REVIEW ARTICLE

ISSN 2508-190X

CLL 8(1):8-11, 2023

www.kslymph.or.kr

림프계의 미세구조

국립교통재활병원

정 희 연

Component and Microstructure of Lymphatics

Heeyoune Jung, MD, PhD

Department of Rehabilitation Medicine, National Traffic Injury Rehabilitation Hospital, Gyeonggi-do, Republic of Korea

Transport of lymph is the main role of lymphatic vessels to fulfil the main functions of the entire lymphatic system; fluid homeostasis and nutrient balance of the tissue as well as to activate immune surveillance system. Lymphatic capillaries have unique structure, single-layered flap-valve leafy endothelial cells, which allows lymph absorption inward from the interstitial tissue without leaking. Anchoring collagen filament attached to the endothelial cells also assist the opening of the entrance. Collecting lymphatic vessels delivering lymph centrally against hydraulic pressure gradient are helped by the specific feature of valve and intrinsic contractility of lymphatic muscle cells. The several factors affecting the lymphatic vessels' motility and lymph flow are being researched including neuromodulation and mechanical load.

Key Words: Lymphatic Vessels · Lymph Transport · Contractility of Lymphatics

서 론

림프계는 순환계의 일부로 신체 거의 모든 곳에 존재하며 다양한 역할을 하고 있다. 최적의 체액양과 단백질 및 영양성분 농도의 항상성을 유지하여 세포와 조직이 기능하기에 적절한 환경을 조성함과 동시에 면역 감시 시스템을 활성화하는 것은 림프계의 주요 기능이다. 림프, 림프관 및 림프 조직으로 구성된 림프계 중에서 림프관의 림프 수송 기능은 이러한 역할을 효과적으로 수행하는 데에 중요하다[1].

▸ Received: April 24, 2023, ▸ Accepted: May 28, 2023

Address for correspondence: **Heeyoune Jung,** MD, PhD
Department of Rehabilitation Medicine, National Traffic Injury Rehabilitation Hospital, 260 Jungang-ro, Yangpyeong-eup, Yangpyeong-gun, Gyeonggi-do 12564, Republic of Korea
Tel: +82-31-580-5571, Fax: +82-31-580-5209
E-mail: heeyounejung@gmail.com

본 론

1. Lymph Formation 림프액 형성

하루에 약 20리터 가량의 혈장액이 모세혈관에서 간질조직으로 여과하며 혈장 단백질, 세포찌꺼기, 지방, 림프구 등을 포함하고 있다. 혈장액이 간질조직으로 여과되는 기전은 Starling equation에 따라 수압과 삼투압의 차이, 모세혈관의 투과성과 당질층(glycocalyx) 두께 등에 의해 결정된다[2,3].

투과된 혈장액은 간질조직을 지탱하는 복잡한 콜라겐 망 사이 사이를 채우며[4] 여과된 혈장의 대부분은 간질조직에서 다시 혈관계로 흡수되나 나머지 하루에 약 2-4리터의 혈장액은 림프관으로 들어와 림프액(lymph)이 된다. 림프액이 인체 어느 부위에서 형성되어 림프계로 흡수되었는가에 따라 지방이나 림프구의 농도가 더 높을 수 있다. 특히 소장 융모 속의

림프관은 소장 내의 소화된 지방을 흡수하여 다량의 지방을 함유한 암죽 형태의 림프액을 형성한다[5].

2. Lymphatic Circulation 림프순환계

특정 신체기관이나 폐, 유륜 아래 림프총을 제외한 대부분의 림프순환계는 체표면의 모세림프관(lymph capillaries), 전집합 림프관(pre-collectors), 집합 림프관(lymph collecting vessels)으로 구성된다[6]. 간질 조직 내에서 림프모세관을 거쳐 흡수된 림프액은 집합림프관을 거쳐 림프줄기(lymphatic trunk)와 림프관(duct)으로 통합되어 쇄골하정맥으로 순환된다. 림프절은 이 림프순환계에 연결되어 전신에 광범위하게 분포하며 림프액 순환과 기능에 중요한 역할을 한다.

Lymph Node 림프절

림프조직은 림프 세포들이 산발로 흩어져 있거나 결합조직 내의 결절 또는 캡슐의 형태로 존재하여 주로 면역 감시 역할 및 면역 활성화 기능을 하는데, 특히 림프절은 림프순환계와 연결되어 이러한 기능을 한다.

림프계를 따라 이동하는 림프액은 림프계 경로에 분포한 림프절을 거치면서 세포 파편이나 병원체를 거르고 활성화된 림프구나 항체를 공급받는다[5]

림프절은 림프액이 들어가는 구심성 림프관과 림프액이 림프절을 거쳐서 나오는 원심성 림프관으로 림프 순환계에 연결되어 있으며, 림프절의 피질에는 주로 B 및 T 세포들이 군집해 있고 수질에는 혈장세포, 대식세포, B 세포 등이 포진해 있어 구심성 림프관으로 들어온 림프액과 접촉하게 된다.

Lymphatic Capillary 모세림프관

모세림프관은 표피 바로 아래나 골막, 관절낭 등에 퍼져 있으며 직경 30-70 μm으로 모세혈관보다 약간 크다. 끝부분은 막혀 있는(blind-ended) 튜브 모양으로 한 층의 얇은 내막세포들이 기와처럼 느슨하게 서로 겹쳐져 판막(flap valve) 형태를 띄고 있어 간질조직 내의 체액과 작은 입자는 이 판막을 통해 모세림프관으로 흡수된다(Fig. 1)[6].

체액의 모세림프관으로의 흡수는 간질조직과 모세림프관 내의 수압과 삼투압 차이에 의해 진행된다. 이에 더해 간질조직에 체액이 차서 간질조직의 물리적인 부피가 늘어나게 되면 내피세포의 바깥쪽과 주위 간질조직을 연결하는 아교 미세섬유(anchoring filament)가 팽팽하게 내피세포를 바깥으로 당기게 되고, 이는 판막형태로 겹쳐진 내피세포 간격을 더욱 벌려 체액의 모세림프관내로의 흡수를 용이하게 한다[7].

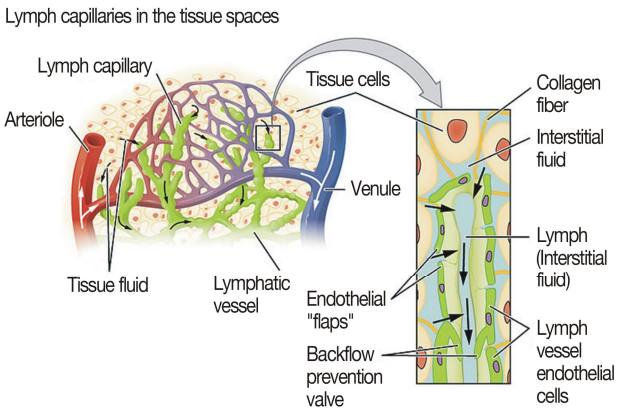


Fig. 1. Lymphatics capillaries in the tissue space. (Reproduced without modification under the Creative Commons Attribution from Gordon B, Young KA, Wise JA, Johnson Poe B, Kruse DH, et al. (2013) The Lymphatic and Immune System. In Anatomy and Physiology. OpenStax. Houston, USA[6].)

흡수된 림프액에 의해 모세림프관내 압력이 올라가게 되면 내피세포의 판막이 서로 맞닿아 닫히게 되어 림프관 내부로 들어간 림프액이 다시 역류하여 조직으로 새어 나오는 것을 막는다.

간질조직 내 25 μm 이상의 큰 입자들은 이러한 형태로 모세림프관 통과가 힘들고 포액작(pinocytosis)을 통해 모세림프관을 통과하게 된다.

Lymphatic Vessels 집합림프관

모세림프관에서 흡수된 림프액은 전집합 및 집합 림프관을 통해 근위부 림프줄기와 림프관(lymphatic duct)으로 전달된다. 집합 림프관은 피하지방층에 분포하는 표재 집합 림프관과 심부 근막 아래 조직에 분포하는 심부 집합 림프관으로 나눌 수 있다. 집합 림프관은 혈관계와 평행한 방향으로 놓여 있으나 표재와 심부 집합 림프관이 서로 연속으로 연결되는 경우는 드물며 집합관의 크기도 근위부로 갈수록 커지지는 않는다[8].

전집합 림프관은 조직을 수직으로 관통하여 모세림프관과

집합 림프관을 잇는 역할을 하는데, 그 구조는 모세림프관에서 집합림프관으로의 이행적 변화를 보인다[5]. 집합 림프관은 내피세포, 기저막, 그리고 혈관주위 근육세포로 구성된 삼중벽이 있고, 모세림프관과는 달리 내피세포끼리 지퍼형태의 단단한 결합을 가지고 있어 림프액이 쉽게 여과되지 못한다. 그러나 집합 림프관을 투과하는 용질 유량을 측정한 다른 연구에서 집합림프관 역시 용액, 단백질이나 병원체의 투과가 가능하며 이는 nitric oxide 등의 여러 신호경로를 이용하여 능동적으로 조종됨이 관찰되었다[3].

집합림프관은 내부에 몇 밀리미터의 간격으로 이첨판 판막(bicuspid semi-lunar valve)을 가지고 있어 역류 없이 일정한 한 방향으로만(unidirectional flow) 림프액이 전달될 수 있게 한다. 한 동물연구에서는 집합림프관 판막이 닫히기 위해서는 판막 앞뒤의 압력차가 필요하지만, 작은 압력차또는 압력차가 전혀 없음에도 판막은 열리는 것으로 관찰되었다[9]. 이는 림프액의 순방향 흐름이 저항없이 통로형태로(conduit) 순조롭게 진행될 수 있도록 한다.

Lymphangion

림판지온(lymphangion)은 집합림프관에서 앞뒤의 판막을 경계로 한 분절로, 이 구슬모양의 림판지온 단위가 연속되어 집합림프관을 형성한다. 림판지온은 심장과 같이 일종의 내부펌프 메커니즘(intrinsic pumping mechanism)을 갖고 있어 수축기와 이완기를 반복한다. 이완기에는 유입 밸브가 열려 림판지온 내부가 림프액으로 차며, 이어지는 수축기에는 유입밸브는 닫히고 유출 밸브만 열려 근위부 림판지온으로 림프액이 전달된다. 이러한 조정된 순차적 수축으로(coordinated sequential contraction) 집합림프관은 내부의 정수압 차이에 상관없이 림프액을 중심 부위로 전달할 수 있게 된다[10,11].

집합림프관 주위의 근육은 원형으로 감싸거나(circular oriented) 림판지온 분절 사이를 세로로 연결하는(longitudinal oriented) 형태로 있는데, 림판지온의 밸브 뒤쪽(post valvular area)에 집중된 원형의 평활근은 수축기에 림판지온의 수축력을 높이고, 세로 방향의 평활근은 림판지온을 세로로 짧게 수축시켜 림프액의 진행을 돕는다.

Contractility of Lymphatic Vessels

림프계 말단 원위부에서 근위부의 정수압 차이가 커 림프액이 수동적으로 압력차이를 거슬러 오르는 것은 불가능하다. 집합 림프관이 림프액을 정수압 차이와 상관없이 근위부로 수송할 수 있는 것은 림프관 주위 조직의 움직임에 의해 주기적인 압박과 팽창으로 야기되는 외인성 펌프(extrinsic pump)와 집합 림프관 주위 근육세포들과 림판지온의 능동적 간헐적 연동 수축에 의한 내인성 펌프(intrinsic pump) 작용으로 가능하다[12]. 외인성 펌프로는 압력이 상대적으로 얇고 내부 압력이 낮은 집합 림프관에 영향을 미칠 수 있는 주위 근골격의 움직임, 호흡운동, 심장박동, 주위 동맥의 박동 등이 있다.

집합 림프관은 심장과 유사하게 확장기 충만과 수축기 분출을 반복하는데 이는 내인성 펌프 즉 주위 근육세포의 위상수축에(phasic contraction) 의한다. 림프관 주위 근육은 그 긴장도가 관내 압력 또는 신경조절이나 혈관활성 인자에 영향을 받는 것은 혈관 평활근과 같지만, 빠른 속도의 위상수축이 가능한 것은 평활근과 횡문근 모두의 요소를 가지고 있기에 가능한 것으로 여겨진다[13].

위상수축을 제어하는 메커니즘에 대한 명확한 이해는 아직 정립되지 못하였으나 림프관 주위 근육세포의(electrical coupling)으로 인한 활동 전위 전파에 의한 것으로 추정된다. 림프관 주위 근육에는 L-type과 T-type 칼슘채널 모두가 관찰된다[14].

림프관 주위 근육세포와 림판지온의 수축에 영향을 미치는 여러가지 요소들에 대해서 연구되어 왔으며[5,15] 집합 림프관의 수축은 림프액의 전, 후부하(preload, afterload)와 adrenergic agonist, muscarine receptor agonist, serotonin, vasoactive intestinal peptide, nitro oxide 등을 매개로 한 신경 조정(neural modulation)에 의해 조절되는 것으로 관찰되었다.

위상수축 시 또는 림프관에 전단력(shear force)가 높아질 때 림프관 내피세포에서 nitro oxide (NO) 생성이 증가되는데, 특히 림프관 밸브 망출 주위에 높은 농도의 NO가 관찰된다. NO는 림프관 위상수축 주기에 맞혀 생성되어 효율적인 펌프 운동이 되도록 돕고, 림프액의 유입이 급격히 오르는 상황에서는 증가된 NO가 내인성 펌프를 억제하여 림프관이 수동적 통로 역할을 할 수 있게 조절한다[16,17]. 림프관에서 교감계 신경섬유가 더욱 주요한 역할을 하며, α1 아드레날린성 및 무스카린성 수용체는 림프관의 수축력을 높이고, β2 아드

레날린성 수용체는 수축력을 감소시키는 것으로 관찰되었다.

결 론

림프계는 인체의 조직과 기관이 기능하기에 최적의 화학적 환경을 만들고 외부의 침입이나 변이로부터 보호하는 역할을 하며, 이를 수행하는 데에 림프관의 림프액 흡수와 전달 능력이 가장 중요하다 하겠다. 모세림프관 내피세포의 느슨하게 겹쳐진 형태와 주위 아교 미세섬유 구조로 인하여 간질조직내 정수압이 오를수록 혈장액의 흡수가 더욱 촉진되나 한번 흡수되면 쉽게 새어 나가지는 못한다. 흡수된 림프액은 집합림프관을 통해 근위부 림프관으로 모이게 되는데, 집합림프관 내부의 판막, 림판지온 그리고 림프관 주위 근육세포의 특징적인 구조와 수축 양상으로 인해 림프관 내의 정수압 차에 상관없이 림프액이 근위부로 전달됨이 용이하다.

림프관의 수축력과 전달 기능에 영향을 미치는 물리학적 요소와 신경전달물질을 매개로 한 신경학적 인자에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으며, 향후 림프관 질병의 예방 및 치료 개발의 기반이 되기를 기대한다.

REFERENCES

1. Olszewski WL. Pathology and biochemistry. In: Lee BB, et al., editors. Lymphedema. Springer; 2018;125-138.
2. Olszewski WL. Peripheral lymph - formation and function. Boca Raton, FL: CRC Press; 1985.
3. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. Cardiovasc Res 2010;87:198-210.
4. Benias PC, Wells RG, Sackey-Aboagye B, Klavan H, Reidy J, Buonocore D, et al. Structure and Distribution of an Unrecognized Interstitium in Human Tissues. Sci Rep 2018;8:4947.
5. Zuther JE, Norton S. Anatomy. In: Lymphedema management: The comprehensive guide for practitioners. Thieme 2012;3-22.
6. Gordon B, Young KA, Wise JA, Johnson Poe B, Kruse DH, et al. The Lymphatic and Immune System. In: Anatomy and Physiology. OpenStax. Houston, USA; 2013.
7. Leak LV. Electron microscopic observations on lymphatic capillaries and the structural components of the connective tissue lymph interface. Microvasc Res 1970;2:39-62.
8. Suami H, Scaglioni MF. Anatomy of the Lymphatic System and the Lymphosome Concept with Reference to Lymphedema. Semin Plast Surg 2018;32:5-11.
9. Davis MJ, Rahbar E, Gashev AA, Zawieja DC, Moore JE. Determinants of valve gating in collecting lymphatic vessels from rat mesentery. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2011; 301:48-60.
10. Breslin JW. Mechanical forces and lymphatic transport. Microvasc Res 2014;96:46-54.
11. Bertram CD, Macaskill C, Davis MJ, Moore JE, Jr. Contraction of collecting lymphatics: organization of pressure-dependent rate for multiple lymphangions. Biomech Model Mechanobiol 2018;17:1513-1532.
12. Scallan JP, Zawieja SD, Castorena-Gonzalez JA, Davis MJ. Lymphatic pumping: mechanics, mechanisms and malfunction. J Physiol 2016;594:5749-5768.
13. Muthuchamy M. Gashev A, Boswell N, Dawson N, Zawieja D. Molecular and functional analyses of the contractile apparatus in lymphtic muscle. FASEB J 2003;17:920-922.
14. Lee S, Roizes S, von der Weid PY. Distinct role of L- and T-type voltage dependent Ca2+ channels in regulation of lymphatic vessel contractile activity. J Physiol 2014;592: 5409-5427.
15. Chakraborty S, Davis MJ, Muthuchamy M. Emerging trends in the pathophysiology of lymphatic contractile function. Semin Cell Dev Biol 2015;38:55-66.
16. Scallan JP, Hill MA & Davis MJ. Lymphatic vascular integrity is disrupted in type 2 diabetes due to impaired nitric oxide signalling. Cardiovasc Res 2015;107:89-97.
17. Gasheva OY, Zawieja DC, Gashev A. Contraction-initiate NO-dependent lymphatic relaxation: a self-regulatory mechanism in rat thoracic duct. J Physiol 2006;575:821-832.