

赤血球変形能

杉浦良啓* 後藤幸生*

最近、生理学者や内科系研究者などを中心に赤血球変形能に関する研究が盛んに行われている。この分野は赤血球に関する新しい知見をわれわれに提供するものと思われるので、その概略を紹介する。

1. 赤血球変形能研究の歴史

MEDLINE を利用し、erythrocyte deformability をキーワードに載せている論文数を1981年1月から1986年12月までの6年間について調べてみた。総件数306件中、ヒトを扱った論文は280件であった。この内、1985年から1986年の1年間の文献数は148件と多く、6年間の論文数の52%を占めていた。そして、この研究対象は分子レベルの基礎的なものから食事や入浴の影響までに及び、実に多彩なものであった。

このような広がりを見ている赤血球変形能の研究分野はバイオレオロジー (Biorheology) から誕生した。このバイオレオロジーはレオロジーを母体としている。レオロジーは、1920年頃、アメリカの物理化学者、Bingham が提唱し、1929年にレオロジー学会が設立されるに至り、誕生をみた。レオロジー、すなわち「物質の変形と流動の科学」は従来の弾性力学や流体力学が物体の変形や運動に重点を置くのに対し、「変形や流動といった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目的」¹⁾といわれる点に従来の学問との相違点がある。

このレオロジーの研究成果を土台にしながら、1962年には“Biorheology”誌が発刊され、またアメリカの Brookfield 社から回転粘度計が市販

されたことと相まって、「生体内にみられるレオロジー的現象や生物体を構成する物質のレオロジー的性質」¹⁾の研究が本格化した。日本では1977年に日本バイオレオロジー学会が設立された。バイオレオロジーが対象とする範囲は広く、赤血球の変形、血液の流動性からタンパクや核酸にまで及ぶ。この内でも現在最も広く深く研究されている領域はヘモレオロジー (Hemorheology) という血液と血管を扱う分野である。1966年アイルランドの首都レイキャビックで第1回国際血液レオロジー学会が開催され、その後、1978年に第1回ヨーロッパ臨床血液レオロジー学会がフランスで開催された²⁾³⁾。

赤血球変形能に関する研究は、顕微鏡で毛細血管内を流れている血球を観察した事を始まりとすれば、Leeuwenhoek の観察 (1688) にまで遡ることができよう。しかし、赤血球変形の生理的意義が問題とされるようになったのは1960年代である⁴⁾。その後、生体膜や微小循環の研究と融合しながら、赤血球変形能の研究が精力的になされ、1980年スウェーデンのゲーテボルグで“International symposium on filterability and red cell deformability”が、また“赤血球変形能の定量化を周る諸問題”(第8回日本バイオレオロジー学会シンポジウム, 1984)が開催されるに至った³⁾。

現在、赤血球レオロジーに関する関心事項は、①血液の流動的性質に及ぼす赤血球の集合および変形能の効果②赤血球集合の機序③赤血球変形能の赤血球膜と物理化学的性質④微小循環における赤血球の流れ⑤赤血球膜の分子レベルの組成と機能との関連⑥赤血球のレオロジーの病態生理学的意義、であるといわれている³⁾。

*福井医科大学麻酔科

2. 血液粘度と赤血球変形能

血管や細いガラス管を流れる血液を顕微鏡で観察すると、赤血球は血漿と均質に混ざりあっていない事が分る。管内ではパラシュート状などの形(変形能)をした赤血球が管の中心近くに集まり(軸移動)、血漿は管壁近くに血漿層を形成している。そして、流れている血液のヘマトクリットは、われわれが日常使用している値と比べて低い。例えば、microvessel hematocrit を systemic hematocrit で除した値の変化をラット腸間膜で調べてみると、血管径の狭小化に伴い、値は減少し、毛細血管レベルでは0.2近くと低い値を示す⁵⁾。また血流が遅くなったり、静止したりすると赤血球は互いに結びつく(凝集)。このような特徴を生体内で示す血液を圧と流量の関係から眺めてみると、水の様に直線関係を示さず、非線形性を示す。すなわち、血液は非ニュートン性を示す。この性質は赤血球の存在に起因する。

別の表現を使えば、血液はニュートンの粘性法則 ($\dot{\gamma} = 1/\eta \cdot \tau - \dot{\gamma}$ = ずり速度, τ = ずり応力, η = 粘度) にしたがわず、 $\dot{\gamma} = f(\tau)$ を示しているといえる。ニュートン性を示す物質では η が一定であるが、非ニュートン性物質では $\dot{\gamma}$ と τ によって η は変化する。しかし、この場合にもニュー

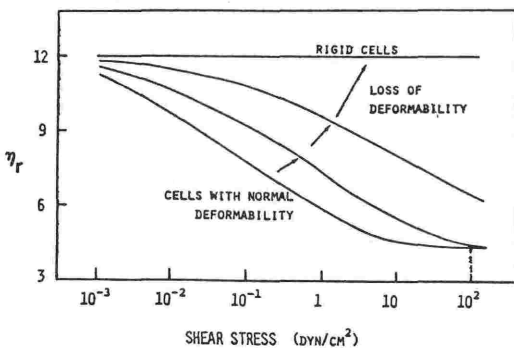


図1 赤血球変形能低下と各種ずり応力における η_r (相対粘度) の変化⁷⁾

測定用試料はヒト赤血球をリングル液に浮遊したのも。変形能が失われるにしたがって曲線は、右上方へ移動し、アセトアルデヒドによって完全に変形能を失った場合には直線となり、ずり応力変化に対応した粘度変化をみない。(ニュートン性流動)。 η_r の単位は cetipoise (cP)。20°C の水の粘度は 1 cP である。

トン流動と同様に $\tau/\dot{\gamma}$ を η_a とし、見かけの粘度 (η_a) としてあつかう。

血液の粘度を測定する装置には毛細管粘度計、落球式粘度計、回転粘度計などがあるが、ずり速度を種々に変えることのできる回転粘度計、とくに Wells-Brookfield cone-plate viscometer⁶⁾ が繁用されている。この型の粘度計を使い、ずり応力 (= ずり速度) を色々に変化させながら粘度を求めてみると、図1中の最左側の曲線をえる。この曲線は、ずり応力が大きくなると粘度は低くなり、あるずり応力以上では直線的になり、ずり応力が小さくなると粘度は急上昇することを示している。これが非ニュートン性物質の特徴である。飯田によると健康な平均年令34歳の日本人の血液(平均 Ht 42.6%)を 37°C で測定したところ、ずり速度 230 sec⁻¹ で 3.88±0.40 (cP), 23 sec⁻¹ で 6.48±0.91 (cP) であったと報告⁸⁾ している。

ところで、血液粘度に影響を及ぼす因子にはどのようなものがあるのか。前述のずり速度の他に、ヘマトクリット、血漿粘度、血漿蛋白分画(とくにフィブリノーゲン)、赤血球集合(赤血球表面荷電の変化)、赤血球変形能、温度、抗凝固剤(EDTA、ヘパリンは血漿粘度に影響を及ぼさない)などがある⁸⁾。また浸透圧や血漿代用剤(デキストランなど)も血液粘度に影響を与える。したがって、血液粘度の成績表示に際しては、ずり速度、ヘマトクリット、温度の明記は最低必要である。次に、血液粘度の上昇は、Poiseuille の式 ($Q = \pi \cdot \Delta P \cdot r^4 \cdot t / 8 \cdot L \cdot \eta$) から推測がつくように、微小循環の血行動態に関して血流低下やずり速度低下の因果関係となっている点を、強調しておきたい。

赤血球変形能は血液粘度の影響因子であるが、粘度に影響を与える変形能の内容はずり速度の高低により異なる。この点が他の影響因子と相異している。すなわち、低ずり速度では赤血球の膜の粘弾性と幾何学的形状が、高ずり速度では赤血球内部粘度が影響を及ぼす⁷⁾。したがって、粘度計で赤血球変形能の測定が可能である。しかし、濾過法にて赤血球変形能に異常の認められる血液を用い、粘度変化と濾過量(変形能)変化の相関関係を調べてみたが、有意な相関を認めなかったという報告⁹⁾もある。また著者らも同様な印象を持っている。赤血球変形能測定は、より特異的な測定

法が望ましい。

3. 赤血球変形能測定法

血管内を流れている赤血球は、絶えず変化するが、必ずしも応力を受けており、両凹円板形でなく、応力の程度によりパラシュート形、クラゲ形、弾丸形、魚雷形といった形を取っている。この事実から赤血球変形能 (erythrocyte または red cell deformability) は「応力に対して赤血球が形を変えうる能力」¹⁰⁾ として定義できる。また、変形能は flexibility と restorability の両方の能力を合せ持っている。このような赤血球の変形能を測定する方法は数多くあるが、臨床研究者の間で今日広く用いられるようになった濾過 (filtration) 法との対比で分類・まとめてみると表 1 のごとくとなる^{7), 11), 12), 13), 14)}。本項では、この内、ポリカーボネート膜を用いる濾過法について述べることにしたい。

赤血球変形能を規定する因子は血液粘度同様に多数ある。内的因子としては①内部粘度 (ヘモグロビンの溶解性、濃度) ②膜の粘弾性 (ATP, P, Ca, Mg, 遊離コレステロール, 膜蛋白スペクトリン-アクチン網) ③幾何学的形状 (表面積/体積, 形状) があり、外的因子としては①血球を浮遊している媒体 (フィブリノーゲン, α_2 マクログロブリンなど) ②ずり速度 (またはずり応力) ③浸透圧, 酸素分圧, pH, 温度を上げることができる。

表 1 赤血球変形能の測定法

濾過法	①濾紙, ミリポアフィルター, スクリーン
	②ポリカーボネート膜 { 圧一定 流量一定
	③摘出脾臓
非濾過法	①粘度計を用いる方法
	②遠心法
	③床付着法, 繊維拘束法
	④レーザー回折法
	⑤逆回転レオスコープ法
	⑥マイクロピペット法
	⑦赤血球膜の分子運動の測定 (電子スピン共鳴法, 蛍光偏光解消法など)

注:古くから赤血球膜の“脆弱性”を調べる浸透圧抵抗試験があるが、変形能変化と必ずしも相関しない¹⁵⁾ので取り上げなかった。

このため変形能測定に際しては、外的因子を一定に保ちながら内的因子のどの部分の測定を行っているのか、分っている方法を用いるのが好ましい。

ポリカーボネート膜を利用した濾過法では、外的因子を一定にした場合には、内的因子の内どれか1つに障害があれば filtration は低下するといわれている。したがって、本法は filtration を障害している因子を特定することが難しく、本法で得られた結果を示す時には変形能の用語を用いる代わりに、濾過能 (filterability) を用いた方がよい¹⁰⁾。本法の原理は、ポリカーボネート膜に陰圧¹⁶⁾¹⁷⁾か陽圧¹⁸⁾を荷し、血液を濾過し、単位時間当りの通過赤血球量 (体積か赤血球数) や濾過時に発生する圧力変動をもって赤血球の濾過性の難易 (変形能) を測るというものである。用いる膜は General Electric 社製で、厚さ 10 μm , 直径 13 mm, 膜面には縦方向に多数の細孔を有している。細孔の直径 5 μm の密度は $4 \times 10^5/\text{cm}^2$, 3 μm では $2 \times 10^6/\text{cm}^2$ である。

本法は非濾過法に比べて比較的操作が簡単なため、前述の外的因子に余り注意を払わず、したがって、全血を試料とする方法で臨床研究に導入された¹⁶⁾。しかし、この方法に対して 3 μm と 5 μm のどちらの膜を用いたら良いかという問題や細孔を白血球, 血小板凝集物が塞ぐ事実などの問題が提起された。また、測定時のずり応力の程度 (正常の赤血球は 5 dyn/cm^2 程度で変形する。Reid ら¹⁶⁾の方法では 2000 dyn/cm^2 のずり応力が赤血球に作用している。) やヘマトクリット (または赤血球総数) も一定していない、などの問題点も指摘されるに至り、現在では標準的赤血球変形能測定法の確立が望まれる時期に来ている。

現時点では赤血球変形能を濾過法で行う場合には、以下の事項に注意を払う必要がある^{3), 10)}。すなわち、①EDTA を用いて採血②白血球や血小板などの buffy coat を除去③血漿ないし懸濁液溶媒の粘度を一定にする④懸濁液溶媒は緩衝液 (pH 7.4) で作成し、浸透圧も等張に保つ。赤血球の crenation を避けるために albumin を加えて 0.25% albumin 濃度とする⑤赤血球は洗浄赤血球を用い、Ht または赤血球数は一定にする⑥測定温度は一定 (室温か 37°C) とし、測定は採血後 2 時間以内とする⑦膜の pore size, density をチェック⑧圧力-流量関係 (ずり応力は 100

dyn/cm² 以下)は溶媒と懸濁液について検討する⑨測定前後の赤血球形状を顕微鏡で確認する⑩MCV, MCH, 血漿蛋白濃度を併せ測定, などの事項に注意しなければならない。

4. 赤血球変形能低下を来す疾患

赤血球変形能低下のみられる疾患や可能性のある場合を Pfafferott, C. らの論文¹⁹⁾を参照しながら表2にまとめた。病的状態でなくとも赤血球の老化過程¹³⁾, 喫煙者^{21), 22)}, 老人²¹⁾ などでも変形能低下がみられる。喫煙は赤血球の表面積/体積の変化と膜の二次的变化を生ずるためであり, 加齢は膜のコレステロールの増加による膜弾性低下をもたらすことによる。また妊娠・産褥期にも変形能は低下し, さらに胎児発育遅延と変形能低下は良く相関するとの報告もある²³⁾。

次に, 変形能低下を認める疾患の紹介をいくつかする。Ekeström ら²⁴⁾は冠動脈再建術や弁置換術を受けた患者の赤血球変形能を濾過法を用いて全血で検討した。その結果, 人工心肺前は 0.49 ml/分 であった濾過能が心肺後に79%に減少し, その後も減少状態が持続し, 術後6日目においても 0.23 ml/分 と低値を示していたと述べ, この変形能低下を防ぐことが, 開心術後の臓器障害を

表2 赤血球変形能の低下を来す疾患

外科系	開心術, 脾臓摘除術, 大量輸血, (ショック), (低酸素状態?)
内科系	
血液疾患	低色素性貧血および高色素性貧血, 溶血性貧血, ヘモグロビン異常症, (赤血球増加症), (形質細胞腫), (マクログロブリン血症)
心血管系疾患	人工弁, 心筋梗塞, 閉塞性動脈疾患, 脳卒中, Raynaud 症候群
肺疾患	慢性呼吸不全
代謝性疾患	糖尿病, 高脂血症
感染性疾患	(Sepsis)
その他	脾臓摘出を受けた慢性腎不全, 腎炎, SLE 腫瘍, 水電解質異常, 長距離マラソン, (脾炎), (重傷熱傷), (リウマチ性疾患)

注:括弧は可能性を示す。?は逆の報告もある事を表わす。なお, 血液粘度の上昇の認められる疾患については文献20を参照されたい。

減らすことに役立つと指摘している。

sepsis に関する変形能低下の臨床研究は見当たらないようである。門田²⁵⁾は電子スピン共鳴法を用い, エンドトキシンを投与したラットの赤血球膜の流動性を検討し, 膜流動性は有意に低下したと報告した。著者らはエンドトキシン・ショックのラットとウサギを用い, 生体顕微鏡観察法と濾過法(懸濁血使用)を利用して赤血球変形能低下を示唆した。すなわち, エンドトキシン投与60分後に変形能低下傾向を認め²⁶⁾, 他方, 顕微鏡観察では変形能低下を示唆する球状赤血球や有棘赤血球を細小静脈で多数認めた。しかも, 脱血性ショック群より高い血圧と速い血流速度(=大きいずり応力)を認めた毛細血管内において, 赤血球は変形を示さなかった²⁷⁾。

赤血球は酸素運搬体のため酸素を活性化するヘム(酸素ヘモグロビンは分光的性質からは Hb(Fe³⁺)·O₂⁻に近い状態である²⁸⁾)を高濃度を含んでいるので, 活性酸素が大量に赤血球内で作られていると考えられる。それ故に, 赤血球自身の構成体(細胞膜やタンパク質)が酸素の障害を受ける危険が大きい。しかし, 通常は, スーパーオキシドジスムターゼ(エリスロクプレイン), カタラーゼ, グルタチオンペルオキシダーゼ, NADH-メトヘモグロビン還元酵素系, NADPH 脱水酵素などにより, 活性酸素は還元されて赤血球に障害をみない。だが, これらの機能が失われると赤血球の変形能は低下する。例えば, サルファ剤などにより溶血を生ずるグルコース-6-リン酸脱水酵素欠乏症ではこの酵素欠損のため解糖系が十分に回転せず, NADPH を生成できず, したがって, GSSG から GSH (膜の SH 基や SH 基を含む酵素への酸化的攻撃を防いでいる)への転

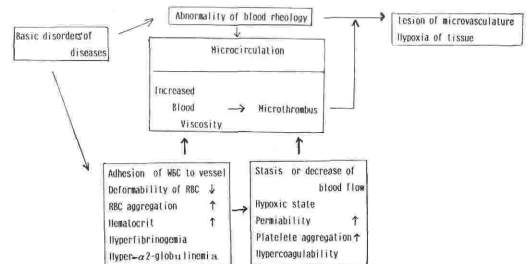


図2 血液レオロジーからみた微小循環障害 文献8の図20を参考とした。

換が行えないために H_2O_2 を処理できず、その結果、膜酸化と内部ヘモグロビン変性（ハイツ小体形成）を生じて、変形能は低下する²⁸⁾。

では、この赤血球変形能低下はヘモレオロジー面からはどのような意義を持っているのであろうか。生命維持に必要な物質交換は毛細血管を中心とした微小循環系で行われ、赤血球はその中心的役割りを担い、組織への酸素供給⁴⁾²⁹⁾³⁰⁾³¹⁾と血液流動性に関与している。そこで、変形能低下は、図2に示した様に、酸素供給と血流に障害を招き、やがて微小循環の機能不全と臓器障害へと至る。もちろん、軽度の変形能低下ならば血液の駆動力さえ十分なら、赤血球は変形して毛細血管を通過し、微小循環に決定的な障害を与えない場合もある。しかし、著しく変形能を失った赤血球では循環障害が十分に考えられる。Baez ら³²⁾ はラットの腸間膜の細小動脈や毛細血管とヒト鎌状赤血球（典型的な変形能低下を有している）を利用して、変形能低下と血流障害の関連を示した。

5. 赤血球変形能と薬物

赤血球変形能や赤血球形状に影響を与える薬物を表3に列挙してみた。临床上、疾患との関係で問題となるのは変形能低下を示す赤血球の改善にあるので、本項では、変形能改善効果の大きいペントキシフィリンについて述べる。ペントキシフィリンはキサンチン誘導体で、化学的にはテオフィリンと同系の薬である。本薬の詳細な変形能改善機序は不明だが、赤血球内の ATP 含量を高めることによるためと考えられている³⁶⁾。本邦で利用できる剤型は経口薬のみであるが、ヨーロッパでは注射薬もある。

開心術は赤血球変形能低下を招くこと²⁴⁾はすでに述べた。Koul ら³⁷⁾ は術前3日間、ペントキシフィリン 1200 mg/日 の経口投与と術中 300 mg の静注を行い、術後3日目から変形能の改善が得られたと報告した。Ohshima ら³⁸⁾ はペントキシフィリンのヘモレオロジー的効果を、ラット腸間膜の毛細血管の血流速度と血液粘度を測定し、検討した。1.5 mg/kg を動脈内投与すると10分後には毛細血管での血流量が140%に増加し、なかでも直径 13 μm の毛細血管で最も著明な血流増加を認めたという。しかも、この時血液粘度 (230 sec^{-1}) も40%の減少をみたと報告した。著

表3 赤血球変形能、形状に影響を与える薬物

- | | |
|---|--|
| 1 | 変形能改善をもたらす薬物
* ペントキシフィリン, トラピジル, ジラゼップ, ビンボセチン, シネパジド
* フルナリジン, シナリジン, アルプレノロール, α -トコフェロール(ビタミンE), PGE_1 , イソクサプリン, プロカイン |
| 2 | 変形能低下をもたらす薬物
PGE_2 , Trichothecene T2, ビンプラスチン, 亜硝酸剤, アルコール |
| 3 | 赤血球の形状に影響を与える薬物
* クロルプロマジン, パルビツレート, 神経遮断薬
* 生理食塩水, 5%ブドウ糖, 血漿代用剤, クエン酸, 抗ヒスタミン薬 |

注: 変形能低下が直ちに形状の変化に至る訳ではないが、形状に変化がある場合には一般に変形能低下が考えられる³⁴⁾ので、ここに項目として取り上げた。また表には保存血の“若返り”に用いられる adenosine などの薬を挙げなかった。理由は、“若返り”により ATP 濃度などが増加しても赤血球の形状に改善をみず、しかも生体内で溶血したり、貪食されたりする場合があるからである³⁵⁾。

者ら²⁶⁾ は本薬の効果をエンドトキシン・ショックで検討してみた。エンドトキシン・ショックのウサギに 12 mg/kg を投与し、Reid らの方法を一部変更した濾過法を用いて変形能改善効果を検討したところ、赤血球の濾過量の増大が投与後120分の時点でも維持されている事を認め、ショック時にも本薬の効果が期待し得る事を示した。

このように赤血球変形能の改善薬をわれわれは治療手段として用いる事ができ、病気に対するヘモレオロジー学的アプローチの前進をみている。この領域の研究と治療法がさらに発展すれば、微小循環レベルでの血流改善と酸素供給改善が、血管作動薬と抗凝固薬の併用と相まって、より確実になし得るようになる。他方、変形能低下が種々の疾患のリスクファクターとなっている可能性が指摘されており、また *in vitro* では血漿代用剤の種類により赤血球の形態の変化に著名な差が認められ³⁹⁾、さらに *in vivo* では同剤の輸液によって赤血球の agglomeration より血沈亢進や血液型の誤認が起きた事が報告⁴⁰⁾されている。したがって、変形能低下や形状に影響を与える薬物についても改めて見直す必要があるのではない。

以上、赤血球変形能の概略を述べた。最近、こ

の分野で主導的な生理学者, Chien, S. が赤血球膜から微小循環に至る自己の長年の研究を要約した論文⁵⁾を発表した。ヘモレオロジーに興味を持たれた方は一読をお勧めする。

参考文献

- 1) 岡 小天: バイオレオロジー, 裳華房, 東京, 1-4頁, 1984年.
- 2) 磯貝行秀, 市場謙二, 飯田 晃, 千勝征生: 血液レオロジーとくに内科臨床との関連について. 最新医学 24: 2097-2118, 1969.
- 3) 磯貝行秀: 赤血球の集合と変形をめぐって, 東京慈恵会医科大学 第三内科学教室編: 赤血球の変形と集合に関する基礎的ならびに臨床的研究 東京慈恵会医科大学 第3内科学教室, 東京, 4-16頁, 1985年.
- 4) Gest, M. M., Bond, T. P., Cooper, R. C., Derrick, J. R.: Red blood cells: Changes in shape in capillaries. Science 142:1319-1321, 1963.
- 5) Chien, S.: The microcirculatory society lecture Eugen M. Landis Anward lecture. Role of blood cells in microcirculatory regulation. Microvasc. Res. 29:129-151, 1985.
- 6) Wells, R. E., Denton, R., Merrill, E. W.: Measurement of viscosity of biologic fluids by cone plate viscometer. J. Lab. & Clin. Med. 57:646-656, 1961.
- 7) Chien, S.: Principles and techniques for assessing erythrocyte deformability. Blood Cells 3:71-99, 1977.
- 8) 飯田 晃: 血液の流動的性質に関する臨床的研究. 慈恵誌 93: 112-131, 1978.
- 9) 望月絃一, 磯貝行秀, 小野寺一樹: 赤血球の変形能および血液粘度に対する Pentoxifylline の影響. 基礎と臨床 13: 1749-1756, 1979.
- 10) Chien, S.: Final summary of the 'international symposium on filtability and red cell deformability' conclusions Scand. J. clin. Invest. 41(Suppl.):321-324, 1981.
- 11) 岡 小天: バイオレオロジー, 裳華堂, 東京, 83-101頁, 1984年.
- 12) 葛谷文男: 赤血球変形能の新しい測定法並びにこれに及ぼすトレンタル (Pentoxifylline) の影響. 現代の診療 20: 575-578, 1978.
- 13) 勝沼英字, 近喰 櫻: 血流内赤血球の力学変形. 総合臨床 35: 2699-2710, 1986.
- 14) 大西俊一: 生体膜の動的構造, 東京大学出版会, 東京, 1986年.
- 15) 神奈木玲児, 山口修平, 恒松徳五郎: 赤血球の浸透圧抵抗と膜の流動性. 日本臨床 37: 3875-3884, 1979.
- 16) Reid, H. L., Barnes, A. J., Lock, P. J., Dormandy, T. L.: A simple method for measuring erythrocyte deformability. J. Clin. Pathol. 29:855-858, 1976.
- 17) 磯貝行秀, 望月絃一: 赤血球変形能の新しい測定法とペントキシフィリンの効果について. 血液と脈管 11: 261-265, 1980.
- 18) Leblond, P. F., Coulumbe, L.: The measurement of erythrocyte deformability using micropore membranes. A sensitive technique with clinical applications. J. Lab. Med. 94:133-143, 1979.
- 19) Pfafferott, C., Volger, E.: 微小循環における血液流特性の意義. Dtsch. med. Wschr. (翻訳版) 5: 1879-1885, 1983.
- 20) Goslinga, H.: Blood viscosity and shock, Springer-Verlag, Berlin, pp. 22-33, 1984.
- 21) 沖野 實, 三宅康夫, 木村 潔, 安永幸二郎: マイクロフィルター法による赤血球変形能の基礎的検討. 臨床血液 21: 925-931, 1980.
- 22) Norton, J. M., Rand, P. W.: Decreased deformability of erythrocyte from smokers. Blood 57:671-674, 1981.
- 23) 貝原 学, 丸本百合子: 赤血球 filterability と産科的疾患. 東京慈恵会医科大学 第三内科学教室編: 赤血球の変形と集合に関する基礎的ならびに臨床的研究 東京慈恵会医科大学第三内科学教室, 東京, 51-58頁, 1985年.
- 24) Ekeström S., Koul, B. L., Sonnenfeld, T.: Decreased red cell deformability following open-heart surgery. Scand. J. Thor. Cardiovasc. Surg. 17:41-44, 1983.
- 25) 門田善民: エンドトキシンの赤血球膜流動性に及ぼす影響. 麻酔 34: 292-300, 1985.
- 26) 杉浦良啓, 加藤 忠, 後藤幸生, 山本喜久子, 青地修: Pentoxifylline の血液レオロジーならびに微小循環に及ぼす影響に関する実験的検討—エンドトキシンのショックモデルを用いて—. 麻酔 32: 435-441, 1983.
- 27) 杉浦良啓, 中嶋一雄, 高田宗明, 後藤幸生: ショック時の血流速度と赤血球変形能. 麻酔 35(号外): S202, 1986.
- 28) 水上茂樹: 赤血球の生化学, 東京大学出版会, 東京, 123-132頁, 1983年.
- 29) Schmid-Schönbein, H.: Erythrocyte rheology and the optimization of mass transport in the microcirculation. Blood Cells 1:285-306, 1975.
- 30) Federspiel, W. J., Sarelius, I. H.: An examination of the contribution of red cell spacing to the uniformity of oxygen flux at the capillary wall. Microvasc. Res. 27:273-285, 1984.
- 31) Kon, K., Maeda, N., Shiga, T.: The influence of deformation of transformed erythrocytes during flow on the rate of oxygen release. J. Physiol. 339:573-584, 1983.
- 32) Baez, S., Kaul, D. K., Nagel, R. L.: Microvascular determinants of blood flow behavior and HbSS erythrocyte plugging in microcirculation. Blood Cells 8:127-137, 1982.
- 33) Stolz, J. F.: Drugs affecting blood rheology—A review. Scand. J. clin. Lab. Invest. 41(Suppl.):287-290, 1981.
- 34) La Celle, P., Smith, B.: Biochemical factors influencing erythrocyte deformability and capillary entrance phenomena. Scand. J. clin. Lab. Invest. 41(Suppl.):145-149, 1981.
- 35) 隅田幸男: 解凍赤血球の形態, 中野 遥, 菅原基晃, 松尾裕英編: 心臓血管系の力学と基礎計測, 講談社, 東京, 148-153頁, 1980年.

- 36) 杉田幸次郎：末梢血行障害の薬物療法. 薬局 32 : 709-716, 1981.
- 37) Koul, B. L., Nordhas, O., Sonnenfeld, T. Ekeström, S.: The effect of pentoxifylline on impaired red cell deformability following open-heart surgery. Scand. J. Thor. Cardiovasc. Surg. 18:129-131, 1984.
- 38) Ohshima, N., Sato, M.: Effect of pentoxifylline on microvascular blood flow velocity. Angiology 32:752-763, 1981.
- 39) 後藤幸生, 木村 裕, 松本圭祐：代用血漿の血液レオロジーに及ぼす影響—物理化学的検討—. 臨床生理 2 : 485-494, 1972.
- 40) Goto, Y.: Difficulty in blood typing after infusion of plasma substitutes—Relationship to erythrocyte sedimentation rate and rouleaux—formation—. Jap. J. Surg. 4:216-221, 1974.

* * * * *

* * * * *

* * * * *

* * * * *