

＜公募 Symposium 06-4＞ 髄液の産生・吸収機構の新しい概念と
特発性正常圧水頭症の診断・治療の進歩

髄液の産生・吸収障害と特発性正常圧水頭症の新しい画像診断

徳田 隆彦¹⁾

要旨：近年、「生理的条件下では髄液の一方向性の流れ (Bulk flow) およびくも膜顆粒からの吸収は存在せず、髄液は脳表の毛細血管から血管内へ、および動脈壁あるいは篩板を通過して頸部リンパ節へ吸収される」とする新しい髄液吸収仮説が注目されている。特発性正常圧水頭症 (iNPH) では9割の患者が、シルビウス裂の拡大と高位円蓋部の狭小化という DESH (Disproportionately Enlarged Subarachnoid-space Hydrocephalus) 所見を呈している。iNPH の診断において、脳血流 SPECT での高位円蓋部の相対的血流増加 (CAPPAAH sign; Convexity APParent Hyperperfusion) を捉えることが DESH の検出に有用である。

(臨床神経 2014;54:1193-1196)

Key words：特発性正常圧水頭症、髄液吸収経路、DESH、脳血流 SPECT、カッパサイン

はじめに

特発性正常圧水頭症 (iNPH) の発症機序およびその基礎となる生理的な髄液吸収機構については、近年、新しい髄液吸収仮説が注目されている。また、iNPH の診断には後述する DESH (Disproportionately Enlarged Subarachnoid-space Hydrocephalus) 所見、すなわち頭頂部 (高位円蓋部や大脳縦裂) のくも膜下腔は狭くなっているが脳底槽やシルビウス裂が拡大している不均衡なくも膜下腔の拡大所見が重要で、脳血流 SPECT でわれわれが提唱しているカッパサイン (後述) を検出することが iNPH の診断に有用である。本稿では主に「新しい髄液吸収仮説と iNPH の病態」および「iNPH の DESH 所見と脳血流 SPECT 所見の有用性」について紹介する。

新しい髄液吸収仮説と特発性正常圧水頭症 (iNPH) の病態生理

髄液の産生・循環・吸収については、およそ90年前の Cushing H による“Third circulation”概念の発表以来¹⁾、髄液は側脳室の脈絡叢で産生され、脳室系を経てくも膜下腔に流れ出し、その後頭頂部に向かって、最終的には脳表のくも膜顆粒から吸収されるとする“Bulk flow”説が、ほぼ無批判に信じられてきた。しかし、臨床的にも、この“Bulk flow”説では説明できない事象が存在することが明らかになっている。たとえば、従来の考え方では、髄液は1日に3回ほど入れ替わっていると考えられてきたが、クモ膜下出血後のキサントクロミーは2~4週間続くこと、髄液タップテストによる30 ml の髄液排除の効果が1週間以上続くこと、などは上記のような髄液循環の考え方とは矛盾している。また、近年の動物実験

やMRIによるヒトの髄液動態検討の結果から、新しい髄液吸収仮説が提唱されている。それらによれば、「くも膜顆粒は生理的条件下では髄液の排出経路になっておらず、髄液圧が高くなればあいの緊急避難的な経路である。髄液はそもそも流れてはおらず、生理的条件下ではくも膜顆粒以外の複数の経路から頭蓋外へ排出されている」とされている。さらに、主な髄液吸収経路としては、i) 脳表直下で髄液と脳間質液の間に水の交換が生じ、脳間質液は他の臓器の組織間液と同様に毛細血管壁を介して血液との間で水の交換をおこなっているので、髄液も間接的に血管内へ排出されている²⁾³⁾、ii) 組織間液は毛細血管から動脈壁内の基底膜にそって排出されて頸部リンパ節に入る⁴⁾、iii) 篩板を通過して鼻粘膜下のリンパ管から頸部リンパ節に入る⁴⁾、などが提唱されている (Fig. 1)。iNPH ではくも膜顆粒のある頭頂部のくも膜下腔は狭くなりシルビウス裂が拡大している (DESH 所見)。シルビウス裂が脳葉の間に切れ込んでいる部分は脳表の面積としても大きな部分を占めており、DESH は大脳表面の毛細血管壁での髄液吸収が障害されたばあいに出現しやすいのではないかと考えられる。しかしここに述べたことは推論であって、髄液の吸収機構については、脳からの生理的な髄液吸収経路やそれがどのように障害されれば iNPH が発症するのか、などの疑問に答えられる実験的あるいは臨床的なデータはまだ十分ではない。また、病理学的にも、iNPH 患者の髄液吸収障害の原因となる特徴的な病理所見は未だ明らかにされておらず、未だ病態解明への課題は多い。

iNPH の DESH 所見と脳血流 SPECT 所見

我が国では2004年に「特発性正常圧水頭症診療ガイドライ

¹⁾ 京都府立医科大学分子脳病態解析学 (神経内科併任) [〒 602-0841 京都府京都市上京区梶井町 465] (受付日: 2014年5月21日)

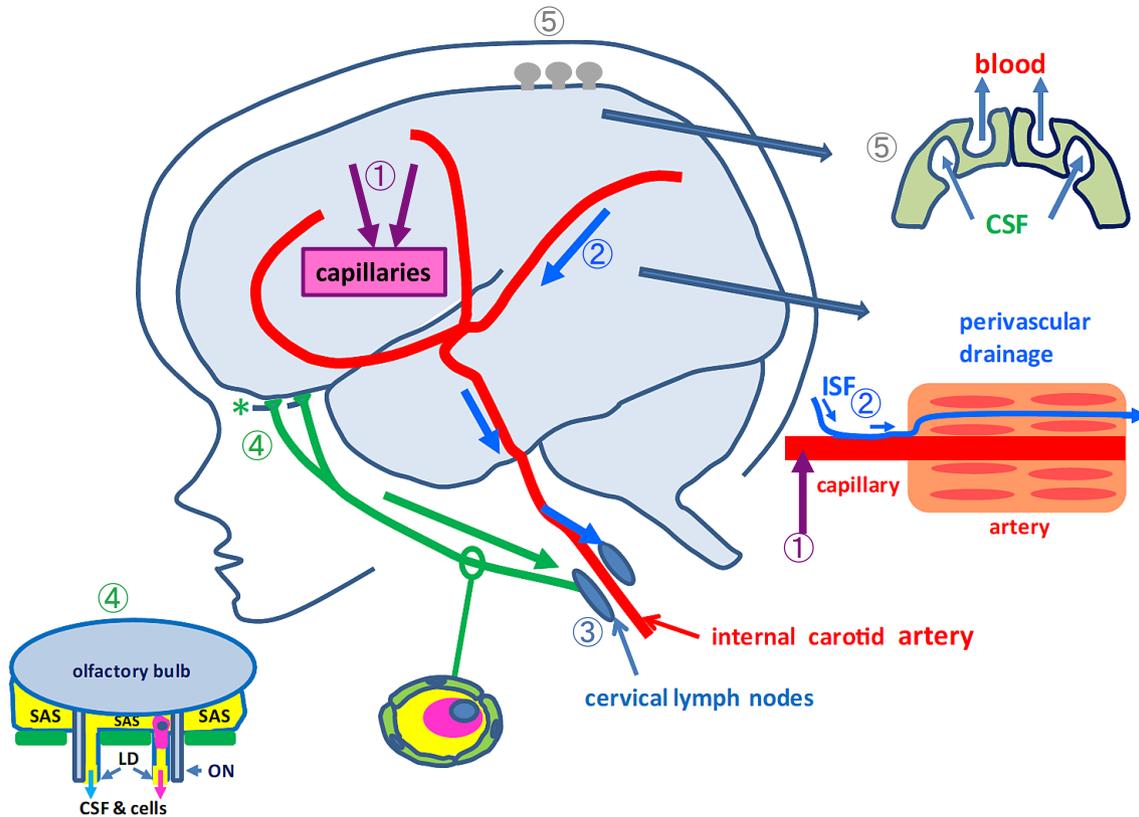


Fig. 1 髄液吸収経路の概念図 (最近の仮説).

近年提唱されている主な髄液吸収経路としては、毛細血管壁を通過して血管内へ出る経路 (①: 脳表直下および Virchow-Robin 腔で髄液と脳間質液の間に水の交換が生じ、毛細血管において脳間質液と血液には双方向性の移動があるので、髄液も間接的に血管内へ排出されている)、動脈壁内を通過して頸部リンパ節にいたる経路 (②: 組織間液は毛細血管および動脈壁内の基底膜にそって排出され、内頸動脈壁から頸部リンパ節 (③) に入る)、篩板を通過する経路 (④: 篩板を通過して鼻粘膜下のリンパ管から頸部リンパ節に入る)、などがある。長年にわたって主たる排泄経路であると信じられてきたくも膜顆粒から静脈洞にいたる経路 (⑤) は生理的条件下では髄液を排出しておらず、脳圧亢進時に機能する緊急避難の構造であると考えられている (文献 4) を一部改変)。

ン」が世界に先駆けて作成され、2011 年にその改訂版が出版された⁵⁾。新ガイドラインでは、iNPH の診断において、DESH 所見 (Fig. 2A) が重要視されている。DESH とは、上述のように脳の上部と下部のくも膜下腔で髄液の分布が不均衡になっていることを表しており、二次性 NPH にはみとめられず、iNPH に特徴的な所見である。DESH 所見は、我が国でおこなわれた多施設共同前向き研究である SINPHONI (study of idiopathic normal pressure hydrocephalus on neurological improvement) によって、iNPH の診断に有用であることが明らかにされた⁶⁾。SINPHONI 研究では iNPH の 96% に DESH 所見をみとめた。

DESH 所見は iNPH の診断における key point であり、改訂ガイドラインでは、その中核をなす「高位円蓋部および正中部のくも膜下腔狭小化」の診断を「MRI 冠状断の 2 断面以上で脳溝の消失をもって判断する」としている。このように定義は明確であるが、実臨床では、MRI 所見のみではなくくも膜下腔狭小化の判断に迷う症例がある。そのようなばあいには、脳血流 SPECT が有用である。iNPH 患者では頭頂部の血流は

見かけ上の増加を示すことが多く、これは DESH の形態学的特徴を反映していると考えられる。すなわち、シルビウス裂周囲および脳梁周囲で脳血流が低下し、高位円蓋部・頭頂正中中部皮質では「見かけ上の」相対的血流増多を呈する⁷⁾ (Fig. 2B)。高位円蓋部・頭頂正中中部皮質での「見かけ上の」相対的血流増多は、真の血流増多 (単位脳組織量あたりの血流が増加) ではなく、高位円蓋部・正中部の灰白質密度が増加していることを反映している。MRI 画像を VBM (voxel-based morphometry) によって画像統計解析した報告でも、iNPH では正常と比較して頭頂葉の高位円蓋部・内側正中中部の灰白質密度が増加していた⁸⁾。MRI (VBM) で脳脊髄液の分布を解析した報告でも、iNPH 患者では、正常者およびアルツハイマー病患者と比較して、高位円蓋部での脳脊髄液密度が減少していたことが示されている⁹⁾。高位円蓋部や頭頂葉内側正中中部の「見かけ上の (apparent)」血流上昇は河童のお皿のように見えるので、われわれはこの所見をカップサイン (Convexity APParent Hyperperfusion; CAPP AH sign) と呼ぶことを提唱している (Fig. 2B)¹⁰⁾。

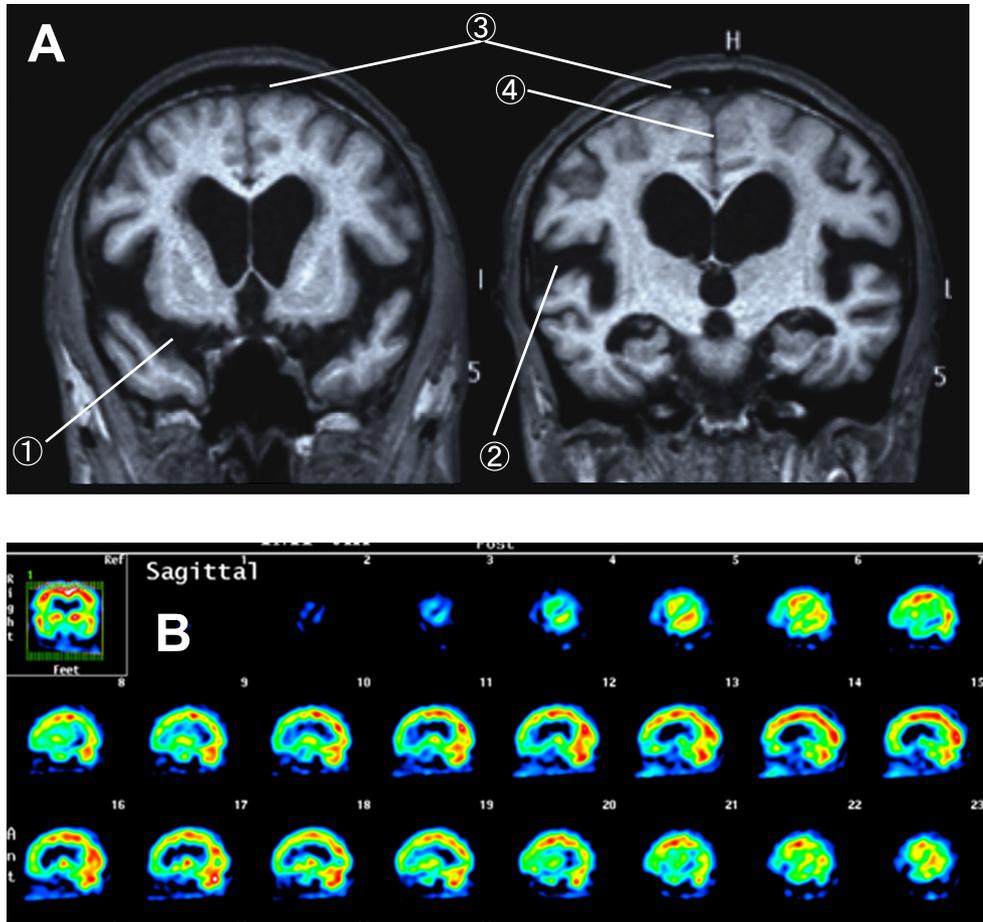


Fig. 2 iNPH 患者の MRI でみとめられる DESH と脳血流 SPECT でみとめられる CAPPAH sign.

(A) 脳 MRI 冠状断。頭部 MRI の冠状断では、脳底槽 (①) やシルビウス裂 (②) などの脳の下半分にあるくも膜下腔は拡大しているのに対して、高位円蓋部 (③) や正中部 (大脳縦裂面④) などの脳の上半分にあるくも膜下腔は狭小化している。この画像診断上の特徴を DESH (Disproportionately Enlarged Subarachnoid-space Hydrocephalus) と呼称する。(B) IMP-SPECT 画像, 定性画像, sagittal view. 脳血流 SPECT では、DESH の形態学的特徴を反映して、シルビウス裂周囲および脳梁周囲で脳血流が低下し、高位円蓋部・頭頂正中皮質では「見かけ上の」相対的血流増多を呈している。このような頭頂部における「見かけ上の (apparent)」血流上昇は河童のお皿のように見えるので、われわれはこの所見をカッパサイン (Convexity APParent Hyperperfusion ; CAPPAH sign) と呼ぶことを提唱している。頭頂葉皮質 (後部帯状回, 楔前部) はアルツハイマー病では血流が低下する部位として知られており、CAPPAH sign は iNPH とアルツハイマー病の鑑別にも有用である。

また、われわれは京都府立医科大学神経内科で診断した definite または probable iNPH 患者 30 例、アルツハイマー病 (AD) 患者 34 例および正常対照者 17 例で、脳血流 SPECT を撮影して 3 群を比較検討した。その結果、定性画像での CAPPAH sign の陽性率は、それぞれ 86.7%, 5.9%, 0% であった。この結果からは、CAPPAH sign によれば、iNPH と AD の鑑別には感度・特異度がそれぞれ 86.7%・94.1%, 正常対照者との鑑別では感度・特異度が 86.7%・100% であり、非常に高い鑑別力を有していた。

※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) Cushing H. Studies in Intracranial physiology & surgery: the third circulation, the Hypophysis, the Gliomas: the Cameron prize lectures delivered at the University of Edinburgh, October 19-22, 1925. Oxford; 1926.
- 2) Oresković D, Klarica M. The formation of cerebrospinal fluid: nearly a hundred years of interpretations and misinterpretations. Brain Res Rev 2010;64:241-262.
- 3) Brinker T, Stopa E, Morrison J, et al. A new look at cerebrospinal fluid circulation. Fluids Barriers CNS 2014;11:10.
- 4) Carare RO, Hawkes CA, Weller RO. Afferent and efferent immunological pathways of the brain. Anatomy, function and failure. Brain Behav Immun 2014;36:9-14.

- 5) 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編. 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第2版. 東京:メディカルレビュー社;2011.
- 6) Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E, et al. The study of INPH on neurological improvement (SINPHONI). Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study. *Cerebrospinal Fluid Res* 2010;7:18.
- 7) Sasaki H, Ishii K, Kono AK, et al. Cerebral perfusion pattern of idiopathic normal pressure hydrocephalus studied by SPECT and statistical brain mapping. *Ann Nucl Med* 2007;21:39-45.
- 8) Ishii K, Kawaguchi T, Shimada K, et al. Voxel-based analysis of gray matter and CSF space in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25:329-335.
- 9) Yamashita F, Sasaki M, Takahashi S, et al. Detection of changes in cerebrospinal fluid space in idiopathic normal pressure hydrocephalus using voxel-based morphometry. *Neuroradiology* 2010;52:381-386.
- 10) Tokuda T, Koizumi H, Kondo M, et al. The usefulness of the Convexity APParent Hyperperfusion (CAPPAH) sign in the perfusion SPECT study for the diagnosis of iNPH, The Fourth Meeting of the International Society for Hydrocephalus and Cerebrospinal Fluid Disorders (Hydrocephalus 2012 Kyoto) IPS-5-01, 2012 (abstr).

Abstract

The emerging concept of the production and absorption of cerebrospinal fluid, and recent progress in the diagnosis and treatment of iNPH

Takahiko Tokuda, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Molecular Pathobiology of Brain Diseases (Neurology), Kyoto Prefectural University of Medicine

Recently, there has been emerging a new attractive hypothesis that cerebrospinal fluid (CSF) is not circulating or absorbed from arachnoid villi, but absorbed from capillaries of the brain surface to vasculature or excreting through arterial walls and cribriform plate to cervical lymph nodes. About 90% of patients with iNPH (idiopathic normal pressure hydrocephalus) show DESH (Disproportionately Enlarged Subarachnoid-space Hydrocephalus) sign on brain CT/MRI. Identification of the DESH sign is important for the diagnosis of iNPH, and it is helpful for the judgement whether DESH sign is positive or not to detect apparent hyperperfusion in the high-convexity of the brain in iNPH patients with N-isopropyl-p-[¹²³I] iodoamphetamine (IMP) single photon emission computed tomography (SPECT). We have named this characteristic finding in IMP-SPECT as the CAPPAH (Convexity APParent Hyperperfusion) sign, and would like to emphasize its usefulness in the clinical diagnosis of iNPH.

(Clin Neurol 2014;54:1193-1196)

Key words: iNPH, CSF absorption pathway, DESH, IMP-SPECT, CAPPAH sign