ラット実験的水頭症の髄液循環路

小竹 源也・山木 垂水・成瀬 昭二

CSF-Circulation Pathways in Experimental Hydrocephalus of the Rat

GENYA ODAKE, TARUMI YAMAKI and SHOJI NARUSE

Department of Neurosurgery, Kyoto Prefectural University of Medicine

Summary

Experimental hydrocephalus of the rat was produced by cisternal injection of Kaolin-solution. Intraventricular injection of India ink disclosed obstruction of cerebrospinal fluid pathways at the tentorial incisura in the hydrocephalic rat, while the same injection to the normal rat showed diffuse spreading of the dye over whole subarachnoid space of the brain. The injection of the dye into the cerebral subarachnoid space showed obstruction of the dye at the tentorial incisura in the hydrocephalic rat, while sufficient communication was observed between supratentorial and infratentorial subarachnoid spaces in the normal rat. There were however no remarkable differences between the normal and the abnormal rats about distribution of India ink over the cerebrum under macroscopic and microscopic observations.

Obstruction at the tentorial incisura was caused by arachnoid fibrosis and granulation and not by tentorial herniation. Considering experimental findings of paucity of adhesive arachnoiditis over the cerebrum and clinical reports of reversibility of the cerebral subarachnoid space, much effort should be made to promote CSF absorption over the cerebrum, instead of external drainage.

Key words: hydrocephalus, cerebrospinal fluid pathways, India ink, tentorial incisura, supratentorial subarachnoid space

I はじめに

Dandy と Blackfan³⁾以来、実験動物に後天的水頭症を作成する試みが多数報告されてきた。我々は小型動物であるラットの大槽内にカオリン溶液を注入して、交通性水頭症を作成し、拡大した脳室に墨汁を注入したところ、墨汁は小脳半球表面に拡散するが、天幕切痕部を越えず大脳半球表面に至らないことを報告した¹⁷⁾。今回、我々はこの墨汁の拡散状態と組織学的所見について報告するとともに、水頭症におけるクモ膜下腔の可逆性について検討した。

II 方 法

生後5~6週、体重150~200 grのラットの大槽内にカオリン溶液0.05~0.1 mlを注入し、4週間後すなわち水頭症がすでに報告したように、外見上著明な時期に脳定位的に27ゲージの針を冠状縫合から尾側2 mm、矢状縫合から側方1 mmで刺入し、深さ3 mmで側脳室内へ墨汁0.05~0.1 mlを注入した群と天幕上大脳半球表面クモ膜下腔に同量の墨汁を注入した群を作り、さらに同様な操作を加えた正常ラットの二群も作った。

これらラットは墨汁注入後、大多数は30分以内に、ときには数時間ないし一週間以内に麻酔下に中性緩衝ホル

京都府立医科大学脳神経外科

〔連絡先：〒602 京都市上京区河原町通り広小路上ル梶井町 465, 京都府立医科大学脳神経外科, 小竹源也〕
1978年3月22日 受稿

マリン溶液の左心室内注入による脳灌流固定をうけた。むろん墨汁注入を受けない正常および水頭症ラットも対照として脳灌流固定をうけた。灌流後ラットの脳はただちにクモ膜を傷つけないよう一部硬膜をつけたまま頭蓋骨より取りはずされ、脳表の墨汁の拡散状態の検討に供された。前額断により、脳室内の墨汁の拡散状態の検討に供された上で、組織標本の作成に使われたものもある。

III 結 果

1. 脳室内注入

墨汁の側脳室内注入により、正常ラットの背側では墨汁は第4脳室孔を出て小脳半球表面に拡散し、cerebellar cistern から ambient cistern および quadrigeminal cistern をへて大脳半球表面および半球間のクモ膜下腔に至る経路を取り、腹側ではcerebellomedullary cistern, cerebellopontine cistern, prepontine cistern, interpeduncular cistern と進んで、ここから chiasmatic cistern, Sylvian cistern あるいは olfactory cistern に到達し、さらに大脳表面に至る。一部は interpeduncular cistern より ambient cistern 等天幕切痕周囲に至る。墨汁注入では加圧されており、正常な流れを知ることは困難である。しかしいずれにしろ、墨汁が天幕上下を問わず脳表脳底のクモ膜下腔を自由に拡散する (Fig. 1 A, B)。

水頭症ラットでは墨汁は cisterna magna より小脳半球表面 cerebellar cistern に拡散し、さらに ambient cistern および quadrigeminal cistern に至るが、大脳半球表

面および半球間のクモ膜下腔にはまったく到達しない。脳底では狭小となった cerebellomedullary cistern, cerebellopontine cistern, prepontine cistern, interpeduncular cistern, crural cistern を経て天幕切痕周囲のクモ膜下腔に至るが、脳底の前部すなわち chiasmatic cistern, Sylvian cistern, olfactory cistern にはほとんど到達できない (Fig. 2 A, B)。

2. 大脳半球クモ膜下注入

しかしながら水頭症ラットにおいて側脳室内への墨汁注入に失敗した、すなわち脳実質表層内に墨汁が注入された場合には墨汁は脳室内に穿破せず、大脳半球表面のクモ膜下腔に拡散し、脳底部にはわずかにしか進入せず、天幕切痕部で完全に遮断され、小脳半球表面にはまったく墨汁を見ることができなかった。そこで意図的に大脳半球表面のクモ膜下腔に墨汁注入を行ったが、結果は同じであった (Fig. 3 A, B)。

一方正常ラットの大脳半球表面のクモ膜下腔に墨汁を注入した場合には、墨汁は大脳半球表面に拡散し、脳底にも到達し、天幕切痕部を越えて小脳半球表面に拡散した (Fig. 4 A, B)。

3. 組織学的所見

光顕的に水頭症ラットを調べると、脳室の拡大、脳室上衣細胞および脈絡叢上皮細胞の扁平化、脳室周囲白質の浮腫がみられた。正常ラットのクモ膜下には、粗な結合組織の索が認められるのみであり、カオリンによる水頭症ラットにおいても大脳表面のクモ膜下腔はやや狭いだ

Fig. 1 Intraventricular injection of India ink to a normal rat. Dorsal (A) and ventral (B) subarachnoid spaces of the brain and the spinal cord are filled with the dye.

Fig. 2 Intraventricular injection of India ink to a hydrocephalic rat. Dorsal (A) and ventral (B) subarachnoid spaces of the cerebrum are devoid of the dye despite its filling of the infratentorial space.

Fig. 3 Supratentorial subarachnoid injection of India ink to a hydrocephalic rat. Dorsal subarachnoid space of the brain (A) is filled with the dye, but ventral subarachnoid space of the cerebrum and infratentorial subarachnoid space is lacking the dye.

けで、結合組織の増殖、細胞浸潤等の炎症反応は見出せず、クモ膜下腔の墨汁注入においても正常ラットとの間に有意な差を認めえなかった(Fig. 5). しかし水頭症ラットの脳底には高度の肉芽組織が生じており、カオリン顆粒の集合した部ではクモ膜下腔はまったく閉塞してい

た(Fig. 6). 一般に脳底正中部においてこのような変化が強く、脳底両側方部ではわずかなクモ膜下腔の開存をしばしば認めた. 両側の ambient cistern の下端では、脳底から連続的に肉芽組織が脳幹部と側頭葉の間に侵入しているが、これは下半部までで、天幕切痕部全周におよ

Fig. 4 Supratentorial subarachnoid injection of India ink to a normal rat. Dorsal subarachnoid space of the brain (A) is filled with the dye. The dye is barely noted in ventral subarachnoid space of the brain (B). Spinal arachnoid membrane was torn off unfortunately. Note filling of the dye into the cerebellar subarachnoid space.

Fig. 5 A normal (A) and a hydrocephalic (B) supratentorial subarachnoid spaces of rats are equally filled with the India ink.

Fig. 6 Arachnoid granuloma constricts subarachnoid space at the base of the brain stem of a hydrocephalic rat.

Fig. 7 Subarachnoid space between the brain stem and the temporal lobe of a hydrocephalic (upper) and a normal (lower) rat. Note intense granulation of this space in the hydrocephalic rat.

ぶことは見られなかった (Fig. 7). ただし上部の ambient cistern, quadrigemial cistern においても不連続的肉芽の増殖が認められ、クモ膜下腔はかえって拡大していた (Fig. 8 A,B). Ambient cistern の下部は正常ラットでは脳幹と側頭葉の間の狭い間隙であるが、水頭症ラットでは著しく拡大し、肉芽組織の増殖に伴い無数の毛細血管の新生が見られた (Fig. 9 A,B). そして側脳室に注入された墨汁は正常ラットの側頭葉と脳幹の間に線状に侵入するが、水頭症ラットでは外見上と異なってまったく侵入していない。

IV 考 察

カオリンによる水頭症の成立は、脳底のカオリン顆粒を中心とした高度のクモ膜線維症による脳底髄液路の狭窄ないし閉塞が天幕切痕周囲におよんだためと考えられ、我々の前回の報告¹⁷⁾でも明らかなように交通性水頭症である。ここで水頭症のタイプを交通性と非交通性²⁾閉塞性と非閉塞性¹⁵⁾という二つの異なったカテゴリーによって分類する。したがって脳底あるいは脳表のクモ膜下腔閉塞によるものは、交通性、中脳水道等の脳室系の閉塞のものは非交通性であり、閉塞性はこれらすべての髄液路のいずれかにおいて閉塞されたものを総括し、非閉塞性は髄液産生過剰、頭蓋静脈洞閉塞症による髄液吸収障害等によるものを意味することを認識した上で、種々の検討を加えねばならない。De⁵⁾ は正常ラットの大槽にフェロシアン化カリウムとクエン酸鉄アンモニウム溶液

Fig. 8 Arachnoid fibrosis of a hydrocephalic rat (A) and scanty arachnoid of a normal rat (B) at the level of the quadrigeminal plate. The dilated aqueduct in the former is seen.

Fig. 9 Microscopic observations of the subarachnoid space between the brain stem and the hippocampus of a hydrocephalic (A) and a normal rat (B). Note widening and intense granulation of the space of the hydrocephalic rat.

を注入し、プロシアンブルー反応で、また Milhorat⁹⁾は正常サルの脳室内にエバンスブルーを注入して、これら色素がただちに脳表全体に拡がることを示している。これは我々の正常ラットにおける墨汁の側脳室内注入実験の結果と一致している。このように正常ラットでは天幕下から天幕上へクモ膜下腔を色素が自由に拡散することは明らかであり、加圧の影響を考慮しなければならないが、天幕上から天幕下へも色素が自由に拡散しうることを知った。一方第4脳室をバルーンで閉塞して作成した非交通性の閉塞性水頭症サルの大槽内に、フェノールスルフォタレンを注入したMilhorat⁷⁾の実験でも、先天性水頭症マウス（一期）hy-3/hy-3の側脳室内にトリパンブルーを注入した Raimondi¹³⁾¹⁴⁾の実験でも、交通性の閉塞性水頭症ラットの側脳室内に墨汁を注入した我々の実験でも、色素は小脳半球表面に拡散するが、天幕切痕部で停止し、大脳半球表面にはおよばなかった。この理由として Raimondi¹³⁾¹⁴⁾は脳室拡大と中脳水道周辺部の浮腫を挙げており、Milhorat⁷⁾は側頭葉の天幕切痕への陥入と脳回の扁平化、圧迫による天幕上クモ膜下腔の閉塞を挙げている。Milhorat⁷⁾は自然発生交通性水頭症イヌの側脳室内に色素を注入し、天幕切痕部において色素が停止するのはびまん性、非特異的な大脳半球の髄膜炎によるとも述べている。我々の水頭症ラットでは crural-, interpeduncular-, ambient-, quadrigeminal cistern において強い癒着を示す肉芽組織・クモ膜の増殖があり、多数の新生血管を認めたが、中脳と側頭葉の

間隙は拡大し、天幕切痕ヘルニアの所見は認められなかった。これらの所見から、我々は墨汁が天幕切痕部で停滞するのは、はじめ狭い髄液路であるこの部にクモ膜肉芽が脳底部より侵入し、粗な増殖クモ膜に取り囲まれた多数の小さな髄液貯溜腔を作ったのち、脳底部に近い部分で肉芽が密になり、この髄液路を閉塞すると考えた。我々の水頭症ラットでは組織学的にも大脳半球表面のクモ膜下腔にはカリオン顆粒はまったく見出されず、間隙は狭くなっているが、癒着、肉芽等の閉塞性炎症反応は見られず、また大脳半球表面クモ膜下腔への注入で墨汁は天幕切痕部でさえぎられはするが、大脳半球表面に十分拡散することから、このクモ膜下腔は水頭症すなわち脳室拡大のために機械的に圧迫されているだけで、Milhorat⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾の考慮している二次的な線維症や髄膜炎による不可逆的脳表の閉塞は無く、単に機能不全の状態にあると考えられる。したがって臨床例において、すなわちクモ膜下出血あるいは髄膜炎後発生してくる水頭症の大多数においても、大脳表面における髄液循環障害は、脳底や天幕切痕部における反応性の癒着性クモ膜炎による脳室拡大の結果生じてきた、二次的、機械的なものではないかと考えられる。そして Milhorat¹⁰⁾¹⁰⁾は臨床的に天幕切痕ヘルニアおよびそれにつづく basilar cistern の閉塞の原因と考える天幕上の髄膜の線維症が不可逆的である証拠を示さず、逆に脳室心房吻合不全において RISA cisternography で示された basilar cistern での停滞が吻合再建後は消失し、天幕上へ拡散した

事実を報告し、さらに先天性水頭症52例に良く発達したクモ膜下腔が存在し、髄膜にもし変化があっても、それは水頭症のタイプや閉塞巣の性格には関係がなく、むしろ感染、クモ膜下出血の病歴のみならず水頭症の程度、期間、外科的手術の結果に関係していると報告している。このことは臨床上看られる水頭症においても、脳底や天幕切痕部のクモ膜下腔の閉塞が重要な意味を持ち、天幕上のクモ膜下腔は通路としての可逆性を有する症例が多数存在すると考えられる。水頭症の治療として現在多用されている脳室心房あるいは脳室腹腔吻合等の頭蓋外に髄液を誘導する方法よりも、クモ膜顆粒の吸収能さえ低下していなければ、脳室内髄液を天幕上の閉塞の無いクモ膜下腔に誘導吸収させる方がはるかに合理的であり、Dandy⁴⁾はすでに1922年に第3脳室から cisterna lamina terminalis へ髄液を誘導していたのである。1966年 Sayers¹⁸⁾は、各々数回の脳室心房吻合再建術を要した先天性閉塞性水頭症14例に対して第3脳室切開術を行い、10例において好結果を得ており、また Patterson¹²⁾は後天的閉塞性水頭症においても同方法の価値を再認識している。DeFeo⁶⁾はカオリンによる実験的水頭症イヌ11頭の大脳半球に孔を穿ち、クモ膜顆粒に近いクモ膜下腔に側脳室髄液を直接誘導する方法を考案し、7頭において臨床症状の劇的改善をみた。しかし Patterson¹²⁾の不成功例にクモ膜下出血後の水頭症があり、症例選択に空気あるいはRISA cisternography の重要性が強調されていること、あるいは先に述べたMilhorat⁹⁾の症例において、RISAが天幕上へ拡散したにもかかわらず、Torkildsen 吻合が無効であったことを考慮すると、我々の実験から天幕上のクモ膜下腔がいかに空間としての可逆性を有しているにもかかわらず、クモ膜顆粒そのものの吸収能についてはまったく判らない。また RI cisternography において RI が大脳表面に到達しても、そこで停滞する症例においては脳室拡大のため天幕上のクモ膜下腔は狭小となり、髄液循環速度は遅延し、髄液圧と静脈圧の関係からクモ膜顆粒の髄液吸収は当然低下しているから、これだけでクモ膜顆粒そのものの吸収能が不可逆的に障害されているともいえず、RI cisternography や infusion test だけから天幕上クモ膜下腔の髄液吸収能を簡単に推定するわけにはいかない。したがって将来、クモ膜顆粒を含めていわゆる末梢のクモ膜下腔の解剖学的あるいは吸収機能面での ability を適確に知るための検査法を確立することが必要であり、その時点においてはじめて頭蓋内ドレナージの有効性が明らかになると考えられる。我々の実験は、クモ膜顆粒そのものの髄液吸収能に関してはまったく解答を与えないが、多くの人々が失望している水頭症の頭蓋

外ドレナージに代る何らかの新しい方法を求める試みの一段階として役立てば良いと考える。

文 献

- 1) CLARK, R. G. & MILHORAT, T. H.: Experimental hydrocephalus Part 3. Light microscopic findings in acute and subacute hydrocephalus in the monkey. *J Neurosurg* 32: 400-413, 1970
- 2) DANDY, W. E. & BLACKFAN, K. D.: An experimental and clinical study of internal hydrocephalus. *JAMA* 61: 2216-2217, 1913
- 3) DANDY, W. E. & BLACKFAN, K. D.: Internal hydrocephalus. An experimental, clinical and pathological study. *Am J Dis Child* 8: 406-482, 1914
- 4) DANDY, W. E.: An operative procedure for hydrocephalus. *Bull Hopkins Hosp* 33: 189-192, 1922
- 5) DE, S. N.: A study of changes in the brain in experimental internal hydrocephalus. *J Pathol* 62: 197-208, 1950
- 6) DEFEO, D., FOLTZ, E. & LEDERHAUS, S.: Hydrocephalus: Possible role of an internal cerebrospinal fluid fistula in therapy. *Surg Neurol* 6: 271-274, 1976
- 7) MILHORAT, T. H. & CLARK, R. G.: Some observations on the circulation of Phenolsulfonphthalein in cerebrospinal fluid: Normal flow and the flow in hydrocephalus. *J Neurosurg* 32: 522-528, 1970
- 8) MILHORAT, T. H., CLARK, R. G., HAMMOCK, M. K. & McGRATH, P. P.: Structural, ultrastructural, and permeability changes in the ependyma and surrounding brain favoring equilibration in progressive hydrocephalus. *Arch Neurol* 22: 397-407, 1970
- 9) MILHORAT, T. H., HAMMOCK, H. K. & DI CHIRO, G.: The subarachnoid space in congenital obstructive hydrocephalus Part 1: Cisternographic findings. *J Neurosurg* 35: 1-6, 1971
- 10) MILHORAT, T. H., HAMMOCK, M. K. & CHANDRA, R. S.: The subarachnoid space in congenital obstructive hydrocephalus Part 2: Microscopic findings. *J Neurosurg* 35: 7-15, 1971
- 11) MILHORAT, T. H.: Hydrocephalus and the cerebrospinal fluid. The Williams & Wilkins, pp 118-121, 1972
- 12) PATTERSON, R. H., Jr. & BERGLAND, R. M.: The selection of patients for third ventriculostomy based on experience with 33 operations. *J Neurosurg* 29: 252-254, 1968
- 13) RAIMONDI, A. J., BAILEY, O. T., MCLONE, D. G., LAWSON, R. F. & ECHEVERRY, A.: The

- pathophysiology and morphology of murine hydrocephalus in Hy-3 and Ch mutants. *Surg Neurol* 1: 50-55, 1973
- 14) RAIMONDI, A. J., CLARK, S. J. & MCLOE, D. G.: Pathogenesis of aqueductal occlusion in congenital murine hydrocephalus. *J Neurosurg* 45: 66-77, 1976
- 15) RUSSEL, D. S.: Observations on the pathology of hydrocephalus. Special Report Series Medical Research Council, No. 265, London, 1949
- 16) SAYERS, M. P.: Discussion. Treatment of hydrocephalus by operations not requiring mechanical tubes or valves, J.E. Scaff. p 74, In Shulman, K. (ed): Workshop in Hydrocephalus, University of Pennsylvania Press, Philadelphia, 1966
- 17) YAMAKI, T., ODAKE, G. & NARUSE, S.: Experimental hydrocephalus of the rat, produced by cisternal injection of Kaolin-solution. *Neurol Surg* (Tokyo) 5: 537-540, 1977