

は、網膜微小循環ネットワークモデルを基に血管径の変化が循環動態にどのような影響をもたらすかを数値シミュレーション法を用いて調べた。

[方法]

フラクタル性を有する微小循環血管ネットワークは、2 又対称分岐構造  $r_p^m = r_d^m + r_d^m$  とする。ここで、 $r_p, r_d$  は親血管、子血管の内径を、 $m$  は分岐指数を示す。具体的には、 $r_p^{2.85} = r_d^{2.85} + r_d^{2.85}$  (Takahashi のモデル) と  $r_p^{3.00} = r_d^{3.00} + r_d^{3.00}$  (Murray のモデル) のシミュレーション結果を比較検討する。分岐指数  $m$  (2.85 または 3.00) は、ネットワークの構造を規定する。Takahashi のモデルでは、分岐指数 2.85 はフラクタル次元 (1.70) と分岐間距離を与える  $l = 7.4r^{1.15}$  のブランチ指数 1.15 の合計である。Murray の分岐指数 3.00 は最適血管モデルより導出される (Murray, 1926)。また、Murray のモデルでは、血管長を  $l = 9.084r^{1.00}$  で与える。従って、分岐指数 2.85 の Takahashi のモデルは、3.00 の Murray のモデルに比べ、単位血管長当たりで比較すると血管径が細くなる。また血流動態への影響に焦点を絞るため、ネットワーク全体の血管容積は両モデルで同一になるよう係数 9.084 が決定された。

網膜の血管ネットワークモデルでは、任意の血管枝における血流量 ( $f_g$ ) と血流速度 ( $\bar{v}_g$ ) は、次式で与えられる： $f_g(r_g) = \pi r_1^2 v_1 2^{g-1}$ 、 $v_g = v_1 (r_1 / r_g)^2 2^{g-1}$ 。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  $\mu(r) = 0.046 / (1 + 4.29/r)^2$  である。また、各血管セグメントにおけるヘモダイナミクスは、Poiseuille の式  $\Delta P = 8\mu l f \pi r^4$  より求めた。また、血流に対する血管抵抗は、 $8\mu l f \pi r^4$  と表される。

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、流量の保存則 (conservation of flow) とポワズイユの法則 (Hagen-Poiseuille's law) に従った。詳細は、先行論文に譲る (Takahashi et al., 2009, 2010, and 2011)。

[結果と考察]

Takahashi と Murray の両モデルについて、網膜微小循環ネットワークのトポロジカルな特徴は、細動静

22) 血管分岐指数減少の網膜微小循環への影響：  
arteriolar narrowing の原因について

研究代表者 高橋 龍尚

[研究の背景と目的]

ミクロンオーダーの微小循環領域では、赤血球の振る舞いがミリオーダーの血管内を流れる場合とは異なる特性を示す。その流れの特徴は、赤血球の血管中心軸への移動 (シグマ効果) と血漿の流れよりも赤血球の流れが速くなる現象である。これらの現象により微小循環内では、血液の粘性は減少する。これを Fåhræus-Lindqvist effect と呼び、微小循環では機能のうえで重要な役割を果たしている。我々の先行研究 (Takahashi et al., 2011) では、Fåhræus-Lindqvist effect の生理学的意義を評価するためにシミュレーション実験を行い、コスト関数を用いて微小循環ネットワーク内の血液輸送効率を定量的に評価した。その結果、Fåhræus-Lindqvist effect により血液輸送効率は、その効果が無いものに比べ 44% 効率が良いことが示された。また、血管壁周応力のフィードバック制御の観点からは、粘性による血管抵抗の増加に伴い細動脈側での血管収縮と細静脈側での血管拡張現象が予想された。この現象は、高血圧や動脈硬化時に見られる arteriolar narrowing、nicking、や venular dilation の臨床所見と呼応しているように見える。このことから、流れの血管抵抗に寄与する血管径の変化が微小循環にどのような影響を与え、またその生理学的意義について調査することは、予防・診断・治療効果と評価の面で有用な情報となることが期待される。そこで本研究で

脈ネットワーク共に 14 世代 (オーダー) の血管枝と分岐ポイント、そして  $2^{15}$  本の毛細血管ネットワークからなる。任意の世代  $g$  における血管枝数は、 $2^{g-1}$  本と表される。細動静脈ネットワーク全体を血液が通過するのに要する “細動静脈平均循環時間 MCT (単に MCT, mean circulation time)” は、2.89 秒となった。血管の太さや長さが異なる両モデルで MCT が同じになる理由は、ネットワーク内を流れる総血流量が同じこと、また、ネットワークの総容積が同じことによる。

この関係は、 $MCT = total\ volume / input\ flow$  と表される。図 1 は、網膜微小循環ネットワーク内の血流速度と血管径の関係を示している。Murray のモデルでは、血流速度が  $r^1$  に比例するため、血流速度と血管半径は直線関係になる。一方、Takahashi のモデルでは、血流速度が  $r^{0.85}$  に比例するため、血流速度と血管半径は幾分曲線を示す。任意の血管サイズにおける血流速度の値は、Takahashi のモデルにおいて Bill (1984) の報告する in vivo データとよく一致する。

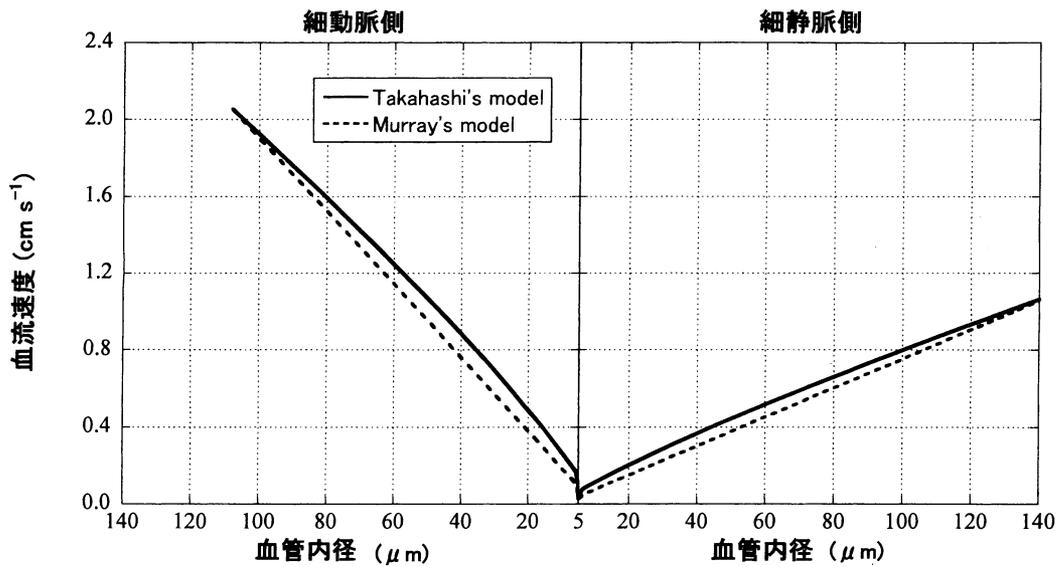


図 1 血流速度と血管内径との関係。実線は、Takahashi のモデル ( $r_g^{2.85} = r_{g+1}^{2.85} + r_{g+1}^{2.85}$ )。点線は、Murray のモデル ( $r_g^{3.00} = r_{g+1}^{3.00} + r_{g+1}^{3.00}$ )。

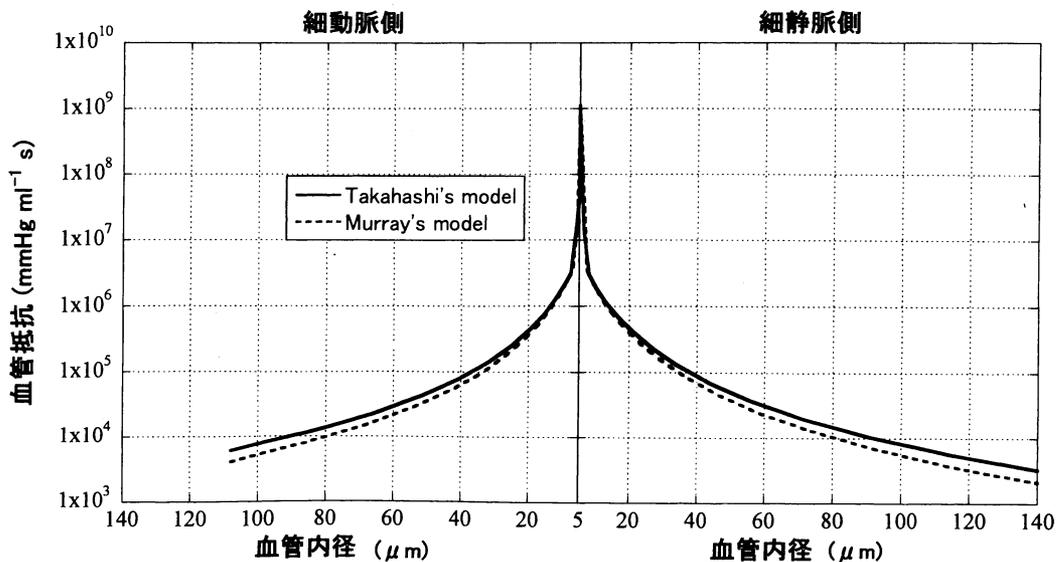


図 2 流れに対する血管抵抗と血管内径との関係。実線は、Takahashi のモデル ( $r_g^{2.85} = r_{g+1}^{2.85} + r_{g+1}^{2.85}$ )。点線は、Murray のモデル ( $r_g^{3.00} = r_{g+1}^{3.00} + r_{g+1}^{3.00}$ )。

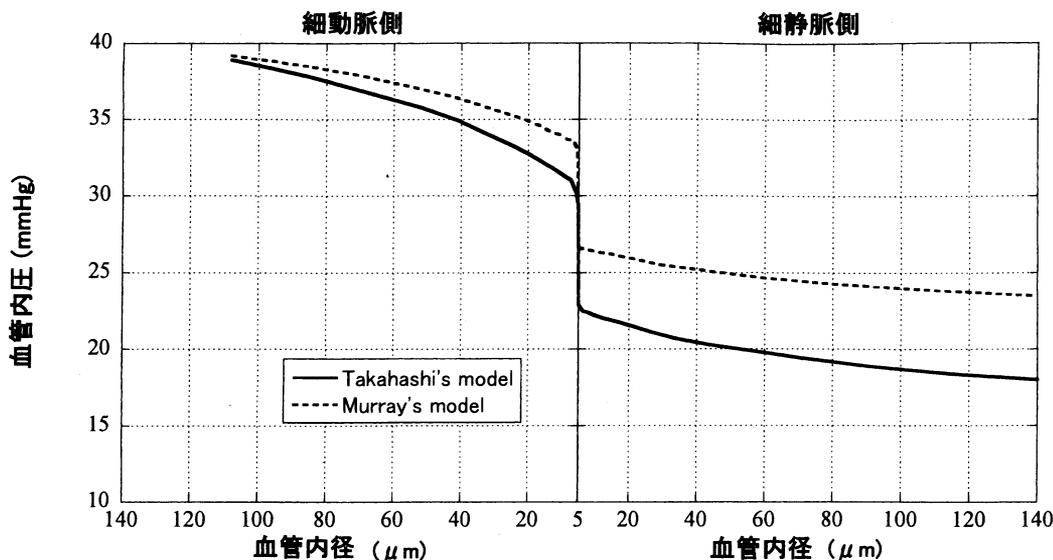


図3 流れに対する血管内圧と血管内径との関係。実線は、Takahashi のモデル ( $r_g^{2.85} = r_{g+1}^{2.85} + r_{g+1}^{2.85}$ )。点線は、Murray のモデル ( $r_g^{3.00} = r_{g+1}^{3.00} + r_{g+1}^{3.00}$ )。

図2は、網膜微小循環ネットワーク内の流れの血管抵抗と血管径の関係を示している。両モデル共に血管内径が細くなるに従い細動静脈の抵抗は徐々に増加し、40 μm 付近から急激に増加した。Takahashi のモデルの血管抵抗は、Murray のモデルに比べ20 ミクロン以上の太い血管で僅かに高い値を示した。両モデルの結果は、Zweifach と Lipowsky (1984) のデータに良く一致する。

血管内圧の変化は、細動脈から細動脈末端にかけて緩やかに減少するが、前毛細血管近傍では急激に減少した(図3)。この血圧の減少は、血管径の減少による血管抵抗の増加と血管径依存性に減少する血液の粘性効果(Fåhræus-Lindqvist effect)が主な要因になっている。しかし、前毛細血管では内径が5.1 ミクロンと赤血球サイズに比べ約40%ほど細いため、血管径依存性に減少する血液粘性効果に比べ赤血球の変形と通過による抵抗(inverse Fåhræus-Lindqvist effect)によって、圧損失が顕著になっている。毛細血管ネットワーク以後、静脈系における圧損失は動脈側に比べて低値になっている。毛細血管の径を5 ミクロンに設定したが、後細動脈からの毛細血管の分岐を4分岐並行血管と構成したことにより、後細動脈の断面積に比べ毛細血管網の断面積が大きくなるために圧損失が低く抑えられる結果となっている。Takahashi のモデルでは、平均毛細血管内圧は約25.9 mmHg、Murray のモ

デルの平均毛細血管内圧は29.8 mmHg、共に生理学的数値の範囲内であった。しかし、同一血管径での血圧値の比較では、血管抵抗が高い Takahashi のモデルが Murray のモデルに比べネットワーク全体で低値を示した。

網膜中心動静脈間の圧力差(driving pressure または perfusion pressure)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、Takahashi のモデルでは灌流圧21 mmHg、Murray のモデルでは灌流圧15.8 mmHgであった。両モデルの灌流圧差は、5.2 mmHg となった。これは、Murray のモデルの平均毛細血管内圧25.9 mmHg が真の値だと仮定した時、網膜微小循環ネットワーク内の同一組織量を同一の血流量によって維持するためには、各世代で相対的に細く長い血管セグメントである Takahashi のネットワークモデルは、Murray のモデルに比べ、平均血圧を約5.2 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])のように、血液の粘性増加に伴う流れの血管抵抗が増加した場合、末梢循環に必要な血流量は灌流圧増加によって維持されなければならない。この時、血管抵抗を減少させる手段として、Poiseuille の式より血管径を拡張させることが考えられるが、本研究の Takahashi のモデルように定

常に血管径が細くなっている場合では、灌流圧増加が唯一の方法となる。生体にとって灌流圧の増減は、毛細血管床での物質交換に最適な血流量と圧の維持が優先されている結果であると考えられる (Renkin, 1984; Zweifach and Lipowsky, 1984)。したがって、毛細血管レベルでの灌流圧や血流量の変動と組織の状態について何らかの方法でモニターすることは、血圧の管理において臨床上重要であることが示唆される。

#### [結 語]

網膜微小循環ネットワークモデルを基に血管径の変化が循環動態にどのような影響をもたらすかを数値シミュレーション法を用いて調べた。その結果、分岐指数の減少 (血管径の減少) したネットワークでは、血管抵抗が増加し各血管セグメントの圧損失が増加した。そのため、毛細血管レベルでの物質交換に最適な灌流圧と流量を維持するには、圧損失に見合う灌流圧の増加が必要となる。臨床応用では、毛細血管床での血圧と血流のモニターが必要であることが示唆された。

#### [謝 辞]

本研究は、平成 23 年度“独創性のある生命科学研究”研究費助成を頂いた。此に心より感謝申し上げます。

#### [引用文献]

- Bill, A. Circulation of the eye. In: *Handbook of Physiology. The Cardiovascular System, Microcirculation*, edited by E. M. Renkin, C. C. Michel, and S. R. Geiger. Bethesda, MD: Am. Physiol. Soc., sect. 2, vol. 4, chapt. 22, 1984, p. 1001-1034.
- Leschke et al. Blood rheology as a contributing factor in reduced coronary reserve in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 65: 56G-59G, 1990.
- Murray, C. D. The principle of minimum work. *Proc Natl Acad Sci USA* 12: 207-214, 1926.
- Razabian et al. Increase in erythrocyte disaggregation shear stress in hypertension. *Hypertension* 20: 247-252, 1992.
- Renkin, E. M. Control of microcirculation and blood-tissue exchange. In: *Handbook of Physiology. The Cardiovascular System, Microcirculation*, edited by E. M. Renkin, C. C. Michel, and S. R. Geiger. Bethesda, MD: Am. Physiol.

Soc., sect. 2, vol. 4, chapt. 14, 1984, pp. 627-687.

Takahashi 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.

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.

Zweifach B. W. and H. H. Lipowsky. Pressure-flow relations in blood and lymph microcirculation. In: *Handbook of Physiology. The Cardiovascular System*, edited by E. M. Renkin and C. C. Michel. Bethesda, MD: Am. Physiol. Soc., sect. 2, vol. 4, chapt. 7, 1984, p. 251-307.