

リンパ管の7不思議

熊本大学名誉教授

小谷 正彦

Seven mysteries of the lymphatics

Masahiko Kotani

Emeritus Professor of Kumamoto University

Key words : リンパ管の走行, リンパ管の構造, リンパ管の分布, リンパ管の分化, リンパ管の障害, リンパ管と漿膜腔, リンパ内細胞

1. リンパ管の走行：太さ及び脂肪組織との親密性

趾間に墨を注入すると、数条から10数条の浅リンパ管が足背に現われ、下腿を上行（図1 A）。膝部を越えいちもくさんに上腿を上行し、浅鼠径リンパ節に流入する¹⁾。しかも血管に伴うことなく。（踵部に起る2～3条のリンパ管は浅膝窩リンパ節に入る）浅鼠径リンパ節を出たリンパ管は深リンパ管となり、外腸骨動脈に沿う下腸骨リンパ節、さらに総腸骨動脈に沿う上腸骨リンパ節から腹大動脈に沿う旁大動脈リンパ節を経て、右と左の腰リンパ本幹を形成し、乳糜槽に流入する。ここから胸管が始まる。乳糜槽には腸リンパ本幹が合流する。指間に墨を注入すると、数条から10数条の浅リンパ管が手背および手掌に現われ、前腕を上行（図1 B）。肘部を越え、いちもくさんに上腕を上行し、三角筋胸筋リンパ節あるいは中心腋窩リンパ節を経て鎖骨下リンパ節に流入する。やはり血管に伴うことなく。（手掌尺側部に起る2～3条のリンパ管は浅肘リンパ節に入る）鎖骨下リンパ節を出たリンパ管は鎖骨下リンパ本幹となり、右は頸リンパ本幹と合流して右静脈角に注ぎ、左は頸リンパ本幹とともに、胸管に合流し、左静脈角に注ぐ。頭頂部、顔面中央部に注入して現れた10数条の浅リンパ管は、頭頂部からのものは後頭リンパ節、耳介後リンパ節、浅耳下腺リンパ節を経て、顔面中央部からのものは浅耳下腺リンパ節、オトガイ下リンパ節、顎下リンパ節を経て（図1 C）、総頸動脈および内頸静脈に沿って存在する上

深頸リンパ節、下深頸リンパ節に流入する。下深頸リンパ節の輸出リンパ管は頸リンパ本幹を形成し、右は右鎖骨下リンパ本幹と合流して右静脈角に注ぎ、左は左鎖骨下リンパ本幹とともに胸管に合流して左静脈角に注ぐ。

ここに不思議がある。現れた浅リンパ管の太さを起始部と中枢部で比較すると殆ど変わらない²⁾。すなわち、

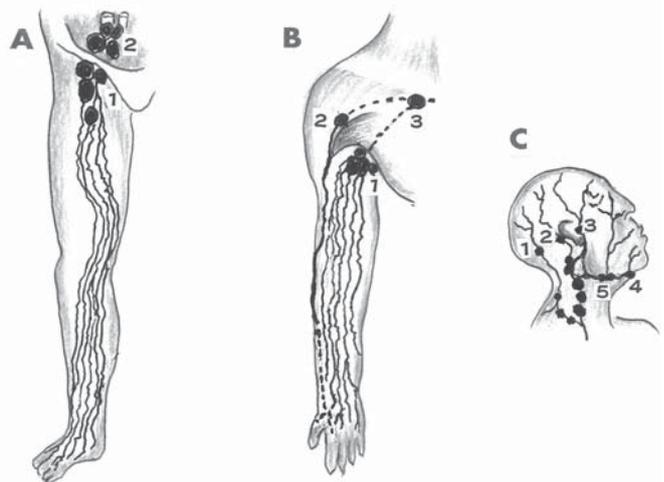


図1 浅リンパ管 A- (1) 浅鼠径リンパ節 (2) 下腸骨リンパ節 B- (1) 中心腋窩リンパ節 (2) 三角筋胸筋リンパ節 (3) 鎖骨下リンパ節 C- (1) 後頭リンパ節 (2) 耳介後リンパ節 (3) 浅耳下腺リンパ節 (4) オトガイ下リンパ節 (5) 顎下リンパ節

足背のリンパ管と浅鼠径リンパ節に流入する前のリンパ管を比べると、太さは殆ど変わらない。手背のリンパ管と腋窩リンパ節に流入する前のリンパ管の太さも殆ど変わらない。頭部や顔面のリンパ管についても同じことがいえる。浅リンパ管が深リンパ管になっても、それが更にリンパ幹管になっても、リンパ管の太さに殆ど変りが見られない。胸管の如き最大のリンパ幹管でも径数mmに過ぎない。このようなことは血管系では見られない。1本の大きな樹のように、細い静脈枝は合して次第に太い静脈になる。動脈は反対に分岐するごとに細くなる。

リンパ節の輸出入リンパ管の間にも不思議(図2)がある。通常1個のリンパ節に数条の輸入リンパ管が流入し、2-3条の輸出リンパ管が出る。初め3条あっても結局合して、輸出リンパ管は1条になる。数個のリンパ節が群をなす所でも(図2)、各リンパ節に数条の輸入リンパ管があり、隣接するリンパ節間を連結するリンパ管が存在するが、リンパ節群として出て行くリンパ管は2-3条で、それも結局は合して1条になる。不思議というのは、輸入リンパ管は多数あるのに、輸出リンパ管は結局1本に過ぎないということ、更に輸入リンパ管と輸出リンパ管の太さに殆ど差がないことである。この不思議はある程度説明できるかも知れない。輸入リンパ管からリンパ節のリンパ洞に入ったリンパの流れを緩和し、鬱滞し、リンパによって運ばれて来た抗原や細胞のリンパ節実質内への浸潤を推進し、リンパ節の生体防御機構に役立つと考えられる。

リンパ管、リンパ節と脂肪組織の間にも不思議(図2)がある。浅リンパ管は血管に伴わず単独で走るのが特徴である。足背や手背からの浅リンパ管も、腹壁のリンパ管も浅筋膜の上にある皮下脂肪組織の中を走って

所属リンパ節に達す。更にどのリンパ節もたいてい脂肪組織の中に埋没している。リンパ管が脂肪組織の中を走り、リンパ節が脂肪組織に埋没していることは、あたり前のこととして特別に注意を払われたことはない。しかし、リンパ管、リンパ節と脂肪組織との親密な関係は脂肪組織の柔軟性と熱伝導性の低さによって、リンパ管、リンパ節を外圧から保護するだけでなく、恒温性を保つことによって、それぞれの機能の維持に役立っているといえるかも知れない。

なお、墨などの色素注入によるリンパ管の描出は、ヒトでも動物でも、屍体でも出来る。死後ある程度時間が過つ方がうまく注入できる場合もある。これは血管が凝血しているため、注入液が血管に入ることなく、リンパ管に選択的に注入されるためである。リンパには赤血球も血小板もなく、殆ど凝固しない。リンパ節に直接注入する方法もある。注入リンパ節から中枢よりのリンパ管、リンパ節が容易く描出される。

2. リンパ管の構造：その(1)毛細リンパ管

毛細リンパ管(15-75 μm)は通常毛細血管(5-10 μm)の数倍の中がある。しかし、厚さが薄くてリンパ管が透明なため、肉眼的にも通常の顕微鏡的にも、毛細血管や組織間隙と見分け難いことが多い。そこでリンパ管内皮に特異的に表現する5'-ヌクレオチダーゼ、Prox1などを染色することによってリンパ管の研究が進められている^{3),4)}。リンパ管の内皮細胞は極めて扁平で、核の部分が管腔に突出し、そこにやや豊富な細胞質と細胞内器官が存在する。毛細血管と違って、基底膜の発達が悪く、連続した基底膜がない上、外膜細胞を欠く。これは組織液の吸収、特に有形粒子の吸収に適している。非吸収時、隣接する内皮細胞は狭い間隙をはさんで、互いに重なり合っている。内皮細胞間にいわゆるtight junctionはない。吸収が始まると、内皮細胞間隙はいろいろの広さに開く。墨粒子などの有形粒子は勿論、吸収の激しい時には赤血球を通すのに充分なだけ開く。出血すれば赤血球はリンパ管に吸収される。むしろリンパ管にのみ吸収されるといった方がよい。いいかえると、リンパに赤血球が含まれておれば、その流域に出血があることを意味する。ここに不思議がある。吸収の激しい時は⁵⁾、リンパ管内皮細胞は伸びたり、縮んだり、薄くなったり、厚くなったりして形を変える。その激しさは内皮細胞の自発的あるいは能動的な変形というしかない。内皮細胞内には超微細なフィラメントがあって、いろいろな太さの束をつくり、その多くは細胞の長軸方向に走っている⁶⁾。こ

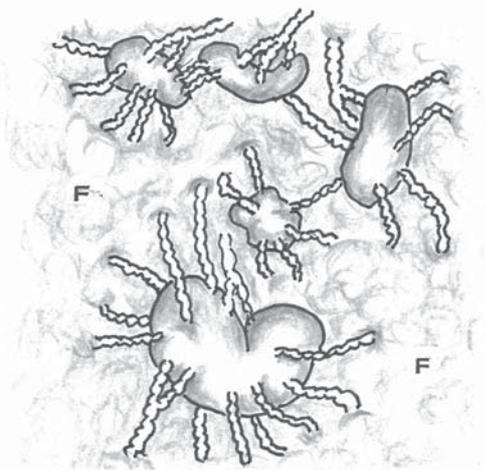


図2 浅鼠径リンパ節 輸出入リンパ管 (F) 脂肪組織

のフィラメントに収縮性を求めるのが1つの有力な手がかりになるかも知れない。リンパ管内皮細胞には多数の飲小胞 (pinocytotic vesicle) があり、飲小胞への取り込みによっても組織液の吸収が行われる。腸絨毛の中心リンパ管からカイロマイクロン (0.1-0.3 μm) を含む脂肪滴が吸収される。この時にも内皮細胞の離開と飲小胞への取り込みによって行われる^{7),8)}。飲小胞への取り組みは単細胞時代からの基本的な貪食形式として理解される。絨毛の中心リンパ管の内皮細胞に接してペプチド神経が分布し、吸収と運搬を調節していると報告されている⁹⁾。毛細リンパ管の内皮細胞の外側の形質膜から起り、周囲の結合組織につなぐ細線維の束があり、繫留フィラメント (anchoring filaments) として知られている。これは組織圧が高まった時にリンパ腔が圧平されないためのものと考えられている。

2. リンパ管の構造：その(2) 集合リンパ管

集合リンパ管になると、その壁に平滑筋が、その腔に弁が現れる。筋線維の特徴はしばしば内皮細胞直下に達しているため、内膜と中膜の境が明らかでないこと、筋線維間に豊富な結合組織が存在すること、斜走またはらせん状に走っていること、右廻りのものと、左廻りのものが入り混じっていることである¹⁰⁾。それでも下肢のリンパ管ではほぼ内縦、中輪、外縦の3層に区別することができる。上肢のリンパ管は2層で、外縦筋を欠く。頭頸部のリンパ管は筋線維の発達が悪く、弱い斜走性の縦走筋だけのもの、あるいは全く筋線維を欠くものも多い。内臓からのリンパ管は器官内を走る間は筋線維を欠くが、器官を離れると斜走に近い縦走筋が、時にその外に斜走に近い輪走筋が現れる。多くのリンパ管は単なる円筒形ではなく、弁と弁との中間部は筋線維がよく発達して壁が厚く、弁の存在部は壁が薄くて筋線維に乏しいか、筋線維を全く欠いているので、古くから弁と弁との間を1つの単位 (lymphangion, リンパ管分節) とみなしてきた。リンパ管の自発性収縮^{11)~13)} はこれを単位として分節的に中枢に伝わる。リンパ流量の増加、リンパ管内圧の上昇が自発性収縮が起こる要因と考えられている。リンパ管分節を越えて走る平滑筋があるという¹⁴⁾。リンパ管の自発性収縮は腸間膜リンパ管が観察の対象とされることが多く、ウシ、ヒツジ、モルモット、ラット、マウスに高頻度で認められているが、ネコ、イヌ、家兎では低い。発生頻度の低い動物はいずれも管壁における筋線維の発育が悪い。リンパ管の自発性収縮はヒトでも観察されていて、1分間における収縮は下肢のリ

ンパ管で4-5回、胸管で1-4回といわれる。カンニューレーションで胸管からリンパを採集していると、呼吸が止まると、腸の運動が止まると、直ちにリンパの流れが止まる。その時お腹をポンポンと軽く叩くだけでリンパはザーと流れる。四肢のリンパ管にカンニューレーションすると、麻酔下では殆どリンパを採集できないが、指、足を軽く揉むだけでリンパは流れてくる。実際にこのような現象をみていると、リンパの流れは受動的なものが主体であると感じる。したがって、リンパの流れにはマッサージや筋肉運動が大切である。

集合リンパ管になると、多数の弁が出現する¹⁰⁾。その頻度は静脈より遙かに多い。四肢や駆幹の皮下リンパ管には特に多く、所によっては1-2 mm毎に弁をみる。弁は通常2葉性半月弁である (図3 A)。袋が浅くて三日月状のこともある。また1葉性、3葉性、4葉性のこともある。弁は内膜のひだで、薄い結合組織性の膜の表面をリンパ管内皮が両面から被っている。線維は弁膜付着部から放散し、弁膜の中心部で交織する。リンパ管は弁がよく発達しているので、逆流はまず起こらない。そのため、末端部からの色素や造影剤の注入によるリンパ管描出の適用範囲はおのずから限定されてくる。しかし、リンパ管またはリンパ節が何らかの原因で閉塞され、リンパの鬱滞が起り、リンパ管が異常に拡張してくると、弁は閉鎖不全におちいる。このような変化が次々末梢部に波及して行くと、リンパの逆流も起こりうる。癌の逆行性転位は考え難いが、リンパ管またはリンパ節が癌でブロックされると、リンパ管弁の閉鎖不全による逆行性転移も起こりえないとはいえない。

リンパ管の筋と弁について不思議 (図3) がある。まず筋についていえば、リンパ管壁に平滑筋が出現す

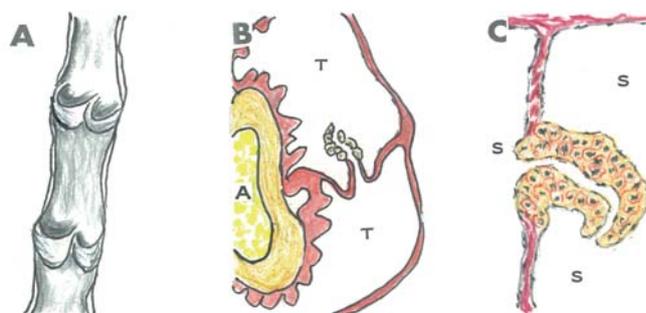


図3 リンパ管弁
A-ヒト浅リンパ管の半月弁
B-シマヘビ胸管 (T) の有筋性ロート状弁 (A) 大動脈
C-ヒキガエルリンパ囊 (S) の有筋性ロート状弁 (B,C; ファン・ギーソン染色)

るのは鳥類と哺乳類だけで、爬虫類、両棲類、魚類にはみられない。ヘビやカメ、カエルやヒキガエルのリンパ管は非常によく発達していて、大きなリンパ囊やリンパ洞を作るのに、その壁に筋はない。次に弁をみると、鳥類や哺乳類の弁は半月状であるが、爬虫類や、無尾両棲類の大きなリンパ囊の隔壁や広いリンパ洞にある弁はロート状である。しかも鳥類や哺乳類の半月弁に筋はないが、ヘビやヒキガエルのロート状弁にはそこにだけ平滑筋が出現する (図3B, C)。この違いはどうして起るのか。鳥類になって急にリンパ管が細くなるからだろうか。リンパの流れの激しさの違いだろうか。

2. リンパ管の構造：その(3) リンパ幹管

胸管は内膜にしばしば縦走性平滑筋線維が現れる¹⁰⁾。胸管の下部ほどよく発達している。中膜は内縦、中輪、外縦の3筋層からなるが、いずれも斜走に近い。斜走に近い内縦筋の発達が最もよい。筋線維間に豊富な結合組織を含んでいるのが特徴である。弾性線維は内膜下および筋層の外側で縦走する線維からなる網をつくる。右リンパ本幹、腰リンパ本幹は胸管より壁は薄い。筋線維に富み、3筋層を区別することができる。気管支縦隔リンパ本幹、腸リンパ本幹は外縦走筋を欠く。頸リンパ本幹、鎖骨下リンパ本幹は更に壁が薄く、縦走性の斜走筋のみからなる。胸管にも多数の弁が存在する。

3. リンパ管の分布：その(1) 分布の基本形式

リンパ管はどこにでも分布しているものではない。上皮組織には血管もリンパ管もない。しかし、激しい機能を営み、激しく分裂する上皮細胞に酸素と栄養は欠かせない。そのため上皮組織のすぐ外に毛細血管が分布する。皮膚では真皮の表層に、粘膜では固有層の表層に密な網をつくる。毛細リンパ管網は組合組織をはさんでそれよりやや深層に分布する。これは血管を透過した液を回収するというリンパ管本来の機能になっていて、古来リンパ管が吸尿管と呼ばれるゆえんである。肝臓や膵臓あるいは唾液腺などの実質性臓器には小葉間結合組織や被膜にリンパ管は分布するが、小葉内にはない。肺の小葉内にも毛細リンパ管はない。ここに不思議がある。なぜこれら実質性臓器ではリンパ管は小葉内に入り込まないのだろうか。血管は豊富に分布するのに、リンパ管は上皮および毛細血管から離れて分布するという原則にもとづくものだろうか。限られた臓器内に胆汁、膵液、唾液などの分泌管ある

いはガス交換のための肺胞をできるだけ増やすためだろうか。毛細血管は絶対に欠くことはできない。

実質臓器としては例外的に生殖腺 (卵巣、精巣) と甲状腺の実質内にリンパ管が存在する。しかし、ここでも毛細血管は腺上皮近くに分布し、毛細リンパ管はそれより離れて分布するという原則は守られている。卵巣では毛細血管は卵胞をつつむ内卵胞膜に蜜に分布するが、毛細リンパ管はその外にある外卵胞膜に分布する。黄体ではかなり太いリンパ管が血管と共に黄体中心部に進入するが、毛細血管のように黄体細胞に細かく分布することはない。精巣では毛細血管は各精細管をとり囲むように分布するが、毛細リンパ管は精細管から離れて、精細管間の結合組織のやや豊富な所に分布する。甲状腺でも、毛細血管は各濾胞を囲んで密な網をつくるが、毛細リンパ管は濾胞から離れて濾胞間結合組織の豊富な所に分布する。その結果、精巣から分泌されるテストステロンが、甲状腺から分泌されるサイロキシシン (T4)、トリヨードサイロニン (T3) は血管のみならず、リンパ管にも分泌される^{15)~17)}。しかし、血流量とリンパ流量を比較して考えると、これらのホルモンはやはり血行性に放出されるのが主流であると思われる。ところが、イヌの甲状腺からのリンパ採集という実験の中から思いもかけない不思議な結果が出て来た。甲状腺濾胞にはサイログロブリン (分子量65万) がコロイドとして含まれている。よほどのことがない限り、サイログロブリンは濾胞外に出ることはなく、もし出ると、自己蛋白でありながら、それを抗原とみなして自己免疫病 (橋本病) を惹起するといわれている。ところが、イヌの甲状腺の排導リンパ管にカニューレーションすると、皮膚の上から甲状腺を軽くマッサージするだけで簡単にサイログロブリンがリンパに現れる¹⁸⁾。甲状腺刺激ホルモン (TSH) を投与すると、さらに著明に増加する。サイログロブリンのように分子量の大きいものが濾胞外に出ると、それを吸収するのはリンパ管しかない。今までの概念と違って、サイログロブリンが容易にリンパ行性に一般循環に放出されることが分ったので、橋本病の成因に新しい見解を加えなければならないかも知れない。

次に筋組織におけるリンパ管の分布をみると、毛細血管は個々の筋線維を取り巻いて密に分布するが、ここに毛細リンパ管はない。毛細リンパ管は多くの筋線維を大きく束ねる結合組織束 (筋周膜) と筋全体を囲む結合組織膜 (筋上膜、いわゆる筋膜) に分布する。脂肪組織におけるリンパ管の分布をみると、毛細血管は個々の脂肪細胞を取り巻いて密に分布するが、ここ

に毛細リンパ管はない。毛細リンパ管は多くの脂肪細胞を小葉状に大きく隔離する厚い結合組織束内に始めて分布する。骨組織におけるリンパ管の分布をみると、ハヴァース管にかなり豊富な毛細血管が分布するが、ここにリンパ管はない。骨髄にも豊富な毛細血管は分布するがリンパ管はない。リンパ管は骨を被う結合組織の膜（骨膜）に始めて分布する。軟骨には毛細血管も毛細リンパ管も分布していない。リンパ管は軟骨膜に分布する。注目すべきは、全身あまねく広く分布する疎性結合組織にリンパ管のないことである。皮膚の皮下組織、腸管の粘膜下組織を形成する疎性結合組織はここを通る血管やリンパ管を誘導する重要な役を果たしているが、疎性結合組織そのものにリンパ管は分布していない。

3. リンパ管の分布：その(2)リンパ行性転移

昔から癌はリンパ行性に、肉腫は血行性に転移することが多いといわれてきた。ここに不思議がある。なぜ癌と肉腫で転移のしかたが違うのか。癌は上皮性、肉腫は非上皮性の悪性腫瘍である。腫瘍細胞が集団から離れて周囲組織に浸潤するメカニズムとか、腫瘍血管や腫瘍リンパ管の形成のメカニズムなどなど、いろいろの問題はあるが、いまここでは正常な上皮組織と非上皮組織における血管とリンパ管の分布の違いを改めて比較検討することにする。リンパ管が同じように分布するなら、周囲組織に浸潤した腫瘍細胞は構造的に外膜細胞を欠き、基底膜は殆どなく、内皮細胞間隙がたやすく開くリンパ管を選ぶ筈である。

上皮性の組織では、上皮が重層扁平上皮であろうと、単層円柱上皮であろうと、また腺上皮であろうと、リンパ管は毛細血管とちょっとした結合組織を挟んで、その外に密な毛細リンパ管網を形成する。しかも、そこに広がる毛細リンパ管は毛細血管に比べて数倍の中がある。これに反して、非上皮性の組織では、リンパ管は筋組織なら多数の筋線維を大きく束ねる厚い筋間結合組織内に、脂肪組織なら多数の脂肪細胞を小葉状に区切る厚い結合組織内に始まる。いいかえると、上皮性組織では毛細リンパ管は、非上皮性組織に比べて、上皮細胞に遥かに近く、また遥かに密に分布している。リンパ行性転移の多い甲状腺や卵巣にはリンパ管が豊富に分布する。

次に上皮性組織と非上皮性組織における毛細血管の分布を比較すると、上皮細胞と違って、非上皮性の組織では個々の筋線維、個々の脂肪細胞が毛細血管で直接取り囲まれている。骨膜にしかリンパ管の分布をみ

ない骨にも毛細血管はかなり豊富に分布している。骨芽細胞に由来する骨肉腫の細胞からみれば、リンパ管の分布する骨膜までの道のりは遠いが、毛細血管はすぐ側に豊富に分布する。骨肉腫は好んで若年者に多く発生するので、毛細血管はより豊富に分布している。骨肉腫でも骨膜に達するまで発育すればリンパ行性転移が起る。ただどの組織でも、血行性転移を起こすには、リンパ行性転移と異り、血管を破壊せねばならない。

リンパ行性転移であろうと、血行性転移であろうと、腫瘍細胞によって転移する遠隔臓器に好みがあって、いろいろな臓器に転移が起るが、脾臓にだけは転移するものが殆どない。ここに不思議がある。脾動脈から流入した腫瘍細胞は何らかの理由で脾組織への定着が許されず、脾静脈へと去って行くのか、あるいはまた脾組織のマクロファージなどの作用を受けて死滅するのだろうか。

3. リンパ管の分布：その(3)動脈と心臓

リンパ管の分布について、動脈と心臓の間に驚くべき差がある。動脈はところどころで自らを養う小動脈を出し（vasa vasorum, 血管の血管）、静脈は近くを走る動脈から栄養枝を貰う。血管の血管は動脈の外膜で多数の枝に分かれ、その一部は中膜に入り平滑筋線維の間で毛細血管網をつくる。中膜の毛細血管網は内膜に近づくに従って疎になり、内膜に達しないまま終わってしまう。内膜に血管はない。したがって、内膜および中膜の内膜に近い部分は動脈の内皮を透過した液と、中膜の血管存在部からしみ込んできた液で養われることになる。内膜と中膜の境にある弾性板は有窓性で、組織液の通過を助ける。リンパ管は太い動脈の外膜の深層に分布するが、内膜と中膜には分布していない。したがって内膜と内膜に近い中膜に溜まった老廃物を除去する方法がない。特に高血圧によって内皮細胞が障害され、それに高脂血症が伴うと、脂質が内膜に浸淫し、コレステロールが沈着しても、リンパ管がないので、それを除去することができない。もしここに大きな分子量の回収を特異とするリンパ管が分布していれば、動脈硬化症という疾患はなかったかも知れない。あったとしても重篤な疾患にはならなかったと思われる。

ところが、ここに不思議がある。動脈と違って、心臓にはリンパ管がよく発達している^{19)~21)}。毛細リンパ管は心内膜直下および心筋との境界部に分布する。心内膜のリンパ管網から出た排導リンパ管は心筋層を貫く厚い結合組織束を走り、心外膜のリンパ管網に連る。

心筋線維束間の結合組織の中に起る毛細リンパ管があり、この排導リンパ管に連るものがあるという。心筋線維束内にはリンパ管はない。心外膜には深淺2層のリンパ管網が存在する。深層のリンパ管網は心筋層を貫いてきた内膜からの排導リンパ管を受け、すべて冠状溝に向かって上行する¹⁾。右冠状動脈に伴うものは上行大動脈前面あるいは肺動脈前面ないし両動脈間を上行し、ヒトでは大動脈弓前上壁にて大動脈弓リンパ節に、左冠状動脈に伴うものは肺動脈幹背面を長軸に沿って上行し、右上気管支支リンパ節に注ぐ。心外膜浅層のリンパ管は毛細リンパ管で網をつくっている。家兎などで実験的に心膜腔に墨汁を注入すると、これを吸収する^{22), 23)}。リンパ管は洞結節や房室結節などの刺戟伝導系の特殊心筋線維の間にある結合組織内にも観察されている。動脈も心臓も、もともと1本の管でありながら、曲がりくねって収縮性をおび、漿膜腔に囲まれたというだけで、心臓になぜリンパ管がこうもよく発達したのだろうか。同じ心膜腔内にあっても、心臓を養う冠状動脈は一般の動脈と同じように、内膜には毛細血管も毛細リンパ管もない。

4. リンパ管の分化：その(1) 胸管

系統発生的にリンパ管系の分化をみる^{24)~26)}。まずヤツメウナギ(円口類)には大動脈や後主静脈の腹側に脊椎下洞と呼ばれる腔があり、ロート状の弁をもつ多数の小孔で後主静脈に開口している。その位置から哺乳動物の胸管にあたると思われるが、ヤツメウナギの腸には哺乳類にみられるような中心乳糜管はなく、乳糜は腸粘膜の静脈に吸収され、その静脈がこの腔に注いでいるので、この腔は血リンパ管²⁾とも血リンパ洞とも呼ばれるべきものである。サメ(軟骨魚類)では、大動脈の全長にわたって、その両側に胸管に相当するリンパ幹管が1対走っており、頭側でそれぞれ頸リンパ本幹と合して左右の静脈角に、尾側では後主静脈に開口している。しかし、まだ独立した乳糜管はなく、まだ血リンパ管と呼ばれるべきものである。リンパ管系が血管系から完全に独立するのはコイやフナ(硬骨魚類)からである。これらの動物の胸管は1対あって(図4 A)、大動脈の両側に沿って上行し、体壁の外側中央を上行してきた外側リンパ本幹(Truncus lymphaticus lateralis)をそれぞれ合流して左右の静脈角に開口する²⁴⁾。また肛門より尾方では単管となり、背側大静脈に沿って尾鰭の付け根まで下行し、体壁を下行してきた外側リンパ本幹と合流して後主静脈に開口する。イモリ、サンショウウオ(有尾両

棲類)の胸管もやはり1対あって、大動脈の両側を上行して左右の静脈角へ、肛門より尾方では1本になって後主静脈に開口する。カエルやヒキガエル(無尾両棲類)の胸管は脊椎下に広いリンパ洞(Sinus subvertebralis)を形成するが、これはオタマジャクシの頃1対の胸管として大動脈の両側を走っていたものが融合したものである。アヒルやガチョウ、ニワトリ(鳥類)の胸管は腹腔動脈の基部で大動脈を囲むようにして始り、大動脈の両側に沿って上行(図4 B)。第3~4胸椎の高さで左右に分れ、それぞれ左右の静脈角に開口する²⁴⁾。

ヒトでは腸リンパ本幹と左右の腰リンパ本幹が合して、通常第2腰椎の前で、腹大動脈の右背側にさまざまの広さの乳糜槽をつくる。胸管は乳糜槽に始まり、腹大動脈の右背側に沿って上行し、横隔膜の大動脈裂孔を通過して胸腔に入り、大動脈と奇静脈の間を上行するが、ほぼ第5胸椎の高さで次第に左方に曲がり、第3胸椎の高さで食道の後ろを通過してその左側に出、暫く上行した後第7頸椎の高さで弓状をなして前方に曲がり、左総頸動脈と左鎖骨下動脈との間で左頸リンパ本幹および左鎖骨下リンパ本幹を受けた後、左静脈角に開口する。

ここに不思議がある。系統発生的にみて、リンパ管系が血管系からまだ独立しない軟骨魚類から、さらにリンパ管系が血管系から独立した硬骨魚類、両棲類、爬虫類、鳥類のすべてにおいて、胸管は大動脈の左右両側に1条、計2条あって、頭側に伸びてそれぞれ右および左静脈角に開口する。この原則がヒトを含め多

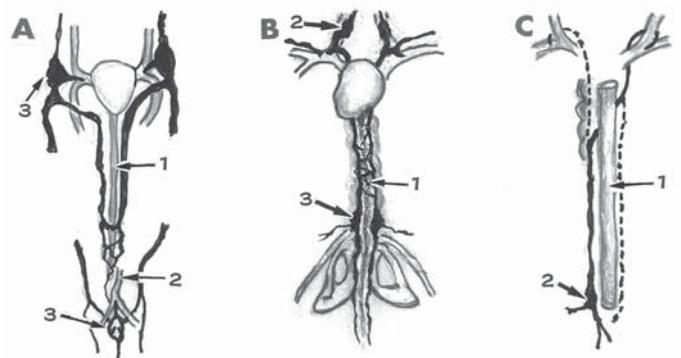


図4 胸管 A-コイ (1) 大動脈 (2) 後主静脈 (3) 推進器 B-アヒル (1) 大動脈 (2) 頸胸リンパ節 (3) 腰リンパ節 C-ヒト: 点線は消滅部を示す。 (1) 大動脈 (2) 乳糜槽

くの哺乳類²⁷⁾で崩れる。すなわち、右胸管の静脈開口部と左胸管の大部分が消失し(図4C)、右胸管の大部分と左胸管の静脈開口部が残り、その間をもともと左右胸管の間において両者を結んでいた吻合枝が1本残り、連結するという形になる。いいかえると、右胸管が残った左胸管の静脈開口部を使って左静脈角に開口することになる。なぜ哺乳類になって、胸管がこのような走行をとるのか。このような走行をとれば何か都合のよいことがあるのだろうかとの疑問がわく。右静脈角に開口する前の右胸管部の退化ないし消失はすでに1部の鳥類に起っているという²⁴⁾。またヒトでも胎生のごく初期には左右に胸管があって、それぞれ左右の静脈角に開口するという²⁴⁾。

4. リンパ管の分化：その(2) リンパ管

カエルやヒキガエル(無尾両棲類)の皮膚は大きくつまみ上げることができる^{25), 26)}。皮膚の下が大きなリンパ囊になっているからである。哺乳類の皮下組織にあたる所である。深部には諸器官の間に広いリンパ洞があって、動静脈がその中を走っている。ヘビやカメ(爬虫類)でも広いリンパ洞があって、その中を動静脈が走っている(図3B)。アオダイショウでは動静脈だけでなく、甲状腺や胸腺や肝臓などの臓器もリンパ腔の中に存在している²⁸⁾。これらの動物では自分で熱を生産できない。冷血動物というのは血が冷たいという意味ではなく、熱を生産できないという意味である。それで、太陽から得た熱で体温を維持せねばならず、熱伝導の低いリンパ液を満たしたリンパ洞、リンパ囊が体温を保つために必要と思われる。また水の貯溜にも役立つと考えられる。オーストラリアの熱い地方には、皮下の大きなリンパ囊に水をいっぱい溜めて、地下深くで夏眠するカエルのことが知られており、water-holding frogともto avoid heatともいわれている。自分で熱を生産できる鳥類になると、リンパ管は急に細くなる。しかしまだ熱産産が十分ではないので、体表を羽毛で被われるだけでなく、まだ血管の1部あるいは全周をリンパ管で囲まれたものが多い。哺乳類のリンパ管は細い。

他方、同じ両棲類でも、1日の殆どを水中で暮らすイモリ、サンショウウオなどの有尾両棲類では、リンパ管は非常によく発達しているが細く管状である。カエルでも、水中で暮らすオタマジャクシの間は細く管状である。陸上に上る頃になると、リンパ管が互に癒合して大きなリンパ囊になる。コイ、フナなどの硬骨魚類のリンパ管はよく発達しているが管状である。こ

れらを総括すると、リンパ管の形は恒温動物と変温動物で変わってくるし、水中で生活するか陸上で生活するかも変わってくる。ここに不思議がある。リンパ管にみられるこのような大きな変化は血管系には決してみられない。

4. リンパ管系の分化：その(3) 静脈開口部

コイ、フナなどの硬骨魚類は胸管の静脈角開口部の左右に推進器(propulsor)というものを備えている²⁴⁾。また、最終椎骨の腹側で尾鰭の付け根の所にも推進器があって、尾鰭の運動によってリンパを後主静脈に送っている。推進器には弁がある。ゼブラフィッシュの幼生期では各体節ごとに節間リンパ管と節間静脈が交通する²⁹⁾。両棲類、爬虫類になると、リンパ管の静脈開口部にリンパ心臓が出現する²⁴⁾⁻²⁶⁾。イモリ、サンショウウオなどの有尾両棲類には各体節ごとに1対、全身で10数対のリンパ心臓が存在する。カエル、ヒキガエルなどの無尾両棲類になると、リンパ心臓は前、後の各1対に減少する。ヘビやトカゲなどの爬虫類になると、さらに減少して後リンパ心臓1対だけになる。ヘビでは前リンパ心臓は消失するが、その位置が1つの大きなリンパ腔になって心臓の上になり、その拍動を利用してリンパを静脈に送っている^{25), 26), 28)}。リンパ心臓の壁は横紋筋からなり自律的収縮を営む。トカゲの後肢の付け根にある米粒大のリンパ心臓は1分間に約40回収縮する。カエルの後リンパ心臓は夏は1分間に60-80回収縮するが、冬は20-30回に減少する²⁴⁾。両棲類、爬虫類のリンパ心臓の出入口には平滑筋線維を備えた弁がある。鳥類では1対の後リンパ心臓が一時的に出現するが、孵化後1ヶ月以内に消滅する¹⁾。

ここに不思議がある。リンパ管の静脈開口部を総括すると、魚類から哺乳動物になるに従って、リンパ管の静脈開口部が減ってゆき、ヒトの胸管の静脈開口部は左静脈角だけになる。これは何を意味するのだろうか。リンパ管系が血管系から次第に違った方向に分化していることを示すものなのだろうか。

5. リンパ管の障害：その(1) 再生

リンパ管は再生するが、リンパ節は再生しない。なぜリンパ節は再生しないのだろうか。ここに不思議がある。リンパ管は高分子の物質の吸収に適した構造になっている。したがって、細菌を含め異物、抗原が組織に侵入するとリンパ管に入る。これに対する生体防御機構としてリンパ節が備わってくる。ヒトのリンパ節原基は胎生2ヶ月の末(腋窩、鼠径リンパ節など)

から3ヶ月（腸間膜リンパ節など）にかけて出現し始め、遅くとも胎生3ヶ月（腋窩リンパ節など）から4ヶ月にかけて出揃う³⁰⁾。どの動物でも、リンパ節の出現する場所およびそこに出現するリンパ節の数はほぼ決まっている。1つ1つのリンパ節が、あるいは1つのリンパ節群が脾臓と同じように、哺乳動物の長い進化の過程で、生体防御のために準備された器官(organ)なのである。それで、リンパ節を摘出すると再生しないのは、脾臓を摘出して再生しないのと同じ機序によるものである。

リンパ節あるいはリンパ節群を完全に摘出すると、やがて輸出入リンパ管の断端の間にリンパ管が新生して連結する。結紮によって生じるリンパの鬱滞によるリンパ管内圧の上昇がリンパ管新生の引き金になると思われる。また、摘出部の組織間隙が連って管性の連絡路ができる可能性もある。この考え方はリンパ管系の個体発生における求心説^{24)~26)}の基本的な考え方に似ている。実験的にリンパ管を結紮すると、その支配域に急性浮腫が生じ、組織、臓器の機能が障害される。モルモットの胸腺の排導リンパ管を結紮すると、胸腺細胞の分裂は皮質で1日以内、髓質で5日以内に約50%減少する³¹⁾。リンパ管の再生に伴って10日程で恢復する。家兎精巣の排導リンパ管を結紮すると、精巣の間質に浮腫が生じ、曲精細管における精子形成が強く障害される¹⁷⁾。男性ホルモンの分泌も完全に停止する。結紮12-15日目頃からリンパ管が再生し、30-60日目頃には機能も正常にもどる。ここで注目したいのは10例中2-3例、リンパ管の再生に失敗するものがあることである。再生に失敗すると、90日過っても精子形成は回復せず、曲精細管の基底膜は肥厚し、間質に浮腫と線維の増殖が残る。次に家兎胸管を結紮すると、末梢部は大きく膨らみ、リンパが鬱滞する。10-14日目頃結紮糸を乗り越えて、末梢部から中枢部に向って極く細いリンパ管が形成される。この細い1本のリンパ管が新生するだけで、動物は生き長らえることができる。臨床的に食道癌の手術時などに、誤って胸管を傷つけ、乳糜胸(chylothorax)などを起す恐れのある場合には直ちに胸管を結紮すべきである。ここでもまた注目したいのは、家兎胸管結紮実験の際にも10例中1-2例リンパ管の再生に失敗するものがあったことである。ここに不思議がある。家兎精巣の排導リンパ管結紮の場合にも、家兎胸管結紮場合にも、数は少ないが、なぜリンパ管再生に失敗するものがあるのだろうか。実験手技の失敗によるとは思われないのに。

外科的侵襲あるいは外傷によってリンパ管が切断さ

れても、リンパが透明なため気がつかないことが多い。傷害部周辺のリンパ管に吸収されるが、十分ではなく、傷害部に滲出液が溜まり、傷害部はみずみずしい感を与える。それが線維の増殖を促し、肉芽組織を形成する。やがて傷害部にリンパ管が再生すると、浮腫は消失し線維の増殖が止る。胸膜炎で臓側胸膜と腹側胸膜が癒着すると、そこにリンパ管が新生し、肺表面のリンパは肺門部に流れる一方、癒着部の新生リンパ管を通して胸壁や横隔膜に向って流れる³²⁾。その結果、肋間リンパ節や腹腔の傍大動脈リンパ節が肺から吸収した塵埃で黒く染まることがある。移植片と宿主の間にリンパ管が連るかどうかは拒絶反応に関連する重要な問題である。自家移植(autograft)でも同種移植(homograft)でも10-14日前後には移植片と宿主のリンパ管は交通する。移植片の抗原情報はそれより早く、宿主のリンパ管によって所属リンパ節に伝えられる³³⁾。拒絶反応が起る場合、移植片が壊死に陥る3-4日前にリンパ管は破壊され、交通がとだえる。

リンパの流れが何らかの原因で遮断されると、リンパ管の再生によって交通が復旧されるのみならず、新生によって側副路が形成される。その代表的なものの疾患として乳糜尿がある³³⁾。フィラリア・バンクロフトによって胸管が閉ざされると、乳糜を含んだ胸管リンパ液を一般循環系に送ろうとして、胸管起始部の高さから拡張した多数のリンパ管が後腹膜を腹壁に向って延びて行く。その経過中に腎臓を含めた尿路があり、たまたまあるリンパ管は尿路に破れる。破れる機序は分らないが、リンパ道形成のすさまじさを感じる。

5. リンパ管の障害：その(2) 浮腫

リンパ管性浮腫には急性と慢性がある。急性リンパ管性浮腫は癌の根治手術として、腋窩または骨盤のリンパ節を根こそぎ郭清した時に起る。しかし、それはリンパ管の再生あるいは側副路の形成によってやがて消失する。古くから不思議としていわれてきたことは、腋窩リンパ節の郭清によって上肢には浮腫が来るが、骨盤リンパ節の郭清によって下肢に浮腫が起ることはまず無いということである。まず、骨盤リンパ節は後腹膜の疎性結合組織の中にあって、リンパ管の再生あるいは側副路の形成がし易いからと考えられる。その他解剖学的にみて、骨盤ではリンパ節が大きな動静脈に沿って存在するため、手術によって血管が侵襲を受けることが少ない。いいかえると、腋窩リンパ節郭清による側胸部および上肢の浮腫には静脈性浮腫が加わるのではないかと推測される。また解剖学的にみると、

撓側皮静脈流域から起る浅リンパ管は上肢を上行し三角筋溝に入り、三角筋胸筋リンパ節を経て、鎖骨下リンパ節に注ぐ(図1B)。この経路は乳房からのリンパ管と直接的な関係がなく、腋窩リンパ節郭清時、このリンパ管系が傷害を受けなければ、上肢の浮腫は軽くてすむのではないかと憶測される。鎖骨下リンパ節が摘出されたとしても、この経路から側副路が新生されればと思う。

慢性リンパ管性浮腫は1次性(primary)と2次性(secondary)に分かれる。2次性慢性浮腫は原因がはっきり分っているもの、例えばフィラリア・バンクロフトによるリンパ管、リンパ節の閉塞によるものである。問題は原因の分からない1次性慢性浮腫である。そのうち約10%は先天性のもので、残り約90%の多くは思春期に始まるのでLymphoedema praecoxと呼ばれる^{11), 12)}。70-90%が女性に起る。通常1側の下肢に起る。約50年前私が出会った19才の女性は1側の前腕部にのみ、23才の女性は1側の上肢のみにみられた。この疾患はリンパ管の閉塞によるものではなく、リンパ管の迂曲や蛇行、怒張あるいは排導リンパ管の狭小などによるものとされている^{11), 12)}。ここに不思議がある。全身性紅斑性狼瘡(SLE)、橋本病、シェグレン症候群、重症筋無力症などの自己免疫病³⁴⁾が女性に、しかも思春期に発症することが多いということで一致することも似ている。しかし、1次性慢性浮腫が自己免疫病であるといっているのではない。少なくとも性ホルモンとの関係が推察されるが、それにしてもホルモンの影響として考えるには病変があまりにも局所的でありすぎる。

6. リンパ管と漿膜腔(前リンパ管腔)

家兎の腹膜腔に注入した墨汁は横隔膜腱部の毛細リンパ管にすぐ吸収される^{5), 25), 35)}。腹膜中皮細胞の離開に伴って、リンパ管内皮は横隔膜の線維束に沿って大きく変形し、両者の間に運河状の交通路ができる。吸収はリンパ管内皮の離開変形による交通路の形成だけでなく、リンパ管内皮細胞の飲小胞への取り込みによっても行われる。胸膜腔に注入した墨汁は肋骨胸膜の毛細リンパ管にすぐ吸収される。ここにも胸膜中皮細胞とリンパ管内皮細胞との間に運河状の交通路ができる。心膜腔に注入した墨汁は臓側心膜の毛細リンパ管にすぐ吸収される。中枢神経系では^{25), 36)}、古くから脳脊髄膜腔に注入した色素が嗅神経に沿って頭蓋腔から鼻粘膜に出、そこに発達した毛細リンパ管に吸収され

ることが知られている。その後、木原門下により²⁵⁾すべての脳神経、すべての脊髄神経が頭蓋腔あるいは椎間孔を出た所で、そこに分布する毛細リンパ管に吸収されることが分ってきた。末梢神経では上膜のリンパ管に現れる。上膜下隙は硬膜下腔の続き、外膜内隙はクモ膜下腔の続きなので、墨汁は外膜内隙、上膜下隙をへて、神経上膜のリンパ管に現れる。ここに不思議がある。これら漿膜腔は中皮で囲まれた閉鎖腔であり、リンパ管も内皮で囲まれた閉鎖腔である。それにも拘らず、漿膜腔に注入した墨汁は、漿膜の全面からではなく、特定の場所からではあるが、すぐ毛細リンパ管に吸収される。いいかえると、腹膜腔、胸膜腔、心膜腔、髄膜腔などすべての漿膜腔は前リンパ管腔あるいはリンパ管前腔だといえる。

カエルやヒキガエルの胸腹膜腔と哺乳動物の胸管にあたる椎骨下リンパ洞(Truncus or Sinus subvertebralis)との隔壁には噴火口状の小孔が夜空の星をみる如く多数存在し、胸腹膜腔に注入した墨汁はここを通過してすぐこのリンパ洞に入る²⁵⁾。魚類、有尾両棲類、爬虫類、鳥類などでの系統発生的な実験検証が望まれる。心膜腔や髄膜腔からのリンパ管への吸収についても系統発生的な研究が期待される。

家兎の腹腔に墨汁を注入すると、横隔膜のリンパ管が黒く出現するが、大綱にも黒い斑点が多数現れる。ここが大綱乳斑(milky spot)と呼ばれる所で³⁷⁾、墨を貪食した多数のマクロファージが集っている。ここに始る毛細リンパ管の内皮細胞はこれを被う腹膜中皮に接し、大綱乳斑における墨の吸収を示唆している。ここに始るリンパ管は大綱を走って胃大湾のリンパ節に注ぐ。大綱乳斑は古くから腹腔マクロファージの産生母地として知られており、腹腔内に遊出し墨を取ったマクロファージは横隔膜リンパ管に入るが、大綱乳斑に帰るものもあるかもしれない。その他、漿膜腔とリンパ管の間にいろいろな問題が残っている。腹腔に限ってみても、腹膜炎や肝硬変での腹水貯留の問題、腹腔を使った人工透析の問題、放射線照射による腹腔からリンパ管への吸収の障害など多数の問題が残っている。

7. リンパ内細胞：その(1)リンパ球

ヒトを含め哺乳類の胸管リンパ内細胞の85-95%以上がリンパ球で、血液リンパ球の主要な供給源である。1日に胸管から血液に放出されるリンパ球数はどの動物でもほぼ決まっていて、血液リンパ球総数の約2-5倍である^{38)~40)}。この数値をD.R.F.(Daily Replacement

Factor) という³⁸⁾。いいかえると、血液リンパ球は日に2-5回入れかえられる。ここに不思議がある。小さい動物ほど激しく入れかわるし(図5)、寿命の短い動物ほど激しく入れかわる³⁹⁾。牛は例外にみえるが、仔牛のデータによるためである。同じ動物でも若い動物ほど激しく入れかわる。正常な動物の血液リンパ球が一定しているのは、胸管から血管系に放出されるリンパ球数が一定しているからである。静注や点滴、特に高張ブドウ糖溶液を静注すると、胸管リンパ流量はすぐ増量するが、それに反比例して胸管リンパ球数は減少する。胸管リンパ球は色々な因子で制御されているが、すぐに強い影響を示すのは副腎であり、下垂体である⁴⁰⁾。副腎を摘出すると、胸管リンパ球数は不規則に増加する。副腎皮質ホルモンにリンパ球の増殖抑制作用のあることはよく知られているが、副腎摘出による胸管リンパ球数の増加は細胞分裂に要する時間では考えられない程早いので、恐らく副腎摘出によって、リンパ節などのリンパ組織に足どめされていたリンパ球の足かせが外れるのではないかと考えられる。血液リンパ球数の日内変動も同じような機序で説明できるかも知れない。

胸管リンパ球の主な供給源は(1)リンパ節やパイエル板などのリンパ組織で、血液-組織-リンパへと再循環するもの、(2)リンパ節や胸腺、脾臓などのリンパ組織で新たに作られるものに、(3)すべての器官、臓器の毛細血管から組織に遊出したものが加わる。まず(1)-再循環するリンパ球は胸管リンパ球の60-70%を占める。再循環が行われる場所はリンパ節やパイエル板の高内皮細静脈(HEV)である⁴¹⁾。胸管リンパ球の80-85%はTリンパ球で、10-20%がBリンパ球で、その比率は血液と殆ど変わらない。そして、Tリンパ球もBリンパ球⁴²⁾もHEVで再循環する。ここをリンパ球が選択的に通過するために必要ないろいろな

因子が研究されている⁴³⁾。HEVを通過して再循環する細胞は殆んどが抗原にまだ出会ったことがないnative T cellだという⁴⁴⁾。ラットでは胸管リンパ球の約80%がT cellで、そのうち約90%がnative T cellである。ここにまだ不思議がある。シンプルな疑問であるが、再循環が起る細静脈の内皮細胞はなぜ丈が高いのだろうか。まだ完全に解明しつくされたとはいえない。GVH反応でリンパ節での血管透過性が高進する時は内皮細胞はむしろ扁平となり、墨はそこを通過⁴⁵⁾。放射線照射後胸腺組織が回復する時には、静脈内皮細胞は丈が高くなって立方形になり、リンパ球はそこを通過して胸腺内に入る。次(2)-リンパ節や胸腺、脾臓などのリンパ組織で新たに作られたリンパ球は胸管リンパ球の重要な供給源となる。ラットの胸管リンパをカニューレションで採り続けると、リンパ球数は急激に減少し、4-5日目には約1/10に減少する。それ以上採り続けても、それ以上は減らない。ここをthoracic duct baselineと呼んでいる。中・大リンパ球が比較的多く(20-30%)なる。腸間膜根リンパ節、膝窩リンパ節、胸腺(特に皮質)、脾臓の重量は1/4-1/5に減少する。その時、細胞だけを採集して、リンパ漿を返してやると、リンパ組織の退縮は1/2-3/4ですむ⁴⁶⁾。リンパ組織を刺激してリンパ球の産生を高める何らかの因子がリンパ漿に増えるのではないと思われる。胸腺も胸管リンパ球の供給源として大きな役割を担う。マウスの胸腺を摘出すると、胸管リンパ球数は7日後50%以下に減少し、モルモットの胸腺を摘出すると、胸管リンパ球数は14日後40%以下に減少する。胸腺はTリンパ球の産生母地として知られており、ここで産生されたリンパ球は直接静脈系に入ると解されてきたが、胸腺にリンパ管の分布が分って以来、リンパ行性放出に新たな意義を見出すようになった^{47), 48)}。モルモットの胸腺からリンパ行性に1日に放出されるリンパ球数は血液リンパ球総数の約16%である。なお、哺乳類と違って、鳥類ではTリンパ球は胸腺で、Bリンパ球はファブリキウス嚢と分れて産生されるが、ファブリキウス嚢にもよく発達したリンパ管の分布が見出され、ここで産生されたBリンパ球もリンパ行性に放出されることが分ってきた⁴⁹⁾。次に胸管リンパ球の供給源としての脾臓であるが、最近マウス脾臓の白髄にもリンパ管の存在が実証され⁵⁰⁾、脾臓で産生されたリンパ球もリンパ行性に放出されることが示唆された。次(3)-リンパ球は、顆粒白血球と違って、炎症がなくても、すべての器官、臓器において血管から組織に遊出し、パトロールした後末梢リンパ管に入る。組織で抗原情報を

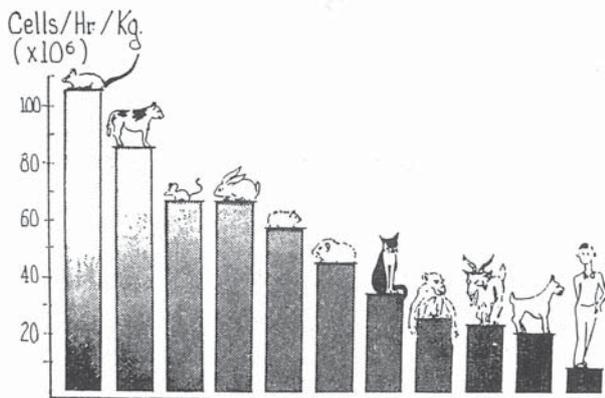


図5 胸管リンパ内細胞数

得たリンパ球は所属リンパ節で免疫応答を惹起する。血液-組織-リンパへの循環路としては、(1)と同じく再循環に違いないが、そこに高内皮細静脈(HEV)は存在しない。

腸絨毛の血管から遊出したリンパ球は粘膜上皮細胞間に進出し、ここで抗原情報を得て腸絨毛のリンパ管に帰り、所属リンパ節で免疫応答を惹起すると考えるのが通常概念である。ところが、粘膜上皮間に進出した無数のリンパ球は引き返すことなく腸管に突入してしまう。ここに不思議がある。リンパ球にとって、腸管はまさに墓場である。腸管に突入したリンパ球はすぐ壊されるが、その核成分は腸管から吸収され、リンパ節、胸腺、脾臓、骨髄などで細胞構成要素として再利用される⁵¹⁾。さらに母親の腸管から吸収されたリンパ球の核成分は胎児の造血幹細胞をはじめリンパ節、胸腺、脾臓などの細胞に再利用される⁵²⁾。その核成分はヌクレオシド、ヌクレオチドのレベルで吸収されるだけでなく、DNAレベルで血液およびリンパに吸収される⁵³⁾。これはリンパ球の免疫学的記憶を継承する可能性を秘めている。

血液や脾臓にはナチュラルキラー(NK)細胞と呼ばれる細胞がある⁵⁴⁾。この細胞は腫瘍細胞あるいはウイルス感染でトランスフォームした細胞を非特異的に障害する細胞である。NK細胞はアズール顆粒をもつ大型リンパ球(large granular lymphocytes, LGL, 末梢血リンパ球の5-10%を占める)の一部としてリンパ球の範疇に入れられている。ところが、NK細胞は胸管リンパやリンパ節に出現しない。ここに不思議がある。そもそもリンパ球はリンパ、リンパ組織に多くみられる細胞なるが故に名づけられたもので⁵⁵⁾、他の血球のように形態や機能を示すものではない。ここに疑問を投げかける人がいる⁵⁶⁾。

7. リンパ内細胞：その(2)非リンパ球性細胞(単球、樹状細胞)

単球はヒト末梢血白血球の5%、胸管リンパ内細胞の3%を占める。ところが、末梢リンパでは30-50%に上昇する。顆粒白血球と違って、単球はリンパ球と同じく炎症がなくても血液-組織-リンパへと循環している。単球は生体防御機構の原点である。強い食食機能を持ち、組織に侵入した異物、抗原を取り込み処理する他、細胞内のライソゾームを細胞外に放出し、組織の修復、再建を促すものがある。胸腺に遊走した単球は細胞外に放出したライソゾームによって、ハッサル小体を破壊し^{57), 58)}、胸腺細胞の成熟分化を助ける。

更に単球の重要な機能は抗原の取り込み分解によって抗原提示細胞となり、末梢リンパ管を経て、所属リンパ節で免疫応答を惹起することである⁵⁹⁻⁶¹⁾。抗原を取り込んだ単球は自己免疫を発症するNZB/w F₁マウスの胸腺内にも現れる⁶²⁾。

単球より遥かに数は少ない(1-3%)が、組織から末梢リンパ管を経て、リンパ節に抗原情報を運ぶ細胞がいる。この細胞は樹枝状の突起をもっているため樹状細胞(dendritic cells, DC)と呼ばれる⁴⁴⁾。その代表的な細胞が皮膚の表皮の間に樹枝状の長い突起をのびたLangerhans細胞である。ランゲルハンス細胞は口腔、咽頭、食道などの粘膜重層扁平上皮にも存在する。表皮のランゲルハンス細胞は表皮を離れ真皮のリンパ管に入ると、さすがここでは長い突起を縮めて、ヒラヒラとリンパの中を泳いで所属リンパ節に入る。それでヴェール状細胞(veiled cells)とも呼ばれる。ヴェール状細胞は抗原提示細胞として知られているが、新しいランゲルハンス細胞に交代するために皮膚を去るものも含まれていると思われる。DCは腸粘膜や気管支粘膜からの末梢リンパ管の中にも存在する。また肝リンパにも存在する⁶³⁾。骨髄からのDC前駆細胞は肝臓の類洞を出、ディッセ腔を流れて小葉間組織に始まる肝リンパ管の中に樹状細胞(DC)として姿を現わし、肝リンパ節に達して免疫応答を惹起する。ここに不思議がある。DCはリンパ節の輸入リンパ管に存在するが、輸出リンパ管には存在しない。DCは所属リンパ節の傍皮質(T細胞域)に入り、ここに分布する嵌合(かみあい)細胞(interdigitating cells, IDC)に抗原または抗原情報をわたした後消滅するのか、あるいはIDCとして定住し、リンパ球を活性化し続けるのだろうか。末梢リンパは少なくとも1個のリンパ節を経て胸管に入るという原則があるので、輸出リンパ管に含まれないDCは胸管リンパに出現しない。

7. リンパ内細胞：その(3)リンパ球の分化

リンパ球はヤツメウナギ(円口類)にはまだ無く、サメ(軟骨魚類)になって初めて出現する。これらの動物のリンパ管は血管系からまだ独立していなくて血リンパ管²⁾、⁶⁴⁾と呼ぶべき状態なので、血液に含まれる細胞すべてがリンパに現れる。リンパ管系が血管系から独立した硬骨魚類から哺乳類にいたるすべての動物においてリンパ球は血液におけるよりリンパに遥かに高率で出現する(表1)。ヒキガエル(無尾両棲類)のリンパでは、リンパ球がすでにリンパ内細胞の52%を占める。アオダイショウ、イシガメ(爬虫類)では

表1 リンパ球の出現率 (%)

	ウナギ	ナマズ	ヒキガエル	アオダイショウ	イシガメ	アヒル	人
リンパ	62.1	43.5	52.1	80.0	86.1	96.7	97.0
血液	20.6	22.0	32.3	56.0	47.0	26.9	23.0

更に高率となり、アヒルやヒトではリンパ内細胞の殆どすべてをリンパ球が占める。哺乳類ではリンパ節がよく発達しているため、リンパ球の主な供給源をリンパ節に求めることができるが、鳥類（アヒル、ガチョウ）では原始的で小さいリンパ節が胸管に介在して頸部（頸胸節）に1対、腰部（腰節）に1対存在するだけである（図4B）。爬虫類、無尾両棲類には勿論リンパ節は無い。ではこれらの動物のリンパ内リンパ球の供給源をどこに求めるのか。これらの動物では胸管壁のみならず末梢リンパ管壁に、より簡単なリンパ装置が内皮下リンパ小節、内皮下リンパ浸潤の形で無数に出現する^{2), 64), 65)}。表面はリンパ管内皮で被われるだけで、管腔に隆出するものも多い（図6）。実はリンパ

節のよく発達しているヒトや他の哺乳類のリンパ管にも、同じようなリンパ小節やリンパ浸潤が内皮下リンパ装置として広く分布している。

7. リンパ内細胞：その(4) 非リンパ球性細胞（顆粒白血球，単核球）の分化

魚類，両棲類，爬虫類では，鳥類，哺乳類に比べ，リンパに非リンパ球性細胞の出現率が高い（表2）^{65)~67)}。出現率だけでなく，非リンパ球性細胞の種類が多くなる（表3）^{66)~68)}。ヒキガエルのリンパには中好性，酸好性，塩基好性の顆粒白血球をはじめ，単核球，色素細胞など，赤血球と紡錘状細胞（哺乳類の血小板と同じような働きをする栓球とも呼ばれる有核細胞）を除く血液中のすべての細胞が現れる。硬骨魚類でも爬虫類でも同じことがいえる。ここに不思議がある。哺乳類では炎症がない限りリンパに現れない顆粒白血球が爬虫類，両棲類，硬骨魚類のリンパになぜ現れるのか。その供給源はどこなのか。哺乳類，鳥類の顆粒白血球は骨髄で産出され血管系に送られる。ところが，硬骨魚類の骨髄はまだ狭く，無尾両棲類になって初めて骨髄造血が認められるが，それも冬眠から覚めた直後の短い期間だけである。骨髄造血は爬虫類になってやや盛んになるが，哺乳類，鳥類のように造血中枢の主体となるようなものではない。たとえ顆粒白血球の産生が骨髄で盛んに行われたとしても，骨髄にリンパ管はないので，リンパ内細胞の直接の供給源とはなり得な

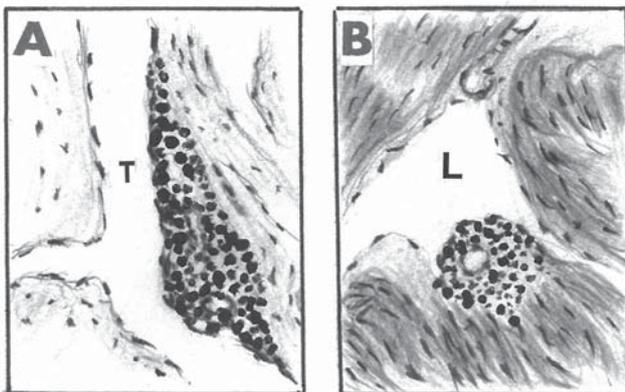


図6 内皮下リンパ小節（トカゲ）
A-胸管（T）
B-腸の筋間リンパ管（L）

表2 リンパ内細胞の百分率

	ウナギ	ナマズ	ヒキガエル	へび	カメ	アヒル	人
リンパ球	62	51	36	80	86	98	97
非リンパ球性細胞	38	49	64	20	14	2	3

表3 リンパ内非リンパ球性細胞の百分率

	ウナギ	ナマズ	ヒキガエル	アオダイショウ	イシガメ	アヒル	人
顆粒白血球							
・好中球	9.2	12.9	42.0	3.8 ^x	8.2 ^x	0	0
・好酸球	0	0	19.0	0	0	0	0
・好塩基球	0	0.1	0.3	0	0	0	0
単核球	28.5 ^{xx}	43.3 ^{xx}	4.6 ^{xx}	16.2 ^{xx}	5.7 ^{xx}	0.6	3

^x 哺乳類の好中球に相当する細胞であるが、異染性により顆粒は好酸性を示す。

^{xx} 単核球+組織球

い。そこで考えられるのは、魚類、両棲類、爬虫類の諸臓器、諸組織で行われる髄外造血である⁶⁹⁾。主な顆粒白血球造血は円口類では腸の皺襞（原始脾）、軟骨魚類では生殖腺（卵巣、精巣）の間質、硬骨魚類では中腎の間質、有尾両棲類では肝の間質（特に被膜下）で行われる。カエル（無尾両棲類）やカメ（爬虫類）の腸粘膜上皮下には顆粒白血球の造血巣があり、幼若な型がすべて存在する。このような髄外造血巣で成熟した顆粒白血球は血管に入ると同時に、恐らくここに分布するリンパ管にも入ると推察される。それとも、哺乳類と違って、硬骨魚類、両棲類、爬虫類では、炎症の有無にかかわらず、顆粒白血球は血管から組織に遊出し、リンパ管に入るのだろうか。

次に注目されるのは、ウナギやナマズのリンパに含まれる単核球の比率の高さにある（表3）。血液の含有率（8.7-10.1%）に比べて遥かに高い。これは単球以外に組織球が多く含まれているためである。硬骨魚類では単球系と組織球系の2種類が識別される。組織球は大リンパ球の2-3倍の大きさがある。ヒキガエルの単核球の比率は低いが、その半数は単球、あとの半数が組織球である。それぞれ血液の含有率（4.8%-3.7%）よりやや低い。組織球には含褐色素細胞（メラニン色素を貪食したマクロファージ）が含まれる。アオダイショウのリンパの単核球含有率は血液（26.6%）よりやや低いが、単球の他、組織球も含まれている。組織球は単球同様貪食性に富み、体内に侵入した異物、細菌などをライソゾームで溶解するほか、抗原提示細胞として知られている。ここに不思議がある。ヒキガエルのデータを別にすると、爬虫類から魚類になるに従って組織球のリンパ内出現率が上る。特に魚類で著明に増加する。生体防御機構におけるマクロファージ系への依存度の高さを示すものと思われる。一般的に哺乳類のリンパには組織球は存在しないとされているが、Langerhans細胞（p.76）は真皮から重層扁平上皮の基底細胞層に移住した細胞で、この細胞を組織球系のマクロファージと解すれば⁷⁰⁾、すべての動物（鳥類は未詳）の末梢リンパに組織球が存在することになる。

後記

不思議はどこにでもある。7不思議と題したが、それを遥かに越えたように思う。なんでこれが不思議？という人もいると思うが、ここに記した不思議の中に1つでも面白いと感じてくれる人がいて、リンパ管の研究を進めてくれれば“どげん嬉しか”。

リンパ管の7不思議という表題は私が35-36才頃木原卓三郎先生の教室でヘビヤガマのリンパ管にあけくわしていた頃からず〜と頭にあったものです。それからもう50年以上が過ち、米寿を迎える年になってしまいました。今回東京女子医大江崎太一教授が第36回リンパ学会総会の会頭を勤められることになり、どうしても東京に来るようにお招きを受けたのを機に、リンパ学会の会員の皆さんに何かお役に立たねばと思ひ筆を取り始めました。しかし遅々として筆が進みません。その理由は心と身が伴わなかったことにもありますが、現役を退いて25年あまり、私の頭は止ったままで、こんな古い昔の話しを書いても……と思うたびに筆が止ってしまうのです。でも、でもと思ひ直してここにたどり着きました。始めに書きましたように、こんな古い話しにでも、1人でも、1か所でも面白いと思って戴ければ幸いです。異論、反論をお寄せ戴ければ、これまた幸いです。

文献

- 1) 忽那将愛：日本人のリンパ系解剖学。金原出版，東京，1968，下肢のリンパ系pp189-210，上肢および胸壁のリンパ系pp93-108，頭頸部のリンパ系pp68-80，胸郭内リンパ系pp115-138。
- 2) 木原卓三郎：リンパ系，リンパ組織及び脈管外通路系調節機構。日本血液学全書第2巻，天野重安ほか編，丸善，東京，1963，pp415-434。
- 3) 加藤征治：5'-Nase染色（金属塩法）によるリンパ管の描出。リンパ管-形態・機能・発生，大谷修ほか編，西村書店，新潟，1997，pp19-24。
- 4) 下田浩，磯貝純夫：ゼブラフィッシュ・リンパ管の組織化学的解析。リンパ学，34：73-75，2011。
- 5) Kotani M, Rai M et al: Observations with the electron microscope on the absorption of India ink from the peritoneal cavity of the rabbit. Okajimas Folia Anat Jap, 38 : 149-173, 1962.
- 6) Leak LV: Electron microscopic observations on lymphatic capillaries and the structural components of the connective tissue-lymph interface. Microvasc Res, 2 : 361-391, 1970.
- 7) 大谷修，王全新：三次元構造とリンパ管分布。リンパ管-形態・機能・発生，大谷修ほか編，西村書店，新潟，1997，pp85-89。
- 8) 三浦総一郎，宮入守ほか：脂肪吸収と中心リンパ管。リンパ管-形態・機能・発生，大谷修ほか編，西村書店，新潟，1997，pp92-98。
- 9) 市川早苗，内野滋雄：中心リンパ管と神経。リンパ管-形態・機能・発生，大谷修ほか編，西村書店，新潟，1997，pp89-92。
- 10) 小谷正彦：リンパ管。新組織学第2版，西村秀雄，清

- 水信夫編, 医学書院, 東京, 1970, pp347-354.
- 11) Yoffey JM, Courtice FC: Lymphatics, Lymph and the Lymphomyeloid Complex. Academic Press, London, 1970.
 - 12) Ruzsnyák IF, Földi M et al: Lymphatics and Lymph Circulation. Pergamon Press, Oxford, 1967.
 - 13) 大橋俊夫: リンパの吸収と輸送機構. リンパ管-形態・機能・発生, 大谷修ほか編, 西村書店, 新潟, 1997, pp211-224.
 - 14) 大谷修, 王全新ほか: リンパ管の形態と機能. リンパ管-形態・機能・発生, 大谷修ほか編, 西村書店, 新潟, 1997, pp1-9.
 - 15) 小谷正彦: 第7編リンパ・リンパ球, 第1章リンパ. 生理学大系2-血液・呼吸の生理学, 高木健太郎, 岡本彰祐編, 医学書院, 東京, 1968, pp335-343.
 - 16) Seiki K, Kotani M et al: Androgens in blood and lymph plasma from normal and castrated rabbits. *J Endocrinol*, **42** : 157-158, 1968.
 - 17) Kotani M, Seiki K et al: Retardation of spermatogenesis and testosterone secretion after ligation of lymphatics draining the testes of rabbits. *Endocrinol Jap*, **21** : 1-8, 1974.
 - 18) Kotani M, Seiki K et al: Demonstration of thyroglobulin in dog lymph. *Endocrinology*, **82** : 1047-1049, 1968.
 - 19) 岡田英吉: ヒト心臓のリンパ管. リンパ管-形態・機能・発生, 大谷修ほか編, 西村書店, 新潟, 1997, pp128-132.
 - 20) 島田達夫: 心臓リンパ管の立体構築. リンパ管-形態・機能・発生, 大谷修ほか編, 西村書店, 新潟, 1997, pp132-135.
 - 21) 中村陽市, 市川早苗ほか: イヌとサル的心臓リンパ管. リンパ管-形態・機能・発生, 大谷修ほか編, 西村書店, 新潟, 1997, pp135-139.
 - 22) Kotani M: Absorption of India ink from the pericardial cavity of the rabbit. *Okajimas Folia Anat Jap*, **33** : 373-387, 1959.
 - 23) Kotani M: Absorption of India ink from the pericardial cavity of the toad. *Okajimas Folia Anat Jap*, **34** : 509-515, 1960.
 - 24) Kampmeier OF: Evolution and comparative morphology of the lymphatic system. Charles C Thomas, Springfield, Illinois, 1969.
 - 25) Kotani M: The lymphatics and lymphoreticular tissues in relation to the action of sex hormones. *Arch Histol Cytol*, **53**(Suppl) : 1-46, 1990.
 - 26) 小谷正彦: リンパ管の分化と発生. リンパ管-形態・機能・発生, 大谷修ほか編, 西村書店, 新潟, 1997, pp255-259.
 - 27) 早川敏之: 哺乳動物リンパ管系の比較解剖. リンパ管-形態・機能・発生, 大谷修ほか編, 西村書店, 新潟, 1997, pp286-295.
 - 28) Kotani M: Lymphgefäße, lymphatische apparate und extravasculäre saftbahnen der schlange (*Elaphe quadrivirgata* Boie). *Acta Sch Med Univ Kioto*, **36** : 121-171, 1959.
 - 29) 磯貝純夫, 下田浩: 魚類で迎えるリンパ系の起源と発生. *リンパ学*, **34** : 39-42, 2011.
 - 30) 小谷正彦: リンパ組織の分化と発生. *リンパ学*, **28** : 64-66, 2005.
 - 31) Kotani M: Inhibition of mitosis in the guinea pig thymus after ligation of draining efferent lymphatics. *Lymphology*, **31** : 21-26, 1998.
 - 32) 小谷正彦: リンパ管の構造と機能. *脈管学*, **18** : 517-519, 1978.
 - 33) 小谷正彦: リンパ系の解剖. *外科治療*, **26** : 285-290, 1972.
 - 34) Mackay JR, Burnet FM: Autoimmune diseases. Charles C Thomas, Springfield, Illinois, 1964, pp47-69, pp70-104, pp212-216, pp227-231.
 - 35) 大谷修, 大谷祐子ほか: 横隔膜. リンパ管-形態・機能・発生, 大谷修ほか編, 西村書店, 新潟, 1997, pp144-148.
 - 36) 金澤寛明, 武田政衛ほか: 神経系のリンパ路. リンパ管-形態・機能・発生, 大谷修ほか編, 西村書店, 新潟, 1997, pp185-189.
 - 37) 下間正隆, 佐久山陽ほか: 大網のリンパ管. リンパ管-形態・機能・発生, 大谷修ほか編, 西村書店, 新潟, 1997, pp120-122.
 - 38) Yoffey JM: Thoracic duct lymphocytes. *Quantitative Cellular Haematology*, Thomas, Springfield, Illinois, 1960, pp14-17.
 - 39) Reinhardt WO: Some factors influencing the thoracic duct output of lymphocytes. *Ann N Y Acad Sci*, **113** : 844-866, 1964.
 - 40) 小谷正彦: リンパ球の動態-胸管. *最新医学*, **21** : 1211-1214, 1966.
 - 41) Gowans JL, Knight EJ: The route of recirculation of lymphocytes in the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, **159** : 257-282, 1964.
 - 42) Kotani M, Nawa Y et al: Post-capillary venules as the pathway for migrating B lymphocytes. *Cell Tissue Res*, **152** : 299-303, 1974.
 - 43) Miyasaka M, Tanaka T: Lymphocyte trafficking across high endothelial venules: dogmas and enigmas. *Nat Rev Immunol*, **4** : 360-370, 2004.
 - 44) Matsuno K, Ueta H et al: The microstructure of secondary lymphoid organs that support immune cell trafficking. *Arch Histol Cytol*, **73** : 1-21, 2010.
 - 45) Kotani M, Matsuno K et al: The increase in permeability of postcapillary venules in lymph nodes subjected to the regional graft-versus-host reaction. *Lab Invest*, **42** : 589-595, 1980.
 - 46) Yamashita A, Fukumoto T et al: The generation of large pyroninophilic cells in the lymphoid tissues of rats infused with cell-free lymph. *Aust J Exp Biol*

- Med Sci, 53 : 11-26, 1975.
- 47) Kotani M, Seiki K et al: Lymphatic drainage of thymocytes to the circulation in the guinea pig. *Blood*, 27 : 511-520, 1966.
 - 48) Kotani M, Kawakita M et al: The passage of thymic lymphocytes to the circulation in the rat. *Okajimas Folia Anat Jap*, 43 : 61-71, 1967.
 - 49) Ekino S, Matsuno K et al: Distribution and role of lymph vessels of the bursa Fabricii. *Lymphology*, 12 : 247-252, 1979.
 - 50) Shimizu K, Morikawa S et al: Local lymphogenic migration pathway in normal mouse spleen. *Cell Tissue Res*, 338 : 423-432, 2009.
 - 51) Kotani M, Yamashita A et al: Reutilization of DNA breakdown products from lymphocytes in lumen of intestine. *Blood*, 29(Suppl) : 616-627, 1967.
 - 52) Kotani M, Yamashita A et al: Reutilization by maternal and embryonal cells of nuclear materials from H³-thymidine labeled lymphocytes introduced into the lumen of intestine of rats. *Z Zellforsch Mikrosk Anat*, 83 : 359-363, 1967.
 - 53) Kotani M, Yamashita A et al: Absorption from intestinal lumen into blood and lymph of DNA and DNA degradation products from H³-thymidine labeled lymphocytes. *Jap Circ J*, 31 : 1745-1750, 1967.
 - 54) 花岡正男, 玉置憲一: ナチュラルキラー (NK) 細胞. 免疫細胞 - 免疫応答へ細胞からのアプローチ, 文光堂, 東京, 1993, pp225-235.
 - 55) Dameshek W: Chronic lymphocytic leukemia-an accumulative disease of immunologically incompetent lymphocytes. *Blood*, 29(Suppl) : 566-584, 1967.
 - 56) 木村広光, 服部祐一: 未発表
 - 57) Kotani M, Fukumoto T et al: Destruction of Hassall's corpuscles by macrophages in the sheep thymus. *Cell Tissue Res*, 217 : 49-54, 1981.
 - 58) Kotani M, Nawa Y: Demonstration of hydrolytic enzymes in the clastic cells of Hassall's corpuscles in the guinea-pig thymus. *Acta Histochem Cytochem*, 15 : 223-227, 1982.
 - 59) Kotani M, Okada K et al: Lymph macrophages enter the germinal center of lymph nodes of guinea pigs. *Acta Anat*, 99 : 391-402, 1977.
 - 60) Kotani M, Ezaki T et al: Peritoneal macrophages introduced into mouse foot pads enter the germinal center of regional lymph nodes nonspecifically. *Acta Anat*, 104 : 406-413, 1979.
 - 61) Kotani M, Ezaki T et al: Lymph macrophages enter the germinal center of regional lymph nodes. In *vivo immunology: Histophysiology of the lymphoid system*, edited by Nieuwenhuis AA et al, Plenum Publishing Corp, New York, 1982, pp837-841.
 - 62) Ohmori J, Miyakawa K et al: Increased vascular permeability of *Brucella abortus* bacilli in the thymus of NZB/W F1 mice. *Autoimmunity*, 10 : 99-105, 1991.
 - 63) Matsuno K, Ezaki T: Dendritic cell dynamics in the liver and hepatic lymph. *Int Rev Cytol*, 197 : 83-136, 2000.
 - 64) 木原卓三郎: 淋巴管系, 分化ニ就イテ. *解剖誌*, 14 : 9-15, 1939.
 - 65) Kotani M: Lymphoid tissue in the lizard. *Okajimas Folia Anat Jap*, 36 : 405-415, 1961.
 - 66) 浜田伊三郎: 淋巴ノ比較解剖学的研究. *京医誌*, 32 : 1-12, 1935.
 - 67) 森堅志, 奥田喜代蔵: 魚類ノ血液及ビ淋巴ノ細胞像ニ就テ. *京医誌*, 37 : 1-6, 1940.
 - 68) 天野重安: 比較血液論 (系統発生より観たる造血). *血液学の基礎 上巻, 血球の発生と機能*, 天野重安著, 丸善, 東京, 1948, pp123-172.
 - 69) 尾曾越文亮: 系統発生と造血 (脊椎動物). *日本血液学全書第1巻*, 天野重安ほか編, 丸善, 東京, 1963, pp23-64.
 - 70) 高橋潔: マクロファージの個体発生. *マクロファージ*, 高橋潔, 内藤眞ほか編, 文光堂, 東京, 2000, pp54-67.

著者連絡先: 小谷正彦
熊本大学名誉教授