

LECTURES

教育講演

むくみの生理学^[1-3]

—バッキンガム宮殿の近衛兵が一定時間ごとに行進するわけ—

信州大学医学部器官制御生理学

大橋 俊夫

I. はじめに

平成 18 年 3 月 29 日群馬大学の主管で開催された第 83 回日本生理学会大会の教育シンポジウムにおいて「むくみの生理学」と題して模擬講義を発表させていただきました。本稿ではその内容と項目ごとの講義目的の背景を教官のみならず、医学部学生やメディカルの学生にも判りやすく、イラストレーションや動画を用いてまとめました。講義資料および動画を含むモデル講義の様子は、教育委員会の HP (<http://www.psj-kiumin.jp/>) からダウンロードできます。ぜひご利用ください。副題にもあるように、むくみは生理的に誰でも経験することができるので、自分の体を教科書に見立てて、さまざまな体験を通してその発生要因を考察し、その理解を深める事をおすすめしたい。その体験を通して病的なむくみの原因を、体系的に漏れなく列記できるようになる事が医学生に対する本講義の最終目標であることもあわせて確認していただければ幸いです。すなわち、医学部学生に対する私の生理学の教育方針は図 1 に示すように、その 99.9% が臨床医を目指している事を考えれば、生理学の専門家を養成する事を目的とする授業とは当然異なり、臨床医学を科学的基盤に立って正しく理解するのに必要な生理学独自の基本概念と生理学的思考法を充分に修得せしむることが最大の眼目となる。ゆえにその授業の最終目標は臨床症候の背景となる生理学的概念を中心にして説明し、その症候を有する患者さんの鑑別診断をその生理学的概念の基盤に立って、

論理的に漏れなく把握し、診療に活用できることを教育の最終目標としている。

II. むくみの体験や経験話から

“むくみ”とは何かを考える時に、自分で日常生活の中で体験したむくみの発生状況や、患者さんの病気の話しや、病院実習の中でむくみの患者さんに出会った時、その患者さんの症状などについて学生に質問し、それらについてまとめてみる事が肝要であり、講義の動機付けとなることは肝に銘ずべきである。図 2 は信州大学医学部の学生に質問した中の代表的な返答をまとめたものである。加えて副題にあるような話題「バッキンガム宮殿の近衛兵が一定時間ごとに行進するわけ」を学生に質問し、むくみが静脈灌流に関係している事、静脈灌流量の急性な減少は脳血流の低下を引き起こし、失神することなどについても注意を喚起しておくことがむくみと静脈機能との関連性を後に理解させる上で必要となる。

さらにむくみには健康な人が日常生活の中で、普通に体験するものと(健康なむくみ)、ある疾患の時によくみられる症状の一つであるむくみ(病気のむくみ)の二種類あることについても十分説明し、理解を得ておくことが肝要である。

III. むくみとは、浮腫の定義 (図 3)

むくみとは医学的に浮腫(edema)と呼ばれ、細胞周囲で血管外でしかもリンパ管外の組織、すなわち組織間隙に生理的な代償能力を凌駕して、過

私の教育方針

医学における生理学教育は、生理学の専門家の養成を目的としているのではない、医学の他の分野、なにかんづく臨床医学を科学的基盤に立って正しく把握するのに必要な生理学独自の基本的概念と生理学的な思考方法を十分に修得せしむることが最大の眼目である。したがって、器官生理学（病態生理学を含む）に中心をおき、一般生理学は必要不可欠なものに限り、最小限度にとどめる。

図 1

[I] むくみ、浮腫 (edema) とは 日常生活や臨床診療の現場での体験から

1. 1日中イスに座ってコンピューターに向かって仕事をしているヒトは夕方になると靴下のゴムが皮膚にくい込みゴムの跡が残っている
2. 国際線に乗って成田からパリに出かけ、飛行機から降りる時に脱いでいた靴をはこうとすると窮屈ではいけないことがある
3. 腎臓の病気で蛋白尿を指摘されている患者さんでは、よく眼瞼が腫れぼったく、むくんでいるヒトが多い
4. 心不全という診断を受けた患者さんでは、朝起きた時でも足がむくんでいると訴えるヒトが多い
5. 肝硬変という診断を受けた患者さんでは、お腹に水がたまって（腹水という）、カエルのお腹のように膨らんでいるヒトが多い

図 2

剰な水分がその間隙に貯溜した状態と定義することを重要な生理的概念として理解させることが肝要である。よって浮腫は底面に骨のような硬い組織の上で、たとえば前額部や脛骨前面で、拇指を強く圧迫し、その圧迫痕の回復状況で判断することをその場で体験、学習させ、正常ではむくみのないことを理解させることがまず必要である。その際、甲状腺機能低下症にみられる粘液水腫とは、アキレス腱反射の遅延の有無で鑑別することも説明しておくべきである（通常のむくみではアキレス腱反射の異常はみられない）。

IV. 組織間隙の構造と機能

次に、では組織間隙 (interstitial space) とはどのような構造を呈し、どのような働きをしているのかを理解させる事が肝要である。一般に組織間隙は内部環境 (internal environment) とも呼ばれ、細胞の機能維持に必要な不可欠の環境であり、この恒常性を維持する事が生命維持そのものであ

[II] むくみ、浮腫の定義

組織間隙 (Interstitial space) に生理的な代償能力を越えて過剰な水分の貯溜した状態

[III] むくみ、浮腫はどうやって診断するの？

1. 前額部や脛骨前面を拇指で強く圧迫し、その圧迫痕の残り方から判断する (粘液水腫 Myxoedema むくみとの区別はアキレス腱反射の併用が有効)
2. くるぶし周囲径を測定し、経時変化を比較する
3. インピーダンス測定法によって細胞外液量を評価する

図 3

[IV] 組織間隙の構造と機能

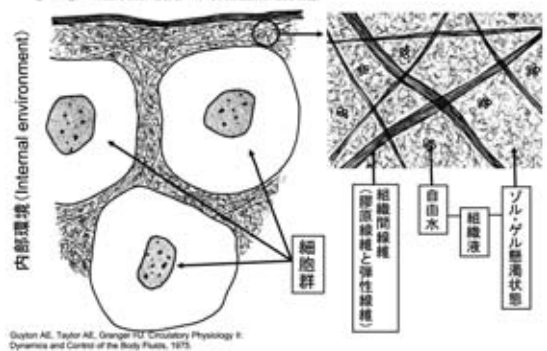


図 4

り、この部位の機能の喪失は生命の死につながる事をまず説明しておくことが肝要である。その機能維持こそ循環生理学の最終目標である事も十分認識してもらっておくことも重要である。さらに、人体の四大疾患のうち、腫瘍、炎症、梗塞や虚血と呼ばれる循環障害による疾病のすべては、この組織間隙 (内部環境) にまず最初の異常が出現する初発部位である事も同時にいくつかの例をとって説明し、理解を深めてもらうことが必要である。この部位の構造は図4に示すように、細胞間を膠原線維と弾性線維とからなる組織間線維で骨組みが作られており、その間の空間を細胞群とゾル・ゲル懸濁状態になる成分で充填されている。このゾル成分は自由水と呼ばれ、水溶性低分子物質(ブドウ糖、電解質、老廃物質など)の拡散空間として働いていることを十分に説明しておく必要がある。ゆえに、この自由水が過剰に貯溜するとすぐに浮腫になるのではなく、貯溜した自由水はまず

[V] 組織間隙への水分供給系と迅速な水分回収系

微小循環 (Microcirculation)

物質交換によって内部環境の恒常性 (Homeostasis) の維持こそ血液循環の最終目的である



図 5



動画 1

ゲル内に取り込まれ、それでも貯溜している余剰分は毛細リンパ管に流出して生理的代償機能を発揮する。この代償機能が十分働いても尚、過剰の自由水が組織間隙に貯溜している状態が浮腫であることを何度となく頭にたたき込んでもらうことが肝要である。尚、組織間隙の構造と機能の詳細は、私共の総説 [4] を参照されたい。

V. 組織間隙への水分供給系と迅速な水分回収系

次に組織液の秒から分オーダーの迅速な水分供給、回収系の生理的特性について図5を用いて解説する。この迅速なという意味がきわめて大切であって、それは微小循環 (microcirculation) 系の内、細動脈から細静脈までの血液循環の機能をもって主に制御されているシステムであり、毛細血管から漏出した水分はその大部分が細静脈から秒から分のオーダーで回収され、静脈血流として心臓へ戻る事を十分に理解していただくことが肝要である。この様子を示したのが動画1であり、ラット腸間膜の細動脈・毛細血管・細静脈並びにリンパ管系を形成している微小循環システムにおいて分子量332の低分子水溶性物質を蛍光物質で標識して、それらのシステム内の物質移動を観察したものである。同時に画像の下に表示されている時間変化も注意深く観察してほしい。この細静脈から回収される蛍光物質の比率は臓器によって著しく異なっており、肺や脳などの連続型の毛細血管内皮細胞の連結様式を主体とする臓器では、

その蛍光物質の大部分が迅速に(秒～分オーダー)静脈灌流を介して心臓に戻るのである。それに対し、肝臓や小腸の壁の毛細血管系では漏出した水溶性成分のほとんどが毛細リンパ管を通してリンパ管系を介して組織液はゆっくりと回収されている事(後述するゆっくりとした回収系)をその臓器機能との関連を含めて丁寧に説明することをすすめる。さらに細静脈の内皮細胞間隙には400Å程度の径をもつ巨孔 (large pore) が存在し、アルブミンを中心とする高分子水溶性物質の移動を担っていることについて説明し、血中のアルブミンの70～80%は24時間程度の長時間をかけてこの細静脈からの漏出を経てリンパ管系を介して生体内をゆっくりと移動しており、自然免疫の生体防御機構と密接に関連していることを説明しておくことが肝要である。さらにこの細静脈には白血球や血小板が回転貯溜しており、炎症時の好中球遊走やアルブミンの漏出に重要な役割を果していることも注意を喚起しておくことが必要である。

さらに毛細血管系における水溶性低分子物質の移動は、毛細血管内外の静水圧差と浸透圧差によって制御されており、その実験式より導かれた関係が図6に示すスターリングの仮説[5]であり、熱力学理論からもその関係式は理論的にも正しいことが証明されている。この式に従えば、細動脈側の毛細血管から水分が漏出し、細静脈側の毛細血管で水分が再吸収されていることになる。事実カエルの水かきのような膜様組織ではまさにその

[VI] 毛細血管低分子水溶性物質の交換はスターリングの仮説に従う

移動量は毛細血管壁内外の静水圧差と膠質浸透圧差に依存する

$$F = KS\{(P_i - P_o) - \sigma(\pi_i - \pi_o)\}$$

膜様組織では $\sigma=1$ とみなせるので

$$F = KS\{P_i - (P_o + \pi_i - \pi_o)\}$$

$P_o = -6$ mmHg, $\pi_i = 20 \sim 25$ mmHg,

$\pi_o = 0 \sim 5$ mmHgでほぼ一定である

$$F = KS(P - \alpha)$$

→迅速な水分回収系は毛細血管後半部から細静脈で行われている

生理的狀態では $F_1 - F_2 \geq 0$

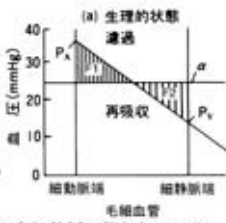
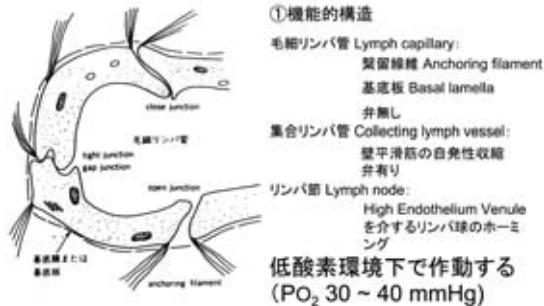


図 6

[VII] 組織間隙のゆっくりとした(日レベル)水分の回収系

リンパ循環系: 毛細リンパ管-集合リンパ管-リンパ節-主幹リンパ管-胸管

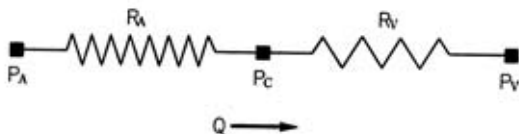


①機能の構造

毛細リンパ管 Lymph capillary:
 繫留線維 Anchoring filament
 基底板 Basal lamella
 弁閉し
 集合リンパ管 Collecting lymph vessel:
 壁平滑筋の自発性収縮
 弁有り
 リンパ節 Lymph node:
 High Endothelium Venule
 を介するリンパ球のホーミング
低酸素環境下で作動する
(PO_2 30 ~ 40 mmHg)

図 8

[VIII] 平均毛細血管圧に影響を及ぼすものは静脈還流である



平均毛細管圧を求めるための
 最も簡単な血管系モデル

$$\bar{P}_C = (mP_A + P_V) / (1 + m)$$

$$m = R_V / R_A \approx 1/4 \sim 1/5$$

図 7

通りの物質移動が証明されている。しかしこのスターリングの仮説では、組織間隙の静水圧を -6 mmHg, 膠質浸透圧を $0 \sim 5$ mmHgで一定と仮定しているが、小腸の消化管壁微小循環系ではこの仮定が成り立たない [6] ことを確実に説明しておくことが肝要である。すなわち、組織間隙の膠質浸透圧は細動脈側より細静脈側にかけて漸増し、組織間隙の静水圧はこの移動軸に沿って漸減する傾向にあることが知られており、この条件をスターリングの仮説に導入すると F の値は常に負となり、毛細血管系から漏出した水分はすべてリンパ管系を介して回収されていることが最近知られるようになってきた。

さらに図7に示すようにスターリングの仮説の水分供給量を規定する最重要因子である毛細血管の平均内圧は、細動脈側の内圧変化よりも静脈側

の内圧の影響を強く受けていることをよく理解させておくことが必要である。すなわち、静脈灌流が正常に機能しない状態が続けば、その下流の毛細血管系において毛細血管の平均内圧の上昇を引き起こし、スターリングの仮説から過剰な水分供給が組織間隙に生じることを頭にたたき込んでおく事を学生にしてほしいものである。

VI. 組織間隙のゆっくりとした水分回収系

組織間隙に漏出した水分は、細胞より排泄される老廃物を含んだ代謝液と混合して、組織間隙のゾル成分内(自由水)を移動して、その組織圧のわずかな変動や毛細リンパ管の自動的な吸引作用(集合リンパ管の自発性収縮に一部依存している)と図8で示すような毛細リンパ管内皮細胞に直接連結した繫留線維(anchoring filament)の作用によって、リンパ管系に取り込まれる。この毛細リンパ管系はきわめて大きなコンプライアンスを有するので、多量の水分を貯留させることができ(これは浮腫とは言わない)、しかもリンパ管系の水分輸送は $12 \sim 24$ 時間かかって左静脈角より血液循環に戻っていくので、このシステムはゆっくりとした(日レベルの)水分回収系であると言える。血液循環系とリンパ管循環系の水分回収能の時間レベルの違いを十分理解することが浮腫の病態を理解させる上できわめて重要な概念であることを強調しておきたい。しかもこのリンパ管を介する水分回収能力は図9で示す Guyton ら

② 機能的構築

組織間隙のゆっくりとした(日レベル)水分回収系 → 循環器学

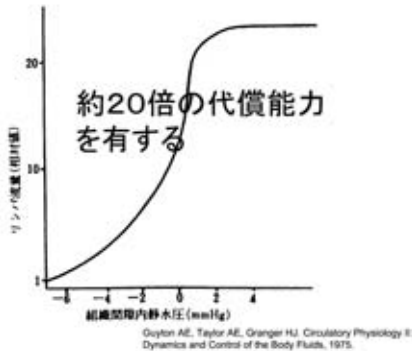
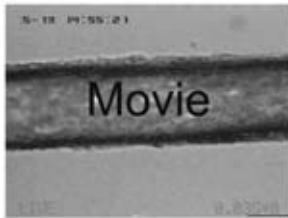


図 9

③ リンパ輸送機序

1. リンパドレナージマッサージ： 毛細リンパ管内のリンパ移動様式を促進させる (乾布摩擦)
2. 筋ポンプ作用、呼吸運動や動脈の拍動
3. リンパ管の心臓様自発性収縮： Spontaneous contraction



描出ラットリンパ管のポンプ作用 (内腔に蛍光標識したリンパ球を流す)

動画 2

の仕事からも判るように約 20 倍もの代償能力があり、リンパ管系が十分に機能していれば、そう簡単には浮腫は発生しないような生体代償機能の存在していることも、きわめて重要な生理的概念である。このリンパ管の水分輸送は毛細リンパ管でのリンパ産生能力と集合リンパ管でのリンパ管平滑筋の心臓様自発収縮による能動的リンパ輸送がその主体であることはきわめて大切な生理学的概念である。事実光嶋ら [7] によれば、リンパ浮腫の細静脈—微小リンパ管吻合外科治療の成果は集合リンパ管平滑筋におけるこの自発性収縮の機能維持にかかわっていると言われている。この集合リンパ管の代表であるラットの摘出腸骨リンパ節輸入リンパ管の自発性収縮の様子を動画 2 で示

[IX] むくみ、浮腫の病態生理を考える-1
健康なむくみ、浮腫

- ① 1日中コンピューターをした場合
1日中動かないので筋ポンプが働かず
→ 下肢静脈鬱滞
→ 下肢毛細血管内圧 ↑
→ 組織間隙への水分供給 ↑
→ リンパ系を介した回収能力 ↓ (∵ 筋ポンプ作用低下)
→ むくみ、浮腫を生じ易い
→ 皮膚コンプライアンスを下げるると予防になる
→ パンティーストッキング
→ 陸軍のゲートル
- ② 国際線の飛行機に乗った場合
飛行機内は 0.7-0.8 気圧に調整されている
→ ①以上に下肢の組織間隙圧 ↓
→ ①以上に組織間隙への水分供給 ↑
→ リンパ管系を介した回収能力 ↓ (∵ 筋ポンプ作用低下)
→ ①以上のむくみ、浮腫を生じ易い
→ 定期的な下肢の屈伸運動や歩行による筋ポンプ作用の発動がむくみ、浮腫の予防につながる

図 10

[X] むくみ、浮腫の病態生理を考える-2
病的なむくみ、浮腫

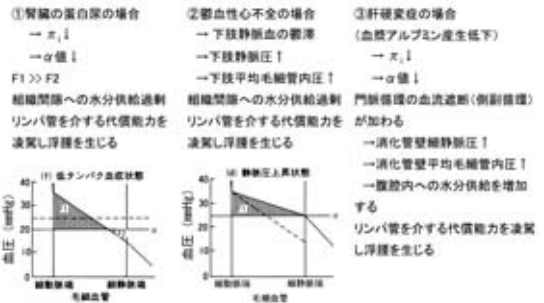


図 11

している。

VII. 浮腫の病態生理を考える

こうした生理的概念より、浮腫の成因をもれなく列記するとまず (1) 組織間隙への水分供給系が過剰となり、生理的水分回収能力を凌駕した場合が考えられる。すなわち平均毛細血管圧の上昇が第一義の理由である。ついで (2) 組織液の水分回収系が十分に機能せず、組織液が十分に回収され

最後に

—バッキンガム宮殿の近衛兵が一定時間ごとに行進するわけ—

①筋ポンプ作用を一定時間ごとに発動させて

②静脈還流量を増加させ静脈鬱血状態を防ぐ

③下肢平均毛細管内圧、細静脈圧の低下とリンパ系を介する回収能力を高め、下肢のむくみ、浮腫を防ぐ
業務上の静脈鬱滞とむくみを生じやすい作業なのでその健康維持、脳虚血失神発作防止のための行動である

図 12

ず浮腫になる場合が考えられる。これにはさらに (a) 迅速な細静脈への水分回収が十分に行われないうち、すなわち、血漿の膠質浸透圧が異常に低下した場合が第一義の理由となる。また (b) ゆっくりとした水分回収系のリンパ輸送系が機能的障害に陥った場合が考えられる。

そこで図2に示した生理的あるいは病理的浮腫がどうして生じるのかをまとめたものが図10と図11である。さらにバッキンガム宮殿の近衛兵が一定時間ごとに行進する理由については図12で示すように静脈血流維持機能の低下が生理学的原因となってくる事は明白であろう。

VIII. おわりに

浮腫という臨床症候をとりあげ、生理学的概念と生理学的思考法を明示し、その病態生理を論理的に導き出し、浮腫の鑑別診断ができるようになることを講義の最終目標として、生理学講義を実施している私の教育方法の一例をお示しした。ご参考になれば幸いである。

文 献

1. 大橋俊夫：体験に学ぶからだのはたらき, JJN スペシャル No.50, 医学書院, 東京, 1996
2. 大橋俊夫：リンパ循環, 新生理学大系 16 巻 循環生理学(入沢 宏, 熊田 衛編), pp171-186, 医学書院, 東京, 1991
3. 大橋俊夫：リンパ管系の形態と機能—リンパ浮腫との関連から—, リンパ浮腫診療の実際(加藤逸夫, 松尾 汎編), pp1-12, 文光堂, 東京, 2003
4. 大橋俊夫：物質透過と組織液, 生体の科学 **36**: 185-191, 1985
5. Starling, E.O.: On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. J. Physiol. (Lond) **19**: 312-331, 1896
6. 大橋俊夫：腸の微小循環とリンパ循環, 医学のあゆみ **147**: 341-344, 1988
7. 光嶋 勲：顕微鏡下リンパ管細静脈吻合術, リンパ浮腫診療の実際(加藤逸夫, 松尾 汎編), pp114-117, 文光堂, 東京, 2003