

綜 説

リンパ系によるコロイド輸送
—リンパ循環とリンパ指向性物質

伊古美 文 隆

信州大学医学部第1生理学教室

Colloidal Transport through the Lymphatic System
—Lymph Circulation and Drug Targeting

Fumitaka IKOMI

Department of Physiology, Shinshu University School of Medicine

Key words: microcirculation, lymph dynamics and composition, lymph node, lymphatic imaging, drug delivery system (DDS)

微小循環, リンパ動態・組成, リンパ節, リンパ管造影, 指向性薬物

I はじめに

リンパ系は血管系と並列に存在する脈管系であり、中枢神経や骨髄など特殊な部位を除いては全身の隅々にまで分布している¹⁾。表1に示した様に、リンパ系は血管系とは異なる独自の機能によって内部環境の恒常性維持に重要な役割を演じている。リンパ管の起始部は各組織中にあり、組織液の排導系として、水・電解質、血漿蛋白などの高分子物質、免疫細胞、さらには、組織間隙に注入された炭粉等のコロイド状粒子の汲み上げを行う²³⁾。ここで、コロイドという言葉はエアロゾルやシリカゲル等、体積と比較して広い表面を有する状態や物質に対して広範囲に使われている。本綜説においてはこの定義を限定し、液体中に直径が10 nm~数 μ m程度の粒子(コロイド状粒子)が分散している状態のものをコロイドと呼ぶことにする。

組織間隙に注入されたコロイド状粒子は選択的にリンパ管へと取り込まれる(リンパ指向性)²⁴⁾。この性質を利用してリンパ系を標的とした診断治療法の開発

が今までにもいくつか試みられている。例えば、腫瘍のリンパ節転移に対する診断を目的として、組織間隙にコロイド状造影剤を注入し、コンピューター断層写真(CT)上で所属リンパ節を捉える研究が進められている⁵⁾。一方、リンパ指向性制癌剤として、Mitomycin Cを含むエマルジョンを用いた実験も行われている⁶⁾。リンパ系に薬物を集積する戦略としてコロイド状粒子を用いる場合、粒子の性質とともに、粒子を運搬する主体である組織間隙やリンパ管の機能特性も知る必要がある。そこで、本綜説においてははじめにリンパ産生・輸送について総論的に述べた後、臨床への応用が期待されるリンパ系によるコロイド輸送という面に焦点を当てて解説したい。また、ここではあまり触れることのできなかつたリンパ循環の意義やリンパ節の生理学については他紙に掲載した総説を併せてご参照いただければ幸いである⁷⁾。

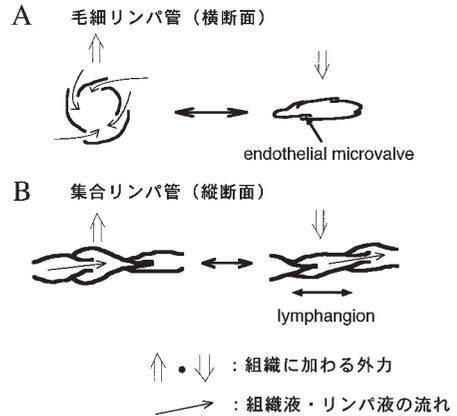
II リンパ循環の生理学

リンパ系の役割をより深く理解するため、さらには、コロイド輸送機序について考察するための基礎として、リンパ系独自の機能特性に配慮することが必要である。

別刷請求先: 伊古美文隆 〒390-8621
松本市旭3-1-1 信州大学医学部第1生理

表1 リンパ系の役割 (文献⁷⁾より改変)

- 1 血管系から漏出した血漿成分の循環血液中への回収
細胞周囲環境の恒常性, 循環血漿量の維持
- 2 消化管から吸収された水・電解質・栄養素の移送
特に, カイロミクロンの形での脂溶性物質転送
- 3 細胞から放出・分泌された酵素・ホルモン等生理活性物質の移送
レニン・ヒスタミン・インシュリン・サイロキシン等の輸送
- 4 高分子物質・粒子状成分の組織間隙からの排除
ヒアルロン酸や炭粉・細菌等異物の汲み上げと輸送, 処理, もしくは, 蓄積
- 5 抗原・抗体・免疫細胞の移動路・反応の場
- 6 生理活性物質の分泌
NO・プロスタグランジン 等
- 7 病態生理学的意義
炎症・胸腹水・浮腫・蛋白漏出性胃腸症・腫瘍の転移 等

図1 外力に依存したリンパ産生・輸送機構を示す模式図 (文献⁴³⁾より改変)

組織に加えられた圧迫伸展によりリンパ管はポンプとしての機能を発現し, リンパ産生 (A) とともにリンパ輸送 (B) が促進される。

それゆえ, ここでは我々の最新の知見を踏まえつつリンパ動態, すなわち, リンパ産生・輸送様式を中心に概説する。

A リンパ系の構築

リンパ系は末梢の組織中にある毛細リンパ管 (initial lymphatic) にその端を発する。この毛細リンパ管で産生されたリンパ液は集合リンパ管 (collecting lymphatic), 次いで, 主幹リンパ管 (lymphatic trunk) を経由して静脈へと合流する。概念としては毛細リンパ管とは組織間隙より物質の吸収を行う部位であり, 集合リンパ管とはこの産生されたリンパ液を輸送する部位である。しかしながら, 標本中においてはこの区別をすることは困難であり, 一般には, 壁が一層の内皮細胞のみからなるものを毛細リンパ管, 壁に平滑筋を有するものを集合リンパ管と定義している⁸⁾。また, 集合リンパ管のうち腸リンパ本幹, 腰リンパ本幹, 胸管の様にリンパ系の下流に位置する本幹部を特に主幹リンパ管と呼んでいる⁹⁾。

ヒトでは原則として横隔膜以下の下半身と肺を除いた左上半身にて産生されたリンパ液は胸管へ流入し, それ以外のものは右リンパ本幹へと入る⁹⁾。しかしながら, リンパ管の分岐吻合や, 走行の個人差のため, 必ずしも支配領域が明瞭に区分されている訳ではな

い¹⁰⁾¹¹⁾。

B リンパ産生

リンパ管中にある液体は, その中に分散している細胞成分やコロイド状粒子を含めてリンパ液と呼ばれる¹⁾。リンパ液の産生は組織液が毛細リンパ管内へと移動することにより生ずる。組織学的な検索によると毛細リンパ管は非連続性の基底膜に覆われており, 隣り合う内皮細胞間には幅数 μm にも及ぶ間隙が認められている¹²⁾¹³⁾(図1 A)。コロイド状粒子はこの間隙を通過することにより容易にリンパ管へと移行しうる。さらに, この間隙は2枚の内皮細胞の重畳からなっており, この構造は産生されたリンパ液の逆流を防ぐための弁 (endothelial microvalve) として働くと考えられている⁹⁾。また, 繋留フィラメント (anchoring filament) と呼ばれる細かい膠原線維束が基底膜の非連続部位を通してリンパ管内皮細胞の外側形質膜に結合している。これによって組織液量が増加した場合においても毛細リンパ管は圧平されることなく, むしろ, 組織の膨化に伴って周囲から牽引され, 拡張してくることが予想されている¹²⁾。以上の毛細リンパ管における形態学的特徴は過剰な組織液の排導, そして, 組織間隙からの高分子物質やコロイド状粒子の排除のために合目的な構造と言える。

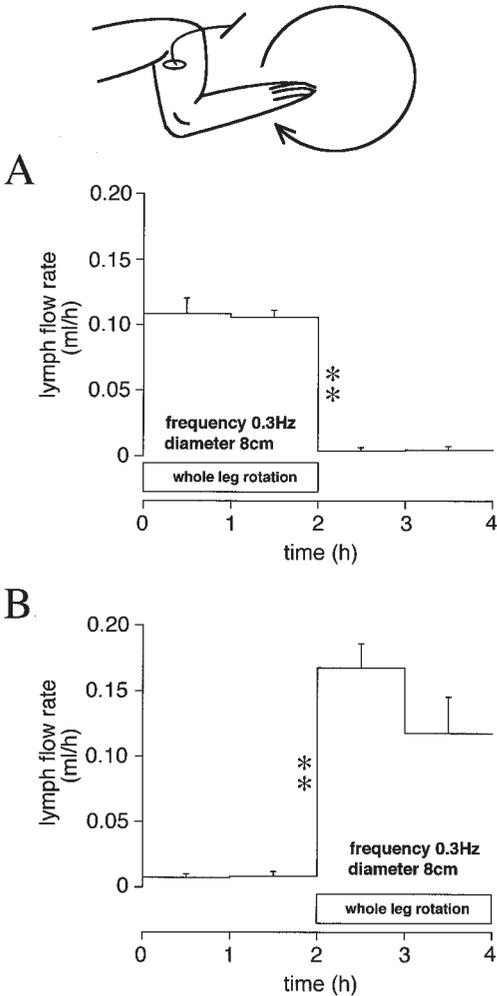


図2 リンパ液の流出量に対する下肢回転の効果 (文献²³より転載)

Aは2時間下肢回転を継続しその後2時間停止したもの ($n = 3$)。Bは逆の時間経過で実験を行い、時間依存性を検討した ($n = 3$)。平均±標準誤差を示す。** $p < 0.01$

皮膚において組織液の静水圧 (組織液圧) は大気圧と比較して数 mmHg の陰圧が測定されている¹⁴⁾¹⁵⁾。一方、皮膚におけるリンパ管内圧は数 mmHg の陽圧を示すという報告が多い¹⁶⁾¹⁷⁾。この様に圧較差に逆らってリンパ産生の生ずるためには何らかの駆動力の存在が必要となる。

1938年に Parsons と McMaster¹⁸⁾ はウサギの耳を用いて動脈の拍動がリンパ産生を著しく増加させることを観察している。このことから、組織に加えられる

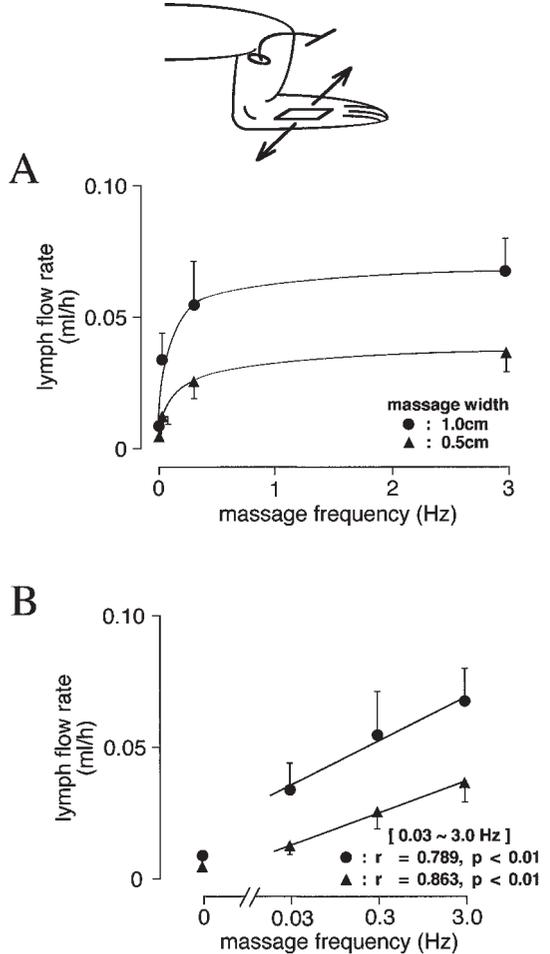


図3 リンパ液の流出量に対するマッサージの効果 (文献²³より転載)

マッサージとして足背に接着した 1×2 cm のプラスチック条片を皮膚と水平に往復運動させた。丸はマッサージ巾1.0cm ($n = 4$)、三角は0.5cm ($n = 4$) で行ったものを示す (A)。横軸を対数軸に書き替えるとマッサージ頻度とリンパ流出量との間には有意な直線関係が認められた (丸: $r = 0.789$, $p < 0.01$, 三角: $r = 0.863$, $p < 0.01$) (B)。平均±標準誤差を示す。

周期的な外力がリンパ産生のための駆動力として働くと考えられる。すなわち、外力によって一時的に、組織液圧 $>$ 毛細リンパ管内圧、となった時に毛細リンパ管の充満が生じ、組織液圧 $<$ 毛細リンパ管内圧、の際には endothelial microvalve によって逆流が妨げられるという仮説である (図1A)¹⁹⁾²⁰⁾。事実、我々の実

験においても、麻酔したウサギの下肢節前リンパ管に逆行性カニューレーションを行いリンパ液の流出量を観察したところ、下肢を静止していた際にはほとんどリンパ流を認めなかったが、受動的な回転運動によってリンパ液の流出は著明に亢進した²¹⁾²²⁾(図2)。一方、同様のカニューレーションを行ったウサギにおいて足背部の局所的なマッサージを行うと、マッサージの速度依存性にリンパ液流出速度が増加した²³⁾(図3)。また、イヌ下肢へ振動刺激を与えた場合にも著明なリンパ産生の増加が観察されている²⁴⁾²⁵⁾。これらの結果からも、組織に加えられた外力によって毛細リンパ管が組織液をリンパ管中に汲み上げるポンプとして作用することが強く示唆される。

C リンパ輸送

毛細リンパ管において産生されたリンパ液は集合リンパ管に流入し、下流へと運ばれる。四肢の静脈と同様に、集合リンパ管は内腔に弁 (lymphatic intraluminal valve) を有している。ここで、上流と下流の隣り合う2組の弁に囲まれたリンパ管の一区画はリンパ分節 (lymphangion) と呼ばれている (図1 B)⁸⁾。リンパ液は上流から下流へと向かう圧勾配に従って流れを生ずるか、さもなければ、1つ1つのリンパ分節を最小単位としてこれらの体積変化によって下流へと向かう1方向性の流れを創出する。換言すれば、各リンパ分節がポンプとして働き、リンパ液の駆動力を生ずるということである。ここで、集合リンパ管に

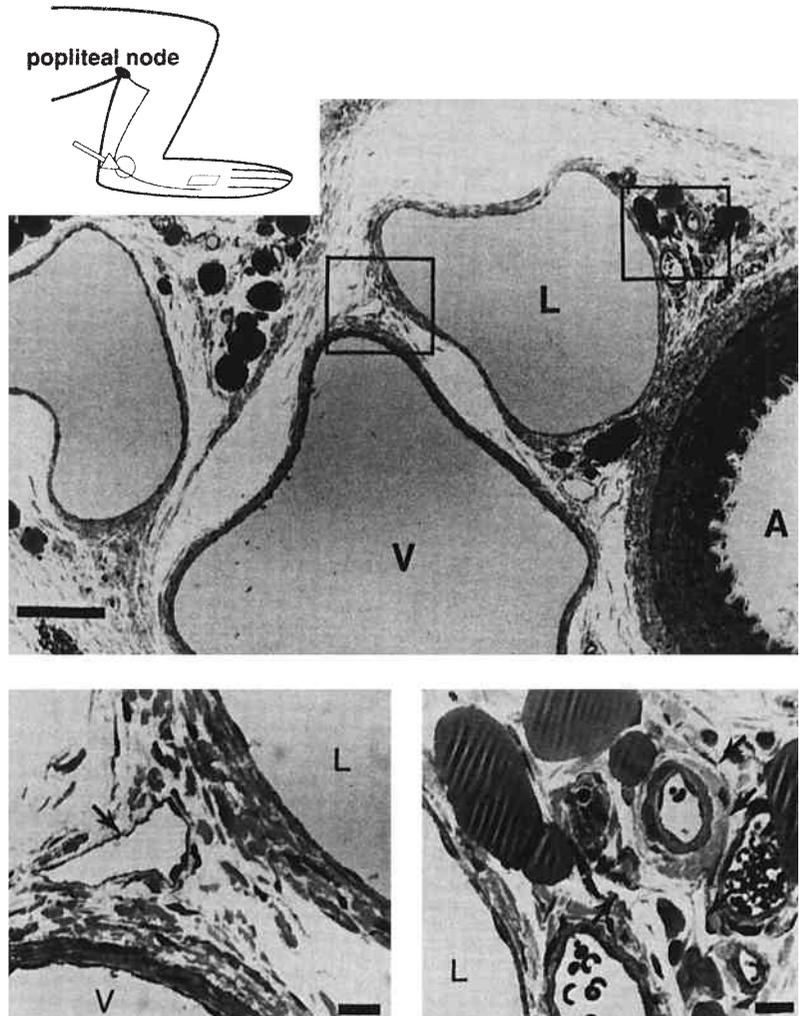


図4 A

におけるリンパ液の輸送様式は能動的リンパ輸送と受動的リンパ輸送との2つに分類される³⁾²⁶⁾。能動的リンパ輸送とはリンパ分節の体積変化を引き起こす力、すなわち、リンパ液の駆動力がリンパ管壁自体に内在する平滑筋の自発性収縮によるものである。これに対して、受動的リンパ輸送とは、動脈拍動、振動、関節運動、もしくは、マッサージ等の外力を駆動力とする機構である(図1B)。

1 能動的リンパ輸送

リンパ管平滑筋の自発性収縮はヒト、ウシ、ヒツジ、ラットをはじめ多くの動物において観察されている。ZweifachとPrather(1975)²⁷⁾はラット腸間膜の集合リンパ管内圧をガラスマイクロピペットで測定するこ

とによって、リンパ管内圧は下流のリンパ分節ほど高くなっているが、リンパ管の拍動によってリンパ液が弁を通して押し上げられてゆく様子を示した。さらに、1つのリンパ分節における拍動を圧-容量曲線を用いて解析すると、心周期と同様の経過が認められ、駆出率は65%前後と測定されている²⁸⁾²⁹⁾。また、摘出ウシ腸間膜リンパ管においても1分間に数回の頻度で自発性収縮が認められており、ここでは心臓におけるスターリングの法則と同様に壁周張力の増加によってリンパ管平滑筋の収縮力の増加することが観察されている²⁸⁾。これはリンパ産生量に応じて能動的なリンパ輸送能を自己調節するという大変合目的な仕組みである。リンパ分節数値を含むヒツジ下肢節前リンパ管標本を

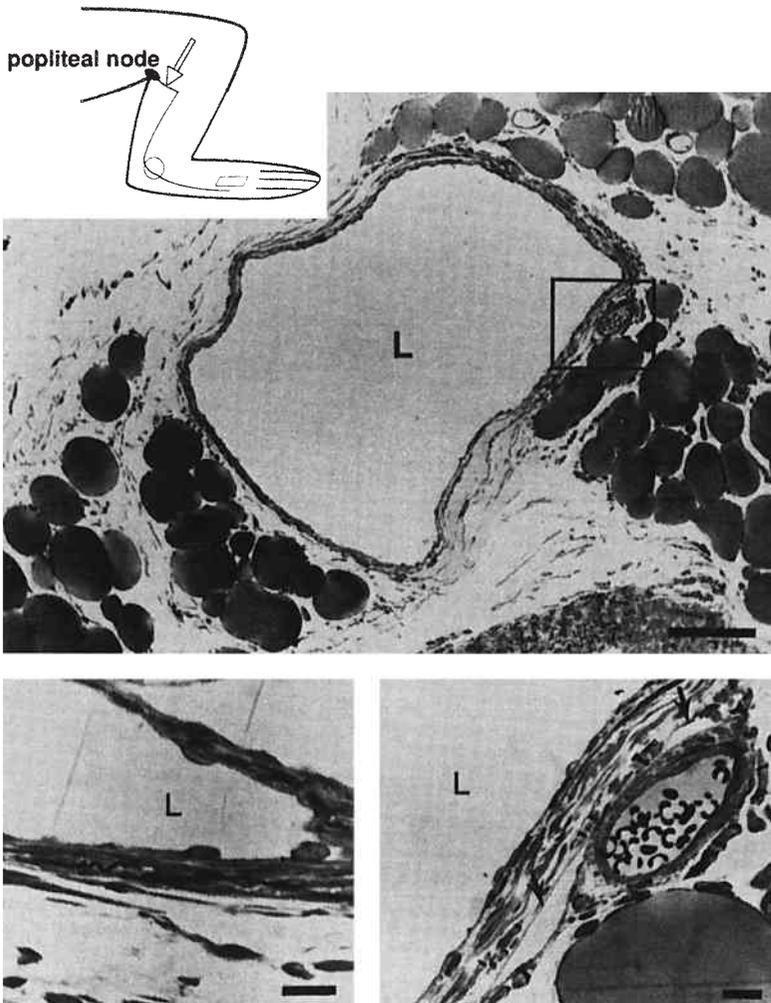


図4 ウサギ下肢節前リンパ管の横断像(文献²³⁾より転載)

集合リンパ管(L)と伴走する動脈(A)、静脈(V)。集合リンパ管周囲には毛細リンパ管様の構造(矢印)も認められる。下図は上図囲いの拡大像である。ただし、B下左は弁付着部の縦断像を示す。上図横棒は100 μ mを下図横棒は10 μ mを表す。

図4 B

用いた実験によると、壁内外圧差を20cmH₂Oとした時に輸送量は最も増えると報告されている³⁰⁾。リンパ管の自発性収縮に対しては神経性・体液性・局所性の調節も行われている。すなわち、交感神経刺激³¹⁾や、アドレナリン・ヒスタミン等の薬物³²⁾、そして、リンパ管内皮細胞から放出されるNO³³⁾³⁴⁾・プロスタグランジン³⁵⁾によってリンパ管の自発性収縮は影響されることが知られている。

2 受動的リンパ輸送

組織に加えられた外力はリンパ輸送のみならずリンパ産生をも促進するため、実験的に集合リンパ管の受動輸送能のみを評価することは困難である。しかしながら、一連のリンパ管における圧・流量分布を調べることによって集合リンパ管ポンプ能を見積もることが可能となる。ウサギ下肢のリンパ管は平滑筋の発達が悪く、この部位においては主として受動的リンパ輸送によってリンパ液が移動すると考えられている²³⁾³⁶⁾(図4)。ここで、ウサギの下肢を0.3Hzで受動的に回転運動させると、下肢の節前リンパ管内圧は-1.1cmH₂O、そして、この下流に位置する腰リンパ本幹においては6.7cmH₂Oという値が測定された³⁷⁾³⁸⁾。下流の圧が上流の内圧よりも高いというのは一見矛盾しているように感じられるが、リンパ管の受動ポンプ作用によって定常的な圧勾配に逆らってリンパ液が押し上げられたと考えれば理解しうる。

一方、イヌ胸管では自発性収縮は認められないものの種々薬物や電気刺激によって収縮弛緩反応が誘起される³⁹⁾⁴⁰⁾。また、自発性収縮を有するウシ腸間膜リンパ管においても、同様の刺激により基本張力の変化が生ずる⁴¹⁾⁴²⁾。これら基本張力の変化によってリンパ管壁の粘弾性特性が変化し²⁸⁾、受動ポンプ能が調節されている可能性が考えられる。

D リンパ液の圧-流量関係

リンパ管機能の本質は物質の取り込みと輸送を行うことにある。リンパ液中の溶質、コロイド状粒子、細胞成分の輸送量は、その物質の濃度とリンパ流量との積となる。それゆえ、物質輸送の面からもリンパ流量の調節機構を知ることが必要となる。ここではまずリンパ流量に影響する因子について圧-流量関係の視点から考察を進めたい。

前項で示した様に、リンパ液の産生、すなわち、組織液のリンパ管内への移動は毛細リンパ管のポンプ作用によって促進される。集合リンパ管においても各リンパ分節がポンプとして働き圧勾配に応じてリンパ液

を下流へと送りだしている³⁾⁴³⁾。それゆえ、リンパ流量は主としてリンパ管のポンプ能、間質液量(圧)、そして、リンパ管内圧によって決定されると考えられる。ちなみに、リンパ動態を検討する際の重要な因子である抵抗のパラメーターは圧と流量から一意的に決定される。

1 逆行性カニューレションによるリンパ動態解析

リンパ管のポンプ能、間質液量(圧)、そして、リンパ管内圧、各々のリンパ流に対する効果を評価するためにウサギ下肢リンパ管内へ逆行性にポリエチレンチューブを挿入し、種々条件下における圧-流量関係を測定した。ここで、リンパ管の受動ポンプ能は下肢回転運動の速度を、組織液量(圧)は静脈圧を、そして、リンパ管内圧はチューブ自由端の高さ(流出圧)を上下することにより変化させた。

はじめに、リンパ管のポンプ能の評価を行うため、リンパ液の流出圧を一定として下肢回転速度とリンパ流量との関係を検討した。この結果、下肢回転が停止していた時にはほとんど認められなかったリンパ流は、回転速度を上昇するに従って増加していった。また、この両者の関係は、横軸を対数目盛とすると、図3Bで示す局所的なマッサージを行った場合と同様に、生理的な範囲と思われる0.01~1.0Hzの間で直線関係が認められた²³⁾。このことから、リンパ産生・輸送に対しては外力によって引き起こされたリンパ管のポンプ作用が主要な役割を演じていると言えよう。

次いで、組織液量(圧)の変化がリンパ流量に与える影響を評価するため、静脈圧を40mmHgにまで増加させ同様の実験を行った。その結果、リンパ流量は約5倍と著明な増加を示したが、ここでも先程と同様の直線関係が認められた²³⁾。以上より、一定の外力に対しては組織液量の増減に応じてリンパ流量は上下すると考えられる。

さらに、リンパ管内圧のリンパ液流出量に及ぼす効果を評価するため、一定の下肢回転速度の下で、流出圧を段階的に変化させながら流量を測定した。この時、リンパ流量は流出圧の低下に伴って直線的に増加し、流出圧が-10~0 cmH₂Oの時点でプラトーに達した⁴⁴⁾。静脈でよく知られている様に、圧平性のある管において圧平が生じた場合には下流の圧とは関係なく流量が一定となる現象(脈管瀑布現象vascular waterfall phenomenon)が報告されている⁴⁵⁾⁴⁶⁾、ここではリンパ管においても同様の機序によりプラトーが出現したものと思われる。以下の解析のため、この流

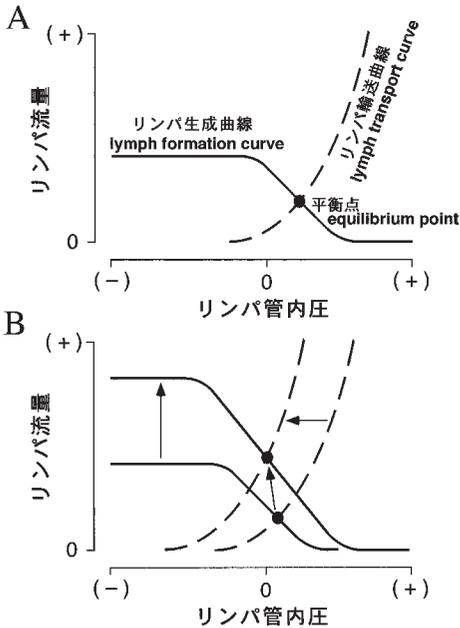


図5 グラフによるリンパ動態解析法

A リンパ生成曲線（実線）、リンパ輸送曲線（破線）、平衡点（黒丸）を示す。B 下肢回転速度を増加すると、平衡点は上方に移動する。

出圧—流量関係を示す曲線を「リンパ生成曲線 (lymph formation curve)」と呼ぶこととする³⁶⁾³⁷⁾(図5 A)。ちなみに、リンパ生成曲線は、静脈圧の上昇や、下肢回転速度の増加によって、上方に移動することが観察されている⁴⁴⁾⁴⁷⁾(図5 B)。これらの事実からも、リンパ産生・輸送量はリンパ管のポンプ作用、組織液量(圧)そして、リンパ管内圧によって強く影響されることが確認された。

2 順行性カニューレションによるリンパ動態解析

前項で行った逆行性カニューレションの実験に対して、今度は順行性にリンパ管内へチューブを挿入し、保生液の注入圧—流量関係を調べてみた。ここではTチューブにより側圧をモニターしつつ一定流量の保生液をリンパ管へと注入した。この結果はチューブの挿入部におけるリンパ管内圧と下流へと輸送されるリンパ流量との関係を示していると解釈される。それゆえ、この注入圧—流量関係を表す曲線を「リンパ輸送曲線 (lymph transport curve)」と呼ぶことにする(図5 A)³⁶⁾³⁷⁾。

一定の下肢回転速度の下でリンパ輸送曲線を求める

と、注入速度が0の時、内圧はわずかな陰圧を示し、注入速度を増加するに従って内圧の上昇が認められた³⁷⁾⁴⁴⁾。さらに、リンパ輸送に及ぼす集合リンパ管のポンプ作用の効果を評価するため、下肢回転速度を変化させた場合のリンパ輸送曲線を求めてみた。すると、リンパ輸送曲線は回転速度の増加に応じて左方へと移動した⁴⁷⁾(図5 B)。以上の結果から、リンパ管は外力によって駆出ポンプとしてのみならず汲み上げポンプとしても働くということが判明し、ポンプ能は外力に応じて変化することが確認された。すなわち、下流へと向かうリンパ輸送量は、リンパ管のポンプ作用、そして、リンパ管内圧に強く影響されるということである。

3 生体内におけるリンパ管内圧と流量の推定

生体内にあるリンパ管の任意の点においては、各瞬間毎に内圧と流量とは一意に定まっている。リンパ管のある点における内圧の増加は、その部位のリンパ生成曲線に従って、上流からのリンパ流量低下をもたらすだろう。一方、下流へと向かうリンパ流量はリンパ輸送曲線に従って増加する。それゆえ、リンパ管の任意の点における圧・流量を決定するためには、その部位の内圧を徐々に変化させ、上流からのリンパ流量と下流へのリンパ流量とが等しくなる点を探せばよいことになる。これはすなわち、リンパ生成曲線とリンパ輸送曲線の交点を求めるという作業に他ならない。これら2つの曲線の交点は上流からのリンパ流量と下流へのリンパ流量とが平衡している点という意味で「平衡点 (equilibrium point)」と呼ばれる³⁶⁾³⁷⁾(図5 A)。

リンパ生成曲線、もしくは、輸送曲線は、組織液量(圧)やリンパ管ポンプ能の発現といった種々条件の変動によって位置や傾きを変化させ、その結果として平衡点は新たな場所へと移動する。例えば、ウサギ下肢節前リンパ管においては下肢回転速度の上昇によりリンパ管のポンプ作用を促進させると、リンパ生成曲線は上方に移動し、リンパ輸送曲線は左方へと移動する。このことから、平衡点は上方に移動することが分かる⁴⁷⁾(図5 B)。すなわち、運動時のようにリンパ管の受動ポンプ能が亢進しリンパ産生量が増した場合には、この運動している局所の集合リンパ管において内圧をあまり変化させずに流量を増すという、リンパ液の排導という観点からは合理的な機構が備わっている。

また、リンパ液圧・流量の部位差についても同様の方法にて解析を行いうる。例えば、下肢回転速度を0.3Hzと一定にした場合のウサギ下肢節前リンパ管と、

その下流に位置する腰リンパ本幹の内圧は平衡点の位置から各々 $-1.1\text{cmH}_2\text{O}$ と $6.7\text{cmH}_2\text{O}$ と推定されている³⁸⁾。別の実験において、1本のリンパ管にTチューブを挿入して側圧を測定した場合にも同様の値が得られることを確認している⁴⁷⁾。以上の結果から、リンパ液は集合リンパ管内を陰圧で流れうること、さらに、下流の方が上流部よりも内圧が高くなりうることが示された。これらの事実からも、リンパ液の移動に対するリンパ管ポンプ作用の重要性が示唆される。

リンパ管内圧の測定法としては現在までにガラスマイクロピペットの刺入による直接測定²⁷⁾、もしくは、リンパ管の走行途中にTチューブを挿入することによる側圧の測定⁴⁷⁾⁴⁸⁾が行われている。ここで紹介したグラフ上で平衡点を求めることによるリンパ動態解析法はガラスピペット法では行えない動きのある組織においても適用することができること、そして、Tチューブ法では測定不能な流量も同時に推定しうること、さらに、圧-流量関係からリンパ管の抵抗を算出しうること、という利点を有する。すなわち、本法を用いることによって、生理的な条件下でより詳細なリンパ動態の解析を行うことができるといえよう。

E 輸送に伴うリンパ液の濃縮

従来より、リンパ液はその輸送の過程においてリンパ管壁、もしくは、リンパ節を介する水分移動によって蛋白濃度の増加することが知られている。枝分かれのない1本のリンパ管を用いて高分子の蛍光トレーサー濃度の測定を行うと、上流より下流においてトレーサー濃度の増加が認められた。さらに、トレーサーの濃度はリンパ管の自発性収縮と同期して増加することが観察された⁴⁹⁾。このことはリンパ管壁内外の静水圧差に応じて水分移動の生ずることを示唆する所見である。

さらに、リンパ節においては輸入リンパ管における蛋白濃度が低い程リンパ液は濃縮される程度が大きくなること⁵⁰⁾、また、静脈圧が低い程濃縮され易いこと⁵¹⁾が報告されている。これらの実験事実から、リンパ輸送の過程における水分の出納は膠質浸透圧と静水圧とのバランスによって、すなわち、毛細血管におけるスターリングの仮説と同様の機構によって生ずることが示唆された。このリンパ液濃縮機構が存在するために、より少ないリンパ流によって同量の蛋白を回収しうることになり、蛋白輸送効率は粘性増加による損失を考慮しても十分に向上していると考えられている⁵²⁾。

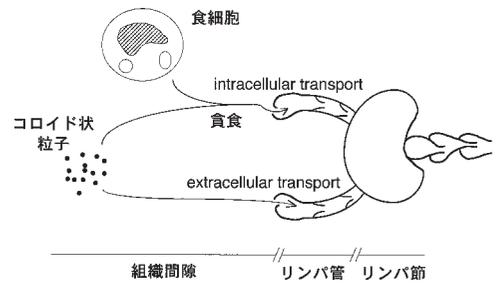


図6 組織間隙からリンパ節へのコロイド輸送(文献⁴³⁾より改変)

コロイド状粒子の輸送には粒子がそのままの形でリンパ系に取り込まれるもの(extracellular transport)と、食細胞によって運ばれるもの(intracellular transport)との、2つの様式が存在する。

III リンパ指向性物質

効果的に薬物を標的となる臓器組織へと移行させる(drug delivery system: DDS)ため現在まで様々な工夫が行われている。リンパ系においては腫瘍のリンパ節転移やリンパ浮腫に対する診断治療に用いることを目標として、リンパ系へと特異的に集積するリンパ指向性薬物の開発が進められている⁵³⁾。

A リンパ系によるコロイド輸送様式

古くから、皮下に刺入された刺青の顔料や、呼吸により肺内へ吸引された炭粉が各々の所属リンパ節中に見出されることが知られていた²⁾。一方では、組織間隙に注入された金コロイド、フェリチン粒子、細菌等が選択的にリンパ系へと移行することも観察されている⁴⁾。組織間隙からリンパ節へのコロイド状粒子の輸送様式については過去に2つの機構が示されている。すなわち、組織間隙から粒子がそのままの状態でも細リンパ管壁を通過しリンパ流に乗ってリンパ節へと移動するもの(extracellular transport)と、組織間隙において食細胞に貪食された後リンパ管を経由してリンパ節へと運ばれるもの(intracellular transport)とである²¹⁾⁴³⁾(図6)。そこで我々は、蛍光ラベルしたフルロカーボンエマルジョン(濃度 300mg/ml 、粒子平均径 $0.34\mu\text{m}$)をウサギ足背に 0.1ml 皮下注射した後、下肢節前リンパ節よりリンパ液を採集するという方法を用いて各様式によるフルロカーボンの輸送量を定量化した。その結果、皮下注入後2時間リンパ液を採取して検索すると、extracellular transportとintracellular transportの両方が確認されたが、後者

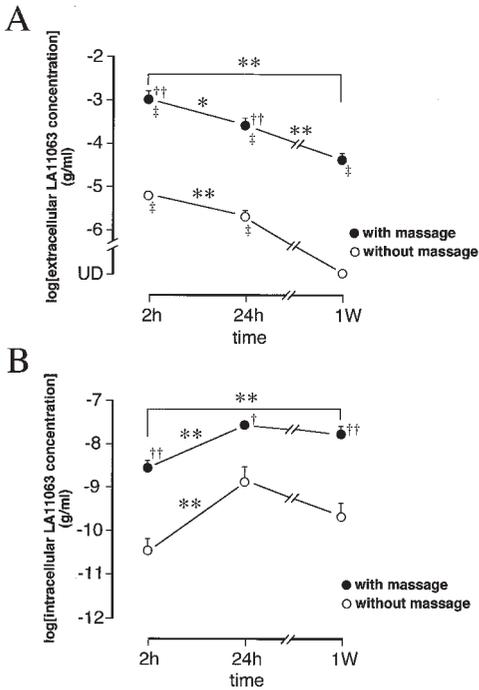


図7 フルロカーボンエマルジョン LA11063の皮下からリンパ節への移行 (文献⁵⁵⁾より転載)

粒子そのままの形でのリンパ管への移行は時間とともに減少する (A) が、食細胞に依存した輸送は24時間後を最大として1週間後も持続した (B) ($n = 6$)。黒丸はマッサージを行ったもの。平均値±標準誤差を示す。UD: 検出限界以下。* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$, † $p < 0.05$ †† $p < 0.01$ with vs. without massage, ‡ $p < 0.01$ extracellular vs. intracellular transport.

と比較して圧倒的 (約10万倍) に前者の輸送量が多いということが判明した⁵⁴⁾⁵⁵⁾。

B コロイド状粒子のリンパ管移行に影響する因子

1 時間因子

組織間隙に注入されたコロイド状粒子はリンパ系等によって排除され、徐々にその数を減弱させる。一方、食細胞によるコロイド状粒子の処理は、局所への食細胞の動員、貪食、そして、リンパ管への移行といういくつかの段階を経る必要があるため、より長い時間経過において生ずると予想される。フルロカーボンエマルジョン (LA11063, 表2参照) を用いた我々の研究によると、extracellular transportは皮下注射直後から認められ24時間後には有意に減弱し、1週間後にはほとんどリンパ液に見出されなくなった (図7A)。これに対して、intracellular transportは注入直後に対して24時間後に有意な増加を示し、1週間後においてもほぼ同程度の値を維持していた⁵⁵⁾ (図7B)。このことから、リンパ系による組織間隙からのコロイド状粒子輸送様式は時間依存性に変化してくるという様子が伺える。

2 マッサージの効果

動脈の拍動や関節運動という組織に対する物理的な刺激によって毛細リンパ管のポンプ能が高まり、リンパ液の産生が促進される。過去においても、皮下に注入されたコロイド状粒子は注入局所をマッサージすることにより、より多く所属リンパ節へと移行することが報告されている⁵⁾。粒子のリンパ管内への移行に関しては、注入局所を用手的にマッサージすることにより、リンパ流量、リンパ液中細胞数は5~10倍上昇し

表2 使用した各コロイドの粒子径と組成 (文献⁵⁷⁾より転載)

colloid	particle diameter mean±SD(μ m)	surfactant (% wt/vol)	PFC (% wt/vol)
LA11063	0.34 ± 0.24	EYP(4)	PFOB(60)
ZY12149	0.06 ± 0.03	EYP(6.7)	PFOB(40) +PFDB(20)
ZY13163	0.08 ± 0.05	EYP(4)	PFOB(40) +PFDB(20)
ZY13164	0.36 ± 0.20	EYP(4)	PFDB(60)
ZY13199	0.18 ± 0.10	Tetronic 904(4)	PFOB(55) +PFDB(5)
ZY14001	0.11 ± 0.06	Pluronic L121(4)	PFOB(55) +PFDB(5)

PFC, perfluorocarbon. EYP, egg yolk phospholipid. PFOB, perfluorooctyl bromide (perflubron). PFDB, perfluorodecyl bromide.

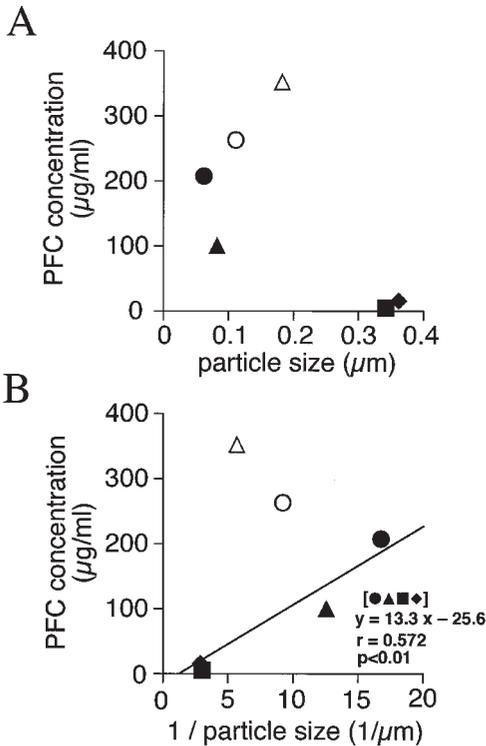


図8 フルロカーボンエマルジョンの平均粒子径とリンパ管への移行性 (文献⁵⁷⁾より転載)

黒丸：ZY12149 (n = 7), 黒三角：ZY13163 (n = 4), 黒四角：LA11063 (n = 6), 黒菱形：ZY13164 (n = 4), 白丸：ZY14001 (n = 4), 白三角：ZY13199 (n = 4)。各コロイドの性質は表2に示す。Aの横軸はコロイド状粒子の平均径を示し、Bはその逆数を横軸にとっている。

たが、extracellular, そして、intracellular transport は双方リンパ液中濃度で10~1,000倍もの増加を認めた⁵⁹⁾。以上より、機械的刺激はコロイド状粒子の組織間隙からリンパ管への移行を著明に促進することが判明した。

3 浮腫の影響

組織に浮腫が生じた場合には毛細リンパ管は繫留フィラメントを介して周囲から牽引されることにより、内皮細胞の間隙はより拡大することが形態学的に予想されている¹²⁾。実際、浮腫を有する組織内にコロイド状粒子を注入してリンパ系によるその輸送量を検討すると、リンパ流量は増加し、コロイド状粒子の濃度は低下し、流量と濃度の積である輸送量は増加すること

が判明した⁵⁹⁾。ここで濃度の低下が生じたのは、コロイド状粒子よりもむしろ水分の方が組織間隙からリンパ管内へと動き易いということを反映したのかもしれない。

C コロイド状粒子の性質とリンパ管移行性

リンパ系への指向性を決定する粒子側の条件としては、その大きさ、形、表面の物性、荷電、比重、変形能等多くの要素が考えられる。表2に示すような種々フルロカーボンエマルジョンを用いて粒子径とリンパ管への移行性の関係を検討すると、表面の性質が同じ場合当然のことながら粒子径が小さいもの程その移行性は高かった⁵⁷⁾(図8 A)。ここで横軸を粒子径の逆数にとると、リンパ液中の濃度との間には直線関係が認められ、横軸との切片は1.92となる(図8 B)。すなわち、局所のマッサージを行わない基本的条件下の皮膚においては、粒子径とリンパ液中濃度とは双曲線の関係となり、直径0.52µm以上の粒子はリンパ液中に出現しないことが予想される。

次に、粒子表面の性質とリンパ移行性について検討した。上記フルロカーボンエマルジョンは各粒子の表面を覆う界面活性剤として卵黄レシチン(ホスファチジルコリン)を用いていたが、この代わりに合成界面活性剤であるTetronic 904, もしくは、Pluronic L121を用いてみた。その結果、フルロカーボンのリンパ管移行性は著明に増加することが判明した⁵⁷⁾(図8)。以上より、コロイド状粒子のリンパ系への移行を考える際には、少なくとも粒子の大きさと表面の性質が重要な要素となりうる。しかしながら、リンパ系への移行性を高めるためにはどのような表面の性質が求められるのか、すなわち、どのような種類の界面活性剤を用いるべきかは現在まだ試行錯誤の段階である。一方、リンパ節への蓄積を考える際には、コロイド状粒子のリンパ節の通過し易さにも考慮する必要がある。

D 診断・治療への応用

腫瘍のリンパ節転移に対する検査法としてリンパ管内へ直接油性の造影剤を注入するリンパ管造影がかつては広く行われていた。しかしながら、その手技に熟練を要することから、より簡便なリンパ管シンチグラフィに取って代われつつある⁵⁸⁾。この原理はコロイド状粒子がリンパ系へと移行する性質を利用して、皮下に注入された放射性コロイドの分布を画像として捉えるものである。最近では、この手法を応用して手術中に腫瘍を有する部位の見張りリンパ節(センチネルリンパ節, sentinel node)を確認する試みも行われ

IV ま と め

ている⁵⁹⁾。さらに、コロイド状の造影剤を皮下に注射した後、所属リンパ節をCT上で捉えうることも示されている⁶⁾。一方、腫瘍の治療として、抗癌剤を含むエマルジョン、リポソームや、抗癌剤を吸着させた微粒子活性炭をリンパ節に集積させる研究も行われている⁶⁾。

腫瘍以外にも、リンパ浮腫の診断においてリンパ管シンチグラフィが用いられている⁵⁸⁾。また、AIDSウイルス(HIV)の皮下組織からリンパ系への移行を調べる目的で同サイズのコロイド状粒子を用いた仕事がある⁶⁰⁾。今後、化学療法剤や免疫抑制剤に対するDDSとしてコロイド状粒子が重要な役割を演ずる可能性がある。

リンパ系によるコロイド輸送の特性を考慮すると、組織間隙からリンパ節へと薬物を効率的に集積するためには、コロイド注入部位をマッサージする、もしくは、振動を与える等の工夫が重要となろう。これによって、リンパ管のポンプ能が促進され、コロイド状粒子の取り込みが増加する。一方、よりリンパ指向性が強く、かつ、目的とする薬物を多く含むうるコロイドの開発もまた今後の発展が期待される分野である。

文 献

- 1) Yoffey JM, Courtice FC: Lymphatics, lymph and the lymphomyeloid complex. Academic Press, London, 1970
- 2) Florey HW, Gowans JL: Chapter 5 The reticulo-endothelial system. The omentum. The lymphatic system. The lymphocyte. In: Florey HW (ed), General pathology, pp 128-166, WB Saunders Co, Philadelphia, 1962
- 3) Adair TH, Guyton AC: Chapter 1 Introduction to the lymphatic system. In: Johnston MG (ed), Experimental biology of the lymphatic circulation, pp 1-12, Elsevier, Amsterdam, 1985
- 4) Sherman AI, Ter-Pogossian M: Lymph-node concentration of radioactive colloidal gold following interstitial injection. Cancer 6: 1238-1240, 1953
- 5) Wolf GL, Rogowska J, Hanna GK, Halpern EF: Percutaneous CT lymphography with perflubron: Imaging efficacy in rabbits and monkeys. Radiology 191: 501-505, 1994
- 6) 高橋俊雄, 藤田佳宏, 西岡文三, 間島 進: リンパ指向性抗癌剤 Emulsion によるリンパ節転移の化学療法. 医学のあゆみ 80: 810-811, 1972
- 7) 伊古美文隆, 大橋俊夫: リンパ節におけるリンパ循環調節機構. 血管 23: 55-64, 2000
- 8) Schmid-Schönbein GW: Microlymphatics and lymph flow. Physiol Rev 70: 987-1028, 1990
- 9) 大橋俊夫: II. リンパ循環. 入沢 宏, 熊田 衛 (編), 新生理学大系 16巻 循環の生理学, pp 171-186, 医学書院, 東京, 1991
- 10) Mayerson HS: The physiological importance of lymph. In: Hamilton WE, Dow P (eds), Handbook of Physiology, Sect. 2 Circulation, pp 1035-1073, American Physiological Society, Bethesda, 1963

リンパ系は組織液の排導系として、表1に示すが如く血管系とは異なる数多くの役割を有し、生体の調節や内部環境の恒常性維持のため積極的な働きを行っている。本総説においてはリンパ産生・輸送機構について概説した後、特にリンパ系によるコロイド輸送に焦点を絞って臨床応用への可能性に言及した。この他にも、臨床と密接する話題としては、「浮腫の病態生理」、「臓器移植とリンパ管新生」、「関節炎と滑膜を介する物質移動」、「水頭症と脳脊髄液の排導」、「脂肪吸収と消化管免疫」、「フィラリア症と象皮病」、等々リンパ系を抜きには語れないものが多くある。血管系と比較してともすれば看過されがちなリンパ系ではあるが、ここは、循環、免疫、炎症、そして、腫瘍学の接点としての意義を有しており、本総説が日々の研究、診療に対して新たな視点を提供しえたならば幸いである。

謝 辞

稿を終えるに当たり、終始ご指導ご校閲を賜りました信州大学医学部第1生理学教室 大橋俊夫教授、ならびに、ご援助いただいた教員各位に感謝いたします。

- 11) 鈎スミ子：胸管. 大谷 修, 加藤征治, 内野滋雄 (編), リンパ管 形態・機能・発生, pp 296-301, 西村書店, 新潟, 1997
- 12) Leak LV, Burke JF: Fine structure of the lymphatic capillary and the adjoining connective tissue area. *Am J Anat* 118: 785-810, 1966
- 13) Castenholz A: Morphological characteristics of initial lymphatics in the tongue as shown by scanning electron microscopy. *Scan Electron Microsc* 1984: 1343-1352, 1984
- 14) Guyton AC: A concept of negative interstitial pressure based on pressures in implanted perforated capsules. *Circ Res* 12: 399-414, 1963
- 15) Wiig H, Reed RK, Aukland K: Micropuncture measurement of interstitial fluid pressure in rat subcutis and skeletal muscle: comparison to wick-in-needle technique. *Microvasc Res* 21: 308-319, 1981
- 16) Wiederhielm CA, Weston BV: Microvascular, lymphatic, and tissue pressures in the unanesthetized mammal. *Am J Physiol* 225: 992-996, 1973
- 17) Gretener SB, Läuchli S, Leu AJ, Koppensteiner R, Franzeck UK: Effect of venous and lymphatic congestion on lymph capillary pressure of the skin in healthy volunteers and patients with lymph edema. *J Vasc Res* 37: 61-67, 2000
- 18) Parsons RJ, McMaster PD: The effect of the pulse upon the formation and flow of lymph. *J Exp Med* 68: 353-376, 1938
- 19) Adair TH, Guyton AC: Chapter 2 Lymph formation and its modification in the lymphatic system. In: Johnston MG (ed), *Experimental biology of the lymphatic circulation*, pp 13-44, Elsevier, Amsterdam, 1985
- 20) Ikomi F, Schmid-Schönbein GW: Lymph transport in the skin. *Clin Dermatol* 13: 419-427, 1995
- 21) Ikomi F, Hanna G, Schmid-Schönbein GW: Intracellular and extracellular transport of perfluorocarbon emulsion from subcutaneous tissue to regional lymphatics. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 22: 1441-1447, 1994
- 22) Schmid-Schönbein GW, Ikomi F: Chap. 17 Biomechanics of lymph transport. In: Jaffrin MY, Caro CG (eds), *Biological Flows*, pp 353-360, Plenum Press, New York, 1995
- 23) Ikomi F, Schmid-Schönbein GW: Lymph pump mechanics in the rabbit hind leg. *Am J Physiol* 271: H173-H183, 1996
- 24) 大橋俊夫, 伊古美文隆: 局所振動刺激の四肢微小循環に及ぼす影響. 第13回振動障害研究会発表集, pp 10-17, 林野庁, 東京, 1989
- 25) Ohhashi T, Yokoyama S, Ikomi F: Effects of vibratory stimulation and mechanical massage on micro- and lymph-circulation in the acupuncture points between the paw pads of anesthetized dog. *Rec Adv Cardiovasc Disease* 12 [Suppl]: 125-133, 1991
- 26) 大橋俊夫: リンパ系の生理. *信州医誌* 30: 3-21, 1982
- 27) Zweifach BW, Prather JW: Micromanipulation of pressure in terminal lymphatics in the mesentery. *Am J Physiol* 228: 1326-1335, 1975
- 28) Ohhashi T, Azuma T, Sakaguchi M: Active and passive mechanical characteristics of bovine mesenteric lymphatics. *Am J Physiol* 239: H88-H95, 1980
- 29) Benoit JN, Zawieja DC, Goodman AH, Granger HJ: Characterization of intact mesenteric lymphatic pump and its responsiveness to acute edemagenic stress. *Am J Physiol* 257: H2059-H2069, 1989
- 30) Eisenhoffer J, Lee S, Johnston MG: Pressure-flow relationships in isolated sheep prenodal lymphatic vessels. *Am J Physiol* 267: H938-H943, 1994
- 31) McHale NG, Roddie IC, Thornbury KD: Nervous modulation of spontaneous contractions in bovine mesenteric lymphatics. *J Physiol (Lond)* 309: 461-472, 1980

- 32) Mawhinney HJD, Roddie IC : Spontaneous activity in isolated bovine mesenteric lymphatics. *J Physiol (Lond)* 229 : 339-345, 1973
- 33) Yokoyama S, Ohhashi T : Effects of acetylcholine on spontaneous contractions in isolated bovine mesenteric lymphatics. *Am J Physiol* 264 : H1460-H1464, 1993
- 34) Shirasawa Y, Ikomi F, Ohhashi T : Physiological roles of endogenous nitric oxide in lymphatic pump activity of rat mesentery in vivo. *Am J Physiol* 278 : G551-G556, 2000
- 35) Mizuno R, Koller A, Kaley G : Regulation of the vasomotor activity of lymph microvessels by nitric oxide and prostaglandins. *Am J Physiol* 274 : R790-R796, 1998
- 36) 伊古美文隆, 大橋俊夫 : 微小リンパ循環のメカニクスと臨床. *医学のあゆみ* 184 : 815-820, 1998
- 37) Ikomi F, Murata D, Igarashi T, Ohhashi T : Determination of lymphatic pressure and lymph flow rate by equating lymph formation curves with lymph transport curves. In : Messmer K, Kübler WM (eds), 6th World congress for microcirculation, pp 169-173, Monduzzi Editore, Bologna, Italy, 1996
- 38) Ikomi F, Ohhashi T : Graphical analysis of lymph dynamics in rabbit. In : Tsuchiya M, Asano M, Tsushima N (eds), *Microcirculation annual vol. 12*, pp 211-212, Nihon-Igakukan, Tokyo, 1996
- 39) Takahashi T, Kawai Y, Ohhashi T : Effects of vasoconstrictive and vasodilative agents on lymphatic smooth muscles in isolated canine thoracic ducts. *J Pharmacol Exp Ther* 254 : 165-170, 1990
- 40) Igarashi T, Ikomi F, Ohhashi T : Electrical stimulation-induced $\alpha 1$ - and $\alpha 2$ -adrenoceptors-mediated contraction in isolated dog thoracic ducts. *J Auton Nerv Syst* 71 : 18-24, 1998
- 41) Ohhashi T, Kawai Y, Azuma T : The response of lymphatic smooth muscle to vasoactive substances. *Pflugers Arch* 375 : 183-188, 1978
- 42) Ikomi F, Kawai Y, Ohhashi T : Beta-1 and beta-2 adrenoceptors mediate smooth muscle relaxation in bovine isolated mesenteric lymphatics. *J Pharmacol Exp Ther* 259 : 365-370, 1991
- 43) 伊古美文隆 : 毛細リンパ管壁を介する物質の移動. *血管* 17 : 221-227, 1994
- 44) Ikomi F, Zweifach BW, Schmid-Schönbein GW : Fluid pressures in the rabbit popliteal afferent lymphatics during passive tissue motion. *Lymphology* 30 : 13-23, 1997
- 45) Permutts S, Riley RL : Hemodynamics of collapsible vessels with tone: vascular waterfall. *J Appl Physiol* 18 : 924-932, 1963
- 46) Holt SP : Flow through collapsible tubes and through in situ veins. *IEEE Trans Biomed Eng BME* 16 : 276-283, 1969
- 47) Ikomi F, Ohhashi T : Effects of leg rotation on lymphatic pressure in rabbit leg prenodal lymphatics. In : Tsuchiya M, Asano M, Tokioka T (eds), *Microcirculation Annual vol. 15*, Nihon-Igakukan, Tokyo, 2000 (in press)
- 48) Calnan JS, Pflug JJ, Reis ND : Lymphatic pressure and the flow of lymph. *Br J Plast Surg* 23 : 305-317, 1970
- 49) Takahashi T, Shibata M, Kamiya A : Mechanism of macromolecule concentration in collecting lymphatics in rat mesentery. *Microvasc Res* 54 : 193-205, 1997
- 50) Adair TH, Moffatt DS, Paulsen AW, Guyton AC : Quantitation of changes in lymph protein concentration during lymph node transit. *Am J Physiol* 243 : H351-H359, 1982
- 51) Adair TH, Guyton AC : Modification of lymph by lymph nodes. II. Effect of increased lymph node venous blood pressure. *Am J Physiol* 245 : H616-H622, 1983
- 52) 高橋龍尚, 神谷 瞭 : 集合リンパ管の蛋白濃縮輸送能. 大谷 修, 加藤征治, 内野滋雄 (編), *リンパ管形態・機能・発生*, pp 225-230, 西村書店, 新潟, 1997
- 53) Sherman AI, Bonebrake M, Allen WM : The application of radioactive colloidal gold in the treatment of pelvic cancer. *Am J Roentgenol Rad Therapy* 66 : 624-638, 1951

- 54) Ikomi F, Hanna G, Schmid-Schönbein GW: Extracellular and intracellular transport of perflubron emulsion (*Imagent*® LN) from subcutaneous tissue to regional lymphatics. In: Witte M, Witte CL (eds), *Progress in Lymphology-XIV*, pp 270-273, The International Society of Lymphology, Zürich, 1994
- 55) Ikomi F, Hanna G, Schmid-Schönbein GW: Mechanism of colloidal particle uptake into the lymphatic system: Basic study of percutaneous lymphography. *Radiology* 196: 107-113, 1995
- 56) Ikomi F, Hunt J, Hanna G, Schmid-Schönbein GW: Interstitial fluid, plasma protein, colloid and leukocyte uptake into initial lymphatics. *J Appl Physiol* 81: 2060-2067, 1996
- 57) Ikomi F, Hanna GK, Schmid-Schönbein GW: Size- and surface-dependent uptake of colloid particles into the lymphatic system. *Lymphology* 32: 90-102, 1999
- 58) 石田 修: リンパ系の診断法. 三島好雄 (編), 外科 MOOK 46 静脈・リンパ管の外科, pp 150-157, 金原出版, 東京, 1986
- 59) 北川雄光, 藤井博史, 向井萬起男, 安藤暢敏, 久保田哲朗, 池田 正, 大上正裕, 渡邊昌彦, 大谷吉秀, 小澤壯治, 長谷川博俊, 古川俊治, 中原理紀, 久保敦司, 熊井浩一郎, 北島政樹: 消化器癌に対する sentinel node navigation surgery の開発と新しい低侵襲手術. *日本外科学会雑誌* 101 (臨時増刊): 20, 2000
- 60) Higuchi M, Fokin A, Masters TN, Robicsek F, Schmid-Schönbein GW: Transport of colloidal particles in lymphatics and vasculature after subcutaneous injection. *J Appl Physiol* 86: 1381-1387, 1999

(H 12. 6. 5 受稿)