



Title	虚血性脳血管障害における血液粘度測定に関する研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	古川, 浩司
Description	配架番号 : 1698
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	乙第7064号
Issue Date	2018-12-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/72407
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Koji_Furukawa_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 古川浩司

学 位 論 文 題 名

虚血性脳血管障害における血液粘度測定に関する研究

(Studies on measurement of human blood viscosity in ischemic cerebrovascular disease)

【背景】 血液粘度は、血液レオロジーの状態、すなわち血液の流れやすさに影響を与え、血液粘度の増大が脳梗塞の危険因子になることが知られている。しかしながら血液粘度を実測して評価した研究は多くない。従来用いられてきた円錐平板型粘度計はサンプル量を多く必要とする点や測定毎に装置の洗浄を要する点など、臨床での汎用性に問題があり、多くの症例を集めることが困難であったためと思われた。

近年、新しい測定原理に基づき、使い捨て容器を用いて非接触状態で少量のサンプル量（0.3 ml）の試料を測定することを可能にした、電磁回転球（EMS）粘度計が開発された。この EMS 粘度計による測定は、従来より簡便になったため、解析に必要な十分な数の症例のもとで血液粘度に関与する因子と、病型による血液粘度の比較検討を行うことが可能となった。

血液粘度は、相関関係が強いヘマトクリット（Ht）値を代入する近似式を利用して得られる計算値で代用されることが多かった。しかし、血球成分には赤血球以外に白血球や血小板もあり、また、赤血球の数値特性として Ht 値と血球数があるが、これらの血液粘度への影響は明らかにされていない。さらに、血液粘度の剪断速度依存性についても個人差があるのかはよく分かっていない。これらの問題は疾患検討の前に確認しておくことが必要と考えられた。

臨床的には血液粘度の高値は、血流の停滞とそれに続いて起こる病的な血栓症の原因となり、虚血性脳卒中の発症に関与するとされている。真性多血症などでは、血液粘度の増大を来し、循環障害を引き起こして血栓形成、すなわち脳梗塞発症につながるということが知られている。また、脱水症でも血液粘度は増大して同様のメカニズムで脳梗塞発症につながると考えられている。しかし虚血性脳卒中の中でも、異なる病態に基づく病型（心原性脳塞栓症、アテローム血栓性、小動脈閉塞＝ラクナ梗塞）の違いによって、血液粘度の関与に差があるかどうかはよく分かっていない。もし、病型間で血液粘度の関与に差があるとする、鑑別診断や病型別の発症予防/治療において血液粘度の数値を利用でき、個々の測定に意義があるものと思われる。

【目的】 安定期外来通院患者の血液粘度を、EMS 粘度計を用いて測定し、臨床検査項目との関連を検討し、血液粘度に影響を与える因子（Ht 値以外の血球数や血小板などの影響）について検討した。また、血液粘度の剪断速度依存性を表すために、乳剤や懸濁液のレオロジー分析研究で用いられる「べき乗則」のモデル式を提示し、血液粘度の数値分布の特性を明らかにすることを試みた。

また、虚血性脳卒中の中なかでも、異なる病的状態に基づく病型間において、血液粘度の関与は異なる可能性があるとして仮説を立て、これを検証するために急性期虚血性脳卒中患者の発症時の血液粘度を測定し、検討を加えた。さらに治療経過中の血液粘度の変化についても併せて検討した。

【対象と方法】 連続する 100 名の安定期外来通院患者を、対照群として登録した。男性 58 名、女性 42 名で、平均年齢 65.5 ± 14.8 歳、基礎疾患は、虚血性脳卒中（ $n=43$ ）、出血性脳卒中（ $n=10$ ）、脳卒中未発症の脳血管障害（ $n=8$ ）、脊髓疾患（ $n=10$ ）、変性疾患（ $n=10$ ）、その他（ $n=19$ ）を含んでいた。急性期虚血性脳卒中群として、2014 年 6 月から 1 年 3 か月間に急性期虚血性脳卒中と診断された 20 歳以上の患者で、2 週間以上入院したものを対象に前向き研究を実施した。病型の内訳は、心原性脳塞栓症（CE）：25

名、アテローム血栓症（LAA）：42 名、小動脈閉塞（SAO）：25 名であった。

血液の採取は、定期的な採血から EDTA 抗凝固処理した残余血を使用した。急性期虚血性脳卒中患者の測定は、入院日、数日後、1 週間後、2 週間後の 4 回実施した。同時にその他のパラメータを得て、血液粘度とともに対照群と虚血性脳卒中中の各病型群とを比較し、病型別の特徴と、発症に関与する病態について検討した。

EMS 粘度計の測定手順は、1 回の測定で、駆動磁界を 6 種の異なる回転速度（1000、800、640、500、400、300rpm）で回転させて、血液粘度を測定するようにプログラムした。これを 1 サイクルとして、30 秒の間隔を置いて 5 サイクル繰り返し、インターバルごとにサンプルを粘度計から取り出して振盪し、測定中の血液沈降を回避した。20 mPa·s 以上の外れ値を除外した後、5 回の測定の平均値を計算し、各回転速度の代表値を得た。モデル式から剪断速度 100s^{-1} での血液粘度を得て、比較およびデータ分析の値として用いた。

【結果と考察】 まず、100例の安定期外来通院患者（対照群）の血液粘度の平均は $4.66 \pm 0.72\text{mPa}\cdot\text{s}$ であった。血液粘度と血液パラメータの相関関係を見ると、Ht 値よりも、血球数（赤血球数と血小板数の総和）の方で相関係数が大きくなった。また、相関曲線は線形近似よりも、指数近似によりフィットした。この血液粘度と血液パラメータとの相関は、高い剪断速度では比較的強かったが、低い剪断速度では相対的に相関は弱くなった。

次いで血液粘度の剪断速度依存性を $[\eta](\gamma) = A_i \gamma^{-p_i} + \eta_0$ で表されるモデル式に基づいて検討した。適切な A_i と p_i 値をこの近似式に代入して得られる血液粘度は、1.5% の標準偏差でほぼ正確に実際の血液の流体的挙動を再現した。 A_i と p_i 値の分布は広がったが、これは剪断速度に対する粘度依存性のパターンが個人差に応じて変化することを示唆している。EMS 粘度計を用いて得られた今回の結果から、血液粘度の数値は個人個人で特異的なものであり、実際に測定をすることがレオロジーの状態を理解するために重要であることが示唆された。

次に、92 例の急性期脳梗塞発症例の血液粘度は、CE 群 $4.85 \pm 1.09\text{mPa}\cdot\text{s}$ 、LAA 群 $4.95 \pm 1.04\text{mPa}\cdot\text{s}$ 、SAO 群 $5.36 \pm 1.03\text{mPa}\cdot\text{s}$ であり、虚血性脳卒中中の病型別および対照群との間の比較により、入院時の血液粘度は対照群 ($4.66 \pm 0.72\text{mPa}\cdot\text{s}$) よりも SAO 群において有意に高かった ($P < 0.01$)。また、点滴治療の終了した 2 週間後にはすべての病型で血液粘度の低下を示したが、特に SAO 群では 2 週目の血液粘度の値 ($4.64 \pm 0.80\text{mPa}\cdot\text{s}$) が入院時よりも有意に低値 ($p < 0.05$) で、対照群と同程度であった。これは SAO 患者が発症時に最も濃縮した血液を有することを示し、2 週間後には点滴治療が終了して、ほぼ正常な含水状態に戻っていたことから、脱水の関与が示唆された。虚血性脳卒中中の各病型すべてで同様に血液粘度が上昇しているわけではなく、SAO 群でのみ有意に上昇しており、SAO 群で脱水による粘度上昇が発症機転に強く関わっていると考えられ、SAO の病因において、脱水の重要性がより強調される必要があると思われた。

【結論】 本研究では、EMS 粘度計を初めて臨床応用した。血液粘度は血球数と剪断速度に依存し、せん断速度依存性は個体差があるため血液粘度の評価には実測することが重要であった。虚血性脳卒中中の SAO 群で入院時の血液粘度が有意に高く、その発症の原因に脱水の関与が示唆され、ラクナ梗塞の病因において脱水の重要性が強調されるべきと思われた。EMS 粘度計による血液粘度測定は、少量サンプルで可能であり、簡便かつ迅速に実施することができ、血管障害性疾患における血行動態に関連する病因を理解するために有用である。のみならず、日常の外来診療においても容易に実施することができ、リアルタイムに血液粘度を測定して、虚血性脳卒中の予防に寄与する可能性があり、将来的に有望な検査となりうると期待する。