

〔総説〕 松本歯学 24 : 1 ~ 14, 1998

key words : Blood Rheology — Microcirculation — Hematocrit — Prostaglandin E₁

血液レオロジーと微小循環について

廣瀬伊佐夫

松本歯科大学 歯科麻酔学講座 (主任 廣瀬伊佐夫教授)

Blood Rheology and Microcirculation

ISAO Hirose

*Department of Dental Anesthesiology, Matsumoto Dental University School of Dentistry
(Chief: Prof. I. Hirose)*

Summary

The science of rheology deals with the general flow and deformation behavior of all types of materials. There are two important properties of blood which characterize its rheological behavior, the blood viscosity function and the blood yield stress-shear rate. The whole blood viscosity shows the characteristics of a non-Newtonian fluid. These characteristics are necessary to understand the intricate peripheral blood flow function. Recently, the accumulated rheological knowledge is very vigorously applied in clinical medicine. Therefore, a brief review of blood rheology with fundamental theory on its application in surgery are presented, and some data which obtained by our experimental studies concerned with the blood viscosity on the circulatory system of the body, especially the microcirculation, the relationship between the viscosity characteristics and the peripheral tissue blood flow is shown with respect to blood rheology.

Under the circulatory system in mongrel dogs, the peripheral tissue blood flow increased with Hct (systemic hematocrit) at all sites of measurement in the high Hct group, reached a peak of 1.39 ± 0.24 at point where Hct was reached 1.14 ± 0.08 relative control values. At higher Hct levels, the blood flow decreased; it was 0.66 ± 0.14 at a maximum increase in Hct of 1.43 ± 0.13 . In the low Hct group, the blood flow tended to decrease with Hct. These results suggest that an increase in Hct to 1.14 ± 0.08 as compared with a control value has a favorable effect on the microcirculation despite an increase in the blood viscosity and that a decrease in the blood flow of the microcirculation in spite of a decrease in both the whole blood and plasma viscosities. As the effect of Prostaglandin E₁ (PGE₁) to the tissue blood flow, PGE₁ improves the blood liquidity in the microcirculation system due to the membrane transmutability of the red blood cell, but that, in an ischemic lesion such as intestinal membrane, the blood flow more affected by the reduced mean arterial pressure than by the effect of low blood viscosity.

Blood rheology is an interdisciplinary field, involving the application of knowledge derived from many disciplines of basic sciences to understanding of the pathophysiological roles and

the therapeutic implications of blood rheology in clinical disorders or emphasis. Further advances in research on hemorheology requires an interdisciplinary approach.

はじめに

レオロジー (Rheology) とは物質の変形と流動を取り扱う科学であり、変形や流動による物質の力学的挙動が、それぞれの物質の構造とどのような関係にあるのかを明らかにする流体力学の一分野である。近年、この方面の知見を医学、生物学、生理学の領域に応用しようとする生体レオロジーの分野の研究が盛んに行われている。このうち血液および血管に関する要因を明らかにするレオロジーを血液レオロジーまたはヘモレオロジー (hemorheology) という。血液の循環の理論には力学的側面が一つの支柱とされ、血行力学 (hemodynamics) 的な扱いがなされてきたが、レオロジーでは血液の粘性、特に非ニュートン性に注目するのが特徴である。末梢循環などの複雑な循環系を理解するうえで、血液自体の流動の特殊性を解明し、理解することが必要である。この観点から、近年、循環器系外科や内科などの臨床面から血液レオロジーが注目される要因になっている。

本稿では、レオロジーの外科領域に関連する血液の粘度についての基礎的概念の解説と我々の研究で得た若干の知見を紹介する。

血液および血漿粘度測定の意義

血液粘度は、血液が血管内を流動しているときは、その値は一定ではない。すなわち血管の径、流速に依存しており、大動脈、細小動脈、毛細血管および細小動脈など血管区分によって変動を示している。一方、血漿粘度は恒常性を保ち、血管径および流速とは特定の関連性を認めない。両者の相違は、全血では血球成分が血漿中に高濃度で懸濁したコロイド様溶液となっていることに起因している。すなわち、血液を静止に近い流動状態におくと、赤血球は集合し、連鎖形成 (rouleaux formation) をきたし、粘性の高い溶液となるが、一方、流動を速かにしてやると流動的性質を示し、粘性の低い溶液となってくる。いずれにしても、粘性は溶液の流動性の難易を規定する基本的な力学的要因であり、その性質の高低を表すため

に、粘性率あるいは粘度 (viscosity coefficient or viscosity) という用語が用いられる。その単位は CGS 単位系では $\text{g}/\text{cm} \cdot \text{sec}$ あるいは poise (P) で表される。液体の単位系はこの単位で表すと数値的に小さくなるので P/100 を centipoise (cp) で表す。SI 単位では圧力の表示にニュートン (N) を用いるので $\text{N} = \text{kg} \cdot \text{m}/\text{s}^2$ となるが、これは単位の名称としてパスカル (Pa) を用いる。すなわち $\text{Pa} = \text{Nm}^{-2} = 10 \text{ dyne}/\text{cm}^2$ である。ずり速度 ($\dot{\gamma}$) は速度/距離で表され、 $\text{m}/\text{sec}/\text{m}$ となり sec^{-1} の次元を持つ。したがって、粘度は $\text{N} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{sec} = \text{Pa} \cdot \text{sec} = 10 \text{ dyne} \cdot \text{sec}/\text{cm}^2 = 10 \text{ P}$ なる関係になる。 $\text{Pa} \cdot \text{sec} = 10 \text{ dyne} \cdot \text{sec}/\text{cm}^2$ は SI 系の粘度単位で、0.01 P すなわち cp である。SI 系を用いる論文も多くなっているため、 $\text{cP} = \text{mP} \cdot \text{sec}$ と理解すれば混乱はない。

さて、血液の流動性の異常が種々の疾患で認められている。特に粘度が増加する病態では微小循環系における血流の停滞をはじめとして、組織への酸素運搬障害、さらに微小血栓の形成などを惹起し、多彩な臨床症状を呈してくる原因の一つとなっている。

血液粘度に関与する要因¹⁻⁴⁾として、①ヘマトクリット (Hct)、②血漿粘度、③赤血球変形能、④赤血球集合、⑤ズリ速度、および⑥温度などがあげられる。これらの因子は、臨床的な疾患との関連で重要となる。

血液レオロジーと疾患

様々な疾患の血液粘度の測定データが蓄積されるにつれて、一次的および二次的な粘性の異常が注目され、血液高粘度疾患症候群⁵⁾ (blood high viscosity syndrome) という概念が1996年から認められている。種々の疾患について、その血液粘度や粘度特性に注目して、疾病の診断、病因の究明、治療の指針に役立てる知見を得ることが期待されている。

血液粘度の高値をとる病態 (高粘度症候群) は、前述の粘度に関与する要因を考慮して、便宜的な原因別分類では3つに大別される。

1) 多血症

本症をきたす疾患は様々であるが、血液粘度は Hct 値に大きく依存し、Hct が 60% 以上になると、血液粘度は指数関数的に増加する。多血症では末梢血管抵抗の増加に伴い末梢の血流量が減じ、血液にかかるずり速度が低下して見かけ粘度が上昇し、局所的な冠、脳、肺等の循環障害、血栓形成、血流閉塞などを引き起こす可能性が高くなる⁶⁾。二次的多血症はチアノーゼ性心疾患、慢性肺疾患、慢性腎疾患、エリスロポエチン産生腫瘍などでみられる。これらは循環血流量が減少して、脳血栓の頻度が高くなる。また、動物実験で Hct を急に高くしてやると、末梢血管抵抗の増大ならびに心拍出量の減少をもたらす、心機能は低下してくる。重症の狭心症で Hct 50~60% のものは、Hct を 40~45% に下げると、明らかな症状の改善がみられるとしている⁷⁾。

2) 血漿(清)粘度の増加

異常蛋白血漿に起因した粘度増加である。臨床上に比較的多い病態で、マクログロブリン血症⁸⁾、多発性骨髄腫、慢性関節リウマチで蛋白分画の異常を伴うときにみられる。主な症状は、出血傾向、眼底の網膜静脈のソセージ様拡張、種々の神経症状(頭痛、視力障害、痙攣など)であり、これらの症状は、血漿を除いて生理食塩液で置換してやると、血漿(清)粘度は低下してきて症状の著しい改善をみるようになる。そのほか、粘度増加をみる疾患として、糖尿病、感染症、虚血性心疾患、結合織疾患および悪性腫瘍が知られている。これらの疾患では血液粘度異常の程度は低い頻度は高く、また、異常の持続する期間も長い場合が多く、血管障害および組織病変の成因に深い関係を持つものと重要視されてきている⁷⁾。

3) 赤血球変形能の低下

鎌状赤血球症などにみる。この疾患は異常色素症、ヘモグロビン S (HbS) に基づく一種の溶血性貧血をみる疾患である。血液が低酸素状態となり、特に pH が低下すると本症では Hb の溶解性が減じ、赤血球形態は鎌状化をもたらすようになる。このため、赤血球変形能は著しく減少して、微小循環が障害され、細小血管の閉塞、および血栓形成をきたす。これらから、貧血、下腿潰

瘍、無菌性大腿骨頭壊死および心拡大などの合併症をみる。

いずれにしても、血液粘度測定は、上記各種病態ならびに血管障害および疾患の診断、治療に欠かすことのできない検査法となっている。しかし、疾患の病因との関連や詳細な粘度特性についての系統的な研究は少なく、現象的な粘性の異常としての記載に止まるものが多い。

血液粘度測定について

血管内の血流が層流である場合、血管内の血流量は、Hagen-Poiseuille の法則^{4,9)}で知られるように、血管の半径 (r)、血管の長さ (L)、血液の粘度 (η)、両端の圧差 (ΔP) および血流量 (F) との間には、 $F = \pi r^4 \Delta P / 8 \eta L$ の関係があり、血流量と血液粘度が反比例していることがわかる。しかし、非ニュートン流体である全血液の血液粘度は一定ではなく、また血管区分によってずり速度が大きく変化するため、この式を直ちに生体に当てはめることはできない。そこで、全血液の流動的性質を知るためには、種々のずり速度を測定する必要がある。非ニュートン流体である全血液の流動的性質を知るためには、ずり速度を変化させて粘度の測定を行う必要があり、通常、回転粘度計が用いられる¹²⁻¹⁴⁾。しかし、血漿粘度は血液粘度にも大きく寄与している点は重要である。

例えば、マクログロブリン血症⁸⁾では血漿粘度はその異常蛋白の増加によって高値を示してくるが、血液検査では貧血を示し、血液粘度の絶対的増加は著しくはない。この際にみられる高粘度症候群の主役は血漿粘度にあるということが出来る。異常蛋白の増加は赤血球表面に蛋白の吸着を起こすようになり、赤血球集合および赤血球変形能低下をもたらす、微小循環を障害してくる。一方、多血症では Hct は高いが血漿粘度の多くは高値を示してこない。また狭心症症状の増悪や脳血栓傾向と関連を有してくるのは血液粘度ということになる。

以上から、血液および血漿粘度は同時に測定すべきで、これらを組合せて粘度を評価してゆく方式がよいと考えられる。

生体における粘度とずり速度との関係について

血液の粘度に影響を与える要因として Hct, 赤血球変形能, 赤血球集合体形成, 血漿粘度およびずり速度があげられる¹⁻⁴⁾.

血管内におけるずり速度は, 理論的には血管の半径 (r) と血流の平均速度 (V) から, ずり速度 $\eta = 4V/r$ で求められる¹⁵⁾. 各血管区分におけるずり速度は, Charm ら¹⁶⁾や Chien¹⁷⁾の報告にみられるが, 各血管区分によって Hct, 流速および血管径が変化するため, 必ずしも画一的に論ずることはできず, とくに微小循環系のずり速度の評価を困難にしている. Chien¹⁷⁾は, ヒトの各血管区分におけるずり速度を, Aorta 155 sec^{-1} , Arteries 900 sec^{-1} , Arterioles 8000 sec^{-1} , Capillaries 1000 sec^{-1} , Venules 800 sec^{-1} , Veins 160 sec^{-1} , Cava 100 sec^{-1} と示している. すなわち, 微小循環系において, 前毛細血管領域では高ずり速度, 後毛細血管領域では低ずり速度であることがわかる.

また, 血管径が $100 \mu\text{m}$ 以下の血管では, 赤血球は管の中軸部に集まって流れ, 周辺部は血漿だけが流れることになり, さらに細い血管では赤血球が乏しく, ときには赤血球を含まない場合もみられ, 血漿が分かれて流れる血漿分離が起こる. そのために, 血管径が $100 \mu\text{m}$ 以下の血管では, 血漿の粘度も大きく影響する.

血液粘度の正常値

血液粘度は諸種の要因によって影響を受ける. 例えば, Hct およびずり速度の効果が大きいので, 粘度の評価は必ずしも簡単ではない. 一方, *in vitro* の成績が生体内に直ちに適応することは許されない. それは生体内では, Hct が常に一定ではないし, 血管区分によってずり速度が大きく変動するからである. 肘静脈より採血した血液では Hct が 45% であっても微小循環では Hct 15% 付近まで低下をみる部分が存在し, 高低様々である. また, 血管径が $500 \mu\text{m}$ 以下になると Fahraeus-Lindqvist 効果がみられ, 見かけの粘度の低下が生じてくる. しかし, 血液粘度あるいは血漿粘度が明らかに異常を示すときは血管内血液流動が障害され, 血栓症とか血管壁の障害を伴いやすいことは事実である. ただ, 血栓形成などは凝

固, 線溶, 血小板系の関与が大であるので, 局所循環における特殊性をも考慮におきながら, 血液粘度の持つ意義を評価することが重要である.

Hct (systemic hematocrit) の変化による微小循環系への影響

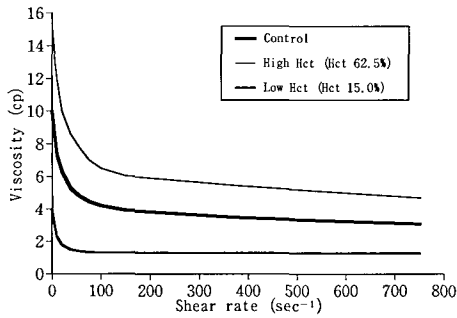
血液の粘度の変化は, 循環系, とくに微小循環系の血流に重要な影響を与える¹⁸⁾とされており, 循環系疾患, 代謝性疾患, 脳血管障害などの病因の一つとして注目されている. 血液の粘度変化は臨床の場においても, 術野からの出血, 輸液, 輸血, 血液濃縮あるいは血液希釈などによる Hct の変動により起こり得る. 一方, 近年の血液レオロジー的手法の進歩により, 血液の性状変化が微小循環系に及ぼす影響について推測することは可能となったが, 血液レオロジー的变化を, 神経性や体液性調節など複雑な調節系を有する生体の微小循環系にそのまま当てはめることはできない.

林¹⁹⁾は雑種成犬の循環系を用いた基礎的検索から血液の流動性に最も影響を与える基本的な因子である Hct の変動と生体の末梢組織血流との関連を明らかにしている.

実験方法は, 採血と乳酸加リンゲル液の輸液によって Hct を漸次低下させた Hct 低下群 (Low Hct group) と, 採血した血液から作製した赤血球濃厚液の輸血を行って Hct を漸次上昇させたものを Hct 上昇群 (High Hct group) として, 両実験群作製に当たっては, 循環動態の変動を極力避けるために, その変動域を $\pm 10\%$ 以内の実験系で, 全血粘度と血漿粘度の測定には, 円錐平板回転粘度計の Visconic E 型粘度計バイオレオライザー (東京計器) と粘度自動測定装置 (コントローラ EC, 東機産業) を用いて, 円錐ロータ $\theta = 48'$, 計測温度 37°C , ずり速度 (shear rate) 5 rpm (37.5 sec^{-1}), 10 rpm (75 sec^{-1}), 20 rpm (150 sec^{-1}), 50 rpm (375 sec^{-1}), 100 rpm (750 sec^{-1}) の 5 段階で測定し, 組織血流量はレーザー・ドップラー血流計 (ALF 2100 アドバンス) を用いて, 腸間膜部, 舌先端部, 耳介内側先端部および上顎前歯部頰側歯肉部の 4 か所で測定して, 次の結果を得ている.

1) 全血粘度

全血粘度の粘度特性は, $\eta - D$ 粘度曲線において低ずり速度の範囲での粘度がきわめて大きな



Control : $\mu D(n-1)$, $\mu = 9.458 \text{ E-}03$, $(n-1) = -0.173$, $r = 0.999$
 High Hct : $\mu D(n-1)$, $\mu = 1.761 \text{ E-}02$, $(n-1) = -0.206$, $r = 0.998$
 Low Hct : $\mu D(n-1)$, $\mu = 1.458 \text{ E-}03$, $(n-1) = -0.022$, $r = 0.999$
 ($\mu = \text{cp}$, $D = \text{shear rate}$)

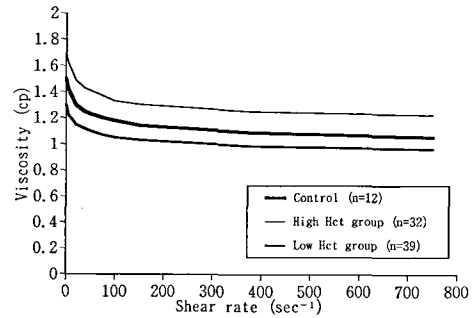
Fig. 1 : Correlation of the whole blood viscosity to the various shear rate (η -D curve)¹⁹⁾

The whole blood showed the viscosity characteristics of non-Newtonian fluid. The viscosity was very high in the low shear rate range in the η -D viscosity curve. Compared with the control viscosity curve as a standard (Hct, 44.38%), a right upward shift was observed with an increase in Hct to 62.5% (3.5655 cp at 5 rpm, 2.5630 cp at 10 rpm, 2.1145 cp at 20 rpm, 1.9629 cp at 50 rpm, and 1.6022 cp at 100 rpm) and a left downward shift with a decrease in Hct to 15.0% (3.9275 cp at 5 rpm, 3.1267 cp at 10 rpm, 2.6132 cp at 20 rpm, 2.1942 cp at 50 rpm, and 1.8086 cp at 100 rpm).

り、非ニュートン流体の特性を示し、対照値の粘度曲線 (Hct 44.38%) の基準に対して、Hct 62.5%への上昇により、5 rpm 3.5655 cp, 10 rpm 2.5630 cp, 20 rpm 2.1145 cp, 50 rpm 1.9629 cp, 100 rpm 1.6022 cp の右上方への shift がみられ、Hct 15.0%への低下により、5 rpm 3.9275 cp, 10 rpm 3.1267 cp, 20 rpm 2.6132 cp, 50 rpm 2.1942 cp, 100 rpm 1.8086 cp の左下方への shift がみられた (Fig. 1).

2) 血漿粘度

High Hct group では、対照時に比べすべてのずり速度において血漿粘度の有意な上昇がみられ、Low Hct group では、対照時に比べすべてのずり速度において血漿粘度の有意な低下が認め



Control : $\mu D(n-1)$, $\mu = 1.625 \text{ E-}03$, $(n-1) = -0.069$, $r = 0.999$
 High Hct : $\mu D(n-1)$, $\mu = 1.795 \text{ E-}03$, $(n-1) = -0.061$, $r = 0.998$
 Low Hct : $\mu D(n-1)$, $\mu = 1.330 \text{ E-}03$, $(n-1) = -0.052$, $r = 0.999$
 ($\mu = \text{cp}$, $D = \text{shear rate}$)

Fig. 2 : Correlation of the plasma blood viscosity to the various shear rate (η -D curve)

The plasma showed the viscosity characteristics of Newtonian fluid except for very low shear rates (less than 5 rpm = 37.5 sec⁻¹). Compared with the control viscosity curve as a standard (Hct, 44.38%), an upward shift was observed in the high Hct group (0.1825 cp at 5 rpm, 0.1725 cp at 10 rpm, 0.1595 cp at 20 rpm, 0.1607 cp at 50 rpm, and 0.1701 cp at 100 rpm) and a downward shift in the low Hct group (0.1449 cp at 5 rpm, 0.1184 cp at 10 rpm, 0.1117 cp at 20 rpm, 0.1040 cp at 50 rpm, and 0.0919 cp at 100 rpm). However, the shift was slight in both groups.

られた。また、High Hct group では、Low Hct group に対しすべてのずり速度で危険率 1 % 以下の有意な上昇が認められた (Table 2)。血漿の粘度特性は、 η -D 粘度曲線においては非常に低いずり速度 (5 rpm = 37.5 sec⁻¹以下) 以外はニュートン流体の特性を示し、対照値の粘度曲線 (Hct 44.38%) の基準に対して、High Hct group では、5 rpm 0.1825 cp, 10 rpm 0.1725 cp, 20 rpm 0.1595 cp, 50 rpm 0.1607 cp, 100 rpm 0.1701 cp の上方への shift がみられ、Low Hct group では、5 rpm 0.1449 cp, 10 rpm 0.1184 cp, 20 rpm 0.1117 cp, 50 rpm 0.1040 cp, 100 rpm 0.0919 cp の下方への shift がみられたが、両群ともにその shift はわずかであった (Fig. 2)。

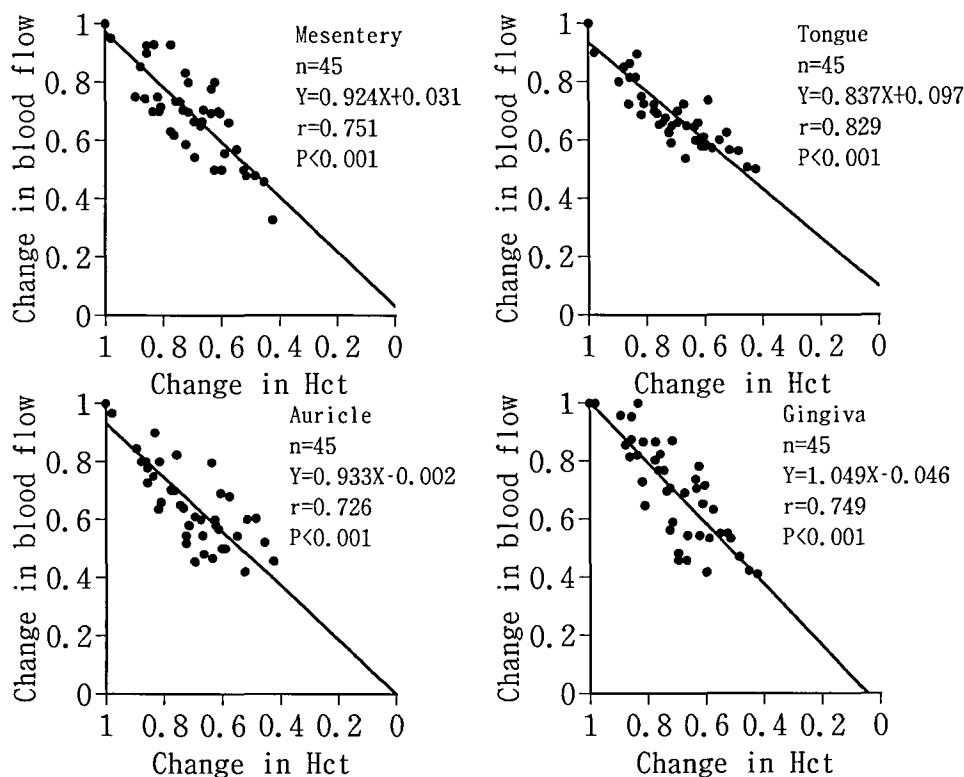


Fig. 3 : Correlation of Hct to the peripheral blood flow in low Hct group

In the low Hct group, the tissue blood flow decreased with a decrease in Hct at every measurement site, showing a high correlation ($r=0.726-0.829$, $p<0.001$). The maximum rate of change in tissue blood flow was 0.31 in the mesentery, 0.50 in the tip of the tongue, 0.42 in the tip on the medial side of the auricle, and 0.41 in the gingiva on the buccal side of the maxillary anterior teeth.

3) 組織血流量について

組織血流量測定部位として、血流量の多い口腔内2か所、中等度血流量測定に耳介、また血流量の少ない虚血部位として腸間膜部を選択した。

実験結果では、平均動脈圧は、High Hct groupとLow Hct groupの両群ともに、対照時よりわずかな上昇と低下を示したが有意ではなく、血圧の変化による組織血流量への影響は少ない。Low Hct groupにおいて、Hctの低下により組織血流量は減少し、Hctの変化が約20%の減少で、組織血流量は約20%減少した。これは生体における微小循環系では、上述したように赤血球が乏しく、さらには血漿分離が起こることもあり、Hctの低下は、生体における微小循環系の組織血流量に対して大きな影響があると考えられる (Fig.3)。

High Hct groupでは、Hctの上昇に伴い組織血流量も増加し、Hctの変化が約10~20%の上昇で、組織血流量に約20~60%の上昇 (Fig.4) が認められたが、舌先端部では血流量の変化は少なく、Hctの変化率が 1.10 ± 0.03 で 1.22 ± 0.14 の組織血流量のピークが認められた。腸間膜部では血流量の変化が大で、Hctの変化率が 1.19 ± 0.12 で 1.59 ± 0.12 の組織血流量のピークがある。すべての測定部位の平均では、Hctの変化率が 1.14 ± 0.08 でピークとなり、 1.39 ± 0.24 の組織血流量の増加が認められた (Table 1)。また、ピーク後の組織血流量の減少により、Hctの変化率が平均 1.43 ± 0.13 で 0.66 ± 0.14 の組織血流量の減少が認められた。すなわち、Hctの変化が40%以上の上昇で、組織血流量には対照時に対して約20~40%

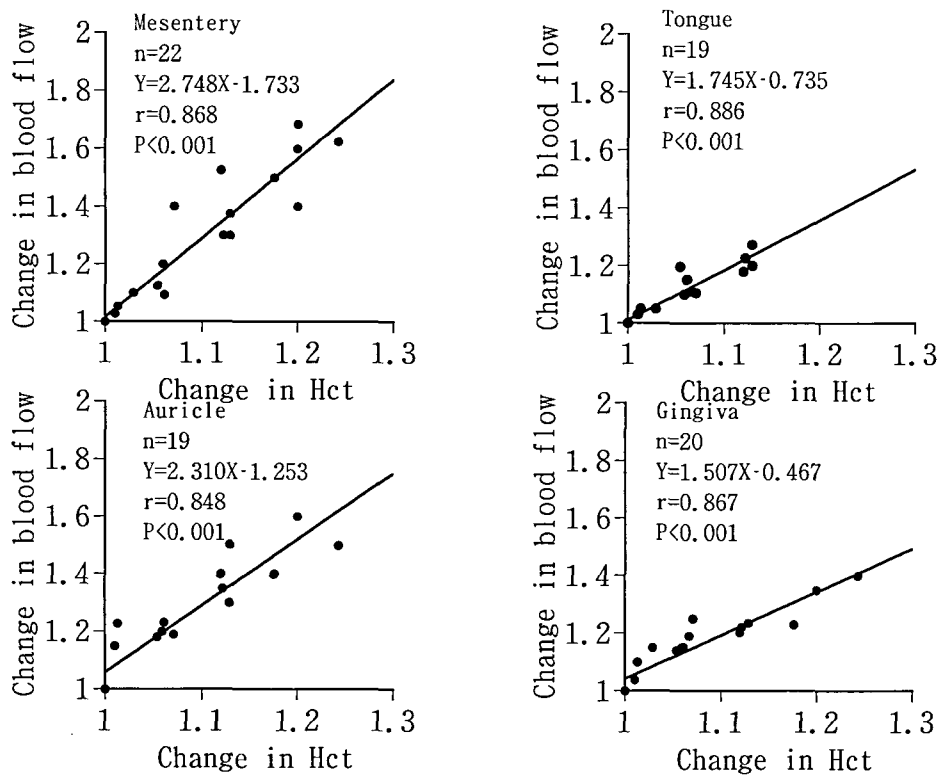


Fig. 4 : Correlation of Hct to the increased peripheral blood flow in high Hct group

In the high Hct group, the tissue blood flow increased with an increase in Hct before reaching a peak at every measurement site, showing a high correlation ($r=0.848-0.886$, $p<0.001$).

Table 1 : Peak blood flow and minimum blood flow in high Hct group (change in blood flow)¹⁹⁾

	Blood flow	Hct	HR	MAP
Peak blood flow				
Mesentery (n = 6)	1.59 ± 0.12	1.19 ± 0.12	0.82 ± 0.08	1.11 ± 0.15
Tongue (n = 6)	1.22 ± 0.14	1.10 ± 0.03	0.89 ± 0.10	1.04 ± 0.11
Auricle (n = 6)	1.41 ± 0.32	1.13 ± 0.08	0.87 ± 0.10	1.04 ± 0.11
Gingeva (n = 6)	1.34 ± 0.22	1.13 ± 0.08	0.89 ± 0.10	1.10 ± 0.09
Average (n = 24)	1.39 ± 0.24	1.14 ± 0.08	0.87 ± 0.09	1.07 ± 0.11
Minimum blood flow				
Mesentery (n = 6)	0.60 ± 0.09	1.42 ± 0.16	0.77 ± 0.07	1.05 ± 0.18
Tongue (n = 6)	0.75 ± 0.13	1.42 ± 0.16	0.77 ± 0.07	1.05 ± 0.18
Auricle (n = 6)	0.59 ± 0.13	1.41 ± 0.15	0.79 ± 0.09	1.04 ± 0.18
Gingeva (n = 6)	0.72 ± 0.19	1.47 ± 0.11	0.76 ± 0.08	1.10 ± 0.16
Average (n = 24)	0.66 ± 0.14	1.43 ± 0.13	0.77 ± 0.07	1.06 ± 0.16

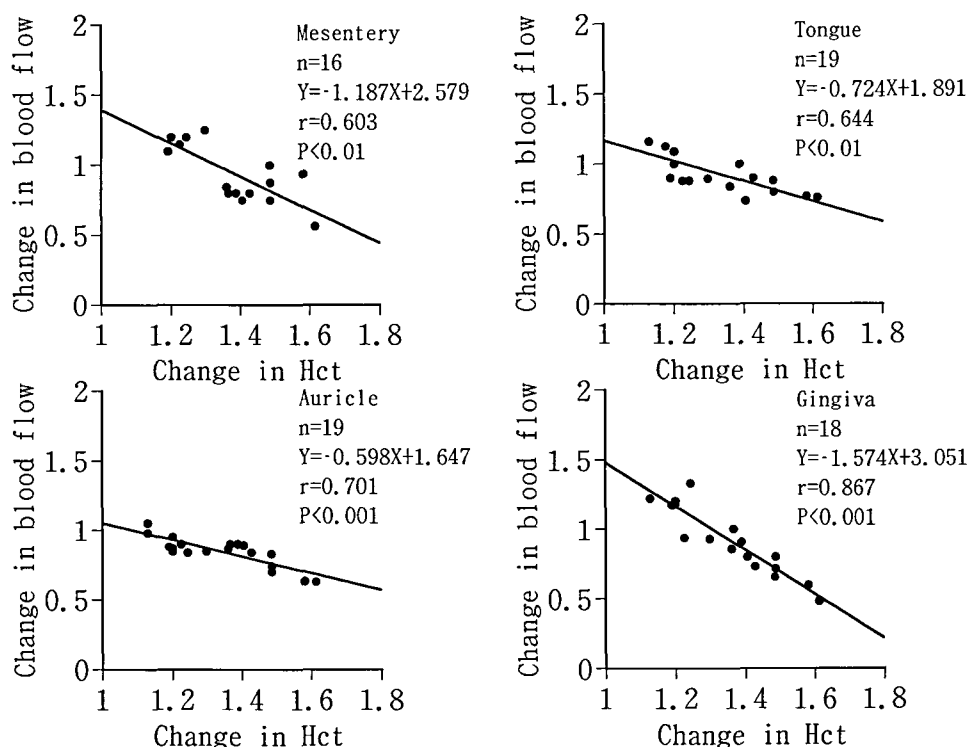


Fig. 5 : Correlation of Hct to the decreased peripheral blood flow in high Hct group

In the high Hct group, the tissue blood flow after reaching a peak decreased with an increase in Hct at every measurement site, showing a high correlation ($r = 0.603-0.867$, $p < 0.001$ or $p < 0.01$).

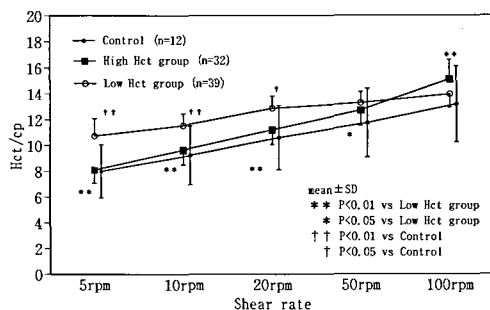


Fig. 6 : Hct/cp of whole blood (index of oxygen transport)¹⁹⁾

The index of oxygen transport (Hct/cp) was significantly higher in the low Hct group than in the high Hct group in a shear rate range of 5–50rpm (37.5–375.0 sec⁻¹)

の減少 (Fig. 5) が認められた。これは、Hct の上昇に伴う血液粘度の上昇によるものと考えられ、Hct の影響の少ないと考えられる高ずり速度 (100 rpm) においても、Hct が40%から50%への上昇で、血液粘度には約1 cp の上昇が認められた。これらから、微小循環系には血液レオロジー的には、Hct の約20%の増加は、血液粘度の上昇と相まって、微小循環系での循環負荷の許容限界を示していると考えられる。

測定部位別にみると、血流量の少ない虚血部位である腸間膜部が、Hct の上昇による血流量の増加が最も大きく、続いて中等度血流量部位である耳介であった。Hct の上昇による血流量の低下も、腸間膜部と耳介の両部位で他の部位に比べて大きかった。Hct の上昇に伴う組織血流量への影響は、血流量の豊富な部位よりも、腸間膜部や耳

介などの血流量の少ない部位, すなわち, 神経系や体液性調節の乏しい部位への影響が大きいと思われる。また, Hct の低下による組織血流量への影響は, 神経系や体液性調節よりも局所灌流圧の低下による影響が大きいことを示している。

4) 酸素運搬能 (Hct/cp)

血液の酸素運搬能は Hct/cp 値で表すことができる¹⁷⁾。Hct/cp の変化は, High Hct group では, 対照時に対しすべてのずり速度において有意差はなかったが, Low Hct group では 5 rpm, 10 rpm, 20 rpm で対照時に対し有意な上昇しており, また, 両群を比較すると, 5 rpm, 10 rpm, 20 rpm, 50 rpm で, High Hct group では Low Hct group に対し有意な低下が認められたが, 逆に 100 rpm では, Hct/cp は逆転し High Hct group の有意な上昇が認められた (Fig. 6)。

以上の 1) ~ 4) の知見は, Hct の変化による微小循環系への影響は, Hct の上昇では血液粘度の増加があるものの, 対照値に対する増加率 11.4 ± 0.08 までの範囲内で好影響をもたらすと考えられた。一方, Hct の低下は, 全血粘度と血漿粘度ともに低下をもたらし, レオロジー的には血液流動性の増加を示唆したが, 生体の微小循環系では, レオロジー的には血液流動性の増加にもかかわらず, 末梢組織血流量は Hct の低下とともに減少することを示唆している。

赤血球変形能に対するプロスタグランジン E₁ の作用

最近, 低血圧麻酔や顕微鏡下血管縫合による即時再建術時の組織血流維持に多く用いられているプロスタグランジン E₁ (以下 PGE₁ とする) は, 末梢血管拡張作用による血流量の増加^{20, 21)} や赤血球変形能改善作用²²⁾ を有していることが知られている。林ら²³⁾ は, 低血圧麻酔の目的で使用される PGE₁, および即時再建術時の組織血流維持の目的で使用される PGE₁ のそれぞれの投与量での PGE₁ が, 微小循環系に及ぼす影響を血液レオロジー的に検討した。ハロセン麻酔下の雑種成犬 16 頭 (体重 7 ~ 13 kg) を対象として, 臨床において組織血流維持の目的で使用される投与量 (0.025 $\mu\text{g/kg/min}$) で PGE₁ を投与したものを 0.025 γ 群 (6 頭, 体重 8 ~ 13 kg), 低血圧麻酔の維持のために用いられる投与量 (0.1 $\mu\text{g/kg/}$

min) で PGE₁ を投与したものを 0.1 γ 群 (10 頭, 体重 7 ~ 13 kg) として, 両群ともに循環動態の安定した時点から PGE₁ をシリンジポンプ (TOP-5200 トップ) を用いて 120 分間投与して, 検索した結果,

1) 心拍数 (HR) と平均動脈圧 (MAP)

対照時の HR の平均値は 0.025 γ 群で 137.5 ± 17.1 回/分, 0.1 γ 群で 157.4 ± 21.8 回/分であった。対照時の MAP の平均値は 0.025 γ 群で 109.3 ± 16.8 mmHg, 0.1 γ 群で 106.2 ± 12.9 mmHg であった。HR および MAP ともに両群間に有意差はみられなかった。HR と MAP は各個体の対照時の値を 100 とした百分率 (%) の変化として検討した。HR は, 両群ともに PGE₁ 投与により有意な変化はなかった。MAP は, 0.025 γ 群では, 対照値の 90.2 ~ 90.9% の範囲で変動したが, 0.1 γ 群では対照値の 70.1 ~ 71.5% に低下し, 0.025 γ 群に対して有意に低下している (Fig. 7)。

2) 全血粘度

各個体の対照時の Hct は $40.4 \pm 3.3\%$ であったが, 各測定時点の全血粘度 (実測値) を Hct 40.0% での粘度値に補正して示した (Table 2)。

0.025 γ 群では, PGE₁ 投与中は, 対照時に対してずり速度 18.8 sec^{-1} (2.5 rpm) で $0.2068 \sim 0.3217 \text{ cp}$, 37.5 sec^{-1} (5 rpm) で $0.0263 \sim 0.1968 \text{ cp}$, 75 sec^{-1} (10 rpm) で $0.0599 \sim 0.4160 \text{ cp}$, 150 sec^{-1} (20 rpm) で $0.0475 \sim 0.3566 \text{ cp}$, 375 sec^{-1} (50 rpm) で $0.0716 \sim 0.2934 \text{ cp}$ の範囲で変動した。また, 全血粘度は PGE₁ 投与中止により, 全てのずり速度で上昇した。

0.1 γ 群では, PGE₁ 投与により対照時の値に対してずり速度 18.8 sec^{-1} (2.5 rpm) で $0.8390 \sim 1.0085 \text{ cp}$, 37.5 sec^{-1} (5 rpm) で $0.5437 \sim 0.6157 \text{ cp}$, 75 sec^{-1} (10 rpm) で $0.4225 \sim 0.5560 \text{ cp}$, 150 sec^{-1} (20 rpm) で $0.3715 \sim 0.4207 \text{ cp}$, 375 sec^{-1} (50 rpm) で $0.3120 \sim 0.3689 \text{ cp}$ の有意な低下が認められ, PGE₁ 投与中止により, 全てのずり速度で上昇した。

PGE₁ 投与 60 分の時点での血液の粘度特性を表す, 粘度-ずり速度曲線 (η -D curve) を Fig. 8 に示した。0.025 γ 群では, PGE₁ 投与により粘度-ずり速度曲線 (η -D curve) は, 対照時に対してわずかな下方への shift がみられたが, 統計

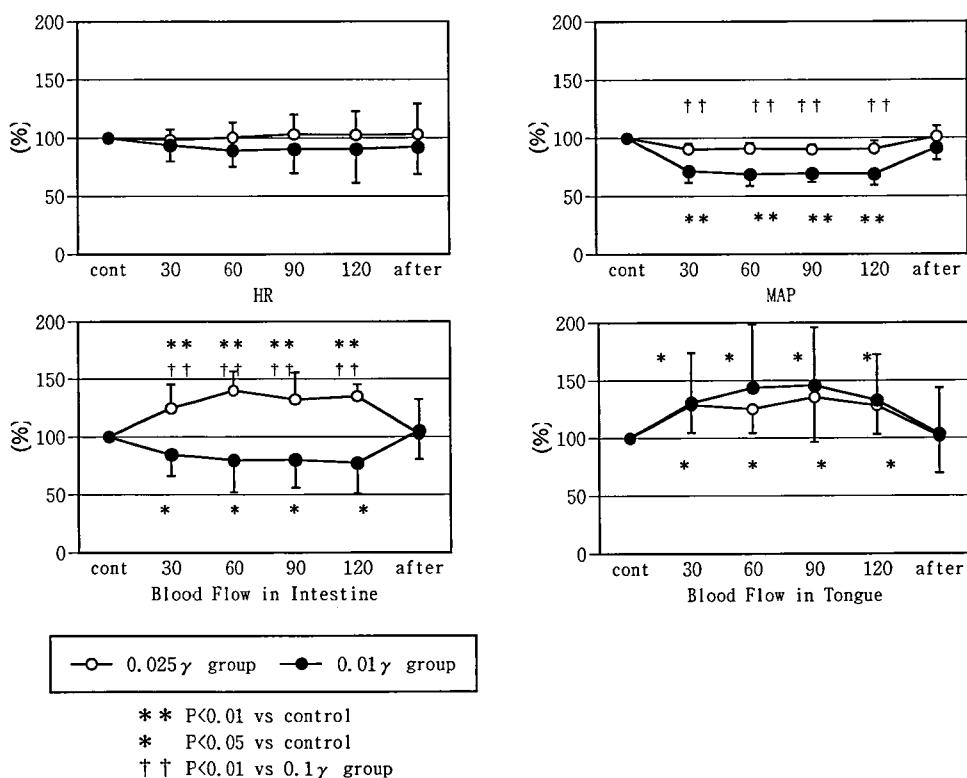


Fig. 7 : The changes in heart rate, mean arterial pressure and peripheral tissue blood flow²³⁾

There were no differences in the heart rate between the two groups at any measurement point. The mean arterial pressure slightly fluctuated between 90.1 and 90.5% in the 0.025 γ group, but not significantly; that in the 0.1 γ group significantly decreased to 70.1~71.5% of the control during PGE_i administration. The average blood flow in the tip region of the tongue was 128.2~145.6% of the control (100%) during the administration of PGE_i in both groups, with no differences between the groups. In the intestinal membrane, the blood flow increased to 124.6~140.1% in the 0.025 γ group, but decreased to 77.3~84.6% in the 0.1 γ group; the difference was significant.

的には有意ではなかった。0.1 γ 群では、PGE_i 投与により粘度-ずり速度曲線 (η -D curve) は、対照時に対して有意な低下による下方への shift が認められた。

3) 血漿粘度

0.025 γ 群と0.1 γ 群ともに全てのずり速度で、血漿粘度は対照時に対して有意な変化は認められなかった。また、全てのずり速度で、両群間の血漿粘度に有意差は認められなかった。

4) 組織血流量

対照時の組織血流量は、腸管部で0.025 γ 群

34.79 \pm 14.79 ml/100 g/min, 0.1 γ 群49.53 \pm 11.52ml/100g/minであった。舌先端部では、0.025 γ 群52.88 \pm 8.94 ml/100 g/min, 0.1 γ 群48.34 \pm 18.01 ml/100 g/minであった。腸管部および舌先端部ともに両群間に有意差はみられなかった。血流量は対象の個体差が大きいため、各個体の対照時の血流量を100とした百分率(%)の変化として検討した。

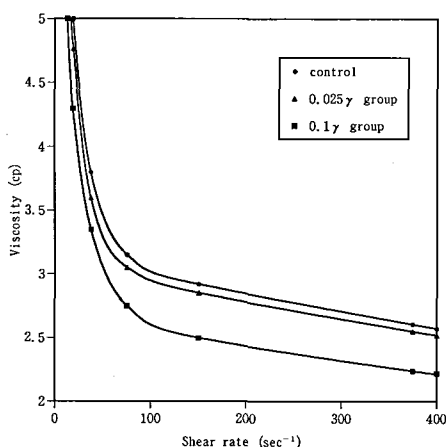
腸管部の組織血流量は、PGE_i 投与により0.025 γ 群では、平均値124.6~140.1%と対照時に対して有意な上昇がみられ、0.1 γ 群では平均値77.3

Table 2 : The change of the whole blood viscosity at various shear rates (at 37°C, Hct : 40%)²³⁾

		Continuous administration of PGE ₁				
shear rate	control	30 min	60 min	90 min	120 min	after 60 min
0.025 γ group (n= 6)						
2.5 rpm	5.0193±0.3978	4.6976±0.9245	4.7691±0.5245	4.8125±0.6618	4.7415±0.0658	4.9066±0.4542
5 rpm	3.7017±0.6307	3.6754±0.6283	3.6280±0.6436	3.5049±0.5036	3.5371±0.1120	3.5456±0.5155
10 rpm	3.2603±0.4160	3.1867±0.4751	3.2004±0.5847	3.1206±0.4340	2.8443±0.9323	3.1318±0.4693
20 rpm	2.9578±0.3998	2.9103±0.5300	2.8895±0.5378	2.7482±0.3752	2.6012±0.8741	2.8732±0.4301
50 rpm	2.6606±0.4030	2.5841±0.5217	2.5890±0.4895	2.5568±0.3865	2.3672±0.7723	2.5925±0.4189
0.1 γ group (n=10)						
2.5 rpm	4.9996±0.1426	4.0393±0.7644*	3.9911±0.7968*	4.1606±0.3599*	4.1034±0.6158*	4.4192±0.4631
5 rpm	3.9302±0.6722	3.3865±0.3387*	3.3150±0.5453*	3.3643±0.3981*	3.3291±0.4699*	3.5585±0.5018
10 rpm	3.3518±0.5611	2.9293±0.3050*	2.8925±0.3168*	2.8800±0.3468*	2.7958±0.3466*	3.0782±0.3886
20 rpm	2.8770±0.4734	2.5055±0.1922*	2.4968±0.2115*	2.4563±0.2567*	2.4619±0.2646*	2.6377±0.3500
50 rpm	2.5509±0.3276	2.2256±0.2698*	2.2389±0.2422*	2.1820±0.2840*	2.2313±0.3013*	2.2873±0.3006

*P<0.05 vs control mean \pm SDshear rates : 2.5 rpm = 18.8 sec⁻¹, 5 rpm = 37.5 sec⁻¹, 10 rpm = 75 sec⁻¹, 20 rpm = 150 sec⁻¹, 50 rpm = 375 sec⁻¹

The whole blood viscosity tended to decrease slightly compared to the control in the 0.025 γ group. The viscosity in the 0.1 γ group decreased significantly at all shear rates. In both groups, the whole blood viscosity returned to the control level at 60 minutes after completion of PGE₁ administration.

**Fig. 8** : η - D curve²³⁾control : η - μ D (n-1), μ = 8.393 E-03, (n-1) = 0.208, r = 0.9980.025 γ : η - μ D (n-1), μ = 7.541 E-02, (n-1) = 0.191, r = 0.9980.1 γ : η - μ D (n-1), μ = 6.650 E-03, (n-1) = 0.192, r = 0.999
(η =cp, D=shear rate)

The graphs showed the relationship between the shear rate and the viscosity in each group. The data obtained from the mean values in each group (Table 2) were analyzed by a computed analysis system (Top ver. 3). The curve in the 0.1 γ group obviously shifted downward against the other two groups.

～84.6%と対照時に対して有意な低下がみられ、両群間にも有意差が認められた。

舌先端部の組織血流量は、PGE₁投与により0.025 γ 群では、平均値128.2～135.5%と対照時に対して有意な上昇がみられ、0.1 γ 群では平均

値130.5～145.6%と対照時に対して有意な上昇がみられた。また、両群間には有意差は認められなかった (Fig. 7)。

5) 凝固線溶系因子および血漿蛋白

凝固線溶系因子およびそれに関する血漿蛋白は、両群ともにPGE₁投与により有意な変化は認

められなかった。

血液粘度は、高ずり速度領域では赤血球の変形により流動抵抗が小さくなって粘度が低下し、低ずり速度領域では赤血球表面と高分子血漿蛋白との相互作用により集合体を形成するために流動抵抗が増加して粘度は上昇する。しかし、高ずり速度領域で赤血球が硬化すると粘度は上昇し、低ずり速度領域での集合体を形成しない条件では粘度は低くなる^{4,24)}。このような血液の特性である赤血球変形能は、生体における微小循環において赤血球がその径より細い毛細血管内を通過するために問題となってくる²⁵⁾。また、回転粘度計においてずり速度 200 sec^{-1} 以上の高ずり速度では赤血球内部粘度の影響を強く反映し、低ずり速度での粘度は赤血球の膜の粘弾性および幾何学的形状の影響を反映する²⁶⁾ことが知られている。

赤血球は一価あるいは二価の陽イオン濃度を調節することにより、細胞の容積、形態、変形能を維持している²⁶⁾。とくに細胞内 Ca^{2+} が増加したときに変形能は低下する。赤血球膜には Ca^{2+} 汲み出しポンプが存在し、 Ca^{2+} -ATPase が関与している。このポンプが機能低下すると赤血球 Ca^{2+} は増加し、変形能も低下する。Allen²⁸⁾は、 PGE_1 の赤血球変形能上昇作用は PGE_1 により増加するcyclic AMPによると報告している。また、鳴原²⁹⁾は、 PGE_1 $0.05 \sim 0.1 \mu\text{g/kg/min}$ の投与によりATP/Hctが有意に上昇したことから、 Ca^{2+} -ATPaseを介して Ca^{2+} ポンプを活性化させる可能性があるとし、 PGE_1 は赤血球内cyclic AMPおよびATPの増加により Ca^{2+} 汲み出しポンプを活性化させ、さらに赤血球変形能を上昇させる可能性があると報告している。今回の血液流動学的に検討した結果、 0.025γ 群では、高ずり速度、低ずり速度にかかわらず全血粘度の低下はわずかだったが、 0.1γ 群では、高ずり速度および低ずり速度ともに、 PGE_1 投与により全血粘度に有意な低下が認められた。このことより、 PGE_1 $0.1 \mu\text{g/kg/min}$ の投与は、赤血球膜に作用し赤血球膜の粘弾性および赤血球膜の幾何学的形状の改善を行いさらには赤血球の内部粘度を低下させ、血液流動学的にも赤血球変形能を改善させるが、 PGE_1 $0.025 \mu\text{g/kg/min}$ の投与では、赤血球の内部粘度への作用は少ないと考えられる。

血液粘度に影響を与える血漿粘度は、 PGE_1 投

与により有意ではないが粘度の低下が認められた。足利³⁰⁾は血漿粘度に影響を及ぼす因子として凝固・線溶系およびそれに関係する血漿蛋白をあげている。その中でもフィブリノーゲンは血漿粘度と高い相関があり、また赤血球変形能とは逆相関の関係にあると述べている。対馬ら²²⁾はヒトの血液において*in vitro*の実験で、 PGE_1 $0.8 \mu\text{g/kg}$ の投与後30分の時点でフィブリノーゲンの上昇が認められ血漿粘度はわずかに上昇傾向を示したと報告している。しかし、今回の生体における研究では、フィブリノーゲンを含む凝固・線溶系因子およびそれらに関する血漿蛋白に有意な変化が認められなかった。これは、 PGE_1 の投与方法の違いや、測定時間が PGE_1 投与後120分と測定時間の違い、あるいは*in vivo*で行った結果であるためと考えられる。今回の検索で血漿粘度に低下傾向がみられたのは、輸液による希釈が考えられる。また、 PGE_1 は細胞内水分を細胞外に流出させるため²⁸⁾、血液内水分が増加し希釈されたためと考えられる。 PGE_1 投与は血漿においても血液流動性の改善が示唆される。

生体における微小循環系の一つである腸管部や舌先端部の PGE_1 投与による組織血流量の変化では、血流の豊富な舌先端部では、両群ともに血流量の増加が認められたが、虚血部位である腸間膜部では、 0.1γ 群で組織血流量の低下がみられた。一般に PGE_1 は体血管全体を拡張させることが知られており、佐久間ら³¹⁾は、ヒトの第一趾の血流量を測定し、 PGE_1 $0.05 \mu\text{g/kg/min}$ 投与時に130%の血流量の増加が認められたと報告し、Pawlikら³²⁾はイヌにおいて PGE_1 $0.05 \mu\text{g/kg/min}$ 投与で上腸間膜動脈血流量が130%に増加したと報告している。しかし本研究での 0.1γ 群では、 PGE_1 の投与量が $0.1 \mu\text{g/kg/min}$ と他の報告よりも多く、MAPの低下は高度で、約70%に低下した。レーザー・ドップラー血流計を用いた場合、今回測定した組織100 g中に送り込まれる1分間当たりの血流量は、その測定部位の血流の速度に相関する³³⁾ため、MAPが低下することにより組織血流量が低下したと考えられる。

PGE_1 の投与は、血行再建術後の血流維持に用いられてる $0.025 \mu\text{g/kg/min}$ の投与量では、赤血球変形能への影響は少ないが、血流量の豊富な舌先端部のみならず、虚血部位である腸管部におい

でも末梢血管を拡張させることによって、微小循環系における血液流動性を改善させると考えられる。低血圧麻酔に用いられる $0.1 \mu\text{g/kg/min}$ の投与量は、赤血球変形能の改善により血液流動学的に血液粘度を低下させ、血流量の豊富な舌先端部では、末梢血管を拡張させることによって、微小循環系における血液流動性をさらに改善させるが、腸間部のような虚血部位では、血液粘度の低下にもかかわらず、MAPの低下による影響が大きく、組織血流量が低下することを示唆している。

以上の知見から、 PGE_1 の投与は血液流動学的に赤血球の膜変形能充進から微小循環系の血液流動性の改善するが、腸管膜部のような虚血部位では、血液粘度の低下にもかかわらず、平均動脈圧の低下による影響が大きく反映することを示している。

おわりに

血液粘度の研究は近年著しい進展をみており、病体の理解に重要な事実として認識されてきている。本稿では基礎的なヘマトクリットの変動が生体の微小循環に及ぼす影響を概説した。研究の動向は、特に血液の性状変化が生体の微小循環系にどの程度の影響をもたらすかが検討されつつあり、血液レオロジー的な基礎研究および臨床医学の両面から関心が高まるものと思われる。

文 献

- 1) Gordon RJ and Ravin NB (1978) Rheology and anesthesiology. *Anesth Analg* **57** : 252—61.
- 2) Burton AC (1966) Role of geometry of size and shape in the microcirculation. *Federation Proceedings* **25** : 1753—60.
- 3) 前田信治, 志賀 健 (1985) 赤血球変形異常と微小循環障害. *臨床科学* **21** : 218—25.
- 4) Chien S (1970) Shear dependence of effective cell volume as a determinant of blood viscosity. *Science* **168** : 977—79.
- 5) Dintenfass L (1966) A preliminary outline of the blood high viscosity syndromes. *Arch Intern Med* **118** : 427—35.
- 6) Contreras SB, Bordenbender JG, Craenen J and Hosier DM (1970) Hyper viscosity in congenital heart disease. *J Pediatr* **76** : 214—26.
- 7) 内村 功, 前沢秀憲 (1986) 血液レオロジーの異常. *日本臨床* **44** : 367—73.
- 8) Chien S, Usami S and Bentes JF (1970) Abnormal rheology of oxygenated blood in sickle cell anemia. *J Clin Invest* **44** : 623—4.
- 9) 飯田 晃 (1978) 血液の流動性に関する臨床的研究. *慈恵医大誌* **93** : 112—31.
- 10) Goudsouzian N (1984) Arterial blood pressure. *Physiology for the anesthesiologist*, 2nd ed, 55—72, Appleton-Century-Crofts, Connecticut.
- 11) 林 秀生 (1994) 血液とリンパの流れ; 循環力学. *医科生理学展望*, 第16版, 565—80, 丸善, 東京.
- 12) 磯貝行秀 (1982) 血液および血漿 (清) 粘度測定. *Medical Technology* **10** : 129—36.
- 13) 川越裕也 (1978) バイオレオライザー (Visconic EL 型粘度計) による血液粘度測定の基礎的検討. *Biomed J* **2** : 375—80.
- 14) 北島 均, 佐藤千秋, 松島弘子, 小山寿光 (1983) 回転粘度計を用いる血液粘度測定についての基礎的実験. *臨床検査* **27** : 1180—83.
- 15) 横瀬琢男, 磯貝行秀 (1986) 血液粘度の測定法とその臨床的意義. *循環器科* **19** : 251—8.
- 16) Charm SE and Kurland GS (1974) Casson equation for blood viscosity. *Blood flow and microcirculation*, 37—8, John Wiley & Sons, New York.
- 17) Chien S (1981) Hemorheology in disease; Pathophysiological significance and therapeutic implications. *Clin Hemorheol* **1** : 419—42.
- 18) 松田 保 (1984) 血液粘度と微小循環. 呼吸と循環 **32** : 563—8.
- 19) 林 直樹 (1997) ヘマトクリット (systemic hematocrit) の変動が微小循環系に及ぼす影響—血液粘度と末梢組織血流との関連についての実験的研究—. *日歯麻誌* **25** : 711—22.
- 20) Creutzig A, Caspart L and Alexandary K (1990) Skin surface oxygen pressure fields during administration of prostaglandin E_1 in patients with arterial occlusive disease. *Klin Wochenschr* **15** : 207—12.
- 21) Hertel RF and Creutzig A (1989) PGE_1 improves blood flow in skin capillaries of conscious rats (WKY and SHR) through their life time in different dose ranges. *Progress Clin Biol Res* **301** : 429—33.
- 22) 対馬信子, 中山 龍, 内田影博, 吉村早苗, 船越 弘, 片山吉博 (1985) PGE_1 のヒト血液レオロジーに対する影響について—末梢血管疾患の in vitro について—. *現代医療* **17** : 933—7.
- 23) 林 直樹, 廣瀬陽介, 廣瀬伊佐夫 (1997) プロスタグランジン E_1 (PGE_1) が微小循環系に及ぼす影響—組織血流の血液レオロジー的研究—. *日歯麻誌* **25** : 410—8.

- 24) 前田信治, 志賀 健 (1985) 赤血球変形異常と微小循環障害. 臨床科学 **21**: 218—25.
- 25) Burton AC (1966) Role of geometry of size and shape in the microcirculation. Federation Proceedings **25**: 1753—60.
- 26) Chien S (1977) Principles and techniques for assessing erythrocyte deformability. Blood Cells **3**: 71—99.
- 27) 小嶋俊一, 池田正男 (1983) 赤血球膜における電解質転送系. 日本臨床 **41**: 75—85.
- 28) Allen JE (1974) Prostaglandins in hematology. Arch Int Med **133**: 86—96.
- 29) 鳴原 晃 (1994) 各種血管拡張薬を用いた低血圧麻酔における赤血球機能の検討. 麻酔 **43**: 222—8.
- 30) 足利玄彦 (1981) 糖尿病における血漿蛋白分画異常と血液および血漿粘度との関連について. 慈恵医大誌 **96**: 1227—43.
- 31) 佐久間一弘, 福田 悟, 下地恒毅 (1995) プロスタグランジン E₁と硬膜外麻酔の末梢循環に及ぼす作用. 麻酔 **44**: 1350—5.
- 32) Pawlik W, Shepherd AP and Jacobson ED (1975) Effect of vasoactive agents on intestinal oxygen consumption and blood flow in dogs. J Clin Invest **56**: 484—90.
- 33) 菅屋潤壹, 岩瀬 敏 (1992) レーザードップラー血流計を用いる検査法. 日本臨床 **50**: 55—60.