

安全弁としてのリンパドレナージ

—— 肺水腫発症に対する Edema-Dependent Lymphatic Factor (EDLF) としての間質の役割について ——

福岡大学内科第二

石橋正義

はじめに

1959年に Guyton らが発表した成績によると、イヌで3時間左房圧を上昇維持した場合、横軸の左房圧が血漿浸透圧に近い24mmHg 以下では肺組織への水分貯留は余り認められなかったと報告している¹⁾。このような肺水腫発症に対する防御因子 (edema safety factors) として、(1)血管壁内外静水圧較差の低下 (tissue pressure safety factor: 間質圧の上昇)、(2)血管壁内外膠質浸透圧較差 (oncotic safety factor: 間質膠質浸透圧の低下)、(3)リンパ管による濾過液の搬出 (lymphatic safety factor) が考えられている。我々は毛細血管圧の上昇が著しく高度でない限り (肺胞内肺水腫発症以前の段階)、tissue pressure safety factor や oncotic safety factor よりも、とくに lymphatic safety factor, すなわちリンパによる肺間質からの濾過液搬出が肺水腫を防止するための edema safety factor として主に働いていることを報告している²⁾。

ところで、血管透過性亢進時や大量生理食塩水投与による容量負荷時、肺胞内肺水腫発症前から静水圧亢進時に比べリンパ流量の増加が著明であることが知られている^{3,4)}。edema safety factors のひとつであるリンパ管による濾過液の搬出を促進する因子を、Taylor AE は edema dependent lymphatic factors (EDLF) と名付けた⁵⁾。

圧亢進型の肺水腫の場合と比べ、透過性亢進型肺水腫の場合はより低い毛細血管圧で容易に肺内水分貯留が増加することはよく知られている。しかし、実際にはリンパ管による間質からの水分搬出が促進され、予期されるよりも肺内水分量の増

加は軽度で意外と肺水腫は起こり難いことが指摘されている。この EDLF として考えられる因子としては、(1)水分あるいは蛋白の移動に対する間質の抵抗の低下、(2)間質のコンプライアンスの上昇、(3)リンパ管の搬出能自体の亢進、(4)障害血管内皮から放出される因子、(5)肺障害に伴う炎症反応において炎症性細胞から放出される因子などが挙げられている。

また、肺の間質の基質はその物理化学的性質により間質内の水分や蛋白の移動に重要な役割を果たすことが考えられており、肺血管の透過性を考慮する際に重要である。肺毛細血管壁を通過した水分や蛋白は、間質の繊維骨格であるコラーゲンや弾性繊維の間隙をぬって移動し、リンパ管へ回収される。この間隙にはゲル状のヒアルロン酸やプロテオグリカンから成るグリコサミノグリカンが存在し、間質における水分保持や蛋白分子の除外などの機能を有することから、近年肺水腫発症の機序におけるグリコサミノグリカンの役割が注目されている^{6,7,8)}。我々は左房圧上昇時の肺におけるヒアルロン酸動態を検討し、肺リンパ中ヒアルロン酸濃度は肺血管壁を通過した濾過液流量の増加と共に増加するため、間質からリンパ管へのヒアルロン酸の搬出は著しい増加を認めた⁹⁾。これに伴い、間質内ヒアルロン酸含量は軽度低下の傾向が見られ、血漿中ヒアルロン酸濃度も増加した。従って、濾過流量の増加により肺間質内ヒアルロン酸は洗い出され、リンパ管に流入し体循環系即ち末梢血中に還流したことが示唆された。

そこで、我々は、肺の毛細血管—間質—リンパ管を通過する水分の移動の機序を解明するため、生理食塩水大量投与による容量負荷が肺毛細血管

壁及び間質における水分移動に及ぼす影響について検討した。

1. 方法および対象

麻酔犬を用いて、左房圧上昇単独の対照群(n=10)及びkg体重当たり15%の生理食塩水前投与及び左房圧上昇の容量負荷群(n=8)において、肺リンパ流量、リンパ・血漿蛋白濃度を測定した。肺リンパは左気管支リンパ節への輸入リンパ管から採集した³⁾。肺血管外水分量の算出にあたり血管内水分量の補正のため、実験終了直前に投与した¹³¹I標識アルブミンの肺組織と血液のカウントを測定した。各実験において左房圧上昇により肺毛細血管圧 capillary pressure (Pc) を一定に保ち(6-25mmHg)定常状態に達した後、2時間にわたり、全肺リンパ流量(Qw, l)、リンパ蛋白クリアランス(Qp, l)及び肺血管外水分量(Qw, t)を乾燥肺重量1gについて算出した。

2. 理論²⁾

肺血管外水分量(Qw, t)を肺内総水分量から血管内水分量を減じて算出した。次に、左気管支リンパ節への輸入リンパ管から採集したリンパが全肺リンパに占める分画を用いて、全肺についてリンパ流量(Qw, l)およびリンパ蛋白クリアランス(Qp, l)を算出し、2時間の総量(ml/gDW)で示した。肺毛細血管壁-間質-リンパ管全体にわたる濾過係数(Kf, T)をQw, lとPcとの関係の回帰直線の傾きから算出し、ml/min・mmHg・100g-肺湿重量で表した。リンパ管による水分搬出が働かない場合、間質への水分貯留が始まるcritical capillary pressure (Pc, c)は回帰式でQw, l=0の時のPcで表される。

水分移動に対する抵抗は毛細血管壁と間質において直列に配置されているとして、毛細血管壁の濾過係数(Kf, c)の値を用いて次式により、

$$1/K_{f,T} = 1/K_{f,c} + 1/K_{f,l}$$

$$K_{f,l} = K_{f,c} \cdot K_{f,T} / (K_{f,c} - K_{f,T})$$

間質の濾過係数(K_{f,l})を算出した。

Qp, lとPcおよびQw, lとPcとの関係の回帰直線の傾き(ΔQp, l/ΔPc)を用いて、反撥係数

(σ)を次式から算出し、

$$\sigma = 1 - \{(\Delta Qp, l / \Delta Pc) / (\Delta Qw, l / \Delta Pc)\}$$

以下の式により膠質浸透圧較差による血管内への水分吸収をStarlingの式の第二項のσとΔπの積として算出した。

$$\Delta \pi = \pi_p - \pi_L (\pi_p : \text{血漿膠質浸透圧}, \pi_L : \text{リンパ膠質浸透圧})$$

3. 結果および考察

Fig. 1の横軸の肺毛細血管内圧(Pc)に対し縦軸に肺血管外水分量(Qw, t)を示し、対照群をopen

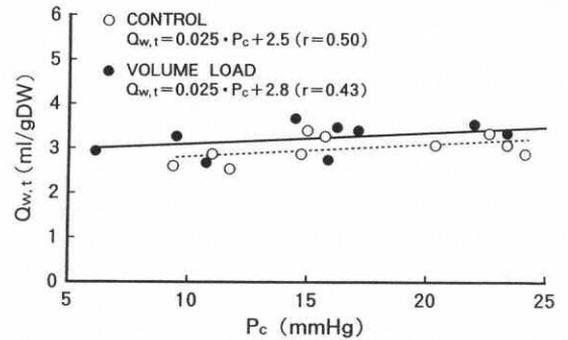


Fig. 1 Extravascular lung water (Qw, t) in control and volume-loaded group.

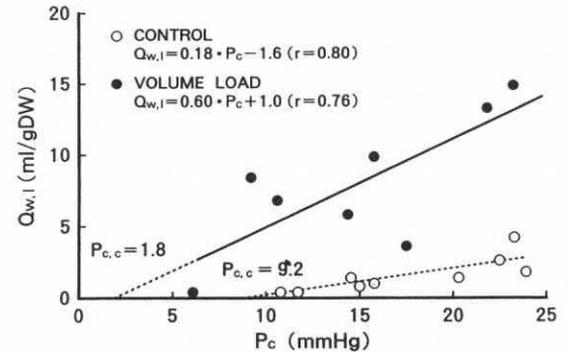


Fig. 2 Lymphatic drainage of water filtered across the capillary wall (Qw, l) in control and volume-loaded group. The intercept of each regression line on the horizontal axis (at Qw, l=0) indicates the critical capillary pressure (Pc, c) at which water begin to accumulate in the tissue without lymphatic drainage.

circle で、容量負荷群を closed circle で表した。ほとんどの P_c で容量負荷群の Q_w, t は対照群に比し10%ほど大きいですが、 P_c の増加にもかかわらず両群とも Q_w, t はほぼ一定に保たれていた。すなわち、静水圧上昇時のみならず容量負荷が加わっても肺水腫の発症はほとんど認められなかった。

Fig. 2 の縦軸のリンパ管による間質からの水分搬出 (Q_w, l) と横軸の capillary pressure (P_c) についての回帰直線の傾きは実線の容量負荷群では点線の対照群と比べ有意に大きくなっている。横軸に対する回帰直線の切片で示される critical capillary pressure ($P_{c, c}$) は、対照群の 9 mmHg に対し容量負荷群では 2 mmHg と著明に低下した。リンパ管による水分搬出が働かない場合、容量負荷により正常の capillary pressure であっても容易に間質へ水分が貯留することが示唆された。

両群で毛細血管壁-間質-リンパ管全体にわたる濾過係数 (K_f, T) は湿肺重量 100 g について各々 0.0061 と 0.0203 ml/min · mmHg · 100 g であった。以下に述べるごとく容量負荷群で透過性亢進は伴わず、毛細血管壁の濾過係数 K_f, c は同じ毛細血管圧下では対照群と等しいと考えられるので、Morris ら¹⁰⁾の値 0.09 を用いて算出した。間質の濾過係数 (K_f, i) の値は対照群の 0.0065 に比べ、容量負荷群では 0.0263 と 4 倍に増大した。 K_f, i の値から推定すると対照群では間質の抵抗は毛細血管壁の抵抗に比べ 14 倍と著しく大きいことが示唆された。リンパによる水分搬出が間質の hydration を防止することにより、水分移動に対する間質の抵抗を毛細血管壁に比べ著しく大きく維持していることが考えられた。したがって、この水分移動に対する肺間質の抵抗が容量負荷により 1/4 と著明に低下したことが示唆された。

また、Fig. 3 に示すようにリンパ管による蛋白の搬出 (Q_p, l) と capillary pressure (P_c) についての回帰直線の傾きに両群間で有意差なく、蛋白移動に対する反撥係数 σ は対照群で 0.67、容量負荷群で 0.77 であり σ の低下は認めず、透過性亢進はみられなかった。次に、Fig. 4 の縦軸の血管壁内外の膠質浸透圧較差による水分吸収である $\sigma \cdot \Delta \pi$ と横軸の capillary pressure (P_c) との関係

をみた。点線の対照群では P_c の上昇につれて膠質浸透圧較差の増加による血管内への水分吸収の亢進がみられるのに対し、実線の容量負荷群ではほとんど認められず、肺水腫発症に対する safety factor として有効に働いていないことが考えられた。

以上より、毛細血管内の上昇が著しく高度でない限りすなわち肺胞内肺水腫発症以前の段階では、edema safety factor としてリンパによる肺間質からの濾過液搬出が主に働いていることが考えられた。

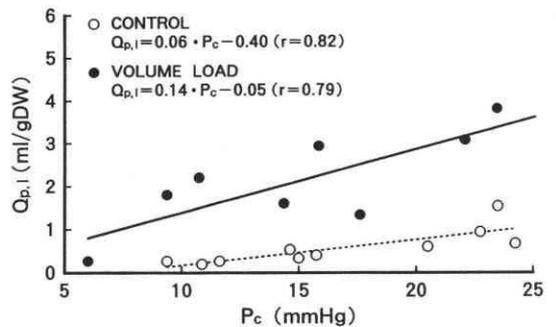


Fig. 3 Transvascular transport (plasma-lymph) of endogenous total protein (Q_p, l) as a function of pulmonary capillary pressure (P_c). The slope of each regression line indicates the sieving coefficient ($1-\sigma$) for total protein.

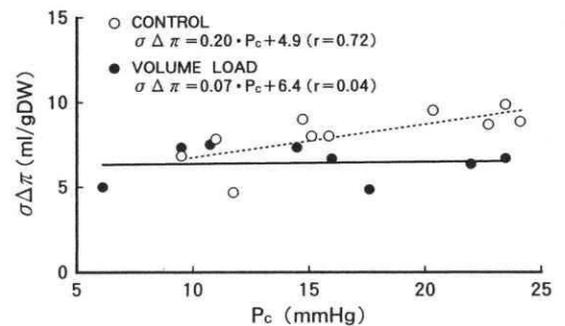


Fig. 4 Effective transvascular (lymph-to-plasma) colloid osmotic pressure gradients ($\sigma \cdot \Delta \pi$) that absorb water filtered capillary wall as a oncotic safety factor against pulmonary edema.

4. 結 論

容量負荷により膠質浸透圧較差による水分吸収すなわち oncotic safety factor が有効に働かなくなるにもかかわらず、リンパ管による肺間質からの水分搬出が亢進して、edema safety factor の主役として働くことが示唆された。その機序として、容量負荷に伴う間質内水分移動の増加によりヒアルロン酸などのグリコサミノグリカンが洗い出され、ヒアルロン酸分子間ならびにコラーゲン繊維間隙が拡大するため、肺間質の抵抗が低下することが考えられる¹¹⁾。したがって、水分移動に対する肺間質の低下が edema-dependent lymphatic factors (EDLF) としてリンパ管による濾過液の搬出を促進したことが考えられた。

参 考 文 献

- 1) Guyton AC and Lindsey AW : Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema. *Circ Res* (1959) **7** (7), 649.
- 2) Ishibashi M, Reed RK, AE, Townsley MI, et al : Albumin transport across the pulmonary capillary-interstitial barrier at low fluid filtration rates. *J Appl Physiol* (1991) **70** (5), 2104.
- 3) 石橋正義, 吉田稔, 広瀬隆士 : 肺血管透過性の定量的評価について. *呼吸と循環* (1984) **14** (8), 1515.
- 4) Ishibashi M, Yoshida M, T. Hirose T : Quantitative assessment of microvascular permeability in endotoxin-induced lung injury in anesthetized dogs. *Jpn J. Physiol* (1986) **36** (5), 959.
- 5) Taylor AE : The lymphatic edema safety factor : The role of edema dependent lymphatic factors (EDLF). *Lymphology* (1990) **23**, 111.
- 6) Bhattacharya J, Cruz T, Bhattacharya S : Hyaluronan affects of extravascular water in lungs of unanesthetized rabbit. *J Appl Physiol* (1989) **66**, 2595.
- 7) 広瀬隆士 : 各種活性物質と肺間質. *日本臨床* (1990) **48** (3), 21.
- 8) Reed RK and Laurent UBG : Turnover of hyaluronan in the microcirculation. *Am Rev Respir Dis* (1992) **146**, S37.
- 9) Townsley MI, Reed RK, Ishibashi M, et al : Effect of increased vascular pressure on lymph and plasma hyaluronan in the canine lung. *Proceeding of the Fifth World Congress for Microcirculation* (1991) **670**, 112.
- 10) Morris AW, Drake RE, Garbel JC : Comparison of microvascular filtration characteristics in isolated and intact lungs. *J Appl Physiol* (1980) **48**, 438.
- 11) Parker JC, Falgout HJ, Granger N, et al : The effect of fluid volume loading on exclusion of interstitial albumin and lymph flow in the dog lung. *Circ Res* (1979) **45** (4), 440.