

## 従来の髄液産生・吸収・Bulk flow 説とその問題点

石川 正恒<sup>1)</sup>

要旨：髄液は脳室内の脈絡叢で産生され、一方向に流れて、最終的には上矢状洞のクモ膜顆粒から吸収されると考えられてきたが、近年、この髄液が一方向に流れる Bulk flow 説に対する疑問が出されるようになり、産生・吸収・循環の面から再考を迫られている。髄液産生吸収の主たる部位が脳毛細血管とする説は脳室やくも膜下腔の髄液の由来をあらためて考えなければならない可能性をもたらしているが、新たな視点で髄液をみる機会でもあり、髄液研究の更なる進展が期待される。

(臨床神経 2014;54:1184-1186)

Key words：髄液、産生、吸収、Bulk flow 説、脳毛細血管

## はじめに

髄液は脳室内の脈絡叢で産生され、側脳室の髄液は第3脳室、中脳水道、第4脳室へと流れて、Magendie 孔や Lushcka 孔からも膜下腔に出て、脳底部脳槽からしだいに上行し、最終的には上矢状洞のクモ膜顆粒から吸収されるとされており、現在の教科書でもすべてこの考えで記載されている。Cushing が髄液を第3循環と呼び、体循環とともに脳に特殊な循環系があるとしたのが広く受け入れられたと考えられるが、果たして本当にこの考えは正しいのだろうか？

近年、髄液が一方向に流れるとする髄液 Bulk flow 説に対して批判が出てきており、髄液“循環”について再考を要する時期に来ていると考えられる。本稿では、これまでの説に対する疑問や批判を述べることにする。

## 髄液はどこで吸収されているのか？

Cushing<sup>1)</sup> は上矢状洞近傍の髄液はくも膜顆粒から吸収されると考えたが、そのくも膜顆粒は one-way valve としての機構を有することや、また、上矢状洞と脳静脈の間には圧差が存在すること<sup>2)</sup>や電顕的に pinocytosis や vacuolization がみられることから、髄液吸収の主たる部位との考えはさらに確かなものとなった。しかし、当初から、この程度のくも膜顆粒で髄液を十分に吸収できるのかという疑問は存在し、また頭蓋内圧を正常に保ったままトレーサを注入すると、鼻リンパ系から吸収されていて、くも膜顆粒からは吸収されていないとの報告<sup>3)</sup>もあったが、大きな流れにはならなかった。Cushing の Bulk flow 説は彼の研究室の Weed<sup>4)</sup> によって証明されたとされているが、実際に原著を読むと、正常圧(130~180 mm 水柱)で墨汁を注入した実験では墨汁はくも膜顆粒には集まらず、高压(150 mm 水銀柱)で注入してはじめてくも膜顆粒へ集まる墨汁をみとめたとしている。最近、

Maurizi<sup>5)</sup> はこの間の経緯を「Cushing の authority としての立場から、彼の theory は fact となり、さらには dogma となった」と述べており、考えさせられるコメントである。

## くも膜顆粒以外の髄液吸収

上矢状洞近傍のくも膜顆粒以外の吸収路についても古くから知られていた。主なものは脊髄くも膜顆粒とリンパ系への吸収である。従来、脳内にはリンパ系はないとされてきたが、髄液流出路 (minor pathway) としては存在していることは知られていた。Johnston ら<sup>6)</sup> は cribriform plate を閉塞して、鼻リンパからの吸収を阻害すると、低压で吸収されていた部分の髄液が吸収されなくなり、同じ量の髄液を排出するためには

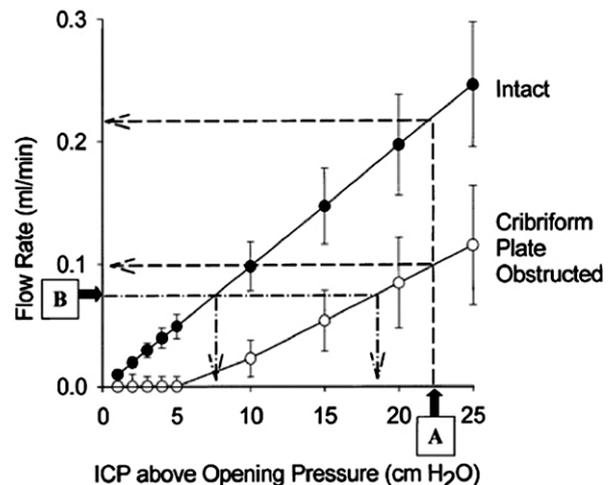


Fig. 1 髄液吸収の二重機構 (文献 6 参照)。

髄液は頭蓋内圧の上昇とともに吸収速度が上昇するが、cribriform plate を破壊した動物では低压系が障害されており、同じ速度で吸収するためには高い圧が必要となる。

<sup>1)</sup> 音羽病院正常圧水頭症センター [〒 607-8062 京都府京都市山科区音羽珍事町 2]

(受付日：2014 年 5 月 21 日)

より高い圧が必要となることを報告している (Fig. 1). このことは髄液吸収には低圧系と高圧系が存在することを意味しており, 上矢状洞近傍のくも膜顆粒は高圧系と思われる. 最近, 臨床例で普段の日常生活下の頭蓋内圧を持続測定した結果が報告されており, それでは正常圧は 0 mm 水銀柱とされている (Andresen ら)<sup>7)</sup>. このことは, 通常状態では低圧系が作動し, 上矢状洞近傍のくも膜顆粒は高圧系として, 非常時に作動する機構の可能性を示唆している.

髄液は循環しているのか

髄液が脈絡叢で産生され, 側脳室から一方向に流れているとする説が臨床家にも受け入れられたのは, 単に実験的な結果だけでなく, DiChiro ら<sup>8)</sup> が導入した RI 脳槽造影や CT 脳槽造影の影響も否定できない. 腰椎穿刺によって注入されたトレーサは大孔レベルにいたり, 脳表を上行して, 最終的には上矢状洞近傍で吸収消失すると考えられる所見を示し, くも膜下出血後水頭症では脳室内逆流がみられて, これが診断に有用と考えられた. 従来, 健常者では脳室内逆流はみられないと考えられてきたが, 近年, Yamada ら<sup>9)</sup> の time-slip 法をもちいた研究では, 健常者で髄液は Monro 孔レベルで心拍動に同期して脳室内逆流がみられるのに対して, 脳室拡大の

ある例では髄液の脳室内逆流はみられないと報告されている. 従来, 脳槽造影の所見は Bulk flow 説を支持するものと見なされてきたが, Bulk flow 説の正否が問われる今日では, 脳槽造影でみられる脳室内逆流は, 脳表の髄液吸収能が低下し, そのために高濃度を保ったトレーサが脳室内に拡散したと考えることも可能である.

髄液はどこで産生されているのか

髄液は脈絡叢で作成されているとされてきたが, 脈絡叢を摘出しても髄液産生のかなりは維持されていることなどから, 髄液産生は脈絡叢だけではないと考えられる. 近年, Oreskovic ら<sup>10)</sup> は脳毛細血管 (脈絡叢もふくむ) からの髄液産生を提案している. 彼らは, 毛細血管から静水圧差で組織液が産生され, この組織液は浸透圧差で毛細血管に吸収されるが, 一部は髄液と一体となり, 脳室やくも膜下腔への髄液供給源になるとしている (Fig. 2). 従来, 髄液は第3循環とされたこともあって他の臓器とことなると考えられてきたが, 彼らは水の産生吸収に関しては脳も他臓器と同じとしている. 彼らは中脳水道完全閉塞モデルでも頭蓋内圧は上昇せず, 脳室拡大もなかったことから, 毛細血管が主たる髄液吸収の部位であるとしている. 髄液の産生吸収の主たる部位が

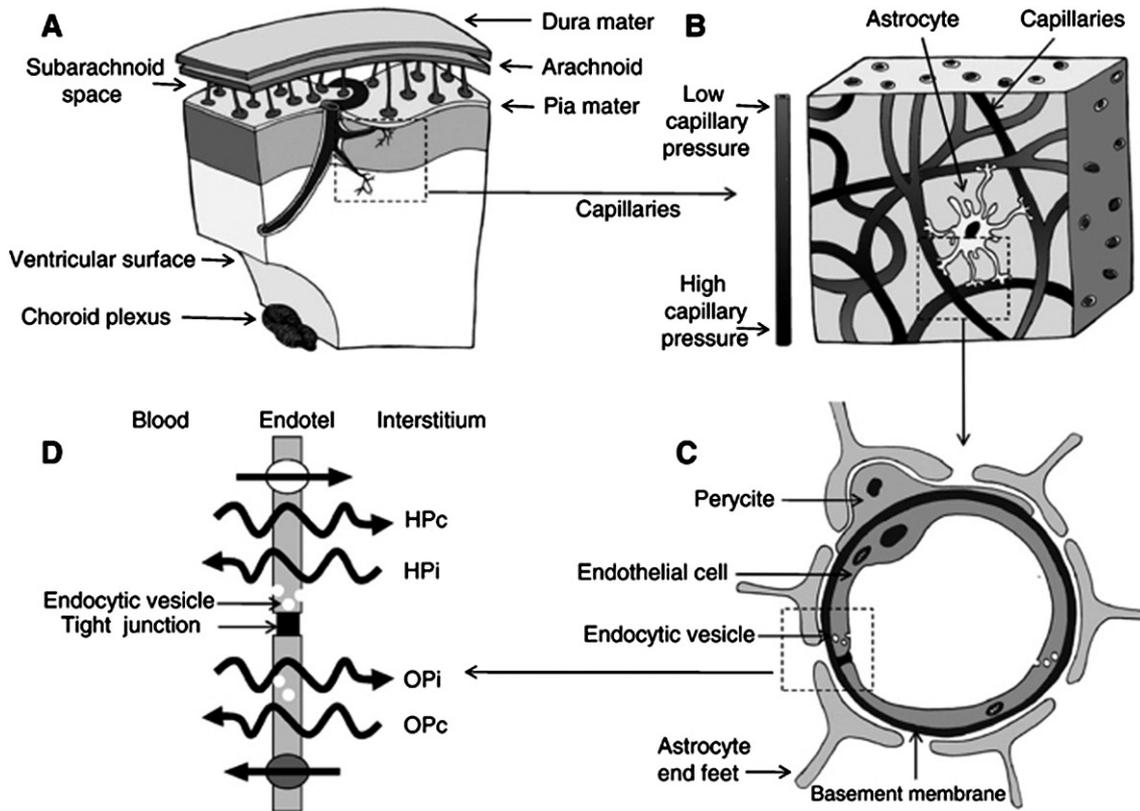


Fig. 2 髄液産生吸収の主たる部位は脳毛細血管 (文献 10 参照).

脳実質には多くの毛細血管があり, その毛細血管から, 他臓器と同様に, 静水圧差によって水が組織に出て, 浸透圧差によって吸収される. 脳の組織液は髄液と一体となり, 脳室などへの髄液供給源となっている.

脳の毛細血管であり、かつ、髄液が一方向に流れて、下流の組織に髄液を供給するのではないとすれば、脳室やくも膜下腔の髄液供給も従来とは根本的にことなることとなり、髄液研究はすべての面で新たな検証が必要な時代に入ったと考えられる。

### 今後の展望

上記に述べたように、髄液は第3循環として一方向に流れているとする髄液循環の考えは再考を要する時期に来ている。一方、脳毛細血管が組織液—髄液の産生部位であるとして、果たして従来の実験や臨床例での病態や所見を説明しうるのかを検証する必要がある。髄液研究はやり尽くされたと思われて長年放置されてきただけに広大な未開拓の領域でもあり、新たな視点を導入することによって大きな進歩が期待できると考えられる。

※本論文に関連し、日本 Medtronic 社から講演料の提供を受けた。

### 文 献

- 1) Cushing H. The third circulation and its channels. In Matson DD, editors. Harvey Cushing: Selected Papers on Neurosurgery. New Haven, Yale University Press; 1969, pp. 289-319.
- 2) Welch K, Friedman V. The cerebrospinal fluid valves. Brain 1960;83:454-469.
- 3) McComb JG, Davson H, Hyman S, et al. Cerebrospinal fluid drainage as influenced by ventricular pressure in the rabbit. J Neurosurg 1982;56:790-797.
- 4) Maurizi CP. Arachnoid granules: Dandy was dandy, cushioning and weed were not. Med Hypotheses 2010;75:238-240.
- 5) Weed LH. Studies of cerebro-spinal fluid. No. III. The pathways of escape from the subarachnoid spaces with particular reference to arachnoid villi. J Med Res 1914;31:51-91.
- 6) Johnston M, Zakharov A, Papaiconomou C, et al. Evidence of connections between cerebrospinal fluid and nasal lymphatic vessels in humans, non-human primates, and other mammalian species. Cerebrospinal Fluid Res 2004;1:2.
- 7) Andresen M, Juhler M. Intracranial pressure following complete removal of a small demarcated brain tumor: a model for normal intracranial pressure in humans. J Neurosurg. 2014 Apr 4.
- 8) Di Chiro G. New radiographic and isotopic procedures in neurosurgical diagnosis. JAMA 1964;188:524-529.
- 9) 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.
- 10) Oresković D, Klarica M. The formation of cerebrospinal fluid: nearly a hundred years of interpretations and misinterpretations. Brain Res Rev 2010;64:241-262.

### Abstract

## Classical view of cerebrospinal production, absorption and bulk flow and its criticism

Masatsune Ishikawa, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Normal Pressure Hydrocephalus Center, Otowa Hospital

It has long been considered that cerebrospinal fluid (CSF) flows from choroid plexus through the aqueduct, and finally is absorbed from the arachnoid villi near the superior sagittal to mix the venous blood. Recently, this CSF bulk flow theory is challenged by new ideas, one of which claims that brain capillaries are a major site for production and absorption of CSF. This new idea gives revision of previous understandings of CSF production, absorption and dynamics. However, revision of previous works may provide a great progress in CSF research.

(Clin Neurol 2014;54:1184-1186)

**Key words:** cerebrospinal fluid, production, absorption, bulk flow theory, brain capillary