

筋肉運動のポンプ応力に抗して出来得る静脈中赤血球塊の大きさの限界

On the Size-Limit of Erythrocytic Aggregation in a Vain against the Destructive Power by the Pumping Stress

教養・基礎教育 多羅尾範郎

【要旨】

静脈内の赤血球塊が、周りの筋肉運動による狭窄ポンプ作用の応力下で、どれだけの大きさに成長できるかを赤血球同士の結合力と壁の変形を変数として計算し考察した。血流内応力は、静脈が流れている場合、狭窄出口内部へ若干入った部分で変形の無い部分より応力の下がった場所があり、血球塊の結合力が強い程、また血管壁が堅い程大きな塊に成長できることがわかった。また、流れが狭窄の移動速度に近い程大きな塊に成長する事もわかった。

キーワード：狭窄、赤血球塊、血栓、血流モデル、理論計算

I. はじめに

近年、人々の生活の洋風化と共に急増した成人病と血栓・塞栓症との関係は、臨床的・病理学的には詳細に研究され、ストレスや生活習慣の乱れといった誘引が血管系の動脈硬化の状態を作り、血栓・塞栓症を引き起こすまでのメカニズムもかなり正確に解明されている。

血栓は大きく分けて動脈に出来る白色血栓と静脈に出来る赤色血栓とがある。動脈系の血栓では、フィブリンに絡まった血小板の凝集が主体で、血液凝固反応が続いて起こり血栓が出来上がる。この血小板塊発生のきっかけは血管内皮細胞の傷で、その変性剥離し露出した内皮細胞へ血小板が付着し、血小板の凝集が起き、血液凝固からフィブリンの折出が起き血栓が成長していく。血栓自身の発生や血塊が詰まる塞栓を引き起こす狭窄は、血栓・塞栓と同様、成人病や老化により発生率が増加する。例えば、ホモシステインや活性酸素で血管内部に傷が付くと、そこへ集ったコレステロールが酸化し変性コレステロールとなり、さらにそれに群がるマクロファージと共に血管壁中にもぐりこみ、『血管壁に泡沫細胞が付着したアテローム性動脈硬化』となることにより、狭窄や血栓の源が形成される。

一方、この論文で取り上げる静脈系の血栓・塞栓は、『長時間の航空機着座による血栓により肺塞栓で呼吸困難に陥るエコノミークラス症候群』と称するものに代表されるが、近年、この内血管壁の傷等に因らない血栓の発生機序が理科学研究所の貝原真らのグループ^{1),2)}により解明された。すなわち、血液の流れが遅くなると赤血球の細胞膜にあるエラストーゼが引き金となり、血液凝固因子が働き出すが、貝原真らは、プラスチック製人工血管を使った実験からこの事を見出した。彼らは血液の流動性を測定する特殊な装置を使い、まず血液凝固に関係している成分が赤血球であることを突き止め、さらに血漿中のどの血液凝固因子が関与しているかを調べ、13個中第9因子が赤血球により活性化され、血液の流れを停滞させて血栓を発生させる事を見出した。また、この因子を活性化する物質を赤血球膜から抽出し、血管壁や細胞組織上にあるエラスチンと呼ぶタンパク質を分解するエラストーゼが原因物質である事を確認した。

静脈系の血栓や塞栓に関係する狭窄に関しては、それ自身が血管内皮細胞の傷が原因で発生する 경우가多いが、狭窄付近での血流が付着物を発生させる事が指摘されている。また、エコノミークラス症候群では、長時間の下肢静脈血流停滞により発生した血塊が、『筋肉の作る狭窄移動のポンプ効果』で肺血管に運ばれ、肺塞栓を作ることが原因とされているから、『ポンプ効果を生みながら血塊を壊さずに移動する狭窄の周りの流れ』が存在することを調べることは、塞栓発生の原因や形成過程究明の研究に役立つものと考えられる。

このような赤血球塊の成長や破壊の力学的研究では、血液沈降速度の理論の中でなされている研究はあるが、現在までの赤血球塊(連銭)の成長に関する研究では、静止した血液柱内での連銭成長が問題³⁾であるため、流れによる応力破壊は考慮されていない。また、これらの研究においては、健康な血液における連銭の結合力さえ十分に解明されてないため、病態の血液がどのようなメカニズムでどれだけ結合力が増加し、結果として大きな連銭となり沈降速度が増すかは、全く経験則の域を出ていない。しかしながら、ある種の疾病患者の血液においては、結合力の結果として現れる降伏応力が増大している事^{4), 5)}やエコノミークラス症候群における血液沈降速度の増加は報告されている^{6), 7), 8)}ため、大きい血塊が形成される場合には赤血球同士の結合力が増大していることは明らかである。また、強いストレスがかかり身体が拘束される手術の周術期の患者の血液でも同様の変化が見られる^{9), 10)}。

そこで、本論文では、このような流れの中の応力による血球塊の破壊に関する理論的な研究の第一歩として、(ストレスや疾病で)血液が持つ結合力が非常に高くなった場合、静脈血管周りの筋肉の運動によるポンプ作用で血液が肺の方向へ押し出されていく過程において、赤血球の塊がどの大きさまで成長出来るか(破壊されないか)を計算し、血管の変形や結合力との関係を考察した。血栓源は血管の傷付いた部分や静脈弁付近、狭窄部位、等の血流が停滞した所に多く発生するが、出来た血の塊が筋肉のポンプによって移動する時に、ポンプの狭窄の何処でどの位に成り得るかを計算で確かめたのが本論文である。

II. 計算方法と計算結果

血栓の元の発生が問題になるような比較的太い静脈においては、血管壁付近の血漿層の影響はあまり無い¹¹⁾ので、全血が血管に満ちて停滞している狭窄モデルを採用し、Fig.1 のような半径 R_0 の血管壁が半径 h に狭窄した部分が速さ U で X' 方向へ移動していく場合を計算する。狭窄内部の血液は右向きにポンピング圧力をうけるが、『狭窄から十分離れた変形の無い場所(この半径を R_0 とする)』での平均流速が u_f 、血液の平均粘度 η_c 、赤血球塊同士の結合力 f_c を使い、応力に抗して出来得る塊の大きさ(場所によって異なる) r_c は、別報予定の筆者の計算によると、(2)式で近似できる¹²⁾。

$$\alpha \equiv \frac{u_\infty}{U}, \quad F \equiv \frac{f_c R_0}{\eta_c U}, \quad H \equiv \frac{h}{R_0}, \quad R_c = \frac{r_c}{R_0} \dots \dots (1).$$

$$R_c \cong \left[\frac{-7H^{3.5}F + \sqrt{H^7F^2 + 144\{(1-\alpha)H^4 - H^6\}F}}{8\{3\{(1-\alpha) - H^2\} - FH^3\}} \right]^2 \dots \dots (2),$$

この無次元化塊半径 R_c の計算結果を内半径比 H と無次元化結合力 F で表すと Fig.2~Fig.5 のようになる。

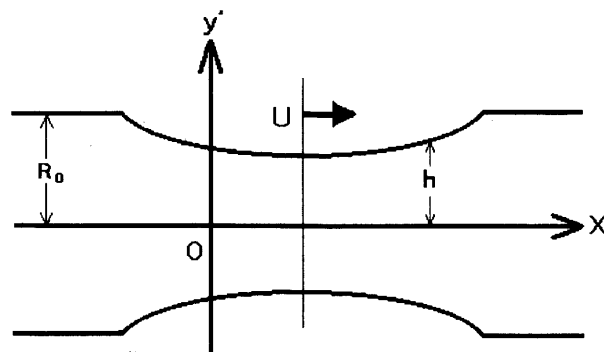


Fig.1 Geometry of the cylindrical stenosis vascular model

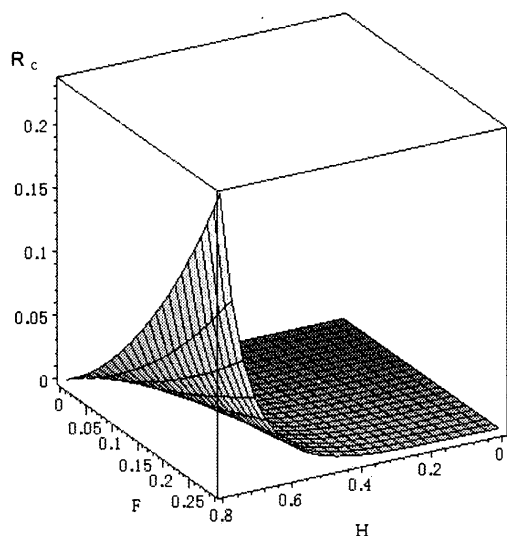


Fig.2 Relative thrombus source radius R_c vs cohesiveness F and ratio of vascular radius H , ($\alpha=0.01$).

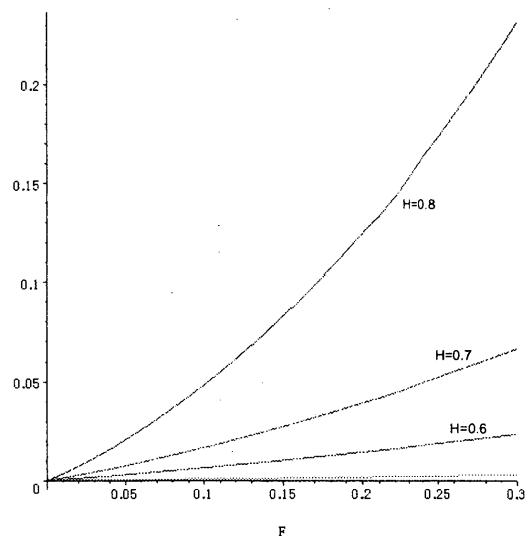


Fig.3 Specific thrombus source radius R_c vs cohesiveness F at various H ($\alpha=0.01$).

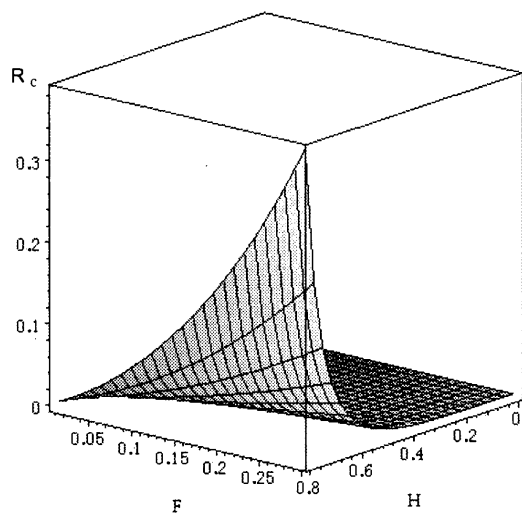


Fig.4 Relative thrombus source radius R_c vs cohesiveness F and ratio of vascular radius H , ($\alpha=0.1$).

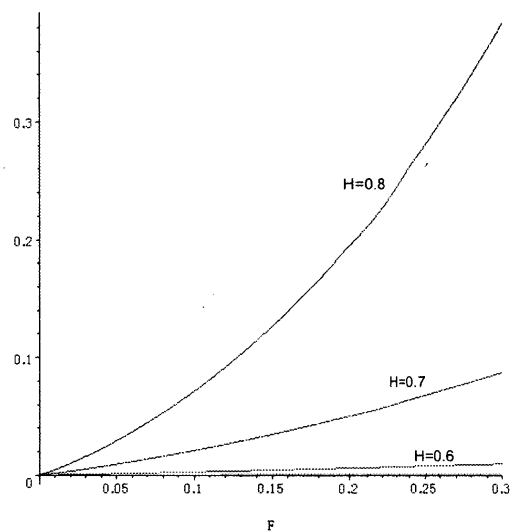


Fig.5 Specific thrombus source radius R_c vs cohesiveness F at various H ($\alpha=0.1$).

Fig.2, Fig.4は、それぞれ『遠方での速度と狭窄移動速度の比』 α が0.01および0.1の場合の結合力 F と(狭窄内の)管径 H の違いに対する無次元化塊半径 R_c で、結合力が大きい場合、入口付近($H=1$)では R_c が(狭窄内部より)僅かに大きくなっている。この傾向が結合力が極端に大きい場合に著しいことはFig.3, Fig.5から明確である。

また、同じ変形、同じ場所、同じ結合力でも、『遠方での速度と狭窄移動速度の比』 α が0.01(Fig.3)より0.1(Fig.5)の場合の方が、はるかに大きな塊に成長している事がわかる。

III. 考察

以下に、Fig.2~Fig.5でわかることを列挙し、考察する。

- ① 移動する狭窄内部では(入口付近以外)赤血球同士の結合力 F が大きい程塊半径 R_c も大きくなる。この傾向は、Fig.4, Fig.5の様に、『狭窄から十分離れた変形の無い場所』で流れがある($\alpha \gg 0$)場合特に著しく、また、結合力が高い程著しい。

- ② 変形と場所に関しては、狭窄少ない入口付近において大きな塊が生じ、結合力による効果が著しい。(塊半径 R_c が大きくなる。) この事から、老化で筋肉が弱まる程、また、動脈硬化で変形し難い血管程、大きい塊が生じ易くなることがわかる。エコノミークラス症候群や下肢の周手術期で高齢な程肺塞栓になり易い^{9)・10)}理由の一つは此処にも有ると思われる。もちろん、老化や動脈硬化が進行すると赤血球膜の変形能が衰え、血栓の元が出来易くなる¹³⁾が、同じ血液に於いても血栓は生じ易くなる事がわかる。
- ③ 他の条件が同じ場合、『遠方での速度と狭窄移動速度の比』 α が大きいと1に近い程、大きな塊に成長する。このことは、ポンプ圧力が流れによって緩和される事の結果と考えられる。このことから、急に流れる生じる場合には、血液塊は壊れずに流れる事を意味しているため、このような時こそ肺塞栓症が発生する可能性が大であると思われる。
- ④ (1)式より、結合力 F は血球同士の間での結合力 f_c の血液平均粘度 η_c に対する比であるから、貧血等で血液粘度が低い場合で、血球同士の結合力 F が強い場合は、粘度が高い場合よりも血栓や塞栓は起こり易いことになる。この事は意外ではあるが、貧血等で血が薄い場合でも、疾病等で電気的な血球同士の結合力が強ければ、血栓が生じ易い事になる。糖尿病では血液粘度が高くなるにもかかわらず血栓が生じ易いが、これは血液の粘度の上昇以上に結合力が増し、更に動脈硬化が進行(考察の②)するからである。

今回の計算で、考慮に入れなければならないことで、省略した物理的条件がいくつかある。一つは、血管の内側の血漿層の存在であり、もう一つは血球(や周りのフィブリノーゲン等)が手を結ぶのに時間がかかり、緩和時間の導入が必要な事、他に血管壁の弾力や透過性等も流れに影響するであろう。また、近年、血球周りの血漿の影響¹⁴⁾や血管壁に付着した白血球の影響¹⁵⁾が注目されてもいる。これらは、化学的変性¹⁴⁾等と共に精密なモデルを作るのに欠かせない事であろう。しかしながら、本論分は、この種の計算の最初のものとして、今後の研究の一助となるであろう。

IV. 結論

『静脈内の赤血球同士が結合して塊を作ろうとする力』と『血管周りの筋肉による流れの応力』が、競争してどの位の大きさまで塊になるかを見積もるモデル計算をした。モデルは静止し血の塊が出来た後に筋肉によるポンプ作用で血液が流れ出す場合を想定し、応力が結合力より弱い場合塊になれるという仮定で、どの大きさまで壊れないかを計算した。計算結果からは、『結合力が強い程大きな塊となる事』、『壁の変形が少ない程大きな塊となる事』、等の自明な事その他、『流れのある場合には血液を駆動する狭窄の内部に応力の最も低い場所が在る事』、(1)式の F や Fig.2, Fig.3 からわかるように『結合力の大きさは血液の平均粘度との比で効いてくる事』から、『血液粘度の低い場合に結合力が強ければ特に大きな塊が出来る事』等も明確となった。

V. 文献

- 1) Kawakami S, Kaibara M, Kawamoto Y, and Yamanaka K. : Rheological approach to the analysis of blood coagulation in endothelial cell-coated tubes: activation of the intrinsic reaction on the erythrocyte surface., *Biorheology*, Sep-Oct;32(5), p521-36, 1995.
- 2) Iwata H, and Kaibara M. : Activation of factor IX by erythrocyte membranes causes intrinsic coagulation., *Blood Coagul Fibrinolysis*., Sep;13(6), p489-96, 2002.
- 3) Oka S. : Formation and Breaking-up of Aggregates During Settling of Erythrocytes., *Report on Progress in Polymer Physics in Japan*, Vol. XXIX, p821-822, 1986.
- 4) Humohreys W.V., Walker A., and Charlesworth E. : Altered viscosity and yield stress in patients with

- abdominal malignancy-relationship to deep vein thrombosis., Br. J. of Surg., Vol. 63, p559-561, 1976.
- 5) Schneider R., Ringelstein E. B., Zeumer H., Kiesewetter H., and Jung F.: The role of plasma hyperviscosity in subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease), Neurology, Vol. 234, p67-73, 1987.
- 6) Landgraf H., Vanselow B., Huerman D. S., Mulmann M. V., and Bergau L.: Economy class syndrome-rheology, fluid balance, and lower leg edema during a simulated 12-hour long distance flight., Aviation Space and Environmental Medicine, October Vol. 65, p930-35, 1994.
- 7) Hitosugi M., Niwa M., and Takatsu A.: Rheologic Change in Venous Blood During Prolonged Sitting, Thrombosis Research, Vol. 100, p409-412, 2000.
- 8) Benoit R.: Traveler's thromboembolic disease. The economy-class syndrome., J. Mal. Vascular., Vol. 17(Supple), B84-87, 1992.
- 9) 小西るり子、瀬尾憲正: 肺塞栓症の現状と予防の実際、Expert Nurse, Vol. 17, (No. 11:September), p10-13, 2001.
- 10) 小西るり子、久保田倍生、瀬尾憲正: 周術期に発症した肺塞栓症及び深部静脈血栓症、Therapeutic Research, 24 卷 4 号, p 574-575, 2003.
- 11) Bugliarello G. and Sevilla J.: Velocity distribution and other characteristics of steady and pulsatile blood flow in fine glass tubes, Biorheology, Vol. 7, p85-107, 1970.
- 12) Tarao N.: An analytical model for predicting the effect of massage on an occluded vascular tract., Biorheology, Submitted.
- 13) Gerard B. and Herbert J.: Elasticity of Red Cell and Ghost Viscosity, BIOPHYS. J., Vol. 43, p63-73, 1983.
- 14) Dormandy J. A., and Reid H. L.: Controlled defibrination in the treatment of peripheral vascular disease., Angiology, Vol. 29, p80-88, 1978.
- 15) Das B. and Johnson P. C.: A. S. Popel, Computational fluid dynamic studies of leukocyte adhesion effects on non-Newtonian blood flow through microvessels., Biorheology, Vol. 37(3), p239-58, 2000.