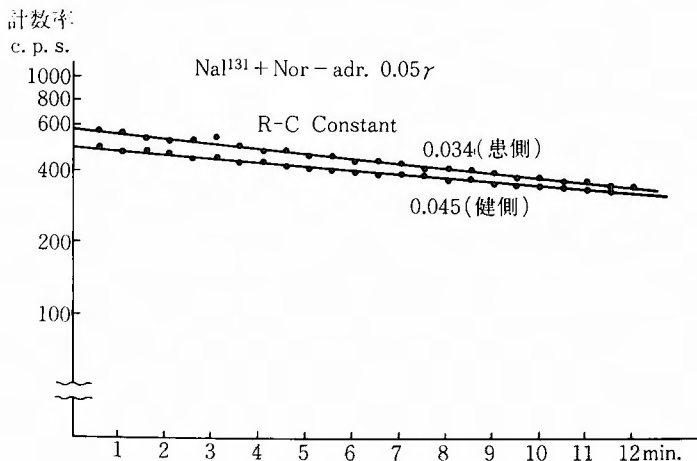


図 6

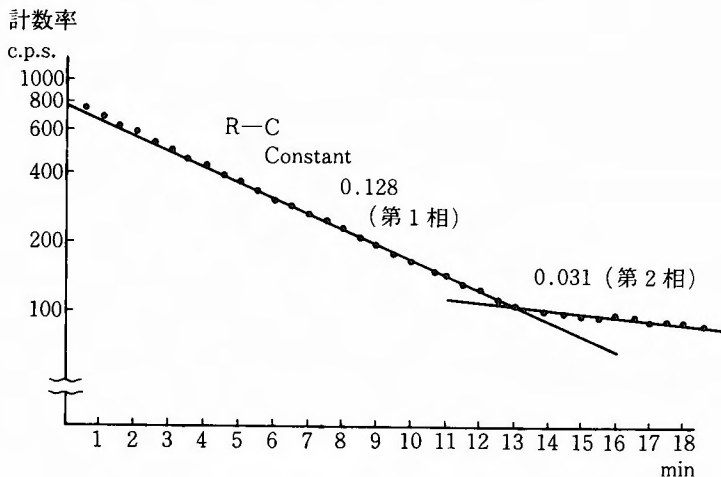


図7 片 対 数 表

腫と健常部とはほぼ同じであるといえる。なおこの予備実験に使用した外傷家兎はすべて受傷後1日のものである。

○ 実験方法

RISA の Radiation Clearance 法におけると同様の方法を用いた。

注入容量は常に 0.02 ml と一定に保ち、27gauge 針を用いてゆっくりと皮下組織に注入する。

描記された計数率減衰曲線より、30秒間隔に Background を除いた計数率を読み、片対数グラフに記入し、R-C Constant を算出する。この方法により10~15分以上の測定を行なうと、2相性を呈してくるようになるが、第2相を呈する頃より Background の上昇が認められ、Kety の理論式²¹⁾を満足しなくなると考え、注入後の初期の第1相についてのみ検討を加えることにした(図7)。

○ 実験結果

健常家兎の両側脚皮下組織における R-C Constant は表8に示す。

R-C Constant は各々の家兎及び同一家兎の左右に

表8 健常家兎 R-C Constant

症 例	右	左
1	0.138	0.087
2	0.099	0.138
3	0.099	0.077
4	0.106	0.115
5	0.173	0.106

おいても、かなりのばらつきを認めるため、外傷家兎の健側脚の R-C Constant をも加えて57例中の平均値 0.125 ± 0.042 をもって正常値とみなした。

経時的な外傷家兎の患側脚の R-C Constant を正常値と比較して図示する(図8)。なお各時日における R-C Constant の値の平均値を実線で示しているが、推計学的処理は行なわれなかった。

その結果外傷部局所の R-C Constant は受傷直後には低下しており、急激に回復し、48時間目にはすでに正常値をこえて増加しており、6日目に正常値へ復帰している傾向を有している。

○ 小 括

R-C 法は注入された Isotope が局所から清浄される能率を表現したものであり、注入部位の物質除去能を総括的に反映する検査法である。なかでも NaI^{131} R-C Constant は血流と非常に密接な関係を有していると言える。そこで実験結果より受傷直後には血流の低下を認めているが、これは外傷による血管損傷や血栓形成等による血管閉塞などにより血流が障害されるとともに外傷の衝撃が血管運動神経に異常をもたらしたためであると考えられる。その後血流は急激に回復し、2日目にはむしろ正常値よりも亢進する傾向にあることは、血管が次第に血管運動神経障害から解放されると共に炎症性変化によって血管拡張を招来したことも一因子となるであろう。その後腫脹が殆んど消褪する時期には血流も正常に復している。

しかしながら NaI^{131} が血流に移行する際、病的組織の血管壁関門に対する NaI^{131} の様態に関しての疑問が残る。

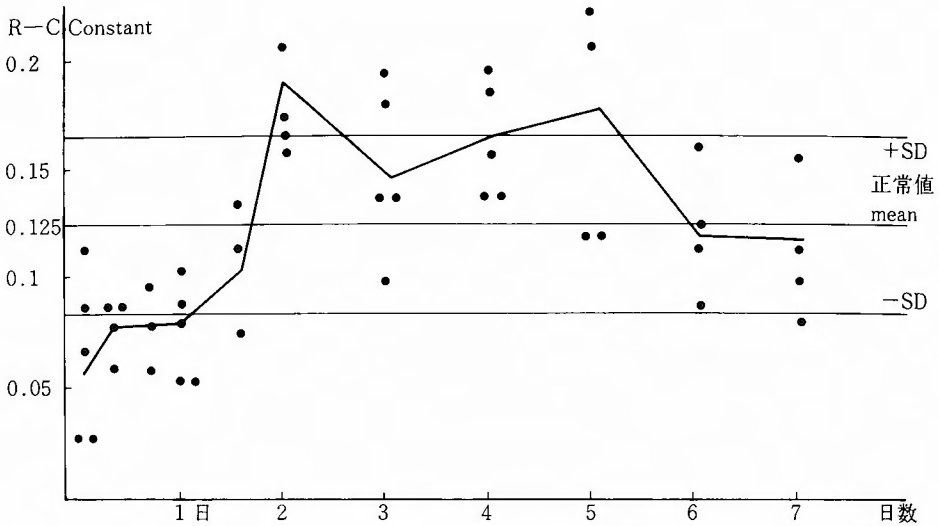


図8 患側 R-C Constant の経過

Hyman¹⁵⁾, 吉利⁵⁵⁾ は浮腫にても Na^{21}Cl は血管壁関門について全く考慮しなくても良いことを報告している。このことは Pappenheim³⁹⁾ の報告した Na の交換が濾過よりも拡散によるという説をうらづけているのもであると述べている。NaI¹³¹ もこれにほぼ準ずると思うものの、これに関する報告はない。

著者は予備実験の項にて一応外傷性腫脹部と健常部とにおいて、NaI¹³¹ の血流への排除の態度はほぼ同じであるとしながらも、NaI¹³¹ の血管壁関門に対する疑問ははまだ充分に解決されておらず、今後更に症例を加えて検討してみたいと思う。

考 察

組織に外傷(打撲)が加わった直後より、その局所には腫脹が認められる。その腫脹は受傷後の早期には著明な増加を示し、受傷後6時間目には平均27.45%の腫脹率の増加であり、その後ゆるやかに増加し、24時間目には35.87%と最大の腫脹を示している。

最大腫脹時における組織学的所見として、皮下組織及び筋線維間の強い浮腫と出血が著明で、筋線維の一部には走向の乱れ、断裂、変性及び壊死がみられ、更には血栓形成、血管壁の浮腫性肥厚や円形細胞浸潤等が認められている。

それ故外傷性腫脹の所見として外力による直接的な組織の傷害(出血、筋線維の断裂、壊死)とそれにひきつづいた炎症性変化(血管周囲細胞浸潤、血管壁の浮腫性肥厚)と浮腫とからなると考えられる。このう

ち腫脹の量的変動を支えているものは脈管損傷による出血、リンパ漏出と浮腫とである。

外傷性腫脹においてはこの脈管損傷を有することが、他の疾患にみられる浮腫と類似の局所々見を呈しながら、発生機転の上で根本的な差異を生ずる所以である。著者は内出血とも表現すべきような著明な出血は実験の対照としていないか、受傷直後にはリンパ流、血流とも低下していることが、本実験により証明されており、外力による脈管系の傷害は外傷性腫脹の大きい要因となっていることは明らかである。しかしながら外傷性腫脹の組織学的所見として、浮腫性変化が病変の殆んどを占めており、腫脹の経過と浮腫の消長とがほぼ比例し、外傷性腫脹の量的変動は主に浮腫の変動と密接な関係を有している。

浮腫の発生は Starling^{47,48)} の法則に基づいた組織間液と毛細血管内の液交換に関する平衡がくずされた時に生ずるものとされ、その因子として

1. 毛細管内圧上昇
2. 毛細管透過性亢進
3. 血漿膠質浸透圧低下
4. 組織液膠質浸透圧上昇
5. 組織圧低下
6. リンパ流出障害

などがあげられる。

Menkin²⁶⁾ は細胞の正常な代謝過程を障害する全ての因子により惹き起される反応を炎症反応としてまとめており、その意味では当然外傷性腫脹は物理的刺

による炎症反応の産物であると称することが出来る。更に Menkin²⁶⁾ は炎症において血管透過性の変化が重要な役割を占めていることを強調している。

外傷により組織細胞が破壊され、chemical substance (例えば H-substance) が放出され、これが血管内細胞に働きかけて血管透過性亢進をひきおこす。その結果血漿蛋白とくに Albumin の流出をまし、組織液の滲透圧を上昇させ、水分の組織内への移行を生ぜしめて浮腫が発生してくる。このことは組織学的所見にみる血管壁の浮腫性肥厚及び細胞浸潤より血管壁の透過性亢進が予知され、岡田²⁷⁾ は外傷性腫脹のリンパ液成分中総蛋白 3.6% (normal 2.2%), A/G 比 2.55 (normal 1.40) であると報告していることから窺い知る事が出来る。

又血管内皮細胞が障害を受けることにより、血球の粘着性を生じ、血栓を形成すると共に血球の遊走を惹起する。影山²⁸⁾ によるとこれらの変化は静脈系血管ことに毛細血管と細静脈との吻合部を中心として強く認められ、更に障害がすすむと静脈系全体に亘り、それは細静脈領域に血行静止をひきおこすと報告している。更に衝撃による運動血管神経の障害もからみ、その結果静脈系の通過障害をきたしていることは、NaI¹³¹ の排除が受傷直後に低下している著者の実験からもうなずける。このことは毛細管内圧を上昇させて、浮腫を増大させる。

更に外傷によりリンパ管の破綻及びリンパ液の漏出をもたらし、更には非常に高い組織圧のためのリンパ管系全体が圧迫されて、リンパの流出障害がおこっていることは著者の実験により明らかであり、これは組織内の膠質滲透圧の上昇に対する処理が充分行なえず、相対的な血漿膠質滲透圧の低下をきたした結果浮腫がますます助長されていくことを示している。

以上の血管壁透過性亢進、毛細管内上昇及びリンパ流出障害が外傷性浮腫発生の主因になると考える。

一方これらの作用により浮腫が次第に増大しつつある間にも、血管は運動血管神経の障害から解放され又炎症性の血管拡張に伴ない、血流は次第に回復に向かってくる。このことは毛細管内圧亢進をおさえることになるが更に何らかの因子により血管透過性が抑制されてくる。なお林¹³⁾ は火傷時の血管透過性因子に対する拮抗物質が受傷後12時間目の局所 Euglobulin の中に証明されたと報告している。

そこで浮腫 (腫脹) は peak に達し、毛細管内圧の低下、血管壁透過性拮抗物質等の作用により浮腫は軽

快に向う。その後組織圧がわずかに低下し、リンパ管全域に亘る圧迫がとりのぞかれると、残存したリンパ管内のリンパ流は急激に増加し、ますます浮腫の減退を促進させることになる。これは腫脹減退期の初期に腫脹率が大幅に低下してくることの説明になるであろう。このころには先行した赤血球は hemosiderin 様物質となり吸収されていく。それと共に組織学的には線維芽細胞の増生、肉芽の形成へと組織の傷害は修復されていく。その結果腫脹は全く消褪すると考えられる。

そこで著者は外傷性腫脹は腫脹部局所のリンパ流、血流の動向と非常に密接な関連を有しているが、腫脹の量的変動は主として外傷性浮腫の変動を示し、その浮腫は外傷が基盤として生ずる血管壁透過性、毛細管内圧、リンパ流とが主因となって変化すると考えられる。

結 語

1) 外傷性腫脹は日常しばしば遭遇するものであるが、その実験的研究は意外と少なく、未だ多くの究明すべき問題が残されている。本実験では腫脹部局所の循環動態の検索を主眼として、外傷性腫脹の解明を試みた。

2) 成熟家兎 (2~3 kg) 70羽を用い、その下腿に一定の重錘を落下させて実験的外傷性腫脹を生ぜしめた。受傷直後より腫脹の消褪する7~10日間に亘り、容積測定により腫脹率を測定すると共に経時的に腫脹部の組織学的検索を行ない、更に腫脹部の血流及びリンパ流の循環動態を観察するため、NaI¹³¹、RISA、Au¹⁹⁸ Colloid の 0.2 ml を腫脹部皮下組織に注入し、Scintillation Counter に導き、Radiation Clearance 法を行ない、NaI¹³¹ はそのK値を、RISA 及び Au¹⁹⁸ Colloid は2時間遺残率を求めた。

3) 腫脹は受傷直後より急激にその容積の増加を来たし、24時間前後を peak にして次第に減少し7~10日で消褪する。

4) 組織学的所見として出血、浮腫、血管壁の浮腫性肥厚、細胞浸潤、線維芽細胞の増生、肉芽形成へと経過していく。

5) NaI¹³¹ のK値及び RISA、Au¹⁹⁸ Colloid の2時間遺残率はほぼ類似の様相を呈し、受傷直後には大幅に低下しており、次第に回復し、48時間前後にはむしろ健側をこえて亢進し、6~7日には正常に戻る。

6) 以上のことから腫脹は血流及びリンパ流の変動と非常に密接な結びつきを示している。又腫脹の量的

変動を支えているものは出血と浮腫とであるが、なかでも浮腫は大きい位置を占め、浮腫の消長と腫脹の量的変動とはほぼ一致する。更にこの浮腫は外傷を基盤とした血管透過性、毛細管内圧及びリンパ流が主因子となって変化していると考えらる。

稿を終るに臨み、終始御懇篤な御指導と御校閲を賜った恩師服部 奨教授に深甚なる感謝の意を表します。更に御指導、御鞭撻を戴いた放射線医学教室故桜井 孝教授に深謝いたします。なお、本文の要旨は第45回日本整形外科学会総会にて発表した。

文 献

- 1) Allaben, RD: An experimental evaluation of the efficacy of chymotrypsin in the reduction of edema in crushed extremities. *J B J S.* **44-A**, 41-48, 1962.
- 2) Allbrook, D: Muscle Regeneration in Experimental animals and in man. *J B J S.* 48-13: 153-169, 1966.
- 3) Barclay, TB: Edema following operation for Dupuytren's contracture. *Plast & Reconstr Surg* **23**: 348-360, 1959.
- 4) Cooper FW: The study of peripheral vascular disease with radioactive isotopes. *Surg gyn obst* **88**: 711-718, 1949.
- 5) Drinker CK and Field ME: The protein content of mammalian lymph and the relation of lymph to tissue fluid. *Amer J physiol* **97**: 32-39, 1931.
- 6) Drinker CK et al: The composition of edema fluid and lymph in deema and elephantiasis resulting from lymphatic obstruction. *Amer J Physiol* **109**: 576-586, 1934.
- 7) Elkin, DC: The study of peripheral vascular disease with radioactive isotopes. *Surg gyn obst* **87**: 1-8, 1948.
- 8) Franke, FR et al: Effect of physical factor on radiosodium clearance from subcutaneous and intramuscular site in animals. *Proc Soc Exp Biol NY* **74**: 417-421, 1950.
- 9) 藤井 徹: 外傷性腫脹におけるリンパの動態, 長崎医学会雑誌 **45**: 198-206, 1970.
- 10) Glenn WWL. The flow of lymph from burned tissue with particular reference to the effects of fibrin formation upon lymph drainage and composition. *Surgery* **12**: 685-693, 1942.
- 11) 羽田野 茂ほか: 放射性同位元素による血液循環の研究. *総合医学* **14**: 1079-1091, 1957.
- 12) 橋本義雄ほか: 放射性ナトリウムによる局所循環の測定. *総合臨床* **7**: 695-791, 1958.
- 13) 林 秀男: 炎症における血管透過性の亢進機序. *最新医学* **18**: 1463-1469, 1962.
- 14) Hollander, W., Lymphatic flow in human subjects as indicated by the disappearance of ^{131}I -labeled albumin from the subcutaneous tissue. *J Clin Invest* **40**: 222-233, 1961.
- 15) Hyman C: Effects of alterations of total muscular blood on local tissue clearance of radioiodine in the cat. *Acta Physiol Scand* **46**: 358-374, 1959.
- 16) 放射性アイソトープ. 医学シンポジウム第12輯. 診断と治療社. 1961.
- 17) 伊藤維朗: 骨循環動態の研究(第2報). 骨 radiation clearance 法による基礎的研究. *日整会誌* **37**: 823-835, 1964.
- 18) 伊藤孝徳: 外傷性腫脹の動態に関する実験的研究. *日整会誌* **38**: 1053-1069, 1965.
- 19) 入沢 宏: 浮腫の血液動態生理. *脈管学* **3**: 31-32, 1963.
- 20) Kaplan, I: Experimental study of circumferential burns. *Plast & Reconstr Surg* **31**: 205-223, 1963.
- 21) Kety, SS: Quantitative measurement of regional circulation by the clearance of radioactive sodium. *Amer J Med Sci* **215**: 352-353, 1948.
- 22) Kety, SS: Measurement of regional circulation by the Local clearance of radioisotope. *Amer Heart J* **38**: 321-328, 1949.
- 23) 影山圭三ほか: 障害時における末梢循環の病態. 末梢循環とその病態生理 157-164, 東京大学出版会. 1967.
- 24) 熊坂一男: 外傷四肢軟部腫脹に対する指尖容積脈波学的検討. *日整会誌* **38**: 590-591, 1964.
- 25) 忽那将愛: 日本人のリンパ系解剖学. 金原出版. 1968.
- 26) Menkin V: Newer Concepts of Inflammation. Charles Thormas Springfield, Illinois, 1950.
- 27) 水島 裕: 炎症と抗炎症剤. 南江堂. 1968.
- 28) 密田清太郎: 阻血性拘縮の実験的研究. 阻血筋の循環動態. *日整会誌* **41**: 115-124, 1967.
- 29) 諸富武文ほか: 外傷性浮腫に対する我々の一研究法について. *日整会誌* **36**: 647, 1965.
- 30) 守田利彦: Radioisotope Clearance 法による椎間板の循環動態に関する実験的研究. *中部整災誌* **14**: 325-327, 1971.
- 31) 長井 淳: Radiation Clearance 法による椎体の骨循環動態に関する実験的研究. *日外宝函* **39**: 255-267, 1970.
- 32) 中原正雄: 整形外科における線維素溶解系について. *整形外科* **15**: 20-26, 1964.
- 33) 二武敏雄: Radiation clearance 法による骨萎縮の骨循環動態に関する臨床的研究. *日整会誌* **43**: 142-143, 1969.
- 34) 西丸和義: 体液循環の研究. *広島医学* **16**: 765-798, 1963.
- 35) 丹羽滋郎ほか: 外傷性浮腫に対する蛋白分解酵素(α -chymotrypsin)の効果について. *災害医学* **7**: 532-538, 1964.
- 36) 森 堅志: 形態学から観察した血管及びリンパ管の物質通過. *最新医学* **18**: 1454-1458, 1962.

- 37) 岡田 皖ほか：外傷性腫脹とリンパ流について (第2報). 日整会誌, **42**: 639-641, 1961.
- 38) Paldino RL and Hyman C: Relationship between Lymphatics and blood flow in various structures in abdominal cavity. Proc. Soc. Exper Biol. and Med., **117**: 904-910, 1964.
- 39) Pappenheimer, J: Passage of molecules through capillary walls. Physiological review **33**: 387-423, 1953.
- 40) 齊藤哲夫ほか：外傷性浮腫に対する弾力包帯施行の実験的研究 (第2報). 日整会誌 **39**: 563-564, 1965.
- 41) 阪口周吉ほか：四肢一末梢循環障害と微小循環. 最新医学 **25**: 1724-1729, 1970.
- 42) 阪口周吉：脈管浮腫. 日外会誌 **67**: 1666-1668, 1966.
- 43) 関 清ほか：浮腫と微小循環. 最新医学 **25**: 1737-1742, 1970.
- 44) 関 清：組織クリアランス法の診断的意義. 日本臨床 **28**: 109-113, 1970.
- 45) Sevitt S: Local blood-flow changes in experimental burns. J Path & Bact **61**: 427-442, 1949.
- 46) Stone PW and Miller WB: Mobilization of radioactive sodium from the gastrocnemius muscle of the dog. Proc Soc Exp Biol & Med **71**: 529-534, 1949.
- 47) Starling EH: The influence of mechanical factors on lymph production. J Physiol **16**: 224-267, 1894.
- 48) Starling EH: On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. J Physiol **19**: 312-326, 1896.
- 49) 立本二郎：膝窩リンパ節剔出後におけるリンパ道の再生. 日本組織学記録 **14**: 265-278, 1958.
- 50) 鳥居敏雄ほか：医学. 生物学のための推計学. 東京大学出版会. 1954.
- 51) 津崎孝道：実験用動物解剖学. 兎編. 金原出版. 1968.
- 52) 宇田川英一：膝関節炎に随伴する大腿部萎縮筋に関する研究(第1報)萎縮筋の循環動態に就いて. 日整会誌 **38**: 317-333, 1964.
- 53) 宇山理雄ほか：外傷性腫脹とリンパ管像. 日整会誌 **41**: 577-579, 1967.
- 54) 山下久雄ほか：アイソトープによる臨床検査. 総合医学 **13**: 273-290, 1956.
- 55) 吉利 和ほか：浮腫における諸因子の検討. 最新医学 **17**: 1575-1595, 1961.