リンパ管・リンパ節動態学の最近の進歩

伊古美文隆 大橋 俊夫

要 旨:リンパ系は循環,免疫,腫瘍学の接点として近年注目を浴びつつある。ここで,リンパ系機能の考察やリンパ系を標的とした薬物送達システムを開発する際には,内腔に存在しているリンパ液の流れる機構を理解することが必須と考えられる。リンパ系には血管系と異なる特性がいくつか認められている。そこで本稿では,リンパ液の産生・輸送機序についてリンパ系の生理学的・病態生理学的意義と対比しつつ概説したい。(J Jpn Coll Angiol, 2008, **48**:113–123)

Key words: lymph flow, sentinel lymph node, colloidal particle, drug delivery system (DDS), ultrasound contrast medium

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, その機能の本質は、リンパ管を通じての物質の輸送に あると考えられる。リンパ管の中に存在する液体はリ ンパもしくはリンパ液と呼ばれ、リンパ系の上流から 下流へと輸送される。リンパ管は最も下流において静 脈と合流する(胸管-左静脈角、右リンパ本幹-右静脈 角)。閉鎖循環系を構成する血管系とは異なり、リンパ 系は体の各組織中に分布する毛細リンパ管をその起源 とする一方向性の経路である。このような構築の違い から、血液循環の駆動力は心臓により生み出されてい るのに対して、リンパ循環ではリンパ管自体がポンプ となってリンパ液の輸送を行っている。それゆえ、通 常血液は圧の高い方から低い方へと流れるのに対し て, リンパ系では上流よりも下流において内圧が高い という状態はしばしば認められる1)。さらに、リンパ 循環の特徴として流路の途中にリンパ節が存在し,こ れらはフィルターとしてリンパ流に乗って流れてきた 異物の捕捉や、体内をパトロールしている免疫細胞の 移動路・反応の場、そして、リンパ液の濃縮を行う主 要な部位としての役割を有している2)。

1990年代にはリンパ管を特異的に増殖させる因子であるVEGF-Cとその受容体であるVEGFR-3(Flt4)が同定

された。これに伴って、リンパ系の発生に関する知見や、リンパ管増殖因子の腫瘍リンパ行性転移とのかかわりに関する知見が飛躍的に増加してきた³)。一方ちょうどこれと時を同じくして、センチネルリンパ節概念が臨床の場において広く受け入れられるようになってきた⁴)。センチネルリンパ節概念とは、腫瘍原発巣周囲において産生されたリンパ液が直接到達するリンパ節であるセンチネルリンパ節に転移がなければそれ以遠のリンパ節には転移はない、とする考え方である。この概念に従えば、センチネルリンパ節を確実に調べることにより、手術においてリンパ節郭清の方針を定めることが可能となる⁵)。以上述べた背景により、殊に近年リンパ系が注目されるようになってきた。

リンパ系の役割としては、リンパ循環を介して組織液の循環血液中への回収や、免疫細胞の移動路として生体にとって有意義に働いているのみならず、病態生理学的には腫瘍の転移経路となっていることが挙げられる。それゆえ、リンパ動態の知識はこれら機能の発現機序を理解する際に不可欠となろう。本稿では、主に正常な状態におけるリンパ液の流れについてリンパ系の意義と対比しつつ述べたい。

リンパ系の役割とリンパ動態

リンパ循環の特性を考察するために以下順を追って

信州大学医学部器官制御生理学 2

2008年1月11日受理

リンパ系・リンパ循環の意義を述べる。

(1)血管系から漏出した血漿成分の循環血液中への回収

血漿と組織液との間には微小循環系の血管壁を介 してスターリングの仮説に従った水の移動が生じて いる6。また、主に細静脈壁を介して血漿タンパクの 漏出が生ずる。ここで、組織間隙からリンパ系により 1日に回収されるアルブミンの量はほぼ循環血液中に 含まれているものの半分に相当する。血管内の静水 圧・血漿タンパク濃度はともに組織間隙におけるもの よりも高いので、組織間隙へと漏出した血漿タンパク は直接血漿へと移動することは出来ない。なぜなら ば、たとえ膠質浸透圧差によって水は血管内へと移動 することが出来ても、 膠質浸透圧を生じている血漿タ ンパクの拡散の方向は外向きになっているからであ る。そこで、リンパ管のポンプ作用によって組織間隙 の血漿タンパクを回収する必要が生ずる7)。それゆえ, リンパ系は組織液の汲み上げを介して細胞周囲環境の 恒常性、循環血漿量の維持に役立っているといえる。

(2)消化管から吸収された水・電解質・栄養素の移送

小腸の絨毛には中心リンパ管(中心乳糜腔)と呼ばれるリンパ管の起始部が存在し、消化吸収に際して特に、カイロミクロンの形での脂溶性物質転送を行っている。さらにこれら脂肪の吸収は、消化管免疫と密接にかかわっていることが知られている8)。

(3)細胞から放出・分泌されたホルモン・酵素等生理活性物質の移送

内分泌腺には有窓型の毛細血管が存在し、高分子であるホルモンの血漿への移行を容易にする形態をなしている。一方、これらの臓器においてはリンパ管の発達も認められており、副腎・膵臓・甲状腺・腎臓・小腸からのリンパ液中にはそれぞれコルチゾール・インシュリン・サイロキシン・レニン・アルカリホスファターゼが高濃度含まれている⁹。

(4) 高分子物質・粒子状成分の組織間隙からの排除

組織間隙に入った刺青の顔料が所属リンパ節に蓄積されることは古くから知られていた¹⁰。リンパ管は、組織間隙を構成している高分子物質であるヒアルロン酸や炭粉等のマイクロ・ナノパーティクル、そして、

細菌等異物の汲み上げと輸送を行い、これらはリンパ節において処理もしくは蓄積される。これらの作用により、組織間隙における細胞周囲の微小環境の恒常性が維持される。一方、リンパ管リンパ節のこれら特性を利用して、各種トレーサーとしてのコロイド状粒子を用いたセンチネルリンパ節検索の方法が開発されている。

(5) 抗原・抗体・免疫細胞の移動路・反応の場

血流に乗って全身を循環しているリンパ球は、リンパ節にある高内皮細静脈 (high endothelial venule: HEV) から血管外へと遊走し、輸入リンパ管より流入してくる抗原呈示細胞との出会いの場が形成される。これら免疫細胞の動態は種々の接着分子やケモカインによって巧みに調節されている¹¹。

(6) 生理活性物質の分泌

リンパ管内皮細胞からは一酸化窒素(NO)・プロスタグランジンが、内腔の流れや種々薬物の刺激によって放出される。この放出された生理活性物質が伴走する血管の緊張性を調節し得ることが知られている¹²⁾。微小循環系において対向流をなす動脈と静脈は物質・熱・情報の交換を行っているといわれているが¹³⁾、リンパ管も伴走する動脈と対向流をなしており、組織の状態に依存した血流の調節を行っているのかもしれない。

(7)病態生理学的意義

リンパ系の異常により浮腫やタンパク漏出性胃腸症が引起される。四肢のリンパ浮腫は主に乳癌や子宮癌における腋窩や骨盤内のリンパ節郭清・放射線照射に引き続いて生ずる。リンパ浮腫を生じた部位は蜂窩織炎を生じやすくなり、最終的には象皮病の状態を呈する。さらに、生命に危険を生ずる浮腫としては脳ヘルニアを引き起こす脳浮腫、呼吸不全をもたらす喉頭浮腫・肺水腫、心タンポナーデを生ずる過剰な心囊水の貯留がある。心筋の浮腫も収縮と拡張と両方の障害をもたらす¹⁴⁾。

リンパ流の途絶を生ずるリンパ管の閉塞に起因する リンパ浮腫に対して、うっ血性心不全や肝硬変に伴う 浮腫においては、逆に著明なリンパ流量の増加がみら れる。ヒト胸管の流量は生理的状態において約1 ml/

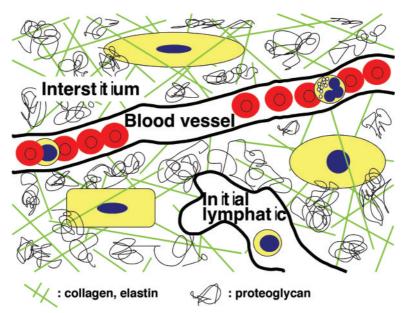


Figure 1 Schematic representation of interstitium.

minであるが、これら病態時にはその $3\sim12$ 倍に増加することが報告されている 15 。

リンパ系は腫瘍の転移経路としても知られている。 腫瘍を有する患者のQOLを向上させるため、センチネルリンパ節の正確な検索、より有効なリンパ節転移の 診断治療法の開発は喫緊の課題である。現在この課題 に対する一つの答えとして、コロイド状粒子を用いた リンパ系を標的とするDDSの開発が進められている。

リンパ管における流れ

リンパ液は組織液を汲み上げることにより産生される。組織液とは、組織間隙に存在する自由水のことをいう。リンパ液はその産生や輸送の過程で組成の変化することが知られており、組織液の性状を反映はしているが全く同じものではないことに注意が必要である。

組織においてリンパ液を産生する部分は毛細リンパ管(initial lymphatic)と呼ばれ、ここからリンパ液を集めて下流へと運ぶ部位は集合リンパ管(collecting lymphatic)と呼ばれる。この内、下流において各部位からのリンパ流を集積している腰リンパ本幹、腸リンパ本幹、右リンパ本幹、胸管といった特に太い部分を主幹リンパ管(lymphatic trunk)と呼ぶこともある。また、

リンパ節へとリンパ液を流入させるリンパ管を輸入リンパ管(afferent lymphatic, 節前リンパ管), 節より流出させる管を輸出リンパ管(efferent lymphatic, 節後リンパ管)という¹⁶⁾。

血管系とは異なり、心臓のような一つの循環系全体の駆動力を生ずる装置をリンパ系は有していない。それゆえ、リンパ系においてはリンパ液を輸送するための特有な機構が必要となる。以下、リンパ産生・輸送についてその機序を中心に概説したい。

(1)組織間隙の構築と組織液の性状

組織間隙とは各組織において細胞と細胞の間の部分である。この部位は、Fig.1に示すように膠原線維や弾性線維といった線維成分の網目の中にプロテオグリカンと呼ばれる保水性の高いゲル状の物質が充満した構造を呈している。組織の細胞もこれら線維成分の網目の中に分布している。また、これら物質の接着に関与するといわれているファイブロネクチン・ラミニン・テネイシン・ビトロネクチン等の蛋白も存在している。組織間隙の自由水である組織液はこれら線維、ゲルや細胞の隙間に 1μ m以下のきわめて細い通路として存在している。浮腫が生じた際は、ゲルの膨化も起こってくるが主としてこの自由水が増加する20。

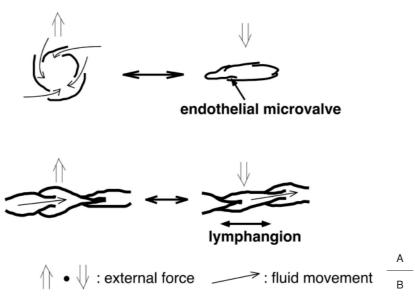


Figure 2 Effects of physical stimulation on pump function that causes lymph formation (A) and lymph transport (B).

A: Initial lymphatic (cross section)

B: Collecting lymphatic (longitudinal section)

©2000 信州医学会. All rights reserved. 伊古美文隆: 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. 信州医学雑誌, 2000, **48**:305-318.

組織液はその分布の状態から性状の測定には困難が伴う。組織液の静水圧の計測に関しては、現在までに多孔性カプセル慢性埋設法、木綿芯法、ガラス微細ピペット刺入法が工夫されてきた。その結果、皮膚における組織液の静水圧は大気圧を基準としてマイナス数mmHgと陰圧に保たれていることが判明した²⁾。

(2)リンパ産生機序

リンパ系においてもっと上流に位置する毛細リンパ管は、1層の内皮細胞と非連続性の基底膜より構成される。隣り合う内皮細胞間には内皮細胞の重畳よりなる幅数マイクロメートルにも及ぶ間隙があり、この間隙を通して組織液の汲み上げが行われる。このような構造を有するため、高分子物質のみならずマイクロメートルオーダーの粒子もリンパ管内へと取り込むことができる。内皮細胞の重畳はいったん取り込まれた組織液の逆流を防ぐ弁(endothelial microvalve)として働く(Fig. 2A)。さらに、内皮細胞には周囲の組織に放散する繋留線維(anchoring filament)と呼ばれる膠原線維束が結合している。これによって浮腫時に組織が膨化し

ても毛細リンパ管は圧平されることなくむしろ拡張 し、組織液の排導に役立つものと考えられる¹⁷⁾。

皮膚においては、組織液の静水圧が陰圧、そして、毛細リンパ管内圧が陽圧と測定されているので、この圧勾配に逆らってリンパ産生が生ずるためには何らかの駆動力が必要となる。リンパ産生を増加させる刺激としては、動脈の拍動、振動、マッサージ等の機械的刺激が知られている¹⁸⁾。さらに、組織に浮腫が生じている場合にはマッサージによるリンパ産生は促進される。これらの事実を考え合わせると、周期的な外力により毛細リンパ管にポンプ作用が生じ組織液の汲み上げが行われたものと予想される¹⁹⁾ (Fig. 2A)。

(3)リンパ輸送機序

集合リンパ管は内腔に弁(lymphatic intraluminal valve) を有し、壁には平滑筋を含む。上流と下流の隣り合う 2 つの弁に囲まれた部分を 1 つの機能単位としてリンパ分節(lymphangion)と呼ぶ 16 。集合リンパ管壁は水や低分子物質に対する透過性は比較的高いが、タンパク等の高分子物質に対しての透過性は低 20 。

集合リンパ管においてリンパ液は2つの機序によっ て駆動される。一つは受動輸送と呼ばれるリンパ管に 対する外力に依存した輸送様式であり、もう一つは能 動輸送と呼ばれるリンパ管壁に存在する平滑筋の律動 的な自発性収縮を駆動力とする輸送である21)。リンパ 液はあるリンパ分節において圧迫もしくは収縮が生ず ると下流へと押し出され, 反対に伸展や弛緩した時に は内腔の弁により逆流が妨げられる。このように組織 の圧迫伸展や壁平滑筋の収縮弛緩の繰り返しにより各 リンパ分節においてポンプ作用が発現し、集合リンパ 管に一方向性の流れが生まれる(Fig. 2B)。このような 受動輸送を引き起こす外力としてマッサージ, 関節運 動,動脈の拍動等が知られている。また,受動輸送に は頭頸部のリンパ液にみられるような重力による移動 も含まれる。一方、能動輸送に関連してリンパ管壁平 滑筋はその基本張力, 自発性収縮力, 自発性収縮頻度 が神経性,体液性,局所性に調節されている22)。

(4)リンパ産生・輸送の統合

リンパ産生が増えても集合リンパ管のポンプ能がそれに追いつかなければリンパ液は末梢にうっ滞する。反対に集合リンパ管のポンプ能のみを亢進させてもリンパ産生がなければリンパ流を増加させることは出来ない。すなわち、効率的にリンパ流を維持するためには、リンパ産生と輸送とが調和していることが重要となる。ここで、先に述べた受動輸送を促進する刺激としての外力はすべてリンパ産生も促進する。一方、能動輸送においては、壁の伸展が自発性収縮の収縮力を亢進することが知られており、この性質によって心臓におけるスターリングの法則と同様の効果が生まれリンパ産生に応じたリンパ輸送の増加をもたらしている²¹⁾。

リンパ産生とリンパ輸送との関係を動的に捉えるために、血液循環におけるガイトンによる静脈還流曲線と心拍出曲線とを用いた解析法と同様な方法を用いることが出来る²³⁾。すなわち、1本のリンパ管上のある1点において、それぞれ逆行性と順行性のカニュレーションを行って圧-流量関係を測定し、流出圧-流量関係(リンパ産生曲線:lymph formation curve)と注入圧-流量関係(リンパ輸送曲線:lymph transport curve)とを同一平面上にプロットする(Fig. 3A)。リンパ管内圧が高ければ上流からのリンパ産生は抑えられ下流へのリ

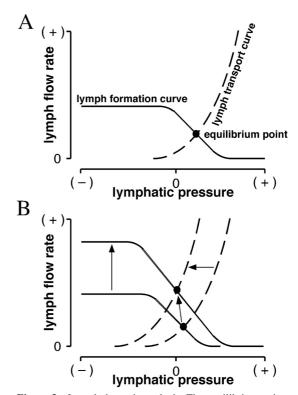


Figure 3 Lymph dynamic analysis. The equilibrium point, which is the crossing point of a lymph formation curve (broken line) and a lymph transport curve (solid line), determines lymphatic pressure and lymph flow rate simultaneously (A). The equilibrium point is changed by shifting of the two curves (B). ©2000 信州医学会。All rights reserved. 伊古美文隆: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、信州医学雑誌,2000,48:305-318.

ンパ輸送は促進される。反対に、内圧が低ければこれとは逆の結果となる。それゆえ、これら2つの曲線の交点(平衡点:equilibrium point)によって示される圧の点において流れの量は一致する²³⁾(Fig. 3A)。例えば、四肢において運動を亢進した時には、毛細リンパ管と集合リンパ管両方のポンプ能が亢進するためリンパ産生曲線は上方に、リンパ輸送曲線は左方に移動し新たな交点において平衡に達する(未発表データ)。この解析法を用いることにより、平衡点は主に上方へと移動することから、圧はあまり変化せずに流量を増加させるしくみが理解される²⁴⁾(Fig. 3B)。

リンパ動態を統合的に捉えるためには、システムリンパ学とでもいうべき生体内のリンパ系における圧・流量分布、各部位の透過性、産生されたリンパ液の組成といった情報を網羅的に得ることが必要となる。こ

の実現によって、局所的なリンパ管機能の変化が全体のリンパ動態に及ぼす影響、リンパ節郭清等によるリンパ管の閉塞がその上流や下流のリンパ動態に及ぼす影響、心不全や肝硬変等の全身性の疾患のもたらすリンパ動態の変化、についてのシミュレーションやより精密な解釈が可能となる。これら、リンパ動態の統合的解釈は今後の課題である。

リンパ節における流れ

(1)リンパ液濃縮機構

リンパ液はリンパ管に沿って下流へと流れるのに 従って徐々に濃縮されタンパク濃度の上昇することが 観察されている70。この濃縮はリンパ管においても生じ ているが、殊にリンパ節において著しいことが指摘さ れている。1980年代にガイトンらはイヌの膝窩リンパ 節灌流標本を用いて,血漿とリンパ液との間の膠質浸 透圧と静水圧との関係を詳細に検討した。その結果, ① リンパ節内で血液とリンパ液との間では水の移動は 生ずるがタンパクは移動しないこと、②血液とリンパ 液との水の移動は毛細血管と組織間隙との間に生ずる スターリングの仮説に従った機構と同様の機序で行わ れていることが強く示唆された")。生理的状態におい てリンパ系を通過するに従いタンパクの濃縮が生ずる ことは以上の考察に合致する結果である。物質輸送に おいては濃度と流量という2つの要素を加味する必要 があるが、循環血液中への血漿タンパクの回収という 観点からは、濃縮に伴う粘性増加による損失を考慮し ても輸送効率は十分向上している25)。

(2)リンパ節における細胞動態

循環血液中のリンパ球は、リンパ節のHEVから血管外へと遊走し、再び輸出リンパ管を経由して血液中へと戻っていく。この輸出リンパ管からのリンパ球放出は、アドレナリン、ヒスタミン、セロトニン、副腎皮質ステロイド、プロスタグランディンによって影響されることが知られている²⁶⁾。最近、スフィンゴシン1リン酸(sphingosine-1-phosphate: S1P)受容体の刺激がリンパ節から輸出リンパ管へのリンパ球放出に必須であることが示された²⁷⁾。古くから行われてきた希釈血漿成分を用いてリンパ管を灌流し輸出リンパ液中のリンパ球数を計測した実験においては、そこに混入しているS1Pをはじめとする脂質メディエーターや他の微量

な生理活性物質が結果に影響した可能性は残されている。

近年,多光子顕微鏡の開発により比較的組織の深い部分の状態まで生体内において可視化することが出来るようになってきた。リンパ節内の細胞動態もこの顕微鏡により徐々に明らかにされつつある^{28,29)}。さらに,ケモカインの分布とリンパ球の動きとの関連も解析が進んでいる¹¹⁾。しかしながら,これら細胞の動態にリンパ液の流れがどのようにかかわっているかについては未だほとんど解明されていない。

(3)リンパ節の収縮・弛緩

リンパ節の皮膜梁柱に存在する平滑筋は薬物や神経の刺激によって収縮弛緩反応を惹起することが知られている³0'。例として、イヌ・サルの腋窩・気管気管支・腸間膜・鼡径リンパ節摘出標本のアドレナリン・ノルアドレナリン・ヒスタミン・セロトニンに対する反応の典型例をFig. 4 に示した。これら収縮弛緩の意義は不明であるが可能性としては、①リンパ流に対する抵抗の調節、②リンパ液リンパ球に対するポンプ能の促進、③リンパ節容積の調節が挙げられる。なお、リンパ節皮膜梁柱平滑筋における収縮弛緩反応の詳細に関しては、他の総説をご参照いただきたい³¹¹。

粒子の輸送とDDSへの応用

(1)リンパ管への粒子取り込み

毛細リンパ管のendothelial microvalveを構成する内皮 細胞の重畳は幅が数マイクロメートルにも及ぶ間隙を なしており、この部位を介して組織間隙に注入された 粒子状物質のリンパ管への汲み上げを行う(Fig. 5A)。 組織間隙からリンパ管への粒子の取り込み様式には, 粒子がそのままの状態でリンパ管へと取り込まれるも の(extracellular transport)と、粒子がマクロファージ等 の食細胞に貪食された後リンパ管内へと移行するもの (intracellular transport)の、2つが知られている³²⁾。この 2つの様式による取り込み量をフルロカーボンエマル ジョンを用いて比較すると, 圧倒的に粒子がそのまま の状態で取り込まれる extracellular transportが多い。ま た, extracellular transportは注入直後に最も多く認めら れその後漸減していくのに対して、intracellular transport は注入直後にはわずかしか認められないが、1週間後 においてもこの輸送は持続しているというように、こ

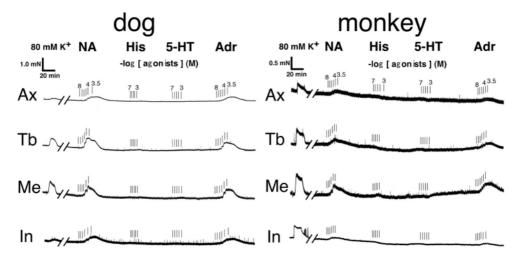


Figure 4 Representative recordings of the effects of vasoactive amines in isolated canine and monkey lymph nodes.

NA: noradrenaline, His: histamine, 5-HT: 5-hydroxytryptamine, Adr: adrenaline, Ax: axillary lymph node, Tb: tracheobronchial lymph node, Me: mesenteric lymph node, In: inguinal lymph node

れら2種類の輸送の間には時間依存性の違いもみられた³²⁾。また、注入部位に対してマッサージを行うことにより、リンパ液中の粒子濃度とリンパ流量との双方に10~100倍の増加が認められた^{32,19)}。これらの事実から、毛細リンパ管ポンプ能の亢進によりリンパ系への粒子取り込みは著明に増加するといえよう。

リンパ管への粒子取り込みには粒子の直径と粒子表面の性質とが関与することも分かっている。数マイクロメートルの直径を有する粒子さえも組織間隙からリンパ管へと移行してくることが観察される。また、粒子径を小さくしていくとリンパ管への取り込みは増加する。一方、同程度の直径を有するフルロカーボンエマルジョンにおいて表面を覆う界面活性剤の種類を変えることにより、取り込み量が変化することも判明している330。それゆえ、毛細リンパ管への粒子取り込みには少なくとも粒子径と表面の性質とが影響するといえよう。

(2) リンパ節における粒子の蓄積

リンパ節はその機能の一つとして異物に対するフィルター作用を有し、捕捉された異物をリンパ節内において蓄積・処理する。このフィルターサイズに相当する、粒子のリンパ節通過に対する粒子径依存性についての知見が最近蓄積されている。ウサギ膝窩リンパに

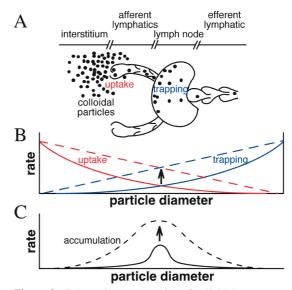


Figure 5 Schematic representation of colloidal movement from interstitial space to lymph node (A), uptake rate (red lines) and trapping rate (blue lines) (B), and accumulation rate (C). There may be an appropriate particle diameter for maximal accumulation in the lymph node. To increase the accumulation rate, it may be important to increase uptake rate and trapping rate (broken lines).

おけるマイクロスフェアの通過を計測してみると直径 2μm以上の粒子はほとんど通過しないが、それ以下のものは直径の減少とともに双曲線状に通過量が増加す

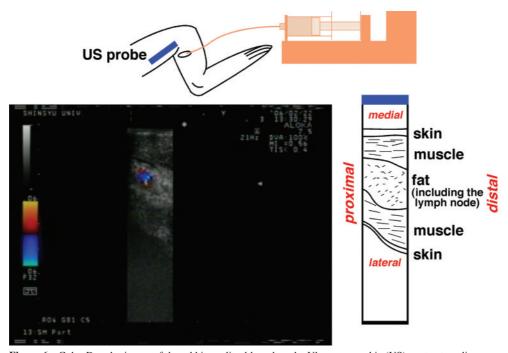


Figure 6 Color Doppler image of the rabbit popliteal lymph node. Ultrasonographic (US) contrast medium was injected into one of the popliteal afferent lymphatics.

©2007 日本リンパ学会. All rights reserved. 伊古美文隆, 永井 崇, 鈴木 滋 他:機能的視点からみたリンパ行性癌転移の診断と制御―リンパ催行性DDSの開発を中心に―. リンパ学, 2007, **30**: 13–16.

る様子が認められた。さらに、サイズバリア以外でも Cl₂MBP含有リポソームによりリンパ節内のマクロファージを枯渇させると同径粒子のリンパ節通過は有意に増加することが観察された(未発表データ)。

DDSの観点からなるべく多くの粒子をリンパ節に蓄積させるためには、組織間隙からの粒子取り込みとリンパ節における粒子の捕捉との少なくとも片方を増加させる必要がある(Fig. 5B, C)。ここで、リンパ節における粒子の捕捉に影響する因子は、粒子径や表面の性質といった物理的な因子の他にも、食細胞の分布や活動性、接着分子の発現といった生物学的な因子が関与すると思われるが、これらの解明は今後の課題である。

(3) センチネルリンパ節の探索

組織間隙からリンパ節へのDDSとして,現在,放射性コロイドを用いたセンチネルリンパ節の検索が実際の臨床で行われている^{4,34)}。われわれは,超音波診断装置を用いたセンチネルリンパ節検索方法の開発に取り組んでいる³⁵⁾。ここで,予備的な実験の結果である

が、節前リンパ管内へ超音波造影剤を注入してドップラーモードにてリンパ節を捉えた1例をFig.6に示す。 組織間隙に注入した超音波造影剤を長時間にわたってリンパ節内で検出できるようになれば、今後きわめて有用な診断法となることが予想される。

リンパ流とリンパ系の生物学

(1)リンパ管平滑筋の調節

リンパ流の効果としてリンパ管内皮細胞に対するずり応力がある。血管系と同様にリンパ管においても流れ依存性のNO産生・分泌の存在が認められている³⁶⁾。イヌ胸管を用いた実験において、流れ依存性のNO産生・分泌はNO産生の基質となるL-arginineやNO合成阻害剤であるN^G-nitro-L-arginineによって抑制された。また、この実験において流れ依存性のprostaglandin産生・分泌は認められなかった³⁶⁾。

(2)リンパ管新生への役割

毛細リンパ管が損傷された際、断端より漏れたリン

パ液の組織間隙における流れがリンパ管の修復に重要な役割を演ずることが示されている³⁷⁾。われわれも, ウサギ集合リンパ管を用いて同様の結果を観察している³⁸⁾。すなわち, ウサギ膝窩リンパ節を摘出すると数週間の経過で摘出部位における集合リンパ管の再疎通と, 側副リンパ流路の開通が生じてくる。また, リンパ節摘出後早期に摘出部位に貯留したリンパ液を排導すると集合リンパ管の再疎通は阻害される。一方では, リンパ管増殖因子の重要性も指摘されている³⁹⁾。ここで, 集合リンパ管新生・再疎通には組織間隙の流れという物理的な効果が重要なのか, リンパ液中の成長因子や内皮細胞の前駆細胞等が重要であるのかといった機序の詳細は今後解明されるべき問題である。

おわりに

以上述べてきたように、リンパ管は全身に張り巡らされたポンプといえる。これらのポンプ作用を駆動力としてリンパの産生・輸送が生ずる。リンパ液は輸送の過程でその組成が変化する。リンパ液の中には水・電解質や血漿タンパクのみならず、さまざまな生理活性物質や免疫細胞が含まれている。これらの輸送を理解するためにはリンパ動態の知識が必要と思われる。さらに、免疫機能の調整や、腫瘍リンパ節転移の診断治療を目的とするDDS構築のためにもリンパ動態の知識は役立つものと考える。本稿により脈管学に携わる多くの方々にリンパ動態からの視点を提供することが出来たならば大変幸せである。

謝辞

超音波造影剤とCl₂MBP含有するリポソームは、信州大学 繊維学部機能高分子学科高分子加工崩壊学講座の阿部康次 教授より提供されました。これら薬物の調製に関し、同講 座の寺本彰、梁川貴行両先生にお世話になりました。

本研究の一部は、平成16年度独立行政法人日本学術振興会科学研究費補助金(基盤研究C一般:課題番号15500315, 19500384)の助成を受けた。

本研究の一部は、インテリジェント手術機器研究開発プロジェクトの一環として行われた。

文 献

- 1) Calnan JS, Pflug JJ, Reis ND et al: Lymphatic pressures and the flow of lymph. Br J Plast Surg, 1970, **23**: 305–317.
- 2) Adair TH, Guyton AC: Introduction to the lymphatic sys-

- tem. In: Johnston MG, ed. Experimental biology of the lymphatic circulation. 1st edition ed. The Netherlands: Elsevier Science Publishers, B. V. Amsterdam, 1985, 1–12.
- 3) Jussila L, Alitalo K: Vascular growth factors and lymphangiogenesis. Physiol Rev, 2002, **82**: 673–700.
- Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M et al: Radio-guided sentinel node detection for gastric cancer. Br J Surg, 2002, 89: 604– 608.
- Morton DL, Wen DR, Wong JH et al: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg, 1992, 127: 392–399.
- 6) Starling EH: On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. J Physiol, 1896, **19**: 312–326.
- 7) Adair TH, Guyton AC: Lymph formation and its modification in the lymphatic system. In: Johnston MG, ed. Experimental biology of the lymphatic circulation. 1st edition ed. The Netherlands: Elsevier Science Publishers, B. V. Amsterdam, 1985, 13–44.
- 8) Tsuzuki Y, Miyazaki J, Matsuzaki K et al: Differential modulation in the functions of intestinal dendritic cells by longand medium-chain fatty acids. J Gastroenterol, 2006, 41: 209–216.
- 9) Daniel PM, Gale MM, Pratt OE: Hormones and related substances in the lymph leaving four endocrine glands-the testis, ovary, adrenal, and thyroid. Lancet, 1963, 1: 1232–1234.
- 10) Florey HW, Gowans JL: Chapter 5 The reticulo-endothelial system. The omentum. The lymphatic system. The lymphocyte. In: Florey HW, ed. General pathology. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1962, 128–166.
- 11) Miyasaka M, Tanaka T: Lymphocyte trafficking across high endothelial venules: dogmas and enigmas. Nat Rev Immunol, 2004. 4: 360–370.
- 12) Steenbergen JM, Bohlen HG: Sodium hyperosmolarity of intestinal lymph causes arteriolar vasodilation in part mediated by EDRF. Am J Physiol, 1993, 265: H323–H328.
- 13) Kobayashi H, Pelster B, Piiper J et al: Significance of the Bohr effect for tissue oxygenation in a model with counter-current blood flow. Respir Physiol, 1989, **76**: 277–288.
- 14) Pratt JW, Schertel ER, Schaefer SL et al: Acute transient coronary sinus hypertension impairs left ventricular function and induces myocardial edema. Am J Physiol, 1996, 271: H834–H841.
- 15) Dumont AE, Clauss RH, Reed GE et al: Lymph drainage in patients with congestive heart failure. Comparison with findings in hepatic cirrhosis. N Engl J Med, 1963, 269: 949–952.
- 16) Schmid-Schönbein GW: Microlymphatics and lymph flow.

- Physiol Rev, 1990, 70: 987-1028.
- 17) Leak LV, Burke JF: Fine structure of the lymphatic capillary and the adjoining connective tissue area. Am J Anat, 1966, 118: 785–809.
- 18) Ikomi F, Schmid-Schönbein GW: Lymph pump mechanics in the rabbit hind leg. Am J Physiol, 1996, 271 (Heart Circ Physiol, 40): H173–H183.
- 19) Ikomi F, Hunt J, Hanna G et al: Interstitial fluid, plasma protein, colloid, and leukocyte uptake into initial lymphatics. J Appl Physiol, 1996, 81: 2060–2067.
- 20) Ono N, Mizuno R, Ohhashi T: Effective permeability of hydrophilic substances through walls of lymph vessels: roles of endothelial barrier. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005, 289: H1676–H1182.
- 21) Ohhashi T, Azuma T, Sakaguchi M: Active and passive mechanical characteristics of bovine mesenteric lymphatics. Am J Physiol, 1980, 239: H88–H95.
- 22) Ohhashi T, Mizuno R, Ikomi F et al: Current topics of physiology and pharmacology in the lymphatic system. Pharmacol Ther, 2005, 105: 165–188.
- 23) Ikomi F, Ohhashi T: Effects of leg rotation on lymph flow and pressure in rabbit lumbar lymph circulation: in vivo experiments and graphical analysis. Clin Hemorheol Microcirc, 2000, 23: 329–333.
- 24) 伊古美文隆: 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. 信州医学雑誌, 2000, **48**: 205, 218
- 25) Takahashi T, Shibata M, Kamiya A: Mechanism of macromolecule concentration in collecting lymphatics in rat mesentery. Microvasc Res, 1997, 54: 193–205.
- 26) Moore TC: Neurovascular immunology: a 25-year odyssey. Ann N Y Acad Sci, 1992, **650**: 30–39.
- 27) Mandala S, Hajdu R, Bergstrom J et al: Alteration of lymphocyte trafficking by sphingosine-1-phosphate receptor agonists. Science, 2002, 296: 346–349.

- 28) Bousso P, Robey E: Dynamics of CD8+ T cell priming by dendritic cells in intact lymph nodes. Nat Immunol, 2003, **4**: 579–585.
- 29) Mempel TR, Henrickson SE, Von Andrian UH: T-cell priming by dendritic cells in lymph nodes occurs in three distinct phases. Nature, 2004, 427: 154–159.
- 30) Florey H: Observations on the contractility of lacteals Part II. J Physiol, 1927, **63**: 1–18.
- 31) 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, 2000, **23**:55-64.
- 32) Ikomi F, Hanna GK, Schmid-Schönbein GW: Mechanism of colloidal particle uptake into the lymphatic system: basic study with percutaneous lymphography. Radiology, 1995, 196: 107–113.
- 33) Ikomi F, Hanna GK, Schmid-Schönbein GW: Size- and surface-dependent uptake of colloid particles into the lymphatic system. Lymphology, 1999, **32**: 90–102.
- 34) 伊古美文隆, 水野理介, 河合佳子他: リンパ系の生理 学からみたsentinel node理論. 臨床外科. 2004, **59**: 535-543.
- 35) 伊古美文隆, 永井 崇, 鈴木 滋他:機能的視点から みたリンパ行性癌転移の診断と制御—リンパ催行性 DDSの開発を中心に—. リンパ学, 2007, **30**:13-16.
- 36) Tsunemoto H, Ikomi F, Ohhashi T: Flow-mediated release of nitric oxide from lymphatic endothelial cells of pressurized canine thoracic duct. Jpn J Physiol, 2003, 53: 157–163.
- 37) Boardman KC, Swartz MA: Interstitial flow as a guide for lymphangiogenesis. Circ Res, 2003, **92**: 801–808.
- 38) Ikomi F, Yokoyama Y, Ogiwara N et al: Recanalization of the collecting lymphatics in rabbit hind leg. Microcirculation, 2006, 13: 365–376.
- 39) Ikomi F, Kawai Y, Nakayama J et al: Critical roles of VEGF-C-VEGF receptor 3 in reconnection of the collecting lymph vessels in mice. Microcirculation, 2008, in press.

Recent Advance in Lymph Dynamic Analysis in Lymphatics and Lymph Nodes

Fumitaka Ikomi and Toshio Ohhashi

Department of Physiology, Shinshu University School of Medicine, Nagano, Japan

Key words: lymph flow, sentinel lymph node, colloidal particle, drug delivery system (DDS), ultrasound contrast medium

Lymphatics are a unidirectional transport system that carries fluid from the interstitial space and back into the blood stream. Initial lymphatics take up not only fluid but also high-molecular-weight substances, such as plasma proteins and hyaluronan; immune cells, such as lymphocytes, macrophages, and dendritic cells; and colloidal particles, such as carbon particles, bacteria, and tattoo dye. Interstitially injected colloidal particles are known to accumulate in the regional lymph nodes. This phenomenon is applied to find sentinel lymph nodes in cancer patients. Lymph flow rate and composition are influenced by interstitial fluid, lymphatic pump activity, and intra-lymphatic pressure. Lymph composition is changed during its flow downstream. In this review, the main focus is on the mechanisms of lymph formation at the initial lymphatics and lymph transport through the collecting lymphatics and lymph nodes.

(J Jpn Coll Angiol, 2008, 48: 113-123)