

特発性正常圧水頭症の臨床からみた髄液産生・吸収仮説

森 悦朗¹⁾ 山田 晋也²⁾

要旨：特発性正常圧水頭症の中核をなす, disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus (DESH) の形態的变化は, くも膜顆粒から CSF が吸収されるという古典的な学説と, それに基づいた高位円蓋部くも膜下腔の癒着による流れの障壁があるという仮説では説明できない. MRI Time-SLIP 法をもちいた CSF の動きの観察から, 健常者でも DESH 患者でも高位円蓋部には CSF の動きはないことを示し, DESH を説明可能な CSF 吸収の仮説を提唱した.

(臨床神経 2014;54:1190-1192)

Key words : 特発性正常圧水頭症, DESH, 脳脊髄液循環, Time-SLIP 法

はじめに

特発性正常圧水頭症診療ガイドライン¹⁾が出版され, その後, 多施設前向きコホート研究の study of idiopathic normal-pressure hydrocephalus on neurological improvement (SINPHONI)²⁾がおこなわれ, この診療ガイドラインの診断基準の妥当性が確認された. さらに診療ガイドラインが改訂され³⁾, 「くも膜下腔の不均衡な拡大を伴う水頭症 (disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus: DESH)」⁴⁾⁵⁾, すなわち脳脊髄液 (CSF) が脳室に加え, シルビウス裂以下のくも膜下腔に貯留し, それより上, すなわち高位円蓋部および正中中部で減少しているという特異な形態をとる水頭症が iNPH の中核と位置づけられた. ここでは, 正常圧水頭症における形態的变化および MRI をもちいた CSF の動きの観察から, DESH を説明できる新たな CSF 循環と吸収に関する仮説を考えてみる.

iNPH の画像

iNPH は交通性水頭症, すなわち脳室内および脳室とくも膜下腔の間に CSF の流れの障壁がなく, 概念的には CSF の吸収に異常があると考えられている. 全脳室が均等に拡大し, シルビウス裂をふくむ腹側のくも膜下腔も拡大し, 高位円蓋部や正中部のくも膜下腔が狭小化している. くも膜下腔の CSF が不均一な分布を示すという形態的特徴から DESH と呼ばれる³⁾⁴⁾. iNPH の大部分が DESH の特徴を示す⁵⁾. 一方, くも膜下出血や髄膜炎にともなう二次性正常圧水頭症では脳底部くも膜下腔の閉塞のため多くは DESH を示さず, くも膜下腔はどの部位も均等である. また先天性あるいは乳幼児期に何らかの原因で生じた水頭症が成人期になって症状が顕在化

してくるものも DESH ではない³⁾.

Fig. 1 に DESH の画像上の特徴をまとめる. DESH では, くも膜下腔はシルビウス裂とそれより腹側で拡大し (少なくとも狭小化せず), 高位円蓋部で狭小化している. すなわち CSF は脳室およびシルビウス裂より以下のくも膜下腔に貯留し, それより高位のくも膜下腔で減少している⁴⁾⁵⁾. 高位円蓋部や正中中部の一部の脳溝が孤立して卵形に拡大していることもある.

脳脊髄液循環と水頭症

古典的学説では, CSF は側脳室の脈絡叢で産生され, そこからモンロー孔を通過して第 3 脳室, さらに中脳水道を通過して第 4 脳室へと流れ, ルシュカ孔・マジヤンディー孔を通過してくも膜下腔へ出て, 脳と脊髄の表面を巡って, 大部分が大脳半球の背側正中側近くに存在するくも膜顆粒から吸収され, 上矢状洞から静脈へ流れ出るといふ.

CSF 循環の経路のどこかに滞りがあると, その前後で圧勾配が生じ, 上流の圧が上昇する. 圧が上昇すれば CSF を入れる腔が拡大する. それにともなって下流の腔は代償的に狭小化する. 中脳水道狭窄であれば, それより上流の側脳室, 第三脳室は拡大し, 第四脳室以下のくも膜下腔はすべて狭小化する. 二次性正常圧水頭症の多くは脳底槽が閉塞し, 脳室はすべて拡大し, くも膜下腔はどの部位も均等に狭くなる. iNPH に関しては, 何らかの原因, たとえば二次的な線維化, あるいは癒着のためにくも膜顆粒にいたる CSF 流が遮断され, そのため CSF 吸収が障害されて生じるという説が提唱されていた. しかしその機序では脳室と脳室外のくも膜下腔との間の圧勾配が生じることがなく, 脳室もくも膜下腔も拡大することになり, 古典的学説では不均衡な脳室拡大が生じる理由を説明できない. Adams らの 1965 年の論文の中で先行性

¹⁾ 東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学分野 [〒 980-8575 仙台市青葉区星陵町 2-1]²⁾ 東芝林間病院脳神経外科
(受付日: 2014 年 5 月 21 日)



Fig. 1 特発性正常圧水頭症 (INPH) の MRI の特徴.

左：①著明な脳室拡大，②シルビウス裂と大脳腹側のくも膜下腔の拡大，③高位円蓋部脳溝（くも膜下腔）の狭小化，④大脳縦裂（くも膜下腔）の狭小化，⑤急峻な脳梁角，⑥拡大した側脳室下角による海馬および海馬傍回の圧排（萎縮ではない）；中央：⑦著明な脳室拡大，⑧シルビウス裂の拡大；右：⑨一部脳溝の局所的な拡大，⑩高位円蓋部および大脳縦裂（くも膜下腔）の狭小化。

疾患のなかった（すなわち iNPH）2 例に関して，軽度のくも膜炎が発現に関係していた可能性を挙げている¹⁾。その後も Adams は無症候性の髄膜異常，おそらく原因不明の線維化性髄膜炎，を主張している⁶⁾。もしそうなら，髄膜異常のある部分のくも膜下腔とそれが無い部分のくも膜下腔および脳室との間には圧勾配が生じることになり，圧勾配によって一部のくも膜下腔は狭小化し，その他のくも膜下腔および脳室は拡大するようになりえるので，流れの障壁が高位円蓋部くも膜下腔にあると仮定すると INPH の形態の変化を説明できる。しかし，病理学的な裏付けはきわめて乏しい。しかも，シャント術後には高位円蓋部のくも膜下腔は拡大するので癒着があるようにはみえない。

Time-SLIP 法で観察される CSF の動き

MRI time spatial labeling inversion pulse (time-SLIP) 法は，Inversion Recovery Pulse (以下 IR パルス) を観察したい領域の上流で印加し，流れ出した CSF を視覚的に捉える手法である。CSF そのものを RF pulse でラベリングして内因性トレーサーとして使用するので，CSF の物理的・生理的特性を変化させない。本法では比較的長時間（6 秒間程度）の観察が可能である⁷⁾。

これをもちいると，脳室内，橋前槽，脚間槽，視交叉槽，そしてシルビウス裂内のクモ膜下腔には明瞭な to-and-fro の CSF の動きがみることができ，一方，大脳円蓋部における CSF の動態を観察すると，健常者，INPH 患者のいずれでも大脳円蓋部においては CSF の動きはまったくみられない。シルビウス裂から大脳円蓋部に CSF の流れは連続してない⁸⁾。CT cisternography でも，ある時間で造影剤はシルビウス裂ま

では到達しているが脳表には入っていない事が観察される。このことから健常者でも INPH でもシルビウス裂遠位端から大脳円蓋部に連続する部位に CSF に対して抵抗の高い構造物が存在していることを示す。つまり，健常者でも実質的に高位円蓋部くも膜下腔には CSF の流れの障壁が存在し，実質的に CSF は流れていないことが示唆される。

CSF の吸収がくも膜顆粒からなされているという古典的なドグマを捨て，シルビウス裂より上流でなされていると考え，そこからの CSF の吸収が病的に低下した状態を考えるなら，行き場を失った CSF が貯留することでシルビウス裂と側脳室が拡大し同時に大脳円蓋部のクモ膜下腔が狭小化する INPH の独特の形態を説明しうる。それではシルビウス裂より上流の CSF 吸収路として考えられるものは何か。動物の CSF にトレーサーを入れると色素はくも膜顆粒にはほとんど集積せず，深頸部リンパ節に集積することが示されている⁹⁾¹⁰⁾。脳神経根から深頸部リンパ節へ通じるリンパ系あるいは脊髄神経根周辺からのリンパ系などが CSF 吸収のルートであると考えことは可能である。さらに prepontine cysternal trapping を考えれば，橋前槽の障壁によっても水頭症が生じるので，脳底部の，おそらく篩板を介した嗅神経，あるいはその他の脳神経に沿うリンパ系への経路が主たる吸収ルートと考えてもいいかもしれない。

ここに挙げたのは INPH の形態からみた一面的な仮説であり，生理学的，病理学的根拠は未だ少ない。しかし今のところこの仮説以外に妥当な仮説は思いつかない。この仮説を検証すべく，多方面からの研究が期待される。

※本論文に関連し，開示すべき COI 状態にある企業，組織，団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Adams RD, Fisher CM, Hakim S, et al. Symptomatic occult hydrocephalus with "normal" cerebrospinal-fluid pressure. A treatable syndrome. *N Engl J Med* 1965;273:117-126.
- 2) 日本正常圧水頭症研究会特発性正常圧水頭症診療ガイドライン作成委員会 (委員長, 石川正恒). 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン. 大阪: メディカルレビュー社; 2003.
- 3) 日本正常圧水頭症学会特発性正常圧水頭症診療ガイドライン作成委員会 (委員長, 森悦朗). 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第2版. 大阪: メディカルレビュー社; 2011.
- 4) Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E, et al. Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study. *Cerebrospinal Fluid Res* 2010;7:18.
- 5) 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.
- 6) Adams RD. Recent observations on normal pressure hydrocephalus. *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr* 1975;116:7-15.
- 7) 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.
- 8) 山田晋也. 脳脊髄液の生理: 脳脊髄液のダイナミクス. *医学物理* 2013;32:148-154.
- 9) Yamada S, DePasquale M, Patlak CS, et al. Albumin outflow into deep cervical lymph from different regions of rabbit brain. *Ame J Physiol* 1991;261(4 Pt 2):H1197-1204.
- 10) 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.

Abstract

**A hypothesis of cerebrospinal fluid formation and absorption:
from the clinical viewpoint of idiopathic normal pressure hydrocephalus**

Etsuro Mori, M.D., Ph.D.¹⁾ and Shinya Yamada, M.D., Ph.D.²⁾

¹⁾Department of Behavioral Neurology and Cognitive Neuroscience, Tohoku University, Graduate School of Medicine

²⁾Neurosurgery Service, Toshiba Rinkan Hospital

The morphological features of disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus (DESH), the core type of idiopathic normal pressure hydrocephalus, can not be explained by the classical theory of CSF absorption at the arachnoid villi and the hypothesis of CSF flow blocking at the convexity subarachnoid spaces. By using MRI Time-SLIP CSF flow imaging, we demonstrated that CSF freely move in the subarachnoid spaces below and in the Sylvian fissures. CSF does not move in the convexity subarachnoid spaces in healthy individuals and patients with DESH, indicating the presence of flow obstacles in the convexity subarachnoid spaces by nature. If so, CSF absorption must take place below the Sylvian fissures. CSF would retain in the ventral subarachnoid spaces and ventricles, once the absorption below the Sylvian fissures is impaired. This hypothesis enables to explain the morphological features of DESH. We proposed an alternative hypothesis of CSF circulation and absorption including absorption from the cranial and spinal nerve roots to the lymphatic system.

(Clin Neurol 2014;54:1190-1192)

Key words: idiopathic normal pressure hydrocephalus, disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus, CSF circulation, Time-SLIP