

循環系レオロジーの臨床

谷口 興一*

緒 言

Rheology とは、“物体の流動と変形に関する科学である”，と定義したのは、Rheology の創始者 Bingham といわれている。Rheo ($\rho \epsilon \omega$) というのはギリシャ語の流れるという意味で、直訳すれば流動学、漢字の本場である中国では流変学と訳されている。流体力学と異なる点は個体の変形も取扱うことである。生物を対象とする場合は biorheology と呼ばれるが、狭義の場合（臨床領域）は生命のレオロジーと訳してもよいであろう。

循環系のレオロジーには、血管のレオロジー、心臓と心筋のレオロジー、および血液のレオロジーなどが含まれる。血管のレオロジーにおいては、血管構築の変形、血管壁の粘弾性、内皮細胞の動態などが取扱われ、心臓のレオロジーに関しては、心室の応力—歪み関係、心室の stiffness、心筋の粘弾性などが取扱われている。また、血液レオロジーについては、血液の流動特性、血球の変形能、血栓形成などが取扱われている。1997年5月、前橋市で開催された第18回日本循環制御医学会において、“循環系のレオロジーと臨床応用”，のタイトルで会長講演を行ったので、本稿ではその一部を講座としてまとめることにする。

血管内血流のレオロジー

血管（内径 D ，半径 r_w ）内の血流（流量 \dot{Q} ）が定常な層流であるとし、流れの中に半径 r ，長さ L の仮想円柱流体 ABCD を想定し、流速を V （平均流量 $= \pi r^2 V$ ），AB (L) 間の圧較差を ΔP とすれば、図 1 に示すごとく、血流内の剪断応力プロファイルは、流体柱の半径 r_w ， r ， r_y に対して、

それぞれ τ_w ， τ ， τ_y の関係を考えることができる。ただし、 τ_y は血液を非ニュートン流体と見做したときの降伏応力で、 τ_w は血管壁に作用する壁剪断応力である。力の釣合から、式(1)に示すようなレオロジー方程式が成立する。

$$\tau_w = \frac{\Delta P r_w}{2L} = \frac{\Delta P D}{4L} \dots\dots\dots(1)$$

一方、剪断速度 $\dot{\gamma}$ は剪断応力 τ の関数として表わすことができる。

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

著者と小川は、採血針、真空採血管、圧センサおよびコンピュータ（図 2）で構成される真空吸引式血液粘度計（日，米，EC 圏で特許を得ている）を開発し¹⁻⁴，臨床に応用している。本装置の特徴は、5～7ml の少量血液を採取して、比較的広範囲の剪断速度（100～10000 sec⁻¹）で、2～3分以内に測定できることである。時刻 i における円管（注射針）の壁剪断応力 τ_{wi} と見かけの剪断速度 $\dot{\gamma}_{wi}$ は、それぞれ下記の式で得られる。

$$\tau_{wi} = \frac{\Delta P_i r_w}{2L} = \frac{\Delta P_i D}{4L} \dots\dots\dots(3)$$

$$\dot{\gamma}_{wi} = \frac{4 \dot{Q}_i}{\pi R^3} = \frac{32 \dot{Q}_i}{\pi D^3} \dots\dots\dots(4)$$

τ と $\dot{\gamma}$ の関数関係は流動曲線 flow curve と呼ばれ、流体のレオロジー的性質を表わす特性を示している。血液は非ニュートン性を示すといわれ、Scott Blair⁵ と Copley⁶ は Casson⁷ モデルに適合することを提唱した。血液を

$$\text{Casson モデル } f(\tau) = \frac{1}{\eta_c} (\sqrt{\tau} - \sqrt{\tau_{cy}})^2,$$

$$\text{Bingham モデル } f(\tau) = \frac{1}{\eta_b} (\tau - \tau_{by}),$$

$$\text{指数則モデル } f(\tau) = \frac{1}{\eta} \tau^{\frac{1}{n}},$$

*群馬県立循環器病センター

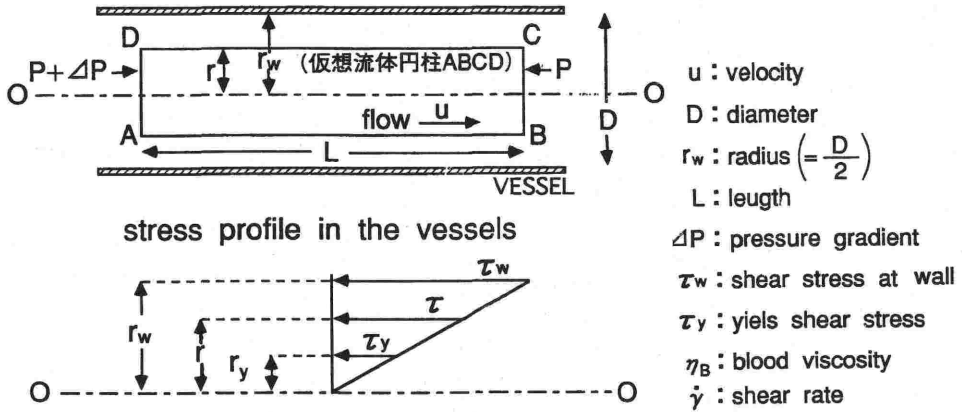


図1 血管(内径D, 半径 r_w)内の血流(流量 \dot{Q})が定常な層流をなし, その流れの中に半径 r , 長さ L (AB)の仮想円柱ABCDを考え, 流速を u , AB間の圧較差を ΔP とすれば, 血流内の剪断応力プロファイルは, 半径 r_w, r, r_y に対してそれぞれ τ_w, τ, τ_y の関係が考えられる. ただし, r_y と τ_y は血液を非ニュートン流体としたときの降伏半径と降伏応力であり, r_w と τ_w はそれぞれ血管半径と管壁剪断応力である.

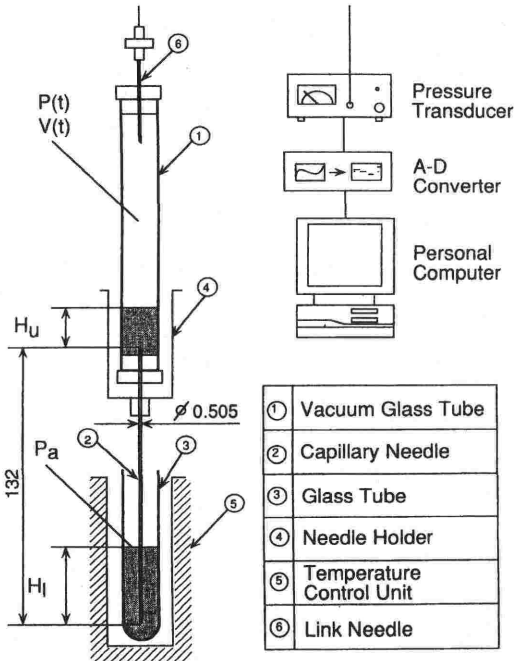


図2 真空吸引式血液粘度計の模式図: AD変換器を付けたコンピュータに圧センサを接続し, 圧センサに取り付けたチューブの先端に陰圧測定用の注射針⑥を連結し, 陰圧管①を穿刺して管内の陰圧を測定する. ついでニードルホルダー④に, 特製の両側穿刺用注射針(長さ1.32mm, $\phi 0.505$ mm)の先端の1側を陰圧管①のキャップ内に刺し, 他端を試験管③内の血液サンプル P_a 内に入れる. そして, キャップ内の先端を陰圧管①に穿刺すれば, 血液は自然に陰圧管①内に入流し, 陰圧管①内の圧変化が測定され, コンピュータにより τ_w と $\dot{\gamma}$ が算定される.

$$\text{ニュートンモデル } f(\tau) = \frac{1}{\eta_N} \tau_N$$

のいずれのモデルに代表されるかは剪断速度の範囲によって異なる⁸⁾. 高い剪断速度の範囲に限定すれば, 塑性流体を表わす Casson モデルも, 擬塑性流体を表わす指数則モデルも, Bingham モデルとみなすことが可能となる. しかし, 人間の血液は Bingham 流体のように非ニュートン性を僅かに示すが, 高い剪断速度においてはほとんどニュートン流体と扱ってよいといわれる. 正常人の血液の流動曲線をプロットし, 指数則モデルを適用すると, 極めてよく一致した曲線が得られる(図3). 血管内血流を指数則モデルに適合していると考えれば,

$$\dot{\gamma}_a = \alpha \tau_w^{\frac{1}{n}},$$

$$\dot{\gamma}_w = \alpha \left(\frac{3n+1}{4n} \right) \tau_w^{\frac{1}{n}}$$

であるから, 粘度は下記のごとく得られる (η_B は見かけの血液粘度).

$$\eta_B = \left\{ \frac{4n}{\alpha(3n+1)} \right\}^n \cdot \dot{\gamma}^{n-1} \dots\dots\dots(5)$$

著者は血液透析患者にエリスロポエチンを投与し, その治療効果を血行力学的ならびに血液レオロジー的観点から検討するために, 真空吸引型血液粘度計の臨床応用を試みたが, その精度, 再現性, 測定時間, サンプル量などからみて有用であった⁹⁾.

冠動脈バイパス血管のレオロジー

冠動脈バイパス手術 (CABG) に用いられるバイパスグラフトは、静脈グラフト (SVG) と動脈グラフトの両者が用いられているが、動脈グラフトとしては左内胸動脈 (LITA) を用いることが最も多い。通常 in situ の LITA は左冠動脈前下行枝 (LAD) へ吻合し、SVG の場合は、大動脈 (A0) と左右冠動脈の分枝との間で吻合が行われる。すなわち、左冠動脈の分枝としては、LAD のほかに第 1 対角枝 (D1)、純縁枝 (OM) が用いられ、右冠動脈 (RCA) の場合は、RCA 自身のほかに後側壁枝 (PL)、後下行枝 (PD) が

用いられる。図 4 は LAD に吻合した in situ および PD に吻合した SVG の造影像である。両者ともよく開存しているが、LITA は細くて長く、SVG は太くて短い。

冠動脈バイパス血管のレオロジーについて考えてみる。バイパス血管 (内径 $D = 2r_w$) 内を流れる血流が定常な層流とすれば、Poiseuille の式 $Q = \pi r_w^4 \Delta P / 8 \eta_B L = \pi D^4 \Delta P / 128 \eta_B L$ が成立し (L : 2 点間の長さ、 ΔP : L 間の圧較差、 η_B : 見かけの血液粘度) またレオロジー方程式 (1) $\tau_w = \Delta P r_w / 2 L = \Delta P D / 4 L$ が成立する。この 2 式から管壁剪断応力は $\tau_w = 32 Q \eta_B / \pi D^3$ で求められるが、パラメータの Q , D , η_B を C.G.S 単位で表わせれば、 τ_w は式 (6) から得られる。

$$\tau_w = \frac{1.7Q \eta_B}{D^3} \dots\dots\dots(6)$$

バイパスグラフトの血管径 D (m \pm SD) についてみると、SVG は 0.42 ~ 0.45 cm と比較的太いのに対して、LITA は 0.23 ± 0.05 cm と細く、SVG の約 1/2 である。これを断面積 A (m² \pm SD) についてみると、LITA の断面積は 0.041 ± 0.05 cm² であるのに対し、SVG の断面積は 0.14 ~ 0.16 cm² であり、LITA の約 4 倍である。一方、各 SVG の太さについて比較すると、すべてがほとんど同じ太さと同じ断面積であった (図 5)。

バイパスグラフトの血流量 Q についてみると、RCA に吻合した SVG_{RCA} の流量が最も多く、かつ LITA の流量が最も少ない。すなわち、SVG_{RCA} の流量は LITA の約 4 倍、SVG_{LAD} の流量は LITA の約 3 倍であり、SVG_{PD} の流量は LITA の約 2 倍、SVG_{PL} の流量は LITA の約 1.8 倍、SVG_{D1}

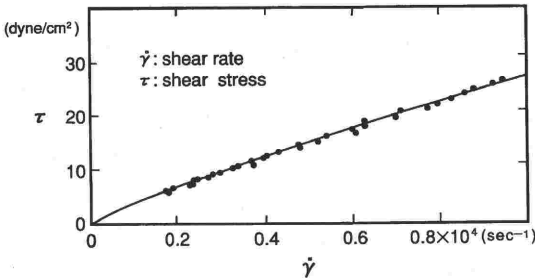


図 3 真空吸引式血液粘度計によって測定された正常人の血液の流動曲線。実線は指数則モデルを適用したときの fitting curve で、極めてよく一致している。剪断速度 $\dot{\gamma}$ は $100 \sim 10000 \text{ sec}^{-1}$ の範囲である。 $\dot{\gamma} > 100 \text{ sec}^{-1}$ より小さいと非ニュートン性を示すが、 100 sec^{-1} 以上では直線とみなせる。

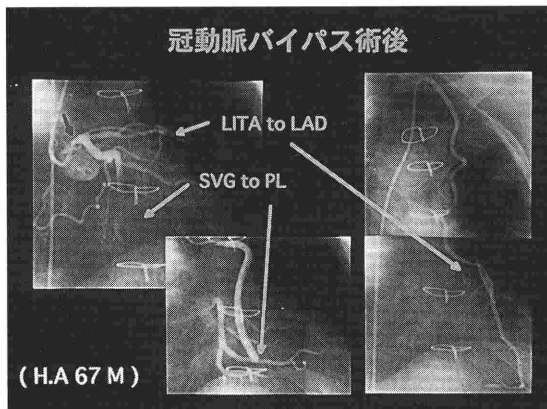


図 4 LAD に吻合した in situ の LITA および PD に吻合した SVG の造影像である。両者ともよく開存しており、LITA は細くて長く、SVG は太くて短い。

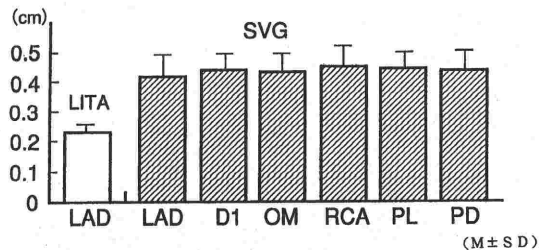


図 5 バイパスグラフトの血管径 (D) を比較すると、静脈グラフト (SVG) は大伏静脈を使用するので、どの血管に吻合した SVG も太さはほぼ同じで、in situ の LITA の径の約 2 倍である。

と SVGOM の流量はいずれも LITA の流量の約 1.6倍である。これを平均流速 \bar{V} (以下流速とする) に直して比較してみると, LITA と SVG RCA の速度が最も大きく, 流速が最も小さいのは SVGD₁ と SVGOM である。LITA と SVG RCA の流速は, SVGD₁ と SVGOM および SVGPL の流速の約 3 倍, SVGPD の約 2 倍である。また, SVGLAD の流量は LITA の流量の 88% である。以上のごとく, LITA の血管径は細いが流速は速い。また, SVG の血管径はほぼ同じであるにも拘わらず, 吻合部位によって血流量が異なるのは, 吻合部位の血管径, 血管内壁の性状, 血流速度, 血管内圧, 灌流域の広さなどに関係するものと考えられる。

バイパス血管の壁ずり応力 τ_w は, 流量 Q と見

かけの血液粘度 η_B の積に比例し, 血管径 D の 3 乗に逆比例する。すなわち, 壁剪断応力は, 流量が大きいほど, 血液粘度が高いほど, 血管径が小さいほど, 大きくなる。特に血管径は 3 乗の逆数として関係するので, 血管が細いほど剪断応力は著しく増大する。したがって, LITA の剪断応力は SVG RCA と SVGLAD の 2 倍, SVGPL と SVGPD の約 3 倍, SVGOM と SVGD₁ の約 4 倍と著しく大きい。その最も大きい原因の一つは, LITA は血管径が細く長い in situ の動脈であるということである。この成績は CABG 術直後のものであるが, 経過と共に LITA の管径が増大していくのは剪断応力が大きいことによると考えられる (図 7)。

**心室壁応力 — 歪み関係と局所仕事量：
心筋虚血の影響**

心室は複雑な構築や形状を呈するので, レオロジー的概念を適用するには, 種々の仮定や成立条件を置かなければならない。左室を半径 r (内径 $D = 2r$) の球形モデルとして扱い, 左室壁厚方向の圧力分布を無視し^{10,11)}, 左室内圧を P とすれば, 左室壁に作用する張力 T は, Laplace の式から $T = rP/2 = DH/4$ で示され, また, 平均壁応力 σ は $\sigma = T/H = rP/2H = DP/4H$ で与えられる。

心室の壁応力 — 歪み関係 ($\sigma - \epsilon$) を正確に評価することは極めて難しい。仮想的に取出した左室局所壁のレオロジー的挙動に関して, 菅原は新しい理論的展開を示している¹²⁻¹⁴⁾。すなわち, 左室壁中層の断面積を A , 壁厚を H とし, 心筋を非圧縮性とするれば, 局所心筋の体積 AH は一定である。さらに, 平均壁応力 σ に対する面積歪み ϵ を Lagrange 法 $\epsilon_L = (A - A_0) / A_0$ を用いずに ($\sigma = 0$ のときの面積歪みを A_0 , σ のときを A とする), 自然歪み ϵ を用いた。自然歪み ϵ は $\epsilon = \ln(A/A_0)$ で示され, その増分は $d\epsilon = dA/A$ (A_0 は定数) となる。一方, $AH = \text{一定}$ であるから, $\ln A = \ln(1/H) + \text{定数}$ となり, 式(7)が得られる^{12,13)}。

$$d(\ln A) = dA/A = d \ln(1/H) \dots\dots\dots(7)$$

つまり, 面積歪み増分の代りに壁厚歪み逆数の増分 $d \ln(1/H)$ を代用することができる。菅原の提唱する心筋単位体積当りの局所仕事 RWM は σ

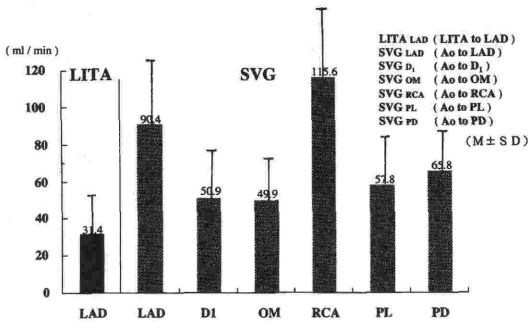


図 6 バイパスグラフトの血流量 (Q) をみると, SVG RCA の流量が最大で, LITA の約 4 倍, 次いで SVG LAD の流量は LITA の約 3 倍である。また SVG PD の流量は LITA の約 2 倍, SVG PL のそれは約 1.8 倍であり, SVG DI と SVG OM の流量は LITA の 1.6 倍である。

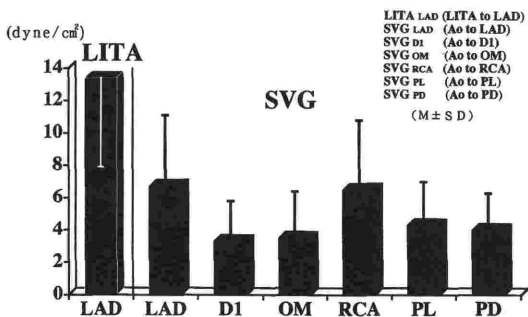


図 7 バイパスグラフトの壁ずり応力は LITA が最も大きく, SVG RCA と SVG LAD の約 2 倍, SVG PL と SVG PD の 3 倍強, SVG DI と SVG OM の約 4 倍である。

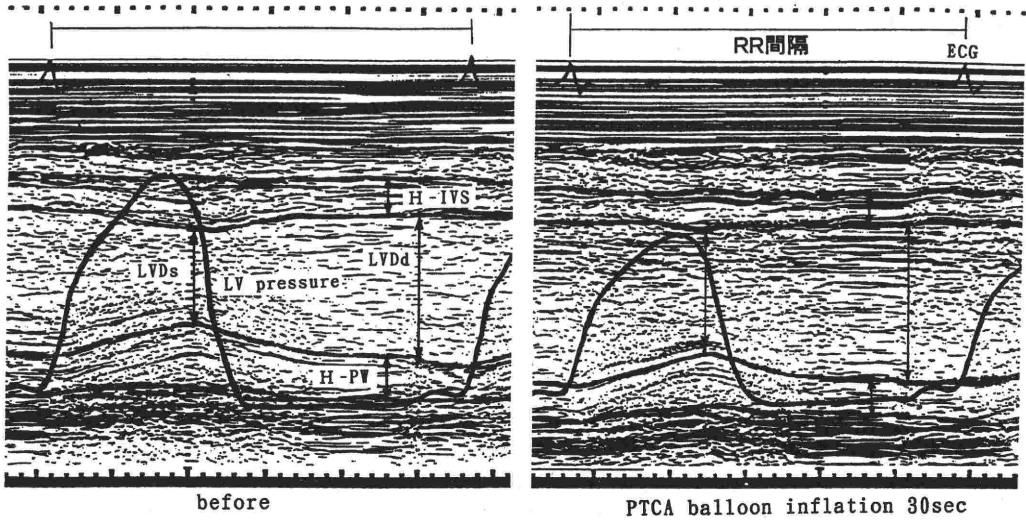


図8 M-Mode心エコーと左室圧の同時記録：PTCAでバルーンを拡張すると、心筋虚血が誘発され、左室の収縮期圧の低下、拡張期圧の上昇、IVSとPWの壁厚が減少している。

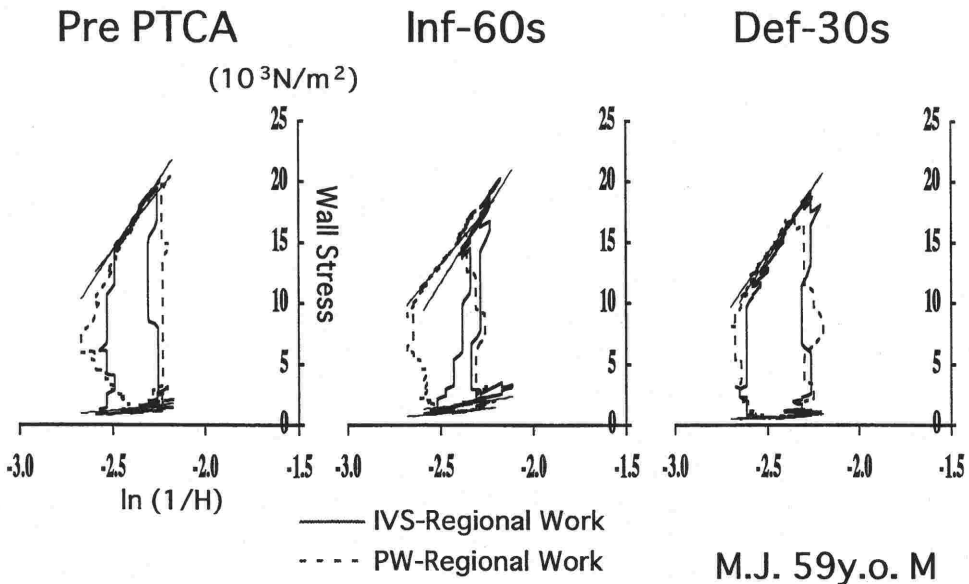


図9 バルーン拡張時にST上昇 ≥ 0.2 mVの高度虚血例の壁応力 σ - $\ln(1/H)$ 歪みループ：PWは前・中・後いずれもほぼ不変であるが、IVSは虚血時に上昇し右方へ張出しており、解除後は回復している。

$-\ln(1/H)$ ループの面積であり、次式で示される¹⁴⁾。

$$RWM = - \int \sigma d \ln(1/H) \dots\dots\dots(8)$$

この概念の下に、PTCA施行時、バルーン拡張中に生じる心筋虚血が局所心筋仕事および σ - $\ln(1/H)$ ループに及ぼす影響を検討してみる。心筋梗塞および側副血行がない、LAD近位部

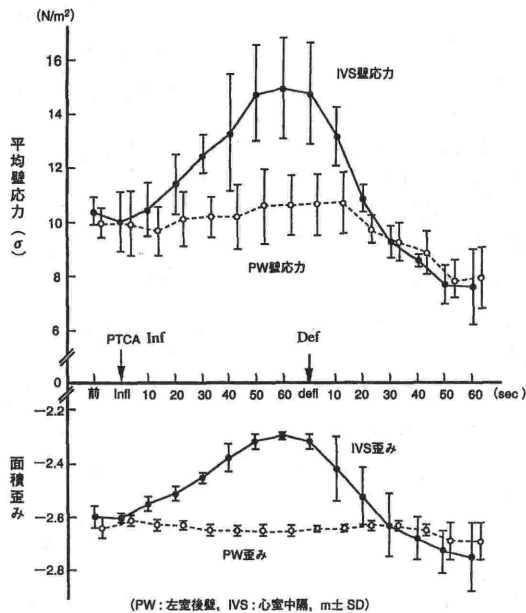


図10 LADに対するPTCA実施中の平均壁応力 σ と面積歪み $\ln 1/H$ の推移：バルーン拡張による虚血の誘発で、IVSの σ と $\ln 1/H$ は増大するが、拡張を解除して虚血が消失すると、速かに回復し、軽度のreboundが認められる。PWに関しては虚血が誘発されないため、 σ と $\ln 1/H$ いずれもほぼ不変であるが、 σ にはreboundがみられる。

に90%狭窄を有する狭心症患者にPTCAを施行し、実施中に左室圧と心エコー法を同時記録し、左室圧(LVP)、左室内径(LVD)および壁厚値(H)より心室中隔(IVS)と左室後壁(PW)の壁応力 σ と面積歪み $\ln(1/H)$ を求めてみると、虚血の影響をみる事ができる¹⁵⁾。

Mモード心エコーとLVPの同時記録についてみると、心筋虚血が生じるにつれて、収縮期LVPは低下、拡張期LVPは上昇し、LVDは収縮期(LVDs)、拡張期(LVDd)とも増大し、壁厚はIVSとPWともに減少する(図8)。バルーン拡張により虚血が著しく出現する(ST上昇 ≥ 0.2 mV)1例の壁応力-歪みループ(σ - $\ln 1/H$)をみると、60秒間のバルーン拡張でIVSの壁厚Hが薄くなるので、 $\ln 1/H$ が増大し、IVSの σ - $\ln 1/H$ ループは右方へ凹み、拡張が終了すると漸次回復する。後壁には虚血が起きないので、このような変化は生じない(図9)。

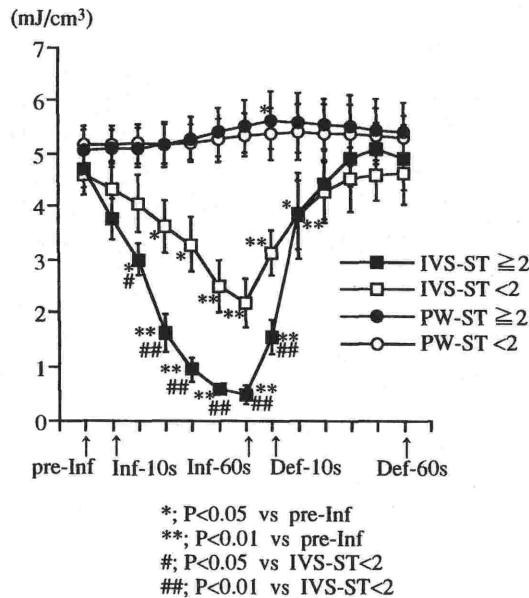


図11 LADに対するPTCA実施中の局所心筋仕事RWMの推移：バルーン拡張により虚血が誘発されると、IVSのRWMは低下し、高度の虚血(ST上昇 ≥ 0.2 mV)ほど著しい。虚血が誘発されないPWはほとんど不変である。バルーン拡張の解除により虚血が消失すると、RWMは速やかに回復を示している。

次に60秒間バルーンを拡張し、それを解除した後の60秒間、計120秒間におけるIVSおよびPWの壁応力と面積歪みの推移をみると、図10に示すように、虚血が生じない後壁においては、バルーン拡張(balloon inflation)の間中、 σ も $\ln 1/H$ もほぼ不変であるが、 σ については解除20秒附近から漸減するreboundが認められる。しかし、虚血を生じるIVSについては、バルーン拡張60秒後にピークを示す壁応力と歪みの増大がみられ、バルーン拡張解除後は減少のリバウンドがみられる。心筋局所仕事 regional work of myocardium (RWM)の推移について、PTCA時の虚血が著しい群(A群：ST上昇 ≥ 0.2 mV)と虚血が軽い群(B群：ST上昇 < 0.2 mV)の2群に分けてみると、虚血が生じない後壁においては、RWMはバルーン拡張から拡張解除後60秒までほとんど不変である。しかし、バルーン拡張で心筋虚血が誘発されるIVSについてみると、拡張とともにRWMは低下を始め、60秒後(終了時)に最低となるが、バルーン拡張の解除に伴い改善し始め、

20秒後にはほぼ前値に回復している。心筋局所仕事の低下は心筋虚血が高度な群 (ST上昇 ≥ 0.2 mV) ほど著明である (図11)。すなわち、心筋虚血による左室のレオロジー現象は、心室壁厚の減少、左室収縮期圧の低下と拡張期圧の上昇、平均壁応力および面積歪みの増大ならびに心筋局所仕事の低下に総括される。

結 語

循環系は、生命の発生から死に至るまで、組織に対するO₂輸送系として、瞬時たりとも休むことなく働き続けている。その間、生体のレオロジー現象は、マクロのレベルからミクロのレベルまで、隈なく行われている。循環レオロジーについてみると、マクロのレベルとしては、血液の流動や心臓のメカニクスがあり、ミクロのレベルでは、血管内皮細胞、血球および心筋細胞のレオロジーなどがある。今回は、臨床に関係が深いマクロのレベルに的を絞り、血管内血流のレオロジーおよび真空吸引式流体粘度計と臨床応用、冠動脈バイパス血管のレオロジー、ならびに左室の壁応力—歪み関係と心筋局所仕事に対する心筋虚血の影響についてまとめた。レオロジーの臨床に対する応用は、日常臨床の幅を広げる点で有用であると思う。ただし、レオロジー理論の成立には、仮定や成立条件があることを忘れてはならない。

文 献

- 1) Ogawa K, Ookawara S, Taniguchi K : Non-newtonian flow characteristics of blood in the shear rate range of 100 ~ 10000s⁻¹. *J Chem Engineer J* 27 : 610-615, 1994
- 2) 小川浩平, 谷口興一 : 真空吸引型血液粘度計の開発. *ケミカル・エンジニアリング* 36 : 44-47, 1991
- 3) 谷口興一 : 循環器疾患と血液レオロジー. *呼吸と循環* 41 : 922-931, 1993
- 4) 大友直樹, 谷口興一, 小池 朗ら : 新しい真空吸引式流体粘度計 (谷口—小川式) による血液レオロジー的検討. *循環制御* 14 : 181-185, 1993
- 5) Scott BGW : An equation for the law of blood, plasma and serum through glass capillary. *Nature* 183 : 613-614, 1959
- 6) Copley AL, Scott BGW, Glover FA : Capillary flow and wall adherence of porcine blood and serum in contact with glass and fibvin surface. *Kolloid Z* 168 : 101-107, 1960
- 7) Casson N : A new flow equation for pigment oil-suspension of the printing ink type. *Rheology of Disperse Systems*. Edited by Mill CC, London, Pergamon, Chapter 5, 1959, pp. 84-104
- 8) 小川浩平, 谷口興一 : 血液流動特性とその問題点. *循環制御* 11 : 311-319, 1990
- 9) 谷口興一 : 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—. *循環制御* 14 : 41-49, 1993
- 10) 菅原基晃 : 局所心筋収縮機能の評価法とその限界 2. 壁応力と壁厚の関係. *循環器科* 35 : 498-504, 1994
- 11) 菅原基晃 : 局所心機能とその評価. *呼吸と循環* 40 : 765-774, 1992
- 12) Nakano K, Sugawara M, Kato T, et al : Regional work of the human left ventricle calculated by wall stress and natural logarithm of reciprocal of wall thickness. *JACC* 12 : 1442-1448, 1988
- 13) Sugawara M, Nakano K, Kawana M, et al : Regional work of the left ventricle and contractility index independent of ventricular size. *Recent Progress in Failing Heart Syndrome*, Sasayama & Suga eds. Spring-Verlag, Tokyo, 1991, pp. 257-279
- 14) Nakano K, Sugawara M, Ishihara K, et al : Myocardial stiffness derived from end-systolic wall stress and logarithm of reciprocal of wall thickness. *Contractility index independent of ventricular size*. *Circulation* 82 : 1352-1361, 1990
- 15) Sugawara M, Nakano K : A method of analyzing regional myocardial function: mean wall stress-area strain relationship. *Symposium on mechanics of contraction and relaxation of the ischemic myocardium*. *Jpn Cirul J* 51 : 120-124, 1987