

＜シンポジウム 15—3＞特発性正常圧水頭症 (iNPH) : 病態研究最近の進歩

病因・病態解明に向けて

(A) 髄液動態画像 MRI (Time-SLIP 法による観察)

山田 晋也 後藤 忠輝

(臨床神経 2010;50:966-970)

Key words : 脳脊髄液, MRI, 脳脊髄液循環動態, 水頭症, time-SLIP法

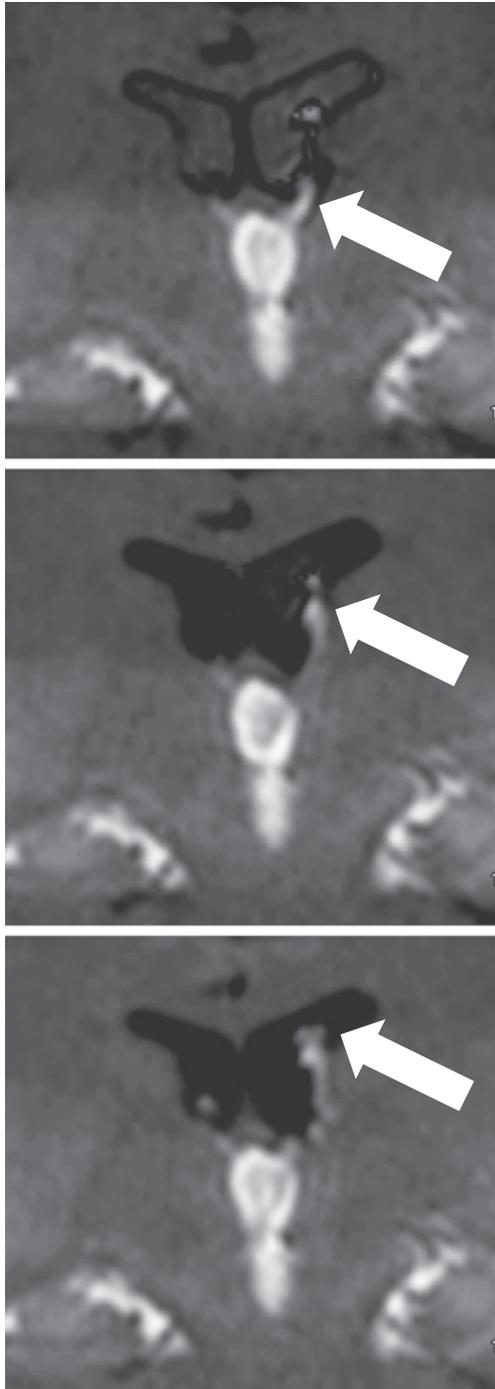
はじめに

特発性水頭症 (iNPH) の症状は脳脊髄液 (cerebrospinal fluids : CSF) シェント術で改善されることからその病因として脳脊髄液の循環障害が存在していることには異論はなく、病態の解明と診断には CSF 循環動態 (hydrodynamics) の把握が重要である。脳脊髄液循環を観察する手段は従来からの方法として、脳脊髄液内にトレーサーを注入し観察する radio isotope シンチグラフィ (RI) あるいはメトリザマイド CT 脳槽造影法がもちいられてきた。1980 年代後半からは、Phase Contrast (PC) cine MRI 法により非侵襲的に CSF の拍動が捉えられるようになり、水頭症の診断、シェント術の適用を決めるために使用されてきたが、いずれの方法も診断の偽陰性、擬陽性率が高いことが知られ、結論としてその診断的有用性はいまだ確率されていない。これらの検査方法、撮像技術の問題点を踏まえ従来法の PC cine MRI 法とはまったくことなるアプローチによって CSF hydrodynamics を可視化するために MRI time spatial labeling inversion pulse (time-SLIP) 法 CSF Flow Imaging を開発し、正常脳および水頭症状態での CSF hydrodynamics とその変化を観察した<sup>1)</sup>。time-SLIP 法は、造影剤の注入を必要とせずに MRI の RF パルス (ラベリングパルス) により CSF 自体を内因性の造影剤として使用することができることに最大の特徴がある。すなわち従来の CSF のトレーサースタディでは造影剤を注入することにより頭蓋内環境を乱すため生理的条件下での観察が不可能であっただけでなく、RI やメトリザマイドといったトレーサーの質量や粘性は、CSF とは大きくことなるためトレーサーを観察することが観察したい CSF の流れを正確に把握できているかという問題が生ずる。速い速度で血管内を流れる血液ではこの問題は無視できる範囲であっても、比較的ゆっくりとした流れが想定される CSF のばあいにはこのトレーサーのトレーサビリティがとても重要なポイントとなる。Time-SLIP 法では、CSF そのものを RF pulse でラベリングすることができるので、CSF の物理的・生理的特性を変化させずに CSF そのものを内因性トレーサーとして使用できる

のでこのトレーサビリティの問題が一挙に解決される。さらに本方法ではラベリングパルスを、観察したい CSF の場所、方向によって自由な位置に設定することができるので脳の解剖に沿った観察を可能とした。RI あるいはメトリザマイド CT 脳槽造影法を使用した脳槽造影法は数時間から数日という観察時間単位であり、MRI を使用した Phase Contrast 法による cine MRI では、一心拍すなわち約一秒以内での CSF flow の観察であったのに対し本法では 1.5 秒から 6 秒ほどの今まではえられなかった時間単位での観察を可能とした。正常脳においても本方法以前では想像できなかったダイナミックな脳脊髄液 Hydrodynamics が観察され、水頭症発症時には正常 CSF Hydrodynamics から変化する様子が捉えられた。水頭症発生機序に関する最近の知見と Time-SLIP 法で観察した CSF Hydrodynamics について述べる。

水頭症発生機序に関するセオリー

特発性水頭症にシェント術 (脳室-腹腔短絡管術, 脳室-心房短絡管術, 腰椎クモ膜下腔腹腔短絡管術) を施行すると症状が軽快する。シェント術で使用されるシリコンチューブの内径は 2mm に満たないが、水頭症状態の歩行障害などの症状を改善させるには十分な太さを有しているといえる。この小さなチューブによってもたらせられる頭蓋内環境の変化を考えると、まず頭蓋内に貯留した過剰な CSF がシェントチューブによって頭蓋外に排出され水頭症が改善される機序があげられる。水頭症の原因が髄液吸収抵抗の上昇によって生じ、その上流に過剰な CSF が貯留するという、いわゆる古くから存在する考え方で最近ではこの機序を <Bulk Flow Theory> と呼ぶ。脳脊髄腔、頭蓋環境は骨、硬膜のかこまれた半閉鎖腔として知られる。半閉鎖腔であるのでその環境下では動脈拍動や呼吸によって惹起される CSF 圧拍動が存在している。シェントを挿入するということはこの半閉鎖腔に物理的に孔を開けることになるのでシェントによるもう一つの頭蓋環境の変化としては、CSF の拍動性の圧力変化がダンピングされるという作用があることがわかる。拍動が脳室拡大にかかわる事は、Bering により脈絡叢の拍動が脳室拡大に重要な影響



**Fig. 1** A series of time dependent coronal images time-SLIP MR images in a normal brain. The high signal intensity (arrows) on these images indicates cerebrospinal fluid (CSF) reflux from the third ventricle to the lateral ventricles through the foramen Monro. This flow indicates active CSF exchange between the third ventricle and lateral ventricles.

を与える事実としてすでに1962年には報告され<sup>2)</sup>, その後も脳室拡大におけるCSF拍動圧の重要性が認識されてきた<sup>3)</sup>. Bulk Flow Theory に対して脳室拡大に関する新しいセオ

リーとして, <Hydrodynamic theory>と呼ばれる考え方が最近注目されている. 正常の脳血管では小動脈, 毛細血管になるまでに血液の拍動は血管弾性によって定常流となる (Windkessel 効果と呼ばれる). 加齢により細動脈硬化が生ずる事でこの血管弾性によるダンピングができなくなり, 結果として亢進した小血管での圧拍動が直接脳組織, 脳室壁に伝搬される事によって脳室が拡大するという考え方で Greitzらを中心に提唱されている<sup>4)</sup>. すなわち特発性水頭症の発生原因は髄液吸収障害にあるのではなく, 動脈硬化性変化にともなう小動脈圧拍動の増強が脳室拡大の原因であるという立場をとる. Hydrodynamic theory の中でもいくつかの亜型と考えられる理論が提唱されているが, いずれもクモ膜顆粒に吸収障害があるとすると水頭症発生時に大脳円蓋部にCSFの貯留がみとめられない事が Bulk flow theory では説明がつかないという事実から始まっている. Hydrodynamic theory の立場をとる研究者のなかにはクモ膜顆粒がCSF吸収の場であること自体に異論を呈する意見がある. 実は, CSF生理学の研究の歴史を振り返ると, 古くから髄液の吸収路に対する議論には多くの事象が未解決で残されていることがわかる<sup>5)~7)</sup>. CSFの産生, 吸収, 循環といった, 正常の脳脊髄液生理学が, 実は未だにどれも確立したものではなく, 再考が必要であることが理解される. 特発性水頭症の発生機序, 発生原因を追及する上でも, 最新の技術による非侵襲的脳脊髄液の人におけるの髄液流, 拍動流の観察が大きな意味を持つてくる.

### Time-SLIP 法で観察した脳脊髄液 Hydrodynamics

正常脳でのCSF Hydrodynamics : 脳室内CSF Flowは, モンロー孔, 中脳水道, マジェンディー孔, ルシユカ孔をボトルネックとして, 側脳室, 第三脳室, 第四脳室の間で活発なCSFの交換が観察されることが特徴である. 中脳水道での“to and fro”はよく知られたCSFの動きであるが, モンロー孔を介して側脳室, 第三脳室間にも正常脳で特徴的なCSFの流れが観察された (Fig. 1). 第三脳室, 第四脳室内ではCSFは turbulence flow の様相を呈しよく攪拌されるのが観察される一方, 側脳室内でのCSFはモンロー孔周辺を除きゆっくりとした convection type の slow flow をみとめるにとどまる.

クモ膜下腔でのCSF flowの特徴としては, 脳底槽, 橋前槽から脊髄腹側に向かう強い pulsatile flow である. 脊髄クモ膜下腔でもCSFは pulsatile flow を呈するが仰臥位のばあいでは, CSFは脊髄腹側でのみ拍動し, 脊髄背側クモ膜下腔ではCSFの流れはみとめられない. CSF Flowは, シルビウス裂まで pulsatile flow としてみとめられるが, シルビウス裂から大脳円蓋部に連続するような流れはみとめられない, 大脳円蓋部においても, CSFは stand still の状態で同部位に流れはみとめられない.

水頭症脳でのCSF Hydrodynamicsの変化: 脳室内CSF Hydrodynamicsの特徴的な変化はモンロー孔を介しての側脳室, 第三脳室間のCSF交換の消失である (Fig. 2a). シヤントをすることによってこの髄液の拍動流は再現する (Fig. 2b).

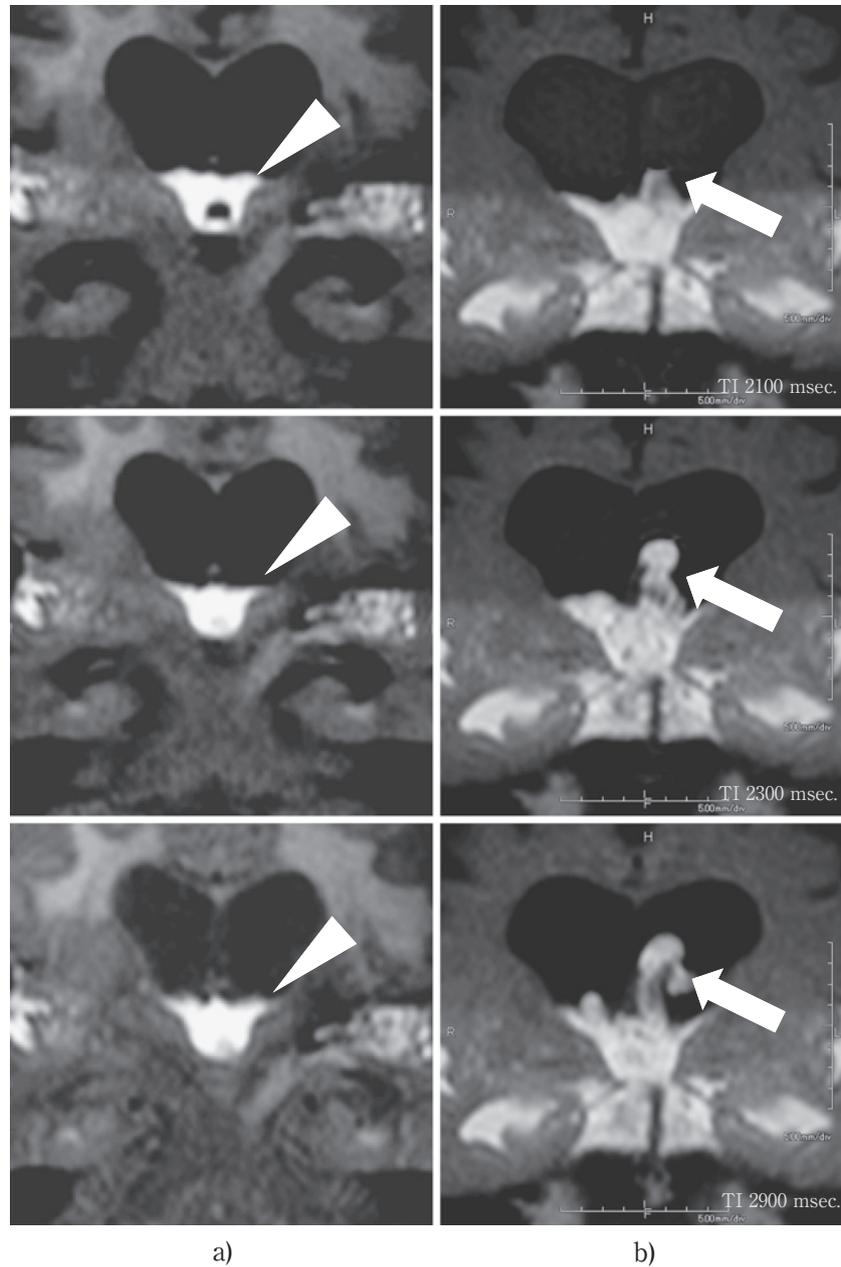


Fig. 2 Series of time dependent coronal images time-SLIP MR images in a hydrocephalic brain. a) CSF does not reflux into lateral ventricles (arrow head) in hydrocephalic brain. b) CSF reflux into the alteral ventricle from the third ventricle after the ventricular-peritoneal shunting.

過去の報告と同様に、水頭症状態では中脳水道のCSF Flowは速くなることが観察される。

### 考 察

正常脳におけるCSF Hydrodynamicsは、いわゆる脳脊髄液生理学の教科書から連想されるより遙かにダイナミックな動きが観察された。CSFは脳の場所によって強いpulsatile flowを呈するところと、ゆっくりとした動きをみせる場所と脳の部位によって動きにそれぞれ特徴がある。いわゆる頭蓋

内圧のpressure waveとMRIで観察されpulsatile flowは区別されるべき概念であることが脳内のいろいろな部位でのCSF pulsatile flowが可視化されたことによっていっそう理解される。水頭症状態で見られる、側脳室、第三脳室間でのCSF交換の消失は水頭症脳に特徴的の見解である。水頭症により拡大した側脳室にともなってモンロー孔が拡大しモンロー孔のボトルネックとしての機能が無くなり、両側脳室、第三脳室が一つの脳室、単脳室化した結果として両脳室間の脳脊髄液交換が消失すると考察する。一方、水頭症状態でも中脳水道は解剖学的に比較的その構造を保ち(拡大せず)同部位を流れ

る CSF は低くなったコンプライアンスを反映し、速度を速くするのであろう。シャント、ドレナージなどの治療のなされた脳では、脳コンプライアンスが上昇し第三脳室、側脳室の脳脊髄液の交換は再開される。脳 CSF の産生量は、CSF 圧に影響されずに一定の産生量を示すが、CSF の吸収量は CSF 圧の上昇とともに増加する。すなわち CSF の吸収の場所にメカニカルバルブの存在を推測させる。クモ膜顆粒が CSF の主な吸収路であるとするならば、大脳円蓋部の CSF はクモ膜顆粒の存在する吸収路に向かい流れる事が想像されるわけであるが、実際の観察では大脳円蓋部には CSF の流れはみとめられず、6 秒間の観察時間内では standstill の状態にある。シルビウス裂から大脳円蓋部に流れ込むような脳脊髄液の流れも観察されない。これらの所見は正常脳、水頭症脳にかかわらず、すべての脳において観察される。もちろん CSF そのものは大脳円蓋部に存在するので各クモ膜下腔は交通性を有するがその間には大きな抵抗が存在することが想像される。特発性水頭症の特徴的とされる MRI 所見 disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus (DESH) として、脳室拡大, tight high convexity, そしてシルビウス裂の拡大がみとめられるわけである<sup>8)9)</sup>。真の CSF の吸収路がクモ膜顆粒ではなくシルビウス裂より上流にあるとすれば、このきわめて印象的な画像の説明は容易となるであろう。

### まとめ

MRI Time-SLIP 法による CSF の観察は、MRI の IR pulse にて CSF 自体を内因性の造影剤とすることが可能で、生理的状态、病的状態での CSF Hydrodynamics が容易に可視化され、特発性水頭症の病態解明に有用であることが考えられた。

謝辞：本研究の一部は厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究」班のサポートを受けておこなわれた。

### 文献

- 1) Yamada S, Miyazaki M, Kanazawa H, et al. Visualization of cerebrospinal fluid movement with spin labeling at MR imaging: preliminary results in normal and pathophysiologic conditions. *Radiology* 2008;249:644-652.
- 2) Bering EA Jr. Circulation of the cerebrospinal fluid. Demonstration of the choroid plexuses as the generator of the force for flow of fluid and ventricular enlargement. *J Neurosurg* 1962;19:405-413.
- 3) Di Rocco C, Di Trapani G, Pettorossi VE, et al. On the pathology of experimental hydrocephalus induced by artificial increase in endoventricular CSF pulse pressure. *Childs Brain* 1979;5:81-95.
- 4) Greitz D. The hydrodynamic hypothesis versus the bulk flow hypothesis. *Neurosurg Rev* 2004;27:299-300.
- 5) Yamada S, DePasquale M, Patlak CS, et al. Albumin outflow into deep cervical lymph from different regions of rabbit brain. *Am J Physiol* 1991;261(Pt 2):H1197-1204.
- 6) McComb JG, Hyman S. Lymphatic drainage of cerebrospinal fluids in the primate. In: Jonhansson BB, Owman Ch, Wider H, editors. *pathophysiology of the blood brain barieer*. New York: Elvsevier Science publications; 1990. p. 421-438.
- 7) Bradbury MW, Cserr HF, Westrop RJ. Drainage of cerebral interstitial fluid into deep cervical lymph of the rabbit. *Am J Physiol* 1981;240:F329-336.
- 8) Kitagaki H, Mori E, Ishii K, et al. CSF spaces in idiopathic normal pressure hydrocephalus: morphology and volumetry. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:1277-1284.
- 9) Ishikawa M, Hashimoto M, Kuwana N, et al. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2008;48(Suppl):S1-23.

**Abstract****Understanding of cerebrospinal fluid hydrodynamics in idiopathic hydrocephalus  
(A) Visualization of CSF bulk flow with MRI time-spatial labeling pulse method (time-SLIP)**

Shinya Yamada, M.D., Ph.D. and Tadateru Goto, M.D.  
Department of Neurosurgery, Tokai University Oiso Hospital

Cerebrospinal fluids (CSF) hydrodynamics in normal and hydrocephalic brain was observed noninvasively using a time-spatial labeling inversion pulse (SLIP) technique. A time-SLIP technique applied label to CSF in the region of interest so that CSF became internal CSF tracer. CSF hydrodynamics even in normal brain appeared to be much different from it was imagine from conventional CSF physiology text books. Various amplitudes of pulsatile CSF flow were observed in the different regions of the brain. CSF hydrodynamics altered when hydrocephalus was developed. A time-SLIP CSF flow imaging is helpful to understand CSF hydrodynamics in the normal physiological and hydrocephalic brain. It may be useful to distinguish the hydrocephalus brain from the senile atrophic brain.

(Clin Neurol 2010;50:966-970)

**Key words:** Cerebrospinal fluid, Magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid hydrodynamics, Hydrocephalus, time-Slip method

---