

胎児血液の粘度ならびに粘弾性に関する研究

東京大学医学部附属病院分院産婦人科

貝原 学 丸本百合子 小林 拓郎

Studies on the Viscosity and Viscoelasticity of the Fetal Blood

Manabu KAIBARA, Yuriko MARUMOTO and Takuro KOBAYASHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo University Branch Hospital, Tokyo

概要 胎児・胎盤系の血液循環を考慮する場合に、循環の受動因子たる血液の流動的（レオロジー的）性質を無視することはできない。今回われわれは正常満期産分娩児の臍帯血液の粘度ならびに動的粘弾性率を測定し、正常成人女子の値と比較検討した結果、胎児血液には下記の如きレオロジー的特徴があることが判明した。

1) 胎児血液の粘度（ずり速度：1～3 sec⁻¹）は成人より有意に高値である。粘度とヘマトクリット値とは有意の正の相関関係にあり、両者における血液粘度の差異は主としてヘマトクリット値の差にもとづくと考えられる。

2) 血液の動的粘弾性のうち粘性要素を表わす損失弾性率（dynamic loss modulus, G''）は胎児血液が成人血液より有意に高値を示した。粘度の場合と同様に、G''値はヘマトクリット値と有意の正の相関が認められるが、ヘマトクリット値を同一にして比較すると、高いヘマトクリット領域では胎児血液のG''値は成人血液より有意に低値を示した。

3) 動的粘弾性のうち、弾性要素を表わす動的弾性率（dynamic elastic modulus, G'）は胎児と成人血液とでは有意差は認められなかった。しかし同一ヘマトクリット値で比較すると、胎児血液のG'値は成人血液に比し著しく低値を示した。

胎児は比較的低酸素状態の子宮内の環境に適応するために赤血球数が多く、ヘマトクリット値が高い。そのために胎児の血液粘度は高くなり、特に血流速度が遅い（ずり速度が低い）微小循環の領域ではその上昇が著しく、血液が非常に流れにくい状態にあると考えられている。しかし、一方、胎児血液には成人に比較して血液をより流れやすくさせる性質も存在し、ヘマトクリットが高いという循環にとつてのマイナス面を補う機序が存在することが判明した。

Synopsis Viscosity and viscoelasticity of human fetal (full term) blood were determined and compared with those of adult female blood. Viscosity was measured on the heparinized whole blood at shear rate 1, 2, and 3 sec.⁻¹ and viscoelasticity was measured at a shear strain of 6% and a frequency of 1 Hz. using a low shear viscoelastometer.

The results were as follows:

1) The viscosity of fetal blood was significantly higher than that of adult. This difference may be due to mainly the difference of hematocrit, as there was a straight line relation between viscosity and hematocrit both in fetal and adult blood.

2) The mean value of the dynamic loss modulus, viscositic element of viscoelasticity, was 0.74±0.14 for fetal blood and 0.56±0.04 dyne/cm² for adult blood. The former was significantly higher than the latter. However, at high hematocrit (50-90%) the dynamic loss modulus of adult blood was significantly higher than that of fetal blood.

3) The mean value of the dynamic elastic modulus, elastic element of viscoelasticity, was 0.41±0.22 for fetuses and 0.34±dyne/cm² for adults. There was no significant difference between two groups. However, when compared at the same hematocrit, the dynamic elastic modulus of adult blood was significantly higher than that of fetal blood.

Key words: Viscosity・Viscoelasticity・Fetal blood

はじめに

胎児、新生児の血液循環、特に微小循環を考慮する場合に、循環の受動因子である血液の流動的性質を無視することができない。血液の流動的性質（レオロジー的性質）の主体は粘性で、粘度（粘性率, viscosity）によって定量的に表わされている。現在までに種々の病的な状態における血液粘度が測定報告されているが、これらの多くは成人に関するものであつて、胎児・新生児領域に於ては極く少数あるにすぎない。

血液のレオロジー的性質をさらに厳密に追求すると、血液には粘性の性質の他に弾性的性質も存在することが最近判明した¹⁰⁾。したがつて、従来のように粘性という性質を中心とした一元的な解析だけでは不十分で、“粘弾性”という観点から分析を行う必要があると考えられる。

従来より測定されている血液の粘度は、血液に加えられた一方向のずり応力とずり速度の関係から求められる。一方、血液の粘弾性を表わす動的粘弾性率は血液に正弦振動的に加えられたずり応力とずり歪の関係から求められる。動的粘弾性率のうち粘性要素を反映する成分を損失弾性率 (dynamic loss modulus), 弾性要素を反映する成分を動的弾性率 (dynamic elastic modulus) という。

本研究では、正常な胎児血（臍帯血）について、粘度ならびに動的粘弾性率の両者を測定した。同様の方法によつて成人の血液についても測定を行い、両者を比較して胎児血液のレオロジー的特徴を検討した。

研究対象ならびに方法

(1) 粘度

図1aに示す如く、高さ h の液柱を考え、液柱の上面に接線方向に力を加えると液柱は図の如く S だけ変形する。この場合に、 $\gamma = \frac{S}{h}$ をずり歪 (shear strain) といい、このようなずり歪を起こさせる力 τ をずり応力 (shear stress) とよぶ。液柱の内部では図1bに示す如く、流層間にすべりが起こっていることとなり、各流層間の速度勾配、

図1 ずり応力(τ), ずり歪(γ), ずり速度($\dot{\gamma}$)の関係

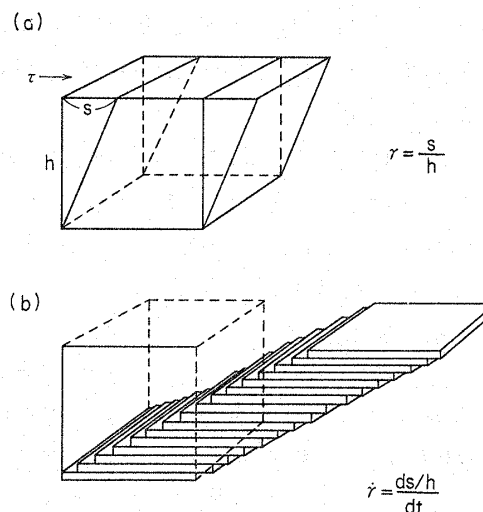
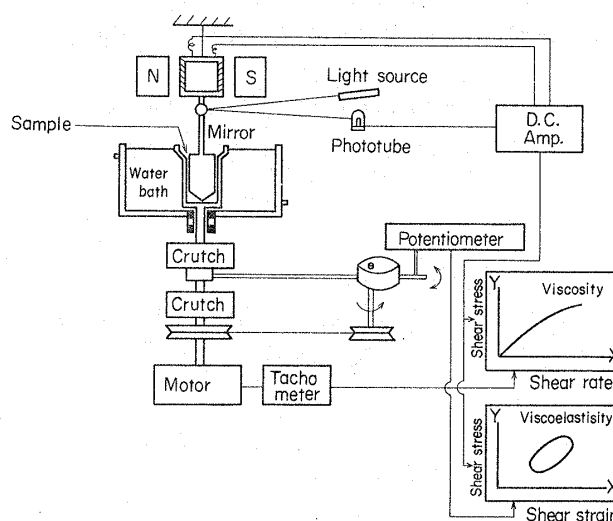


図2 血液粘度および粘弾性の測定方法



即ち $\dot{\gamma} = \frac{dS}{h dt}$ をずり速度 (shear rate) という。

ずり速度 ($\dot{\gamma}$) とずり応力 (τ) の関係は $\tau = \eta \dot{\gamma}$ で表わされる (ニュートンの粘性法則)。 η は粘度 (粘性率) とよばれ、水や血漿などの液体では、温度が同じ場合に、ずり速度と関係なく一定の値をとる。しかし血液では粘度 η は、ずり速度によつて値が変化するので、粘度を比較する場合には、温度とずり速度を同一にして測定しなければならない。

粘度の測定は図2に示すごとき2重円筒粘弾性計³⁾を用いて測定する。即ち、2つの円筒間に血

液を入れ、外筒を一定速度で一方向に回転させる。血液が有する粘性のため内筒にトルク（回転力）が働き、それは内筒の上部の鏡の回転の大きさによつて測定される。

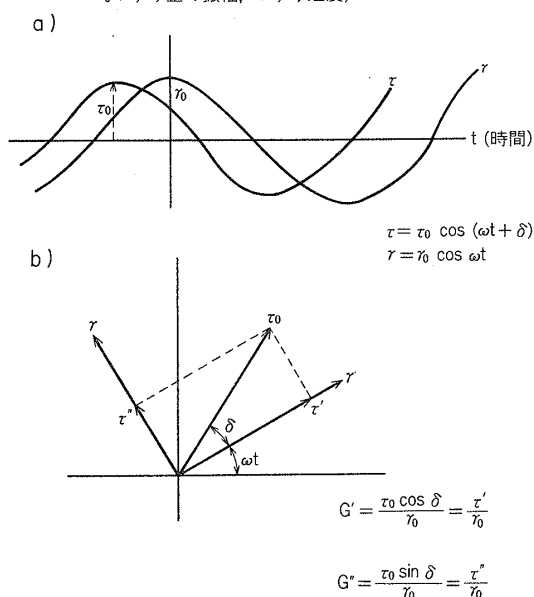
外筒の回転角速度から試料のずり速度（ $\dot{\gamma}$ ）が、内筒のトルクからずり応力（ τ ）が求められ、X-Y recorder に記録された両者の関係から、ずり速度に応じた粘度が算出される。

(2) 動的粘弾性率

動的粘弾性率を G^* とすると G^* は $G^* = G' + iG''$ と複素数で表わすことができる。実数部の G' は動的弾性率、虚数部の G'' は損失弾性率を示す。いま血液に与えられたずり応力を τ とすると正弦的に変化するので $\tau = \tau_0 \cos(\omega t + \delta)$ で表わされる（ ω は角速度、 δ はずり応力とずり歪の位相のずれ、 τ_0 はずり応力の振幅、 γ はずり歪（ γ ）

図3 動的弾性率（ G' ）と損失弾性率（ G'' ）

（ τ ：ずり応力、 τ_0 ：ずり応力の振幅、 $\dot{\gamma}$ ：ずり歪、 γ_0 ：ずり歪の振幅、 $\dot{\gamma}$ ：ずり速度）



はずり応力より δ だけおくれて正弦的に変化するので、 $\gamma = \gamma_0 \cos \omega t$ で表わすことができる（ γ_0 はずり歪の振幅）（図3a）。ずり歪の時間的変化率（ $\dot{\gamma}$ ）はずり歪（ γ ）を時間で微分して得られるから、 $\dot{\gamma} = -\omega \sin \omega t$ で表わされる。ずり応力、ずり歪およびずり歪の変化率を図3bの如く図

示することができるが、動的弾性率 G' は

$$G' = \frac{\tau_0 \cos \delta}{\gamma_0} = \frac{\tau'}{\gamma_0}$$

で定義される。即ち動的弾性率は（ずり歪と同位相にあるずり応力成分）/（ずり歪の振幅）を意味する。損失弾性率の G'' は、

$$G'' = \frac{\tau_0 \sin \delta}{\gamma_0} = \frac{\tau''}{\gamma_0}$$

即ち（ずり歪の時間的変化率と同位相にある応力成分）/（ずり歪の振幅）を意味する。

測定すべき血液を図2に示した2重円筒間に入れ、外筒を粘度測定の場合と異なつて、正弦的に回転振動させる。内筒に生じたトルクと外筒の回転振動（ずり歪）の関係を表わすリサージュ図の解析によつて、動的弾性率（ G' ）と損失弾性率（ G'' ）が求められる。

(3) 研究方法

正常分娩をした満期産成熟児20例の臍帯静脈血をシリコン処理したプラスチック製注射器に採取した。血液1mlにつき10単位 of ヘパリンを用いて血液の凝固を防止した。健康成人女子20例の肘静脈血を同様の方法で採取した。各種測定はすべて採血後4時間以内に行つた。

粘度はずり速度 $1 \sim 3 \text{ sec}^{-1}$ において測定した。動的粘弾性率は、周波数1Hzの正弦振動を加え、ずり歪0.06の条件のもとで測定した。測定はすべて37°Cで行われ、溶血あるいは凝固した血液は対象から除外した。

結 果

(1) 粘度

胎児（臍帯）血液の粘度はずり速度 1 sec^{-1} で $15.4 \pm 3.2 \text{ cps}$ (mean $\pm$ S.D), 2 sec^{-1} で $12.4 \pm 2.3 \text{ cps}$, 3 sec^{-1} で $10.8 \pm 2.0 \text{ cps}$ であつた。一方、成人血液では、ずり速度1, 2, 3 sec^{-1} における粘度の平均値は、それぞれ 11.4 ± 2.5 , 9.1 ± 1.7 および $8.0 \pm 1.3 \text{ cps}$ であり、胎児と成人の血液粘度は各ずり速度において有意差 ($p < 0.01$) が認められた（図4）。

ヘマトクリット値と血液粘度との関係は、各ずり速度で、胎児血、成人血ともに高い相関関係が認められた。図5にずり速度 2 sec^{-1} におけるヘマトクリットと血液粘度の関係を示す。

図4 胎児と成人血液における粘度の比較 (mean $\pm$ S.D.)

a) ずり速度 1 sec^{-1} , b) 2 sec^{-1} , c) 3 sec^{-1}

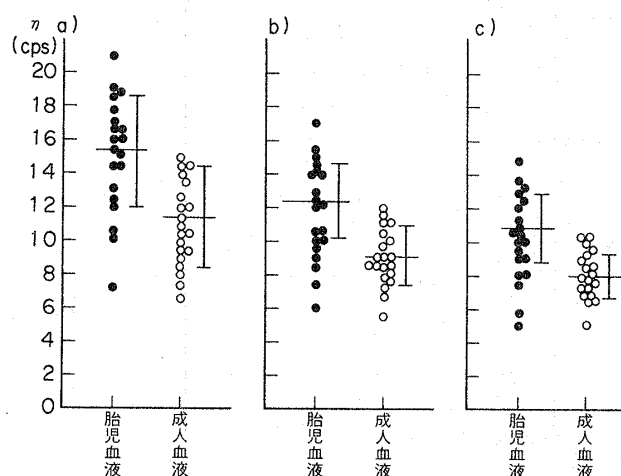
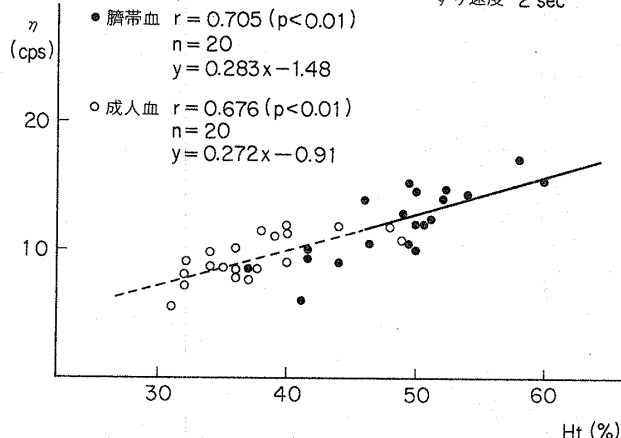


図5 血液粘度とヘマトクリット値

ずり速度 2 sec^{-1}



(2) 動的粘弾性率

1) 損失弾性率 (G'')

血液の動的粘弾性率のうち、粘性要素を示す損失弾性率 G'' は測定時間の経過とともに図6のごとく変化した。 G'' 値の最大値を $G''s$ とすると、 $G''s$ は胎児血液では $0.49 \sim 1.02 \text{ dyne/cm}^2$ にわたって分布し、その平均値は $0.74 \pm 0.14 \text{ dyne/cm}^2$ である。成人血の $G''s$ は $0.35 \sim 0.80 \text{ dyne/cm}^2$ にわたって分布し、平均値は $0.56 \pm 0.04 \text{ dyne/cm}^2$ である。胎児血の $G''s$ 値は成人血に比較して有意に高値を示した ($p < 0.01$, 図7)。

ヘマトクリット値と $G''s$ 値との間には図8に示すごとく、胎児血液、成人血液とも、両者間に

図6 粘弾性曲線 (a) と各時期における赤血球による構造形成 (b)

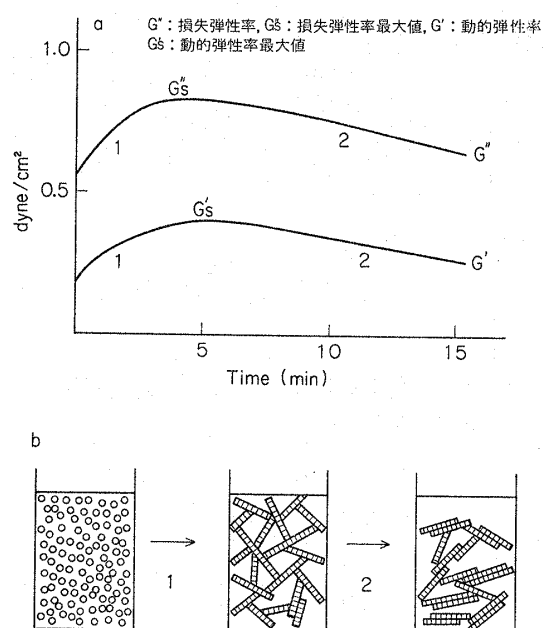
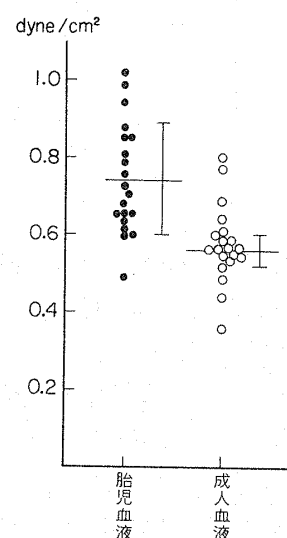
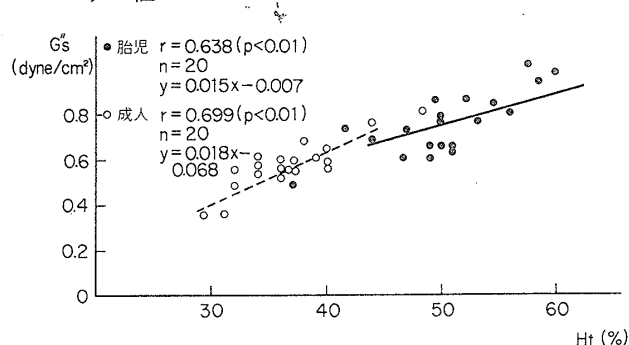
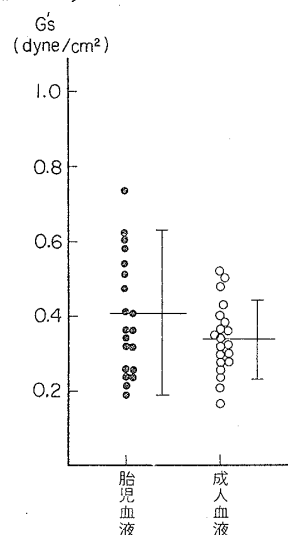


図7 損失弾性率最大値 ($G''s$) の比較 (mean $\pm$ S.D.)



有意の正の相関が認められた。成人における回帰直線の勾配は胎児のそれよりも大きく、高いヘマトクリットの領域では成人の $G''s$ 値が胎児より高値を示すと推定される。

図11は胎児および成人のそれぞれ5例の血液についてヘマトクリット値を30~90%に変化させて $G''s$ 値を比較したものであるが、50~90%の高い

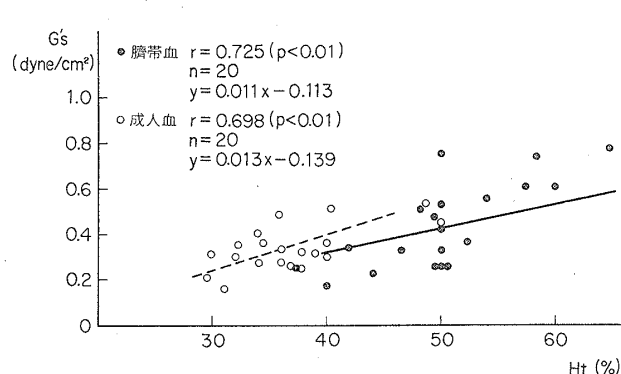
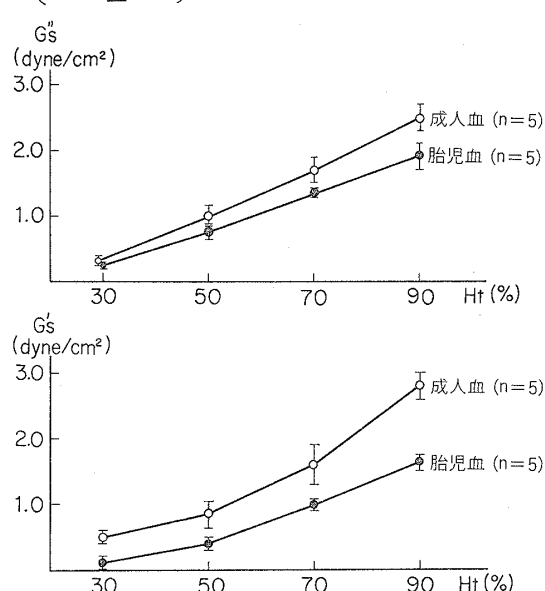
図8 損失弾性率最大値 ($G''s$) とヘマトクリット値図9 動的弾性率最大値 ($G's$) の比較 (mean $\pm$ S.D.)

ヘマトクリット値では成人血 $G''s$ 値が胎児より有意に高値を示した ($p < 0.01$).

2) 動的弾性率 (G')

動的弾性率 G' は、粘弾性のうち弾性要素を反映する成分である。 G' 値は測定時間の経過とともに G'' 値と同じように変化した (図6)。 G' 値の最大値 $G's$ 値は、胎児血液では $0.17 \sim 0.78$ dyne/cm² にわたって分布し、平均値は 0.41 ± 0.22 dyne/cm² である。成人血液の $G's$ 値の分布は $0.16 \sim 0.53$ dyne/cm² で、平均値は 0.34 ± 0.10 dyne/cm² であり、胎児血 $G's$ 値との間に有意差は認められなかった (図9)。

ヘマトクリット値と動的弾性率との関係は図10に示す如く、胎児、成人血液ともに有意の正の相関が認められた。ヘマトクリット値を同一にして

図10 動的弾性率最大値 ($G's$) とヘマトクリット値図11 同一ヘマトクリット値における損失弾性率最大値 ($G''s$) および動的弾性率最大値 ($G's$) (mean $\pm$ S.D.)

胎児と成人血液の $G's$ 値を比較すると図11の如くなり、成人血液の $G's$ 値が胎児血液に比較して著明に高値を示した ($p < 0.01$).

考 案

血管内を流れる血液量は Poiseuille の法則、

$$F = \Delta P \frac{\pi}{8} \cdot \frac{1}{\eta} \cdot \frac{r^4}{l}$$

によつて表わすことができる。ここで F は血流量、 ΔP は圧力差、 η は血液の粘度、 l は血管の長さ、 r は血管の半径を表わしている。この式から明らかなように、血液量は血液の粘度に反比例して増減するので、血液の循環をあつかう場合には常に血液粘度を考慮しなければならない。特に

血流速度が遅い細静脈や毛細血管ではずり速度が低いと血液粘度が増加するので、循環に及ぼす血液粘度の影響が極めて大きい。

胎盤では豊富な毛細血管網が発達しており、しかも血流速度がきわめて緩徐である。したがって血液粘度が高く、胎児・胎盤系の循環を左右する因子として血液粘度は重要なものとなる。われわれは胎児の血液として臍帯血の粘度を測定したが、血流が極めて緩徐な状態における粘度を知るため低いずり速度のもとで測定した。その結果、ずり速度 1sec^{-1} で粘度は15.4, 2sec^{-1} で12.4, 3sec^{-1} で10.8cps, であり、粘度は極めて高く、ずり速度が少ない程高値をとる（ずり速度依存性がある）ことが判明した。

Gross et al.⁵⁾ は正常分娩児の臍帯血液の粘度をずり速度 $5\sim 212\text{sec}^{-1}$ の広範囲にわたって測定したが、ずり速度 5sec^{-1} で10cps, 212sec^{-1} で5cps であると述べた。これらのずり速度における粘度は、われわれの測定した低ずり速度領域に於けるほど高くなく、ずり速度依存性も少ない。微小循環領域でずり速度が低い場合には血液の粘度が極めて高く、血液が流れにくい状態にあることがわかる。

成人の血液粘度は、胎児血液に比較して有意に低値を示した。血液の粘度に影響を及ぼす因子としてヘマトクリット値、血漿蛋白、温度、pH および赤血球の変形能などが挙げられるが、このうち最も大きな影響を及ぼす因子はヘマトクリット値である。ヘマトクリット値が上昇するほど、血液の粘度は高値を示し、ずり速度が低いほど、その傾向が強まる (Kontras, 1972⁷⁾)。われわれの低いずり速度における測定結果でも、血液粘度とヘマトクリット値との間には高い正の相関が認められた。胎児血液のヘマトクリット値は成人血液より有意に高いので、両者の粘度の差異はヘマトクリット値の差にもとづくといえよう。

胎児で血液のヘマトクリット値が高いのは、子宮内における比較的低酸素の状態に対処すべく準備された生体の防禦機構の1つと考えられている。特に妊娠中毒症などによる子宮内低酸素症⁴⁾,

双胎間輸血⁹⁾, 子宮内輸血⁸⁾, SFD 児⁶⁾, および糖尿病母体の児⁸⁾ ではヘマトクリット値の上昇が著しいといわれ、したがって血液粘度の上昇も著しい。胎児の循環について、いまだ十分に解明されていないが、血液の粘度が極めて高値となれば、胎児→胎盤→胎児の循環障害が起こって、児に危険を及ぼすことは想像に難くない。渡辺行正ら²⁾ (1953年) は死産または妊娠中毒症などで胎盤梗塞が認められるが、これは絨毛血管 (胎児系血管) の閉塞 (血管病変に基づく管腔閉鎖, 血栓形成など) に基因するものであると述べた。この病理所見は胎盤における胎児血流障害が存在することを示す重要な所見といえよう。

血液のレオロジー的性質をさらにくわしく分析すると血液は粘性的性質の他に弾性的性質を有する粘弾性体であることが判明している。その性質は動的粘弾性率として、動的弾性率 (dynamic elastic modulus, G') と損失弾性率 (dynamic loss modulus, G'') とによつて定量的に表わされる。 G' , G'' 値は測定時間の経過とともに上昇し、ピークに達したのちやや下降する。 G' , G'' 値のこのような変化は図8bに示すように血液内で赤血球が配列して構造が形成されるためと考えられている。即ち赤血球が連銭状に結合してルーロー (rouleaux) が形成され、さらにルーロー同志が配列するため G' , G'' 値は上昇し、配列が完成すると値は最大となる。次いでルーローの配列が徐々に変化するために G' , G'' 値は漸減すると考えられている¹⁾。

胎児血液の損失弾性率の最大値 ($G''s$) は、成人血液よりも有意に高値を示した。 $G''s$ とヘマトクリット値との間には高い正の相関が認められるので、成人と胎児の G'' 値の差異は、粘度の場合と同じようにヘマトクリット値の差異にもとずくと考えられる。しかし、成人と胎児血液の $G''s$ を比較して興味ある事実は図8に示すように、成人における回帰直線の勾配が胎児のそれよりも大きいことである。即ちヘマトクリット値が高い場合には G'' 値は成人血液が胎児血液よりはるかに高値となる可能性のあることが推定され

る。実際に成人および胎児血液についてヘマトクリット値を30~90%に変化させて $G's$ 値を比較すると、高いヘマトクリット領域（ヘマトクリット値、50%以上）では成人血 $G's$ 値が胎児より有意に高く、ヘマトクリット値が高くなる程その傾向が強まることが判明した（図11）。胎児では子宮内における比較的低酸素状態に対処すべく赤血球数が増加してヘマトクリット値が高いが、一方では成人とは異なる何等かの機序によつて血液粘度を低下させるしくみが存在すると推定される。このような胎児血液と成人血液とのレオロジー的差異は通常の粘度の測定法では明らかにされず、動的粘弾性測定によつてはじめて明らかにされたことになり、本方法は血液レオロジーの解明に有用であると考えられる。

動的粘弾性率の最大値 ($G's$) は胎児と成人血液との間に有意差は認められない。しかしヘマトクリット値を同一にして比較すると成人血液の $G's$ 値は胎児血液より著明な高値を示すことが明らかにされた。即ち成人血液は胎児血液よりも図6bに示すとき構造を形成しやすく、したがって流動しにくいと考えられる。これは成人と胎児血液における主として赤血球表面の状態の相違にもとずくと推定される¹⁾が今後追求すべき問題である。

稿を終るにあたり、坂元正一教授の御校閲に深謝致します。また御指導ならびに御協力をいただいた理化学研究所生体高分子物理研究室 主任研究員・深田栄一博士、

同研究員・貝原 真博士に深謝致します。

本論文の要旨は第29回日産婦学会学術講演会において発表した。

文 献

1. 貝原 真, 深田栄一: 血液の粘弾性. 日本レオロジー誌, 5: 29, 1977.
2. 渡辺行正, 小野憲太郎, 渡辺栄吉: 胎盤梗塞の病理組織学的観察. 産婦の世界, 5: 901, 1953.
3. Fukada, E. and Kaibara, M.: Rheological measurement of fibrin gels during clotting. *Thrombosis Res.*, 8: Suppl. II, 49, 1976.
4. Gatti, R.A., Muster, A.J., Cole, R.B. and Paul, M.H.: Neonatal polycythaemia with transient cyanosis and cardio-respiratory abnormalities. *J. Pediat.*, 69: 1063, 1966.
5. Gross, G.P., Hathaway, W.E. and McGaughey, H.R.: Hyperviscosity in neonate. *J. Pediat.*, 82: 1004, 1973.
6. Haworth, J.C., Dilling, L. and Younoszai, M.K.: Relation of blood glucose to hematocrit, birth weight, and other body measurements in normal and growth retarded newborn infants. *Lancet*, 2: 907, 1967.
7. Kontras, S.B.: Polycythemia and hyperviscosity syndromes in infants and children. *Pediat. Clin. North Amer.*, 19: 919, 1972.
8. Pildes, R.S.: Infants of diabetic mothers. *New Engl. Med.*, 289: 902, 1973.
9. Rausen, A.R., Seki, M. and Strauss, L.: Twin transfusion syndrome. *J. Pediat.*, 66: 613, 1965.
10. Thurston, G.B.: Viscoelasticity of human blood. *Biophys. J.*, 12: 1205, 1972.

(No. 4351 昭53・4・3 受付)