

原 著

髄液のレオロジーと交通性水頭症

東京女子医科大学 脳神経外科学教室 (主任: 喜多村孝一教授)

ヨシ タ シゲシ
吉 田 滋

(受付 昭和62年4月20日)

Cerebrospinal Fluid Rheology and Communicating Hydrocephalus

Shigeshi YOSHIDA

Department of Neurosurgery (Director: Prof. Koichi KITAMURA)
Tokyo Women's Medical College

The rheological property of cerebrospinal fluid (CSF) was determined using a rotational viscometer, and the relative viscosity of 175 CSF samples were measured using a capillary viscometer. CSF was a Newtonian fluid and normal CSF viscosity was 0.999 ± 0.010 (mean \pm SD, $n=27$). The CSF viscosity was influenced by the CSF protein concentration ($r=0.9603$) and the CSF cell counts ($r=0.5011$). Marked increase in CSF viscosity was noted in communicating hydrocephalus (high pressure and normal pressure) ($p<0.05$). The rise of CSF viscosity might be responsible for the genesis (or facilitation) of communicating hydrocephalus, but its extent was unclear.

緒 言

著者は脳腫瘍の全摘出術後、軽度の髄膜炎を合併した1症例を経験した。本症例において、約2ヵ月間著者は種々の抗生剤を投与したが、症状は軽減と悪化を反復し、結局サルファー剤にて髄膜炎は完治した。この経過中、髄膜炎の病状が軽快した時は髄液 (cerebrospinal fluid, CSF) の粘度は低下し、かつ水頭症は認められなかった。しかし悪化した時は髄液粘度も上昇し、かつ水頭症も合併した。最後にサルファー剤で髄膜炎が完治後は、髄液粘度も低下し水頭症も完治した。

従来髄膜炎による水頭症の原因として、くも膜の癒着説¹⁾があるが本症例の可逆性はこの癒着説のみでは説明困難である。著者は髄液粘度と水頭症および髄液循環障害に相関があると考えた。そこで髄液の流体としての特性であるレオロジー特性 (rheological property) を30症例で分析した。かつ髄液粘度に影響を与える因子の検討をした。さらに106例の水頭症患者と69例の非水頭症患者

の髄液粘度を測定比較した。

対象と方法

1. 1979年東京女子医科大学脳神経外科に入院した30症例(男性16例, 女性14例, 年齢範囲18~74歳, 平均56.4歳)を対象とした。その内訳は、脳血栓8例, 脳腫瘍6例, 頭部外傷8例, 変性疾患1例, くも膜下出血後1ヵ月以後の症例7例である。髄液は腰部くも膜下腔より採取し、肉眼的に血液が混入した検体は除外した。採取後30分以内に shear rate ($0.01747 \sim 128.5 \text{S}^{-1}$) と shear stress の相関を、外筒回転型回転粘度計 (Codix 社, 東京) を使用して37℃にて測定した。

2. 1979~1980年間に当科および関連病院の Shunt 手術前の患者175例(男性105例, 女性70例, 年齢範囲3週~81歳, 平均57.6歳)を対象とし、以下の5群に分類した。

Normal 27例, 神経系疾患が否定され、かつ computerized tomography (CT) にて Evans index が0.31以下の症例。

Central nervous system disorders without hydrocephalus (CNS) 42例, 中枢神経系疾患で Evans index が0.31以下の症例.

Normal pressure communicating hydrocephalus (NH) 57例, CT にて Evans index が0.32 以上であり, CT と cisternography(isotope または Metrizamide) にて髄液循環路の物理的閉鎖も狭窄も否定した. 頭蓋内圧 (intracranial pressure, ICP) を経脳室または経腰部くも膜下腔法にて測定, 12torr 以下の症例.

High pressure communicating hydrocephalus (HH) 29例, Evans index が0.32以上であり, NH 群と同様の方法にて髄液循環路の物理的閉鎖も狭窄も否定した. 同様に ICP を測定, 13torr 以上の症例.

Obstructive hydrocephalus (OH) 20例, Evans index が0.32以上であるが, 髄液循環路に物理的閉鎖または狭窄が認められる症例.

髄液は原則的に腰部くも膜下腔より採取したが, OH 群の一部では脳室より採取した. 肉眼的に血液が混入した検体は除外した. 採取後30分以内に29℃にて, 相対粘度を測定した.

水, 10%酢酸水, 99.7%ethyl alcohol, ethyl ether にて十分洗浄した毛細管粘度計を使用した. 1.2ml の蒸留水の落下時間を5回連続測定し, この落下時間の平均値を水の落下時間とした. 同様に検体も5回測定平均落下時間を求めた. 相対粘度は下記の式で計算した²⁾.

$$\text{相対粘度} = \frac{1.2\text{ml の検体の落下時間}}{1.2\text{ml の水の落下時間}}$$

有意差検定には F-test を用い, P 値が0.05以下の場合を有意差ありと判定した.

3. 上記175症例より任意に選んだ113症例につ

いて髄液蛋白濃度を Lowry の変法で, 111症例について髄液細胞数を一般臨床検査法で測定し, 相対粘度との相関係数 (r) と回帰直線を求めた.

結 果

1. 30症例すべての髄液において, shear stress と shear rate の関係は原点を通る直線関係になった(図1). このことは, 30症例においては髄液の rheological property は Newtonian であることを示す(表1).

2. 正常髄液相対粘度は 0.999 ± 0.010 (mean \pm S.D., $n=27$) であった. normal, CNS, OH 群間に有意の差はなかった. NH 群において, 髄液相対粘度の上昇が認められ (1.020 ± 0.014 , $n=57$), normal, CNS, HH, OH 群と有意の差があった ($p < 0.05$). HH 群において, 髄液相対粘度はさらに上昇し (1.050 ± 0.025 , $n=29$), normal, CNS, NH, OH 群と有意の差があった ($p < 0.05$). これらの結果は表2に示した.

3. 髄液相対粘度と髄液蛋白濃度の間には, 有意の正の相関関係があり, 相関係数 $r = 0.9603$ ($n = 113$), 回帰直線 $y = 0.0003x + 1.0004$, $p < 0.005$ であった(図2).

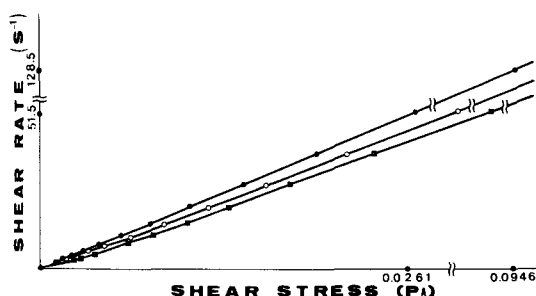


図1 髄液における shear rate と shear stress の関係

表1 Classification of fluid

fluid	Perfect fluid	
	Viscous fluid	Newtonian fluid water Benzene Serum Cerebrospinal fluid
		Non-Newtonian fluid Whole blood Tear Colloid solution

表2 175例の髄液の相対粘度

Nonhydrocephalus groups	(mean±SD ; n)
Normal	(0.999±0.010 ; n=27)
Central nervous system disorders (CNS)	(1.007±0.015 ; n=42)
Hydrocephalus groups	
Normal pressure communicating hydrocephalus (NH)	(1.020±0.014 ; n=57)*
High pressure communicating hydrocephalus (HH)	(1.050±0.025 ; n=29)**
Obstructive hydrocephalus (OH)	(1.010±0.012 ; n=20)

*p<0.05 from normal, CNS, HH and OH

**p<0.05 from normal, CNS, NH and OH

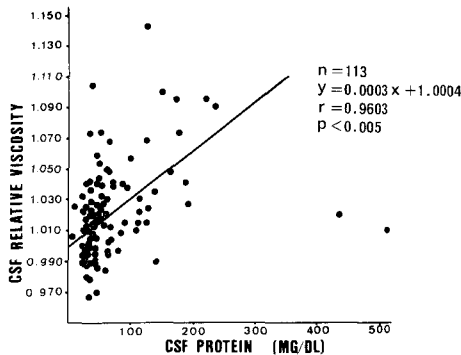


図2 髄液相対粘度と髄液蛋白濃度の相関

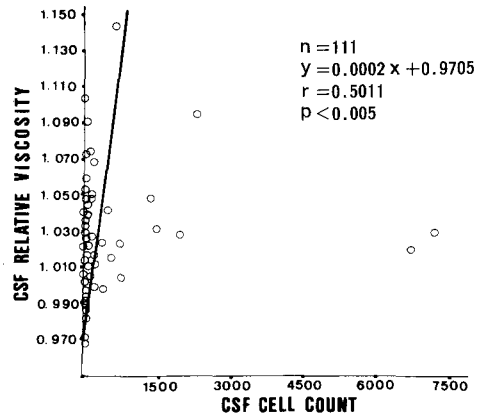


図3 髄液相対粘度と髄液細胞数の相関

髄液相対粘度と髄液細胞数の間にも、有意の正の相関関係があり、相関係数 $r=0.5011$ ($n=111$), 回帰直線 $y=0.0002x+0.9705$, $p<0.005$ であった(図3).

考 察

Rheology の「Rheo」はギリシア語の「流れる」を意味している。流体の流動現象を流体自体の構造上から解明する科学である³⁾。一方髄液循環は別名「The third circulation」ともいわれる。その産生部位より吸収部位までの循環は十分に解明されておらず、次の要因が報告されている⁴⁾。(1) 新生髄液が押し出す。(2) 脳室表面の繊毛運動。(3) 呼吸運動。(4) Choroid plexus と脳動脈の拍動。(5) Arachnoid villi における圧差。しかるに髄液が流体としてどのような特性 (rheological property) を持っているかさえも、著者の調査した範囲では報告がない。

髄液は30症例のみであるが、全例、水や血清と同様に Newtonian に属する(表1³⁾⁵⁾)。それで髄液は Hagen-Poiseuille's law (表3⁵⁾) に従い、流

表3 Hagen-Poiseuille's law

$$Q = \pi R^4 \Delta P / 8 \eta l$$

Q : flow volume

R : the radius of capillary tube

 ΔP : the difference in pressure η : viscosity

l : the length of capillary tube

動に対する抵抗は粘度に正比例して増大し、同じ灌流圧で流体を流すとすれば粘度が2倍になれば流動速度は半減し流動量も半減する⁶⁾。かつ粘度測定の場合、毛細管粘度計にて正確に測定可能である。

この粘度計は洗浄が簡単で、検体が少量ですみ、室温でも測定可能という利点がある²⁾。

粘度とは流体自体の持つ「粘り気」のことであり流動性の指標である。普通は水の粘度を1として、それに対する相対粘度で表わす⁶⁾。一般に蛋白溶液の粘度は蛋白濃度、蛋白の種類(分子量の大きさと構造の差)、およびこれらの相互反応にて決

定される²⁾。髄液は血清の約1/200の蛋白濃度を持った蛋白溶液の一種と考えられるが⁴⁾⁷⁾、本研究の分析でも髄液相対粘度は蛋白濃度に影響される(図2)。これは Jahrig らが報告している結果とも一致している⁸⁾。

他方稀であるが、転移性脳腫瘍より分泌された mucin が髄液粘度を上昇する⁹⁾。また中枢神経系の感染症において、多数の *Cryptococcus* が髄液粘度を上昇するという報告もある⁹⁾。さらに酵母の多糖類の膜も同様に髄液粘度を上昇する⁹⁾。本研究において髄液相対粘度と髄液細胞数は軽度の相関がある(図3)。多血症において、全血粘度が上昇するのと⁶⁾、類似はするが髄液細胞数は多くの場合、血中の血球ほど多数でなく、かつ髄液細胞数が増加すれば多くの場合、髄液蛋白濃度も増加するので髄液粘度に対する関与は蛋白に比べ軽度であると思われる。

正常髄液相対粘度は 0.999 ± 0.010 (表2)であり、正常血清(1.4~1.8)¹⁰⁾や正常全血(4~5)⁶⁾に比べ低く、水とはほぼ同じである。髄液蛋白濃度は血清の約1/200⁴⁾⁷⁾であることから、了解可能である。

交通性水頭症(Adams らの normal pressure hydrocephalus (NPH)¹¹⁾を含む)の病態生理と手術適応の決定に関する研究は大別して次の2つに分類される¹²⁾。(1) 髄液の循環状態を検討する方法。これには CT, ICP, cisternography, infusion manometric test, CSF outflow resistance 等がある^{13)~19)}。ここでは深く立ち入らない。(2) 脳代謝、脳血流、および髄液循環状態を反映する髄液化学成分の変化を検討する方法¹²⁾。これらには次のような報告がある。

NPH において、腰部髄液 glial fibrillary acidic protein (GFAP)²⁰⁾、髄液 albumin²¹⁾、髄液 γ -globulin²¹⁾、髄液中の分子量未知の peptide²¹⁾が上昇するが、脳室髄液 homovanillic acid (HVA)²²⁾と髄液 synaptic membrane glycoprotein D₂²³⁾が低下すると報告されている。また小児 congenital hydrocephalus においては、髄液 5-hydroxy-indoleacetic acid(5 HIAA)²²⁾、髄液 fatty acid²⁴⁾、髄液 hypoxanthin²⁵⁾²⁶⁾、髄液 xanthine²⁶⁾が上昇す

る。そして shunt 手術後水頭症が改善すると、hypoxanthine は低下すると報告している²⁵⁾。さらに種々の水頭症において髄液 myelin basic protein (MBP) の上昇を報告している²⁷⁾²⁸⁾。

これらの髄液化学物質濃度の上昇の原因は、(1) blood-brain barrier または blood-CSF barrier の透過性の亢進²¹⁾、(2) 脳組織自体の産生または破壊^{20)24)~28)}、(3) 髄液の吸収障害²²⁾と報告されている。これらの上昇は水頭症自体の結果の側面が強い^{20)~22), 24)~28)}。一方 HVA の低下は HVA 自体の産生低下が原因とされ²²⁾、また glycoprotein D₂ の低下の原因は不明とされている²³⁾。これらの髄液化学物質の変化と髄液粘度との相関は現在不明である。

そして NPH における髄液蛋白濃度に関する報告には意見の相違があり、腰部髄液は正常²⁹⁾³⁰⁾という報告と、30~50%の NPH で軽度上昇³¹⁾³²⁾という報告がある。脳室髄液は小児と成人いずれにおいても上昇している(30mg/dl 以上)^{33)~35)}。しかし髄液蛋白濃度の上昇の程度と交通性水頭症の頻度とは相関がない⁹⁾。脊髄腫瘍と交通性水頭症の合併例は稀であるが、水頭症成因のひとつとして次の仮説がある。脊髄腫瘍における髄液蛋白濃度の上昇は髄液粘度を上昇する。その結果髄液循環障害と吸収障害を惹起する。そして腫瘍全摘出後は髄液蛋白濃度も正常になり、水頭症も消失すると報告されている³⁶⁾。さらに犬の実験において、同種血清をくも膜下腔に投与することにより、髄液蛋白濃度を上昇させると inulin と albumin の clearance rate が低下する⁹⁾。本研究においても、正常圧交通性水頭症において髄液粘度は上昇する($p < 0.05$, 表2)。そして、高圧交通性水頭症においてはさらに髄液粘度は上昇する($p < 0.05$, 表2)。この粘度上昇は主に髄液蛋白濃度上昇の結果と考えられているが(図2)、髄液粘度は髄液蛋白濃度のみによっては決定されない(図2, 3)。それで髄液蛋白濃度上昇の程度と交通性水頭症の頻度には相関がないという報告⁹⁾とは矛盾しない。

髄液は Newtonian であるので(図1, 表1)、原因のいかんにかかわらず粘度の上昇に反比例して循環髄液量は減少する⁶⁾。もっともこれは髄液

循環路が理想的な剛体であり、髄液が均質であると仮定した場合のことである。実際には髄液循環路は伸展性もあり、繊毛運動もあり、拍動もあり、髄液は均質でもない⁴⁾。これらの因子を考慮すると、本研究の交通性水頭症における髄液粘度の上昇が、どの程度髄液循環障害に関与しているか不明である。しかし髄液化学成分の変化が単に水頭症と髄液循環障害の2次的な結果だけでなく、逆に髄液粘度を上昇させることにより、髄液循環障害を助長している可能性がある。すなわち髄液 rheology は髄液循環障害と髄液化学変化を相互に結ぶ接点である。

髄液粘度の上昇を交通性水頭症の明らかな成因(または促進因子)の1つに加えるには、(1)同一症例における水頭症の消長と髄液粘度変化の経時的相関、(2)CSF outflow resistanceと髄液粘度の相関、を検討する必要がある。

結 語

1. 30症例すべての髄液はshear stressとshear rateの相関は原点を通る直線関係になった。このことは髄液のrheological propertyはNewtonianであることを示す。

2. 正常髄液相対粘度は 0.999 ± 0.010 (mean \pm SD, $n=27$)であり、髄液相対粘度は髄液蛋白濃度に強く影響され、髄液細胞数に軽度影響される。

(3) 髄液相対粘度は正常圧交通性水頭症で上昇し($p<0.05$)、高圧交通性水頭症ではさらに上昇する($p<0.05$)。この髄液粘度上昇が交通性水頭症の成因(または促進因子)の1つである可能性があるが、関与の程度が不明である。

稿を終るにあたり、終始御指導と御校閲を賜りました喜多村孝一教授に深謝致します。また終始御協力と激励下さいました、東京女子医科大学脳神経外科と関連病院の先生方ならびに職員の方に深謝致します。

文 献

- 1) Youman JR: Neurological surgery. pp1550-1551, WB Sanders Co, Philadelphia (1973)
- 2) Wright DJ, Jenkins DE: Simplified method for estimation of serum and plasma viscosity in multiple myeloma and related disorders. Blood 36: 516-522, 1970
- 3) 平井英二: レオロジー. pp1-3, 科学技術社, 金沢 (1979)
- 4) Milhorat TH: The third circulation revisited. J Neurosurg 42: 628-645, 1975
- 5) 岡 小天: レオロジー. pp35-164, 裳華房, 東京 (1976)
- 6) 吉永 馨, 小野寺清寿: Hyperviscosity syndrome. 呼と循 26: 1059-1063, 1978
- 7) Oldendorf WH: Cerebrospinal fluid formation and circulation (Progr Nucl Med 1), pp336-358, Karger, Basel and University Park Press, Baltimore (1972)
- 8) Jahrig K, Steiner B: Correlation of viscosity and protein content in cerebrospinal fluid. Psychiatr Neurol Med Psychol (Leipz) 25: 290-296, 1973
- 9) Fishman RA: Cerebrospinal fluid in diseases of the nervous system. pp96-171, WB Saunders Co, Philadelphia (1980)
- 10) Fahey JL, Barth WF, Solomon A: Serum hyperviscosity syndrome. JAMA 192: 464-467, 1965
- 11) Adams RD, Fisher CM, Hakim S et al: Symptomatic occult hydrocephalus with "normal" cerebrospinal fluid pressure: A treatable syndrome. New Engl J Med 273: 117-126, 1965
- 12) Wikkelso C, Blomstrand C: Cerebrospinal fluid proteins and cells in normal-pressure hydrocephalus. J Neurol 228: 171-180, 1982
- 13) Chawla JC, Hulme A, Cooper R: Intracranial pressure in patients with dementia and communicating hydrocephalus. J Neurosurg 40: 376-380, 1974
- 14) Jacobs L, Kinkel W: Computerized axial transverse tomography in normal pressure hydrocephalus. Neurology (Minneap) 26: 501-507, 1976
- 15) Laws E, Mokri B: Occult hydrocephalus: Results of shunting correlated with diagnostic tests. Clin Neurosurg 24: 316-333, 1977
- 16) Black PM, Sweet WH: Normal pressure hydrocephalus: Idiopathic type selection of patients for shunt procedures (Advances in Neurosurgery, 4), pp106-114, Springer, New York (1977)
- 17) Stein SC, Langfitt TW: Normal-pressure hydrocephalus: Predicting the results of cerebrospinal fluid shunting. J Neurosurg 41: 463-470, 1974
- 18) Symon L, Hinzpeter T: The enigma of normal pressure hydrocephalus: Tests to select patients for surgery and to predict shunt func-

- tion. Clin Neurosurg 24 : 285-315, 1977
- 19) **Kosteljanetz M** : CSF dynamics and pressure-volume relationships in communicating hydrocephalus. J Neurosurg 64 : 45-52, 1986
 - 20) **Albrechtsen M, Sorensen PS, Gjerris F et al** : High cerebrospinal fluid concentration of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in patients with normal pressure hydrocephalus. J Neurol Sci 70 : 269-274, 1985
 - 21) 工藤吉郎 : 正常圧水頭症髄液中紫外部吸光物質の検索. 神経外科 24 : 922-930, 1984
 - 22) **Ikeda Y, Nakazawa S** : Amine metabolites in the ventricular cerebrospinal fluid of patients with ventricular dilatation. J Nippon Med Sch 49 : 848-850, 1982
 - 23) **Sorensen PS, Gjerris F, Ibsen S et al** : Low cerebrospinal fluid concentration of brain-specific protein D2 in patients with normal pressure hydrocephalus. J Neurol Sci 62 : 59-65, 1983
 - 24) **Onodera Y, Kawaguchi T, Itoh H** : Fatty acid of cerebrospinal fluid in arrested hydrocephalus. Child's Brain 9 : 95-101, 1982
 - 25) **Bejar R, Sougstad OD, James H et al** : Increased hypoxanthine concentrations in cerebrospinal fluid of infants with hydrocephalus. J Pediatr 103 : 44-48, 1983
 - 26) **Levin SD, Brown JK, Harkness RA et al** : Cerebrospinal fluid hypoxanthine and xanthine concentrations as indicators of metabolic damage due to raised intracranial pressure in hydrocephalic children. J Neurol Neurosurg Psychiatr 47 : 730-733, 1984
 - 27) **Levin SD, Hoyle NR, Brown JK et al** : Cerebrospinal fluid myelin basic protein immunoreactivity as an indicator of brain damage in children. Dev Med Child Neurol 27 : 807-813, 1985
 - 28) **Sutton LN, Wood JH, Brooks BR et al** : Cerebrospinal fluid myelin basic protein in hydrocephalus. J Neurosurg 59 : 467-470, 1983
 - 29) **Ojemann RG, Fisher CM, Adams RD et al** : Further experience with syndrome of "normal" pressure hydrocephalus. J Neurosurg 31 : 279-294, 1969
 - 30) **Jensen F, Jensen FT** : Acquired hydrocephalus : A clinical analysis of 160 patients studied for hydrocephalus. Acta Neurochir (Wien) 46 : 119-133, 1979
 - 31) **Greenberg JO, Shenkin HA, Adem R** : Idiopathic normal pressure hydrocephalus : A report of 73 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatr 40 : 336-341, 1977
 - 32) **Wood JH, Bartlett D, James AE et al** : Normal pressure hydrocephalus : Diagnosis and patient selection for shunt surgery. Neurology (Minneapolis) 24 : 517-526, 1974
 - 33) **Cold G, Jensen F, Malmros R** : Intraventricular isotope encephalography, continuous intraventricular pressure recording and biochemical changes in the cerebrospinal fluid in low-pressure hydrocephalus. Dan Med Bull 24 : 14-20, 1977
 - 34) **Hill NC, Goldstein NP, McKenzie BF et al** : Cerebrospinal-fluid proteins, glucoproteins and lipoproteins in obstructive lesions of the central nervous system. Brain 82 : 581-593, 1959
 - 35) **Tveten L** : Cerebrospinal-fluid proteins in obstructive lesions of the central nervous system. Acta Neurol Scand 41 : 80-91, 1965
 - 36) **Schijman E, Zuccaro G, Monges JA** : Spinal tumors and hydrocephalus. Child's Brain 8 : 401-405, 1981