

総説

エリスロポエチンと血液レオロジー  
 ——真空採血管粘度計の臨床応用——

谷口興一\*

1. はじめに

遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン<sup>1)</sup> (EPO) の開発と臨床応用により、維持透析 (HD) 中の慢性腎不全 (CRF) 患者における腎性貧血の治療に対して、画期的な効果をもたらした<sup>2)~5)</sup>。しかし一方では、治療抵抗性の高血圧、脳血管障害、AV シャント部の閉塞、あるいは血栓塞栓症<sup>6)</sup> などの副作用を併発し、HD 臨床における重要な問題となっている。これらの合併症の主な要因は、CRF の特徴の 1 因子である血液凝固能活性の亢進<sup>7)</sup> に対して、ヘマトクリット (Ht) 上昇に伴う血液レオロジー因子の増大<sup>8)9)</sup> が加わるためである。今回は、血液レオロジーの基礎を概説し、ついで測定原理・測定装置・測定法を要約し、最後に EPO 治療による血行動態・血液レオロジーの変化についてまとめることにする。

2. 粘度 (粘性)

1) 粘度の本体

流動する物質を流体といい、流体が流れる場合、流動変形が生じる。粘度というのは、流体が流動する際に受ける内部摩擦抵抗であり、流体がずり応力 (剪断応力) を受けるとき、ずり応力に抵抗する性質を意味している。その抵抗は流体の構成する分子またはイオン相互の引力、ならびに分子運動に基づく剪断抵抗 (相隣る相互の分子運動における運動量交換作用を抑制しようとする抵抗) である。すなわち、流体を構成する分子相互の摩擦であり、分子はある間隔をもって連続的な滑り

運動を行っているが、流体の示す剪断抵抗の大部分は分子の凝集力に基因する。温度が上昇すると、分子運動が激しくなり、流動活性化エネルギー (1934, N. da C. Andrade の式  $\mu = k \exp\left(\frac{E_v}{RT}\right)$ ,  $E_v$ : 流動活性化エネルギー,  $k$ : 比例定数,  $R$ : 気体定数,  $\mu$ : 粘度) が增大するので、分子の凝集力が減少し、粘度は低下する。

2) ニュートン流体とニュートン粘度

有名なニュートンの粘性法則によれば、層流の粘性流動において、 $\Delta x$  だけ流動を起こさせた力を  $F$  とし (図 1)、剪断作用が行われる面積を  $A$  とすれば、剪断応力  $\tau$  (ずり応力) は次式となる。

$$\tau = \frac{F}{A} \quad \dots\dots (1)$$

また、速度勾配  $D = \frac{dv}{dy}$  で示されるので、ニュートンの粘性の法則により次式で示される。

$$\tau = \eta D = \eta \frac{dv}{dy} \quad \dots\dots (2)$$

ここで、 $v$  は固定された底から  $y$  だけ離れた部分

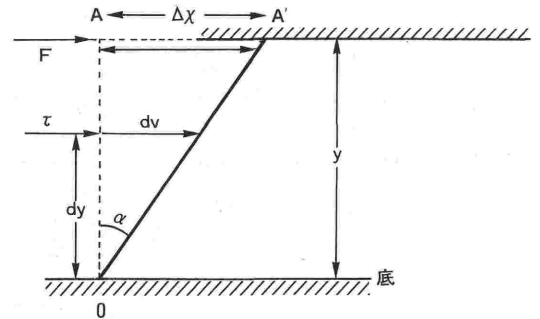


図 1 流動に関するニュートンの法則における速度

$$\text{勾配 } D : D = \frac{dv}{dy}$$

\*群馬県立前橋病院

の流体が水平に流れる線速度であり、その速度勾配  $dv/dy$  はずり応力によって生じたものであるからずり速度  $\dot{\gamma}$  と呼ばれている。式(2)はニュートンの粘性法則であり、ずり応力  $\tau$  が大きければ、ずり速度  $\dot{\gamma}$  も大きくなり、 $\tau$  は  $\dot{\gamma}$  に比例する。比例定数  $\eta$  は粘性(粘度)と呼ばれ、 $\tau-\dot{\gamma}$  の関係は流動特性といわれ、 $\eta$  は  $\tau$  の関数  $f(\tau)$  とみなせる。

$$\eta = \tau / \dot{\gamma} = \tau / f(\tau) = \frac{\tau}{dv/dy} \quad \dots\dots(3)$$

さらに、 $\eta$  のことを内部摩擦係数ということもあり、その逆数  $\phi = 1/\eta$  は流動性といわれる。つぎに  $\dot{\gamma}$  について、流体の流動変形量を  $\gamma$  とすれば、 $d\gamma/dt$  は流動変形速度である。したがって、下記の式が成立する。

$$\frac{d\gamma}{dt} = \frac{1}{dt} \left( \frac{\partial \Delta x}{\partial y} \right) = \frac{1}{dy} \left( \frac{\partial \Delta x}{\partial t} \right) = \frac{dv}{dy} = \dot{\gamma} \quad \dots\dots(4)$$

つまり、 $\gamma = \frac{\Delta x}{y} = \tan \theta$  となり、式(2)または式(3)が成立する流体がニュートン流体である。粘性の単位について、力  $F$ 、長さ  $L$ 、時間  $T$  のディメンジョンを用いると、 $\tau$  は  $F/L^2$ 、 $v$  は  $L/T$ 、 $y$  は  $L$  であるから、式(3)より

$$\eta = \frac{(F/L)}{(L/T) \times (1/L)} = \frac{FT}{L^2} \quad \dots\dots(5)$$

力の代りに質量  $M$  を基本単位にすれば、ニュートン第二法則より力  $F$  は質量  $m$  と加速度  $\alpha$  の積  $F = m\alpha$  で示されるので、 $F = M \times \frac{L}{T^2}$  となり次式で表わすことができる。

$$\eta = \frac{FT}{L^2} = \left( M \times \frac{L}{T^2} \right) \times \frac{T}{L^2} = \frac{M}{LT} = \frac{g}{cm \cdot sec} \quad \dots\dots(6)$$

すなわち、粘度の単位は  $g/cm \cdot sec$  である。1  $g/cm \cdot sec$  を1ポアズ (poise) と呼び、通常はその1/100、つまり 0.01 poise を 1 centipoise (c.p) として用いる。

3) 非ニュートン流体と見かけの粘度

ずり応力  $\tau$  とずり速度  $\dot{\gamma}$  の関係は流動特性 (flow curve) と呼ばれ、粘性の状態を表わすものであり、関数として示される。

$$\dot{\gamma} = f(\tau), \text{ または } \tau = g(\dot{\gamma}) \quad \dots\dots(7)$$

$\tau$  と  $\dot{\gamma}$  の関係をグラフで示したものは、流動特性曲線と呼ばれる (図2)。

流動特性から流体を分類すると、 $\tau$  と  $\dot{\gamma}$  の関係が原点を通る直線  $\tau = \eta\dot{\gamma}$  で示される場合がニュートン流体である。ニュートンの粘性法則に従わない流体、すなわち  $\tau$  と  $\dot{\gamma}$  の関係が直線とならない  $\tau^n = \eta'\dot{\gamma}$  で示されるものが非ニュートン流体であり、 $n=1$  のときは  $\tau = \eta\dot{\gamma}$  となり、いわゆるニュートン流体である。また、ある応力(降伏応力)  $\tau_y$  になるまで流動を示さない流体は塑性流体と呼ばれ、 $(\tau - \tau_y)^n = \eta_s\dot{\gamma}$  で表わされる。降伏応力  $\tau_y$  を有し、 $\tau$  と  $\dot{\gamma}$  が直線を示すもの、すなわち、 $\tau - \tau_y = \eta_b\dot{\gamma}$  の関係を示すものがビンガム (Bingham) 流体である。Scott Blair<sup>10)</sup> や Copley<sup>11)</sup> が、血液は Casson 流動<sup>12)</sup> をなすということを報告して以来、多くのレオロジー学者に信じられてきたことであるが、50  $sec^{-1}$  の小ずり速度においては  $\tau$  と  $\dot{\gamma}$  の関係は曲線を呈する。

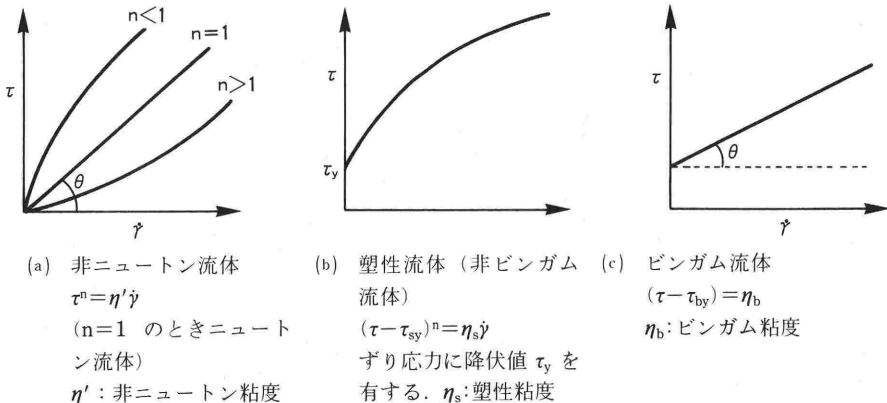


図2 流動特性からみた流体の分類

しかし、それより高いずり速度においては直線関係を示す。因みに、顔料を分散させたワニスについて Casson が求めた流動特性が Casson モデルであり、次式で示されるが、著者の検討では、血液の場合、高ずり速度では直線とみなすことができる。

$$(\sqrt{\tau} - \sqrt{\tau_{cy}})^2 = \eta_c \dot{\gamma} \quad \dots\dots (8)$$

非ニュートン流動を示す流体としては、高分子の溶液や融液、コロイド粒子の分散系などがあげられ、血球の懸濁液である血液もこれに属する。ずり速度  $\dot{\gamma}$  はずり応力  $\tau$  の関数で示され、式(7)で表わされる。非ニュートン流体の性状によって関数関係は異なるが、一般に  $\dot{\gamma}-\tau$  関係は曲線を

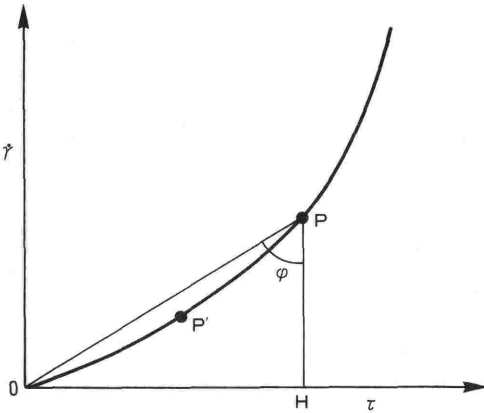


図3 非ニュートン流体における見かけの粘度  $\eta_a$  は P 点における粘度で、P 点から P' 点へ変化すれば、 $\eta_a$  も変化する。

呈する。既に述べたようにニュートン流動では、 $\tau/\dot{\gamma}$  が粘度を表わす式であるが、非ニュートン流体の場合にも同じように粘度を示すと考えられる。しかし、これはニュートン流体と異なり  $\dot{\gamma}$  と  $\tau$  に依存する物質定数ではなく、 $\tau$  の大きさによって  $\dot{\gamma}/\tau$  の値は曲線的に変化するものである。しかし、ニュートン流体の  $\eta$  と同じディメンジョンを持っているので、その時点における見かけの粘度  $\eta_a$  と呼ばれている。

$$\eta_a = \tau/\dot{\gamma} \quad \dots\dots (9)$$

図3の曲線上の任意の点 P から  $\tau$  軸に垂線を引き、 $\angle OPH$  を  $\phi$  とすれば、 $\tan \phi = \frac{1}{\eta_a}$  となり、 $\phi$  も  $\eta_a$  も P 点が曲線上を移動すれば変化する。ニュートン流動では、 $\eta = \tau/\dot{\gamma}$  で  $\eta_d = d\tau/d\dot{\gamma}$  も一定、かつ  $\eta = \eta_d$  であるが、非ニュートン流動では、 $\eta_a = d\tau/d\dot{\gamma}$  で定義される微分粘度は、流動曲線上の各点における接線方向を意味し、点の位置により変化する。

### 3. 粘度の測定装置の原理と測定法

#### 1) 真空採血管粘度計の構成と方法

著者が開発した真空採血管粘度計は、真空採血管、陰圧トランスジューサ、増幅器より構成されている(図4)。ヘパリン採血管の中に 8~10 ml の血液サンプルを採血し、直ちに真空採血管に接続した真空採血用の注射針で吸引する。その間、真空採血管内の圧力の推移を記録し、この曲線の

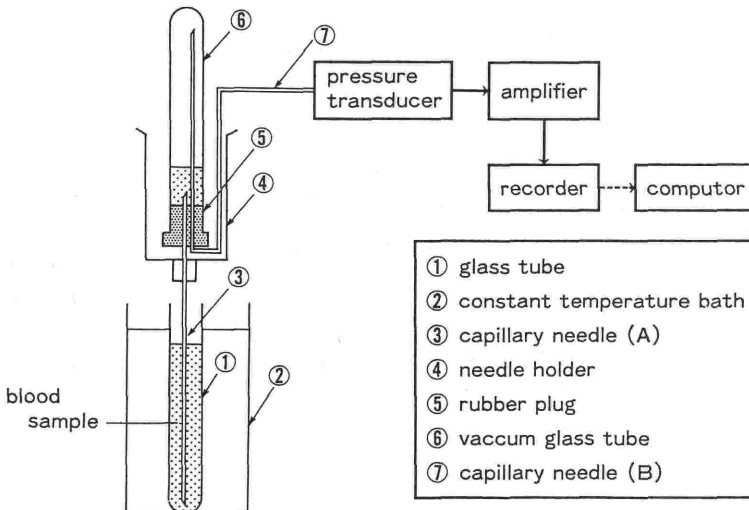


図4 真空採血管粘度計の構成システム

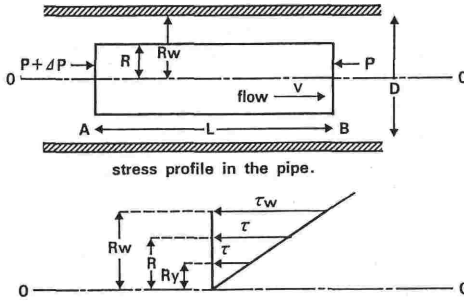


図5 半径 R (内径 D) の円管内を流れる流体に作用する力の関係とレオロジー方程式

- D : diameter      P : Pressure (B)
- R<sub>w</sub> : radius (D/2)      τ : shear stress
- L : length      τ<sub>w</sub>: shear stress at wall
- P+ΔP : Pressure (A)      v : flow velocity

管壁におけるずり応力 τ<sub>w</sub> は,

$$\tau_w = \frac{\Delta P \cdot D}{4L} \dots\dots (1)$$

$$\dot{\gamma} = f(\tau) \dots\dots (2)$$

パターンをコンピュータを用いて解析し、血液粘度を算定する方法である。

図5に示すごとく、半径 R (内径 D=2R) の流体仮想円柱に作用する力は、A面、B面、側面の3方向からなり、力の釣合を考えると πR<sup>2</sup>ΔP=2πRLτ が成立し、下記の応力方程式が得られる。

$$\frac{\tau}{R} = \frac{\tau_w}{R_w} = \frac{\Delta P}{2L} = \frac{d\tau}{dR} \dots\dots (10)$$

$$\tau_w = \frac{R_w \cdot \Delta P}{2L} = \frac{\Delta P \cdot D}{4L} \text{ (図5の式1)} \dots\dots (11)$$

また、dR =  $\frac{R_w}{\tau_w} d\tau$ , R =  $\frac{\tau R_w}{dR}$  で示され、円筒座標 (r, z) において、ずり速度  $\frac{du}{dR}$  をずり応力 τ の函数と考えると、f(τ) =  $\frac{du}{dR} = \dot{\gamma}$  (図5の式(2)) とおくことができる。この式を用いて、円筒形 R の流体に微小な dR の円管を考えると、半径 R 点の流速 v と流量 Q は次式で求められる。

$$v = \int_0^v dv = - \int_{R_w}^R f(\tau) dR = \frac{R_w}{\tau_w} \int_{\tau}^{\tau_w} f(\tau) d\tau \dots\dots (12)$$

$$Q = \int_0^{R_w} v 2\pi R dR \dots\dots (13)$$

平均流速  $\bar{v}$  は Q/πR<sub>w</sub><sup>2</sup> で求められるので、下記のごとく示される。

$$\begin{aligned} \bar{v} &= \frac{Q}{\pi R_w^2} = \frac{2\pi}{\pi R_w^2} \int_0^{R_w} v R dR = \frac{2}{R_w} \int_0^{R_w} v R dR \\ &= \frac{R_w}{\tau_w} \int_0^{\tau_w} \tau^2 f(\tau) d\tau \dots\dots (14) \end{aligned}$$

ここで R<sub>w</sub> =  $\frac{D}{2}$ , 式(11)より τ<sub>w</sub> =  $\frac{\Delta P \cdot D}{4L}$  とおけば、 $\bar{v}$  は次式に変形される。

$$\begin{aligned} \bar{v} &= \frac{R_w \tau_w}{\tau_w} \int_0^{\tau_w} \tau^2 f(\tau) d\tau \\ &= \frac{\Delta P \cdot D^2}{8L \tau_w^4} \int_0^{\tau_w} \tau^2 f(\tau) d\tau \dots\dots (15) \end{aligned}$$

$$\Delta P = \frac{8L \bar{v} \tau_w^4}{D^2 \int_0^{\tau_w} \tau^2 g(\tau) d\tau} = \frac{32L \bar{v}}{D^2} \left( \frac{\tau_w^4}{4 \int_0^{\tau_w} \tau^2 f(\tau) d\tau} \right) \dots\dots (16)$$

また、ニュートン流動における Poiseuille の式に於て、見かけの粘度 η<sub>a</sub> を下記のごとくおけば式(17)とおけば、式(18)が得られる。

$$\eta_a = \frac{\tau_w^4}{4 \int_0^{\tau_w} \tau^2 f(\tau) d\tau} \dots\dots (17)$$

$$\Delta P = \frac{32L \bar{v}}{D^2} \eta_a \dots\dots (18)$$

さらに、R<sub>w</sub> =  $\frac{D}{2}$  を式(14)に代入すると  $\bar{v} = \frac{D}{2\tau_w} \int_0^{\tau_w} \tau^2 f(\tau) d\tau$  となるので、 $\int_0^{\tau_w} \tau^2 f(\tau) d\tau = \frac{2\tau_w^3 \bar{v}}{D}$  と変形して、τ<sub>w</sub> で微分すると、式(19)が得られる。

$$f(\tau_w) = \frac{2\tau_w}{D} \left( \frac{d\bar{v}}{d\tau_w} \right) + \frac{6}{D} \bar{v} \dots\dots (19)$$

また  $\bar{v}$  の代りに Q を用いると式(20)となる<sup>13)15)</sup>。

$$f(\tau_w) = \frac{8}{\pi D^3} \left\{ \tau_w \left( \frac{dQ}{d\tau_w} \right) + 3Q \right\} \dots\dots (20)$$

真空採血管 (容積 8 ml) 内の陰圧 (-180 mmHg) が 750 mmHg に達するのに要する時間を t<sub>750</sub> とし、これを10等分する。時間 t<sub>i</sub> における採血管内の圧力を P<sub>i</sub> とすれば、t<sub>i</sub> から t<sub>i+1</sub> の間に採血管内に流入する血液量 V<sub>i</sub> は、Boyle の法則より、測定温度を 37°C とし式(21)で求められる。

$$V_i = 180 \times 8 \left( \frac{1}{P_i} - \frac{1}{P_{i+1}} \right) \dots\dots (21)$$

t<sub>i</sub> から t<sub>i+1</sub> における流量を Q<sub>i</sub> とすると、

$$Q_i = \frac{V_i}{\Delta t} = \frac{180 \times 8}{\Delta t} \left( \frac{1}{P_i} - \frac{1}{P_{i+1}} \right) \dots\dots (25)$$

時間 t<sub>i</sub> におけるずり速度  $\dot{\gamma}_i$  は式(20)より、

$$\dot{\gamma}_i = f(\tau_{wi}) = \frac{8\tau_{wi}}{\pi D^3} \left( \frac{dQ_i}{d\tau_w} \right) + \frac{24}{\pi D^3} Q_i \dots\dots (26)$$

が得られる。ずり応力  $\tau_{wi}$  は式(11)より得られるので、 $i_1 \sim i_{10}$  について  $\dot{\gamma}_i, \tau_{wi}$  をプロットしてその回帰式より見かけの血液粘度  $\eta_a$  を求めることができる<sup>13)~16)</sup>。

#### 4. Erythropoietin の血行動態とレオロジー

維持透析中の慢性腎不全患者16例（男性9例，女性7例，平均年齢49±12歳，ヘマトクリット Ht 20.1±2.5%，Hb 6.4±0.9 g/dl，透析期間66±59カ月，胸部X線写真の心臓郭比 CTR 48±2%）を対象として，エリスロポエチン erythropoietin (EPO) 治療前および治療12週後に血行動態と血液レオロジーの測定を行った。用量・用法は，血液透析回路の静脈側から，1回 3000 IU を透析終了直前に注入し，透析実施毎の週3回投与する方法である。

##### 1) 血液レオロジーに対する EPO の効果

EPO 治療前の Ht は，平均20.3±4.5%と明らかな貧血を呈しているが，治療開始後次第に改善を示し，12週後は31.1±4.5%と有意の改善 ( $p < 0.001$ ) が認められている。血液粘度  $\eta_B$  についてみると，治療前は貧血を反映して 1.9±0.2 cp と低値であるが，治療後は Ht の増加に伴い

2.6±0.2 cp と有意の上昇 ( $p < 0.001$ ) を示した。これに対して血漿粘度  $\eta_P$  は治療前 1.5±0.1 cp，治療後 1.6±0.2 cp と不変である。また，血液レオロジー特性を表わす指標である血液粘度と血漿粘度の比  $\eta_B/\eta_P$  は，治療前1.25±0.11から治療後1.68±0.36と有意の改善 ( $p < 0.001$ ) を示しているが，健常者の2.72±0.23より明らかに低値である（図6）。

##### 2) 血行動態に対する EPO の効果

心係数 CI(心拍出量/体表面積：CO/BSA)についてみると，EPO 治療前は 5.2±1.2 l/min/m<sup>2</sup> と高心拍出量状態にあるが，治療後は 3.7±0.9 l/min/m<sup>2</sup> と有意に減少 ( $p < 0.001$ ) を呈し，また一回拍出係数 SVI(心係数/心拍数：CI/HR)についても，治療前 67±14 ml/beats/m<sup>2</sup> から治療後 46±12 ml/beats/m<sup>2</sup> と有意の減少 ( $p < 0.001$ ) を示している。このことは Ht 上昇に伴う貧血の改善によるものであるが，SVI の減少は同時に治療前後において心拍数 HR が不変だからである。これに対して，平均血圧 mBP に関しては，治療前 118±19 mmHg から治療後 134±26 mmHg と有意の上昇 ( $p < 0.05$ ) を認め，また末梢血管抵抗係数 SVRI (mBP/CI) についても，治療前 24.3±9.1 mmHg/l/min/m<sup>2</sup> から治療後 38.1±

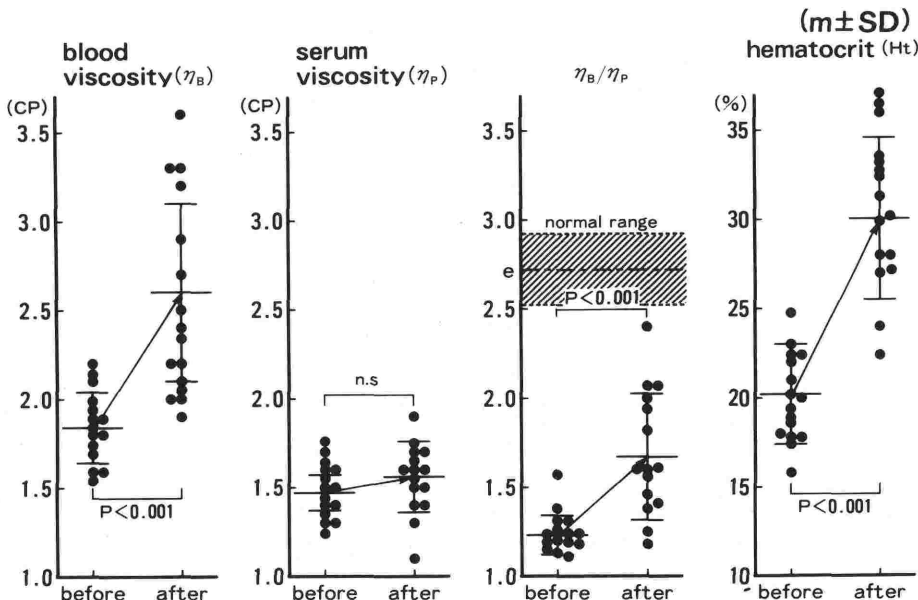


図6 Erythropoietin (EPO) 治療による血液粘度 ( $\eta_B$ )，血漿粘度 ( $\eta_P$ )，ヘマトクリット (Ht) および  $\eta_B/\eta_P$  の変化

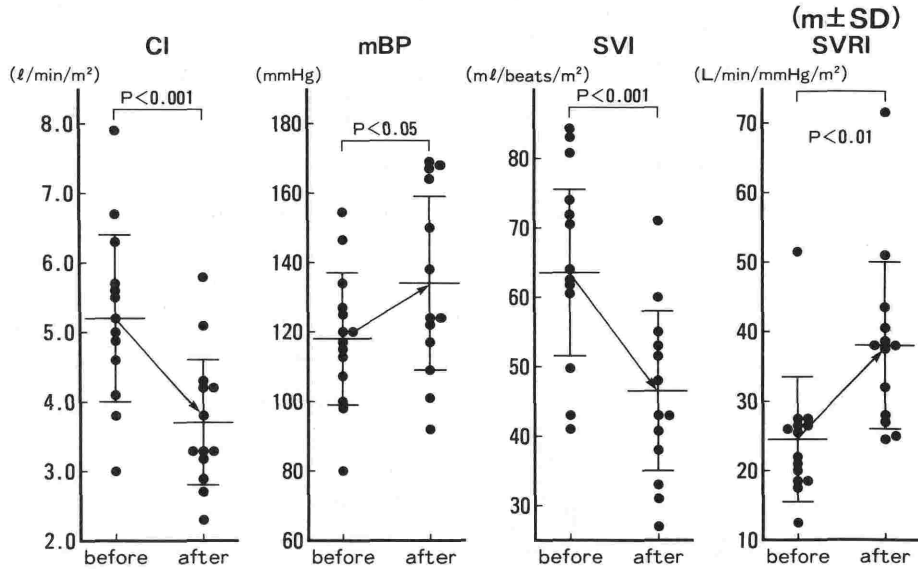


図7 Erythropoietin (EPO) 治療による血行動態の変化  
CI と SVI の減少および mBP と SVRI の上昇を認める。

12.2 mmHg/l/min/m<sup>2</sup> と有意に増大している (図 7)。

3) 血液ガスに対する EPO の効果

血液ガスの変化をみると、血液ヘモグロビン濃度 Hb については、治療前 6.4±0.9 mg/dl から治療後 10.1±1.3 mg/dl と有意の上昇 (p<0.001) がみられ、動脈血 O<sub>2</sub> 含量 CaO<sub>2</sub> に関しても、治療前 9.3±1.1 vol% から治療後 14.9±1.4 vol% と有意の上昇 (p<0.001) が認められる。しかし CaO<sub>2</sub> は増加を呈しているが、CI は明らかな減少を示しているため、酸素輸送量 VO<sub>2</sub> (CaO<sub>2</sub>×CI) は有意の増加がみられない。また、PaO<sub>2</sub> および SaO<sub>2</sub> に関してはいずれも有意の変化はみられない。

4) 末梢血管抵抗に対する血液粘度の影響

血流が層流をなし、Poiseuille の式が成立すると考えれば、 $Q = \pi D^4 \Delta P / 128 \eta_B L$  (Q: 流量,  $\eta_B$ : 血液粘度, L: 血管の長さ,  $\Delta P$ : 圧較差, D: 血管内径) の式で示される。これから血管を求める式は下記のごとく示される。

$$SVR = \Delta P / Q = 128L\eta_B / \pi D^4 \quad \dots\dots(27)$$

したがって、末梢血管抵抗 SVR は viscosity factor:  $\eta_B$ , vascular factor:  $L/D^4$ , numeral factor:  $\frac{32}{\pi}$  の 3 因子よりなる。ここで同一人に関しては治療前後において血管の長さ L が変わらないとす

れば、numeral factor を含めて  $128L/\pi = k$  として定数に置きかえることができる。

$$SVR = k \frac{\eta_B}{D^4} \quad \dots\dots(28)$$

そこで EPO 治療前後における SVR をそれぞれ SVR<sub>1</sub>, SVR<sub>2</sub>, 血液粘度をそれぞれ  $\eta_{B1}$ ,  $\eta_{B2}$  とすれば、EPO 治療前後における SVR 比および  $\eta_B$  比は下記のごとく表わすことができる。

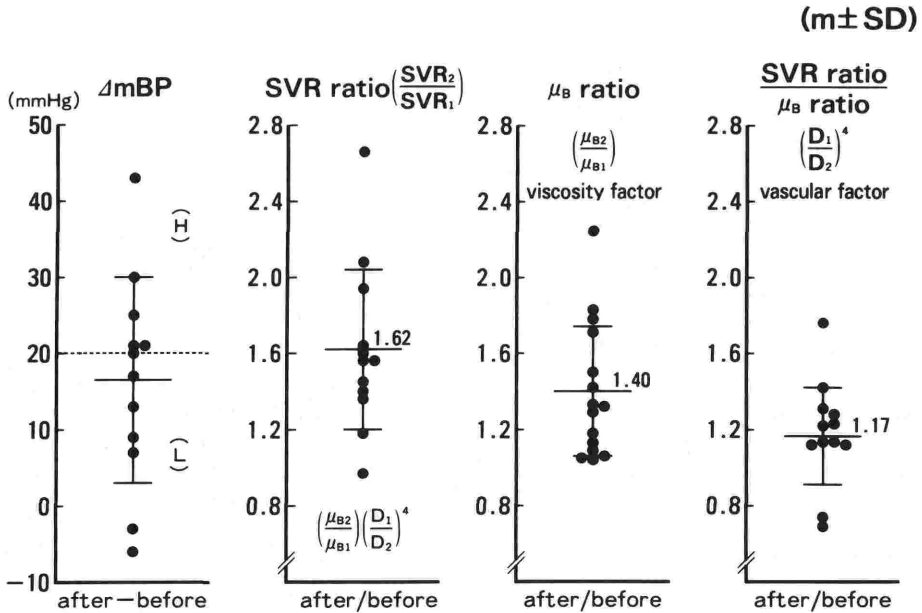
$$SVR \text{ 比} = \frac{SVR_2}{SVR_1} = \left(\frac{D_1}{D_2}\right)^4 \left(\frac{\eta_{B2}}{\eta_{B1}}\right) \quad \dots\dots(29)$$

$$\eta_B \text{ 比} = \frac{\eta_{B2}}{\eta_{B1}} \text{ (viscosity factor)} \quad \dots\dots(30)$$

さらに SVR 比と  $\eta_B$  比の間で、さらに比をとれば、血管径のみの比になるので、vascular factor といえることができる。

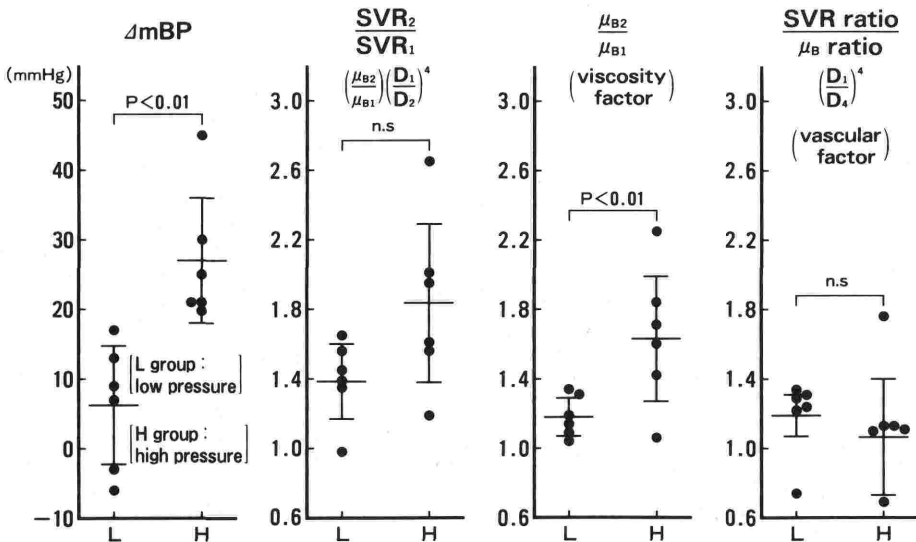
$$SVR \text{ 比} / \eta_B \text{ 比} = \left(\frac{D_1}{D_2}\right)^4 \quad \dots\dots(31)$$

EPO 治療に対する治療後の血圧上昇量  $\Delta mBP$  は、17±13 mmHg である。また、SVR 比は 1.62±0.42で、平均62%の増大を示し、そのうち viscosity factor は1.40±0.34,平均40増しであり、vascular factor は1.17±0.25となり、わずかに17%の増しに過ぎない (図 8)。このことは、 $(D_1/D_2)^4 = 1.17$  であるから、血管径の比  $D_1/D_2 = 1.04$  となり、治療前に比べて治療後の血管内



(SVR : systemic vascular resistance, mBP : mean blood pressure  
EPO : erythropoietin, D<sub>1</sub>, SVR<sub>1</sub>, μ<sub>B1</sub> : before EPO, D<sub>2</sub>, SVR<sub>2</sub>, μ<sub>B2</sub> : after EPO)

図8 Erythropoietin (EPO) 治療による平均血圧の変化量 (ΔmBP), SVR 変化率 (SVR ratio), 血液粘度変化率 (μ<sub>B</sub> ratio), および SVR ratio と μ<sub>B</sub> ratio の比



ΔmBP : Difference of mean pressure between before and after EPO therapy (m ± SD)

図9 Erythropoietin (EPO) 治療による平均血圧上昇群 (H群) と非上昇群 (L群) の比較  
ΔmBP と μ<sub>B</sub> ratio (viscosity factor) は有意の上昇を示した。

径は平均して4%の縮小ということの意味しほば不変と考えられ, SVR の上昇は血液粘度との関連が示唆される。

さらに血圧上昇と血液粘度の関連をみるため,

治療前後の血圧の差 ΔP の大きさによって検討すると, 血圧上昇例 (H群) ΔmBP ≥ 20 mmHg と血圧不変例 (L群) -10 mmHg < ΔmBP < 20 mmHg の2群に分けられる (図9). H群の

$\Delta mBP$  は  $27.0 \pm 8.7$  mmHg, L群の  $\Delta mBP$  は  $6.2 \pm 8.2$  mmHg であり, 両群間に有意差 ( $p < 0.01$ ) がみられ, H群はL群より明らかに高値である. SVR比:  $(D_1/D_2)^4 (\eta_{B2}/\eta_{B1})$  についてみると, H群は  $1.84 \pm 0.46$ , L群は  $1.39 \pm 0.21$  で, H群が高い傾向を認めるが, 有意差はない. そこで SVR比を viscosity factor:  $\eta_{B2}/\eta_{B1}$  と vascular factor:  $(D_1/D_2)^4$  に分けて検討してみると, viscosity factor については, H群  $1.63 \pm 0.36$ , L群  $1.18 \pm 0.11$  であり, L群が有意に高く, 治療前に比べて治療後は平均63%の上昇を示しているが, vascular component については, H群  $1.16 \pm 0.22$ , L群  $1.19 \pm 0.24$  と両群間に全く差がみられない. 血管内径比  $(D_1/D_2)$  について比較すると, H群は平均1.038, L群も平均1.044で, 両群ともほぼ不変である. すなわち, EPO治療による血圧上昇は, 末梢血管抵抗の増大に起因するが, その主な要因は viscosity の上昇であると考えられる<sup>17)</sup>.

## 5. おわりに

血液は血漿中に血液が分散している懸濁液であり, 当然のことながら非ニュートン流体である. したがって, あるずり速度  $\dot{\gamma}$  におけるずり応力  $\tau$  との関係から, 見かけの粘度  $\eta_a$  が得られる. ずり速度が  $50 \text{ sec}^{-1}$  以下の小さい範囲では  $\tau$  と  $\dot{\gamma}$  の関係は曲線であるが,  $\dot{\gamma}$  が  $100 \sim 3000 \text{ sec}^{-1}$  の範囲では,  $\tau$  と  $\dot{\gamma}$  は直線関係にあるとみなすことができる. 著者が開発した真空採血管粘度計は, このずり速度の範囲において, 単純な操作と簡単な方法により, 数分以内に測定可能で, 比較的精度の高い, 真空採血管粘度計を考案し, 臨床応用を試みている. 今回は, 透析患者に対するエリスロポエチン治療を評価するために, 血液レオロジー的検討を行った成績をまとめてみた<sup>17)</sup>. 12週間の治療により, hyperdynamic の血行動態の改善<sup>18)19)</sup>を認めるが, 約60%の例に血圧上昇<sup>20)21)</sup>を認めているが, その原因は末梢血管抵抗の増大にあり, その増大の要因は血液粘度の上昇にある. したがって, このような症例に対しては血液粘度上昇を抑制する治療が必要と考えられる. 本稿では, 血液レオロジーの概念についてまとめ, ついでエリスロポエチン療法の効果と問題点に関して総括した.

(本論文は第1回循環器フォーラムにおける特別講演の要旨をまとめたものである)

## 文 献

- 1) 谷口興一: 遺伝子組換えヒトエリスロポエチン recombinant human erythropoietin (EPOCH). 循環制御 12: 553-559, 1991.
- 2) 平沢由平, 平嶋邦猛, 荒川正昭, 他: 腎性貧血に対する recombinant human erythropoietin の臨床的検討—透析例での多施設共同研究. 臨床透析 5: 585-602, 1989.
- 3) 平沢由平, 平嶋邦猛, 荒川正昭, 他: 腎性貧血に対する recombinant human erythropoietin (EPOCH) の臨床的研究. 腎と透析 27: 171-184, 1989.
- 4) 平沢由平, 平嶋邦猛, 荒川正昭, 他: 腎性貧血患者に対する recombinant human erythropoietin (EPOCH) の臨床的研究—二重盲検法による3用量比較試験. 腎と透析 27: 157-177, 1989.
- 5) 平沢由平, 平嶋邦猛, 荒川正昭, 他: 腎臓貧血に対する Recombinant Human Erythropoietin (EPOCH) の長期投与による臨床的検討. 腎と透析 28: 127-139, 1990.
- 6) 川口良人, 他: CAPD と血栓症. 日本臨床 44: 1207-1210, 1986.
- 7) 土肥まゆみ, 谷口興一: 人工透析患者の血液レオロジー異常. 病態整理 8: 1006-1011, 1989.
- 8) Schefer, R. M.: Blood rheology and hypertension in hemodialysis patients treated with erythropoietin. Am J. Nephrol, 8: 499-453, 1988.
- 9) Shinaberger, J. H. Miller, J. M., Gardner, P. W., et al.: Erythropoietin alert: Risks of high hematocrit hemodialysis. Trans. AM. Soc. Artif. Intern. Organs, 34: 179-184, 1988.
- 10) Scott Blair, G. W.: An equation for the flow of blood, plasma and serum through glass capillaries. Nature, 183: 613-614, 1959.
- 11) Copley, A. L., Scott Blair, G. W., Glover, F. A.: Capillary flow and wall adherence of borine blood, plasma and serum in contact with glass and fibrin surface. Kolloid Z, 168: 101-107 (1960).
- 12) Casson, N.: A flow equation for pigment-oil suspensions of the printing ink type. Rheology of Diperse Systems. Edited by Mill, C. C., London, Pergamon, Chapter, 5: 84-104, 1959.
- 13) 丹羽明博: 自然血粘度の直接測定によるレオロジー的ならびに臨床的研究. 脈管学 20: 35-42, 1980.
- 14) 土肥まゆみ, 谷口興一, 他: 市販の真空採血管と注射針を用いた血液粘度の測定法. 日本バイオレオロジー会誌 3: 33-37, 1989.
- 15) 谷口興一: 微小循環の血液レオロジー, 呼吸と循環 37: 707-715, 1989.
- 16) 小川浩平, 谷口興一: 血液流動特性の測定と問題点. 循環制御 11: 311-319, 1990.
- 17) 谷口興一, 伊東春樹, 土肥まゆみ, 他: 維持透析患者の血行動態・血液レオロジー・運動能力に対するエリスロポエチンの治療効果. 臨床透析 8: 139-147, 1992.
- 18) 栗原 恰, 加藤仁志, 河辺満彦, 他: 血液透析患者に対する recombinant human erythropoietin



(r-HuEOP) 治療の循環動態に及ぼす影響. 透析会誌 22:733-736, 1989.

- 19) Macdougall, I. C., Lewis, N. P., Saunders, M. J., et al.: Long-term cardiorespiratory effects of amelioration of renal anaemia by erythropoietin. Lancet, 3:489-493, 1990.
- 20) London, G. M., Zins, B., Pannier, B., et al.:

Vascular changes in hemodialysis patients in response to recombinant human erythropoietin. Kidney Int, 36:878-882, 1989.

- 21) Canaud, B., Donadieu, P., Polito, C., et al.: Erythropoietin-associated hypertension: What role for blood viscosity changes? Nephron, 51:430-431, 1989.

\* \* \* \* \*

\* \* \* \* \*

\* \* \* \* \*