

# LECTURES

## 教育講座：血液のレオロジーと生理機能 第2回：血液粘度に影響する要因と解析

愛媛大学医学部統合生命科学講座器官生理学分野

前田 信治

本シリーズの第1回では、血液レオロジーおよび血行力学の基礎ならびに血液粘度とそれに影響する要因の概要を述べた。ここでは、血液の粘度に影響する個々の要因について詳しく解説する。血液の粘度は、基本的には赤血球量と血漿の粘度によって左右されるが、低ズリ速度領域では赤血球の集合によって増大し、高ズリ速度領域では赤血球の変形によって低下する。

### 6. 赤血球量と血液粘度

#### (1) ヘマトクリットと血液粘度

ヘマトクリット (Ht) が30%以下では、粘度はHtに対してほぼ直線的に変化するが、Htがこれより高くなると、粘度は指数関数的に増加する(図12)。同じHtでも、赤血球の形態や赤血球指数の違いによって流体力学的な有効容積が変わるので、血液粘度は微妙に変化する。

一般に、Ht (%) と血液粘度 $\eta_s$ との関係は、
$$\eta_s/\eta_p = 1/(1 - a \cdot \text{Ht}/100)$$
で表現される ( $\eta_p$ : 血漿の粘度,  $a$ : 形態学的な定数)。  $a$  は赤血球の流体力学的有効容積を反映する定数である。  $\text{Ht} < 5$  では、赤血球浮遊液はNewton性を示し、 $a = 2.5$  が用いられる。しかし、 $\text{Ht} > 5$  では、赤血球同士の相互作用によって非Newton性となる。 $a$  の値はHtの増加とともに減少し、 $\text{Ht} = 50$  では $a \cong 1.2$  になる。

#### (2) 病態生理

赤血球量の増加を起こす状態に、脱水(または血漿量の減少)による相対的な増加と、真性赤血球増多症のように絶対的な増加がある。高地での

居住、慢性の低酸素症、組換え体erythropoietinの不適切な使用、喫煙などでは、二次的に赤血球増多症を起こす。赤血球量が減少する貧血でも、悪性貧血と鉄欠乏性貧血では、同じHtでも粘度は異なる。

### 7. 血漿と血液粘度

#### (1) 血漿の粘度

血漿の粘度は、37℃で1.2-1.3 cP程度であるが、血漿タンパク質の種類と濃度に依存している。血漿は、線維状タンパク質の流れの中での配向やタンパク質の性状の変化によって、非Newton流体としての挙動をとることもある。特に、高分子の血漿タンパク質は血漿の粘度を増すだけでなく、赤血球集合を著しく促進させるので要注意である。

#### (2) 病態生理

高分子の血漿タンパク質の病的な増加、病的な蛋白質の出現によって血漿粘度が著しく増加する病態を血漿過粘性症候群 plasma hyperviscosity syndrome という。一般に、分子量の大きい分子、長い線維状の分子が増量するほど粘度は高くなる(図13)。特に、フィブリノーゲンの増加は、心臓血管系疾患の危険因子として知られている。

病的タンパク質としては、多発性骨髄腫で出現するmyelomaタンパク質、Waldenstromマクログロブリン血症のmacroglobulinが血漿粘度の著明な上昇を起こす(図13)。血漿粘度が増加すると、出血、網膜症など循環障害による症状、頭痛、眩暈、痙攣など神経症状が現れる。Plasma-

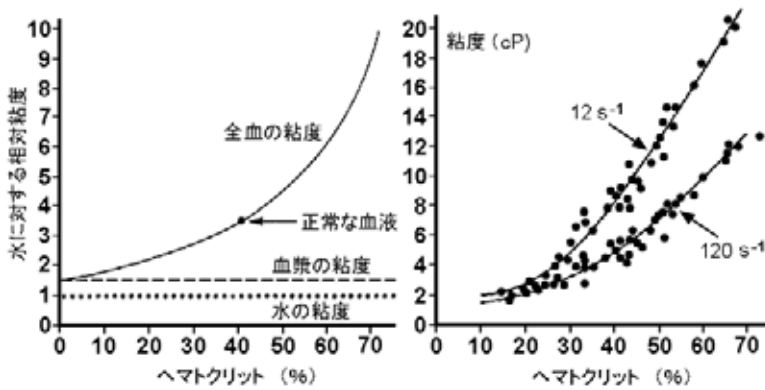


図12. ヘマトクリットと血液粘度の関係

(左) Guytonの教科書より引用した血液粘度のhematocrit依存性 (Guyton AC : Textbook of Medical Physiology (8th ed), p.157, Saunders, Philadelphia, 1991より転写・改変して引用). この図にはズリ速度が明示されていない. (右) 円錐平板型粘度計を用いて37℃で測定した  $12 \text{ s}^{-1}$  と  $120 \text{ s}^{-1}$  における全血の粘度. Wells RE & Merrill EW : Influence of flow properties of blood upon viscosity-hematocrit relationships. J Clin Invest **41** : 1591-1598, 1962より転写・改変して引用.

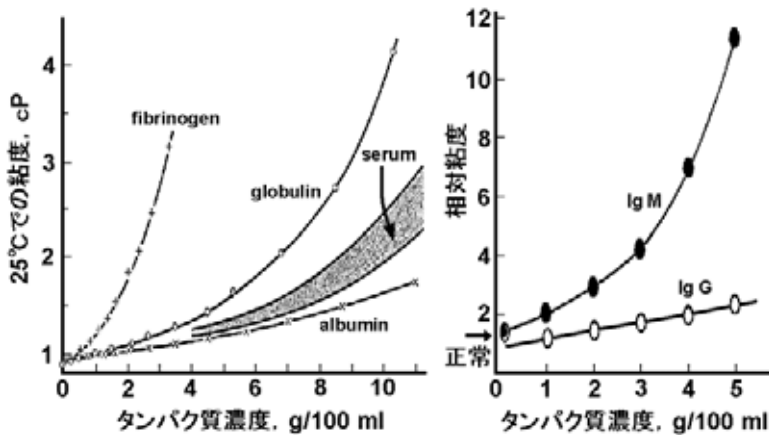


図13. 血漿タンパク質の濃度と粘度との関係

(左) Fibrinogen (分子量約34万), globulin (分子量約16万), albumin (分子量約6万) 溶液と血清の粘度との比較 (25℃での測定). Harkness J : The viscosity of human blood plasma ; its measurement in health and disease. Biorheology **8** : 171-193, 1971より改変して引用. (右) マクログロブリン血症の患者に含まれるIg M (分子量約100万) は, 多発性骨髄腫の患者のIg G (分子量約16万) に比べて血清の粘度を著しく増大させる. Wells R : Syndromes of hyperviscosity. New Engl J Med **283** : 183-186, 1970より改変して引用.

pheresisによって病的タンパク質を除去すると、血漿粘度が低下して症状は改善する。デキストランなど人工高分子の輸注も問題が多い。また、血漿中の脂質は、動脈血管病変の発症と密接に関連するが、血漿中のトリグリセリドの増量は、一時的であっても、血漿粘度を上昇させ、赤血球集合を促進させる。

## 8. 赤血球の変形現象

赤血球の特異な形biconcave discの生理学的な意義の一つは、自らのサイズよりも細い毛細血管を最小のエネルギーで変形して通過でき、太い血管内では流動抵抗を減らして流れることができる点にある。この赤血球の変形が障害されると、循環抵抗の増大によって血圧は高くなるし、組織への血流量も減少する。

### (1) 変形能の定義

赤血球に物理的な外力が加わったときに、受動的に変形しうる能力を赤血球の変形能erythrocyte deformabilityという。しかし、生体においても、測定法においても、赤血球に対する外力の加わり方（定常的と変動的、均質と不均質など）はまちまちなので、物理学的な観点からすれば、変形能の定義は曖昧である。

### (2) 赤血球の変形と粘度

赤血球に均質なズリ応力が加わると、赤血球は細長く楕円板（体）状に変形し（図14参照）、流れの方向に向かうので、流線の乱れは少なく、流動抵抗も小さい。このような状態では、赤血球膜は戦車のキャタピラのように回転している。この現象をtank-tread motionと呼んでいる。しかし、硬い赤血球や形の不定な赤血球は、ほとんどもとの形の状態で回転し（tumbling）、流体力学的な有効容積が増して流線を乱すので、血液の粘度が上昇する。

### (3) 赤血球の変形能の測定と評価

赤血球変形能は、赤血球の形態、内部粘度ならびに膜の粘弾性の3つの要因によって影響されるが、これらの要因が相互に関わっている。各種の測定法における赤血球変形の例を図14に示すが、測定法が異なれば観察している要因も異なる。な

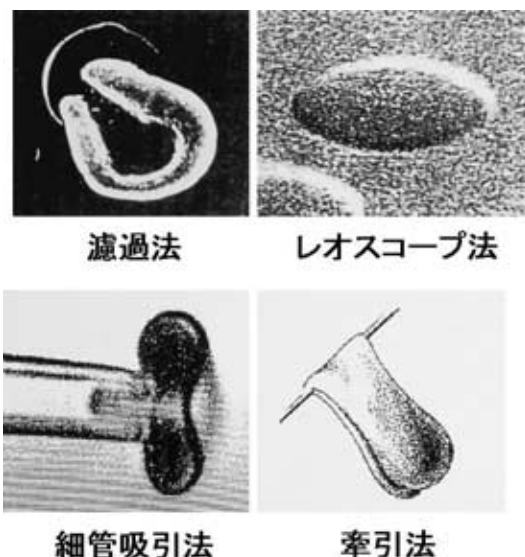


図14. 各種の赤血球変形能測定法における赤血球の変形

濾過法：濾過膜の細孔を通過している赤血球；レオスコープ法：ズリ応力によって楕円板に変形している赤血球；細管吸引法：膜が変形して細管内にその一部が吸引されている赤血球；牽引法：微小糸に引っ掛かってズリ応力によって引き伸ばされている赤血球。

お、赤血球自身は、変形能の異なる不均質な細胞集団（若い血球と老化血球、正常な血球と病的な血球など）であるが、細胞集団の平均値を測定して評価する測定法と、個々の細胞を多数個測定して評価する方法がある。代表的な測定法の概略を紹介する。

①粘度の測定：高ズリ速度（ $>200 \text{ s}^{-1}$ ）では内部粘度の影響を反映し、低ズリ速度では膜の性質、形態の影響を反映する。

②レオスコープrheoscope法：一定のズリ応力を加えて楕円板状に変形した多数個の赤血球を写真撮影して計測する。高ズリ領域では、形態、特に表面積/容積比の変化を反映するが、低ズリ領域では膜の粘弾性が関係する。レーザー光を照射して変形した赤血球の回折像を解析する方法（ektacytometer法）もある。

③濾過法：赤血球が濾過膜の細孔を通過する能力filterabilityは毛細血管での通過状態を反映し

ていると言われる。3 $\mu$ m径の濾過膜では赤血球の形（特に赤血球容積），5 $\mu$ m径では赤血球の形と内部粘度，10 $\mu$ m程度では内部粘度と膜の性質，が主に観察される。

④細管吸引法：毛細ガラス管を用いて赤血球を陰圧で吸引して膜の力学的性質を調べる方法である。孔径が1-1.5 $\mu$ m程度の細管を用いると，赤血球膜の粘弾性（次項）を調べることができる。5 $\mu$ m程度の細管では，赤血球全体の物性を知ることができる。

#### (4) 赤血球の弾性と粘性

赤血球の弾性挙動は膜の弾性によって決定され，粘性挙動は細胞質と膜の粘性ならびに赤血球周囲の血漿（または電解質溶液）の粘性によって支配されている。赤血球膜の弾性は変形に対する抵抗であるのに対して，赤血球膜の粘性は変形の「速度」に対する抵抗である。細管吸引法によって顕微鏡下にこの赤血球の変形挙動が解析されている（図15）。

##### 1) 赤血球膜の弾性

赤血球の弾性変形は弾性率 elastic modulus（単位：dyn/cm；1 dyn/cm = 1 mN/m）によって表現され，弾性率が大きいことは，赤血球が変形するのに大きな抵抗を示すことを意味する。①膨張弾性率：赤血球膜を等方向性に膨張させるときの張力を示し， $\sim 10^2$  dyn/cmである。②伸長弾性率：赤血球にズリ応力を加えたときの膜の伸縮性を反映し， $\sim 10^{-2}$  dyn/cmである。③曲げ弾性率：赤血球を折り畳むときの抵抗を示し， $\sim 10^{-12}$  dyn/cmである。曲げに対する抵抗が非常に小さく，赤血球は折り畳まれた状態で容易に細管（毛細血管）に侵入できるわけである。いずれの弾性率も膜の骨格構造に異常があるときに変化する。

##### 2) 赤血球膜の粘性

赤血球膜の粘性抵抗が大きいことは，変形の過程が緩慢に進行することを意味する。伸展させた赤血球あるいは折り畳まれた赤血球が，応力の急速な解除によって，もとの状態に復元する時間経過を測定して解析する。赤血球の拍動流への順応，毛細血管へのスムーズな侵入に対する重要な物性

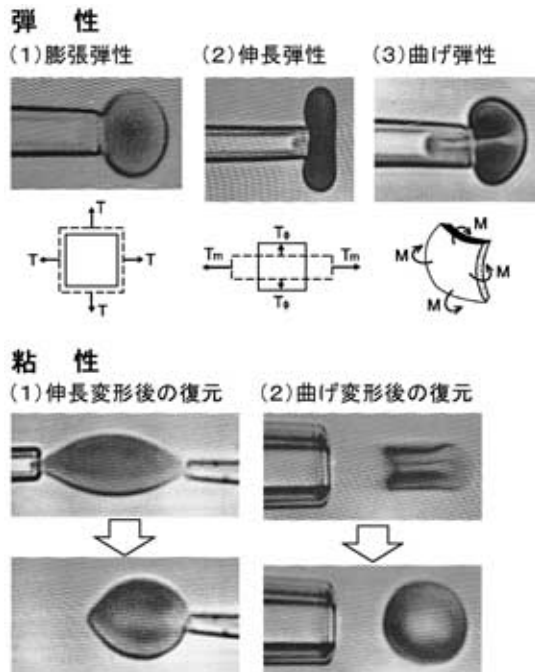


図15. 赤血球の粘弾性の測定原理（弾性）細管へ吸引する赤血球の状態と吸引の方法によって作用している赤血球膜の弾性抵抗が異なる。（粘性）変形した赤血球の状態によって応力を解除したときの粘性抵抗が異なる。Evans EA : Structure and deformation properties of red blood cells : concepts and quantitative methods. Method Enzymol **173** : 3-35, 1989より転写・改変して引用。

である。

#### (5) 赤血球の変形能を支配する要因と病態

##### 1) 形態

重要な形態学的指標は，表面積（S）の容積（V）に対する比率（S/V）である。あるVでS/Vの小さい赤血球や球形，卵形，楕円形など不定形な赤血球は変形しにくい。動物種によって赤血球のサイズは異なっており，Vが大きいほどSも大きく，log Sはlog Vに比例する。また，Vが小さくなるほど，球形に近づく傾向がある。赤血球の形態はさまざまな生理的ならびに病的条件のもとで多様に変化する（図16）。

##### 2) 内部の粘度

赤血球内部の粘度はヘモグロビン濃度に依存している。MCHC = 32g/dlで約7mPa・sであるが，



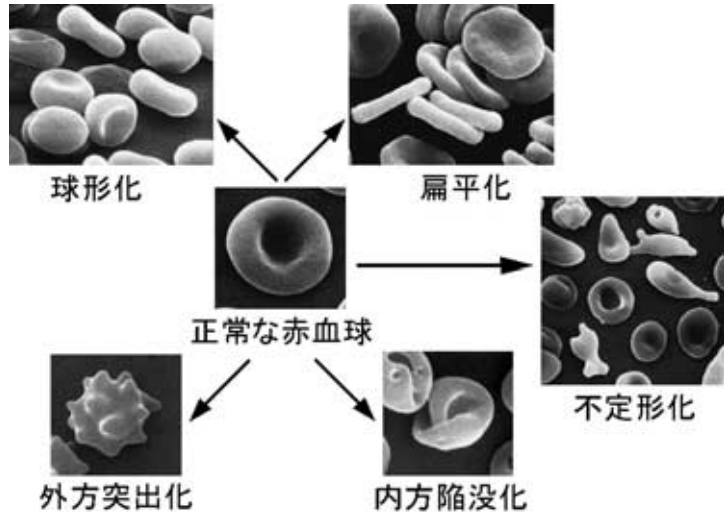


図16. 赤血球の形態変化

(球形化) 酸性pH, 低浸透圧, 低温, 輸血用血液の期限外保存, 鉄欠乏性貧血; (扁平化) アルカリ性pH, 高浸透圧, 機械的ストレスとCaイオンの負荷, X線照射; (外方突出化) 陰イオン性薬物, 血液の保存, Caイオンの過剰負荷; (内方陥没化) 陽イオン性薬物; (不定形化) 膜タンパク質の遺伝的異常, 自己免疫性溶血性貧血, 不応性貧血など。

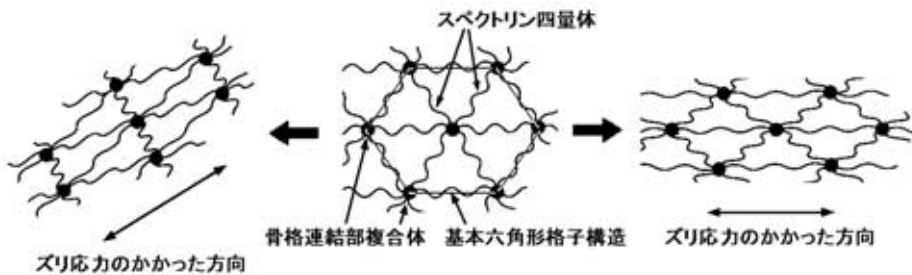


図17. 赤血球膜の基本骨格構造とズリ応力による変形

Spectrinを中心とする赤血球膜の網目構造は六角形の格子構造を基本としており, どの方向からズリ応力が作用しても自由に伸縮する。

MCHCの増加にともなって非直線的に増加し, MCHC = 40g/dlでは約4倍になる。赤血球内Caイオンの増加, 機械的ストレス, X線照射などによって赤血球内からKイオンが脱失すると, 脱水によって内部粘度が上昇する。病的には, ヘモグロビンの重合化や変性が問題になる。

### 3) 膜の粘弾性

赤血球膜構成成分の量的・質的变化ならびに構築状態の変化によって膜の“かたさ”が変化する。

特に, 膜骨格タンパク質の構造変化の影響が大きい。

①膜脂質の役割: 膜内コレステロールを人工的に増すと, 赤血球の変形能は低下するが, 血漿中コレステロール量が増加するlecithin-cholesterol acyltransferase 欠損症において赤血球膜内コレステロール量はほとんど変化しない。

②膜タンパク質の役割: Spectrinを中心とする膜骨格構造は, 図17に示すように, ズリ応力

の作用によって伸展され、ズリ応力が解除されると、もとの状態に復元して、赤血球の形態と膜の安定性を維持している。各種遺伝性疾患など膜の骨格構造の異常、膜骨格と細胞質成分との相互作用の異常は、膜構造を不安定にして赤血球の変形を障害する。種々の酸化物あるいは過酸化物による骨格タンパク質の傷害も問題になる。

③細胞質成分の膜への影響：赤血球内のCaの蓄積とこれに起因する膜タンパク質間相互作用の変化は、本態性高血圧症における変形能の低下の一因となっている。赤血球に機械的刺激が加わったり、異種表面に接触すると、膜の透過性が変化してCaイオンに対する透過性が増大し、変形能を低下させる。糖尿病では、ヘモグロビンや膜骨格タンパク質の糖化の状態が赤血球の変形能の低下とよく相関している。最近では、NO合成酵素阻害剤が赤血球変形能を低下させ、NO生成物質が変形能を増すことが知られている。

## (6) 赤血球の老化現象と変形能

### 1) 生体内での老化

赤血球が老化すると、①表面積が減少して小球化し、②Caポンプ機構の障害によりMCHCは高くなり、③赤血球膜の粘性率が増加して、変形能が低下する。老化赤血球は、赤血球膜や細胞内部の粘性率が高いので、心拍動にともなうズリ応力の変動にも追従して変形できない。

### 2) 生体の老化

新生児赤血球は、成人の赤血球に比べると、伸長弾性率が小さいために同じズリ応力がかかっても変形量が大きい。このために新生児赤血球の膜は機械的刺激によって傷害を受けて断片化しやすく、生体内での寿命が短い。成人では、高齢者の赤血球は若年者の赤血球に比べて一般に変形能は低下している。

## 9. 赤血球の集合現象

赤血球の集合による血液粘度の増加が問題になるのは、毛細血管を通過した直後の血管、すなわち細静脈ならびに小静脈領域である。

### (1) 赤血球の集合

赤血球集合 erythrocyte aggregation とは、低

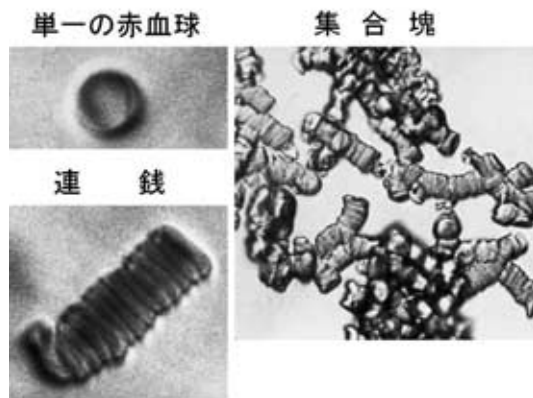


図18. 単一の赤血球, 連銭, 集合塊

ずり速度領域で高分子化合物の存在下に起こる赤血球同士の可逆的な接着現象であり、ずり応力が加わると接着していた赤血球はバラバラになる。硬貨を積み重ねたような一次元的な赤血球集合体を特に連銭rouleau (x) という(図18)。連銭の側面に赤血球または他の連銭の枝がつくと三次元的な集合塊 aggregates へと成長する。病的に集合体が形成されて流れが滞ると、ますます集合体を形成しやすくなるという悪循環に陥るのも、この現象の大きな特徴である。

赤血球集合の機序は未だ明確でない。高分子架橋説によれば、高分子が赤血球間を架橋する力が赤血球表面の陰性荷電による静電反発力とずり応力による解離力に打ち勝ったときに、赤血球集合は成り立つという。高分子の排除説によれば、高分子が赤血球表面から優先的に排除されることによって形成される高分子の浸透圧濃度勾配が赤血球間の溶媒を排除して赤血球集合を引き起こすという。いずれにしても、赤血球集合には、高分子物質の共存が必須であり、その程度は高分子物質の分子量と濃度に依存している。

### (2) 赤血球集合の測定法

一次元的な連銭形成から三次元的な集合塊形成に到るまで、赤血球の集合現象を測定するさまざまな方法がある。

①光の吸収を利用する方法：赤血球集合体が形成されると、光の吸収と反射が減少し、光の透過度が増加する。

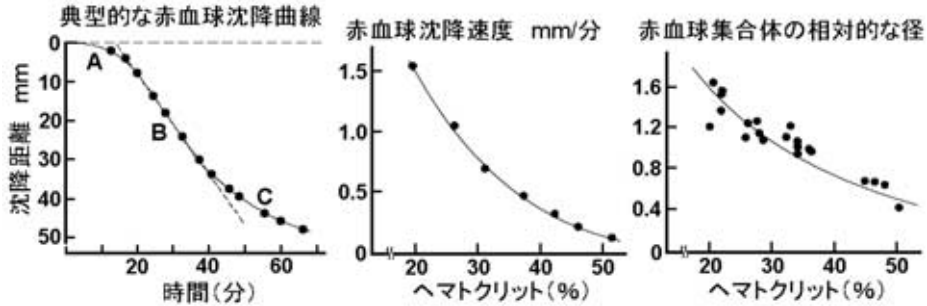


図19. 赤血球沈降速度ESRの測定

(左) 典型的な赤血球沈降曲線：A, 集合期；B, 急速沈降期；C, 重積期；(中) ESRのヘマトクリット依存性；(右) 赤血球集合塊のサイズのヘマトクリット依存性：集合塊が大きいほど速く沈降する。Rourke MD & Ernstene AC : A method for correcting the erythrocyte sedimentation rate for variations in the cell volume percentage of blood. J Clin Invest 8 : 545-559, 1930より改変して引用。

②画像解析による方法：連銭形成過程では、粒子数（赤血球と連銭の合計数）は減少するが、粒子の全投影面積はほとんど変わらない。したがって、粒子の全投影面積/粒子数の時間変化は連銭の成長速度を示す。

③粘度測定による方法：低ズリ速度領域の粘度は、集合体形成の状態を反映するが、時間変化をともなう現象なので注意する必要がある。

④赤血球沈降速度の測定：赤血球が大きな集合体を形成するほど、赤血球は速く沈降する(Stokesの式参照)。

### (3) 赤血球の沈降現象

赤血球が集合体を形成すると、赤血球の浮遊液としての血液は極めて不安定な状態になり、沈降しやすくなる。この現象のメカニズムを最初に提唱したのはR. Fahraeus (1917)である。第1次世界大戦中にStockholmの病院の産科病棟に勤務していたFahraeusは妊婦の血液が不安定で、赤血球が急速に沈降することに気付き、その主な原因が赤血球の集合にあることを示した(Fahraeus R : Acta Med Scand 55 : 1-228, 1921)。

#### 1) 赤血球沈降速度

赤血球沈降速度 (erythrocyte sedimentation rate, ESR) の測定には、Westergren法 (Westergren A : Acta Med Scand 54 : 247-282, 1920)

が用いられている。赤血球が沈降し始めると、沈降管の上部に血漿層が増え、下部には沈降していく赤血球の層が分離してくる。赤血球の沈降の様子を表わす曲線を赤血球沈降曲線という(図19)。集合期は赤血球が一次元的な連銭を形成し始める時期に相当する。急速沈降期は形成された三次元的な集合塊が等速度で沈降している時期に相当する。重積期は赤血球とその集合体が堆積する時期に該当する。

#### 2) ストークスの式

赤血球が集合体を作ると、速く沈降する物理学の根拠を考えてみる。いま、Newton流体中を1個の剛体球が重力の作用で落下しているとき、この球には下向きの力 $F_g$  (球の重さから浮力を差引いた値)

$$F_g = V(\rho_2 - \rho_1)g = (4\pi/3)r^3(\rho_2 - \rho_1)g$$
が働いている ( $V$ , 球の体積； $r$ , 球の半径； $\rho_2$ , 球の密度； $\rho_1$ , 液体の密度； $g$ , 重力加速度)。一方、等速度 $v$ で落下している球には、粘性抵抗 $F_v$ が作用し、 $v$ が十分小さいときは、ストークスStokesの法則、

$$F_v = 6\pi\eta rv$$

で近似される ( $\eta$ , 液体の粘度)。  $F_g = F_v$ であるから、

$$v = (2/9) \cdot [(\rho_2 - \rho_1) \cdot r^2 / \eta] \cdot g$$

という関係が得られる。これをStokesの式とい

う。赤血球が大きな集合体を作るほど ( $r$ が大きくなるほど)、赤血球が速く沈降する理由は理解できる (図19)。

### 3) ボイコット効果

赤血球集合体の沈降過程では、集合体の下降運動と下降した集合体に置き換わる血漿の上昇流が観察される。したがって、形成された集合体は血漿の上昇流の影響を受けながら落下している。A.E. Boycott (1920) は沈降管を傾けると、赤血球の沈降が速くなる現象を発見した。この現象は傾斜管の上側の管壁に沿って血漿の上昇流が発生し、下側の管壁に沿って形成された集合体が速く沈降するためであり、Boycott効果と呼ばれる。ESRを測定する場合に十分注意する必要がある。

### 4) 血流速度と赤血球の沈降速度

赤血球の沈降はズリ速度が $0.01 \text{ s}^{-1}$ 以下では静止状態とほとんど変わらない。しかし、ズリ速度が $0.1 \text{ s}^{-1}$ では、赤血球同士の衝突頻度が増して

集合体を形成しやすくなるために静止状態の約2倍の速度で沈降する。さらにズリ速度を増して $2 \text{ s}^{-1}$ 以上になると、ほとんど沈降しなくなる。この現象は静脈領域での循環と関連して重要である。

### (4) 赤血球集合に影響する要因と病態

赤血球集合は、赤血球と高分子物質との相互作用であり、周囲の環境 (物理化学的条件) がこの相互作用を修飾する。

#### 1) 高分子物質

① Fibrinogenと免疫グロブリン：一般に、分子量の大きい分子、線維状の分子ほど、赤血球集合を起こしやすい。FibrinogenはIgGに比べて集合体を形成しやすく、免疫グロブリン関係では、IgM (5量体) > IgA (2量体) > IgG (単量体) の順に集合体を形成しやすい (図20)。これら分子の病的増加が問題になる。Albuminは集合体形成に抑制的に働くので、albumin/globulin (A/G)

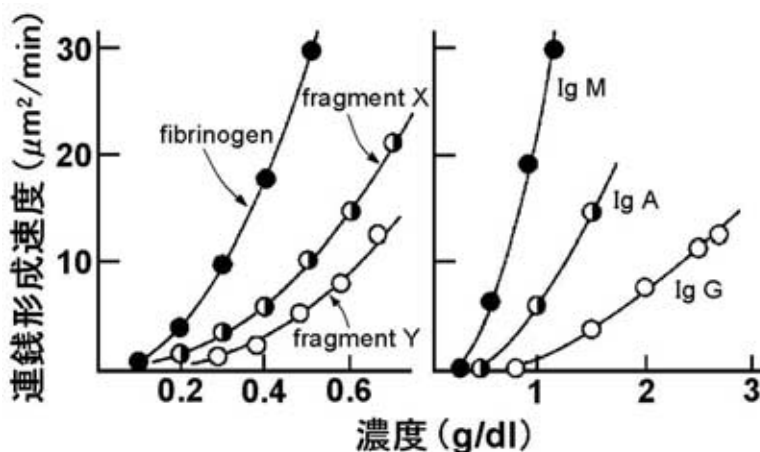


図20. 各種血漿タンパク質による赤血球集合画像処理法による連銭形成速度の濃度依存性を示す。(左) fibrinogenとそのplasmin分解物 (fragment X, fragment Y) ; (右) 免疫globulin関連物質 (Ig G, Ig A, Ig M). 連銭形成速度 $10 \mu\text{m}^2/\text{min}$ を与える各高分子物質の濃度を比較すると、集合体形成能力がわかる。fibrinogen =  $9 \mu\text{M}$ , fragment X =  $20 \mu\text{M}$ , fragment Y =  $40 \mu\text{M}$ , Ig M =  $9 \mu\text{M}$ , Ig A =  $30 \mu\text{M}$ , Ig G =  $160 \mu\text{M}$ . Maeda N, Seike M, Kume S, Takaku T & Shiga T : Fibrinogen-induced erythrocyte aggregation : erythrocyte-binding site in the fibrinogen molecule. *Biochim Biophys Acta* **904** : 81-91, 1987および Imaizumi K & Shiga T : Effect of immunoglobulins and IgG-fragments on the human erythrocyte aggregation, studied by a rheoscope combined with image analyzer. *Biorheology* **20** : 569-577, 1983より改変して引用。



比が赤血球集合を考える上で重要な指標である。

Fibrinogen (MW = 340 kDa) が plasmin で分解されて形成される fragment X (MW = 250 kDa) や fragment Y (MW = 155 kDa) は集合を起こすが, fragment D (MW = 80-100 kDa) や fragment E (MW = 45 kDa) は集合を起こさない (図 20)。Ig G (MW = 150 kDa) の酵素分解物では, F (ab')<sub>2</sub> (MW = 92 kDa) は赤血球集合を起こすが, Fc (MW = 50 kDa) や Fab (MW = 45 kDa) は集合を起こさない。

②病的な高分子タンパク質: Myeloma タンパク質や macroglobulin の増量は, 時に, 集合体形成による致命的な循環障害を起こすので血漿中から除去する操作が必要である。

③医用高分子: 免疫グロブリン製剤, 高分子の dextran, hydroxyethyl starch, heparin などの輸注に注意する必要がある。代用血漿に用いる dextran (MW = 40 kDa) はほとんど赤血球集合を起こさない。重症の感染症等に免疫グロブリン製剤を多量に用いる場合は要注意である。

## 2) 赤血球の性質

①赤血球の形: 表面の不正な赤血球は互いに接着しにくいので集合体を形成しにくい (図 16 参照)。

②赤血球膜の表面荷電: 赤血球の表面には, 膜タンパク質のカルボキシル基に由来する負電荷が存在するが, その 50% 以上が側鎖のシアル酸である。この陰性荷電によって赤血球同士は互いに静電的に反発しあっている。したがって, sialidase 活性の増加している疾患 (心筋梗塞, 慢性カドミウム中毒, サラセミアなど) や後天性赤血球膜シアル酸欠乏症で, 赤血球表面のシアル酸量が減少している状態では, 赤血球間の静電反発力が減って集合しやすい。

③赤血球膜タンパク質: 赤血球表面タンパク質の構造変化も赤血球集合に関連している。例えば, ①老化赤血球は若い赤血球に比べて赤血球集合が促進している。②Erythropoietin により誘導された若い赤血球は, 既存の (相対的に老化した) 赤血球に比べて, 集合しにくい。③ウマ赤血球はヒト赤血球に比べて集合しやすい。ウシ赤血球は集

合体を形成しない。④膜タンパク質の傷害で膜が硬くなると, 赤血球同士は接着しにくい。

## 3) 赤血球と高分子物質との相互作用に影響する要因

赤血球集合はさまざまな物理化学的条件によって変化する。①ズリ速度 (血流速度) が増すと, 形成された集合体は離散する。②赤血球の扁平化 (アルカリ性 pH, 高浸透圧) は集合体形成を促進し, 球形化 (酸性 pH, 低浸透圧, 低温) は集合体形成を抑制する。ただし, 15℃ 以下の低温曝露は, 集合体形成を著しく促進する。③地上では三次元的な集合塊を形成する状態でも, 無重力状態では, 連鎖しか形成されない (図 21)。逆に, 静水圧が加わると, 赤血球集合体形成は促進される。

## 4) 日常生活の要因

喫煙者では, フィブリノーゲンの増量などによって, 非喫煙者に比べると赤血球集合は促進している。脂っこい洋食を取ると, 2-3 時間もすれば, 血漿中のトリグリセリド濃度が増加して赤血球集合が促進する。

## 10. 白血球のレオロジー

白血球は, その数が正常である限り血液の粘度に対してほとんど影響しない。しかし, 病的に白血球数が増加 ( $> 100,000/\mu\text{l}$ ) したときには, 血液粘度は上昇し, 血管壁への粘着などによって循環障害を引き起こす。この状態を hyperleukocytic syndrome (HLS) という。HLS の白血球は正常の白血球に比べて著しく変形能が低下しており, このことも循環障害に関与している。

白血球の変形能は白血球膜とその複雑な内部構造に依存するので, 顆粒球, リンパ球, 単球によって変形能は異なっている。例えば, リンパ球や単球は細胞質に占める核の容積が大きいので変形能が低下している。また, 細胞質の流動性も制約されて粘性が高い。以下に, 白血球のレオロジーの性質の特徴を列挙する。

①白血球と赤血球の比較: 白血球の細胞膜の吸引に要する陰圧度は赤血球膜の数倍であり, 吸引に要する時間も赤血球に比べて著しく長い。

## 地球上での集合塊形成 無重力下での連鎖形成

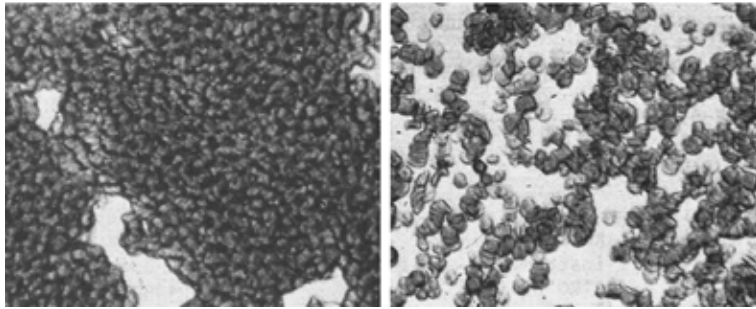


図21. 赤血球の集合体形成に対する重力の影響

スペースシャトル“Discovery”で高脂血症の患者の血液を用いて行われた実験。無重力の状態（右）では、地上（左）に比べて集合体形成は抑制されている。Dintenfass L, Osman P, Maguire B & Jedrzejczyk H : Experiment on aggregation of red cells under microgravity on STS 51-C. Adv Space Res 6 : 81-84, 1986 より改変して引用。

②白血球の活性化の影響：白血球が活性化されてアクチンの重合化が起こり、偽足を出すと、外力を加えても変形し難くなる。

③速い白血球と遅い白血球：濾過膜で濾過すると、白血球が細孔をふさいで濾過抵抗が増大する。濾過膜を流れる時間プロファイルを解析すると、速く流れる白血球（約95%）と遅く流れる白血球（約5%）が区別できる。健常人の血液の全濾過抵抗に占める割合は、速い白血球が約1/4、遅い白血球は約1/2も占めている（表2）。

④白血球の種類と濾過抵抗：濾過抵抗は、リンパ球<顆粒球<単球の順に大きい。例えば、5 $\mu$ m径の濾過膜の通過時間では、リンパ球（1.2s）や顆粒球（1.6s）は短いですが、単球は顆粒球の約20倍も遅い。

⑤Caイオンと変形能：顆粒球の変形能には、細胞内外のCa濃度が重要であり、生理的な細胞外遊離Ca濃度（1.25mM）を0.1mM程度に下げると、細胞内Ca濃度も低下して変形能は良くなる。

⑥成人の白血球と新生児の白血球：成人と新生児の白血球の変形能は類似している。しかし、未熟児の好中球の変形能は、成熟児のものに比べて低下している。

⑦病態と白血球変形能：末梢動脈性疾患を有す

表2. 各血液成分の濾過抵抗に占める割合の比較

	健常人	末梢動脈性疾患患者
血漿	3%	2%
赤血球	26%	14%
速い白血球	25%	21%
遅い白血球	46%	63%

Jones JG, Adams RA, Cook AM & Evans SA : Examination of a rheological profile for blood using micropore filters. Br J Haematol 104 : 100-107, 1999 のデータより引用。

る患者では、健常人に比べて全濾過抵抗が増加し、遅い白血球が全抵抗に占める割合も増えている（表2）。

### 11. 血小板のレオロジー

血小板は赤血球に比べて小さいし、内部構造も複雑である。また、血小板は、刺激を受けて活性化されると、内部構造と力学的性質が変化するので、取扱いが難しく、血小板のレオロジー的性質について検討した研究は少ない。

①血小板の活性化と膜の変形：細管吸引法を用いた実験によれば、血小板が活性化されると、血小板膜の内側面に存在する微小管コイルの状態が変化して、膜の伸展を促したり、逆に抵抗性を示

したり，複雑な挙動を示す。

②血小板の病態と力学的性質：血小板膜の糖タンパク質 GpIb が減少する Bernard-Soulier 症候群の血小板は細管に容易に吸引され，この病気の血小板がガラス板上に広がりやすいという特異な性質を反映していると考えられている。逆に，急性心筋梗塞の血小板は，変形に強い抵抗性を示し，濾過膜にトラップされ易い。

### 終わりに

今回（最終回）では，今まで述べてきた血液のレオロジー的性質と関連づけながら，血液の微小循環と酸素の輸送について解説する。

### 文 献

1. Chasis JA & Shohet SB : Red cell biochemical anatomy and membrane properties. *Ann Rev Physiol* **49** : 237-248, 1987
2. Chien S : Biophysical behavior of red cells in suspension. In : *The Red Blood Cell* (Ed. Surgenor DM), Vol. 2, pp. 1031-1133, Academic Press, New York, 1975
3. Chien S, Sung KL, Schmid-Schonbein GW, Skalak R, Schmalzer EA & Usami S : Rheology of leukocytes. *Ann N Y Acad Sci* **516** : 333-347, 1987
4. Ernst E & Koenig W : Fibrinogen and cardiovascular risk. *Vasc Med* **2** : 115-125, 1997
5. Kroll MH, Hellums JD, McIntire LV, Schafer AI & Moake JL : Platelets and shear stress. *Blood* **88** : 1525-1541, 1996
6. London M : The role of blood rheology in regulating blood pressure. *Clin Hemorheol Microcirc* **17** : 93-106, 1997
7. Lowe GD : Blood viscosity and cardiovascular disease. *Thromb Haemost* **67** : 494-498, 1992
8. Maeda N & Shiga T : Red cell aggregation, due to interactions with plasma proteins. *J Blood Rheol* **7** : 3-12, 1993.
9. Nash GB : Filterability of blood cells : methods and clinical applications. *Biorheology* **27** : 873-882, 1990
10. Shiga T, Maeda N & Kon K : Erythrocyte rheology. *Crit Rev Oncol Hematol* **10** : 9-48, 1990
11. Wautier JL, Schmid-Schonbein GW & Nash GB : Measurement of leukocyte rheology in vascular disease : clinical rationale and methodology. *International Society of Clinical Hemorheology. Clin Hemorheol Microcirc* **21** : 7-24, 1999
12. 前田信治：血液のレオロジー。「血液のレオロジーと血流」（菅原基見，前田信治著：日本エム・イー学会編）pp. 1-67，コロナ社，東京，2003