

髄液産生および吸収の機序と病態生理

—1. 髄液の産生—

東 健一郎

Mechanisms and Pathophysiology of Cerebrospinal Fluid Production and Absorption

—1. Production of Cerebrospinal Fluid—

KENICHIRO HIGASHI

Department of Neurosurgery, Yamaguchi University

I はじめに

髄液は髄液腔内において一方では産生され、一方では吸収されて、一定の流れを形成している。この髄液の循環は、血液およびリンパに次ぐものとして第3循環ともよばれており、髄液循環が障害されると水頭症などの病態を生ずるので、髄液の産生、吸収、循環の機序を理解することは髄液循環障害の本態を究明するための重要な研究課題である。

髄液の生理学については古くから多くの研究がなされており、特に最近では、放射性同位元素や電子顕微鏡などの新しい研究方法がこの方面の研究にも導入されてめざましい進歩を遂げているが、いまだに意見の不一致をみる点が多く、未解決の分野が残されている。以下髄液の産生および吸収機構について、新しい知見を中心に述べてみよう。

II 髄液産生における脈絡叢の役割

髄液が血液を原料として精製されるものとすれば、脳室内においてもっとも血管に富む組織である脈絡叢が髄液産生源として早くから注目されたのは当然のことで、事実 Willis¹⁵⁰⁾ は1664年にすでに脈絡叢の腺様の外観に気づいているし、Faivre⁴⁹⁾ は1854年に脈絡叢細胞の分泌性の性格について報告し、髄液産生源としての役割の可能性を示唆している。

脳手術に際して、生体内において脈絡叢を直接に観察する機会の多い脳外科医は、当然のことながら脈絡叢のこのような役割について関心を抱き、Cushing²⁵⁾ ほか数人の脳外科医が、露出した脈絡叢の表面に水滴が形成されるのを観察している。これとはほぼ時を同じうして、Dandy & Blackfan²⁹⁾ はイヌの中脳水道を綿で閉塞すると脳室が著しく拡大することを認め、また一側の側脳室の脈絡叢を摘除した後に両側の Monro 孔を閉塞すると、脈絡叢を含む脳室は拡大するのに反し、脈絡叢を欠く脳室は虚脱するのを認めた²⁸⁾。これらの一連の実験成績から、彼は脈絡叢を唯一の髄液産生部位と考えた。

前述の Cushing の観察に端を発して、脈絡叢から産生される液を直接に採取する実験が行われるようになったのは、手術用顕微鏡を用いて、動物の脈絡叢を生体内または生体外で分離することが可能となった、1960年代以後である。de Rougemont ら³⁵⁾ は、ネコの側脳室を開放して脈絡叢を露出し、側脳室内に pantopaque を満して、脈絡叢の表面と油との間に層をなして溜ってくる脈絡叢液をマイクロピペットを用いて採取し、電解質の分析を行ったところ、この液の組成は血漿の限外濾液よりも髄液に近いという成績を得た。この実験は、脈絡叢が髄液を産生することの決定的な証拠となったものである。著者はこの方法を改良して脈絡叢液の定量的採取法を考案した³⁾。同様な試みはその後次々に行われるようになり、Clark¹⁹⁾ は、イヌの側脳室内において脈絡叢をプラス

山口大学脳神経外科

〔連絡先：〒755 宇部市大字小串 1, 144, 山口大学脳神経外科, 東健一郎〕

Table 1 Rates of production of cerebrospinal fluid in various species. (Modified from Davson, H.: *Physiology of the Cerebrospinal Fluid*, J. & A. Churchill, 1967)

Species	$\mu\text{l}/\text{min}$	Per cent/ min	$\mu\text{l}/\text{min}/\text{mg}$ choroid plexus
Rat	2.2	—	—
Rabbit	10.1	0.63	0.43
Cat	22	0.50	0.55
Dog	50	0.40	0.625
Goat	164	0.65	0.36
Man	520	0.37	0.29

チックの函に閉じ込めて脈絡叢液を採取する方法を考案し, Sahar¹¹⁹⁾および Miner & Reed⁹⁶⁾は, 同様な方法を用いて新生髄液の産生量を測定した.

Welch¹⁴⁵⁾はウサギの脈絡叢を露出し, 脈絡叢静脈を穿刺して, 脈絡叢を流れる動脈血と静脈血のヘマトクリット値から髄液産生量を測定した. さらに Pollay ら¹⁰⁶⁾は, ヒツジの脈絡叢を生体内で体外灌流する方法を考案し, 髄液産生量の測定を行った. これらの研究は, いずれも脈絡叢における髄液産生を裏付けるものである. 前述の Sahar の実験では, イヌの脈絡叢から産生される髄液の総量は $47 \mu\text{l}/\text{min}$ となり, また Welch の実験でも, ウサギの脈絡叢からの髄液産生量は $8 \mu\text{l}/\text{min}$ となり, これらの値は Table 1 にみられる全髄液腔における髄液産生量とほぼ等しい. 一方 Table 1 に示したように, 髄液産生量は動物の種類によってかなりの開きがあるが, これを脈絡叢の単位重量当りの産生量に換算すると, 動物の種類に関係なくかなり近似した値となる. これらの事実を考え合せると, 脈絡叢が髄液産生の唯一の部位ではないにしても, 主な産生源であるといってもさしつかえないであろう.

III 脈絡叢以外の部位における髄液産生

Dandy が髄液産生の脈絡叢説を唱えた頃, この説に反対する人もあり, たとえば Hassin ら⁵⁸⁾は, 脈絡叢を摘除した脳室を二次的に閉塞する Dandy の実験をくり返して行ったが, 脳室虚脱の所見を確認できなかったので, 髄液の主な源は脈絡叢ではなくて脳実質であると主張した. また Weed¹⁴²⁾は, 脈絡叢の原基ができる前の動物やヒトの胎児の神経管内である種の液が産生されていることから, 脳における髄液産生を示唆し, その後も, 脈絡叢をもたない下等脊椎動物の脳室内でも髄液が産生されている事実⁷⁵⁾や, 血液中に投与された放射性 choline が脳細胞外液を通して髄液に輸送される事実¹¹⁹⁾などが明

らかとなるにつれて, Dandy の説は訂正されなければならないと考えられるようになった.

長い間定説として信じられてきた Dandy の説に真向から挑戦したのは Milhorat⁹²⁾である. 彼は最近サルを用いて微細な手術手技によって Dandy の実験を追試したところ, 一側または両側の脈絡叢を摘除した後に第4脳室あるいはMonro孔を閉塞すると, 脳室腔や脳室上衣に過剰な手術侵襲のために癒痕を生じたもの以外では, 脈絡叢の有無にかかわらず脳室拡大をきたした. この実験成績から彼は脈絡叢は唯一の髄液産生部位ではなくて, Dandy の実験では, 脈絡叢の摘出時に生じた脳室内の癒痕が脳室虚脱の原因であったのだらうと結論した.

一方 Pollay & Curl¹⁰⁴⁾は, ウサギの中脳水道から第4脳室前半部までを人工髄液で灌流して, 脈絡叢を含まないこのような遊離脳室系においても脳室上衣によって髄液が産生されることを認めた. また Sato & Bering¹¹⁸⁾は, 頭蓋内クモ膜下腔においても髄液が産生されることを実験的に証明し, さらに Sato ら¹¹⁷⁾は, イヌの脊椎クモ膜下腔においても髄液の産生を認めた. 最近のアイソトープを用いた研究⁸²⁾および電顕による研究⁹⁸⁾でも, 多くの物質がpia-arachnoidを経て血液と髄液の間を自由に交換していることは明らかであり, 物質の移動に伴う水の動きもまた髄液産生源として無視はできないものであろう. すなわち最近の知見では, 髄液は髄液腔のいたるところで産生されていることが次第に明らかとなってきたが, それぞれの実験が多かれ少なかれ病的状態において行われているので, 正常な状態における各産生部位の産生量の割合については一致した見解はいまだ出されていない.

IV 髄液の産生機序

1. 髄液産生の分泌説

髄液は古くは血液から単純濾過または透析によって産生されると考えられていたが, Flexner⁵³⁾は1934年に血漿を髄液の化学的組成を比較して, 髄液の Cl と Mg イオンは血漿よりも高濃度であり, 蛋白, ブドウ糖, アミノ酸, 尿酸, 磷酸塩, Ca, Kイオンが血漿よりも低濃度であることを見出し, 髄液が単なる血漿の透析液ではありえないと結論した. ここで髄液産生に分泌機構が関与することが示唆されたのであるが, さらに Davson³⁰⁾は, 髄液の電解質組成を血漿限外濾液のそれと比較して, 髄液が明らかに分泌産物であると結論するに至った^{註1)}.

Table 2 にみられるように, 髄液と血液の電解質の間には Na を除いてかなりの濃度差があり, また髄液濃度と血漿濃度の比は, 血漿限外濾液と血漿の濃度比とかなりのく

Table 2 Concentrations of various solutes (mequiv/kg H₂O) in cerebrospinal fluid and plasma of the rabbit, and distribution ratios. R_{csf} = Concn. in CSF/Concn. in Plasma, and R_{dial} = Concn. in Dialysate/Concn. in Plasma. (Cited by Davson, H.: *Physiology of the Cerebrospinal Fluid*, A. & J. Churchill, 1967)

Substance	Plasma	CSF	R_{csf}	R_{dial}
Na	148	149	1.005	0.945
K	4.3	2.9	0.675	0.96
Mg	2.02	1.74	0.92	0.80
Ca	5.60	2.47	0.45	0.65
Cl	106	130	1.23	1.04
HCO ₃	25	22	0.92	1.04
Glucose	8.3	5.35	0.64	0.97
Urea	8.35	6.5	0.78	1.00
Osmolality	298.5	305.2	1.02	0.995
pH	7.46	7.27	—	—

い違いがみられる。また血漿と髄液との間には大きな蛋白の濃度勾配が存在するが、もし髄液産生がこの蛋白の濃度差に関連した Donnan 平衡に依存するのであれば、血漿から髄液への透析による持続的な液の移動を生ずるためには、コロイド滲透圧に打ち勝つだけの濾過圧が必要であるが、毛細管末梢における動脈圧はこの要求を満たすほど高くはない³⁰⁾。

さらに Held ら⁶⁰⁾はヤギの髄液と頸静脈血の静止電位を測定して、髄液側に陽性の 5 mV の電位差を得た。もしイオンが電位勾配に従って受動的に分布すると仮定すれば、この値を Nernst の公式(註2)に代入して計算された髄液・血漿間のイオンの濃度比の理論値は、Ca⁺⁺ と Cl⁻ を除いては実際の測定値とかなりくい違うことになり、Ca⁺⁺, Cl⁻ 以外のイオンは能動的に輸送されていることが推定された。

こうして髄液産生機構の主体をなすものは分泌であることが次第に明らかになってきたが、血液から髄液への水の移動に関連した電解質の透過の研究は、アイソトープの導入によって多くの新しい知見がもたらされた。

Sweet ら¹²⁷⁾¹²⁸⁾はこの方面の研究にはじめて人体でアイソトープを使用し、静注された ²⁴Na は脳室にもっとも早く出現するが、D₂O は大槽にもっとも早く出現すること、また D₂O は同時に静注された ²⁴Na よりも非常に速やかに交換することを認めた。また Davson & Pollay³²⁾は、²⁴Na の血液から髄液への移行に閾門が存在することを確認した。こうして Na の輸送と水の輸送が同率には行われないが、互いに結びついて移動することが次第に明らかとなった。

2. 脈絡叢の分泌機能とイオンの能動輸送

脈絡叢が肝や腎に匹敵する代謝を有することは古くから知られていたが⁸⁰⁾、最近の電顕による脈絡叢の微細構造の研究から、この組織が腎尿細管や胆嚢、小腸などの分泌上皮とよく似た構造を有することが明らかにされた⁴³⁾。また in vitro における脈絡叢の生理学的研究によって、脈絡叢上皮がイオンの能動輸送を行っており分泌機能を有することが確認された¹⁵³⁾。

Na の能動輸送は1949年に Maizels⁸⁴⁾ によって始めて赤血球において示され、赤血球が血漿よりも20倍も高濃度の K および低濃度の Na を保っていることや、カエルの皮膚が周囲の水から滲透圧に抗して NaCl を体内に輸送する能力を有していること、また腎尿細管上皮が水とは別個に Na の濃縮と輸送を行っている事実などは、すべてイオンの能動輸送で説明されている。たとえば腎の近位尿細管における水分の吸収のように、等滲透圧下に行われる水の移動は、上皮を横切る Na⁺の能動輸送が上皮の両側に滲透圧勾配を作り出し、そこで生じた滲透圧流が水の輸送の原動力となる²²⁾³⁶⁾。この際に生じた滲透圧勾配は水の急速な移動 (solvent drag) によって平衡されるので、steady stateにおいては両液の滲透圧はほぼ等しくなる。髄液は血漿とほぼ等滲透圧であるから、髄液の産生もまた等滲透圧性分泌 (isosmolal secretion) と考えられる。

このような分泌上皮あるいは膜における能動輸送の駆動力として、NaポンプおよびKポンプというものが想定されているが、脈絡叢上皮がこのようなポンプ作用によって Na⁺を能動輸送しており、これが水の移動の原動力

(註1)

分泌の現代的な解釈は、腺細胞による分泌よりもっと一般的な意味を有し、尿や髄液のような体液の産生にも適用されるようになっている。すなわち、ここで分泌と称するのは、上皮細胞を通過して血液を材料とし、滲透圧の仕事と代謝エネルギーの消費によって化学的組成の異なった液を生ずることで、滲透圧勾配に逆行して輸送される能動輸送過程を含むものである³⁰⁾。

(註2)

$$E = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[M]_1}{[M]_2}$$

E: 膜電位, R: ガス恒数, T: 絶対温度, z: イオンの価, F: Faraday 恒数, [M]: イオン濃度

となっていることは最近の研究によって明らかとなってきたことである¹¹⁾⁷⁸⁾¹⁴⁶⁾¹⁵³⁾。また最近のラジオオートグラフィによる研究では、脈絡叢上皮の髄液側の表面 (apical surface) にポンプが局在することが認められている¹¹⁰⁾。

このようなイオンの能動輸送に伴った水の移動は、等滲透圧環境下ばかりではなく滲透圧勾配に逆行しても行われる。すなわち、上り坂輸送 (uphill water transport) とよばれるものである。Heisey ら⁵⁹⁾はヤギの脳室大槽灌流法によって、また Welch¹⁴⁵⁾はウサギの脈絡叢の動静脈血のヘマトクリットを比較する方法によって、脈絡叢を血液よりも低張の液に浸した場合にも髄液は持続的に産生されることを認めているし、また我々は、ウサギの脳室大槽灌流実験で、20%マンニトールの静注後に、血漿滲透圧が灌流液の滲透圧よりも高い条件下で正常の約50%の髄液産生が持続することを認めた⁶⁴⁾。このような事実は、髄液産生に能動輸送が関与することのよい証拠となるものである。

3. 髄液産生における酵素の関与

髄液産生が代謝に依存するものであることは、低体温³³⁾⁵⁰⁾¹³⁷⁾や代謝阻害剤である dinitrophenol¹⁰⁵⁾が髄液産生を抑制するという事実から明らかであるが、脈絡叢が代謝に関連した種々の酵素を多量に含有することが見出されてから、これらの酵素が髄液産生に関与していることが次第に明らかになってきた。

Fisher & Copenhagen⁵²⁾は、脈絡叢がアルカリフォスファターゼ、炭酸脱水酵素、コリンエステラーゼなどの、能動輸送に役目を果たす酵素を多量に含有していることを認め、また Bonting ら¹²⁾は、脈絡叢が Na-K ATPase を

含有することを認めた。これらの酵素のうちで特に髄液産生と関係が深いのは炭酸脱水酵素と Na-K ATPase である。

炭酸脱水酵素は、 CO_2 の水化反応すなわち $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$ の反応を触媒する酵素であるが、 CO_2 の水化によって生じた H^+ および HCO_3^- は血漿の Na^+ および Cl^- と交換して、血漿から髄液への NaCl の輸送を促進する。水は滲透圧平衡を保つために Na および Cl^- に追従して受動的に輸送され则认为られる²¹⁾⁸⁵⁾¹³⁶⁾。この理論を実証するのが炭酸脱水酵素阻害剤であるダイアモックス (acetazolamide) の投与実験である。この薬剤を血中または髄液中に投与すると、血液から髄液への Na の透過は約50%減少し³²⁾、髄液産生量も同率の減少をきたす³⁾⁶⁸⁾⁸⁶⁾¹²³⁾¹³⁶⁾¹⁴⁵⁾¹⁵²⁾。しかも遊離脈絡叢の灌流実験では、ダイアモックスによる髄液産生量の減少は100%に達し¹⁰⁶⁾、脈絡叢における髄液産生がこの酵素に大きく依存していることが示されている。また脳室内脈絡叢外における髄液産生もダイアモックスによって阻害されることが認められており¹⁰⁴⁾、脳における髄液産生にも分泌機構が関与していることが推察される。

一方 Na-K ATPase は ATP の加水分解に必要な酵素で、この際に生ずるエネルギーが、 Na^+ と K^+ の能動輸送に利用されると考えられている¹³⁸⁾。この酵素の阻害剤であるウアベイン (強心配糖体) も、ダイアモックスと同様に髄液産生を阻止する能力を有している³⁾⁶⁸⁾¹²³⁾¹³⁸⁾¹⁴⁵⁾。

その他多くの酵素が髄液産生に関与することが示されているが、最近 Epstein ら⁴⁸⁾は、cyclic AMP の adenylylate cyclase産生を刺激して、腸や腎における電解質輸送

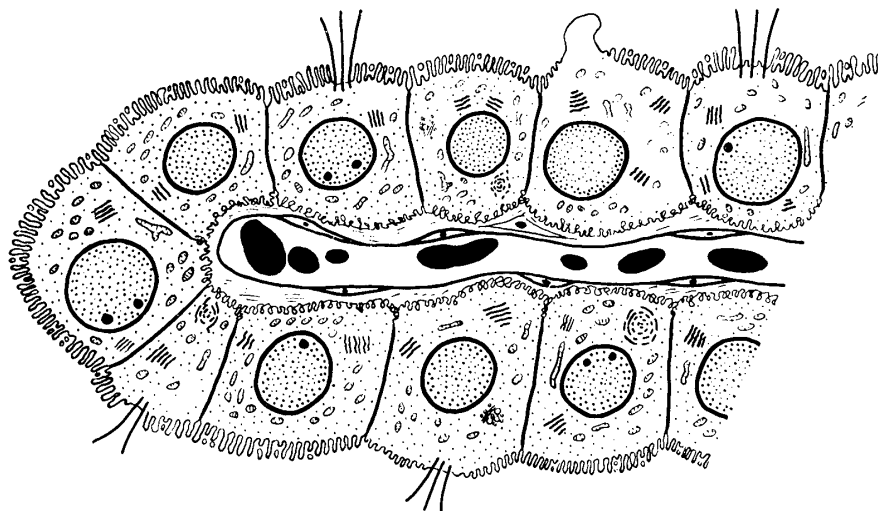


Fig. 1 Diagram illustrating the general appearance of choroidal villus. (Millen, J. W. & Woollam, D. H. M.: *The Anatomy of the Cerebrospinal Fluid*, Oxford University Press, London, 1962)

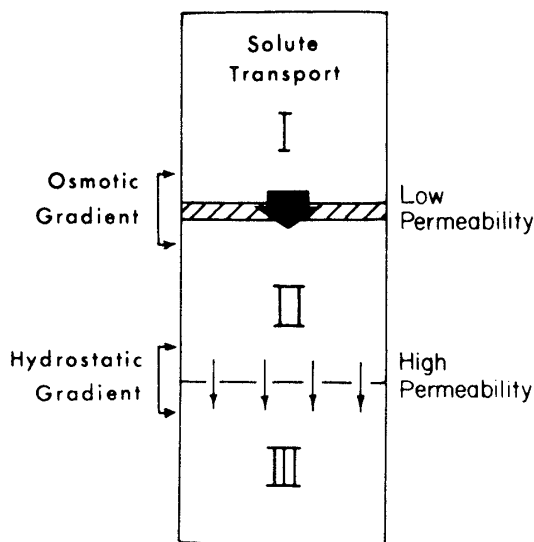


Fig. 2 Curran-Patlak model of isotonic transport. (Pollay, M., *J Neurosurg* 42: 665-673, 1975)

を促進する作用を有するコレラ毒素の脳室内投与が髄液産生を刺激することを認め、cyclic AMPが髄液産生調節の媒介者であるという説を唱えているのは興味深い。

4. 脈絡叢上皮における髄液産生の構造的基礎

脈絡叢の表面は微細なひだによって覆われていて、それは細かい絨毛よりなっている。絨毛の微細構造は、Fig. 1のように一層の立方上皮で覆われ、中心部は少量の結合織にとり囲まれた毛細管よりなる。脳室側の細胞先端には直径160~200 nmの微絨毛を有し、刷毛縁とよばれている。側細胞膜は櫛歯状の嵌合を伴っているが、隣接する上皮細胞との間に幅200~300 Åの細胞外腔を形成している。この細胞間隙は脳室端においては密に融合して、tight junctionを形成する (Fig. 3)。基底原形質膜は基底膜の上のひだを有する。上皮細胞の基底膜と毛細管の基底膜との間には、結合織を有する細胞外腔が存在する⁴¹⁾⁹⁵⁾。

Patlakら¹⁰²⁾は、Curran²²⁾の説を引用して種々の吸収性上皮における等浸透圧水輸送を説明するために、二重膜モデルを記載している (Fig. 2)。第1の膜は輸送されるイオンに対して比較的透過性であるが、第2の膜は溶質に対して高度に透過性であり、第1の膜で溶質の能動輸送が行われる結果この膜の両側に浸透圧勾配が生じ、2番目の液腔内への二次的な水の流れを生じる。したがってこの液腔内の静水圧が高まって、第2の膜を通る等張液の流れを導くというものである。このモデルを分泌性上皮にあてはめると、基底膜が第1の膜、刷毛縁が第2の膜に相当する。

Diamond & Bossert³⁷⁾は水と溶質輸送の連結の機構を説明するために **standing gradient hypothesis** を提唱

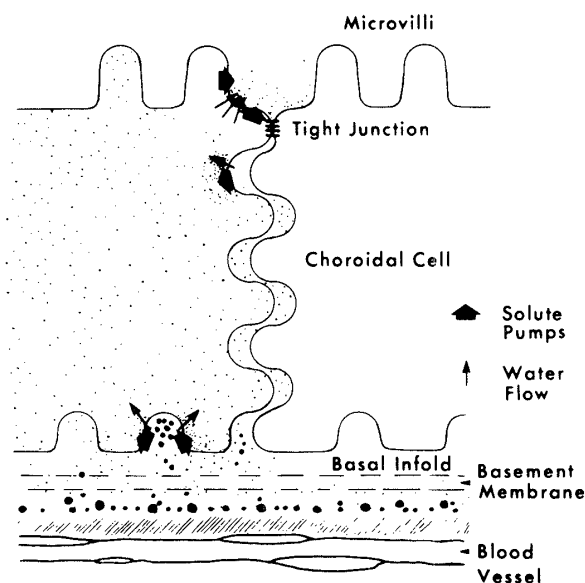


Fig. 3 Diagram representing choroidal ependymal cells and solute-solute transport at two interfaces, according to the standing gradient hypothesis of Diamond and Bossert. Small dots represent sodium and large arrow direction of transport. Small arrows represent osmotically obligated water flow secondary to sodium transport. (Pollay, M., *J Neurosurg* 42: 665-673, 1975)

したが、Pollay¹⁰³⁾はこの説を脈絡叢上皮に適用して、Fig. 3のような髄液産生機構の説明を行った。すなわち脈絡叢の毛細管は大きな小孔を有するので、血漿の限外濾液が毛細管壁を通して静水圧勾配によって脈絡叢細胞の基底原形質膜に達するが、大きな分子はその途中で基底膜によって濾過される。基底原形質膜のひだの中に液が侵入して行くにつれて、原形質膜における溶質の能動輸送の結果として、血漿と等張であった濾液は通路の盲端においては低張となり、ここに膜を隔てて浸透圧勾配が生じ、細胞内への水の流れを生ずる。同様な過程は細胞間隙 (tight junctionより中枢部) においても行われる。第2の通路は刷毛縁における細胞膜で、ここで再び同様の機転が営まれて液を脳室内に輸送するというものである。

しかし血液から髄液への Na イオンはすべてが能動輸送によって輸送されるわけではなく、細胞間隙末端の tight junction は Na⁺ を受動的に透過することが認められており¹⁵³⁾、また Milhoratら⁹⁹⁾は、血中に投与された Ca イオンが上皮細胞間の細胞外経路を通して髄液中に急速に移動するのを電顕で観察しているので、脈絡叢上皮では受動的な溶質輸送も少量ではあるが行われているらしい。

V 髄液産生量の測定方法

髄液産生量の測定は初期には髄液腔からの開放滴下法によって行われていたが⁴⁰⁾、この方法は髄液の吸収を考慮に入れていないので不正確である。Pappenheimer¹⁰¹⁾は1962年にヤギの側脳室と大槽の間をイヌリンを混じた人工髄液で灌流する方法を発表した。この方法はイヌリン（分子量5,000）が脳室壁から脳実質中に拡散しないという仮定の下に行われたもので、steady stateに達したときの流入液量を V_i とし、流入液および流出液のイヌリン濃度をそれぞれ C_i 、 C_o とすれば、髄液産生量 V_f は次の式で計算される。

$$V_f = V_i (C_i - C_o) / C_o \dots\dots\dots (1)$$

また流出液量を V_o とすれば、髄液吸収量 V_a も次の式から計算できる。

$$V_a = (V_i C_i - V_o C_o) / C_o \dots\dots\dots (2)$$

すなわち、流入量、流出量と、産生量、吸収量との間には、次の関係が成立する。

$$V_f = V_o - V_i + V_a \dots\dots\dots (3)$$

この方法は髄液産生量測定のもっとも正確な方法として広く使用されるようになり、ヒトを含む各種の動物における髄液産生量が次々と示された (Table 1)。しかし最近の研究によれば、イヌリンは脳室上衣を通じて脳実質に侵入することが証明され¹¹¹⁾ イヌリンを用いて計算された産生量にはかなりの誤差を生じることがわかり²³⁾、最近では RIHSA (アイソトープ標識人血清アルブミン) (分子量69,000) または blue dextran (分子量2,000,000) のような大分子物質が、非拡散性示標物質としてよく用いられるようになった⁸⁷⁾。Table 3 は我々が、イヌリン、RIHSA、blue dextran の三者を用いて脳室大槽灌流法によって測定した、正常なイヌの髄液産生量であるが、イヌリンを用いて測定した値は、RIHSA および blue dextran による値よりも17~19%高かった。

この方法の原理は、Sato ら¹¹⁷⁾¹¹⁸⁾のクモ膜下腔灌流法、Pollay ら¹⁰⁴⁾の中脳水道灌流法、Sahar¹¹³⁾の閉鎖室内への脈絡叢閉じ込め法など、限局した部位における髄

液産生量の測定にも用いられている。また脈絡叢からの髄液産生量測定法としては、Ames ら³⁾の露出した脈絡叢表面から液を吸い上げる方法や、Welch¹⁴⁵⁾の脈絡叢動静脈血のヘマトクリットを比較する方法なども考案されている。

人体における髄液産生量の測定には開放滴下法がよく用いられていたが、Masserman⁸⁹⁾は腰椎穿刺を行って10~45 ml の髄液を抜去し、髄液圧が排液前のレベルに戻るに要する時間から単位時間当りの髄液産生量を計算して、平均 0.319 ml/min という値を報告した。この方法は多くの批判を受けたが⁷⁷⁾、産生量として得られた値は、後に髄液腔灌流法で測定された値と驚くほど近似している。髄液腔灌流法をはじめて臨床例で行ったのは Rubin ら¹¹²⁾ (1966) であり、その後 Cutler ら²⁷⁾、Lorenzo ら⁸³⁾、山崎ら¹⁵⁴⁾などによって行われ、平均値 0.30~0.39 ml/min の髄液産生量が報告されている。

VI 髄液産生の病態生理

Pollay¹⁰³⁾は髄液産生を変化させる条件として、(1) Di-nitrophenol、低酸素症または低体温によって起こされる細胞呼吸の障害、(2) Acetazolamide または furosemide による炭酸脱水酵素阻害、(3) 強心配糖体や、ある種のステロイドによる Na-K ATPase の阻害、(4) 放射線照射、脈絡叢切除または圧による脈絡叢組織の破壊、の4つをあげているが、その他種々の病的状態における髄液産生の研究がなされているので、その主なものについて述べてみよう。

1. 髄液産生に及ぼす薬物の影響

Dixon & Halliburton⁴⁰⁾は、クロロホルム、エーテル、抱水クロラルなどの麻酔剤や、アルコール、脈絡叢抽出液などを動物に投与すると、髄液産生量が増加すると報告したが、この研究では開放滴下法によって髄液産生量が測定されているので、そのデータは信頼性に乏しいとされている⁷⁷⁾。

髄液腔灌流法が髄液産生の研究に用いられるようになってから、Domer⁴⁴⁾はこの方法で種々の利尿剤の髄液産

Table 3 Rates of CSF formation in dogs estimated by ventriculocisternal perfusion using different tracers. Inulin vs RIHSA, $t = 1.8051$, $p < 0.1$; Inulin vs Blue dextran, $t = 1.9062$, $p < 0.1$; RIHSA vs Blue dextran, $t = 0.1559$, $p > 0.5$

Nondiffusible Tracer	Molecular Weight	No. of Dogs	No. of Samples.	Body Weight (gm)	Formation Rate of CSF (μ l/min)
Inulin	5,000	16	32	7.8 $\pm$ 1.9	53.2 $\pm$ 18.0
¹²⁵ I-RIHSA	69,000	16	32	7.6 $\pm$ 2.0	45.5 $\pm$ 15.9
Blue dextran	2,000,000	16	32	6.7 $\pm$ 1.0	44.8 $\pm$ 16.8

生に及ぼす影響を検討したが、aminometrodine, mersalyl-theophylline, hydrochlorothiazide, chlorothiazide, triamterene, ethacrynic acid, acetazolamide などはいずれも髄液産生量を減少させ、spironolactone は髄液産生量を増加させたと報告している。強力な利尿剤である furosemide は acetazolamide と同様に炭酸脱水酵素の阻害剤として知られており、これは Domer⁴⁴⁾の実験では髄液産生量を変化させなかったが、McCarthy & Reed⁹¹⁾ は髄液産生量を60%減少させたと報告している。

副腎皮質ホルモンの髄液産生に及ぼす影響についても2～3の報告があり、佐藤¹¹⁶⁾や Weiss & Nulsen¹⁴⁴⁾はイヌに dexamethasone を静注して髄液産生量の50%の減少をみたと報告し、副腎皮質ホルモンがイオンの能動輸送に関連して髄液の分泌機構を阻害することを示唆している。しかし Martins ら⁸⁸⁾はサルで実験を行ったところ、dexamethasone は髄液産生量を変化させなかったとのことである。また、プロスタグランディン (PG E, および PG F_{2α}) の投与によって髄液産生が抑制されたという報告もある⁶⁹⁾。

2. 髄液産生と滲透圧

髄液は血液とほぼ等張であることは前に述べたが、髄液の滲透圧はきわめて恒常性を有しており、かつ血液の滲透圧に対して厳密な調節が行われていることが知られている¹⁰⁹⁾。しかし、いったんこの滲透圧の平衡が破綻すると、血液髄液間には滲透圧流が生じて髄液産生量は大きく変化する。このことは、臨床において遭遇する滲透圧異常、すなわち高滲透圧性高血糖性非ケトン性昏睡や、ADH 過剰分泌症候群、透析性平衡失調症候群などの理解にとって重要である。

しかし一方では、血液あるいは髄液の滲透圧を人工的に変化させた場合には髄液産生量と血漿滲透圧との間には直線的相関が存在することが報告されており³⁹⁾⁵⁹⁾¹³⁹⁾、滲透圧流によって移動する水は脳に由来することが確かめられている³⁹⁾⁵⁹⁾¹³⁹⁾。このような滲透圧勾配による水の受動的な交換は、脈絡叢における髄液の分泌に補助的な役割を演じているものであろう。

我々は脳室大槽灌流法を用いて高張液による灌流時の髄液産生量の変化を検討したが、灌流液の滲透圧を高めるために食塩（電解質）を添加した場合と、糖（非電解質）を添加した場合の髄液産生量に及ぼす影響は異なり、前者では産生量の増加は一過性で、かつその程度が少ないことを認めた。この実験成績から、非電解質性の滲透圧勾配に際しては髄液産生の調節機構が作動し、この調節因子となるものは Na イオンであろうと推論した⁶⁴⁾。

3. 酸塩基平衡と髄液産生

Oppelt ら⁹⁸⁾はイヌの脳室大槽灌流によって、酸塩基平衡の変化の髄液産生に及ぼす影響を検討したが、代謝性および呼吸性アシドーシスは髄液産生量に変化をきたさず、代謝性および呼吸性アルカローシスでは、髄液産生量はそれぞれ23%および46%の減少を認めた。

10% CO₂ 吸入による急性呼吸性アシドーシスに際して髄液産生量に変化しないことは Hochwald ら⁶⁶⁾もネコの実験で同様の成績を報告しているが、筆者が行ったネコの脈絡叢液採取実験では、10% CO₂吸入により脈絡叢血管の拡張が観察され、脈絡叢液の産生量は30分後に60%の増加を認めた⁹⁾。さらに我々は、イヌを用いて脳室大槽灌流法によって、10% CO₂吸入時の髄液産生量の経時的变化を追求したが、吸入開始後20分前後で一過性の産生量増加を認めるが、1時間以内に正常値に戻ることを知った⁶¹⁾。この成績は、ダイアモックスによる脈絡叢の髄液分泌機構における CO₂ 代謝の阻害の影響ときわめて対照的であり、PCO₂ の上昇に伴う脈絡叢を含めての脳血管拡張とそれに附随する脳血管透過性の亢進が本質的に能動輸送機構に関与するものでない限り、髄液の産生にあまり影響を及ぼさないことを意味し、髄液産生機構に含まれる homeostatic な調節機能の存在を示唆するものである。

4. 脳循環と髄液産生

Bering⁹⁾は、イヌの髄液産生量と脳および脈絡叢の重量および脳循環諸量との相関関係を求めたところ、脳の単位重量当りの髄液産生量は脳酸素消費量と相関し、脈絡叢の単位重量当りの髄液産生量は脳血管抵抗とのみ相関することを認めた。この成績は、髄液産生機構が酸素代謝に依存する過程と脳血流の水力学的因子に依存する過程の、2つの異なった生理学的プロセスを含むことを示唆している。しかし前項で述べたように、CO₂吸入による脳血管抵抗の著しい低下も、また塩酸パパペリンの点滴静注による脳血管拡張も、髄液産生量にあまり影響を与えないという事実は⁶³⁾はこの成績と矛盾するものであり、前記の2つのプロセスが相互に捕足しあって髄液産生量の恒常性が保たれていると思われる。

一方我々はウサギの両側総頸動脈結紮の髄液産生に及ぼす影響を検討したが、この場合も髄液産生量には著変を認めず、頸動脈血流遮断による脈絡叢の急激な血流量の減少が椎骨動脈からの血流の増加によって代償されて、髄液産生に影響を及ぼすほどの血流の変化をきたさないことを示唆する成績を得た⁶²⁾。

また上頸部における交感神経遮断は、脳血流を増加させるとともに髄液産生量をも増加させるという成績が示

されているが、これは脈絡叢における阻止性の adrenergic な神経活動の喪失によるものと説明されている⁴⁵⁾。

5. 血圧および髄液圧の影響

全身血圧の変動が髄液産生にどのように影響するかについての研究はあまりなされていない。Carey & Vela¹⁷⁾ は、イヌの脱血による低血圧時 (62 mmHg) に、正常血圧時 (119 mmHg) の38%の髄液産生量の低下を認めたと報告しているが、我々の実験では、アルフォナードを用いて平均動脈血圧を 50~60 mmHg に低下させても、髄液産生量に変化は認められなかった⁶³⁾。Carey らの実験は、血圧低下の影響よりもむしろ乏血による脳および脈絡叢の代謝の低下によるものと考えなければならないだろう。

また Becht⁶⁾ はエピネフリンの静注によって髄液産生量が増加したと報告しているが、開放滴下法を用いて行ったこの研究では脳血管床の増大による髄液滴下量の増加を、髄液産生量の増加と見誤った可能性がある。我々はノルエピネフリンの点滴静注により、イヌの平均動脈血圧を 160~180 mmHg に1時間維持したが、髄液産生量には変化は認められなかった⁶³⁾。結局全身血圧の変動は、脳および脈絡叢血流が自動調節を受ける範囲においては髄液産生には影響しないと考えられる。

髄液圧と髄液産生の関係は、髄液腔灌流時に流出管口の高さを変えることによって脳室内圧を容易に変化させることができるので、これまでにヤギ⁵⁹⁾、イヌ¹⁰⁾、ネコ¹²²⁾などの動物で研究されており、-150~+300 mmH₂O の圧の範囲内では髄液産生量は一定しているという、一致した成績が示されている。また人体でも同様に、0~200 mmH₂O の範囲の髄液圧の変化は髄液産生量に影響しないことが認められている²⁷⁾。

しかしこれらの研究はすべて急性の圧変化による成績であり、慢性の頭蓋内圧亢進、すなわち実験的水頭症においては髄液産生が減少するという報告が多く¹⁰⁾¹⁶⁾⁴⁷⁾⁶⁷⁾⁷¹⁾¹¹⁵⁾、Sahar ら¹¹⁴⁾によれば、髄液産生量と髄液圧との間には逆相関がみられたという。しかし臨床例での成績はまちまちで、髄液腔灌流法で測定された交通性水頭症患者の髄液産生量は、正常人で測定された値よりわずかに少なかったという報告もあり⁸³⁾、著しい産生の亢進がみられたという報告もある²⁶⁾。この不一致は水頭症の病因や時期の差によるものであろう。

6. 体温と髄液産生

Snodgrass & Lorenzo¹²⁴⁾ は、ネコの体温を31~41℃の範囲で変化させた場合の髄液産生量を脳室大槽灌流法を用いて測定したが、直腸温1℃につき髄液産生量は11%の変化をきたし、高温になるにつれて産生量は直線的に増加した。また低体温が髄液産生量を減少させることは、Davson & Spaziani³³⁾、Tsugane¹³⁷⁾、Fenstermacher ら⁵⁰⁾によっても報告されており、髄液産生が代謝依存性であることの証拠と考えられている。

VII 結 語

髄液の産生は主として脈絡叢で行われ、能動輸送を含む分泌機構が主な産生機序であるとされているが、一部は受動的拡散による髄液産生も行われていると思われる。このような産生機構の多様性は髄液産生の恒常性にも関連し、中枢神経機能の保護作用に一役を演じているものであろう。

文献は第2篇の文末にまとめて記載する。