

リンパ管の解剖学とリンパ浮腫

大谷 修 大谷 裕子

要 旨：リンパ管系は組織液を吸収して静脈に戻し、脂肪・脂溶性ビタミンを運び、免疫監視をする。本稿では、1622 年 Aselli によるリンパ管の発見以来のリンパ管研究の歴史を概観し、前世紀半ば以降に電子顕微鏡やリンパ管に特異的な物質に対する免疫組織化学等によって解明されたリンパ管とリンパ節の構造を概説する。注目すべきは、集合リンパ管とリンパ節被膜は豊富な平滑筋によってリンパを能動的に輸送し、リンパ浮腫を防いでいることである。

(J Jpn Coll Angiol, 2011, 51: 161–165)

Key words: lymphatics, lymphangion, smooth muscle, valve, lymphedema

はじめに

リンパ管は体液の恒常性を維持するのみならず、小腸で吸収された脂肪を運び、抗原や免疫担当細胞を運搬する重要な役割を担っている。リンパ管の研究は 400 年近く前の 1622 年 Gaspar Aselli によるリンパ管の発見に始まる^{1, 2)}。しかし、今日なお術後のリンパ浮腫に苦しむ患者は少なくなく、その治療法はマッサージによるリンパドレナージや弾性ストッキングの着用などが主で、根治的治療法は確立されていない。がんのリンパ行性転移を防ぐ決定的な治療法もいまだ開発されておらず、不運な予後を強いられる患者も少なくない。本稿では、まずリンパ管研究の歴史を概観し、20 世紀後半から導入された電子顕微鏡による研究や 20 世紀末に発見されたリンパ管に特異的な物質に対する抗体を用いた免疫組織化学によって明らかにされたリンパ管とリンパ節の構造を概説する。

リンパ管研究の歴史

1622 年 7 月 22 日 Gaspar Aselli(1581–1626)は友人に反回神経を見せるために餌を十分に与えた健康なイヌの生体解剖を行った^{1, 2)}。示説の終わりに横隔膜の運動を観察するのもよいと考えて、腹部内臓を手で引き出すと、非

常に細い、素晴らしく白い多数の索状構造が腸間膜と小腸に広がっているのが眼に入った。彼は、はじめ神経かと思った。しかし、鋭利なメスで最も太い索状構造を切るとたちまちミルク様あるいはクリーム様の液体が流れ出した。彼は興奮を隠せなかった。翌日、一匹のイヌを解剖した。しかし、索状構造から白い液体は出てこなかった。大いにがっかりした。しかし、やがてこれは栄養が十分に与えられていないためかもしれないと気づいた。十分に餌を与えられたイヌを用いた第 3 回目の生体解剖で、白い索状構造から血液ではなく水様の白い液体がほとぼしり出ることを確認した。こうして Aselli はリンパ管を発見した。彼の発見は死後に友人たちの手で 1627 年“De Lactibus sive lacteis venis, quarto meseraicorum vasorum genere dissertation”として出版された。

Aselli によるリンパ管発見の 25 年後の 1647 年 Jean Pecquet はイヌの乳糜槽とその続きの胸管を発見し、1651 年に論文を発表した^{1, 2)}。1652 年 Jan van Horne はヒトの胸管を発見した。コペンハーゲンの Bartholin(1616–1680)は Pecquet の発見を聞き、ヒトの刑死体を解剖して Pecquet がイヌで示したものをヒトで示した^{1, 2)}。同じ頃、スウェーデンの Olaus Rudbeck(1630–1702)は独自にヒト、イヌ、ヒツジ、ネコの食道、結腸、直腸などのリンパ管が乳糜槽に連絡して、リンパ管内の液体が乳糜槽に注

ぐことを示した¹⁾。また、彼は胸管が鎖骨下静脈に結合していることおよびリンパ管の弁も発見し、リンパ管網は、組織液を集めて血流に運ぶ第二の循環系であることを示した²⁾。A. Nuck(1739–1774)はリンパ管に水銀やワックスを注入して解剖する技術を開発し、水銀を注入したヒトのリンパ管系を記載した¹⁾。J. F. Meckel は水銀注入法を用いてヒトの四肢表層のリンパ管や胸管を示した。

リンパ管の機能に関する理解が深まり始めたのは18世紀に入ってからである²⁾。John Hunter(1728–1793)は、リンパ管はミルクや藍を吸収するが、静脈は吸収しないことを示した²⁾。William Hunter の講義録には、リンパ管が吸収した液体は乳糜槽、胸管を経て頸静脈に注ぐ趣旨のことが記載されている²⁾。彼の死後、Cruikshank(1740–1800)はヒトのリンパ管とリンパ節について“The absorbing vessels of the human body”を発表した^{1, 2)}。同時代の Mascagni によるヒトのリンパ管の銅版画は、今日でも完全なリンパ管図のように見えるほどである¹⁾。

20 世紀における電子顕微鏡の導入は、リンパ管とリンパ節の微細構造を明らかにした。J. B. Kinmonth の導入したリンホグラフィーはリンパ管の可視化を可能にし、臨床医学に貢献した¹⁾。20 世紀末のリンパ管に特異的な蛋白の発見は、リンパ管の分子生物学の解明を加速している。近年は MDCT(multi-detector-row CT；多列検出器 CT)で胸管を画像化することも可能になってきた。

毛細リンパ管の構造

毛細リンパ管(起始リンパ管ともいう)は盲端で始まり、網を形成している。毛細リンパ管は極めて薄い内皮細胞がかみ合って形成されており、硝酸銀で細胞境界を染色すると柏の葉のような形態を示す。内皮細胞は何重にもかみ合ったり、単に重なったりして接着複合体で接着している。隣接する内皮細胞間には水や巨大分子や細胞を通す隙間あるいはチャンネルがある³⁾。小腸の中心乳糜管のように弁のないものもあるが、横隔膜膜下に見られるリンパ管のように弁を持つものも少なくない^{4, 6)}。内皮細胞は繫留フィラメントによって周囲のコラーゲン線維につながれており、組織液の圧が高まっても潰れることなく、組織液がリンパ管に入りやすくしている⁷⁾。

横隔膜膜や肋骨胸膜下には内腔の広い不規則な形をしたリンパ洞が発達している(Fig. 1)^{5, 6)}。リンパ洞から内皮細胞がロート状に伸びだして横隔膜膜や肋骨胸膜の表面を覆う中皮細胞間の孔に達し、リンパ管小孔を形成し

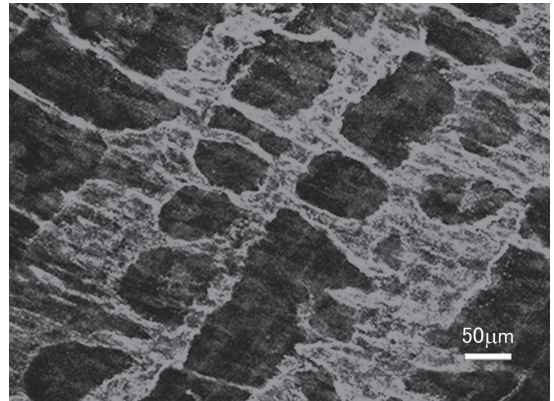


Figure 1 Lymphatic sinuses in the diaphragmatic peritoneum in the rat. Immunohistochemistry of LYVE-1.

ている(Fig. 2)^{5, 6)}。アルカリ・水浸軟法⁸⁾で処理した標本を走査電子顕微鏡で観察すると中皮下のコラーゲン線維網にリンパ管小孔を通す小孔が集簇していることがわかる(Fig. 3)^{5, 6)}。このようにリンパ管は胸膜腔と腹膜腔に開いている(Fig. 2)。腹膜腔や胸膜腔の液体やリンパ球などの細胞は容易にリンパ管小孔から吸収される。

リンパ管小孔の周囲の中皮細胞は他の部位の中皮細胞に比べて丈が高く立方形で、大きな核と顕著な核小体を持ち、ゴルジ装置や粗面小胞体の発達がよい(Fig. 2)⁶⁾。微小管やマイクロフィラメントもよく発達している。これらの特徴は、立方形の中皮細胞の活性が高いことを示している。事実、中皮細胞はヒアルロン酸を分泌することが知られている。他にも種々の物質を分泌して炎症の制御、組織修復、フィブリン沈着物の溶解による漿膜の癒着の防止、病原微生物やがん細胞の侵入防止と関わっていると考えられている⁹⁾。

集合リンパ管の構造

集合リンパ管は平滑筋と弁を持つ。集合リンパ管の起始部では平滑筋は、長い突起を伸ばして粗い多角形の網目を形成している(Fig. 4)⁵⁾。集合リンパ管が次第に太くなるにつれて、平滑筋は輪状に走る傾向が強くなる(Fig. 4)。弁の周囲ではとくに輪状に走る傾向が強く、弁と弁の間ではらせん状や長軸方向に走る傾向が強い⁵⁾。隣接する弁とその間の部位を lymphangion という。平滑筋の収縮によって lymphangion がポンプとして働き、リンパが能動的に輸送されると考えられている。

リンパ管の平滑筋の発生に関する研究は多くない。わ

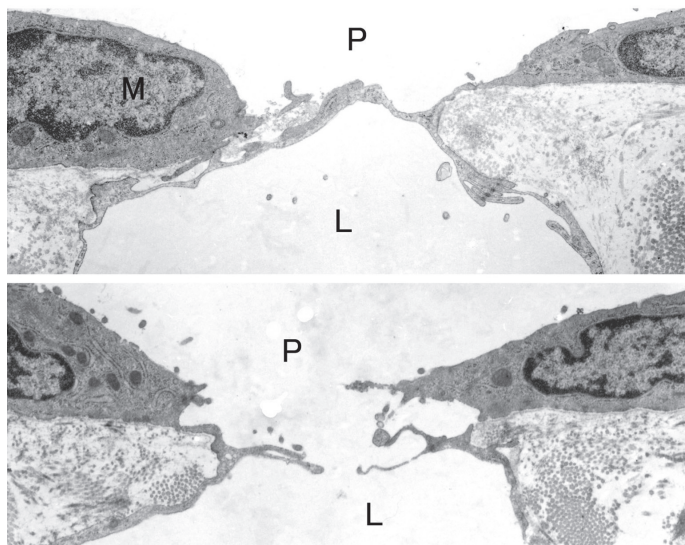


Figure 2 Transmission electron micrographs of two neighboring sections of a rat diaphragmatic peritoneum showing that a lymphatic vessel (L) is exposed to and opens to the peritoneal cavity (P). Mesothelial cells (M) are thick and have rich cell organelles.

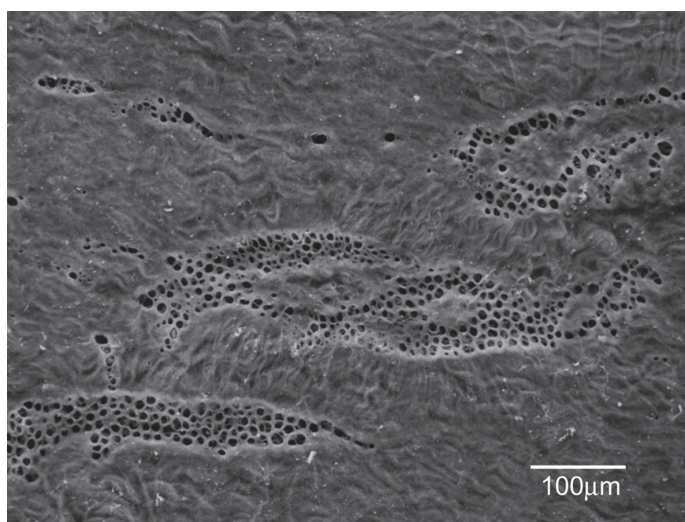


Figure 3 Scanning electron micrograph of collagen sheet immediately below the mesothelial cells in human diaphragmatic peritoneum treated with the alkali-water maceration method showing clusters of pores for lymphatic stomata.

れわれはラットの横隔膜において、 α -平滑筋アクチン陽性細胞とリンパ管の形成とを経時的に観察した⁵⁾。その結果は、間葉系細胞がすでに形成されているリンパ管に接着し、リンパ管を取り巻くようになることを示唆している。

リンパ節の構造

リンパ節は数ミリから2~3センチの豆のような形をした構造で、輸入リンパ管と輸出リンパ管につながって

る。リンパ節は輸入リンパ管のリンパによって運ばれてくる抗原性物質とリンパ球、抗原提示細胞などの免疫担当細胞が遭遇し、抗体を産生する形質細胞を増殖させ、それを輸出リンパ管から送り出す。また、輸入リンパ管から入ってきたリンパを濃縮して輸出リンパ管に排泄する。

リンパは、輸入リンパ管からリンパ節の被膜下リンパ洞(辺縁洞ともいう)に入り、一部は中間洞を通して髄洞に入るが、多くはリンパ節の実質中を通り、皮質の深部

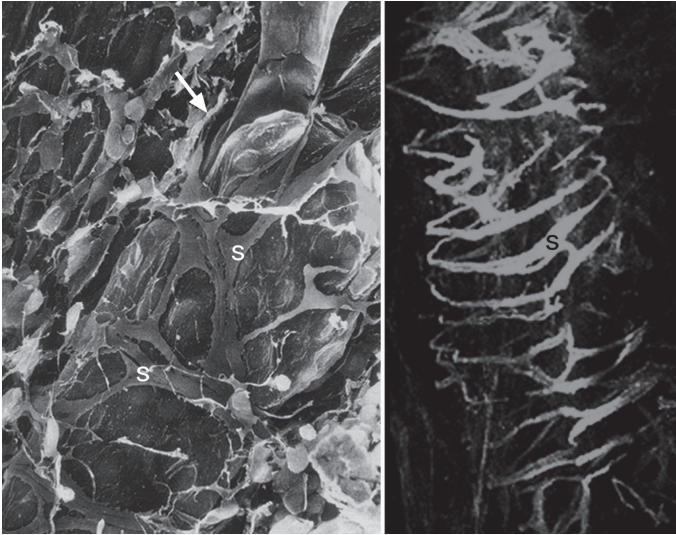


Figure 4 Left picture: Scanning electron micrograph of a rat cecum treated with the KOH maceration method showing a polygonal network of smooth muscle cells (s) surrounding the initial segment of collecting lymphatic vessel. The arrow indicates a valve location. Right picture: Circularly oriented smooth muscle cells (s) surrounding the collecting lymphatic vessel. Immunohistochemistry of α -smooth muscle actin.

(傍皮質)にあるリンパ管網(リンパ迷路)を経て髄洞に流入する。髄洞を流れたリンパは輸出リンパ管を通してリンパ節を去る。傍皮質には主にT細胞があり、リンパ管の近傍に高内皮細静脈が発達している。血液中を循環しているリンパ球と樹状細胞などの抗原提示細胞は高内皮細静脈の壁を貫いて傍皮質に出る。皮質はBリンパ球に富み、抗原が特定のB細胞を活性化するとリンパ小節内に胚中心が形成される。リンパ球、形質細胞、抗体などが傍皮質のリンパ管の中に入る。リンパはリンパ節を通過する過程で濃縮される¹⁰⁾。リンパ節の高内皮細静脈とリンパ管はアクアポリン-1を強く発現することから、高内皮細静脈において水が吸収されると考えられる¹¹⁾。

リンパ節の皮膜にはよく発達した平滑筋層がある(**Fig. 5**)。リンパ節が良く発達した平滑筋層で包まれていることは、リンパ節がリンパとリンパ球などを送り出す一種のポンプとして働くことを強く示唆している。集合リンパ管とリンパ節の平滑筋による能動的輸送が相俟って、リンパが滞りなく輸送されると考えられる。

リンパ浮腫

リンパ浮腫とは細胞と細胞の間にある液体すなわち組織間液が、リンパ管によって排導されるよりも過剰に貯留し、手や足が腫れる状態である。全身性の浮腫は基礎疾患が治癒すれば浮腫も消失する。しかし、がん治療のためのリンパ節切除が原因の場合は、リンパ管の輸送障害を改善しなければリンパ浮腫は消失しない。前述のと

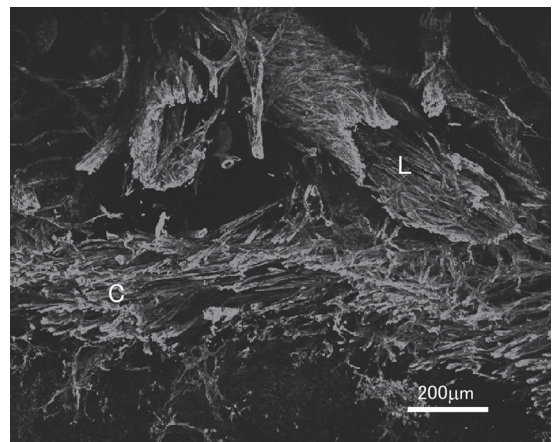


Figure 5 Smooth muscle cells of the capsule (C) of a superficial inguinal human lymph node. The “L” indicates smooth muscle cells of a lymphatic vessel. Immunohistochemistry of α -smooth muscle actin.

おりリンパ節の被膜には平滑筋がよく発達しており、リンパやリンパ球などを送り出すポンプとして働いていると考えられる。また、リンパ節は輸入リンパ管から入ってきたリンパを濃縮するはたらきがある。リンパ節を切除すれば、この2つの機能が失われ、領域のリンパが十分に排導されず浮腫が生じると考えられる。リンパ浮腫の領域を排導する部位にスーパーマイクロサージェリーによりリンパ節を移植すれば、リンパ浮腫を改善できるかもしれない。

おわりに

本稿では、リンパ管研究の歴史の一端を紹介し、毛細リンパ管、集合リンパ管、およびリンパ節の構造を概説した。四半世紀の間にリンパ管に関する知見は急速に増大した。しかしながら、今日なお、術後リンパ浮腫に苦しむ患者は多く、がんのリンパ行性転移により悪い予後を強いられている患者は多い。リンパ管、リンパ節のさらなる研究が期待される。

文 献

- 1) Wellauer J: The lymphatic system in history. In: Rüttimann A ed. *Progress in Lymphology*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1966, 2–8.
- 2) Leeds SE: Three centuries of history of the lymphatic system. *Surg Gynecol Obst*, 1977, **144**: 927–934.
- 3) Azzali G: Bases morphologiques et ultrastructurales du système vasculaire lymphatique. *Acta Biomedica de L'Ateneo Parmense*, 1990, **61**: 1–40.
- 4) Ohtani O: Three-dimensional organization of lymphatics and its relationship to blood vessels in rat small intestine. *Cell Tissue Res*, 1987, **248**: 365–374.
- 5) Ohtani O, Ohtani Y: Organization and developmental aspects of lymphatic vessels. *Arch Histol Cytol*, 2008, **71**: 1–22.
- 6) 大谷 修: 漿膜(胸膜・腹膜)の発生・構造・機能. 病理と臨床, 2010, **28**: 1120–1124.
- 7) Leak LV, Burke JF: Ultrastructural studies on the lymphatic anchoring filaments. *J Cell Biol*, 1968, **36**: 129–149.
- 8) Ohtani O, Ushiki T et al: Collagen fibrillar networks as skeletal frameworks: a demonstration by cell-maceration/scanning electron microscope method. *Arch Histol Cytol*, 1988, **51**: 249–261.
- 9) Matsuura SE, Wilkosz S: Structure and function of mesothelial cells. *Cancer Treat Res*, 2007, **134**: 1–19.
- 10) Renkin EM: Some consequences of capillary permeability to macromolecules: Starling's hypothesis reconsidered. *Am J Physiol*, 1986, **250**: H706–H710.
- 11) Ohtani O, Ohtani Y: Structure and function of rat lymph nodes. *Arch Histol Cytol*, 2008, **71**: 69–76.

Anatomy of Lymphatic Vessels and Lymphedema

Osamu Ohtani and Yuko Ohtani

Department of Anatomy, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama, Toyama, Japan

Key words: lymphatics, lymphangion, smooth muscle, valve, lymphedema

The lymphatic system plays important roles in maintaining tissue fluid homeostasis, immune surveillance and the uptake of dietary fat and fat-soluble vitamins. First, we review the history of lymphatic research since the discovery of lymphatics by Aselli in 1622. Then we describe the structure of lymphatics and lymph nodes revealed by electron microscopy and immunohistochemistry of lymphatic-specific substances since the middle of the last century. Special attention is placed on smooth muscle cells of the lymphatics and lymph nodes in relation to lymphedema. Collecting lymphatics and lymph node capsules are endowed with abundant smooth muscle cells, which presumably actively propel lymph, thereby preventing lymphedema.

(J Jpn Coll Angiol, 2011, **51**: 161–165)