

東海大学大学院平成 29 年度博士論文

4 次元位相コントラスト法 MRI を用いた
脳脊髄液運動の駆動源に関する研究

指導 松前光紀 教授

東海大学大学院医学研究科

先端医科学専攻

滝沢 賢

・この学位申請論文は、Neurologia medico-chirurgica に掲載された主要公刊論文を基に作成された。 Neurologia medico-chirurgica に掲載された主要公刊論文の一部を学位申請論文に用いることに加えて、学位申請論文を機関リポジトリ [電子書庫システム] で公開することの承諾を得ている。

Summary (総括)

我々は、脈絡叢が脳脊髄液動態の駆動源になりえるかを検討するため、脈絡叢周囲や、頭蓋内の各部位の髄液運動を 4-dimensional-phase contrast (4D-PC)法と time-spatial labeling inversion pulse (t-SLIP)法による MRI を用いて定量化し、比較した。

4D-PC MRI から得られる情報としては、速度と加速度が得られた。髄液運動を頭蓋内のさまざまな部位で撮影し、MRI のデータを利用し統計学的解析を行った。対象は、23 歳から 53 歳の 11 人の健常ボランティアのデータを使用し、脈絡叢周囲と脳幹前面、第三脳室、第四脳室、側脳室前角、円蓋部の髄液運動の比較を行った。

MRI で髄液運動の観察を行い、側脳室三角部における脈絡叢周囲や頭蓋内各部位の髄液の速度と加速度を定量化し、比較を行った。各部位の定量化した髄液

運動の速度、加速度は各部位で異なった値を示した。脳幹前面では非常に早い髄液運動が認められたが、円蓋部や、脈絡叢を含む側脳室三角部ではゆっくりとした髄液運動が認められた。また、大後頭孔周辺での速度の増加が、第三脳室から側脳室前角に伝わっているのが観察されたが、側脳室三角部から体部への伝わりは認められなかった。さらに、脈絡叢が存在している側脳室三角部の髄液運動速度は、脈絡叢の拍動で上昇することはなかった。また、速度マッピングと t-SLIP 法による画像解析は、側脳室三角部における脈絡叢周囲の髄液運動性は低いと示している。

本研究の結果は、脈絡叢と髄液動態の新たな関係性の理解を提供し、髄液の動態に異常をきたす疾患に関連した病態解明などに、さらなる有益な情報を提供すると思われた。

Introduction

脳脊髄液（髄液）の運動生理を理解することは、神経機能を理解することにおいて非常に重要であり、たとえば脳室に髄液が貯留する水頭症に代表されるような髄液運動の異常によって起こる疾患の病態を理解するために必要である。

いままで多くの研究で髄液の動態解明の手法が検討されてきた。過去の研究は、髄液の圧を直接測定、空気・radio isotope・色素・陽性造影剤などを直接髄液内に投与して、その動態を観察する侵襲的で非生理的な方法で行われてきた。近年、magnetic resonance imaging (MRI)を用いた研究では、脳室穿刺や腰椎穿刺など侵襲的手技を必要としない方法で、髄液の水分子の動きをとらえる非侵襲的な方法が可能となった。

Discussion

1. 本研究の新規性

現在、MRI は髄液運動の解析に使用されている。MRI 技術は、ヒトの髄液運動を非侵襲的に観察し、定量化するために広く発展してきている。一部の研究では髄液運動や拍動に関して MRI を用いて定量化し、分析している。これらの研究は、髄液の flow 波形や髄液拍動の時間的变化を調べ間接的に脈絡叢の動きを分析した。しかし、今回我々のように、直接的に脈絡叢周囲の髄液の動きを観察し、定量化・分析した研究は報告されていない。

2. 頭蓋内の髄液速度と加速度

4D-PC 法、t-SLIP 法を用いた本研究では、健常ボランティア群での側脳室三角部における脈絡叢周囲の髄液速度と加速度を、その他の頭蓋内各部位における髄液速度と加速度の定量化・解析を行ない、脈絡叢が CSF の拍動に実際に関与しているかどうかを調査した。側脳室における CSF 運動速度は、モンロー孔の周囲を除いて、脈絡叢周囲では小さかった。脳室で比較すると、第三脳室における髄液速度がもっとも大きかった。脳室内の CSF 加速度に関しては、4D-PC 法による定量分析と、t-SLIP 法によるイメージ分析から、第三脳室と第四脳室の両方が大きな値を示していた。

健常ボランティアにおける、脈絡叢周囲の明らかな髄液運動は観察されなかった。このことは、脈絡叢は、第三脳室から第四脳室への CSF 運動の駆動源にはならないことが示唆される。

3. 既知の概念に対する CSF 運動の検証

一般的によく知られている伝統的な研究報告は、髄液が脳室系における脈絡叢から分泌され、脈絡叢の拍動運動によって単一の方法に移動し（下方向、または尾側）、くも膜顆粒に吸収される前に脊髄や大脳周囲に循環することを提唱し

てきた。また、くも膜下腔に投与された RI が経時的に大槽から上行して Sylvius 裂を通過しやがて脳表に達したのち静脈洞周囲に残存する、Di Chiro らのヒトにおける観察結果は bulk flow の一端を担う「髄液の流れ」や「髄液循環」などと言葉を変え使われてきた。1934 年に Hassin は Sachs らの研究を引用し、髄液は循環しないと指摘し、髄液は脈絡叢によって生産されておらず、髄液はくも膜絨毛またはくも膜顆粒に吸収されないが、頭蓋内および脊髓腔の神経周囲において受動的に行われる遅い循環の過程で吸収されると主張した。上記の広く信じられて伝統的な髄液循環理論もあり、長年 Hassin の見解は、ほとんどの研究者によって無視されてきた。しかし、近年では、いくつかの研究において、伝統的な髄液の循環論に疑問が投げかけられている。大槽内に投与した ^3H -Inulin や Evans Blue Dye を用いた研究で、これらトレーサーがゆっくりと脳底部くも膜下腔と腰椎くも膜下腔に拡散する現象が捉えられている。実は Di Chiro らによる RI の流れは、今では拡散によるものと理解されつつあり、トレーサーを用いた研究からやがて髄液の生理に関する研究が MRI に移ることとなった。MRI 研究の結果における代表的な反論としては、髄液は双方向に流れ、髄液の速度はモンロー、中脳水道、橋前槽において最も高く、髄液は乱流、旋回流によって激

しく攪拌され時にゆっくり拡散するとされている。2001 年 Orešković らは、脳室内では髄液は分泌もなくかつ循環もしないとし、他の研究でも髄液の運動の新しい概念が提唱されている。今日、多くの研究者は、髄液が

「川の水のように一方向性に層流のように流れる」現象は間違いで、髄液はある場所では激しく攪拌され、またある場所では静かに拡散すると考えられている。よって、髄液腔における「髄液の流れ」および「髄液循環」という用語の使用は間違いであり、拡散や攪拌などの概念を含む「髄液運動」と呼ばれる表現を使うことが正しいと言われている。

本研究では、脈絡叢周囲の髄液の運動性は低いことから、髄液運動の駆動源として重要な役割を果たしていないことが示唆された。Bering の研究は、脈絡叢が CSF 拍動と心拍との同期のためのポンプとして機能することを示した研究として有名である。1943 年、O'Connell は収縮期の間に脳実質への動脈血流が脳実質を拡張させ、第三脳室を圧縮し、CSF ポンプとして機能することを提案した。これらの知見は、Du Boulay によって、視床のリズミカルな圧迫が第三脳室の髄液に伝達され、髄液の運動を引き起こすことを示す多くの患者の油脊椎造影のビデオによって支持されることとなった。その論文では、Du Boulay は、

側脳室では CSF 運動がほとんどなく、第三脳室における髄液運動と比較して、側脳室における髄液運動は有意ではないと結論付けた。本研究の結果は、第三脳室がポンプとして作用することを提案した O'Connell と一致している。これは、本研究の結果が、第三脳室の髄液運動が脳室系において顕著であり、側脳室三角部が脳室系において非常に弱いことを示しているためである。脈絡叢の供給血管の圧力変化に応答して拍動性変化が生じるとした場合、その領域における髄液流速および（または）乱流の増加が観察されるであろう。側脳室三角部のような容積が大きい部位での CSF 速度は小さい一方で、第三脳室のような容積が小さい部位では速度が大きいことは重要である。そのため、我々は CSF の加速度（速度の時間変化率）を評価した。加速度は脈絡叢の拍動を反映するが、キャビティの容積からの影響を受けない。さらに、CSF 運動を直接観察できる t-SLIP 法を用いてイメージ分析を行った。結果は、側脳室三角部における脈絡叢周囲の髄液流速と加速度は小さく、観察された領域（側脳室後部における脈絡叢周辺）に励起された髄液の明白な動き、つまり髄液流速および乱流の増加はなかった。T-SLIP 法でも脈絡叢周囲の顕著な髄液運動認めなかった。低速度や低加速度および乱流の欠如は、髄液運動を駆動するのに十分な脈絡叢の拍動性変化は存

在しないと解釈できる。

リズムカルな髄液拍動の起源は何であろうか。髄液流速の結果から、第三脳室は、脳室系における髄液運動の駆動力において中心的な役割を果たしていることが分かる。これまでの我々の研究で、脳室系におけるCSF運動の駆動源は視床のポンプ作用によるものとされているが、くも膜下腔におけるCSF運動の駆動源は依然として議論されている。血管の拍動が直接CSFに伝わる可能性や、胸腔内や実質の圧変化によって引き起こされる可能性が考えられる。我々はくも膜下腔におけるCSFの駆動源に関して、継続して研究する必要がある。

Conclusion

本研究は、髄液拍動に対して、脈絡叢が大きな役割を果たしているかどうか調査した。4D-PC法を用いて側脳室三角部の脈絡叢周囲の髄液速度と加速度を調べ、その他の部位と比較した。脳室系においては、側脳三角部の髄液加速度は、他の脳室系より小さかった。さらに、CSF運動のイメージ分析でも、側脳室三角部の脈絡叢周囲におけるCSFの運動性の低さが示された。以上より、髄液運動における脈絡叢の役割は重要ではないことが示唆された。