

16) 微小循環領域における血液粘性減少効果 (Fåhræus-Lindqvist effect) の生理学的意義

研究代表者 高橋 龍尚

[研究の背景と目的]

循環器系の重要な役割の一つに組織への酸素輸送がある。酸素は主に赤血球内のヘモグロビンに結合し輸送される。従って、赤血球の増加は輸送する酸素量の増加に寄与する [Watanabe and Takahashi 2009]。しかし、赤血球の増加は血液の粘性増加を伴い、心臓への負担となるだけでなく、末梢血管での流れにくさの原因にもなる。正常な血液の赤血球数は、この輸送効果と粘性効果のバランスにおいて最適に調整維持されている。

一方、内径 100 ミクロン以下レベルの血管系（微小循環系）では、赤血球の存在によって血液の粘性は減少する—これをファーレウス-リンドクヴィスト効果 (Fåhræus-Lindqvist effect) と呼ぶ。赤血球は内部に核を持たないため柔らかく、細い血管内を変形しながら流れることができる。そのため血管内の軸に集まる赤血球は、血液の液体成分である血漿よりも幾分速く流れることになる (シグマ効果)。この現象は、見かけ上赤血球数の減少効果 [単位体積当たりの赤血球数減少 (Fåhræus effect, ファーレウス効果)] となるため、流れる血液の粘性は減少することになる。もし仮に赤血球がなく、酸素を輸送するヘモグロビンが直接血液に溶けていると仮定した場合には、通常の血液に比べ心臓への負担は約 37% 増しになる [Snyder 1973]。このようにファーレウス-リンドクヴィスト効果の重要性は、循環器系全体についてはよく知られている。しかし、微小循環領域での意義、特に、微小循環ネットワーク内での血圧や血流分布、或いは、それらの調節にどのような役割を果しているのかについては不明な点が多い。そこで本研究では、微小循環領域におけるファーレウス-リンドクヴィスト効果の循環生理学的意義について解明を試みた。

[方法]

網膜の血管ネットワークモデルは、 $r_p^{2.85} = r_d^{2.85} + r_d^{2.85}$ (r は血管内腔半径) の関係を持つ親血管 (r_p) と 2 本の娘血管 (r_d) からなる 2 又対称性分岐のフラクタ

ル構造を用いた [Takahashi et al. 2009]。また、分岐間の距離は、 $l=7.4r^{1.15}$ (r , 血管半径; l , セグメント長) とする血管径の関数で定義された。血管径のべき乗指数 2.85 は、網膜血管床の血管分布フラクタル次元 (1.70) とブランチ指数 (1.15) の合計からなる。任意の血管枝における血流量 \dot{Q}_g 、血流速度 \bar{v}_g 、血管壁せん断応力 τ_w は次式で与えられる: $\dot{Q}_g(r_g) = \pi r_1^2 \bar{v}_1 / 2^{g-1}$, $\bar{v}_g = \bar{v}_1 (r_1/r_g)^2 / 2^{g-1}$, $\tau_w(r) = \mu(r) \cdot \dot{\gamma}(r)$ 。ここで、 2^{g-1} は分岐順位 (order, g) で表される同順位の血管数、 $\mu(r) = 0.043 / (1 + 4.29/r)^2$ は動脈側の血液の見かけの粘性、静脈側は $\mu(r) = 0.046 / (1 + 4.29/r)^2$, $\dot{\gamma}_w(r) = 4\bar{v}_g/r_g$ は血管壁 shear rate (血流の速度勾配) である。微小循環ネットワークのエネルギー効率は、以下のコストファンクション (CF) を用いて評価した: $CF = \Delta P \dot{Q} + k\pi r^2 l$, 第1項は輸送に要す仕事量、第2項はネットワークを構成維持するための代謝に要する化学的仕事量 ($k = 7110 \text{ dyn cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$) [Takahashi et al. 2010]。比較実験として血液の粘性 (0.043 poise) を一定とするシミュレーションを行い、各種パラメータがどのように変化するかを調べた。シミュレーションでは、網膜中心動脈分岐直後の細動脈の平均直径 ($d_1 = 2r_1 = 108 \mu\text{m}$) と平均血流速度 ($\bar{v}_1 = 2.055 \text{ cm/s}$)、網膜中心静脈直前の細静脈平均直径 ($147 \mu\text{m}$) のみを使用した。ネットワーク全体の計算は、質量の保存則 (conservation of mass flow) とポワズイユの法則 (Hagen-Poiseuille's law) に従った。

[結果と考察]

網膜微小循環ネットワーク全体の血液輸送コストは、ファーレウス-リンドクヴィスト効果がある場合では $9.42 \text{ dyn cm s}^{-1}$ 、ファーレウス-リンドクヴィスト効果がない場合では $11.86 \text{ dyn cm s}^{-1}$ であった。特に、輸送効率だけを見ると、ファーレウス-リンドクヴィスト効果がある場合は、ない場合に比べ 44% 効率が良くなっている。

微小循環ネットワーク内の流れの血管抵抗は、図 1A に示される細動静脈分布となった。ファーレウス-リンドクヴィスト効果の有無にかかわらず、血管抵抗は、細くなる血管径に伴い $40 \mu\text{m}$ 付近から急激に増加した。血管抵抗は血液の粘性に比例するため、ファーレウス-リンドクヴィスト効果がある系は、それが無いものに比べ低い値になっている。

血管内圧の変化は図 1B に示されている。血管抵抗による圧損失によってファーレウス-リンドクヴィスト効果なしのネットワーク内圧分布は、ファーレウス-リンドクヴィスト効果ありに比べ低値を示した。毛細血管レベルでの血管内圧は、ファーレウス-リンドクヴィスト効果ありで 22.9 mmHg 、ファーレウス-リンドクヴィスト効果なしで 15.8 mmHg であった。ファーレウス-リンドクヴィスト効果が無い場合の圧損失は、細静脈側に比べ細動脈側で顕著となった。網膜中心動静脈間の圧力差は、網膜微小循環ネットワーク内の血流を維持するために必要な圧力であり、ファーレウス-リンドクヴィスト効果の有無による差は、 9.6 mmHg となった。これは、網膜微小循環ネットワーク内の血流あるいは血圧を生理的値に維持するためには、ファーレウス-リンドクヴィスト効果が無い場合、平均血圧を約 10 mmHg 増加させなければならないことを意味する。臨床的には、血液の粘性が増加する疾患 (赤血球増加症、過粘稠血症候群、糖尿病、高血圧症など [Leschke et al. 1990; Razabian et al. 1992]) では、末梢循環の維持に必要な血流・血圧確保の観点から、血圧の増加あるいは高血圧症状は適応反応として生体の可能な選択肢である。

図 2 は血管壁せん断応力と血管内径の関係を示している。ファーレウス-リンドクヴィスト効果がある場合の細動脈側のせん断応力は、約 $40 \mu\text{m}$ まではほぼ一定であるが、そこから前毛細血管まで急激に減少した。一方、ファーレウス-リンドクヴィスト効果が無い場合の細動脈側のせん断応力は、約 $40 \mu\text{m}$ から急激に増加した。両者の差は、ファーレウス-リンドクヴィスト効果の影響を顕著に示している。上記のような血液の粘性が増加する疾患においては、図 2 のような微小循環領域での血管壁せん断応力の増加が予想される。微小循環内には、組織の恒常性維持に必要な末梢血流調節の様々なフィードバック機構があり、血管壁せん断応力は重要な制御因子の一つである。生理的な状態では、せん断応力は内皮細胞産生の NO を介して、平滑筋による筋原性の血管トーンスを敏感にモジュレートし血流調節に重要な役割を果している (Takahashi et al. 2011)。従って、血液粘性の増加異常は壁せん断応力の増加を伴うため、慢性的には血流調節機構の制御因子であるせん断応力のセットポイントの変更をもたらし、調節機構全体に設計変更の見直し

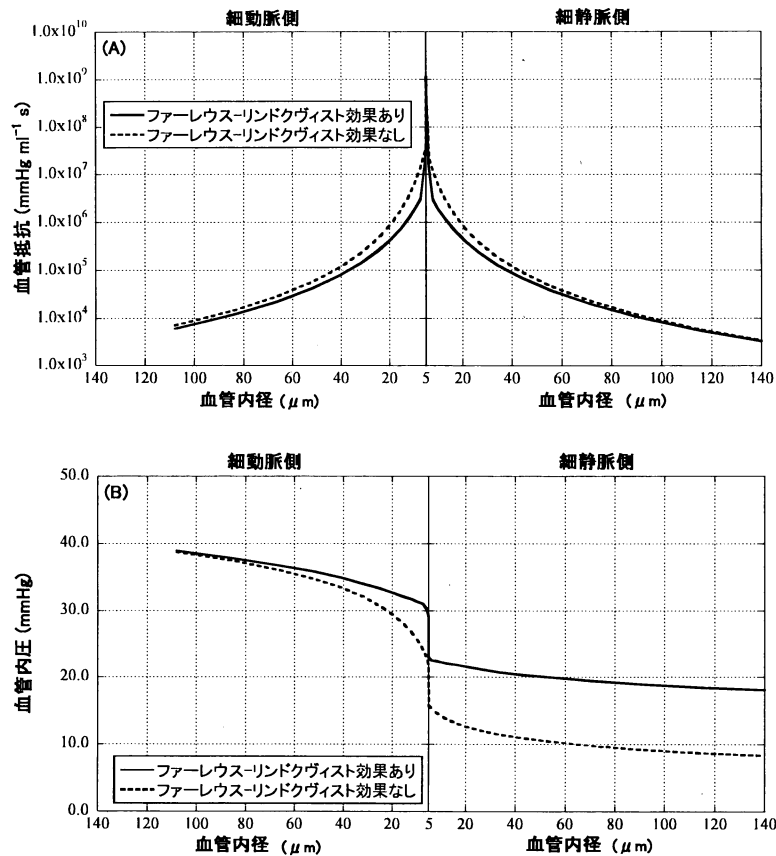


図1 (A) 流れに対する血管抵抗と(B)血管内圧と血管内径との関係

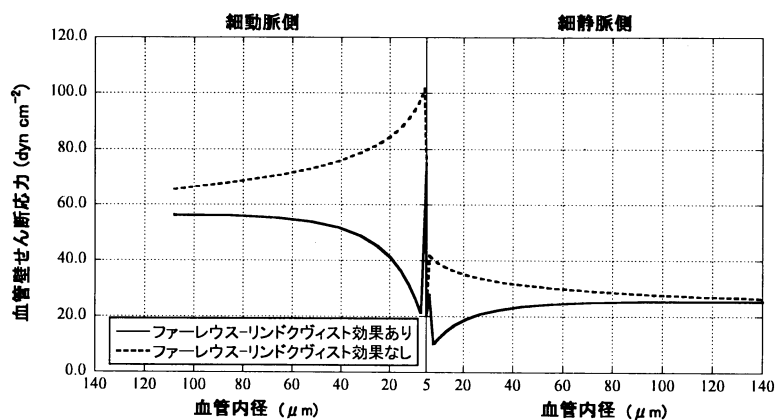


図2 血管壁せん断応力と血管内径との関係

や最終的には制御破綻をもたらすと考えられる。また、過度のせん断応力は血管壁内皮細胞の傷害になることも予想される。

[結語]

ファーレウス-リングクヴィスト効果による末梢血流の粘性減少効果は、微小循環ネットワーク内の血液

の輸送効率を、その効果がないものに比べ約41%高める。血液の粘性増加は、末梢循環領域での血管壁せん断応力の増加と血流に対する血管抵抗の増加を伴う。

[謝辞]

本研究は、平成22年度“独創性のある生命科学研

究” 研究費助成を頂いた。その成果は、下記発表論文として報告することができた。研究費助成に対しまして、此に心より感謝申し上げます。

[引用文献]

Leschke M et al.: Blood rheology as a contributing factor in reduced coronary reserve in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 65: 56G-59G, 1990.

Razabian SM et al.: Increase in erythrocyte disaggregation shear stress in hypertension. *Hypertension* 20: 247-252, 1992.

Snyder GK: Erythrocyte evolution: the significance of the Fåhræus-Lindqvist effect phenomenon. *Respir Physiol* 19: 271-278, 1973.

Takahashi T. et al.: A mathematical model for the distribution of hemodynamic parameters in the human retinal microvascular network. *J Biorheol* 23: 77-86, 2009.

Takahashi et al.: Theoretical analysis of oxygen consumption by vascular walls exposed to hemodynamic stress in the human retinal microvascular network. *Trans Jpn Soc Med Biol Eng* 48: 482-493, 2010.

Watanabe and Takahashi: Comparison of blood flow velocity in the middle cerebral artery between men and women at rest and during exercise. *Ther Res* 30: 537-544, 2009.

[発表論文]

Tatsuhisa Takahashi et al.: Effects of changes in the apparent viscosity of blood with vessel size on retinal microcirculation: significance of the Fåhræus-Lindqvist effect. *Trans Jpn Soc Med Biol Eng* 49: 533-543, 2011.