

B&R



日本バイオロジー学会
<http://www.biorheology.jp>

日バイレオ誌 (B&R, 電子版) 第37巻 第1号

J. Jpn. Soc. Biorheol. 37(1) (2023)

目次

παντα ρει

歩く

.....中村 匡徳..... 1 (1)

解説

新型コロナウイルス感染とバイオレオロジー (血流とウイルス感染の関係は?)

.....後藤 信哉..... 2 (2)

新型コロナウイルス感染症と血液凝固線溶異常

.....藤野 光洋..... 7 (7)

血液レオロジーと脚気, そして脚気論争

.....丸山 徹..... 13 (13)

学会参加記

第70回レオロジー討論会に参加して

.....加瀬 篤志..... 19 (19)

会告・行事案内

第46回日本バイオレオロジー学会年会のご案内

第43回バイオレオロジー・リサーチ・フォーラムの御案内

第44回バイオレオロジー・リサーチ・フォーラムの御案内

協賛学会などの予定

(岡小天基金寄付金納付者)

(新入会員)

(学会入会申込書)

(学会誌投稿規定)

(学会誌投稿票)

..... 20 (20)

歩く

中村 匡徳*

昔より、歩くことが好きだ。嫌いではないと言うべきか。家から大学まで片道 4 km, 往復ほぼ毎日歩いている。最初の 1 週間は結構つらかったのだが、最近は、歩かないとなんだかムズムズする。夏は到着すると汗でビシャビシャになるので、着替えを持参する。歩く間は YouTube を聞いていることが多く、CNN や BBC は英語の勉強にもなる。討論番組は社会勉強にもなり面白い。時間に余裕がある日は、遠回りもする。これまで目にも留めなかった四季折々の花は季節の移ろいを感じさせる。ふと吹く風や夕焼け、漂う香りには、柄にもなく郷愁を誘われる。住宅街では、どこかで必ず工事をしている。家を壊したり、新しく建てたり、住宅とはこんなに絶えず作り、壊されているのかと思うと驚く。店もよく変わる。飲食店の生存率は 2 年で 50%らしいが、栄枯盛衰著しい。先日、最真にしていたラーメン屋がつぶれてしまった。自分の舌が否定された気分である。

出張先でも旅行先でもよく歩く。息子が比叡山延暦寺を見たいと言ったので、一緒に京都に行った。京都の街並みを見せようと、京都駅から叡山電鉄の始発である出町柳まで京都の街を練り歩き、延暦寺を巡った後に、渡月橋に向かうために出町柳から北野白梅町まで歩いた。調べてみたら一日で 25 km ぐらい歩いていた。帰宅後、息子は足が痛いと言ったので整形外科に行き、関節炎と診断された。妻に叱られた。

父もよく歩く。齢 75 を超えたが、決して衰えない。GW に実家に帰った時に、父、息子と私の 3 人で社会見学と称し、明治神宮から東京駅まで歩いた。原宿の竹下通りを抜け、国立競技場や赤坂御所を経て、最後は国会議事堂と皇居を見学した。2 時間ぐらいで有名観光地を回れるコースであるので、お勧めである。別の日には、父、娘と私で三軒茶屋から原宿まで歩いた。三軒茶屋の近くに用があり、その後で娘が原宿でクレープを食べたいと言ったためである。明らかに歩いた分以上のカロリーを持つクレープを食べ、娘はご満悦であった。

歩き始めて、わかったことが 2 つある。1 つは、移動する速度によって見えるものが変わってくるということだ。同じ道を通っても、自転車を通る時と歩く時では目に入るものが違う。当たり前のことだが、それまであまり感じてこなかった。車なら通りすぎてしまう店も、歩きならばじっくりと見られる。歩きだからこそ通る道もある。そのおかげで家と大学との間に銭湯を 5 軒も発見した。もう 1 つは、歩くと空腹が解消されるということだ。夜遅くまで仕事をしていると腹が減る。しかし、歩き始めると、なぜか空腹感がなくなるのだ（決して、満腹感を得られるわけではない）。家に着くころには、食への渴望が失われている。運動により空腹感をなくせるとすれば、これは究極のダイエット法ではないか。

これだけ歩けば、ダイエット効果が期待される。しかし、体重は全く減らない。増えもしない。歩いた分だけ食べているという気もしない。ただ、今のところ、中年太りは避けられている（と自認している）ので、一定の効果はあるのだろう。晩酌と相殺されていると思われる。

*名古屋工業大学電気・機械工学科 [〒466-8555 名古屋市昭和区御器所]

新型コロナウイルス感染とバイオリオロジー (血流とウイルス感染の関係は?)

後藤 信哉*

Biorheological View of COVID-19 Related Thrombosis

Shinya Goto*

*東海大学医学部内科学系循環器内科学 [〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143]

*Dept. Med, Tokai University School of Med.

Coronavirus disease-2019 (COVID-19) was initially recognized as respiratory disease induced by novel corona virus (SARS-CoV-2 virus) infection. However, extremely high risks of thrombotic complications in patients with severe COVID-19 infection was noted clinically from the beginning of the COVID-19 pandemic. The virus infected into cells through their spike protein binding with angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). The ACE2 is expressed on both respiratory cells and vascular endothelial cells. Accordingly, it is not surprising that vascular complications such as thrombosis occur quite commonly in COVID-19 infected patients. The functionally abnormalities in endothelial cells infected by SARS-CoV-2 virus cause platelet activation and subsequent immunothrombosis. The interactions between platelets and endothelial cells are mostly determined as biorheological manner. Thus, the view from biorheological aspect is necessary to understand the mechanism of COVID-19 induced thrombosis.

Key Words: biorheology, blood flow, viscosity

1. 緒言

感冒の原因として知られるコロナウイルスが、世界を震撼させる感染症の原因になると予想していた専門家は少なかったと思う。歴史を振り返れば、人類は定期的に感染禍を経験してきた。次の感染禍は「新型インフルエンザウイルス」と想定されていた。多くのヒトに感冒程度の症状しか起こさないコロナウイルスが、生命を脅かす感染症の原因に変異するとは驚いた¹⁾。コロナウイルスは、名前のように電子顕微鏡にてウイルスの周辺が「コロナ」状に見えるウイルスである。感冒の原因ウイルスとして認識されていた。遺伝子として1本鎖のRNAを有している。遺伝子が脂質二重膜に守られてウイルスを構成している。脂質二重膜の外側にはスパイク蛋白が発現している。「新型」コロナウイルスは、SARS-CoV-2と命名された。SARS-CoV-2ウイルスの直径は約100ナノメートルで、脂質二重膜の外側のスパイク蛋白の構造がウイルスの感染細胞を規定している。SARS-CoV-2の感染により引き起こされた重症肺炎などが新型コロナウイルス感染症として世界に認

識されるようになった。RNAは、DNA同様遺伝子の機能を有するが、化学的に不安定である。遺伝子として不安定なので高等動物の細胞などにはRNAを遺伝子とするものはない。SARS-CoV-2ウイルスの場合は、化学的に不安定なRNAの遺伝子に変異を重ねて、人類の免疫をすり抜けている。厄介なウイルスとの戦いが続いている。

筆者はAmerican Heart Associationの循環器専門誌CirculationのAssociate Editorをしている。循環疾病の病態、予防・治療法に関する投稿論文を真っ先に読めるのは編集者の特権である。編集者として科学的に信頼できる情報を提供しなければならない。新型コロナウイルス感染症のように、未知の疾病に関する論文にはとりわけ注意が必要である。インパクトファクターの高い臨床医学雑誌の多くでは、新型コロナウイルス感染症に関する論文を通常よりも速やかに審査した。速報形式の掲載にて、他の領域の論文と異なる扱いをした場合が多かった。正しい情報の速やかな拡散と、誤った情報の排除のバランスをとるのは困難な仕事であった。本稿執筆時点(2022年11月)では

新型コロナウイルス感染症の臨床的特徴がある程度わかってきた。それでも今後、全く異なる病像を呈する変異体が出現する可能性を完全に否定することはできない。

新型コロナウイルス感染症が世界中に拡大した初期には、症候を発現する臓器の中心は咽頭、肺などの呼吸器と考えられた。実際、重症肺炎は新型コロナウイルス感染症の主要な臨床症状の一つであった。肺炎の重要性が強調されるなかで、感染が最初に拡大した中国から投稿される多数の論文が、肺炎以外の多くの臓器障害を起こす新型コロナウイルス感染症の特殊性を示した²⁻⁷⁾。肺塞栓症などの静脈血栓症に代表される血栓症の合併リスクが著しく高いことが新型コロナウイルス感染症の特徴として初期の投稿論文から示唆された。新型コロナウイルス以外のウイルスであっても、一般にウイルス感染による重症肺炎では血栓症合併リスクが増加する。新型コロナウイルス感染症としての肺炎の入院症例において、静脈血栓症の合併リスクが高いことが SARS-CoV-2 感染に特異的と判定するためには、しっかりした疫学的研究が必要であった。

病院には通常の病室のほかに重症者の治療に集中するための intensive care unit (ICU) がある。新型コロナウイルス感染症としての重篤な肺炎症例も ICU に多数入院した。ICU に入院すると点滴などを受けるために自分で動くことができなくなる。感染により血栓リスクが増加すると同時に ICU の症例では動けないことによる血栓リスクの増加も起こる。血栓性素因としての先天性の活性化プロテイン C 抵抗性の多い欧米人⁸⁾では、ICU 入院時にしばしば深部静脈血栓症などの血栓性疾患を合併する。そのため、ICU 入室時には低分子ヘパリンによる血栓予防療法が欧米では広く施行されている⁹⁾。東洋人では先天性の活性化プロテイン C 抵抗性が欧米人よりも少ないため¹⁰⁾、ICU 入院症例に対する予防的抗凝固療法は欧米ほど広く施行されていなかった。新型コロナウイルス感染症と

しての重症肺炎に対しても、予防的抗凝固療法を受けていない症例が当初多かった。予防的抗凝固治療を受けていない新型コロナウイルス感染症による ICU 入院者において、静脈血栓リスクは 25%と著しく高いことが報告された²⁾。ウイルス感染による重症肺炎により ICU 入院例の血栓リスクが高いとしても、25%に血栓症を合併することはない。気道に感染して肺炎を惹起しつつ、25%もの症例に血栓を起こす新型コロナウイルス感染症の脅威を再認識した。

2. なぜ血栓が多い？

臨床現場にいれば疾患の特徴を実感する。新型コロナウイルス感染症は、当初から単純な呼吸器感染症ではないかもしれないと警戒された³⁾。肺炎を起こしながら血栓を起こす SARS-CoV-2 ウイルスには、肺と血管に感染する特徴があると想定された。臨床医の直感、臨床的研究では原因であるウイルスの特徴と結果としての臨床症状との相関についての情報がわかる。しかし、新型コロナウイルス感染症を疾病として理解・制御するためには、原因としての SARS-CoV-2 ウイルス感染から肺炎、血栓症、その他の症候発症に至るプロセスの演繹的解明が必須である。

新型コロナウイルス感染症を惹起する SARS-CoV-2 ウイルスの生物学的特徴は、ウイルスの脂質膜上に発現したスパイク蛋白の構造に基づく。遺伝子配列がわかれば蛋白質の構造を予測できる。蛋白質の 3 次元構造がわかれば生体内にてスパイク蛋白と相互作用する受容性を予測できる。SARS-CoV-2 ウイルスのスパイク蛋白の受容体は Angiotensin-converting enzyme (ACE2) と解明された³⁾。ACE2 受容体は肺胞上皮に多数発現している。新型コロナウイルス感染症としての呼吸器感染は、肺胞上皮の ACE2 受容体へのスパイク蛋白の結合により説明できる。ACE2 受容体は血管を裏打ちしている血管内皮細胞にも多数発現していることが知られていた。気道から侵入した SARS-CoV-2

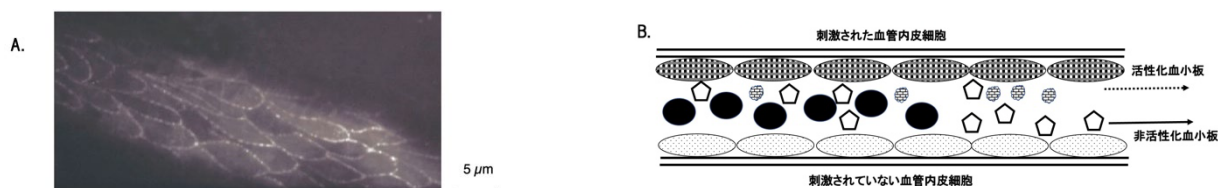


図 1 血管内皮細胞と血球細胞の血流下の相互作用

ウイルスは ACE2 を介して肺胞上皮細胞に浸潤し呼吸器症状を起こす。肺胞上皮細胞にて増殖したウイルスが肺の微小循環から血管内に浸潤すると血管内皮細胞への感染リスクとなる。血流により体内各所に運搬された SARS-CoV-2 ウイルスは微小血管など体内各所の血管内皮細胞に浸潤する。SARS-CoV-2 ウイルスが感染してヒトの血液中に浸潤すると、容易に血管内皮細胞に感染することになる³⁾。

図 1A に示すように健常状態では、血管内皮細胞は血管の内腔を敷石状に被覆している¹¹⁾。健常な機能を有する血管内皮細胞はプロスタグランジン (prostaglandin: PG) -I2 などの抗血栓物質を局所放出して血液の抗血栓性を維持する。酸化ストレス刺激などを受けると血管内皮細胞は敷石から円状に形態変化する¹¹⁾。内皮細胞の間隙に血小板などが接着するようになる。また、血管内皮細胞の血管側に von Willebrand 因子 (VWF) などを発現し、流動する血小板を刺激する。

図 1B に示すように、微小血管内では大きく重い赤血球が血流の中心付近にて揺らいでいる。小さく軽い血小板には、赤血球の揺らぎにより血管壁に向かう速度ベクトルが生じる¹²⁾。血管内皮細胞に VWF が発現すると速やかに血小板の接着が起きる。接着した血小板の一部は流体力の効果により剥離される。多くの血小板が接着すると局所血流が変化して血栓の 3 次元形成がはじまる。

新型コロナウイルスの感染などにより血管内皮細胞機能が損傷されると、内皮細胞の血管側に発現した VWF により血小板がトラップされる。トラップされた血小板は活性化し、免疫・炎症を調節する多数の生理活性物質を局所放出する¹³⁾。血管内皮細胞機能障害から血小板接着・活性化、炎症が惹起されることになる¹⁴⁾。心臓から拍出された血液は約 60 秒にて全身を循環する。血小板などの血球細胞の流動の大半はマイクロメートルスケールの微小血管内である。新型コロナウイルスの血管内皮細胞への感染により微小血管の内皮機能が損傷され、循環血液の血栓性が亢進すると静脈血栓症・動脈血栓症などの血栓イベントリスクが増加することになる。

血管内の血球細胞の局在はバイオレオロジーのメカニズムにて調節される。血流中心部の赤血球と血管壁近傍の血小板の流動が新型コロナウイルス感染症の病態の決定因子の一つである。新型コロナウイルス感染症における血栓性疾患の発症メ

カニズムを理解するためにはバイオレオロジーの視点が必須である。

3. 血栓イベントリスクはいつ頃まで遷延するのか？

本稿執筆の時点では新型コロナウイルス感染症の全貌が完全には理解されていない。「新型コロナウイルス感染症の後遺症」も明確には解明されていない。血管内皮細胞に直接感染しないウイルスであっても、各種細胞への感染が免疫反応を起こせば図 1B のメカニズムによる血栓イベントの増加は起こる。血栓イベントの見地にて新型コロナウイルス感染後の血栓イベントの遷延を示した興味深い臨床データが英国から発表された。英国の医療は日本の皆保険システムに近い。新型コロナウイルス感染後の動脈・静脈血栓イベントの発症リスクを長期にわたって観察した結果、血栓イベントリスクは感染後 6 ヶ月以上遷延することが示された。本研究は入院症例に限局していない。呼吸器感染としては比較的軽症であっても数ヶ月後の血栓イベントリスクは増加していることになる¹⁵⁾。新型コロナウイルス感染症の影響は一過性ではない。最低数ヶ月は疾病の影響が持続する。英国のデータはワクチン接種普及前のデータである。感染後、血栓リスクが遷延する厄介な病気が増えた、ワクチン接種の普及により呼吸器症状、血栓症ともに制圧できることを期待している。

4. 抗血栓薬は有効か？

心筋梗塞などの動脈血栓症、肺塞栓症などの静脈血栓症の予防・治療には各種抗血栓薬が広く使用されている。各種病態に応じた至適治療法も確立されている。新型コロナウイルス感染症における血栓イベントに対して、他の疾病に対して有効であった抗血栓薬は有効であろうか？

抗血小板薬として広く使用されているアスピリンは新型コロナウイルス感染の入院例の 1 ヶ月以内の死亡などを減少させる可能性が観察研究にて示唆された¹⁶⁾。しかし、英国にて施行されたランダム化比較試験ではアスピリンの有効性は示されなかった¹⁷⁾。薬効メカニズムからアスピリンは有効なように思われる。観察研究をメタ解析した結果もアスピリンの有用性を示唆している¹⁸⁾。しかし、ランダム化比較試験にて有効性、安全性を検証できていない本稿執筆時点では新型コロナウイルス感染症一般に対して血栓イベント予防の観点

からアスピリンの使用を推奨することはできない。

心房細動の脳卒中予防, 各種静脈血栓症に使用される直接的経口抗 Xa 薬を新型コロナウイルス感染症による入院例に対して退院時から服薬すると, 抗凝固薬非使用例よりも退院後 1 ヶ月の臨床イベントが少ないとされた¹⁹⁾。しかし, アスピリン同様, 抗 Xa 薬には軽症の新型コロナウイルス感染症に対する血栓症などの臨床イベント予防効果はないとする論文もある²⁰⁾。新型コロナウイルス感染症による肺炎などの重症例の入院時急性期には, 古典的な抗凝固薬であるヘパリンが有効性を示す病態はあった²¹⁾。しかし, ヘパリンであっても新型コロナウイルス感染症一般に対して有効なわけではない²²⁾。新型コロナウイルス感染症に合併する血栓イベントの予防には従来と異なる視点が必要なのかも知れない。

5. 結言

新型コロナウイルス感染症を惹起する SARS-CoV-2 ウイルスは血管内皮細胞にも感染する。血栓イベントは新型コロナウイルス感染症の主要病態の一つである。病態の理解のためには微小血管における血液の流動状態などバイオレオロジーの知識が必須である。

文 献

- Zhou M, Zhang X, Qu J: Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Frontiers of medicine*. **14**, 126-135, 2020.
- Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F: Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. **18**, 1421-1424, 2020.
- Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, Bikdeli B, Ahluwalia N, Ausiello JC, Wan EY, et al.: Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine*. **26**, 1017-1032, 2020.
- Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, Liu L, Shan H, Lei C-l, Hui DSC, et al.: Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. **382**, 1708-1720, 2020.
- Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, Gong W, Liu X, Liang J, Zhao Q, et al.: Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*. **5**, 802-810, 2020.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, et al.: Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020, **395**, 1054-1062.
- Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H: The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*. **142**, 68-78, 2020.
- Juul K, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Nordestgaard BG: Factor V Leiden and the risk for venous thromboembolism in the adult Danish population. *Annals of internal medicine*. **140**, 330-337, 2004.
- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG: Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. **126**, 338s-400s, 2004.
- White RH, Zhou H, Romano PS: Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups in California. *Annals of internal medicine*. **128**, 737-740, 1998.
- Kawamura Y, Takahari Y, Tamura N, Eguchi Y, Urano T, Ishida H, Goto S: Imaging of structural changes in endothelial cells and thrombus formation at the site of FeCl(3)-induced injuries in mice cremasteric arteries. *J Atheroscler Thromb*. **16**, 807-814, 2009.
- Tamura N, Shimizu K, Shiozaki S, Sugiyama K, Nakayama M, Goto S, Takagi S, Goto S: Important Regulatory Roles of Erythrocytes in Platelet Adhesion to the von Willebrand Factor on the Wall under Blood Flow Conditions. *Thromb Haemost*. **122**, 974-983, 2022.
- Hagihara M, Higuchi A, Tamura N, Ueda Y, Hirabayashi K, Ikeda Y, Kato S, Sakamoto S, Hotta T, Handa S, et al.: Platelets, after exposure to a high shear stress, induce IL-10-producing, mature dendritic cells in vitro. *J Immunol*. **172**, 5297-5303, 2004.
- Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, Martinod K, Dixon DL, Van Tassel BW, Dentali F, Montecucco F, Massberg S, Levi M, et al.: Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. **21**, 319-329, 2021.
- Knight R, Walker V, Ip S, Cooper JA, Bolton T, Keene S, Denholm R, Akbari A, Abbasizanjani H, Torabi F, et al.: Association of COVID-19 With Major Arterial and Venous Thrombotic Diseases: A Population-Wide Cohort Study of 48 Million Adults in England and Wales. *Circulation*. **146**, 892-906, 2022.
- Chow JH, Rahnavard A, Gomberg-Maitland M, Chatterjee R, Patodi P, Yamane DP, Levine AR, Davison D, Hawkins K, Jackson AM, et al.: Association of Early Aspirin Use With In-Hospital Mortality in Patients With Moderate COVID-19. *JAMA Network Open*. **5**, e223890, 2022.
- Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, Abbott A, Abdallah N, Abdelaziz A, Abdelfattah M: Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*. **399**, 143-151, 2022.
- Wijaya I, Andhika R, Huang I, Purwiga A, Budiman KY: The effects of aspirin on the outcome of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Epidemiology and Global Health*. **12**, 100883, 2021.
- Ramacciotti E, Barile Agati L, Calderaro D, Aguiar VCR, Spyropoulos AC, de Oliveira CCC, Lins Dos Santos J, Volpiani GG, Sobreira ML,

- Joviliano EE, et al.: Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. **399**, 50-59, 2022.
- 20) Connors JM, Brooks MM, Scirba FC, Krishnan JA, Bledsoe JR, Kindzelski A, Baucom AL, Kirwan BA, Eng H, Martin D, et al.: Effect of Antithrombotic Therapy on Clinical Outcomes in Outpatients With Clinically Stable Symptomatic COVID-19: The ACTIV-4B Randomized Clinical Trial. *Jama*. **326**, 1703-1712, 2021.
- 21) Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, Neal MD, McVerry BJ, Nicolau JC, Gong MN, Carrier M, Rosenson RS, Reynolds HR, et al.: Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. **385**, 777-789, 2021.

新型コロナウイルス感染症と血液凝固線溶異常

藤野 光洋*

Blood Coagulation-Fibrinolytic Abnormalities and Hyperinflammation Associated with Coronavirus Disease 2019

Mitsuhiro Fujino*

*滋賀医科大学 救急集中治療医学講座 [〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町]

*Dept. of Emergency Medicine and Critical Care, Shiga University of Medical Science

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic represents a major global public health crisis. Greater than 650 million individuals have been affected by this infectious disease worldwide. Some patients with COVID-19 develop severe viral pneumonia that may progress to acute respiratory distress syndrome, which pathologically represents diffuse alveolar damages. COVID-19 is characterized by a hyperinflammatory state referred to as inflammatory cytokine storm, which is secondary to an excessive host immune reaction. This condition is closely associated with blood coagulation-fibrinolytic abnormalities. Disruption of vascular endothelial cells initiates tissue factor production and leads to thrombin generation. Patients with COVID-19 show immune-mediated hypercoagulation, which manifests as macro-thrombosis that presents as pulmonary embolism and deep vein thrombosis and micro-thrombosis associated with deposition of fibrin and platelet components prominently in small vessels of the lung leading to severe respiratory failure. Anticoagulant therapy is likely to be useful for management of coagulopathy in COVID-19, similar to its role in septic disseminated intravascular coagulation. Unfractionated or low-molecular-weight heparin infusion is an important anticoagulant agent for treatment of COVID-19-induced coagulopathy; however, its effect appears to be limited. Further studies are warranted to gain deeper insight into the pathophysiology of COVID-19 and therapeutic strategies for COVID-19-induced coagulation-fibrinolytic disorders.

Key Words: novel coronavirus disease 2019, hyperinflammation, immune-mediated hypercoagulation

1. 緒言

2019年12月中華人民共和国湖北省武漢市において、当初原因不明の肺炎として報告された新型コロナウイルス感染症 (Coronavirus disease 2019 ; COVID-19) は、瞬く間に世界中に拡がり、2020年3月に世界保健機関によりパンデミック宣言された。本新興感染症が、世界中で公衆衛生のみならず、政治経済活動にも多大な被害をもたらしたことは周知の事実である。初発例報告から早くも3年を経過したが、全世界で累計感染者数は6億5千万人を超え、死者数は660万人に達する(2022年12月末)¹⁾。COVID-19は、コロナウイルス感染によって体内で高度の炎症を惹起し、肺臓のみならず他臓器障害を招きうるが、これには炎症と血液凝固線溶異常が密接に関係していると考えられる。本総説では、COVID-19について概説した後、COVID-19における血液凝固線溶異常の病態とその特徴、それに引き続く臓器障害に関して述べたい。

らず他臓器障害を招きうるが、これには炎症と血液凝固線溶異常が密接に関係していると考えられる。本総説では、COVID-19について概説した後、COVID-19における血液凝固線溶異常の病態とその特徴、それに引き続く臓器障害に関して述べたい。

2. 新型コロナウイルス感染症

COVID-19の原因ウイルスである Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) は、2002年中国広東省で発生した重症急性呼吸器症候群 (severe acute respiratory syndrome ; SARS) や2012年にアラビア半島で認められた中東呼吸器症

候群 (Middle east respiratory syndrome ; MERS) の原因ウイルスと同じく、 β コロナウイルスに分類される動物由来コロナウイルスである。しかし、SARS や MARS と異なり、宿主動物は不明とされている²⁾。感染経路は、主に感染者の咳、会話、くしゃみなどに排出されるウイルスを含んだ飛沫、エアロゾルを吸入することと考えられている。1~14 日間の潜伏期を経て、発熱、頭痛、鼻汁、咽頭痛、咳嗽、喀痰などの呼吸器症状、消化器症状などを呈する。SARS-CoV-2 は、鼻咽頭など上気道に感染するが、多くの患者は数日~1 週間程度の経過で軽快治癒に向かう、いわゆる軽症例である²⁾。しかし、一部の患者では、SARS-CoV-2 が II 型肺胞上皮細胞に侵入することで下気道感染が成立し、肺炎に至る。中には、炎症による血管透過性亢進のため高度に肺胞や肺間質浮腫を来す急性呼吸窮迫症候群 (Acute respiratory distress syndrome; ARDS) に進展する例もある³⁾。入院患者を対象とした COVID-19 に関する本邦のレジストリ研究によれば⁴⁾、重症度内訳は、おおよそ、酸素投与必要なし (軽症) 6 割、酸素投与必要あり (中等症) 3 割、人工呼吸器治療の必要あり (重症) 1 割、とされている。重症化のリスク因子として、主に、高齢、悪性腫瘍、免疫不全、慢性呼吸器疾患、慢性腎臓病、心血管疾患、脳血管疾患、肥満などが挙げられ、軽症でも上記のような重症化リスク因子を有する者は抗ウイルス薬投与対象とされている。

3. 新型コロナウイルス感染症の重症化

感染当初は、コロナウイルス感染自体により炎症が惹起されるが、この後、一部では過剰な宿主免疫応答により過炎症状態に移行する⁵⁾。この過炎症状態をサイトカインストームという。重症例の剖検肺では、病理学的に ARDS を反映するびまん性肺胞傷害所見が特徴的であるが、ウイルス抗原は、炎症やびまん性肺胞傷害が乏しく正常肺に近い領域に多く認められた²⁾。これは、SARS-CoV-2 感染が先行し、感染後生体内で過剰な免疫応答によりびまん性肺胞障害が形成されることを示唆する。このように、重症化は宿主応答によるサイトカインストームによってもたらされるが、同時に血液凝固線溶異常をきたす。臨床的に重要な合併症の一つに血栓塞栓症がある。臨床において、心筋梗塞、脳梗塞、肺血栓塞栓症、深部静脈血栓症などがしばしば報告されている。次項以降では、炎症と血液凝固線溶系の密接な関係について述べる。

4. 炎症と凝固線溶系

以下では、炎症と凝固線溶系の関係について、主に敗血症性凝固障害、敗血症性播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation ; DIC) に焦点を当てて述べる。

全身性炎症を伴う重症患者の多くが血液凝固線溶異常を示すことは以前より知られている。凝固亢進は炎症反応によって誘導されるが、逆も然りで、炎症と凝固は双方向性である。これは、しばしば“cross-talk”と表現される。これらの凝固異常は、凝固因子活性値の変化のみによって捉えられるような軽微な凝固線溶異常から、広範に微小血管血栓形成と出血が合併する DIC に至るまで幅広い。DIC 患者では、血栓塞栓症に加えて、臨床で捉えにくい、微小血管フィブリン沈着を認め、これらが多臓器不全を招くとされる⁶⁾。敗血症性 DIC の剖検例では、大小血管での血栓形成、組織出血性壊死を認め、虚血や壊死の存在は、臓器血管におけるフィブリン沈着と関連していたと報告されている⁷⁾。敗血症性 DIC は、血液検査上、血小板減少、プロトロンビン時間延長、フィブリン/フィブリノーゲン分解産物上昇、フィブリノーゲン値低下などが特徴的であるが、敗血症性 DIC の特徴の 1 つは、トロンビン、フィブリン産生亢進と抗凝固メカニズム障害による過度な線溶系抑制であり、これは悪性腫瘍関連 DIC とは対照的である⁸⁾。

敗血症に代表されるように、凝固異常は急性全身性炎症反応による血管内皮障害に端を発する。血管内皮細胞は、組織因子 (tissue factor; TF) の産生源であり、かつ凝固活性亢進の起源となる。生理的抗凝固機構や炎症と凝固を調節する様々な分子が結合する血管内皮は、炎症と凝固調節において中心的役割を果たすが、特にグリコカリックスという血管内膜層が重要である。グリコカリックスは、凝固だけではなく、血管壁の機能維持や一酸化窒素調節性血管拡張、抗酸化作用にも関わっており、このグリコカリックス障害により瞬く間にトロンビン産生や血小板接着を招くことが示されている^{7) 9)}。この血管内皮障害により、TF 介在性のトロンビン生成と生理的抗凝固メカニズム (アンチトロンビンやプロテイン C) の障害を来す。同時に、線溶系活性低下によるフィブリン分解障害も生じる。

以下、TF 介在性のトロンビン生成と生理的抗凝固メカニズムの障害に関して述べる。まず、前者の TF 介在性トロンビン生成についてだが、TF は炎症誘導性凝固系の key factor であり¹⁰⁾、血液凝固カスケードにおいて、TF が活性型第 VII 因子に結合し、この複合体は第 X 因子を活性型に変換する。活性型第 X 因子は、活

性型第V因子, プロトロンビン, カルシウムとプロトロンビナーゼ複合体を形成し, トロンビンを産生する。トロンビンは, さらにフィブリノーゲンをフィブリンに変換する。同時に, トロンビンは生体におけるもっとも強力な血小板活性因子の1つでもある¹¹⁾。活性化された血小板は, インターロイキン-1(interleukin-1; IL-1)などの炎症性メディエーターを放出し, 白血球を刺激する。中でも, 好中球と単核球の増加とこれらの血管への接着は, 炎症をさらに促進することとなる。また, 活性型第X因子やトロンビン, フィブリンは血管内皮細胞をさらに刺激することとなり, インターロイキン-6(interleukin-6; IL-6)やインターロイキン-8の合成を促進する⁷⁾。生体におけるTF発現は, IL-6に依存しており, これを示唆するように, エンドトキシンモデルにおいて, IL-6の抑制はTF依存性トロンビン産生を完全に阻害するという研究がある¹²⁾。上記の通り, 炎症誘導性凝固亢進の主なメディエーターは炎症性サイトカインであり, 凝固亢進初期におけるインターロイキン-6や, 抗凝固能抑制におけるIL-1や腫瘍壊死因子(Tumor necrosis factor- α ; TNF- α)が重要とされている¹³⁻¹⁴⁾。

後者の抗凝固メカニズムの障害は, 3つの抗凝固経路を介する。1つめは, セリンプロテアーゼインヒビターであるアンチトロンビン(antithrombin; AT)である。ATは, トロンビンや活性型第X因子の阻害因子である。重篤な炎症状態において, AT値は著明に低下するが, これは, 合成障害, 活性化好中球によるエラスターゼ分解, ATの消費による¹¹⁾。結果として, トロンビン産生亢進に傾く。2つめは, プロテインC不活性化である。活性型プロテインCは, エンドトキシンに惹起される単球/マクロファージのTNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8産生を抑制し, かつ活性型第V因子と活性型第VIII因子活性を抑制する働きがある¹¹⁾。高度の炎症状態では, プロテインC前駆体は, 合成障害と消費により低値となる。また, TNF- α やIL-1のような炎症性サイトカインにより, プロテインC活性化に関与するトロンボモジュリンのダウンレギュレーションを来し, プロテインC活性低下を招くこととなる⁷⁾。3つめは, tissue factor pathway inhibitor (TFPI)の障害である。TFPIは, 活性型第X因子を直接的に阻害し, また活性型第X因子依存性に組織因子-活性型第VII因子複合体とさらに複合体を形成することにより組織因子-活性型第VII因子複合体の活性を阻害する内因性の抗凝固因子である¹⁵⁾。動物敗血症モデルでは, 凝固反応を完全に阻害し, サイトカイン産生を抑制することが示されている。ヒトの炎症起因性凝固障害にお

けるTFPIに関する知見は未だ限られてはいるが, 組み換えTFPIの投与が生体において炎症誘導性トロンビン産生を防ぎ, 高濃度TFPI投与がTF介在性凝固異常を制御できる可能性が示されている¹⁶⁾。上記に述べたのは, 炎症と凝固線溶系の関係に関する一部ではあるが, まさに炎症と凝固の“cross-talk”と言われる通り, 炎症と凝固が双方向性に密接に関与していることを理解して頂けると思う。

5. 新型コロナウイルス感染症と血液凝固線溶異常

COVID-19に合併する血栓症として, 脳梗塞, 心筋梗塞, 下肢動脈血栓症, 深部静脈血栓症, 肺動脈血栓症などがあるが, 中でも深部静脈血栓症, 肺動脈血栓症が多く報告されている。COVID-19のICU入室患者の約25-30%に深部静脈血栓症を認め, 15%に肺塞栓症を認めたと報告もある¹⁷⁻¹⁸⁾。COVID-19重症患者における凝固異常は致死的となりえ, その病態解明は, 研究途上ではあるものの, 非常に関心が高い。

COVID-19重症例では, 凝固線溶系マーカーの異常として, Dダイマー上昇, プロトロンビン時間や活性化部分トロンボプラスチン時間の延長, 血小板低下がみられ, 中でもDダイマー上昇が最も頻度が高く, 非生存例の内71.4%で国際血栓止血学会(International Society on Thrombosis and Haemostasis; ISTH)のDIC基準を満たしたとの報告がある¹⁹⁾。一方で, フランスの多施設前向き研究では, COVID-19患者の95%以上でDダイマー上昇, フィブリノーゲン上昇を認めたが, 日本救急医学会DIC基準を満たしたのは2.7%のみで, ISTHのDIC基準を満たしたのは0%という報告もある²⁰⁾。両者の異なる報告があるが, COVID-19における凝固線溶系マーカー異常の程度は, 敗血症性凝固障害よりも軽いことが多い。COVID-19における一連の凝固異常は, 当初Dダイマー上昇を特徴とするDICに近い亜型とも考えられたが, DICとは血栓形成機序が異なり, 凝固因子や血小板消費は軽度で, 溶血や破碎赤血球を認めず, 全身性の線溶系亢進も認めない。また, 初期は全身性ではなく肺局所的であり, COVID-19でみられる血栓形成は, 免疫血栓症あるいは血栓性炎症と考えられる²¹⁾。びまん性肺肺炎症, 血管内皮障害を元に広範な免疫学的血栓形成機序により, 肺微小血管血栓, 微小出血を来す²²⁾。

COVID-19凝固異常の背景には, 血管内皮細胞障害, 炎症性サイトカインの過剰産生, damage-associated molecular patterns (DAMPs)の上昇が存在し, これらを元にCOVID-19の血栓症を来すが, その病因として2つのフェノタイプが提唱されている。1つは, 深部静

脈血栓症や肺動脈血栓症で見られるような古典的血栓塞栓性機序(type 1)である。もう 1 つは、びまん性微小血栓性機序(type 2)であり、肺に優位にみられ、重篤な呼吸不全に進展する可能性がある²³⁾。Type 2 は、SARS の致死例に似るが、より重篤であり、肺の中小動脈において広範な微小血栓症を来し、それが肺全体に拡大する。これら 2 つの機序が、同一患者において同時に、あるいは一連の経過として起こる。実際、COVID-19 の 11 例の剖検報告では、11 例全てにおいて肺の中小動脈に微小血栓を認め、内 8 例で肺動脈塞栓症を認めた²⁴⁾。しかし、経過中 1 例も静脈血栓症が臨床的に疑われず、診断されていないことは興味深い。また、別の 38 例の剖検報告では、全例で肺毛細血管うっ血を、37 例で間質および肺胞浮腫を認めた。33 例(87%)で血小板やフィブリンを含む微小血栓を肺細動脈で認め、その約半数では、病変が肺組織の 25%以上に及んでいた。一方で、肺胞出血も認められたが、その数は、微小血栓例と同じく 33 例(87%)であった²⁵⁾。さらに、別の剖検 7 例の報告では、肺間質、血管周囲に血管内皮炎を示唆するリンパ球浸潤を認め、肺胞毛細血管に微小血栓形成を認めた²⁶⁾。この報告では、COVID-19 による ARDS 肺とインフルエンザ(H1N1)による ARDS 肺を比較している。ともに血管周囲 T 細胞浸潤を伴うびまん性肺障害であったが、COVID-19 では、血管内皮細胞にコロナウイルスの存在と細胞膜破壊を伴った重篤な血管内皮障害、および高度な血栓形成を認めた。肺胞毛細血管における微小血栓形成は、インフルエンザに比して 9 倍認められ、血管新生はインフルエンザに比べ 2.7 倍認められた。しかし、この新生血管では、通常の抗凝固機能は損なわれており、結果的に血液凝固を助長するものと考えられる。

COVID-19 の凝固線溶異常には、レニン-アンギオテンシン系も関与していると考えられる。本系統の主要構成要素であるアンギオテンシン変換酵素 2(angiotensin-converting enzyme 2; ACE-2)は、SARS-CoV-2 の肺胞上皮細胞や血管内皮細胞侵入に利用される。SARS-CoV-2 のウイルス量が、肝臓、腎臓、心臓などに比し肺で圧倒的に多いのは、ACE-2 発現量の違いによると考えられる。ACE-2 がウイルスの細胞内侵入に利用される結果、競合的に消費され、結果的にアンギオテンシン 2 が過剰となる。アンギオテンシン 2 はプラスミノゲンアクチベーターインヒビター 1(plasminogen activator inhibitor-1; PAI-1)の発現を促進する。同時に、第 XII 因子の作用で増加したブラジキニンが組織プラスミノゲンアクチベーター(tissue plasminogen activator; tPA)を刺激する²⁷⁾。

線溶は、tPA と PAI-1 という、相反する因子の同時活性化が共存しており、局所的に tPA 活性が優位ならば肺胞内出血、PAI-1 活性優位ならば微小血栓形成増悪を来すものと考えられる²³⁾。しかし、COVID-19 において、血栓症に比し出血性合併症の頻度は低い。これは、tPA 活性化に比べて PAI-1 活性化が優位であることのためと考えられる。

6. COVID-19 における抗凝固戦略

COVID-19 の血液凝固異常による血栓症に対し、抗凝固療法が有効である可能性が示唆されており、D ダイマー 3.0 $\mu\text{g/ml}$ 以上の COVID-19 患者のうちヘパリン投与を受けた患者はヘパリン投与を受けていない患者よりも 28 日死亡率が低かったという報告がある²⁸⁾。また、Lin らは、COVID-19 において、D ダイマー値上昇は病勢を反映しており、D ダイマー高値例では低分子量ヘパリン投与を推奨している²⁹⁾。一方、低分子量ヘパリン投与による血栓症予防にも関わらず、血栓症を来したという報告がある¹⁷⁾。また、COVID-19 の 11 例の剖検報告では、内 10 例が予防的抗凝固薬投与を受けていたにも関わらず、肺の中小動脈に微小血栓が認められた²⁴⁾。また、小規模観察研究ではあるが、低分子量ヘパリン投与を受けた COVID-19 患者において、抗第 Xa 因子活性のピーク値が低く、ヘパリン抵抗性が示唆されるという報告があり³⁰⁾、単にヘパリン投与量の問題だけではなく、COVID-19 患者におけるヘパリン抵抗性の関与があるのかもしれない。

ヘパリン以外の抗凝固薬として、SARS-CoV-2 感染を阻害する可能性が示されているナファモスタットメシル酸塩も抗凝固薬の候補であるが、知見は限定的である³¹⁾。また、治療対象として、敗血症性 DIC に対し補充療法がしばしば行われるアンチトロンビン、トロンボモジュリン、あるいはプロテイン C やプロテイン S なども治療ターゲットとなりうる。COVID-19 患者と健康成人との比較では、アンチトロンビン活性が有意に低いとされる³²⁾。しかし、敗血症と異なり、COVID-19 患者では、実際のアンチトロンビン活性は 80%以上に維持されており³²⁾、アンチトロンビン補充はほとんどの症例で効果に乏しいかもしれない。

さらに、抗凝固薬のみではなく、線溶薬が COVID-19 に対して有用である可能性がある。線溶薬である tPA の全身投与や吸入による気管内投与が COVID-19 の ARDS 患者に有効であったとの報告がある³³⁻³⁴⁾。しかし、出血リスクを相当に伴うため、投与には慎重を期する必要がある、さらなる研究、知見集積が待たれるところである。

7. COVID-19 と細胞死, 臓器障害

COVID-19 重症例では, 軽症例に比し血中リンパ球低下を来しやすいと言われる³⁵⁾. SARS や MERS においても T リンパ球の細胞死が報告されているが³⁶⁾, SARS-CoV-2 においても, リンパ球, 特に T リンパ球が SARS-CoV-2 の標的となる. 感染によりリンパ球消費を来し, 低リンパ球血症に至ると考えられる. 実際, COVID-19 重症例では低リンパ球血症を認め, リンパ球値は重症度や予後を予測する指標の 1 つと考えられている³⁷⁻³⁸⁾. 肺胞上皮細胞, リンパ球, 血管内皮細胞は SARS-CoV-2 の主要な標的となるが, これらが COVID-19 重症例において臨床上 ARDS や凝固異常として表現される. 敗血症性 ARDS では, 好中球浸潤による血管透過性亢進により高度の肺胞および肺間質浮腫を来すが, 好中球の肺胞内浸潤に加え, 肺微小血管における血栓形成が肺胞障害, 間質浮腫, 肺血管障害を招くと考えられている³⁹⁾. COVID-19 においても, 血管壁肥厚, 血管内腔閉塞, 微小血栓形成が報告されており, ARDS に合致する所見である⁴⁰⁾.

8. 結言

炎症と凝固は密接に関連しており, COVID-19 では, ウイルス感染に惹起された過剰な宿主反応によってサイトカインストームがもたらされ, 血管内皮細胞, 肺胞上皮細胞障害をもとに, 肺優位にびまん性に, フィブリンや血小板で構成される微小血栓形成を認める. これは, 広範な免疫学的血栓形成機序と考えられる. COVID-19 の凝固異常に対しヘパリンを代表とした抗凝固戦略があるが, 特に重症例では効果が限定的である可能性が指摘されている. COVID-19 の血液凝固線溶異常の病態解明はまだ十分ではなく, 今後さらなる研究が必要である.

利益相反

開示すべき利益相反はありません

文献

- 1) WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard <https://covid19.who.int>.
- 2) 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き 第 8.1 版
- 3) E. O. Gubernatorova, E. A. Gorshkova, A. I. Polinova, M. S. Drutskaya. IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine and Growth Factor Reviews*. **53**, 13-24, 2020.
- 4) COVID-19 に関するレジストリ研究 COVIREGI-JP ダッシュボード <https://covid-registry.ncgm.go.jp/dashboard/>
- 5) Hasan K. Siddiqi, Mandeep R. Mehra. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. **39**, 405-407, 2020.
- 6) Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med*. **341**, 586-592, 1999.
- 7) Levi M, Van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Crit Care Med*. **38**, S26-34, 2010.
- 8) Iba T, Levy J H, Warkentin T E, et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. **17**, 1989-1994, 2019.
- 9) Nieuwdorp M, van Haeften TW, Gouverneur MC, et al. Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia coincides with endothelial dysfunction and coagulation activation in vivo. *Diabetes*. **55**, 480-486, 2006.
- 10) Levi M, Van der Poll T, Ten cate H. Tissue factor in infection and severe inflammation. *Semin Thromb Hemost*. **32**, 33-39, 2006.
- 11) Levi M, Van der Poll T, Buller H R. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation*. **109**, 698-704, 2004.
- 12) Van der Poll T, Levi M, Hack C E, et al. Elimination of interleukin 6 attenuates coagulation activation in experimental endotoxemia in chimpanzees. *J Exp Med*. **179**, 1253-1259, 1994.
- 13) Boermeester M A, van Leeuwen P A M, Coyle S M, et al. Interleukin-1 blockade attenuates mediator release and dysregulation of the hemostatic mechanism during human sepsis. *Arch Surg*. **130**, 739-748, 1995.
- 14) Deventer S J H, Buller H R, Ten cate J W, et al. Experimental endotoxemia in humans: analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic, and complement pathways. *Blood*. **76**, 2520-2526, 1990.
- 15) Creasey AA, Chang AC, Feigen L, et al. Tissue factor pathway inhibitor reduces mortality from Escherichia coli septic shock. *J Clin Invest*. **91**, 2850-2856, 1993.
- 16) Jonge de E, Dekkers P E, Creasey A A, et al. Tissue factor pathway inhibitor dose-dependently inhibits coagulation activation without influencing the fibrinolytic and cytokine response during human endotoxemia. *Blood*. **95**, 1124-1129, 2000.
- 17) Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID 19. *J Thromb Haemost*. **18**, 1995-2002, 2020.
- 18) Songping Cui, Shuo Chen, Xiunan Li, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. **18**, 1421-1424, 2020.
- 19) Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. **18**, 844-847, 2020.
- 20) Julie Helms, Charles Tacquard, Francois Severac, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive care medicine*. **46**, 1089-1098, 2020.
- 21) Schulman S. Coronavirus disease 2019, prothrombotic factors, and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. **46**, 772-776, 2020.
- 22) McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, et al. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol*. **2**, e437-e445, 2020.
- 23) Sergio coccheri. COVID-19: The crucial role of blood coagulation and fibrinolysis. *Internal and Emergency Medicine*. **15**, 1369-1373, 2020.

- 24) Lax SF, Skok K, Zechner P, et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single center clinicopathologic case series. *Ann Intern Med.* **173**, 350-361, 2020.
- 25) Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis.* **20**, 1135-1140, 2020.
- 26) Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J M.* **383**, 120-128, 2020.
- 27) Hau C Kwaan. Coronavirus disease 2019: The role of the fibrinolytic system from transmission to organ injury and sequelae. *Semin Thromb Hemost.* **46**, 841-844, 2020.
- 28) Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* **18**, 1094-1099, 2020.
- 29) Lin L, Lu L, Cao W, et al. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* **9**, 727-732, 2020.
- 30) White D, MacDonald S, Bull T, et al. Heparin resistance in COVID-19 patients in the intensive care unit. *J Thromb Haemost.* **22**, 1-5, 2020.
- 31) Yamamoto M, Kiso M, Sakai-Tagawa Y, et al. The anticoagulant nafamostat potently inhibits SARS-CoV-2 S protein-mediated fusion in a cell fusion assay system and viral infection in vitro in a cell-type-dependent manner. *Viruses.* **12**, 629, 2020.
- 32) Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* **58**, 1116-1120, 2020.
- 33) Whyte CS, Morrow GB, Mitchell JL, et al. Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat COVID-19. *J Thromb Haemost.* **18**, 1548-1555, 2020.
- 34) Christie DB 3rd, Nemec HM, Scott AM, et al. Early outcomes with utilization of tissue plasminogen activator in COVID-19 associated respiratory distress: a series of five cases. *J Trauma Acute Care Surg.* **89**, 448-452, 2020.
- 35) Ponti, G, Maccaferri M, Ruini C, et al. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* **57**, 389-399, 2020.
- 36) He Z, Zhao C, Dong Q, et al. Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets. *Int J Infect Dis.* **9**, 323-330, 2005.
- 37) Fujino M, Hamanaka K, Hitosugi M. D-dimer level and lymphocyte to white blood cell count ratio could be a predictor of mechanical ventilation therapy in patients with coronavirus disease 2019. *J Biorheol.* **36**, 45-50, 2022.
- 38) Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* **323**, e201585, 2020.
- 39) Iba T, Kidokoro A, Fukunaga M, et al. Pretreatment of sivelestat sodium hydrate improves the lung microcirculation and alveolar damage in lipopolysaccharide-induced acute lung inflammation in hamsters. *Shock.* **26**, 95-98, 2006.
- 40) Iba T, Levy J H, Levi M, et al. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* **18**, 2103-2109, 2020.

血液レオロジーと脚気, そして脚気論争

丸山 徹*

Hemorheology, Beriberi and Debate of Beriberi

Toru Maruyama*

*レオロジー機能食品研究所 顧問 [〒811-2501 福岡県糟屋郡久山町久原 2241-1]

*Institute of Rheological Function of Foods Co., Ltd., Hisayama, Japan

1. はじめに

日本バイオレオロジー学会は、心血管系のダイナミクスやそれが関連するさまざまな病気、血液の物性や粘性、食物や食品など広範な領域を取り扱っている。今回、脚気 (beriberi) という病気を紹介させて頂こうと思いついたのはふたつの理由がある。

一つは今の時代に忘れられつつあるこの病気が、日本バイオレオロジー学会で取り扱うほとんどの領域に関係すること、もうひとつはこの病気の病因論についてかつて大論争があり、その論陣を張られた先生方が、日本バイオレオロジー学会の創始者である岡小天先生と深いつながりがあったからである。

2 脚気という病気

脚気とはビタミン B1 (チアミン) の欠乏により様々な症状を引き起こす病気である。ビタミン B1 は体内で補酵素として働き、糖やタンパクをエネルギーに変えて、神経・筋肉・皮膚などを維持する上で必須のビタミンである。ビタミンB1は水溶性であり、調理の段階で食材から失われやすい。摂取しても体内に貯蔵されにくく、尿からも失われやすい。

ビタミンB1欠乏症が脚気と呼ばれるのは、足(脚)の痛み、けいれん、むくみなどの症状が最初に現れるからである。ビタミンB1を多く含む食物は、豚肉、小麦、玄米、大豆などであるが、白米を主食とする日本人は昔からビタミンB1が不足しがちであった。ビタミンB1を豊富に含む胚芽を取り除き、白米にす

る精米技術が普及した江戸時代に江戸を中心に多く見られた。江戸で脚気になった勤番侍も故郷へ戻り雑穀を食べると脚気が治ったため、脚気は「江戸わずらい」とも呼ばれた。三代将軍徳川家光、五代将軍家綱、十二代将軍家慶、十三代将軍家定、十四代将軍家茂、皇女和宮も脚気で世を去っている。

脚気は栄養学や医学では必ず習う病気である。足の症状に始まり、全身的な倦怠感が生じて、神経症状や心不全症状が出現する。神経症状を主体とした脚気を乾性脚気(dry beriberi)、心不全症状が中心の脚気を湿性脚気(wet beriberi)という。重症になれば寝たきりとなり、やがて死に至る。診察室で膝蓋腱反射が消失していれば脚気を疑う。血液検査でビタミンB1濃度が低下していれば確定診断される。そしてビタミンB1を投与することで回復する。

脚気心(beriberi heart)は、拡張型心筋症に臨床像が酷似している。しかも拡張型心筋症は難治性で、時に心移植も必要とするが、脚気心はビタミンB1を投与すれば確実に治る。その様な意味で今日、脚気心は稀ではあるが、絶対に見逃してはならない心臓病なのである。

脚気は大正時代までは結核と並ぶ国民病であり、毎年2万人以上の死者を出していた。脚気はもはや過去の病気という印象が強いが、現代でもアルコール中毒の患者や、甘い物などの偏食を続けたり、極端なダイエットをしたりする若者に散発的にみられる。

3. 脚気とバイオレオロジー

ビタミン B1 を補酵素とするトランスケトラーゼは、細胞内でペントースリン酸回路を解糖経路に接続する重要な酵素である¹⁾。したがって脚気ではトランスケトラーゼの活性が低下して、ATP の合成が抑制される。その結果、余剰な内因性アデノシンが細胞外へ放出されて、末梢血管が拡張すると推測される²⁾。心不全では一般に心拍出量が低下するが、脚気による心不全は高拍出性心不全 (high-output heart failure) であり、心機能が一見良くみえる。しかしビタミンB1を補酵素とする酵素群はTCA回路内にもある。ピルビン酸脱水素酵素と α ケトグルタル酸脱水素酵素である (図 1)。このため脚気ではこれらの酵素活性が低下することにより TCA 回路の代謝回転が落ちる。したがってビタミンB1不足は早晚、心筋のATP産生を低下させるので、やがて心機能は低下する。アルコール中毒による脚気では、アルコール性心筋症も心機能が低下する一因となる。

ビタミンB1はピルビン酸をアセチルCoAに変換するのにも必須である (図 1)。脚気ではこの変換が

できずピルビン酸が乳酸になり、高乳酸血症と代謝性アシドーシスが生じる。最終的には慢性心不全が心原性ショック (衝心脚気) を引き起こし死に至る。

脚気では赤血球のトランスケトラーゼ活性も低下する³⁾。赤血球はATP産生を解糖経路のみに依存しており、解糖経路のATP産生は、TCA回路に比べて非効率的である。そこで赤血球におけるトランスケトラーゼ活性の低下は、ただちに赤血球のエネルギー産生に影響し、赤血球の形態の保持や機能の維持が障害される。全身の血管内を循環する赤血球は、常に変形を余儀なくされるので、ATPが枯渇すると変形能が低下する。変形能が低下した赤血球は容易に脾臓で捕捉されるので、赤血球寿命が短縮する。

保存血の赤血球は保存が長引くほどATP含量が低下するので、赤血球寿命は短縮して、輸血の効果は減弱する。赤血球変形能の低下は、ズリ速度の大きい大動脈では血液粘度を上昇させて心臓の負荷を増大させる。またズリ速度の小さい毛細血管では微小循環障害を引き起こす。脚気はまさに血液レオロジーの病気なのである。

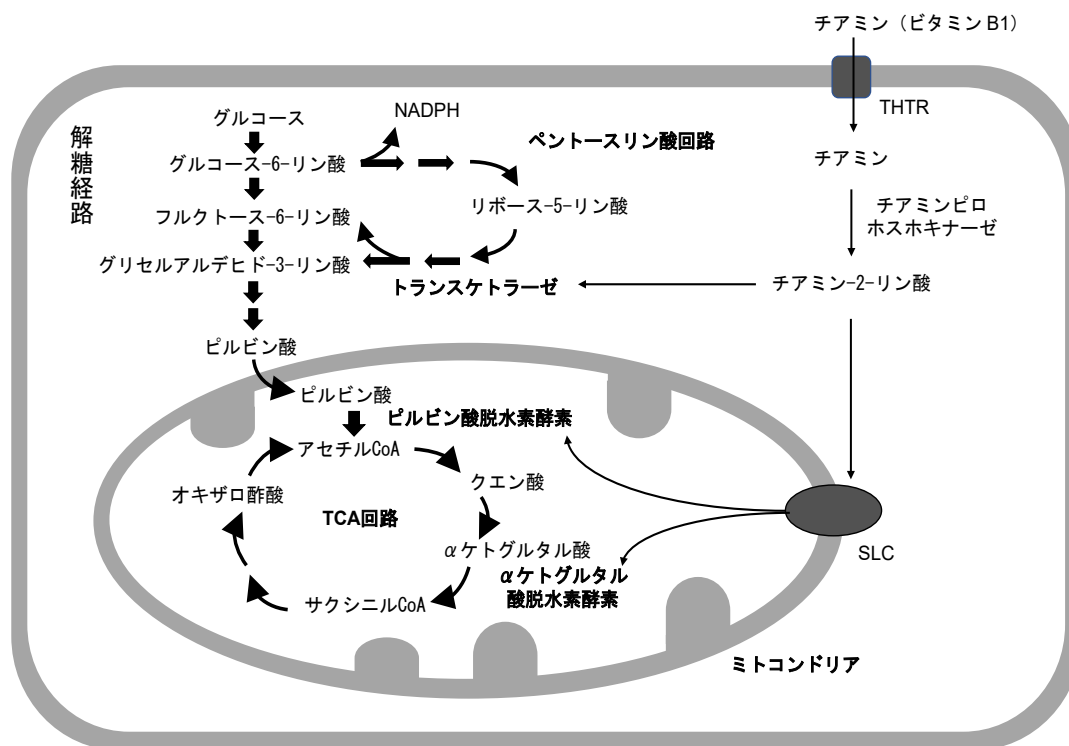


図 1. 細胞内の糖代謝とチアミンの役割 (文献 1 より引用改変)。

チアミンはトランスケトラーゼ、ピルビン酸脱水素酵素、 α ケトグルタル酸脱水素酵素の補酵素である。赤血球はミトコンドリアがないため解糖経路のみでエネルギー産生を行う。

NADPH, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; SLC, solute carrier transporter; THTR, thiamine transporter.

4. いわゆる脚気論争

明治時代に富国強兵を目指した日本は、脚気の原因を究明して、これを撲滅することが喫緊の課題であった。当時、陸軍も海軍もともに兵士の3割がつねに脚気を患い、その死亡率は2-4%であった。このように深刻な状態では、いかに徴兵を行っても富国強兵は実現できない。この脚気を巡って二人の軍医が論争を繰り返すこととなった^{4),5)}。そしてその結果、陸軍と海軍の脚気対策は明暗を分けた。

高木兼寛(1849-1920)は鹿児島医学校(のちの鹿児島大学医学部)に入学後、英国人医師ウィリアム・ウィリス(1837-1894)に出会った。彼から留学を勧められた高木兼寛は、海軍軍医として英国のセント・トーマス病院医学校に留学した。当時の英国は、実践的な臨床医学を重視していた。英国留学から帰国後の1883年、軍艦「龍驤」での脚気の惨状(乗組員376名、脚気の乗組員169名、うち死亡者25名)を目の当たりにした高木兼寛は、さっそく脚気の原因究明に乗り出した。海兵の勤務や衣服、居住空間などの違いが、脚気の発生に影響を与えない点を確認した高木兼寛は、海兵の食事に脚気の原因があると確信した。当時、パンと肉食中心の英国海軍に脚気はみられなかった。余談ながら英国海軍は当時、ビタミンCの欠乏で発症する壊血病(scurvy)をも克服していた。ビタミンCは皮膚、血管、骨に含まれるコラーゲン線維の生成に必須であり、壊血病は皮膚、粘膜、歯肉の出血や低色素性貧血をきたす。また骨や歯が脆弱になる。壊血病もこれまたバイオレオロジーの病気なのである。脚気や壊血病で多くの船員が死亡すれば、残された船員も過労で倒れ、船は航行不能となる。

兵食にタンパク質が不足していることが、脚気の原因と確信した高木兼寛は、兵食としてパンや麦飯の必要性を海軍上層部に繰り返し進言した。そして練習艦「筑波」は、兵食改善のための国家予算までつぎ込んで航海実験に臨んだ(図2)。軍艦「龍驤」と同じ航路と航海日程を組み、同じ乗組員数で兵食のみを白米からパンや麦飯に切り替えた。みごとな研究デザインである。今の臨床統計学でいえばプロスペクティブ(前向き)なケースコントロールスタディ(症例対照研究)である。その意味で、この航海実験はわが国の疫学研究のはしりといえる。そして兵食を改善した練習艦「筑波」の航海実験で乗組員の脚気は皆無であった。ハワイから発信された「ビヤウシヤーニンモナシアンシンアレ」の電信文を受け取った高木は、歯を食いしばり嗚咽が漏れるのをこらえていた⁶⁾。もし練習艦「筑波」が軍艦「龍驤」と同じ運命であったら、高

木は切腹する覚悟であったといわれる。高木はこの成果を公表した。脚気栄養説の医学的根拠は盤石ではなかったが、その後、海軍ではパンの朝食と肉入りカレーの昼食が定着した。脚気の兵士は日清戦争で34名(死亡兵はゼロ)、日露戦争で87名(死亡兵は3名)であった。当時、海軍は脚気をほぼ制圧していたといえる。蛇足ながら筆者の父(海軍兵学校卒)も生前パンと味噌汁の朝食であった。海軍カレーの話もよくしていた。高木兼寛はビタミンの父であり、疫学の父でもあったといえる。高木兼寛の行動力と人間愛にあふれる実験航海は吉村昭の「白い航跡」に詳しい⁶⁾。

一方の陸軍は、脚気の原因を伝染病説に求めた。そのため海軍の栄養説に真っ向から反論した。当時、ドイツ基礎医学を信奉する陸軍と、英国臨床医学を重視する海軍は、事あるごとに対立していた。陸軍は東京帝国大学の研究者を巻き込みながら、脚気の伝染病説を展開した。明治14年、東京医学校(現在の東京大学医学部)を卒業後、ドイツに留学した森鷗外(1862-1922)はホフマン(Franz Hoffmann)、ペッテンコーフェル(Max von Pettenkofer)、コッホ(Robert Koch)らに師事して、細菌学や栄養学を学んだ。帰国後も日本人の白米食の栄養価が十分であることを検証し、脚気の栄養説に強く異を唱えた。その主な論点は、日本人が栄養不足であるとすれば、万病のなかでなぜ脚気だけを患うのかという点と、麦飯のタンパク質としての消化吸收の悪さであった。森鷗外は「日本兵食論大意」で日本食が人体を養い、体力を維持する上で、西洋食に劣らない点を力説した。ビタミンが知られていなかった当時、カロリーベースの鷗外のこの論説は、一面では正しかったが、結果的に陸軍に都合の良い論説となった。麦飯を蔑視していた陸軍は、タンパク質は足りているとするこの論説を金科玉条として、戦地

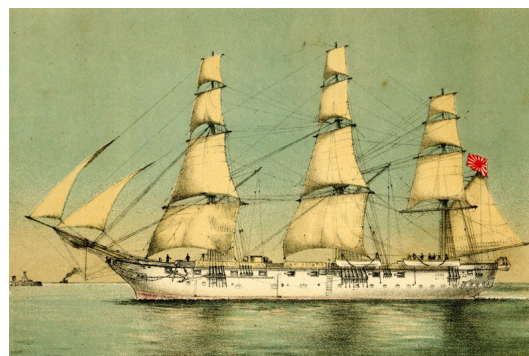


図2. 練習艦「筑波」

([https://ja.wikipedia.org/wiki/筑波_\(コルベット\)](https://ja.wikipedia.org/wiki/筑波_(コルベット)), updated in 2021.9.18 and cited in 2022.11.1)

に白米を送った。実際に見た目やテクスチャから麦飯は兵士に不人気であった。その結果、陸軍では脚気の兵士は、日清戦争で4万人以上（うち死亡兵は4,000人程度、戦死者は1,000人弱）、日露戦争では少なくとも21万人（うち死亡兵は28,000名）近かったと言われる⁶⁾。凄惨を極めた旅順攻防の戦死者が46,000名程度であったことを考えると、陸軍で脚気の犠牲者がいかに多かったかが分かる。陸軍は海軍より兵士の数が一桁大きかったとはいえ、その差は歴然としていた。1908年に臨時脚気病調査会が発足し、陸軍軍医総監（陸軍軍医の最高位）であった森鷗外は会長となった。しかしそこでも森鷗外は、脚気伝染病説の論陣を張った⁶⁾。脚気の伝染病説に深く組した森鷗外は、ビタミンの存在が知られていなかった当時、タンパク質不足が脚気の原因ではないという事実を指摘した点で、何とか面目を保ったといえる。

一方、タンパク質不足を解消する目的で推奨された麦飯に含まれるビタミンB1が脚気を救った点では、高木の白米病因説も結果的に正しかった。何より海軍を脚気から救った事実、学説の不完全さはあるにせよ特記すべきである。しかし、国内で高木の脚気栄養説が認められたのは、大正14年4月の臨時脚気病調査会の最終報告であった。この時すでに高木兼寛は没して5年、森鷗外は没して3年が経っていた。

森鷗外が脚気の伝染病説に固執したことには、さまざまな歴史的背景があったと考えられる。それを大胆に考察するほど筆者も凶々しくはないつもりである。ただ医学に身を置く者として想像できる点はいくつかある。細菌学の全盛時代であった当時、ドイツの細菌学は世界を牽引していた。ローベルト・コッホの結核菌やコレラ菌の発見、北里柴三郎（1853-1931）の破傷風菌やペスト菌の発見、志賀潔（1871-1957）の赤痢菌の発見などが立て続けにあった。伝染病の原因が次々と解明され、ドイツに留学した日本人研究者も大きくそれに貢献した点を考えて、脚気も伝染病であるという仮説は十分に成り立つと思われる。また森鷗外が卒業した東京帝国大学医学部では、脚気伝染病説が広く支持されていた。東京帝国大学のドイツ人教師エルウィン・ベルツ（1849-1913）も脚気伝染病説を支持していた。恩師であるコッホからも「脚気菌」の探求を強く勧められる中で、森鷗外がそれに異を唱えることは、当時は不可能だったであろう。

高木兼寛が主張した栄養説は科学的な根拠は十分ではなく、あくまで疫学研究であり、脚気の原因物質を同定し発症機序を解明したものではなかった。タンパク質ではなく、肉に豊富なビタミンB1が結果的に脚気

を救った訳である。タンパク質不足が脚気の原因とする高木兼寛の栄養説の論拠の未熟さに、森鷗外は否応なく反論せざるを得ない立場であったといえる。ちなみにビタミンB1は1910年に鈴木梅太郎（1874-1943）によりオリザニンとして東京化学会誌に最初に報告されたが、ポーランドのカシミール・フンクはこの和文報告を知る由もなく、ビタミン欠乏症を新概念として提唱した。鈴木梅太郎が東京化学会でオリザニンを発表した12月13日はビタミンの日である。

5. 脚気論争と統計論争

脚気論争が盛んであった当時、これと並んで起きたのが統計論争である。森鷗外はドイツ留学から帰国後、呉秀三（1865-1932、東京大学精神医学教室、初代教授）に請われてエステルレン著・呉秀三訳「医学統計論」の序文を書いた。呉秀三はドイツ留学中の森鷗外に統計に関する学術書を送ってもらっていたのである。そのため翻訳書の序文を森鷗外が執筆した経緯があった。ところがこの序文を巡って、今井武夫（共立統計学校卒、スタチスチック社幹部）との間に論争が生じた⁷⁾。問題は「スタチスチック」の訳語が「統計」か否かに始まり、統計学の科学としての意義にまで及んだ。学問である以上、その内部に生じた因果関係は、その体系の中で解釈されなければならない、他の領域と交わり内部の問題を解決するようでは体系的な学問とはいえない、というのが森鷗外の主張であった⁸⁾。一方の今井武夫は、人間社会のいろいろな現象をさまざまな要因との関係で考える統計学は、内的に完結した学問体系であると主張した（表）。事の発端は統計訳語論争であったが、訳語に留まらない統計学のあり方が問われた論争であった。森鷗外は請われて「医学統計論」の序文まで書いており、決して統計学に疎い訳ではなかった。呉秀三とわが国に統計学を紹介したパイオニアというべきであろう。その序文では、「今日の医学世界に於いては一辺に実験的医学研究を置き一辺に計数的医学研究を置かざるを得ず」と、実験医学か統計医学か、どちらか一方だけでは不十分であると、統計学の限界も指摘している。

一見つながりはない様にみえる脚気論争と統計論争であるが、当時、海軍は高木兼寛による前向き研究ともいえる航海実験において脚気をほぼ撲滅していた。一方で、海軍とことごとく対立していた陸軍は、森鷗外の脚気伝染病説のみならず、統計学の限界説をも信奉したといえる。海軍の脚気撲滅を目の当たりにしても、統計学は病気の原因を解明する学問ではないとする限界説が、海軍の劇的な成果を見る目を曇らせたの

表. 統計論争の要点

	森鷗外の主張	今井武夫の主張
スタチスチックの訳語	「統べ計る」から統計で意味は通じる	中国語の「統計」には合計の意味がなく、中国語でスタチスチックに相当するのは「国紀」、 「統紀」である
スタチスチックは科学か方法論か	スタチスチックは方法論である	スタチスチックは人間社会の現象を研究する科学である
スタチスチックは因果関係を明らかにできるか	スタチスチックは原因を探り、法則を知りえるものではない	人間社会の現象を他の要因との関係で検討すれば、原因を探り、法則を定めることができる

(文献 8 より引用改変)

かもしれない。

自治医科大学学長の永井良三先生の講演資料「統計思想と日本の文化」にその経緯が述べられている⁹⁾。そもそも無常観やものあわれという個人個人の精緻な感情を大切に日本人は、人を均一な集団とみなして解析し、そこに法則性を見出す統計学が日本に導入された当時、なんら統計学に親しみを感じなかったであろう、と永井先生は推測している。

また統計学は、相関関係を知ることはできても因果関係を論じることはできず、仮説を生み出すことは出来てもそれを検証することはできない、といわれる。森鷗外は、因果関係を明らかにしない統計学の限界にあまりにも忠実だった。それが陸軍で脚気の悲劇を生み出す結果となった、と永井先生は指摘する⁹⁾。

統計学はその後、太平洋戦争中に軍事利用された。それが戦後に批判の対象となった。その後もイデオロギー対立のなかで統計学の普及は進まなかった。大学紛争時代には、統計学が必要不可欠である産学連携の動きに対して、大学側からは強い反対の声が上がり、医学部でも統計医学の人材育成や体制作りが遅れた。

最近では AI によるディープラーニングがさかんである。大学ではデータサイエンスに関する文理融合型の学部新設も相次ぐ。統計学は AI が最も得意とする領域といえる。将来的に AI がビッグデータを活用する時代になれば、統計学は原因と結果の因果関係を AI なりに結びつけて、ひと頃言われたように、最強の学問になるかも知れない。

6. 岡小天先生と森鷗外、高木兼寛

日本バイオレオロジー学会の創始者である岡小天先生(1907-1990)は明治40年、東京市青山で岡田甲子之助と与志の次男として生まれた。実父の岡田甲子之助は、現在の東京外国語大学を卒業後、鉄道省保険課に勤務し、ドイツ語の通訳官でもあった。小天は甲子之助が「うんと伸びる、の意味を込めて。ただ、天だけでは大きすぎる。」との謂れで命名された。岡小天先生は大正10年、東京府立第五中学校(現在の都立小石川高校)に在学中に実母の兄、岡俊太郎の養子となり、岡姓となられた^{10),11)}。

山口県津和野にある森鷗外記念館にある系図によれば、わが国の生化学の基礎を築いた柿内三郎(東京帝国大学 生化学教授; 1882-1967)の妻 田鶴子は森鷗外の姪に当たる。柿内三郎の長男の柿内賢信(東京帝国大学 物理学教授; 1913-1995)もわが国の物理学をリードした存在であったが、柿内賢信は岡小天先生と幼いころから親しかった。岡小天先生の父方祖母(岡田(旧姓 柿内)多美; 1848-1927)と柿内賢信の父方祖父である柿内信順(明治政府 教部省・大蔵省勤務)が姉弟だったからである。森鷗外を直系尊属にもつ柿内賢信は岡小天先生より6歳年下であった。そこで孫どうして親しく「従兄」と呼んでいたという。森鷗外記念館の系図には直系卑属の人名しかないので、岡小天先生のお名前はなく、柿内賢信の名が最下段にある。

森鷗外の史伝小説「澀江抽斎」と「伊澤蘭軒」には、岡小天先生の実母 岡田与志(岡寛斎の末娘)の先祖 岡西 養亭・栄玄・玄亨・養玄や岡西玄亨の妹である岡西徳(澀江抽斎の3番目の妻)、岡西家と姻戚関係にある伊澤 蘭軒・棗軒が詳しく描かれている^{12),13)}。ちなみに澀江抽斎・森立之・岡西玄亨・清川玄道・山田椿庭は蘭門五哲と称され、江戸時代後期のわが国の医学・儒学・考証学・本草学などを牽引した。鷗外全集にある「澀江抽斎」や「伊澤蘭軒」は、史実を客観的に描写しながら、小説としての興味を引き出す歴史的な考証小説である。なぜ森鷗外が岡小天先生に繋がる岡西家(岡家の中興の開祖 岡西ト立から数えて4世の岡再童が岡姓から岡西姓へ改姓、その後8世 岡西養玄(1839-1884)が岡寛斎と改名。岡寛斎の長男が先の岡俊太郎9世で、岡小天先生は10世に当たる)や伊澤家の人々の系譜や処世を克明に叙述したのかは、森鷗外自身が「澀江抽斎」に書いている。「わたくしの抽斎を知ったのは奇縁である。わたくしは医者になつて大学を出た。そして官吏になつた。然るに少い(わかい)時から文を作ることを好んでゐたので、いつの間にやら文士の列に加へられることになつた。其文章

の題材を、種々の周囲の状況のために、過去に求めるやうになつてから、わたくしは徳川時代の事蹟を搜つた。そこに武鑑を検する必要が生じた(鷗外全集「澀江抽斎」その3より).」¹²⁾。奇縁で知って周囲の状況から書くほかないという思いに至ったとある。また「伊澤蘭軒」には、「抽斎はわたくしの偶々邂逅した人物である。此人物は学界の等閑視する所でありながら、わたくしに感動を興ふることが頗る大であつた。蘭軒は抽斎の師である。抽斎よりして蘭軒に及んだのは、流に遡つて源を討ねたのである(鷗外全集「伊澤蘭軒」その369より).」とある¹³⁾。当時の学界で注目されていまいが、自身が感動した人物を詳述したいと考え、澀江抽斎から伊澤蘭軒へ系譜を辿ったわけである。

一方、海軍で脚気を撲滅した高木兼寛は、成医会講習所(のちに東京慈恵医院から現在の東京慈恵会医科大学へ改称)の学祖となり、学生スポーツや健康医学を積極的に推進した。また高木兼寛は、クリミア戦争においてナイチンゲールによる野戦病院の衛生状態の改善が傷病兵の死亡率を大きく下げた事実も見逃さなかった。看護師の養成が急務と考えた高木兼寛は、看護婦教育所を創設した。わが国で初めての看護学校である。そして高木兼寛の残した「病気を診ずして病人を見よ」は、東京慈恵会医科大学の建学の精神となった。高木兼寛の次女高木寛子は樋口繁次(東京慈恵会医科大学教授ならびに産婦人科樋口病院 院長)に嫁ぎ、長男 樋口一成(1904-1975)をもうけた。高木兼寛の孫に当たる樋口一成は、ドイツ留学から帰国後、東京慈恵会医科大学の産婦人科教授となり、後に第6代学長となった。東京慈恵会医科大学には高木会館や樋口体育館、顕著な成績をあげた課外活動に授与される樋口杯など、先人の名を冠した施設や顕彰が多い。そして樋口一成は樋口陽子先生の傍系尊属である。森鷗外を傍系尊属とする岡小天先生は、長女の樋口陽子先生を通して高木兼寛をも傍系尊属とされているのである。

7. おわりに

2020年は高木兼寛の没後100年に当り、2022年は森鷗外の没後100年、岡小天先生の33回忌に当たる。この歴史的な節目に脚気論争、統計論争を知っておくのも学問的に意味のあることである。また岡小天先生が、脚気論争を交えた森鷗外と高木兼寛の双方を遠縁とされているのは、単なる偶然ではなく、このような学問論争が当時のわが国の知識人に広く影響を与えていたと考えざるを得ないのである。論争を繰り広げた高木兼寛も森鷗外も脚気の病人を救いたい気持ちは等

しかったであろうし、自説に命を懸けていたと考えられる。栄養障害が血液レオロジーやバイオレオロジーの深刻な異常をもたらすことを示す脚気や壊血病は、日本バイオレオロジー学会が食品科学や栄養学などの分野を今後も重視すべきことを教えてくれているのかもしれない。

謝辞

今回このような内容をバイオレオロジー学会の会員の先生方にご紹介させて頂く機会を得たのは、小林理学研究所(<http://www.kobayasi-riken.or.jp/>)が日頃、岡小天文庫(www.biorheology.jp)を大切に管理して下さり、2022年6月、筆者が樋口陽子先生と久しぶりに岡小天文庫にお邪魔して、初めて岡小天先生の系譜に触れることが叶ったからである。

あらためて関係の方々には深謝する。

利益相反

本稿に関する利益相反はありません。

文献

- Manzetti S, Zhang J, van der Spoel D. Thiamin function, metabolism, uptake, and transport. *Biochemistry* **53**, 821-835, 2014.
- Bakker SJ, Leunissen KM. Hypothesis on cellular ATP depletion and adenosine release as causes of heart failure and vasodilation in cardiovascular beriberi. *Med Hypotheses* **45**, 265-267, 1995.
- Lonsdale D, Shamberger RJ. Red cell transketolase as an indicator of nutritional deficiency. *Am J Clin Nutr* **33**, 205-211, 1980.
- 松田誠. 脚気論争: 日本最初の医学論争. 日内会誌 **91**, 125-128, 2002.
- 左右田健次. ビタミン発見余話—森鷗外: 光と影—。海洋化学研究 **31**, 70-76, 2018.
- 吉村昭. 白い航跡. 講談社文庫 2009.
- 岡田靖雄. 「統計論争」をとおしてみた森林太郎. 日本医史学誌 **55**, 97-100, 2009.
- 奥積雅彦. なぜ「Statistics」は「統計」なのか? —「統計」の訳字が定着するまでの経緯と森鷗外. <https://www.stat.go.jp/info/today/pdf/136p0.pdf>
- 永井良三. 科学技術と知の精神文化—統計思想と日本の文化— (講演録). 社会技術レポート No. 55 https://www.jst.go.jp/ristex/public/pdf/55_nagai2017.4.pdf
- 樋口陽子. 岡小天の十七回忌に—学者としての父, 家庭での父—. 日本バイオレオロジー学会誌 **21**, 12-24, 2007.
- 樋口陽子. 岡小天の十七回忌に—学者としての父, 家庭での父—. 日本バイオレオロジー学会誌 **21**, 30-38, 2007.
- 森鷗外. 澀江抽斎. 鷗外全集 第16巻 岩波書店, 1973, pp. 255-516.
- 森鷗外. 伊澤蘭軒. 鷗外全集 第17巻 岩波書店, 1973, pp. 1-787.

第 70 回レオロジー討論会に参加して

加瀬 篤志*

第 70 回レオロジー討論会概要

第 70 回レオロジー討論会は 2022 年 10 月 13 日（木）～10 月 14 日（金）に金沢歌劇座（石川県金沢市）にて、日本レオロジー学会と日本バイオレオロジー学会との共催で開催された。初日午前にはポスターセッションが行われ、取り下げを除くと 54 件の発表があった。それ以降は 6 つの会場で各セッションが平行で実施された。機器展示はレオメータを扱う企業を中心に 9 社の出展があり、初日には各社のプレビュー発表も実施された。またプレナリーで 2 件の招待講演が実施された。

バイオレオロジーセッション

2 日目の「バイオレオロジー」セッションでは 3 件の発表があり、私は座長として参加した。

1 件目のご発表では、ヒト初代気道上皮細胞を特殊な培地中で気液界面培養することにより三次元培養気道上皮組織を形成し、そこから採取した粘液についてレオロジー特性を測定した結果について議論された。レオメータによりヒステリシスループを観測した他、成分内の疎水性相互作用を阻害するとニュートン流体のように振る舞うことを示す等、興味深い結果を提示された。

2 件目のご発表では、ブタ購入血を用いて、加齢により密度の異なる赤血球を蛍光染色し、Hct を調整した全血に混入することで、変形能の異なる赤血球が種々混在する状態での軸集中現象を調査した結果について議論された。予想に反して有意差を得ることが出来なかったとのことであるが、面白い試みであると感じた。

3 件目のご発表では、ニワトリ胚の筋芽細胞から作製した再生筋組織に対して、代替肉への応用

を主眼として、食感に関連する特性の評価結果について議論された。

バイオレオロジー・リサーチ・フォーラム

上記セッションに続いて行われた「バイオレオロジー・リサーチ・フォーラム」では 2 件の講演があり、それぞれ食品加工と再生医療の立場からの取り組みをご紹介いただいた。

1 件目は、福井県立大学の松川雅仁先生が、冷凍すり身の製造過程の各時点における品質の変化についてご講演された。食品加工の現場の取り組みが垣間見えて、大変参考になった。

2 件目は、富山大学の中村真人先生が、これまでに取り組んで来られた再生医工学研究の歩み、特にバイオプリンティングやバイオファブリケーションの現況や展望についてご講演された。小児患者の臓器移植の問題等の様々な課題と、解決策としての臓器培養・再生への期待を熱弁された。現在の研究に至る経緯や最近のこの分野のトレンド等を知ることが出来、大変勉強になった。

招待講演 2

2 日目に開催された招待講演では、レオロジー機能食品研究所の丸山徹先生が、赤血球の変形能と血液レオロジーについて、各種評価指標とその測定方法、変形の様子等を初学者にも分かりやすく解説された。私も学生の頃から赤血球の変形能に関する研究に取り組んできたこともあり、興味深く拝聴した。未だに変形能の評価指標が確立されていないことに、赤血球や血液の研究の奥深さを再認識するとともに、多くの先人たちの苦勞を垣間見ることが出来、非常に有意義であった。

*富山大学学術研究部工学系 [〒930-8555 富山県富山市五福 3190]

行事予定

第46回日本バイオレオロジー学会年会のご案内

日本バイオレオロジー学会会員の皆様

皆様方におかれましては、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

この度、第46回日本バイオレオロジー学会年会を2023年6月3日(土)・4日(日)の2日間、兵庫県立大学姫路環境人間学キャンパス(兵庫県姫路市)にて下記の要領で開催させて頂くことになりました。

バイオレオロジー学会年会を通して、血管内治療、循環器系ダイナミクス、血液レオロジー、細胞・分子のメカノバイオロジー、生体工学、生体関連ソフトマターおよび食品のレオロジーなど幅広い分野からのご発表と討論を賜り、貴重な意見交換の場にしていただければ幸いです。対面での開催とし、例年同様に学会奨励賞およびポスター賞の授賞を予定しております。実りある年会になるよう準備を進めて参りたいと存じますので、ご支援とご協力のほど宜しくお願い申し上げます。

兵庫県立大学姫路環境人間学キャンパスの発表会場からは、遠くに姫路城を眺めることができます。また、ポスター会場の講堂は、旧制姫路高校時代の建物で、国の登録有形文化財です。柱や手すり、天井などに木工細工の細かな装飾が見られ、半円形の石造りの美しい白いアーチがあり、大正時代のモダンな雰囲気を現代に伝えるものとなっています。

日本バイオレオロジー学会の発展を願いつつ、皆様方のご参加を心よりお待ちしております。

第46回日本バイオレオロジー学会年会

年会長 吉村 美紀

(兵庫県立大学 環境人間学部/先端食科学研究センター)

記

会期：2023年6月3日(土)・4日(日)

会場：兵庫県立大学姫路環境人間学キャンパス(〒670-0092 兵庫県姫路市新在家本町1-1-12)

年会HP：<https://biorheology46.wixsite.com/2023>

参加登録：2023年2月13日(月)～5月26日(金)、上記年会HPにて入力できます

5月27日以降は会場受付にて参加登録をお願い申し上げます

アクセス：JR・山陽電鉄 姫路駅より神姫バス9番・10番乗り場(8, 9, 11, 12, 13系統)乗車約10分

「県立大環境人間学部」下車すぐ <https://www.u-hyogo.ac.jp/shse/koho/undergraduate/access/>

連絡先：兵庫県立大学 環境人間学部・研究科内 第46回日本バイオレオロジー学会年会事務局

〒670-0092 兵庫県姫路市新在家本町1-1-12 Tel: 079-292-9403

Eメール：46.biorheology@gmail.com

以上

行事予定

第 43 回バイオレオロジー・リサーチフォーラムの御案内

移植医療や再生医療の進展には、生体外で組織・臓器を保存する技術、細胞から組織・臓器を創る技術の研究開発が極めて重要となります。厚い組織を創る、臓器を保存するための課題を克服するためには、多専門分野の叡智を結集した集学的な研究が必須となります。第 43 回バイオレオロジー・リサーチフォーラムでは、「組織・臓器の保存と創成」のテーマで、お二人の講師に、研究開発へ取り組みと課題、展望についてお話をいただき、ディスカッションの場としたいと思います。先生方の多数のご参加をお待ちしております。

主 催: 日本バイオレオロジー学会

日 時: 2023 年 3 月 2 日(木) 15:00~16:50

場 所: 早稲田大学先端生命医科学センターTWIns 3F セミナールーム 3

テーマ:「組織・臓器の保存と創成」

司 会: 西田 正浩(産業技術総合研究所 健康工学研究部門 人工臓器研究グループ長)

岩崎 清隆(早稲田大学 理工学術院 教授)

講 演:

1. 15:00-15:40 「革新的なドナー胸部臓器灌流技術の開発を目指した日米国際医工連携研究」

迫田 大輔(産業技術総合研究所 主任研究員)

近年欧米の移植医療において、摘出後のドナー心臓及び肺を保存したり、移植可能な機能を有しているか評価するために体外心臓灌流(Ex Vivo Heart Perfusion: EVHP)及び体外肺灌流(Ex Vivo Lung Perfusion: EVLP)が臨床使用されている。我々は米国 Cleveland Clinic、東京医科歯科大学、東北大学、京都大学と連携し、従来を超えた生体外保存や高精度な移植適合性評価を実現する革新的な EVHP 及び EVLP 開発に取り組んでおり、その研究内容を紹介する。

2. 15:50-16:30 「生体外における機能的な立体組織構築に向けた灌流可能な血管網導入技術の開発」

戸部 友輔(早稲田大学 理工学術院 総合工学科 助教)

生体外で組織工学的に作製した立体組織は移植治療などへの応用が期待されている。しかし、酸素・栄養素の供給、および老廃物の除去を担う灌流可能な血管網を生体外で導入する技術は未だ研究段階であり、高機能的な立体組織の実現に向けた課題である。本研究では、細胞シート工学を基盤に構築した高細胞密度の立体組織に、実際に培養液などで灌流可能な血管網を多数導入するための灌流培養技術の研究開発について紹介する。

参加費:無料(事前参加登録は必要ありません。)

学会員で無い方の参加も歓迎します。

問い合わせ先: 日本バイオレオロジー学会事務局 東海大学医学部内科学系循環器内科学

office@biorheology.jp

行事予定

第 44 回バイオレオロジー・リサーチフォーラムの御案内

第 44 回バイオレオロジー・リサーチフォーラムを下記の通り開催致します。

本フォーラムでは、嚥下の科学について、お二人の先生にご講演頂きます。最初のご講演では、大阪市立大学名誉教授 西成 勝好 先生に、嚥下に影響する食塊の物性を含む総合的な要因についてご講演いただきます。二つ目のご講演では、兵庫県立大学先端医療工学研究所 准教授 八木 直美 先生に、嚥下分野における動画解析の仕組み、AI を用いた新しい解析手法と活用例をご紹介します。高齢社会を迎え、重要な課題であります誤嚥予防と嚥下評価について、食と工学の側面からお話いただきます。多数の皆様のご参加をお待ちしております。

主 催：日本バイオレオロジー学会

日 時：2023 年 6 月 3 日（土）16：00～17：50 ※第 46 回日本バイオレオロジー学会年会同時開催

場 所：兵庫県立大学姫路環境人間学キャンパス（姫路市新在家本町 1-1-12） F 棟 302 号室

テーマ：「嚥下の科学-高齢社会における誤嚥予防と嚥下評価-」

司 会：金田 勇（酪農学園大学 農食環境学群 教授）

講 演：

1. 16:00～16:50

「咀嚼・嚥下過程のコロイド・レオロジー」

西成 勝好（大阪市立大学 名誉教授）

誤嚥性肺炎による死亡率は高齢者では特に高い。食塊の粘度や凝集性が不適切であると、いろいろな問題が起こる。味や香りなどの化学的因子、温度、摂取者の精神状況なども嚥下に影響するので、総合的な検討が必要である。

2. 16:50～17:40

「人工知能で嚥下を科学する」

八木 直美（兵庫県立大学 先端医療工学研究所 准教授）

近年、嚥下機能評価のニーズの高まりに応じて、嚥下造影検査や嚥下内視鏡検査より簡便で非侵襲的な方法が開発されている。嚥下分野における動画解析の仕組みや AI を用いた新しい解析手法と活用例を紹介する。

参加費：無料（事前参加登録は必要ありません）

学会員で無い方の参加も歓迎します。

問い合わせ先：日本バイオレオロジー学会事務局 東海大学医学部内科学系循環器内科学
office@biorheology.jp

行事予定

協賛学会などの予定

以下、協賛しています学会・シンポジウムなどの予定をお知らせ致します。

1. 日本混相流学会混相流シンポジウム2023
主催：日本混相流学会
日時：2023年8月24日(木)～26日(土)
場所：北海道大学札幌キャンパス
ホームページ：<http://www.jsmf.gr.jp/mfsymp2023/>

2. 日本流体力学学会 年会2023
主催：日本流体力学学会
日時：2023年9月20日(水)～22日(金)
場所：東京農工大学
ホームページ：<https://www2.nagare.or.jp/nenkai2023/>

岡小天基金 寄付金納付者

以下、令和4年10月～令和5年3月に岡小天基金へご寄付頂きました方々のお名前です。この場を借りまして、厚くお礼申し上げます。

佐々木 直樹
浅田 祐士郎

後藤 信哉
一杉 正仁

高橋 智子
山田 宏

(敬称略)

新入会員

以下，令和4年10月～令和5年3月に会員になられた方々のお名前です。

中谷 梢

高嶋 典子

小河タクヤ

(計3名)

FAX : 0463-93-6679

会員No. _____

E-mail : office@biorheology.jp

S 事務局記入

特定非営利活動法人 日本バイオレオロジー学会 入会申込書

申込み日 年 月 日

会員種別 (○印)	正会員・学生会員・賛助会員 (*の欄のみご記入下さい)	希望入会年度	年度
※会費年額 : ¥8,000 (正会員)、¥3,000 (学生会員)、1口¥50,000 (賛助会員)		※入会金 : 不要	
氏名 または * 団体名	フリガナ	生年月日 (西暦)	
		年 月 日	
	ローマ字		
E-mail (必須)			
勤務先 および * 所在地	勤務先名 (在学先名)		職名
	(〒 -)		
	TEL	内線 :	FAX
自宅 住所	(〒 -)		
	TEL	FAX	
最終学歴			西暦 年 卒業
			学位
希望連絡先 (○印を付ける)	勤務先	自宅	
現在ご関心のあるバイオレオロジーのテーマに○を付けてください (複数可)	1.血管内治療 2.循環器系ダイナミクスと疾患 3.血液レオロジーと微小循環 4.細胞・分子のメカノバイオロジー 5.ティッシュエンジニアリング・人工臓器 6.生体物質の構造形成と機能発現・制御 7.食品およびソフトマターのレオロジー 8.その他()		
* 団体代表者 および担当者氏名・役職	(役職)	* 申込 口数	計 万円

※学生会員として申し込む方は、在学証明書と指導教員の情報を必ずご記入ください。

在学証明書 学生証のコピーを直接お貼りください。	所属研究室名	
	指導教員	
特定非営利活動法人 日本バイオレオロジー学会事務局 〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143 東海大学医学部内科学系循環器内科学 後藤教授室内 TEL : 0463-93-1121 FAX : 0463-93-6679 E-mail : office@biorheology.jp		

日本バイオレオロジー学会誌（B & R, 電子版）投稿規定

（平成 21 年 10 月制定，平成 27 年 7 月改定，平成 27 年 9 月改定，平成 28 年 3 月改定，令和 4 年 4 月改定，令和 5 年 4 月改定）

1. 投稿資格

本誌への投稿責任者（連名の場合は，1 名以上）は，日本バイオレオロジー学会会員でなければならない。ただし，依頼原稿の場合はこの限りではない。

2. 投稿原稿の種類

投稿できる原稿は，「総説」，「解説」，「原著論文」，「ノート」および「その他」とする。英語の論文（Original articles, Brief communications, Review articles）については，日本バイオレオロジー学会英文誌の Journal of Biorheology（URL: <http://www.biorheology.jp/jb.html>）への投稿を勧める。

2. 1. 総説

「総説」は，バイオレオロジーとそれに関連した分野における特定の研究や主題について，資料や文献を付して総括的に論述するものである。「総説」の長さは，仕上がりで 10 ページ以内とする。表題頁の左上には「総説」と明示する。

2. 2. 解説

「解説」は，バイオレオロジーとそれに関連した分野における諸課題や最近の進歩，有用な概念・手法などについて解説するものである。「解説」の長さは，仕上がりで 10 ページ以内とする。表題頁の左上には「解説」と明示する。

2. 3. 原著論文

「原著論文」は，バイオレオロジーとそれに関連した分野における独創的研究で，他誌に未発表の論文とする。「原著論文」の長さは，仕上がりで 10 ページ以内とする。英文要旨は 200 words 以内とする。表題頁の左上には「原著論文」と明示する。

2. 4. ノート

「ノート」は，前項の「原著論文」とするほどまとまった形ではないが，バイ

オレオロジーとそれに関連した分野における独創性，有用性，速報性のいずれかを有する研究で，研究方法に関するユニークなアイデア，実験で得られた興味深いデータ，臨床的に貴重な症例などを対象とする。「ノート」の長さは，仕上がりで4ページ以内とする．英文要旨は100 words 以内とする．表題頁の左上には「ノート」と明示する．

2. 5. その他

「掲載原稿に対する意見」，「書評」，「研究（室）紹介」，「各種行事（国内外学会など）の予告」などは，編集委員会が会員に役立つと認めた時に掲載される．

3. 執筆要領

「原稿テンプレート」のフォーマットに従って和文で作成し，フォーマットは変更しない．本誌は電子版であるため，最終原稿がそのまま PDF ファイルとして掲載される．

4. 倫理規定

ヒトを対象とした研究データが含まれる場合は，ヘルシンキ宣言に準拠して被験者の人権やプライバシーに十分配慮すること．動物を対象とする実験においても，動物福祉の面に十分配慮が求められる．原稿中には，倫理規定に準拠し，所属施設の倫理委員会あるいはこれに準ずる機関の承認を得て行った研究であることを明記すること．

5. 利益相反

「原著論文」と「ノート」については，著者全員を対象として本文末に利益相反の有無を明記すること．利益相反のある場合には，利害関係のある企業等との関係を記載すること．

6. 投稿原稿の採否

投稿原稿の採否は，編集委員会が委嘱する複数の査読者の審査に基づき，編集委員会が決定する．再投稿の期限は，返送の日より6ヶ月以内とする．なお，総説については，明確な観点から会員にわかり易く記述されているか，解説については，明確な論理で会員にわかり易く解説されているか，それぞれ査読する．

7. 著者校正

掲載前にフォーマットなどの再確認が必要な場合のみ、編集委員会から連絡する。

8. 掲載料

掲載料は、「原著論文」では2万円、「ノート」では1万円、「総説」と「解説」では無料とする。

9. 別刷り

本誌は電子版（PDF）であるため、別刷りは取り扱わない。

10. 掲載号の公開

掲載号は、まず学会ホームページに掲載し、次年度に J-STAGE のバイオレオロジー学会誌欄 (<https://www.jstage.jst.go.jp/browse/jpnbr/-char/ja/>) にも掲載する。掲載号の公開は、会員には発行と同時にパスワードを設けて行い、一般には発行日の1年後に行う。

11. 著作権

掲載された記事（「総説」、「解説」、「原著論文」、「ノート」および「その他」）についての著作権は、日本バイオレオロジー学会に属する。また、年会で投稿された抄録の著作権については、記事と同じ規定を適用する。

著者は、他者（個人、団体）が著作権を有する文章および図表を記事に利用する場合、投稿に先立って著作権者から利用許諾を得ておかなければならない。

著者は、第三者からの掲載記事の利用許諾の要請に対し、これを本学会が認めれば著者も同じく認めることにつき、記事の投稿の時点で同意したものとする。

著者は、著作権法第30条の範囲内で私的使用する場合、もしくは私的使用以外で非営利目的である場合は、本学会へ許諾申請することなく、記事の全文または一部の複製、翻案、翻訳を行うことができる。ただし、掲載記事の全文を複製して他の著作物に利用する場合、出所を明示しなければならない。

12. 原稿の提出先

本誌は電子版であるため、基本的に電子メールによる。原稿は、投稿票と一緒に、日本バイオレオロジー学会誌（B & R, 電子版）編集委員長 西田正浩宛にメールに添付して送信する。必ず、メールの **Subject**（件名）欄に「日本バイオレオロジー学会誌原稿」と記入する。なお、ファイルのサイズが大きすぎると送受信できない場合があるので、ファイルを添付せずに投稿した旨を知らせるメールも送信する。また、休日を除いて7日以内に受信の連絡がなければ、問い合わせること。

〒305-0031 茨城県つくば市並木 1-2-1
産業技術総合研究所 健康医工学研究部門
西田 正浩
E-mail: masahiro.nishida@aist.go.jp

日本バイオレオロジー学会誌投稿票

(投稿規程に従い原稿を作成し、本票にご記入の上、一緒に提出してください)

1. 表題

(和文) _____

(英文) _____

2. 著者全員の氏名 (漢字及びローマ字で書き、会員番号も併記する。非会員は000と記入)

_____ (会員番号 _____)

_____ (会員番号 _____)

_____ (会員番号 _____)

_____ (会員番号 _____)

(必要に応じて行を追加して下さい)

3. 投稿責任者の連絡先 (郵便番号、住所、氏名、電話番号、Fax 番号、e-mail アドレス)

4. 原稿区分

総説

解説

原著論文

ノート

その他 (_____)

※その他には、掲載原稿に対する意見、書評、研究(室)紹介、各種行事(国内外学会など)の予告、学生会員のページ欄などが該当します。

5. 本原稿は、全体で (_____) ページ

6. 編集委員会への連絡事項

※原稿の作成には、編集委員会が作成したテンプレートを使用してください。

編集後記

新型コロナウイルス感染症に対し、感染を拡大させないために、基本的なあるいはそれ以上の感染対策に取り組まれておられることと存じます。来月より感染症法上の位置付けが五類感染症に変更される方針ですが、引き続き注意が必要とは伺っております。

さて、今号は、「新型コロナウイルス感染症とバイオレオロジー」をテーマとして、後藤理事長と藤野先生に解説記事をご執筆いただきました。後藤理事長は、第2回 Joint Meeting of ESCHIM-ISCH-ISB (大会長：丸山先生) 終了直後の市民公開講座「新型コロナウイルス感染症と血液レオロジー」のパネリストでしたし、藤野先生は、Joint Meeting と連携開催された第44回年会 (年会長：一杉先生) のシンポジウム「医療現場における COVID-19 との戦い」のシンポジストでした。お二人の先生ともに、専門的で奥深い最新の内容をわかりやすく解説していただき、甚く感謝する次第です。そして、丸山前理事長には、「血液レオロジーと脚気、そして脚気論争」の題目にて解説いただきました。脚気という病気を通じた、本学会の創始者である岡先生の錚々たる系譜にも関わる貴重な史実とバイオレオロジーとの密接なつながりを教示していただき、深く感謝する次第です。

多くの皆様方のご協力のお陰で本号を発行することができました。厚くお礼申し上げます。

(西田正浩)

編集委員会

編集委員長 西田 正浩

編集委員 市川 寿 喜多 理王 坂元 尚哉 庄島 正明
田地川 勉 一杉 正仁 望月 精一 山田 宏

日本バイオレオロジー学会誌 (B & R, 電子版) 第37巻 第1号

2023年4月25日発行

編集者 西田 正浩

発行者 後藤 信哉

特定非営利活動法人 日本バイオレオロジー学会・事務局

〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143

東海大学医学部内科学系循環器内科学 後藤教授室内

TEL 0463-93-1121 (内線 2227)

FAX 0463-93-6679

E-MAIL office@biorheology.jp

© copyrighted 2023, by Japanese Society of Biorheology
