

＜公募 Symposium 06-2＞ 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

髄液と間質液の吸収機序：近年の知見に基づいた新しい仮説

木多 眞也<sup>1)</sup>

要旨：脳脊髄液や脳間質液には、前頭蓋底部の嗅神経に沿って鼻粘膜リンパ管に入り頸部リンパ節にいたる解剖学的吸収路が存在し、脳リンパ排水 (brain lymphatic drainage) という概念が成立する。脳灰白質では、脳動脈周囲の血管周囲腔 (perivascular space) が機能的にリンパ管に相当し、リンパ流は血流と逆方向に流れていると考えられている。この排水機構は、A $\beta$ の蓄積などによる通過障害や動脈硬化による排水駆動力の低下の結果、機能障害を生じ、iNPH、脳小血管病、アルツハイマー病の3疾患の重複病理 (comorbidity) を説明する機序のひとつであることが推察される。

(臨床神経 2014;54:1187-1189)

Key words：脳リンパ排水、脳脊髄液、間質液、頸部リンパ節、正常圧水頭症

成人脳では、脳脊髄液 140 ml に対して脳間質液は 280 ml も存在する。脳間質液の組織動態は、近年、少しずつ解明され、病的状態における意義も考察されるようになった<sup>1)2)</sup>。

脳には、リンパ組織はないが、細胞間質液は活発に産生され、脳病変の多くに炎症や免疫反応が関与している。このような事実から、間質液すなわちリンパ液の排水機構が、他臓器とことなるシステムで存在すると考えられる。そして、以下に記述する脳動脈周囲の血管周囲腔 (perivascular space) が機能的にリンパ管に相当すると考えられている<sup>1)</sup>。

脳毛細血管内皮細胞の基底膜と星状膠細胞の間には、血管周皮細胞が散在し、細動脈レベルになると中膜平滑筋細胞に置換される。星状膠細胞との間には柔膜 (leptomeninges) が介在して血管内皮細胞基底膜との間に血管周囲腔を形成する<sup>3)</sup>。血管周囲腔には、厚さ約 150 nm の基底膜が豊富にあり、灰白質細胞間隙が約 20 nm、白質線維間隙が約 80 nm であることを考慮すると、脳代謝産物をふくんだ間質液の流通路としては、十分に機能すると考えられる。脳表では、軟膜が柔膜に融合し、くも膜下腔では、動脈の外膜を柔膜が被っている<sup>3)</sup>。血管周囲腔には、骨髄由来マクロファージに属する血管周囲細胞 (perivascular cell) が常在し、恒常性の維持や免疫担当細胞の役割をする可能性が示唆されている<sup>4)</sup>。

脳灰白質にアルブミンを微量低速注入すると、毛細血管基底膜から動脈の血管周囲腔に選択的に分布し、最終的には頸部リンパ節に到達する<sup>2)</sup>。したがって、脳間質液がリンパ節に排出されるという点で、他臓器のリンパ排水と機能的に相同であり、脳リンパ排水 (brain lymphatic drainage) という概念が成立する<sup>1)</sup>。

脳リンパ排水の方向と駆動力について考察する際、以下の事実がある。①脳実質内にトレーサーを注入すると脳脊髄液

中よりも、脳底部の動脈周囲により多く集積する。②トレーサー分子量の大きさに関係なく、同じ速度で頸部リンパ節に到達する<sup>2)</sup>。③リンパ流は、心拍動がないと発生せず、かつ、血圧と心拍数の増加に依存して早くなる。④ヒトの  $\beta$  アミロイドタンパク (A $\beta$ ) は、毛細血管から脳表の動脈周囲腔に選択的に蓄積し、静脈周囲には存在しない<sup>1)</sup>。⑤脳動脈の拍動流および血管壁の拍動性収縮は、細動脈にいたると減衰し、毛細血管から静脈側の血流は定速流である。以上の事より、リンパ流の方向は、血流方向とは逆であると推定されている<sup>1)</sup>。駆動力の起源は、心拍動が脈波となって伝播後、細動脈で脈波反射が発生し、血管周囲腔に血流と反対方向の流れを生み出すという仮説がある<sup>5)</sup>。さらに、心収縮期は、動脈が拡張し血管周囲腔の基底膜が圧迫されて流量抵抗が増加し、心拡張期は、この逆となる。これが、脈波反射と同期して一方向性のリンパ流になるという推論もある<sup>1)</sup>。

脳脊髄液は、脈絡叢や脳表の毛細血管から産生される。吸収路は、脳表の毛細血管、頭蓋内くも膜顆粒、脳神経や脊髄神経周囲静脈洞のくも膜顆粒、嗅神経に沿って頸部リンパ節にいたるリンパ経路などがある (Fig. 1)。これらは、ある吸収路が機能不全に陥ったばあいでも、他の吸収路が相補的に代償しうる。吸収路の発達は、種によってことなり、ヒトの一生でも発達や吸収配分は変化する。さらには、呼吸、循環、体位によっても絶えず吸収配分は変化していると考えられる。くも膜下出血患者のくも膜顆粒内には赤血球が充満しており、少なくとも脳圧が亢進した病的状態では、脳脊髄液の主要な吸収路として機能している<sup>6)</sup>。くも膜下腔の髄液の一部は、嗅神経の頭蓋底師板貫通部の伴走チャンネルを通り、直接、頭蓋外鼻粘膜下組織にあるリンパ細管に入った後、頸部リンパ節に到達する<sup>7)</sup>。この吸収路は、実験動物では良く

<sup>1)</sup> 福井県立病院脳神経外科 [〒 910-8526 福井県福井市四ツ井 2-8-1]

(受付日：2014 年 5 月 21 日)

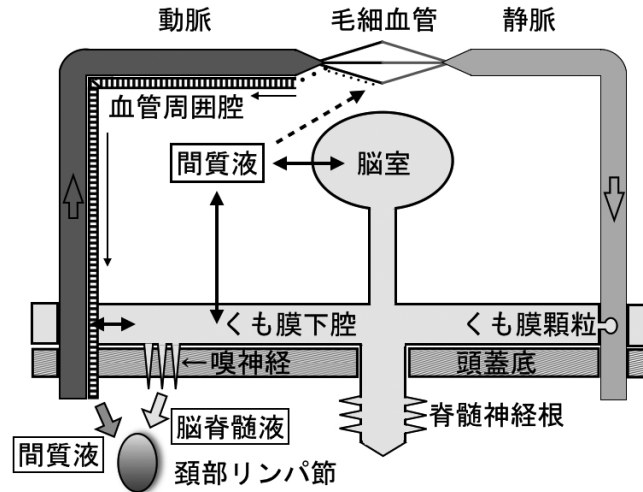


Fig. 1 脳間質液と脳脊髄液のリンパ排水。

脳脊髄液は、脳室の脈絡叢や脳表の毛細血管から産生され、吸収路は、脳表の毛細血管、くも膜顆粒、脳神経や脊髄神経周囲、嗅神経に沿って頸部リンパ節にいたるリンパ経路などがある。脳代謝産物をふくんだ間質液は、毛細血管基底膜に入り、動脈周囲腔内の基底膜を通り、頭蓋底部では内頸動脈に沿って頭蓋外に出て、最終的には頸部リンパ節に到達する。脳脊髄液と脳間質液は、脳室壁、脳表軟膜、くも膜下腔動脈の血管周囲腔で両方向性に交通している。

発達しており、脳脊髄液全体の約50%が吸収されるという報告がある<sup>1)</sup>。さらに、この経路はヒトでも存在することが剖検脳で確認されている<sup>8)</sup>。

一方、脳脊髄液は脳間質液と、脳室壁、脳表軟膜、くも膜下腔動脈の血管周囲腔で交通している。脳間質液は、白質では神経線維間隙を通過して脳室壁から脳室内に入る<sup>6)</sup>。脳室壁の水の通過は両方向性であり、生理的状态では、脳室内へと移動しているが、水頭症などで脳室圧が亢進する際は、逆方向に移動しようと考えられている<sup>9)</sup>。脳表軟膜では、水は軟膜下腔とくも膜下腔を両方向性に通過しうる。くも膜下腔の動脈周囲腔は柔膜で被われており、同様に水は、くも膜下腔との間を両方向性に通過しうる。脳灰白質へのトレーサー注入実験では、間質液の約10~15%が脳脊髄液へ移動するという報告がある<sup>2)</sup>。両コンパートメント間の水移動の定量的検討は、種々の神経疾患の髄液マーカー診断や薬剤の髄液注入療法の意義を考察するうえで重要な課題である。脳間質液と脳脊髄液は、以上のように頸部リンパ節に到達し、ここではじめて全身リンパ系と接する<sup>1)</sup>。頸部リンパ節は、脳組織内の免疫反応における局所リンパ節として機能することが示唆されている。

血管周囲リンパ排水は、ヒトの脳において機能障害をおこしうる。原因として、通過障害と排水駆動力の低下が提唱されている<sup>1)</sup>。Wellerは、アルツハイマー病患者の剖検脳において、 $A\beta$ が毛細血管から脳表くも膜下腔の動脈の血管周囲腔に選択的に蓄積していることを報告し、流出抵抗が増加することで $A\beta$ 排出が障害され、神経細胞の機能不全を生じるというメカニズムを提唱した<sup>1)10)</sup>。加齢や動脈硬化により、弾

性動脈の拡張力が低下すると脈圧減衰作用も低下し、細動脈や毛細血管レベルでの高血圧化をきたす。この結果、血管内皮細胞障害を惹起し、透過性が亢進して血漿タンパクの血管周囲腔への漏出が生じ、リンパ流の流出抵抗が増加する。動脈壁の拡張力低下は、リンパ流を一定方向に保つ基底膜の弁作用を低下させる。また、動脈の蛇行化により、血管周囲腔の流出抵抗も増加する。脳小血管病は、穿通枝領域細動脈の血管内皮細胞透過性が亢進することで、血漿タンパクの血管周囲腔への漏出による血管内膜や中膜の変性を誘発し、血管内腔の閉塞や出血を生じるものである。また、脳アミロイド血管症では、脳皮質とくも膜下腔の動脈周囲腔に $A\beta$ が蓄積し、中膜平滑筋細胞の壊死や血管狭窄を生じる<sup>10)</sup>。 $A\beta$ などが血管周囲腔に蓄積すると膠質浸透圧も高くなり、慢性的な脳間質液増加状態となりえる。停滞かつ増加した脳間質液は、先述した接点を介して脳脊髄液のコンパートメントに移動し、脳脊髄液量は慢性的に増加する。さらに、脳脊髄液吸収路の機能低下も加わると、脳室拡大をきたす可能性がある。血管周囲リンパ流の停滞は、iNPH、脳小血管病、アルツハイマー病の3疾患の重複病理 (comorbidity) を説明しうる機序であるかも知れない。iNPHの発症原因を解明していく上で、脳リンパ排水の問題は重要である。

※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) Weller RO, Djuanda E, Yow HY, et al. Lymphatic drainage of the

- brain and the pathophysiology of neurological disease. *Acta Neuropathol* 2009;117:1-14.
- 2) Cserr HF, Knopf PM. Cervical lymphatics, the blood-brain barrier and the immunoreactivity of the brain: A new view. *Immunol Today* 1992;13:507-512.
  - 3) Zhang ET, Inman CB, Weller RO. Interrelationships of the pia mater and the perivascular (Virchow-Robin) spaces in the human cerebrum. *J Anat* 1990;170:111-123.
  - 4) Kida S, Steart PV, Zhang ET, et al. Perivascular cells act as scavengers in the cerebral perivascular spaces and remain distinct from pericytes, microglia and macrophages. *Acta Neuropathol* 1993;85:646-652.
  - 5) Hadaczek P, Yamashita Y, Mirek H, et al. The “perivascular pump” driven by arterial pulsation is a powerful mechanism for the distribution of therapeutic molecules within the brain. *Mol Ther* 2006;14:69-78.
  - 6) Kida S, Weller RO. Morphological basis for fluid transport through and around ependymal, arachnoidal, and glial cells. In: Raimondi AJ, Choux M, Di Rocco C, eds. *Intracranial cyst lesions*. New York: Springer-Verlag; 1993. pp. 37-52.
  - 7) Kida S, Pantazis A, Weller RO. CSF drains directly from the subarachnoid space into nasal lymphatics in the rat. *Anatomy, histology and immunological significance*. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1993;19:480-488.
  - 8) 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;1:2-15.
  - 9) Weller RO, Kida S, Harding BN. Aetiology and pathology of hydrocephalus. In: Schurr PH, Polkey CE, eds. *Hydrocephalus*. Oxford: Oxford University Press; 1993 pp. 48-99.
  - 10) Carare RO, Hawkes CA, Jeffrey M, et al. Cerebral amyloid angiopathy, prion angiopathy, CADASIL and the spectrum of protein elimination failure angiopathies (PEFA) in neurodegenerative disease with a focus on therapy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2013;39:593-611.

### Abstract

## Lymphatic drainage of CSF and ISF from the brain: recent concept and hypothesis

Shinya Kida, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurosurgery, Fukui Prefectural Hospital

Cerebrospinal fluid (CSF) drains via the cribriform plate and nasal mucosa to cervical lymph nodes. There are no conventional lymphatics in the brain but physiological studies have revealed a substantial and immunologically significant lymphatic drainage from brain to cervical lymph nodes. Interstitial fluid (ISF) and solutes from brain parenchyma drain along capillary and perivascular space of artery, and path through the skull base, then reach to the cervical lymph nodes. CSF and ISF appear to drain by separate routes from the brain, especially in humans. However, there are interrelationships between the two fluid compartments that become more significant when drainage of CSF or ISF is impaired by disease processes. Vessel pulsations appear to be the driving force for the perivascular lymphatic drainage along artery walls, and as vessels stiffen with age, amyloid peptides (A $\beta$ ) deposit in the drainage pathways as cerebral amyloid angiopathy (CAA). Blockage of lymphatic drainage of ISF and solutes from the brain by CAA may result in loss of homeostasis of the neuronal environment that may contribute to neuronal malfunction and dementia. Such failure of perivascular drainage may associated with the pathoetiology of Alzheimer’s disease, cerebral small artery disease and idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH).

(*Clin Neurol* 2014;54:1187-1189)

**Key words:** lymphatic drainage of the brain, cerebrospinal fluid, interstitial fluid, cervical lymphnode, iNPH