

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

Angiology Frontier (2013.08) 12巻2号:97～102.

【リンパ浮腫の臨床Up-To-Date】
リンパ浮腫の病態生理

齊藤 幸裕

Angiology Frontier 第 43 号

リンパ浮腫の臨床 Up-To-Date

2 . リンパ浮腫の病態生理

Pathophysiology of lymphedema

旭川医科大学 血管外科学講座

齊藤 幸裕 (Yukihiro Saito)

Summary

リンパ循環は組織の余剰水分を排出する機能を有しているが，リンパ浮腫は単純にドレナージルート of 機械的障害によって発生するものではなく，リンパ管に生じる慢性進行性の病理学的変性の総和として発症する．組織の線維化はリンパ浮腫を進行させ，蜂窩織炎や脂肪の蓄積はこれを助長する．これらの詳細なメカニズムは未だ不明ではあるが，リンパに含まれる炎症性細胞と慢性炎症の関与が強く疑われる．リンパ循環に関する分子生物学的報告も散見され，我々は肝細胞増殖因子（HGF）によるリンパ管新生療法が新しい治療法と成り得ることを報告した．この分野での生物学に立脚したブレークスルーが期待される．

Key Words

スターリングの仮説，慢性炎症，線維化，肝細胞増殖因子

はじめに

紀元前5世紀にヒポクラテスがリンパについて初めて記述して以来，リンパ学は多くの試みがなされてきたが未だ未解決な事項が多く残されている．これはリンパ循環が極めて個体差が大きく多様であり，リンパ流そのものが一定ではなく外因によって大きく変動することや，リンパ循環を再現性をもって正確に評価する方法を持たないことに起因する．従ってリンパ浮腫の病態生理も不明な点が多い．例えば癌術後に発症する二次性リンパ浮腫は多くが数ヶ月から数年で発症するが，なぜ発症時期に差が生じるのか，また同程度の手術を行ってもリンパ浮腫となる患者とならない患者が存在するが，これがどのような因子によって規定されるかは不明である．さらには原発性と二次性リンパ浮腫で残存リンパ管の機能に差異があるかも不明である．

このように曖昧模稜とした状況ではあるが，本稿では現在一般的に受け入れられていると

考えられる事柄と我々の実験系から得られた
(得られつつある)結果をもとに,浮腫(むくみ)の発生機序,リンパ浮腫の病態生理,
リンパ管の分子生物学について概説する.

1. 浮腫(むくみ)の発生機序¹⁾

1. 正常リンパの産生

基本的に四肢での水分の出入りはスターリングの仮説に従うと考えられている.スターリングの仮説とは「毛細血管壁を通じての水分の移動方向と移動速度は,毛細血管内外の静水圧,膠質浸透圧および濾過膜としての管壁の性質に依存する」というものである.この際に水分の移動に影響を与える因子は以下の5つである:1,毛細管濾過係数.2,毛細血管圧.3,血漿膠質浸透圧.4,間質液圧.5,間質液膠質浸透圧.これらの因子によって毛細管から組織への水分の移動の力となる濾過圧と逆向きの力の再吸収圧が決定される(図1).これらの力には組織によって大

きなばらつきはあるが，毛細管レベルで総和を比較すると概ね平衡状態が保たれており，これはスターリングの平衡「通常の毛細血管膜ではほとんど平衡状態が存在する」として認識されている．この時“ほとんど平衡状態”というところがポイントで，毛細管から組織への外向きの正味の力として圧に換算して0.3mmHg程度の水分が組織に余剰に蓄積することになる．これが正味の濾過となるわけであるが，リンパ（液）となりリンパ循環によって排泄されることになる．量にすると2ml/min程度の循環量で，胸管もしくは右リンパ総幹管から静脈系へ還流する．

2．浮腫の病態生理とリンパ流の関与

浮腫（むくみ）とは「組織間隙に水分（間質液）が過剰に貯留した状態」と定義されるが，生体にはこれを回避するための生理的防御機構が概ね3つ存在する：1，陰圧の範囲で組織のコンプライアンスは低い．2，リンパ流量は10～50倍に増加しうる．3，間質か

らのタンパク質の洗い流し効果により膠質浸透圧を低下させる。このような効果により圧にして 17mmHg 程度の余剰水分を処理する能力を持つが、これを越えた時にむくみとして症状を発現する。リンパ流は多くの浮腫病態で安全因子として機能しており、リンパ循環が破綻することはリンパ浮腫になるだけでなく、多くの浮腫因子に対する抵抗性を失うことを意味している。

産生されたリンパはリンパ管によって循環するが、この駆出力は以下の 6 つのメカニズムによって生み出される：1、リンパ管の自動収縮。2、弁による逆流の防止。3、骨格筋ポンプ作用。4、呼吸ポンプ作用。5、消化管運動。6、近接した動脈拍動。リンパ管の閉塞、途絶といった通過障害だけではなく、このようなリンパ流にかかる生理的機能の障害によってもリンパ浮腫は発生する。このことは深部静脈血栓症と深部静脈不全を連想すると理解しやすいかもしれない。

2 . リンパ浮腫の病態生理

リンパ浮腫病態については図2に示すような進展様式が認められる²⁾。この病態は大きくリンパ管の形成異常や障害によってリンパ管の変性が不顕性に進む時期（潜在的リンパ浮腫＝0期）と、浮腫として症状が現れてから病状が悪化していく過程の2つに大きく分けられ、さらにリンパ浮腫が治療抵抗性となり不可逆的な状況へと進む過程が含まれる。

1 . リンパ浮腫発症までの病態

いわゆる潜在性リンパ浮腫（0期）に関する詳細な病理学的検討はヒトではされておらず、多くの所見はリンパ管切除による動物モデルの観察結果から得られたものである。

先天的、後天的理由によってリンパ管が閉塞、途絶、機能障害に陥った場合、リンパ流が障害され急性に浮腫が発生するが、この反応の多くは単純な機械的あるいは急性炎症に基づく反応で一過性に消退する。この後残存

リンパ管に多くのストレスがかかり病理学的変化をきたす。リンパ管にかかる過度の容量あるいは圧負荷はリンパ管の自動収縮能を失わせ運動麻痺となる。さらにリンパ管は拡張し多くのストレスを受けることとなり、平滑筋の機能障害が誘発され平滑筋細胞そのものが異常増殖、遊走しリンパ管壁は肥厚する³⁾。このような変化は閉塞性動脈疾患バイパス術後の静脈グラフトに観察される内膜肥厚に酷似しており、環境への変化に対応するためのリモデリングが過度に引き起こされた結果と考えられる。当然ではあるが弁機能も破綻し、これら変化は慢性進行性に周辺へ波及的に進行しリンパ浮腫発症へと向かう。

残念なことにこれらの形態学的変化がどのようなストレス（圧、シェアストレス、リンパ組成など）によって引き起こされるのか、また分子生物学的な詳細な機序は全く不明である。

2. リンパ浮腫の進行と増悪因子

上述の経過を経てリンパ浮腫を発症した時点で画像上以下の所見がいくつか認められる：1，リンパ管主経路が閉塞，途絶している．2，皮膚逆流現象（Dermal back flow）を認める．3，所属リンパ節が欠損している．4，側副リンパ流が存在する．病状の進展に伴い，患肢の挙上による自然消退が認められていたものが（Ⅰ期），認められなくなり（Ⅱ期浮腫期），さらに圧痕形成が認められなくなる（Ⅱ期晩期）．多くの場合この時点で治療抵抗性となり不可逆的な転機をとる．さらに病勢が進行すると皮膚の硬化性変化が著明となり象皮症を呈する（Ⅲ期）．

これらの変化を誘導するものは大きく組織の線維化と代謝障害であると考えられる．この際に重要なメカニズムは慢性炎症であることが推測されるが，リンパに多く含まれるリンパ球，単球・マクロファージ，さらに皮膚 Langerhans 細胞を含めた樹状細胞が関与している可能性は極めて高いと考えられる．これま

でにこのような炎症性細胞が線維化のメディエーター（CTGF，TGF- β ，PDGFなど）を産生し線維芽細胞を遊走，増殖させることが報告されている⁴⁷⁾．この慢性炎症過程について現在多くの研究者が取り組んでいる重要課題であり，この進展がリンパ浮腫病態解明へ応用されることが期待される．

リンパ浮腫病態を増悪させる要因として蜂窩織炎と脂肪蓄積が挙げられる．炎症性変化として蜂窩織炎や丹毒，リンパ管炎，皮膚炎などの区別があるがこれは教科書を参照いただきたい．リンパ浮腫患肢はリンパうっ滞から易感染性であり免疫低下状態であるため容易に感染しやすい．多くは細菌感染と考えられるが，明らかに局所感染を疑う所見がない場合や起炎菌を同定できない場合もあり，無菌性の急性炎症反応がリンパ浮腫病態で引き起こされる可能性も考えられる．何れにしてもこのような急性炎症は急激な組織の線維化と皮膚の硬化を誘導しリンパ浮腫病態を一気

に悪化せる。

リンパ浮腫患肢に脂肪の集積率が高いことが知られており，リンパうっ滞が局所の脂肪細胞の肥大を促すという報告がある⁸⁾．最近の報告で脂肪細胞が NF κ B や TNF- α を介し単球・マクロファージを遊走させるとされ，脂肪蓄積がリンパ浮腫病態を悪化させる一因であることが推測される⁹⁾．またアディポサイトカインの関与やマクロファージによる脂肪蓄積などの報告もあり，今後の解明が期待される．

3．原発性リンパ浮腫の遺伝的原因²⁾

現在リンパ浮腫の原因となる遺伝子として特定されているものは3つである：1， VEGFR-3；ミルロイ病．2， FOXC2；重複睫毛症候群．3， SOX18； Hypotrichosis-lymphedema-telangiectasis 症候群．これらに加え次の遺伝的異常にリンパ浮腫が合併することが報告されており，単一遺伝子もしくは遺伝子群が関与していると考えられる：Aagenaes 症候群（ chromosome 15 ），ヌーナン症候群（ chromosome 12 ），トリソミー（ 13，

18, 21, 22), クラインフェルター症候群 (XXY),
ターナー症候群 (XO), 染色体構造異常
(addition 11p , deletions 11q , 13q). なお Klippel-Trenaunay
症候群は遺伝疾患ではないとされる .

4 . リンパ浮腫の予後因子

リンパ浮腫は一般的に生命予後に影響しないと言われているが、稀に悪性疾患を誘発することがある。代表的なものはリンパ管肉腫 (lymphangiosarcoma; Stewart-Treves Syndrome) で、乳がん術後 5 年以上の経過で 0.07-0.45% のリンパ浮腫患者に発症するといわれ、その生命予後は数ヶ月から 1 年程度と極めて予後が不良である。原発性リンパ浮腫患者の潜在的寿命は 43 歳ともいわれており、この短命の要因の 1 つとしてリンパ管肉腫が挙げられる^{10, 11)} . さらにリンパ浮腫患者にカポジ肉腫、扁平上皮癌、悪性リンパ腫、悪性黒色腫の合併頻度が高いことも報告されている。これら悪性疾患を誘発する機序は不明ではあるが、浮腫が長期に持続していると、原発性と続発性いずれからも発生

し，また放射線治療の有無に関わりがないことから，慢性的リンパのうっ滞による組織ダメージの蓄積やリンパ系の形成異常、機能異常による免疫不全状態の誘導などが推察される。

3. リンパ管の分子生物学 - 新しい治療法開発の可能性 -

1990年代から分子生物学が新たな局面を迎え，循環器領域では血管新生に関する報告が相次いだ。それらの発見の副産物としてリンパ管に関する報告も1990年代後半から2000年代前半にかけて散見されるようになってきた。これらの進歩を可能にしたのは LYVE-1，Podoplanin，Prox1 といったリンパ管特異マーカーの発見であろう。これらによりリンパ管内皮細胞を容易に観察することが可能となった。その後血管新生に対応する事象として，リンパ管新生が VEGF-C/VEGFR-3 により誘導可能であることが報告され，FGF-2 や Angiopoietin-2 などがこれ

に続いた。我々も肝細胞増殖因子（HGF）によってリンパ管新生が誘導されることを報告した¹²⁾。

HGFはもともと肝組織の再構成を調節する増殖因子と考えられたが、今日では心臓、血管、脳、肺などの様々な種類の細胞に対しても増殖活性や形態形成活性を有することが知られている。HGFのリンパ管新生作用は、リンパ管内皮細胞に発現するHGF受容体c-MetによってERKおよびAktがリン酸化されることで惹起される。ラットの尾や上肢でのリンパ浮腫モデルにHGF遺伝子を筋肉内に導入することにより、新たなリンパ管のネットワークが再構築され、浮腫が有意に改善することが確認された（図3）。

そもそもHGF遺伝子治療は重症虚血肢を有する閉塞性動脈硬化症・バージャー病の血管新生治療薬として既に治験が行われており、臨床応用へのハードルは比較的低い。近々リンパ浮腫に対する治験がスタートする予定で

あり，臨床応用できることを期待している．

おわりに

リンパ浮腫の病態について概説したが，多分に推測の域を出ない内容もあり本稿の内容として適切であったか迷う部分もあるが，これがリンパ浮腫における現状であることも含め認識いただければ幸いである．リンパ管の生物学がより明らかとなり，浮腫の改善を目指す治療から，リンパ管そのものを治療し根治できる学問の進展を心より願っている．

文 献

1. AC Guyton, JE Hall : The Microcirculation and the Lymphatic System: Capillary Fluid Exchange, Interstitial Fluid, and Lymph Flow. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology 11th edition. ELSEVIER SAUNDERS, 181-194, 2006.
2. Marlys H. Witte and Michael J. Bernas: Lymphatic Pathophysiology. Cronenwett and Jonston: RUTHERFORD'S VASCULAR SURGERY, 7TH, EDITION. PA. SAUNDERS ELSEVIER, 177-201, 2010.
3. 緒方英 : リンパ浮腫の病態変化 . 光嶋勲 , リンパ浮腫の全て . 大阪 , 永井書店 , 40-43 , 2011 .
4. Chambers RC. Role of coagulation cascade proteases in lung repair and fibrosis. *Eur Respir J* 2003; 22: Suppl. 44, 33s–35s.
5. Kinnula VL, Fattman CL, Tan RJ, Oury TD. Oxidative stress in pulmonary fibrosis: a possible role for redox modulatory therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 417–422.
6. Thannical VJ, Horowitz JC. Evolving concepts of apoptosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 357–363.
7. Keane MP, Strieter RM, Belperio JA. Mechanisms and mediators of pulmonary fibrosis. *Crit Rev Immunol* 2005; 25: 429–463.

8. Tavakkolizadeh A, Wolfe KQ, Kangesu L.: Cutaneous Lymphatic Malformation with Secondary Fat Hypertrophy. *Br J Plast Surg* 2001, 54: 367-369.
9. Suganami T, Ogawa Y. Adipose tissue macrophages: their role in adipose tissue remodeling. *J Leukoc Biol.* 2010 Jul;88(1):33-9.
10. Feldi's Textbook of Lymphology 2nd edition, M. Feldi, E. Feldi, pp380, Mosby.
11. Wendt T, Kietzmann H, Schubert C, Kaiserling E. Progressive lymphangiokeratoma and angiosarcoma (Stewart-Treves syndrome) in congenital lymphedema. *Hautarzt.* 1988;39:155-60
12. Yukihiro Saito, Hironori Nakagami, Ryuichi Morishita, et al; Transfection of human hepatocyte growth factor gene ameliorates secondary lymphedema via promotion of lymphangiogenesis; *Circulation*; 2006 Sep; 114(11): 1177-84.

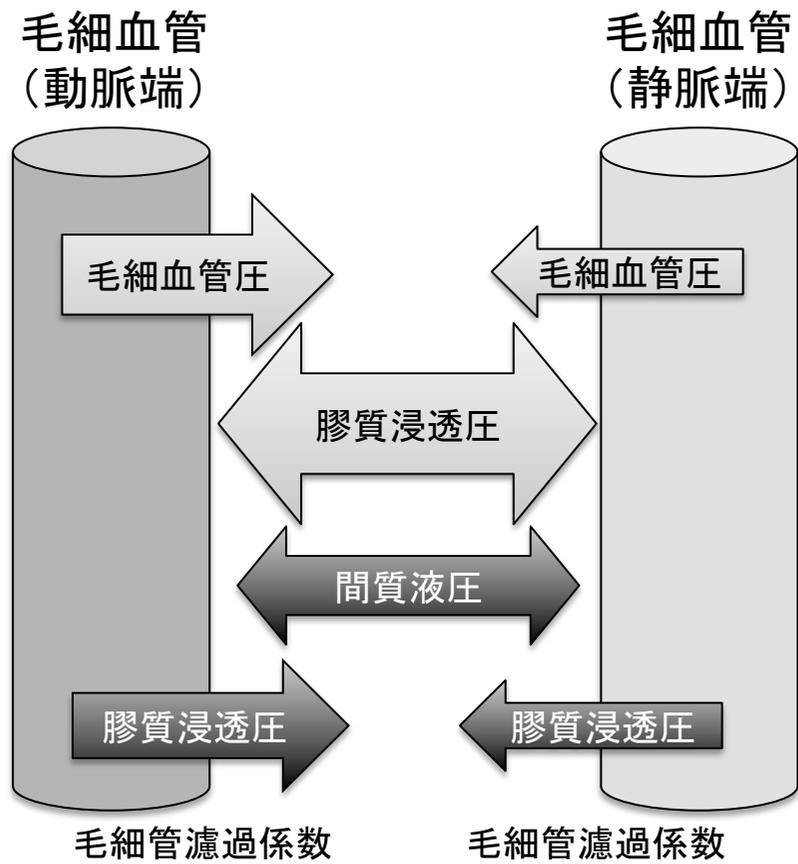


図1 スターリングの仮説に基づく組織での水分移動

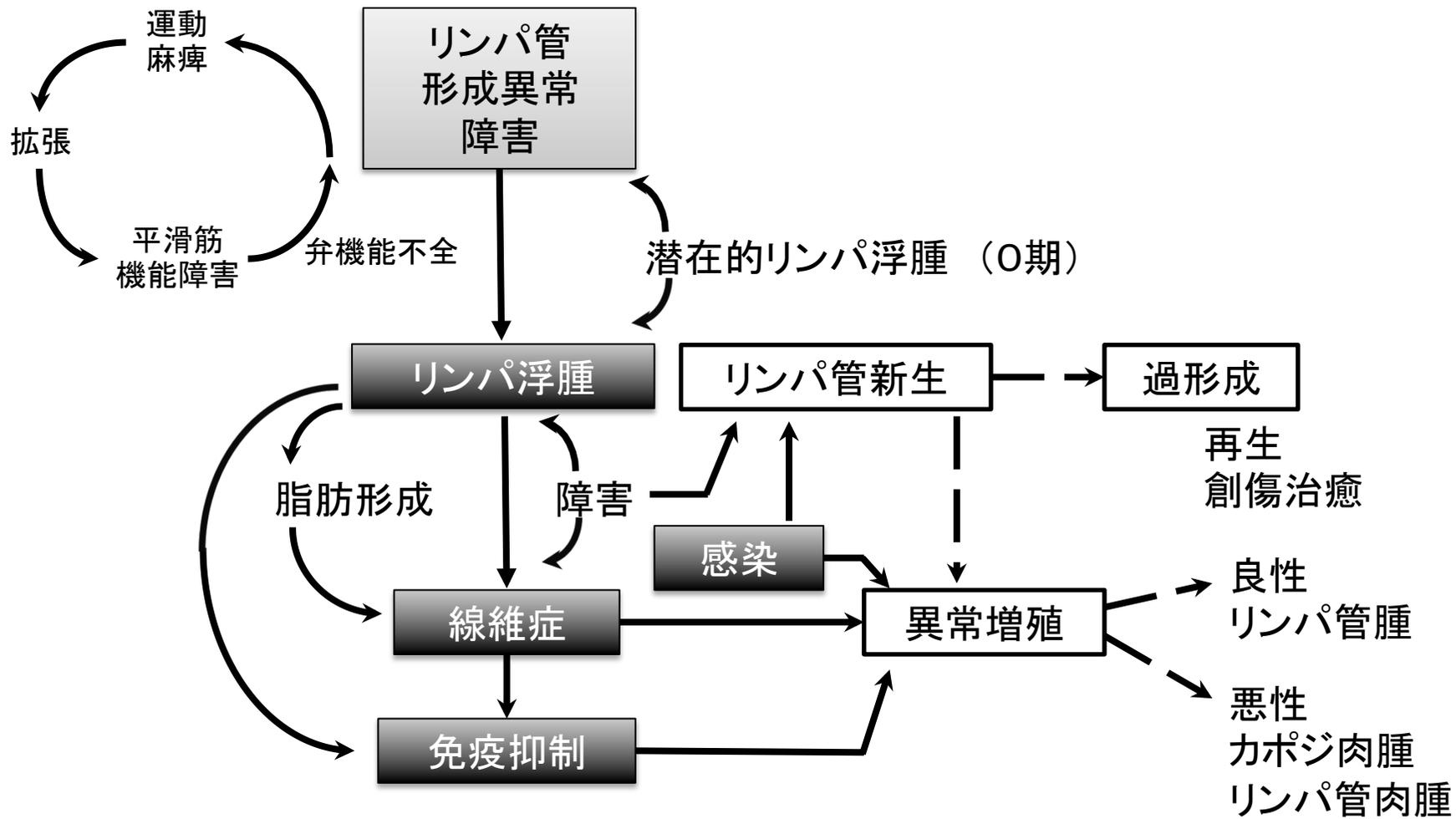


図2 リンパ浮腫の進展 (文献2より引用, 一部改変)

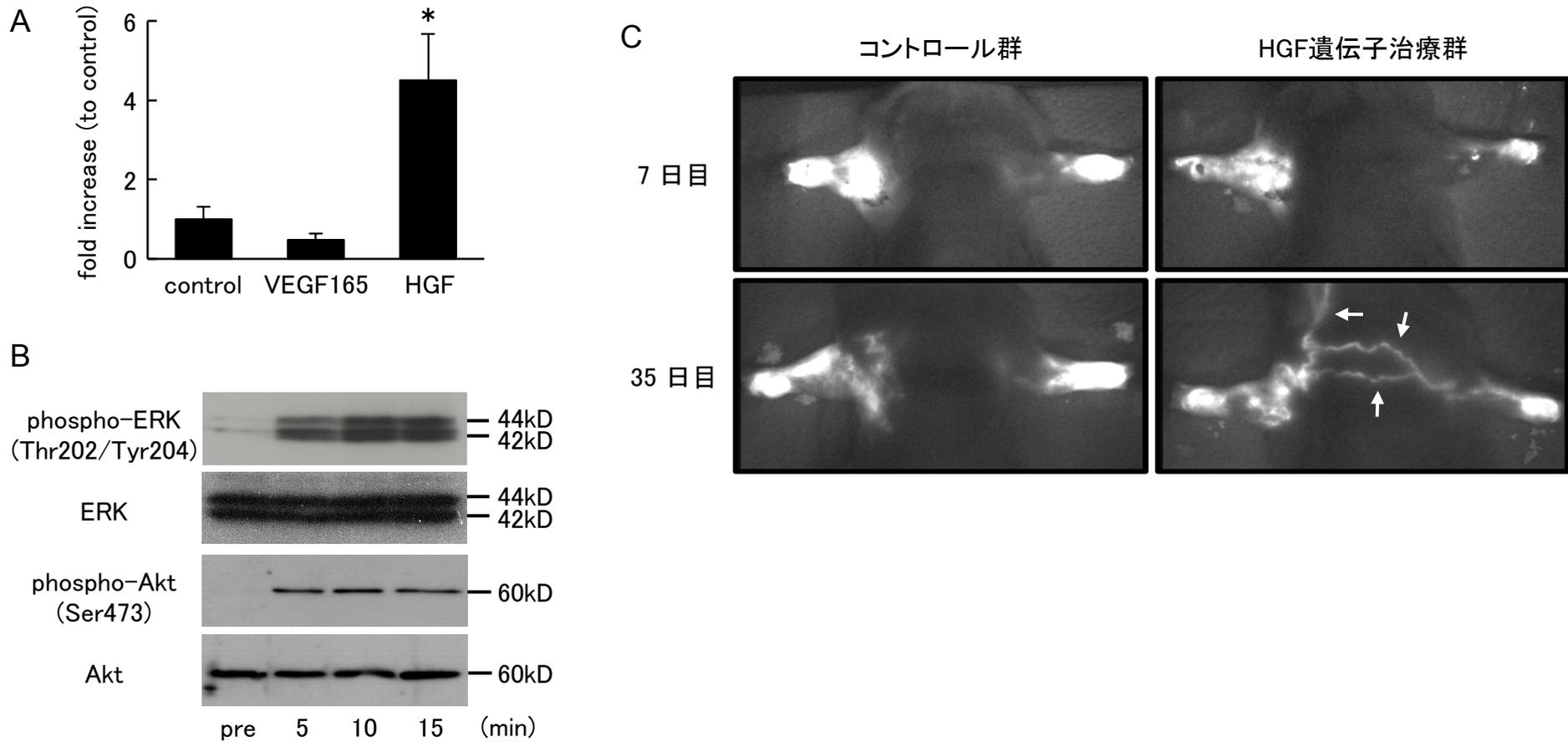


図3 HGFによるリンパ管新生療法 (文献12より引用, 一部追加)

A:リンパ管内皮細胞の増殖能 control=GFP, VEGF165, HGF遺伝子を導入し24時間後にMTS assayで評価.

* $p < 0.05$ vs. control, VEGF165.

B:リコンビナントHGFタンパク処理後のリンパ管内皮細胞におけるERK,Aktのリン酸化(Western Blot)

C:ラット上肢リンパ浮腫モデルでのHGF遺伝子治療効果. control=GFP遺伝子, HGF遺伝子を $200\mu\text{g}/100\mu\text{l}$,3回導入.

矢印部分に新しいリンパ管ネットワークが確認できる(PDEで観察).