

Starling's Principleは血管内外体液移動に適応しうるか

川崎医科大学名誉教授 高折益彦

キーワード：Starling's Principle, interstitial fluid, transcellular transport, intercellular pore, intercellular junction, glycocalyx, vascular permeability

連絡先：〒659-0053 兵庫県芦屋市松浜町9番地21号

Tel：0797-22-2544

E-mail：mtakaoriashiya@a.zaq.jp

要 旨

組織間液は従来Starling's Principleにしたがって半透膜を介して生じるものと考えられていたが1900年代中頃に血管内と組織間腔とを連絡する管腔が発見され、その後には組織間液の膠質浸透圧は血漿のそれとにほとんど差がないことが認められた。さらに血管内腔と組織間腔とを連絡するintracellular transport systemも発見され、またStarling's Principleに示される透過係数も病的状態下においては変化することも認められた。そのうえ血管内腔と組織間腔との間にはStarling's Principleにあたる半透膜が存在しないことも認められた。すなわち血管内外の溶媒の移動はすべて血管内皮細胞、ならびにそれに隣接した細胞（podocyte, pericyteなど）の機能的な活動によって行われていることが認められ、炎症、虚血などの病態時にはこれらの機能が失われ血漿の血管外流出が増加し組織の浮腫を生じることが認められた。以上の見地からStarling's Principleは物理化学的には正しくてもこれを血管内外の体液移動に適応させることは困難であると結論した。

はじめに

我々はかつてショック時の組織酸素分圧と血液酸素分圧との関係を観察する目的で出血性ショックを導入した雑種成犬胸管リンパの酸素分圧変化を観察したことがあった¹⁾。その際に胸管リンパのタンパク濃度も測定したがそれは血漿のほぼ70%であった。しかし従来、組織間液のタンパク濃度は血漿の1/3であると云われていて、なぜ胸管リンパのタンパク濃度がこのように高値であるか疑問であった。たしかに肝臓のsinusoidを構成する血管はbasement membraneを欠如するとともに、その血管内皮細胞には細胞を貫通するチャンネルがみられ^{2, 3)}、血管内から血管外に容易に血漿成分が移行して肝臓の組織間液のタンパ

ク濃度は血漿のそれに近くなることをその当時知った。そして肝臓の組織間液、すなわち肝臓からのリンパが胸管リンパの70%を占める⁴⁾ので胸管リンパのタンパク濃度が高くなると一応は解釈していた。とは云え上記の濃度を生じるためには肝臓以外の生体下半身の組織間液、リンパ液のタンパク濃度が従来云われてきた血漿の1/3～1/4ではなくて、これ以上の高い値でないかとの疑問が残った。そのため組織間液が半透膜を介して生成されると云うStarling's Principleに疑問を感じていた。そこで今回、この総説で血管内外の体液移動を規定するStarling's Principleが生体内で実際に適応しうるか考えてみた。

Starling's Principle

膠質浸透圧は溶媒（たとえば水分子）には透過性であるが溶質，たとえば，膠質分子には不透過性である膜（半透膜）を隔てて純粋な溶媒と膠質を含む溶媒を対峙させた時に両者間生じる静水圧差と定義される。この膠質浸透圧と血管内外の静水圧とを包括的に組み合わせて血管内外の水分の移動を説明したのがStarling's Principle⁵⁾である。すなわち下式で示される。

$$J_v = L_{pc} [(P_c - P_i) - \sigma (\pi_c - \pi_i)]$$

ここで J_v は血管内外の水分移動の量であり， L_{pc} はfiltration coefficient（透過係数）として定められる係数である。そして P_c ， P_i はそれぞれ血管内外の静水圧であり， π_c ， π_i はそれぞれ血漿，および組織間液の膠質浸透圧で， σ は両膠質液相を隔てる半透膜の透過係数である。実際に測定された P_c ， P_i の値は数mmHg以下と小さい⁶⁾。また π_c ， π_i との差も2mmHg以下である。その結果，過去に測定された透過係数は表1⁶⁾のごとく比較的小さな値である。一方，血管内外の溶媒，すなわち水分の移動には血漿と組織間液とを隔てる隔壁の面積が大きな役割を演じている⁷⁾。そして交感神経の興奮によって血管収縮が生じた場合には少なくなる⁸⁾。むろん炎症等によって血管壁が障害された場合には溶質の透過性は亢進する⁹⁾。

Starling's Principleが関する生体内半透膜

生体内の血管壁で行われている水分移動は上記のStarling's Principleに従って行われていると云われるが血管壁はエネルギー代謝を行っている細胞，生命体であり単なる物質である半透膜ではない。そこで血管内の血漿と組織間液とを遮る非生命体部分となれば接続した血管内皮細胞間にある物質となる。すなわち図1に示されるoccludin, claudin, cadherinなどの分子である。すなわちこれらの分子によって血管壁の連続性を保っている。しかしこれらの分子は細胞内のactinと接続したタンパク鎖であり，内皮細胞間隙を完全に埋めている状態ではない。ただこれらのタンパク鎖結合部の血管内面は比較的連続性のあるglycocalyxによって覆われている。したがってStarling's Principleで示される半透膜を血管壁に求めるならばそれはglycocalyxになる。しかしこのglycocalyxもすべて同一分子で構成された半透膜ではない。その主成分は連続性に富むhyaluronanであるが，これに内皮細胞の細胞質(cytoplasm)から外部に伸びてhyaluronanの層を貫通し，hyaluronanの層とともにglycocalyx層の連続性を構成するsyndecan，および細胞膜の内部から伸びて上記二つの層を支えるglypicanなどでglycocalyx層が構成されている¹⁰⁾。したがって均一分子で構成された“膜”と云う表現に

表1 種々の毛細血管の透過係数

TABLE 8-1. FILTRATION COEFFICIENTS FOR VARIOUS CAPILLARY BEDS

Tissue	K_f (ml./min.-100 gm.-mm. Hg)*	Reference
Muscle		
Cat	0.0105	Pappenheimer and Soto-Rivera, 1948
Dog	0.0104	Pappenheimer et al., 1951; Diana et al., 1972
Rat	0.0330	Renkin and Gilmore, 1954
Forearm of Man	0.0057	Landis, 1934; Krogh et al., 1932
Lung		
Dog	0.070	Guyton and Lindsey, 1959
	0.260	Taylor and Gaar, 1968, 1969
	0.030	Uter et al., 1966
Sheep	0.030	Staub, 1974
Intestine		
Cat	0.08-0.44 (32) (3)	Folkow et al., 1963
	0.09-0.40 (30) (3)	Mortillaro and Taylor, 1973
Dog	0.08-0.44 (30) (3)	Johnson and Hanson, 1962

*Venous pressure at which K_f was measured.

文献6)より引用

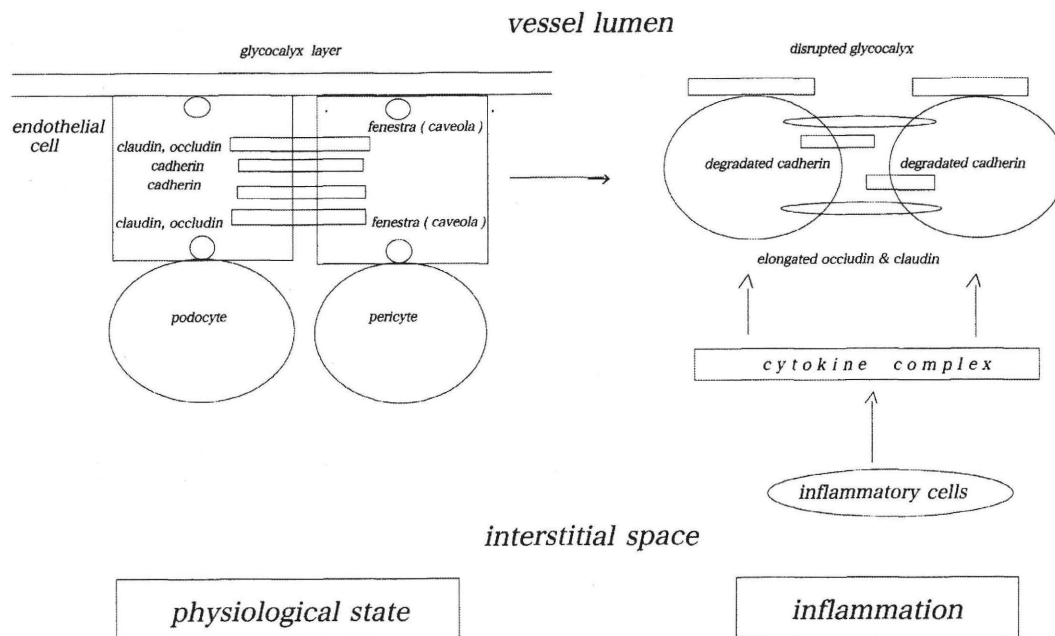


図1 生理的状態から病的状態への血管内皮細胞、血管内皮細胞間隙、および intercellular molecules の変化

生理的状態では内皮細胞間隙 (intercellular gap), あるいは血管内皮細胞表面にある fenestra (caveola) を結ぶ intracellular channel を介して血漿, あるいは組織間液の流通が行われる。ただ後者のチャンネルを介しての血漿, 組織間液の移動は腎臓では podocyte, 肝臓では pericyte などによって制御されている。しかし病的状態ではこれらの細胞は変性, あるいは消失することがある。

虚血, 炎症などによって血管内皮細胞が侵襲を受けた病的状態時には内皮細胞それ自身, および炎症細胞から遊離された cytokine complex, とくに vascular endothelial growth factor の作用を受けて血管内皮細胞は収縮し内皮細胞間隙は拡大する。この際, tight junction を構成する claudin, occludin も zonula occludens を介して cadherin と同様に内皮細胞内の actin と結合しているので引き延ばされて内皮細胞間隙は拡大する。さらに組織管腔に集った好中球, マクロファージなどの炎症細胞から放出された糖タンパク溶解酵素, free radical の作用により claudin, occludin, cadherin, glycocalyx が変性, 障害される。また炎症細胞から遊離された chemokine を含む cytokine complex は流血中の好中球, マクロファージをこの部の内皮細胞表面に誘導し, 内皮細胞表面に付着させる。そしてそれらから遊離された糖タンパク溶解酵素, free radical も claudin, occludin, cadherin, glycocalyx を障害して細胞間結合を拡大させ, 血漿流出は増加すると想像される。

は当たらない。そればかりかこの glycocalyx 層内には血漿も浸透している。

そしてこれらの occludin, claudin, cadherin, glycocalyx も血管内皮細胞が産生したものであり, 必ずしも恒常的に存在し, またその性質が変化しないものでもない。事実, 出血性ショックの際には glycocalyx が分解し, これを構成する一成分である syndecan が血液内に増加することが見られる¹¹⁾。また敗血症などのごとく血管内皮が細菌, あるいは炎症細胞 (たとえば好中球) から遊離されたタンパク分解酵素, あるいは活性酸素に曝される場合には glycocalyx のみならず上記の細胞結合タンパク鎖も崩壊する¹⁰⁾。これによって手術的侵襲¹²⁾, 敗血症¹³⁾, 虚血¹⁴⁾ 時には血漿の

血管外流出は増加する。

組織間腔と血管内腔との接続

過去において組織間液の膠質浸透圧は血漿の 1/3 と云われてきたが最近の報告では血漿のそれに等しいとするものが多く見られる^{15, 16, 17)}。すなわち細胞間質液は Starling's Principle に示される半透膜を介して生産されるものでなく, 細胞間隙 (intercellular gap), あるいは細胞内チャンネルを通過して (intracellular transport) 流出した血漿に近いものとの見解である。

1) intercellular pore channel

血管内外をつなげる細胞間隙はすでに 1950 ~ 1970 年に Bennet ら¹⁸⁾, Rhodin ら¹⁹⁾, Plade ら²⁰⁾,

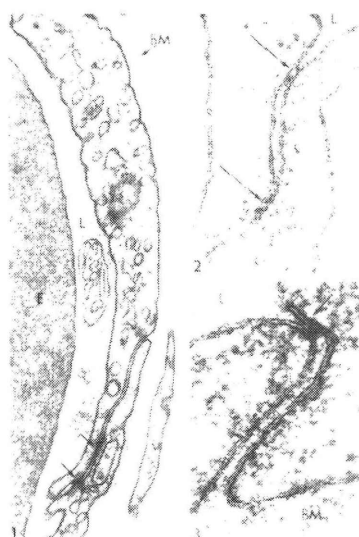


図2 Intercellular Pore

毛細血管壁の断面：細胞間の細胞間の間隙に intercellular pore と思われる管腔がみられる。

BM : basement membrane L : lumen

文献6) より引用—なお文献6) は Karnowsky, M.J. Morphology of capillaries with special reference to muscle capillaries In Crone, C. & Lassen eds Capillary Permeability Academic Press New York 1970 pp: 341-350 よりこの図を引用している。

Karnowsky²¹⁾ によって電子顕微鏡下に pore channel として認められている。そして Guyton⁶⁾ はこのチャンネルは間質液産生に極めて重要な役目を演じるものであると評価し、彼の教科書に示している—図2。そして血管が拡張した場合にはこのチャンネルも拡大し血漿の血管外流出を容易にする。また内皮細胞それ自身が変化した場合、たとえば炎症により放出された cytokine complex により内皮細胞の vascular endothelial growth factor (VEGF) 受容体 が刺激されて内皮細胞の収縮が生じた場合²²⁾ には細胞間隙 (intercellular gap) が拡大し血管内の血漿は容易に組織間腔に流出する。ただ血漿内にタンパク分子の荷電と血管内皮細胞表面の荷電はこれを修飾するが Levick J.R., Michel .C.C.²³⁾ は Starling's Principle は訂正されなければならないと2010年に提唱している。

2) intracellular channel

血管内皮細胞を貫通するチャンネルも血漿の組織間腔への移行 (intracellular transport) に関与

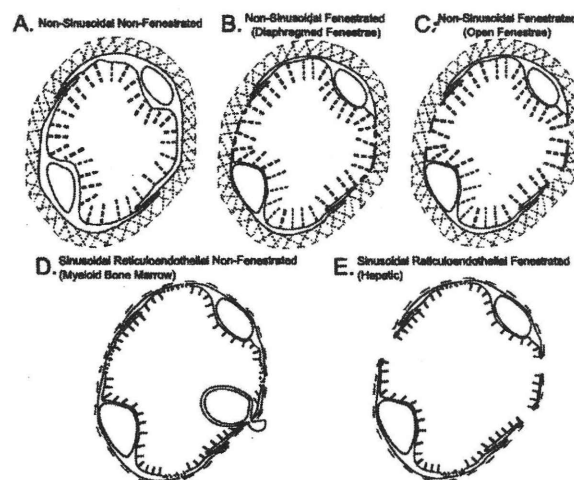


図3 Sarin による intracellular channel 分類

A～Eのすべては毛細血管の断面を示し、A～Cにみられる血管外の薄い点線影で示される層は基底膜 (basement membrane) であり、血管壁から内部に伸びた血管内側の断裂線は glycocalyx である。Bで見られる細胞壁のわずかな断裂部分は diaphragmed fenestrae に相当する部分で、ある状況下では開通する。Cでは細胞壁に完全な断裂が生じ open fenestrae を形成している。D、Eでは基底膜がほとんど消失し、その痕跡を残すのみとなる。そしてDにおいては open fenestrae はないが phagocytotic (endocytotic) な細胞外の分子の取り込みが見られる。さらにEには open fenestra があり、この部における内外管腔の血漿流通は自由となる。

Sarin, H. Physiological upper limits of pore size different blood capillary types and another perspective on the dual pore theory of microvascular permeability J. Angiogen. Res. 2: 14-33, 2010 より引用

している。例えば肝臓では sinusoid 内皮細胞を貫通するチャンネルが認められている⁴⁾。このチャンネルの細胞表面の開口部は fenestra として認められ⁴⁾、これは全ての細胞に共通した caveola に相当するものである。そしてこのチャンネルを通過する血漿量を pericyte が制御している。しかし肝硬変時にはこの pericyte が変性して血漿のチャンネル通過を阻害して門脈圧亢進症をもたらす³⁾。

一方、腎臓の糸球体血管壁の内皮細胞にもこのチャンネルが認められる。そしてこのチャンネルの開口部には podocyte が存在していて血漿の通過を調節している²⁵⁾。しかし糖尿病腎炎ではこの podocyte が障害されるので血漿が流出しアルブ

ミン尿が生じる。またこのチャンネルは心房から放出される心房性 Na利尿ペプチドによって拡大されることも認められている²⁵⁾。

また脳においては虚血時に VEGF が発現しこのチャンネルの機能を障害して脳管関門が失われることが認められている²⁶⁾。しかしこのような intracellular channel は生体の部位、臓器により異なっている。Sarin²⁷⁾ は全身の血管内皮細胞の transcellular channel についての総説で図3に示したような5種類を示している。

以上、glycocalyx の消失やこれらのチャンネルの機能障害には oxygen radicals が関与していることも認められている^{28, 29, 30)}。これら病的状態での内皮細胞、内皮細胞間隙の変化の一例として炎症時の変化を図1に模式化した。

結 論

以上のごとく考察してきたところ生理的状态下の生体における組織間液の産生、血管内外の溶質の移動はすべて生体細胞の活動 (active function) のもとに行われていると結論された。そして Starling's Principle は物理化学上正しいがこれを生体機能、すなわち血管壁内外の血漿、組織間液の移動に適応することは困難であると思われた。

謝 辞

本稿作成に関して埼玉医科大学名誉教授宮尾秀樹先生の貴重なご指摘、ご援助があったことを厚く感謝し御礼申し上げます。

文 献

- 1) 高折益彦, 戸崎洋子. 出血性ショックにともなう胸管リンパの流量ならびに酸素分圧の変化. 呼と循. 20 : 1079-1085, 1972
- 2) Palade, G.E., Simionescu, M., Simionescu, N. Structure aspects of the permeability of the microvascular endothelium. Acta physiol. Scand. 463 : 11-32, 1979
- 3) Oda, M., Azuma, T., Nishizaki, Y., et al. Alterations of hepatic sinusoids in liver cirrhosis : Their involvement in the patholo-

genesis of portal hypertension. J. Cell Biol. 97 : 1592-1600, 1983

- 4) Cain, J.C., Grindly, J.H., Botlman, J.L., et al. Lymph from liver and thoracic duct. Surg. Gyn. Obstet. 85 : 559-562, 1947
- 5) Starling, E.H. Structure aspects of the permeability of the microvascular endothelium. On the absorption of fluids from the connective tissue space. J. Physiol. 19 : 312-326, 1896
- 6) Guyton, A.C., Taylor, A.E., Granger, H.J. Circulatory Physiology II. Dynamics and Control of the Body Fluids. W.B. Saunders Philadelphia 1975 pp : 107
- 7) Pochin, E.E. Oedema following ischemia in rabbit's ear. Clin. Sci. 4 : 341-347, 1942
- 8) Melander, S. Comparative studies on the adrenergic neuro-humoral control of resistance and capacitance blood vessels in the cat. Acta physiol. Scand. 50 (Suppl 176) : 1-86, 1960
- 9) Spector, W.G. Substance which affect capillary permeability. Pharmacol. Rev. 10 : 475-505, 1958
- 10) Collins, S.R., Blank, R.S., Deatherage, L.S., et al. The endothelial glycocalyx : Emerging concepts in pulmonary edema and acute lung injury. Anesth. Analg. 117 : 664-676, 2013
- 11) Peng, Z.L., Pati, S., Potter, D., et al. Fresh frozen plasma lessens pulmonary endothelial inflammation and hyperpermeability after hemorrhagic shock and is associated with loss of syndecan. Shock 40 : 195-202, 2013
- 12) Nielsen, O.M., Engell, H.C. Importance of plasma colloid osmotic pressure for interstitial fluid volume and fluid balance after elective abdominal vascular surgery. Ann Surg. 203 : 25-29, 1986
- 13) Wang, L., Taeja, R., Wang, W., et al. Human

- alveolar epithelial cells attenuate pulmonary endothelial cell permeability under septic conditions. *PLoS One* 8 (2) : e5531, 2013
- 14) van Golen, R.E., van Gulik, T.M., Heger, M. Mechanistic overview of reactive species-induced degradation of the endothelial glycocalyx during hepatic ischemia/reperfusion injury. *Free Radic. Biol. Med.* 52 : 1382-1402, 2012
 - 15) Wiig, H., Heir, S., Aukland, K. Colloid osmotic pressure of interstitial fluid in rat subcutis and skeletal muscle. *Acta physiol. Scand.* 133 : 167-175, 1988
 - 16) Wiig, H., Sibley, L., Renkin, E.M. Sampling interstitial fluid from rat skeletal muscles by intermuscular wicks. *Am J Physiol* 261, H155-H165, 1991
 - 17) Guthe, H.J., Indrebe, M., Nedrebe, T., et al. Interstitial fluid colloid osmotic pressure in healthy children. *PloS One* 10 : e122779, 2015
 - 18) Bennett, H.S., Luft, J.H., Hampton, J.C. Morphological classifications of vertebrate blood capillaries. *Am. J. Physiol.* 381-390, 1959
 - 19) Rhodin, J.A.G.. Ultrastructure of mammalian venous capillaries, venulus, and small collecting veins. *J. Ultrastruc. Res.* 25 : 452-500, 1968
 - 20) Palade, G.E., Burns, R.R.. Structural modulations of plasma-membrane vesicles. *J. Cell Biol.* 37 : 633-649, 1968
 - 21) Karnovsky, M.J.. The ultrastructural basis of capillary permeability studied with peroxidase as a tracer. *J Cell Biol.* 35 : 213-236, 1967
 - 22) Curry, F.E., Noll, T.. Spotlight on microvascular permeability to macromolecules. *Cardiovasc. Res.* 87 : 195-197, 2010
 - 23) Levick, J.R., Michel, C.C.. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc. Res.* 87 : 198-210, 2010
 - 24) Satchell, S.C., Braet, F.. Glomerular endothelial cell fenestrations : An integral component of the glomerular filtration barrier. *Am. J. Physiol.* 296 : F947-F956, 2009
 - 25) Chen, W., Gassner, B., Borner, S., et al. Atrial natriuretic peptide enhances microvascular albumin permeability by the caveolae-mediated transcellular pathway. *Cardiovasc. Res.* 93 : 141-151, 2012
 - 26) Suzuki, Y., Nagai, N., Yamakawa, K., et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator transiently enhances blood brain barrier permeability during cerebral ischemia through vascular endothelial growth factor-mediated endothelial endocytosis in mice. *J. cerebr. Blood Flow Metab.* 35 : 2021-2031, 2015
 - 27) Sarin, H.. Physiological upper limits of pore size different blood capillary types and another perspective on the dual pore theory of microvascular permeability. *J. Angiogen. Res.* 2 : 14-33, 2010
 - 28) Nagae, C., Makino, N., Hata, T., et al. Interleukin 1 alpha-induced expression of manganese superoxide dismutase reduces myocardial reperfusion injury in the rat. *J. mol. cell. Cardiol.* 27 : 2091-2099, 1995
 - 29) Kurzelewski, M., Czarnowska, E., Bersewicz, A.. Superoxide- and nitric oxide-derived species mediate endothelial dysfunction, endothelial glycocalyx disruption, and enhanced neutrophil adhesion in the post-ischemic guinea-pig heart. *J. Physiol. Pharmacol.* 56 : 163-178, 2005
 - 30) Rubio-Gayosso, I., Platts, S.H., Duling, B.R.. Reactive oxygen species mediate modification of glycocalyx during ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Physiol.* 290 : H2247-H2256, 2006