



特発性正常圧水頭症の病因的研究 : 高血圧自然発症 ラットによる水頭症作製と、髄液循環動態の検索

野田, 眞也

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1983-07-13

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙0885

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2000885>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・（本籍） 野 田 眞 也 （佐賀県）
 学位の種類 医 学 博 士
 学位記番号 医博ろ第 781 号
 学位授与の要件 学位規則第 5 条第 2 項該当
 学位授与の日付 昭和 58 年 7 月 13 日
 学位論文題目 特発性正常圧水頭症の病因的研究
 — 高血圧自然発症ラットによる水頭症作製と、
 髄液循環動態の検索 —

審 査 委 員 主査 教授 松 本 悟
 教授 溝 口 史 郎 教授 福 崎 恒

論 文 内 容 の 要 旨

序

特発性正常圧水頭症（NPH）の発症機構に関して、近年、剖検例の報告および、著者らの臨床例での報告の如く、高血圧性脳血管病変との関連を示唆するものが増えつつある。これらの報告にもとづき、高血圧自然発症ラット（SHR）を用い、高血圧および高血圧性脳血管病変が、水頭症の発生に關与するか否かを、以下の 3 つの実験を行い、検討した。

実験Ⅰ：高血圧動物における実験的水頭症の作製

（目的）高血圧および高血圧性脳血管病変を有する事が、水頭症の進展にとって、促進的要因となり得るか否かを検討した。

（対象と方法） SHR のうち、より高度の高血圧と、脳血管病変を有する SHR-SP、5 例（45 週令）、高血圧のみ有する SHR-SR、5 例（44 週令）および非高血圧動物として Wister Kyoto Rat（WKR）5 例（47 週令）を対象とした。対象動物の収縮期血圧を測定した後、大槽内に Kaolin thick suspension を注入した。4 週間後に、これらの対象動物を断頭し、脳室拡大の程度を Cerebro-Ventricular Index（CVI）を計測する事により検討した。

（結果） 血圧は、SHR-SP で平均 229.6 ± 26.9 mm Hg, SHR-SR では平均 182 ± 9.2 mm Hg, WKR では 82.0 ± 5.0 mm Hg であった。平均 CVI は、SHR-SR で最も高く 39.8 ± 5.1 %, 次いで SHR-SP が 36.2 ± 4.1 %, WKR は 30.7 ± 3.0 % であり、SHR-SR および、SHR-SP と WKR との差は、いずれも統計学的に 1 % 以下の危険率で有意であった。

実験Ⅱ：高血圧動物における CSF pressure-volume relationship および CSF outflow resistance の測定

(目的) SHR-SR と WKR の両者を用いて、一定量の生理的食塩水を脳脊髄液腔内に負荷した時の脳脊髄圧の変化、および脳脊髄液吸収抵抗 (CSF outflow resistance, R_{out}) を測定し、SHR と WKR との差異の有無を検討した。

(対象と方法) SHR-SR, 5 例 (45 週令), WKR, 5 例 (47 週令) を対象とした。対象ラットの収縮期血圧を測定し、平均値とその標準偏差を求めた。次に、対象ラットを軽麻酔下におき、大槽硬膜部の 2 カ所で、ポリエチレンチューブを穿刺、挿入し、一方のチューブは脳脊髄圧測定用のマンオメーターとし、もう一方のチューブは、生理的食塩水注入用とした。生理的食塩水 0.1 ml (ΔV) の bolus injection を行った後の脳脊髄圧の最高値を P_p , t 分後の圧を P_t , その後の圧下降期において脳脊髄圧が $P_o + (P_p - P_o) \times 1/2$ に達するまでの時間 (分) を $T_{1/2}$ とした。この時の相対的な圧上昇分の最大値の対数 $\log P_p / P_o$ と負荷容量 ΔV との間には直線的な相関があり、その相関係数は Pressure-Volume Index (PVI) として、以下の如く求められる。又、 R_{out} , craniospinal compliance も同様に、以下の如く求められる。

$$PVI = \frac{\Delta V}{\log P_p / P_o} \quad \text{compliance} = \frac{\Delta V}{\Delta P} = \frac{PVI}{P_o}$$

$$R_{out} = \frac{P_o \cdot t}{PVL \cdot \log \frac{P_t (P_p - P_o)}{P_p (P_t - P_o)}}$$

(結果) 血圧は、SHR で平均 185.0 mm Hg, WKR では平均 88.4 mm Hg であった。初圧 P_o は、SHR, WKR 共に 4 mm Hg 付近で有意差なく、 P_p も SHR で 13.52 ± 2.80 mm Hg, WKR では 12.26 ± 1.43 mm Hg と、両者の間に統計学的に有意の差はなかった。一方、 R_{out} は、SHR で $2,041.6 \pm 1,056.0$ mm Hg / ml / min, WKR では $1,042.9 \pm 274.9$ mm Hg / ml / min と、前者が後者に比し約 1.95 倍の高値を示し、これは 1 % 以下の危険率で有意であった。 $T_{1/2}$ は全体にばらつきが強く、SHR と WKR の両者に有意の差はなかった。

実験Ⅲ 高血圧動物における髄液循環動態の形態学的研究

(目的) horseradish peroxidase (HRP) を tracer として用い、高血圧動物における髄液循環動態を、形態学的に検討した。

(対象と方法) SHR-SR, 9 例 (45 週令), WKR, 9 例 (47 週令) を対象とした。これらを無動化した後、HRP 15 mg を大槽内に注入した。3 時間、6 時間、24 時間後に、SHR, WKR 群共、各々 3 例ずつをとり出し、灌流固定後に断頭し、脳を摘出した。摘出脳を凍結切片とした後、DAB 法に従い処理し、顕微鏡下に観察を行った。

(結果) 注入 3 時間後における WKR のくも膜下腔での HRP 残留は少なく、大部分は脳実質へ移行しているのに対し、同じく注入 3 時間後の SHR では、まだ、くも膜下腔での HRP 残留が強く、

HRP の脳実質への移行の遅延が推察された。注入 6 時間後では、SHR、WKR の両者の脳実質における活性はほぼ等しくなり、HRP の血管周囲腔への集積が認められた。注入 24 時間後には、SHR の 3 例全てで、脳実質内血管周囲腔での HRP 活性が、WKR の 3 例中 2 例に比し、より強く残留したが、WKR の残りの 1 例でも、SHR と同様に、血管周囲腔での残留が強く認められた。

考 按

実験 I において、SHR の方が WKR に比し、より高度の脳室拡大を示した事、および実験 II において SHR の R_{out} が、WKR の約 1.9 倍という高値を示した事は、SHR が潜在的に髄液吸収障害を有している事を示唆するものと考えられる。しかし、実験 III では、全体としては WKR に比べ、SHR において HRP の血管周囲腔での残留が強く、実験 I および実験 II の結果を支持するものと考えられたが、同様の所見は、一部の WKR にもみられ、必ずしも SHR にのみ特徴的とは言えなかった。

SHR の R_{out} が高値を示した事は、SHR の髄液吸収系のいずれかの部位において、その抵抗を増すような病変の存在が考えられる。SHR の特徴は、高血圧と高血圧性脳血管病変にあり、ここに、これらの病変が髄液吸収系の抵抗を高めているのではないかという推論が成り立つ。

脳脊髄液 (CSF) の major pathway に対して、くも膜顆粒を経ない lesser pathway の存在が知られているが、HRP を tracer とした一連の実験から、この lesser pathway の一部として、脳実質内血管が CSF 吸収に関与しているとの報告がある。このように、脳実質内血管が CSF 吸収に関与し、これが高血圧性脳血管病変によって障害されると仮定した時、その病態に関し、次の 3 つの過程が考えられる。

1. perivascular block by arteriosclerotic changes

脳実質内血管周囲腔は、くも膜下腔および脳室より脳実質内に浸入した CSF にとって、より抵抗の少ない流通路である事が報告されている。したがって、高血圧性変化としての、血管周囲腔での繊維芽細胞の増生と血管基底膜の肥厚は、この CSF 流通の抵抗を増す事が考えられる。

2. functional block by arterial hypertension

正常状態下でも、血管内壁より血管外への anterograde transport が存在するが、高血圧の存在下には、これらの vesicular transport は著明に亢進し、retrograde transport (CSF 吸収) は、相対的に低下すると考えられる。

3. block of CSF bulk flow by multiple lacunar infarct

lacunar infarct が多発性に存在すれば、脳実質内の CSF bulk flow を障害すると共に、健状な CSF 吸収域の減少を来し、CSF 吸収障害を増強すると考えられる。

結 語

1. SHR、WKR を用いたカオリンによる閉塞性水頭症作製実験では、SHR においてより高度の脳室拡大が得られた。
2. 生理的食塩水の bolus injection 法により得られた SHR および WKR の PVI, compliance には有意の差が認められなかったが、CSF outflow resistance (R_{out}) は、SHR において有意に

高値であった。

3. HRP を tracer とした SHR および WKR の CSF 循環動態の検索では、SHR で吸収の遅延を示唆する所見が多くみられたものの、必ずしも SHR にのみ恒常的な所見ではなかった。
4. 高血圧症および高血圧性脳血管病変の存在は、水頭症形成の基礎的要因になり得ると考えられる。

論文審査の結果の要旨

高脳圧性水頭症、正常圧性水頭症とは、脳脊髄液循環障害に由来する臨床単位と考えられているが、その病態は必ずしも明確になっていない。特に正常圧性水頭症の場合、頭蓋腔内の他の要因、すなわち、脳実質病変、脳血管病変の関与も無視出来ないことが論じられ始めてきた。本申請者は、上記に着目し、高血圧自然発症 rat を用い、高血圧症、高血圧性脳血管病変が水頭症発現にいかに関与するかを検討するため、以下の実験を行った。

実験Ⅰ 高血圧性動物における実験的水頭症作製の特性

高血圧自然発症 rat (SHR) のうち、より高度の高血圧と脳血管病変を有する SHR-SP 5 例、高血圧のみを有する SHR-SR 5 例、および非高血圧 rat として Wister Kyoto Rat (WKR) 5 例を実験対象とした。これらに対し、大槽内に kaolin thick suspension を注入、4 週後に非交通性水頭症を作製した。結果としては三群全例に脳室拡大を証明したが、SHR-SP、SHR-SR と WKR との脳室拡大率を比較すると、1%以下の危険率で有意と判定された。

実験Ⅱ 高血圧動物における髄液圧容積曲線 (CSF pressure-volume relationship) および髄液吸収抵抗値 (CSF outflow resistance, Rout)

約 45 週令の SHR-SR 5 例、WKR 5 例を用い、軽麻酔下にてまづ後頭下大槽部に 2 本のポリエチレンチューブを穿刺、挿入固定し、1 本は髄液圧測定用、他は生食水注入用として用いた。まづ安定した状態での初圧 P_0 、生食水 0.1 ml を 5 秒間で bolus injection にて注入後最高圧 P_p 、t 分後の圧 P_t 、その後の圧下降が

$$P_0 + \left(\frac{P_p - P_0}{2} \right) \times \frac{1}{2}$$

となるまでの時間 $T_{1/2}$ を測定した。各動物における上記数値を用い、Marmarou の作製した計算式にあてはめ、髄液圧・容積相関係数 Pressure Volume Index、頭蓋内コンプライアンス Compliance、髄液吸収抵抗 R_{out} を測定、各群の比較を行った。その結果 P_0 、 P_p 値においては両群で著変はなかったが、SHR における R_{out} は WKR のそれに比しほぼ 1.9 倍の高値を示した。

実験Ⅲ 高血圧動物における髄液循環動態の形態学的研究

この目的のため SHR-SR 9 例、WKR 9 例を対象とし、horseradish peroxidase (HRP) 15 mg を大槽内に注入、一定時間後に SHR、WKR 各 3 例をとり出し tracer としての HRP の頭蓋腔内移動状態を観察した。注入後 3 時間では SHR の場合、くも膜下腔での HRP の残留つよく、一方 WKR では HRP はすでに大部分は脳実質へ移行していた。注入後 24 時間では SHR 3 例とも脳実質

内血管周囲腔での HRP が強く残っていたが、WKRは前者程著明ではなかった。

考 按

以上の実験結果より、同一条件下での実験水頭症作製にあたっては、SHR は WKR に比し、より高度の脳室拡大を示したこと、SHR の Rout は WKR に比し約 1.9 倍の高値であったこと、および HRP の脳血管周囲腔での残留度は SHR の場合 WKR に比し亢進していることが判明した。上記所見は SHR の場合、髄液吸収系のいずれかの部分において、その抵抗性が増大する病変の存在が考えられたわけである。

そもそも、脳脊髄液の循環を考える場合、古典的には、脳室内脈絡叢にて産生・循環し、脳表くも膜顆粒にて吸収される、いわゆる major route のみならず、脳表、脳室上皮 P を介する髄液産生吸収路、すなわち lesser route の存在も無視出来ない。

一方、脳血管障害における水頭症、ことに正常圧水頭症の合併が他疾患の合併に比し、多い臨床的事実は、上記髄液循環の lesser route における循環障害に由来するものであることが、本論文によって間接的に証明されたわけである。すなわち、① 動脈硬化性変化による脳実質内血管周囲腔での髄液流通抵抗の増大、② 高血圧症にともなう血管壁を介した液体移動の障害、③ lacunar infarct の多発による髄液 bulk flow の障害などが結果として髄液循環障害を助長し、より一層の脳室拡大所見を足することが明確となった。

以上本研究は、水頭症における脳実質変化、脳血管変化の関与につき、その重要性を研究したものであるが、従来ほとんど行われていなかったこの分野での水頭症病態につき、重要な知見を得たものとして価値ありと認め、医学博士の学位を得る資格があるものとする。