

# 髄液圧変化時の脳室脈絡叢の電子顕微鏡学的検索

岐阜大学医学部第二外科教室 (指導: 竹友隆雄教授)

鈴木 晴 雄

[原稿受付: 昭和42年9月9日]

## Electron Microscopic Studies on Changes of the Choroid Plexus Induced by Various Factors

by

HARUO SUZUKI

Second Surgical Division, Gifu University School of Medicine

(Chief: Prof. Dr. TAKAO TAKETOMO)

It has been known for long time that the choroid plexus produces the cerebrospinal fluid (CSF), but its mechanism has not yet been fully understood physiologically as well as anatomically. Many investigators hitherto have attempted to correlate morphological findings with function of the choroid plexus, but so far reliable elucidation hardly has been made as far as light microscopic techniques concern. However, by virtue of recent development of electron microscopy techniques, ultrastructures of the choroid plexus have been disclosed and morphological understanding of CSF production mechanism has been advanced to some extent.

The present investigations were undertaken for the purpose of studying electron microscopical changes in the choroid plexus of the dog induced by various factors or agents, which more or less have been known clinically or experimentally to influence the CSF production and absorption dynamics.

The results obtained were as follows.

1) After Diamox administration, the epithelial cells of the choroid plexus showed a decrease in the polypoid processes, changes in mitochondria and cellular edema, as compared with the control. No distinct change in ultrastructure, however, was observed in the basal limiting membrane and in the pial tissue layer.

2) No distinct changes in ultrastructure was observed under CSF hypotension.

3) CSF hypertension was found to cause decreases of the polypoid processes and of the basal infolding membranes, which suggested a reduced CSF production. However, there were some differences in ultrastructures between the cases of an acute and a chronic CSF hypertension, and the differences were especially marked at the central part of the epithelial cells. Changes in ultrastructures of the choroid plexus caused by CSF hypertension were found to resemble closely the changes caused by hypoxia.

4) Administration of hypertonic solutions was found to cause decreases of the polypoid

processes and of the basal infolding membranes, which suggested a decreased CSF production. However, much difference was found between the cases of administrating 50% glucose solution and of administrating 30% urea solution or 15% mannitol solution. In the former case, the ultrastructures merely showed a finding of dehydration, whereas in the latter case the ultrastructures resembled those following Diamox administration except for the basal part of the epithelial cells and the pial tissue layers.

The above findings have been discussed in connection with the known physiological facts on influences on CSF production of those factors and agents utilized in the present investigations.

## 目 次

|                  |                          |
|------------------|--------------------------|
| I 緒 言            | 1 Diamox 投与犬の脈絡叢の電顕像     |
| II 実験材料と実験方法     | 2 hypoxia 犬の脈絡叢の電顕像      |
| 1 Diamox 投与犬作製方法 | 3 急性高髄液圧犬の脈絡叢の電顕像        |
| 2 hypoxia 犬作製方法  | 4 慢性高髄液圧犬の脈絡叢の電顕像        |
| 3 人為的高髄液圧犬作製方法   | 5 低髄液圧犬の脈絡叢の電顕像          |
| a 急性群            | 6 50%葡萄糖溶液投与犬の脈絡叢の電顕像    |
| b 慢性群            | 7 30%尿素溶液投与犬の脈絡叢の電顕像     |
| 4 人為的低髄液圧犬作製方法   | 8 15%マンニトール溶液投与犬の脈絡叢の電顕像 |
| 5 高張液投与犬作製方法     |                          |
| III 実験結果         | IV 考 察                   |
|                  | V 結 論                    |

## I 緒 言

既に1854年 Faivreは脈絡叢が髄液を産生すると主張したが、この説は現今に於てもこの分野の多くの研究者の支持を受けている。一般に髄液の産生、吸収に関する生理については、古くから数多くの実験的、臨床的検索が行われて来たが、未だ充分解明されたとは言えない。近來、血液・髄液閥門を容易に通過し、その透過度を簡便且確実に追究しうる新手段として、放射性同位元素が用いられるようになって、髄液は脈絡叢のみで産生されるのではなく、髄液腔表面が一様にこれに関与することが多数の人々によつて確められた(Bering<sup>1)</sup>, Sweet<sup>2)3)</sup>, Locksley<sup>3)</sup>, Salomon<sup>3)</sup>, Bakay<sup>3)</sup>).

しかし乍ら依然として脈絡叢が髄液産生に果す大きい役割については異論は少ないようである。ところが脈絡叢に於ける髄液産生機構については未だ生理学的にも、解剖学的にも明らかにされていない。多くの先人は脈絡叢の髄液分泌作用の証左を組織学的に捉えようとして、脈絡叢上皮細胞の原形質内に分泌顆粒 secretory granules と称するものの存在を記載した。例えば Studnicka<sup>4)</sup> (1900) と Hworostuchin<sup>5)</sup> (1911) は、この分泌顆粒は酸性フクシンで染るものもあれば、オ

スミウムで染るものもあると言う。しかし Sundwall<sup>6)</sup> (1917) は、脈絡叢には唾液腺や涙腺に見られるような特有な分泌顆粒は存在せず、寧ろ上皮細胞内に多数の空胞や小管がある。そしてこれ等は細胞の分泌状態に応じて極めて変貌し易く、大空胞を含む細胞は、将に液体を放出しようとする姿であると述べている。更に Pettit と Girard<sup>7)</sup> (1902) 及び Meek<sup>8)</sup> (1907) は pilocarpine や muscarine などを動物に与えると、脈絡叢上皮細胞が増大して、この細胞は二層に分れ、基底部に顆粒が集まり、脳室側即ち遊離面側は明調を呈するが、これは髄液産生の促進を意味すると述べている。しかしその後 Järv<sup>9)</sup> (1940) は組織学的研究の結果、分泌顆粒の存在を強く否定し、それは多分人工的なものであろうとし、又 pilocarpine などによる細胞内変化も確認出来なかつたと述べている。その後も従來の光学顕微鏡下では、脈絡叢の機能を推定し得るような組織学的変化像を未だに確実に捉えるに至っていない。

ところが近年電子顕微鏡の発達とその応用によつて、脈絡叢上皮細胞の超微細構造が Dempsey and Wislocki<sup>10)</sup>によつて鼠で、van Breemen and Clemente<sup>11)</sup>によつて鼠で、Miller and Rogers<sup>12)</sup>によつて家兎で、

Maxwell and Pease<sup>13)</sup>によつて鼠・蛙・家兎で, Shryock and Case<sup>14)</sup>によつて犬で, 本陣と大和<sup>15)</sup>によつて二十日鼠で, 中西<sup>16)</sup>によつて二十日鼠で観察され, 夫々の超微構造からその機能が推察され, これについての仮説が上げられている。又 Pease<sup>17)</sup>, 中西等は脈絡叢上皮細胞に似た構造が, 水分代謝に関係のある, 腎, 汗腺, 毛様体等に存在することを報告し, 脈絡叢が水分代謝に関係の深いことを裏付けている。

それで著者は, 諸種因子特に髄液圧を変化せしめるような学理的, 薬理的処置を施した上で, 側脳室脈絡叢を電子顕微鏡的に検討し, 脈絡叢の組織微細変化を, その機能との関聯の上で吟味すべく実験を試みた。

## II 実験材料と実験方法

実験動物には7~12kgの成犬を用いた。Ravonal 麻酔(静注又は筋注)下に実験操作を行ない, 生存中に手早く側脳室を開き, 側脳室脈絡叢を phosphate 或は Dalton 緩衝液でpH7.5に修正し, 冷却した1%OsO<sub>4</sub>液で滴下固定し, 次のこの脈絡叢を摘出, 標量瓶に入れた上記固定液中に移し, 2℃~3℃水室内で30分間固定した。固定後, 蒸留水中で洗滌し, 順次高濃度のエタノール液で脱水する。脱水操作が終了したら, 一度 propylene oxide を通したのちに Luft の方法で epon epoxy resin に包埋した。

### 1 Diamox 投与犬作製方法

体重kg当り Diamox 50mgを静注し, 注射後1時間して側脳室脈絡叢を摘出した。

### 2 hypoxia 犬作製方法

イソゾール静脈内麻酔の下に気管内に挿管し, 筋弛緩剤サクシンを使用して調節呼吸を行ない, 心電図, 脳波検査下の管理を行ないつつ, 約1時間30分間断続的に換気量を減少せしめて, hypoxia の状態にした後開頭し, 側脳室脈絡叢を摘出した。

### 3 人為的高髄液圧犬作製方法

#### A 急性群

後頭下開頭を行ない, 大槽の脳硬膜に小切開を加え, これより直径約2mmのポリエチレン管をくも膜下腔に挿入し, 髄液の漏出を防ぐ為に硬膜とポリエチレン管との間隙を外科用接着剤アロンアルファで接着密封した。このポリエチレン管から生理的食塩水を注入し, 髄液圧を20時間にわたつて400mm水柱圧に維持した後, 脈絡叢を摘出した。加圧実験中は Ravonal 筋注によつて実験犬を傾眠状態に保つた。

#### B 慢性群

既に当教室の渡辺・田中<sup>18)</sup>が発表している脳水腫犬作成法を用い, 脳水腫発生途上にある実験犬の内, 腰椎穿刺によつて脳脊髄液圧が上昇していることを確認出来た実験犬のみについて検索を行なつた。即ち後頭下開頭を行ない, 直径約4~5mmのポリエチレン管を第四脳室から中脳水道に挿入し, この部位で管と水道壁とをアロンアルファで密封し, この管の他端を背部皮下に誘導し, 脳室髄液を背部皮下へ流出せしめ吸収を図つた。数日後二次的にこの管を結紮, 閉鎖し, 2~3週間後に側脳室脈絡叢を摘出した。

#### 4 人為的低髄液圧犬作製方法

急性高髄液圧犬作成方法と同様, 大槽にポリエチレン管を挿入し, この管から髄液を持続的に排除することによつて髄液圧を20時間持続的に0mm水柱圧に維持した。

#### 5 高張液投与犬作製方法

腰椎穿刺によつて, 脳脊髄液圧を測定観察しながら,

(a) 50%葡萄糖液。体重kg当り4ml(葡萄糖2g/kg)を徐々に静注。

(b) 30%尿素溶液。尿素体kg当り2gを生理的食塩水で30%溶液として, 15分間で静注。

(c) 15%マンニトール溶液。体重kg当り20mlの15%マンニトール溶液を30分間に静注した各群について, 髄液圧が充分下降したところで側脳室脈絡叢を摘出した。

## III 実験結果

### 1 Diamox 投与犬の脈絡叢の電顕像

polypoid process, 小顆粒及び endoplasmic reticulum は減少し, 上皮細胞全体の電子密度が低下して明かくなっている。又 mitochondria は膨化し, 櫛状構造の乱れを認め, 細胞内に封入体が豊富に見られる。その他, 側壁限界膜の間隙形成, 或は軽度の空泡の形成等も見られる。これは後述の30%尿素溶液及び15%マンニトール液投与群にも認められた所見である(図1, 2)。

### 2 hypoxia 犬の脈絡叢の電顕像

polypoid process は大型のものが多く, 頂部小胞は減少し, 全般に endoplasmic reticulum は大型に肥大し, 小顆粒と共に疎となり, 胞体全体の電子密度は低下している。mitochondria は膨化し, 櫛状構造の乱れが著しい。上皮細胞の基底膜限界膜の皺入は少なくなり, 基底膜は高髄液圧犬群と同様に肥厚し, 輪廓が不明瞭となり, 電子密度も低下している。又上皮細胞と

内被細胞との間、即ち軟膜組織層が著しく離開し、電子密度が低下している。毛細管内被細胞は全般に膨化し、細胞内の電子密度は低下し、endoplasmic reticulum は減少し、大型のものが多い。mitochondria は上皮細胞同様、膨化し、楕状構造の乱れが著しい(図3, 4)。

### 3 急性高髄圧犬の脈絡叢の電顕像

脳室側遊離面の polypoid process は、正常に比してその数は少なく肥大化の傾向あり。この肥大化せる polypoid process 内部の電子密度も高くなっている。頂部小胞 (apical vacuoles) の数もやや少ない。mitochondria は中等度に膨化して内部楕状構造の乱れが見られる。endoplasmic reticulum は大型の直径2000~3000Åのものも多く、内部の電子密度も高くなっており、この小胞の附近の小顆粒も大きいものが増加し、全般に細胞内の電子密度は高くなり、暗くなっている。上皮細胞の核は核小体が増加し電子密度が高くなり、核膜は軽度彎曲の傾向にある。基底部鰓入膜は少なく、上皮細胞側及び毛細管内被細胞側基底部共に厚く腫脹、膨化し、限界の不明瞭な所がある。この両基底部間、即ち軟膜組織層は広く開大し、電子密度が高くなっている(図5, 6)。

### 4 慢性高髄液圧犬の脈絡叢の電顕像

polypoid processの変化は、急性期の変化によく似て肥大し、その数が著しく減少している。しかしその変化の程度は急性期のそれよりも強い。又頂部小胞も非常に少なくなっている。mitochondria は多少膨化しているが、急性期ほど変化は強くない、内部楕状構造の乱れも少ない。endoplasmic reticulum は200~300Å程度の小型の変形したものが多く、電子密度も高くなっている。全般に小顆粒も増加し、急性期より更に細胞内全体の電子密度が増加し、暗調である。

この実験群では、特異的な所見は Golgi 小体の発達に著しいことである。基底部鰓入膜は少なく、扁平化の傾向がある。基底膜は、急性期同様に上皮細胞側、内被細胞側共に膨化し、限界が不明瞭となり、両基底膜の間隔が広がり、電子密度が低下している(図7, 8, 9)。

### 5 低髄液圧犬の脈絡叢の電顕像

polypoid process は脳室側に直角に突出し、互に相集まつて非常に稠密である。核、mitochondria も大体正常像を呈し、endoplasmic reticulum 及び小顆粒は多いが、それほど電子密度は高くない。限界膜、基底膜及び内被細胞等も今迄に脳室脈絡叢の正常像として、

Dempsey & Wislocki, Maxwell & Pease, von Breeman and Clemente, Miller and Rogers, Nakanishi, Skryock and Case 等が報告している所見に略ぼ一致している。

### 6 50%葡萄糖溶液投与犬の脈絡叢の電顕像

顕著な所見として上皮細胞内の小顆粒の増加が著しく、全体として電子密度が高く、endoplasmic reticulum が退縮したごとく変形している。又側壁細胞限界膜間腔がところどころ拡大している。mitochondria は楕状構造が迂曲している。polypoid process は肥大し、その数が減少しており、ところどころに大小の電子密度の甚だ低い明調の空泡が見られる。外側核膜の彎曲、二重構造の乱れが認められ、基底部鰓入膜の鰓入が少なく、基底膜の膨化と電子密度低下が見られる(図10, 11)。

### 7 30%尿素溶液投与犬の脈絡叢の電顕像

polypoid processは大型のものが目立ち、その数も少なく、細長く変形したものが多く、細胞内では、電子密度の高い80Åの膜でおおわれた直径約4000~7000Åの大きい、内部電子密度の非常に低い腔泡が多く見られる。又小顆粒も少なく、上皮細胞は全体として非常に明かるくなっている。mitochondria は膨化し、楕状構造の乱れも著しい。Golgi 小体はあまり見られない。核外側膜は乱れ、彎曲し、ところどころ原形質内に突出して空泡を形成している。基底部鰓入膜は鰓入が少なく、基底膜は上皮細胞側、内被細胞側に軽度の膨化傾向がある。毛細管内被細胞においても上皮細胞同様の空泡の形成が見られ、全体として電子密度が低くなっている。

尚原形質内のところどころに大小の封入体が見られ、多くは集合して70~80Åの電子密度の高い膜でおおわれて円型を呈している(図12, 13)。

### 8 15%マンニトール溶液投与犬の脈絡叢の電顕像

所見は30%尿素溶液投与犬と大差はない。即ち polypoid process は大型のものが目立ち、数は少なく、小顆粒、endoplasmic reticulum は減少し、大小空泡の形成が著しく、上皮細胞全体の電子密度の低下等が見られる。やはり mitochondria は軽度膨化し、核外側膜は彎曲している。基底部鰓入膜の鰓入も減少している。毛細管内被細胞においても30%尿素投与犬と同様、原形質内の空泡の形成と電子密度の低下が見られた。但し尿素溶液投与犬に見られた如き上皮細胞内の封入体は認められなかつた(図14)。

#### IV 考 察

髄液の産生、吸収については諸説があつて未だ決定的な見解には達していないが、少なくとも脈絡叢が髄液産生に大きく関与していることは異論のないところである。脈絡叢の微細構造と髄液産生との関係については、既に Schmid<sup>19)</sup>、小林、尾持等による光学顕微鏡的検索によつて或程度の推測がなされているが、近年電子顕微鏡の発達に伴い、細胞内超微細構造が漸次解明されるとともに、脈絡叢における髄液産生機構の形態学的把握に向つて大きい前進が見られるに至つた。

犬の正常側脳室脈絡叢は図15, 16の如く全表面を絨毛 cilia で覆われた単層柱状の上皮細胞、血管及び上皮細胞層と血管の間に介在する軟膜組織の三要素からなつている。上皮細胞の脳室側遊離面には光学顕微鏡で Agduhr<sup>22)</sup>等が球状体 globules と呼び、電顕で Miller & Rogers, Maxwell & Pease, 本陣, 大和, 中西等が一致して認めている所謂 polypoid process (或は polypoid border) と呼ばれる上皮細胞質の小突出が多数見られる。これ等の内部は電子密度極めて小で、水分に富むことを想像せしめ、van Breemen & Clemente は、この突起の端がつみとられて脳室液の一部になると推測している。一方中西は各 polyp 状突起基部の間に開口する頂部小穴 apical caveolae を見出し、髄液排出口としてこれを想定している。上皮細胞の基底部分にある基底鰓入膜 basal infolding membrane は電顕で始めて見いだされた構造で、Pease & Baker<sup>23)</sup> が腎細尿管に、Wislocki and Ladman<sup>24)</sup> が眼球毛様体上皮細胞に、Kurosumi & Kitamura<sup>25)</sup> は人の汗腺細胞に、Maxwell と Pease 及び本陣, 大和は夫々鼠、二十日鼠の脈絡叢上皮細胞に見い出している構造と略一致している。共通的に水分代謝に関係ある臓器に見い出されていることから、この基底鰓入膜の意義について、Weiss<sup>26)</sup> はこの鰓入膜の先端部が分離する事により細胞質内小胞となるのではないかと云う。その後 Palade<sup>27)</sup>、Pease もこれは髄液産生に重要な関係があると主張し、中西はこの Weiss の言う如くして細胞基底部分に出来た小胞(これを彼は基底小胞 basal vacuoles と呼ぶ)が細胞質内を上行し、球状の腔胞を包む薄膜とその外面をおおう小顆粒膜とからなる所謂 rough surfaced endoplasmic reticulum (粗面小胞体)となり、水分を細胞基底部分から細胞頂部に移送するものと考えている。polypoid process に近い細胞質内には小顆粒膜に乏しい

小胞が多く見られ、これを中西は頂部小胞 apical vacuoles と呼び、やはり basal vacuoles と共に endoplasmic reticulum の系列に属せしめている。endoplasmic reticulum の薄膜の外面を蔽う小顆粒は、細胞質内に点在する小顆粒と共に核小体、核内顆粒が核膜小孔 nuclear pores を通つて移行したものらしく、何れも ribo 核蛋白に富み、蛋白合成に関与していることは Palade<sup>28)</sup>、Palade and Sickeritz<sup>29)30)</sup>、Caspersson<sup>31)</sup> 等によつて確認されている。従つて細胞基底膜を通じて細胞内にとり入れられた水分に、此所で蛋白を附加して髄液が作製されるらしいことが推定されている。

又 mitochondria は細胞内呼吸のみでなく、脈絡叢上皮細胞では endoplasmic reticulum の細胞分泌作用にも関与するものと考えられている。Golgi 小体の髄液産生との関係については殆ど知られていないが、中西は endoplasmic reticulum としばしば密接な接触関係があるところから、この間に移行のあり得ることを推察している。上皮細胞基底部分限界膜及び基底膜は Dempsey と Wislocki<sup>32)</sup> 或は Rodriguez<sup>33)</sup> の報告に見る如く、投与された色素分子やコロイド銀粒子がこの部位に沈着することからして、液体通過の際に重要な役割を果たし、血液髄液関門に相当するものであらうと中西は推定している。

以上の如く脈絡叢上皮細胞の微細構造と細胞機能との関連性について、一応諸家によつて仮説が立てられてはいるが、未だその根拠は充分ではない。特にこの細胞に共通的に見られる特異構造として、polypoid process と basal infolding membrane とについては、従来仮説となつている脈絡叢の髄液分泌機能と結び付け、又前記の如く身体他部の水分排泄器官細胞に類似構造の見られる点よりして、髄液の産生に密接な関係を有することが多くの人によつて推察されてきた。しかしこれ等の数、大きさ、形状などと髄液産生、吸収機能との間の関係も確認されていない。又細胞内小顆粒、ミトコンドリア、endoplasmic reticulum、核、上皮細胞側壁限界膜間隙、Golgi 小体などの関係についても憶測の域を脱していない。

Diamox = 2-acetyl-amino-1,3,4-thiadiazole-5-sulfonamide は、以前から利尿剤として広く使用せられ、眼科領域では強力な眼圧下降作用が認められるところから緑内障の治療に用いられていた薬物である。

この薬物は炭酸脱水素酵素 carbonic anhydrase を抑制する作用があるので、当然この酵素の存在する部位に働くのであつて、脳室脈絡叢にもこの酵素が豊富に

存在するところから、これの投与は脈絡叢の髄液産生能に影響を与えて髄液圧の変化を来すことが報じられた。しかし脈絡叢に於ける髄液産生の示標を髄液圧においた多くの業績に於いては、Diamox の投与によつて脈絡叢の髄液産生能の抑制、引いては髄液圧の下降という所見は必ずしも得られなかつた。即ち Knopp<sup>41)</sup>等、Atkinson<sup>35)</sup>等、は髄液圧は上昇するといひ、Tischirgi<sup>36)</sup>等、Kister<sup>37)</sup>、比企<sup>38)</sup>等は下降を見たと言ふ。しかし髄液圧は脈絡叢に於ける髄液の産生のみによつて変動するのではなく、これには種々の因子が関与するのであつて、Atkinson も Diamox によつて炭酸脱水素酵素が抑制されると、血中のCO<sub>2</sub>濃度が一過性に上昇して、ために脳内血管の拡張、脳血流量の増大を来し、そのため一過性の脳容積の増大により髄液圧が上昇すると考えている。

何れにしても Diamox の脈絡叢に於ける髄液産生能抑制作用については尚明確を欠く点もあるが、著者は多くの研究者の言う如く一応この作用があるものと仮定して、脈絡叢自身の Diamox による影響を微細構造上の変化から捉え、これから種々の場合に於ける脈絡叢の機能状態を推考しようとして試みた。

Diamox 投与犬の脈絡叢に於いては、前記の如く毛細管壁から上皮細胞にいたる軟膜組織層及び上皮細胞でもその基底部、特に基底部滲入膜は殆ど正常像を示すが、これより側脳室側では endoplasmic reticulum、小顆粒、polypoid process が減少し、細胞内の電子密度が低下して明調となつている。又 mitochondria は軽度膨化の傾向があり、且細胞内に各種の封入体が多く見られる。Maxwell と Pease は鼠に多量の Diamox を投与したけれども、脈絡叢では polypoid process は小さくなつた以外には何等の変化を見なかつたことから、髄液産生は脈絡叢の形態学的変化を伴わないで抑制され得ると結論している。しかし王丸<sup>30)</sup>等は、家兎に於いて Diamox を静注して時間的に脈絡叢電顕像を追つた所見からすると、著者の得た上述の所見は略これに一致する。只王丸等は、Diamox 投与初期に細胞内上部に多くの空泡の発現を観察しているが、これは時間と共に減少し、それと共に細胞内の電子密度が低下して来ると述べている。著者の実験では Diamox 投与後1時間のもので細胞内空泡は僅かに見られたのみであるから、既に消失しつつある時期を捉えたのかも知れない。著者の得た所見ではその他に側壁限界膜間の空隙形成が見られる。

以上の電顕所見はそのまま髄液産生低下を示す像と

即断は出来ないが、少なくとも polypoid process, endoplasmic reticulum の減少せる所見は、従来の仮説からしても髄液の産生、輸送の機能低下像と考へてよかろうと思われる。又 mitochondria の変化は細胞機能遂行に要するエネルギー産生の障害を示し、細胞質の電子密度低下、空泡形成、側壁限界膜間隙形成などは細胞浮腫の像であろうと一応解釈して、Diamox が酵素的に髄液産生を抑制するとの考へに対して組織学的支持を与える所見と考へる。

髄液圧と髄液産生との関係については、1933年 Flexner<sup>40)41)</sup>によつて猫の中脳水道へ挿入したカテーテルから髄液の産生速度を測定され、この産出速度と圧との間には直線関係があり、圧が高い程産生は少なく、低い程産生は多くなるという結果が発表された。爾來このことは尚若干の疑問を残しつつも一応承認されて來た。ところが1963年、Bering と Sato<sup>42)</sup>は脳水腫犬で脳室灌流を行なうことによつて、脳室内に於ける髄液の産生は一定であつて、脳室内圧とは無関係に行なわれると発表した。そのみならず彼等は脳室内では脈絡叢のみならず脳室上衣からも髄液は産生され、更に又脳室内で髄液の吸収も行なわれるという事実を確認した。Bering 等は Flexner の実験を批判して、これは、「脳室内に於ける髄液の吸収は髄液圧と直接関係あることを示しているに他ならぬ」としている。

閉塞性脳水腫に於いては、Zülch<sup>43)</sup> (1958) も述べているように、産生された髄液は脳室系の何処からでも膜下腔へ漏出するか、脳室内で代償的に髄液が吸収されるか、或は産生が中止されるかを考へねばならぬ。しかし彼は脳水腫患者の脈絡叢を仔細に組織学的に検査して、光顕的には脈絡叢には萎縮とか不活動を示すような所見は見い出せなかつたとしている。Bering は更に脳室内に於いては、正常犬でも髄液の吸収は行われているし、閉塞性脳水腫犬でもそれが行われている。そして髄液吸収に対する抵抗は慢性脳水腫犬や正常犬に比べて急性脳水腫犬で小さい。尚脳室内髄液の吸収は圧と直線関係を示し(正常犬、脳水腫犬共)、圧の高い程吸収も多いという。又脳水腫に於ける脳室の拡大については、脈絡叢血管の脈動により脳室内の髄液に小さいが迅速な圧変動を来し、それによつて起る急速な波動に対して脳がadjustし難くて拡大を起すと説明している。

従つて Bering の説に従えば髄液圧の高低が脈絡叢の電顕像には影響を与えないことが予想されるし、Flexner の説に従えば圧変動に伴う脈絡叢の機能変化、

引いては微細構造上の変化が起つても良いわけである。

ところが著者の実験では低髄液圧犬の脈絡叢電顕像が殆ど正常時のそれと変らなかつた。これは少くとも形態学的には髄液圧低下に反応する脈絡叢を介しての髄液産生の亢進を裏書きするような組織所見が得られなかつたことを示すものとする。従つてもし機能を反映する組織変化が現われ、これが電顕像に示されるものであると仮定するならば、髄液圧低下は脈絡叢の髄液産生に影響を与えないと考えてよく、上記 Bering 説を支持してよい所見である。又逆に Bering 説が正しいとするならば、本実験の結果は当然の事と言える。

しかるに高髄液圧犬に於いては事情が随分違ふのである。即ち急性期群にも慢性期群にも共通的に脈絡叢上皮細胞の polypoid process の肥大と数の減少、基底膜限界膜吸入の減少、胞体の電子密度増強等が認められるのであつて、これは従來の仮説に従えば水分代謝の低下を示すものと解釈してよいと考える。もしこの解釈が許されるならば、髄液産生に関する前述の Flexner 説が支持されることになる。少なくとも著者の得た所見は、髄液産生機能とは無関係とも考えられないから、生理実験からの Bering 説に全幅の賛意を表することも出来ない。従つて髄液圧と髄液産生との関係については尙未決定として将来更に検討すべきものとする。

基底膜吸入膜は云わば水分代謝の入口であり、polypoid process は出口に相当すると考えるならば、同じく高髄液圧犬でも急性期と慢性期とではこの入口と出口の微細構造の変化が略等しいにも拘らず、上皮細胞中心部の変化に差違を認めることは興味あることである。即ち急性期では mitochondria に著明な変化が見られ、細胞内小顆粒の軽度増加、endoplasmic reticulum の大型変形化及び核外側膜の変化などが認められるのであるが、慢性期では mitochondria の変化は少なく、上皮細胞内の小顆粒の増加と共に変形した小型の endoplasmic reticulum, Golgi 小体の増加が著しい。かかる急性期と慢性期との細胞内超微細構造の差違はどうして起るのであるかについては勿論即断は許されないが、一応考察してみよう。今急性期高髄液圧犬の脈絡叢所見と hypoxia 犬のそれとを比較すると、hypoxia 犬の脈絡叢に於いては細胞浮腫と目される細胞内電子密度の減少が見られるが、急性期高髄液圧犬では反対にこれが増加しているという差違の他は略ぼ両者一致した

所見を呈している。このことから急激に髄液圧が上昇した場合には、脈絡叢に於ける壁の菲薄な静脈が圧迫を受けたり、頭蓋内圧上昇のため Galen 静脈が圧迫されたりして、脈絡叢は循環障害のため hypoxia に随つて上記の組織所見を呈するものと解される。細胞内電子密度の差違は脳室内圧の差に基くものと考えてよからう。ところが慢性期になると漸次循環障害も代償的に改善せられ、mitochondria も変化が軽微となり、endoplasmic reticulum も細小化して増加し、Golgi 小体も増加し、細胞代謝機能の回復を思わせる所見が見られるものと想像される。ところが急性期でも見られた所見であるが、慢性期で極めて顕著に認められる事は、上皮細胞内の小顆粒が全体的に増加することである。前述の如く endoplasmic reticulum の外面を覆う小顆粒は核に由来して、ribo 核蛋白に富み、蛋白合成に関与すると言われるから、細胞質内に分布する小顆粒の著しい増加を蛋白増加と理解して、全般の変化を考え併せると上皮細胞の一部の代謝が亢進し、一部が抑制されている、所謂細胞代謝の失調を示しているように思われる。

尚又急性期でも慢性期でも同じく、上皮細胞基底膜から毛細血管にいたる所謂軟膜組織層が拡張し、電子密度低下し、基底膜も膨化と電子密度低下を示している。この所見は、岡田<sup>44)</sup>、石井<sup>45)</sup>等の報告している脳組織の血脳関門の破壊所見に酷似し、Dempsey と Wislecki, von Breemen と Clemente, 中西等が云う血液髄液関門の障害を示すものと考えられる。これも上述の如くして起つた hypoxia にその因を求めてよからう。

高張溶液の髄液動態に及ぼす影響についての研究は、古くから数多くなされているが、その何れも髄液圧や脳容積の変化に関するものであつて、その作用機序に触れたものは少ない。Weed<sup>46)</sup>は高張糖液静注によつて血液滲透圧が増大するため、脳及び髄液中の水分は血管内に移行し、髄液の減少を来して髄液圧が下降すると説明しているが、高橋<sup>47)</sup>は高張糖液の髄液圧降下作用は、脳組織の脱水効果によるよりも、髄液産生低下による因子が大きいのではないかと推論している。その他 Leverson と Adams<sup>48)</sup>、更に石橋<sup>49)</sup>の P<sup>32</sup>を用いた実験によつても高張糖液静注によつてこの isotope の透過率の低下が確認されている。

次いで小倉<sup>50)</sup>はやはり P<sup>32</sup>を用いて実験を行なつた結果によると、高張糖液の静注では、確かに髄液の産生は低下するが、高張尿素液では反対に産生は亢進す

ると、高張尿素液には著しい圧降作用のあることは衆知のことであるが、その降下作用は最初利尿作用に基くものと考えられたが、その後組織水分(髄液含めて)の血管内吸収がその本態と考えられるに至つた。小倉の実験では尿素溶液投与によつて髄液の産生は亢進するものの、吸収の亢進はこれを大きく上廻つて強いために、強力な圧降下作用として認められると説明している。

現在では髄液産生場所として脈絡叢のみでなく、髄液腔の全面が想定されてはいるものの、小倉の実験結果からすると高張糖液静注によつて脈絡叢の髄液産生能が低下するが、一方尿素溶液静注では反対にこれが亢進する。従つて脈絡叢に現われる組織変化も、前者では低下、後者では亢進像を呈する筈である。ところが著者の実験で、50%葡萄糖溶液、30%尿素溶液及び15%マンニトール溶液の各投与群を比較するに、髄液分泌を表現すると云われている polypoid process や基底膜の減少が何れにも共通して認められる。この事に関する限り、三群共に髄液の産生低下を示すものと推測される。しかしながら、上皮細胞内の小器管の形態については、30%尿素溶液投与犬と15%マンニトール溶液投与犬とは類似する点が多いが、50%葡萄糖溶液投与犬は明らかに前二群とは趣を異にしており、同じく高張溶液でもその組織への影響の異なることが示されている。

50%葡萄糖溶液投与犬の脈絡叢上皮細胞では endoplasmic reticulum は萎縮した如く変形したものが多く、mitochondria も変形し、電子密度が高くなり、細胞内小顆粒の増加、或は側壁限界膜間隙の形成等が認められ、一見して組織脱水を思わせる所見である。ところが30%尿素溶液投与犬と15%マンニトール投与犬の脈絡叢上皮細胞では、全般に小顆粒が減少して、電子密度低下し、胞体内に不整形、超大型の空泡が多く見られる事は甚だ特徴的である。又 mitochondria の変化も見られる。かかる所見はよく見ると、前述の Diamox 投与犬の脈絡叢所見と酷似していることがわかる。只これと異なる点は、Diamox の場合には基底膜の減少、上皮細胞側及び毛細管内被細胞側基底膜の膨化、内被細胞の電子密度低下や空泡形成などの所見が見られず、Golgi 小体は正常に出現しているなどの点である。Fisher<sup>51)</sup>によると、尿素を動物に与えると髄液の流れは減ずるが、脈絡叢の酵素活動に著明な変化を認めなかつたという。従つて尿素と Diamox とでは、その組織変化発現の機構は異なるものと考え

られる。しかし特に上皮細胞内微細構造上の類似性は、もし Diamox による上記細胞変化は髄液産生抑制という生理機能の変化と結び付くものとするならば、尿素やマンニトールも又脈絡叢に於ける髄液産生抑制的に働くものなることを類推せしめるものであつて、前述小倉の生理実験結果に反することになる。しかも更に推理を進めるならば、Diamox では髄液成分の active transport system と言われる細胞基底膜、基底膜、内被細胞などの変化が見られず、専ら上皮細胞内の変化に限られていることは、上皮細胞内に於ける髄液産生、移送能にのみ変化を与えて、所謂血液髄液閥門の変化は認めない。一方尿素やマンニトールでは、両者共に変化を受けていると解してよからう。

30%尿素溶液投与犬及び Diamox 投与犬の脈絡叢上皮細胞内に、他の実験犬のそれに比較すると著しく封入体が多く見られる。この封入体の本体については全く不明ではあるが、何等かの細胞代謝異常による産物であることが想像せられ、両剤は共に他の薬剤と異なり、細胞代謝に大きい影響を及ぼしていることが推論される。

## V 結 論

1) Diamox を投与すると、脈絡叢電顕像には、polypoid process の減少、endoplasmic reticulum や小顆粒の減少、mitochondria の変化、細胞浮腫像を認めるが、基底限界膜及び軟膜組織層の部分には変化を認めない。

2) 低髄液圧自身は脈絡叢電顕像に著変を与えない。

3) 高髄液圧下では、polypoid process, basal infolding membrane の減少を示し、髄液産生の低下を想像せしめる。しかし高髄液圧でも急性期と慢性期とは上皮細胞中心部の変化に差違がある。急性期の電顕像変化は脈絡叢の hypoxia によつて起る電顕像変化に酷似する。

4) 高張溶液を投与して髄液圧を下降せしめる時には、何れの場合も polypoid process, basal infolding membrane の減少を示し、髄液産生の低下を想像せしめる。しかし50%葡萄糖溶液投与の場合は、30%尿素溶液、15%マンニトール溶液投与の場合とは著しく異なつた像を示す。前者では単なる脱水像であるが、後者は上皮細胞の基底膜及び軟膜組織層を除いては Diamox を投与した場合の脈絡叢所見に類似している。



文 献

- 1) Bering, E. A. : Studies on the role of the choroid plexus in tracer exchange between blood and cerebrospinal fluid. *J. Neurosurg.*, **12** : 385, 1955.
- 2) Sweet, W. H., Locksley, H. B. : Formation, flow and reabsorption of cerebrospinal fluid in man. *Pro. Soc. Exper. Biol. and Med.*, **84** : 397, 1953.
- 3) Sweet, W. H., Selverston, B., Soloman, A., Bakay, L. : Studies of formation, diffusion and absorption of constituents of cerebrospinal fluid in man. *J. Clin. Invest.*, **28** : 814, 1947.
- 4) Studnicka, F. K. : Untersuchungen u. d. Bau des Ependyms der Nervosen centralorgane. *Arb. anat. Inst., Wiesbaden.* **15** : 303, 1900.
- 5) Hworostuchin, W., Zur Frage über den Bau des Plexus Chorioideus. *Arch. mikr. Anat.*, **77** : 232, 1911.
- 6) Sundwall, T. : The choroid plexus with special reference to interstitial granular cells. *Anat. Rec.*, **12** : 221, 1917.
- 7) Pettit, A. and Girard, J. : Sur la fonction sécrétoire et la morphologie des plexus choroïdes des ventricules latéraux du système nerveux central. *Anat. Micr.*, **5** : 213, 1902.
- 8) Meek, W. J. : A study of the choroid plexus. *J. Comp. Neurol.*, **17** : 286, 1907.
- 9) Järvi, O. : Über d. Einwirkung von Pilocarpin und Atropin auf das Microscopische Bild des Adergeflechtes. *Acta Soc. Med. "Duodecim"*, Ser. A. **23** : 84, 1940.
- 10) Dempsey, E. W. and Wislocki, G. E. : An electron microscopic study of the blood-brain barrier in the rat, employing silver nitrate as a vital stain. *J. Biophysic. Biochem. Cytol.*, **1** : 245, 1955.
- 11) Van Breemen, V. L. and Clemente, C. D. : Silver deposition in the central nervous system and the hematoencephalic barrier studied with the electron microscope. *J. Biophysic. Biochem. Cytol.*, **1** : 101, 1955.
- 12) Millon, J. W. and Rogers, G. E. : An electron microscopic study of the choroid plexus. *J. Biophysic. Biochem. Cytol.*, **2** (4) : 407, 1956.
- 13) Maxwell, D.S. and Pease, D. C. : The electron microscopy of the choroid plexus. *J. Biophysic. Biochem. Cytol.*, **2** : 407, 1956.
- 14) Skryock, E. H. and Case, N. H. : Light and electron microscopy of the choroid plexus in dog. *Anat. Rec.*, **124** : 361, 1956.
- 15) 本陳良平・大和一夫 : 脳室脈絡叢の電子顕微鏡的研究. *解剖誌*, **33** : 225, 1958.
- 16) 中西 昭 : 脈絡叢の超微構造に関する電子顕微鏡的研究. *金沢大学十全医学会雑誌*, **63** (3) : 460, 1959.
- 17) Pease, D. C. : Electron microscopy of the tubular cells of the Kidney cortex. *Anat. Rec.*, **121** : 723, 1955.
- 18) 渡辺 尚・田中千凱 : 犬に於ける実験的水道閉塞について. *日本外科宝函*, **36** (1) : 84, 1967.
- 19) Schmid, H. : Anatomischer Bau und Entwicklung der plexus choroïd in der Wirbeltierreihe und beim Menschen. *Zschr. mikrosk-anat. Forsch.*, **16** : 413, 1929.
- 20) 小林義雄 : 脈絡膜上皮細胞, 微細構造について. *精神神経学雑誌*, **40** (11) : 805, 1936.
- 21) 尾持昌次 : 邦産蟾蜍脳室脈絡叢の微細構造についての一知見. *解剖誌*, **10** : 1, 1937.
- 22) Agduhr, E. : Choroid plexus and ependyma. in ; *Cytology and Cellular pathology of the nervous system*, edited by W. Penfield, p. 535, New York., P. B.Hoerber, 2, 1932.
- 23) Pease, D. C. and Baker, R. F. : Electron microscopy of the kidney. *Amer. J. Anat.*, **87** : 349, 1950.
- 24) Wislocki, G. B. and Ladman, A. J. : The demonstration of a bloodocular barrier in the albinorat by means of the intravitam deposition of silver. *J. Biophysic. Biochem. Cytol.*, **1** : 501, 1955.
- 25) 黒住一昌・北村辰郎・飯島 剛 : 人腋窩アポクリン汗腺の電子顕微鏡的研究. *Arch. Hist. Jap.*, **16** : 523, 1959.
- 26) Weiss, J. M. : Its fine structure and relation to protein synthesis as studied with the electron microscope in the pancreas of the swiss albirus

- mouse. *J. Exper. Med.* **98** : 607, 1953.
- 27) Palade, G. E. and Palsy, S. L. : The fine structure of neurons. *J. Biophysic. Biochem. Sytol.*, **1** : 69, 1955.
- 28) Palade, G. E. : A small particulate component of the cytoplasm. *J. Biophysic. Biochem. Cytol.*, **1** : 59, 1955.
- 29) Palade, G. E. and Siekevitz, P. : An integrated morphological and biochemical study. *J. Biophysic. Biochem. Cytol.*, **2** : 171, 1956.
- 30) Palade, G. E. and Siekevitz, P. : An integrated morphological and biochemical study. *J. Biophysic. Biochem. Cytol.*, **2** : 671, 1956.
- 31) Caspersson, T. O. : Cell growth and cell function. in ; *A Cytological Study*. New York, W. W. Norton, and Co., Inc. 1950.
- 32) Dempsey, E. W. and Wislocki, G. E. : An electron microscopic study of the blood-brain barrier in the rat, employing silver nitrate as a vital stain. *J. Bioph. Biochem. Cytol.*, **1** : 245, 1955.
- 33) Rodriguez, L. A. : Experiments on the histologic locus of the hemato-encephalic barrier. *J. Comp. Neurol.*, **102** : 29, 1955.
- 34) Knopp, L. M., Atkinson, J. R. and Ward, A. A. : Effect of Diamox on cerebrospinal fluid pressure of Cat and Monkey. *Neurology.* **7** : 119, 1957.
- 35) Atkinson, J. R. and Ward, A. A. : Effect of Diamox on intracranial pressurs and blood volume. *Neurology.* **8** : 45, 1958.
- 36) Tischirgi, R. D. and Frost, R. W., Taylor, J. L. : Inhibition of cerebrospinal fluid by a carbonic anhydrase inhibitor. *Pro. Soc. Exp. Biol. and Med.* **2** : 373, 1954.
- 37) Kister, S. J. : Carbon anhydrase inhibition. VI The Effect of acet-azolamide on cerebro-spinal fluid flow. *J. Pharmacol.*, **117** : 402, 1956.
- 38) 比企達男・尾見安朗 : 腰椎麻醉後の頭痛に対する Diamox の使用経験及び Diamox の脳脊髄液圧に及ぼす影響について. *日赤医学*, **16** (6) : 236, 1963.
- 39) 王丸 勇・佐藤尚見・稻永和豊・山本洋一 : 脈絡叢の生体固定法とその正常像並びに Acetazolamide (Diamox) 投与時の電顕像. *神経研究の進歩*, **8** (1) : 91, 1964.
- 40) Flexner, L. B. and Winters, H. : The rate of formation of cerebrospinal fluid in etherized cats. *Am. J. Physiol.*, **101** : 697, 1932.
- 41) Flexner, L. B. : The Water of the cerebrospinal fluid. Variation of its rate of flow with variation of ventricular pressure. *Am. J. Physiol.*, **106** : 170, 1933.
- 42) Bering, E. A. and Sato, O. : Hydrocephalus : Changes in Formation and Absorption of Cerebrospinal Fluid within the Cerebral ventricles. *J. Neurosurg.*, **20** : 1050, 1963.
- 43) Zülch, K. J. : Neuropathological observations on the cerebrospinal fluid pathway. *The Cerebrospinal Fluid. a Ciba Foundation Symposium.* J. and A. Churchill. London. 1958.
- 44) 岡田耕坪 : 脳浮腫の電子顕微鏡的研究. *脳と神経*, **17** (16) : 49, 1965.
- 45) 石井昌三 : 血液脳関門 (B. B. B.) について. *脳と神経*, **14** (5) : 357, 1962.
- 46) Weed, L. and Mc Kibben, P. S. : Pressure changes with the cerebrospinal fluid following intravenous injection of solution of various concentration. *J. Physiol.*, **113** : 82, 1919.
- 47) 高橋浩一 : 脳浮腫に対する所謂“脱水療法”としての高張液静注の検討. *日外会誌*, **60** : 1818, 1960.
- 48) Levenson, S. M., Adams, H. and Taylor, E. H. : Exchange and excretion of phosphorus in man using radioactive phosphorus ( $P^{32}$ ) as a tracer. *J. Clin. Invest.*, **32** : 492, 1953.
- 49) Ishibashi, T. : Studies on the dynamics of the cerebrospinal fluid using radioactive isotopes. *The Tohoku Journal of Exp. Med.* **70** : 49, 1959.
- 50) 小倉浩二 : 脳圧降下剤使用時の髄液の産生及び吸収に関する研究. *山口医学*, **11** (2) : 295, 昭和37. 6.
- 51) Fischer, R. G. et al. : Effect of Urea on enzyme activity of the Choroid Plexus. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* **101** : 797, 1959.

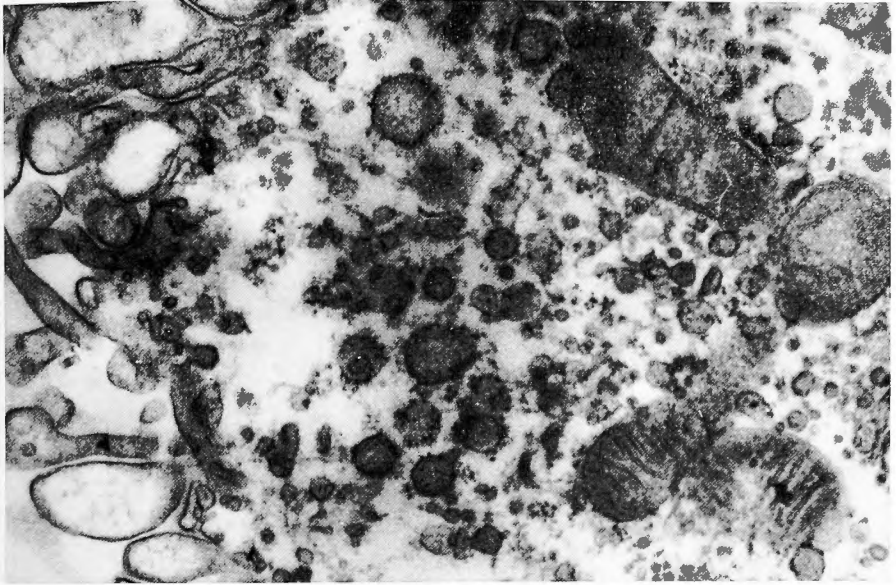


図1 polypoid process の肥大と減少を認め、mitochondria は膨化し、Golgi 小体は見られる。  
( $\times 16,500$ )

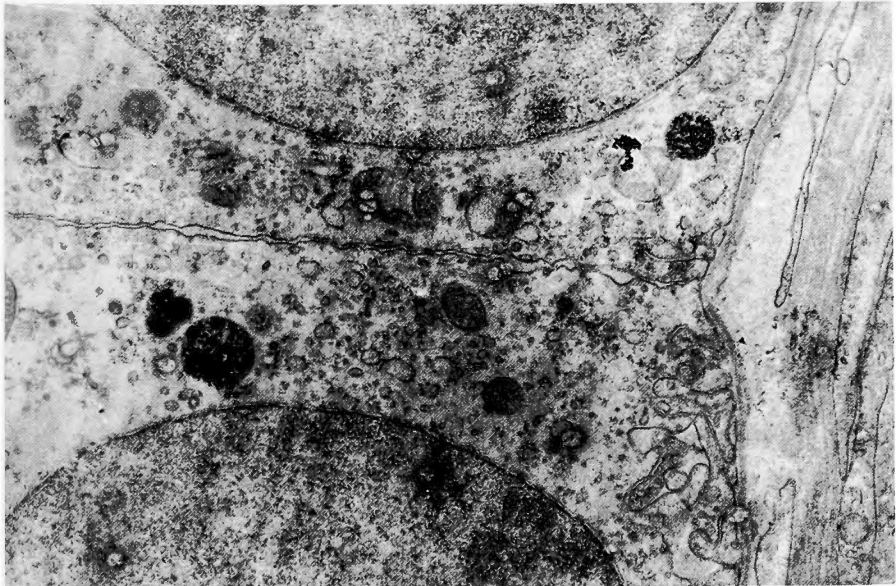


図2 基底部細胞膜は認められるが、胞内小顆粒、endoplasmic reticulum は少なく電子密度は低下して明るい。側壁限界膜間の空隙形成が見られる。  
( $\times 9,600$ )

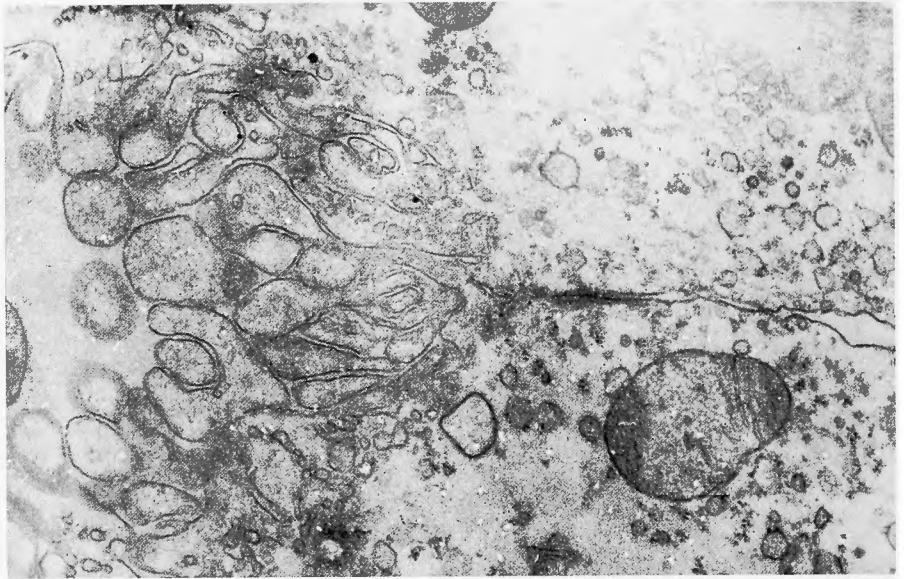


図3 polypoid process は肥大し、数は少なく、胞内小顆粒は少なくなり、細胞全体の電子密度が低下し明かるい、mitochondria は膨化している。(×12,000)

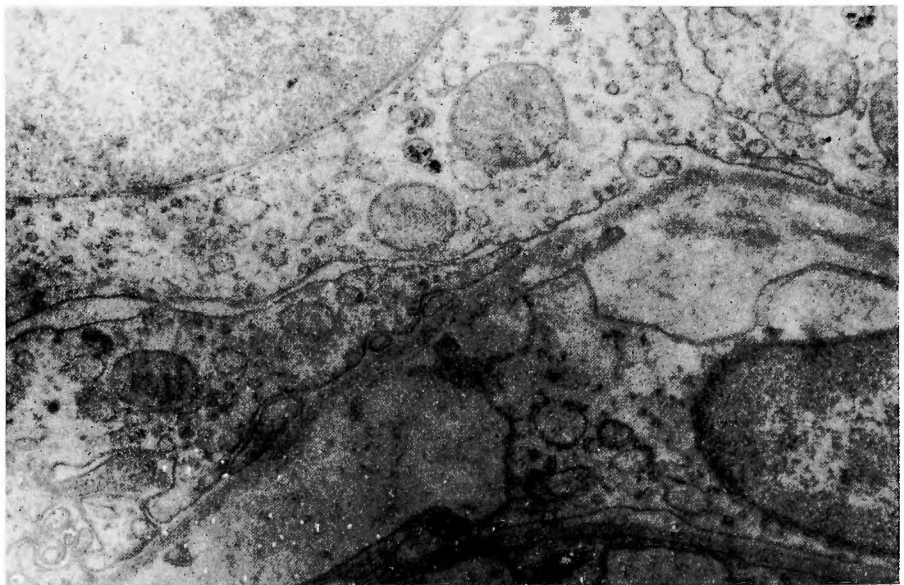


図4 基底部嚢入膜は少なく、基底膜は腫脹し、軟膜組織層が拡張し、電子密度が低下している。(×12,000)

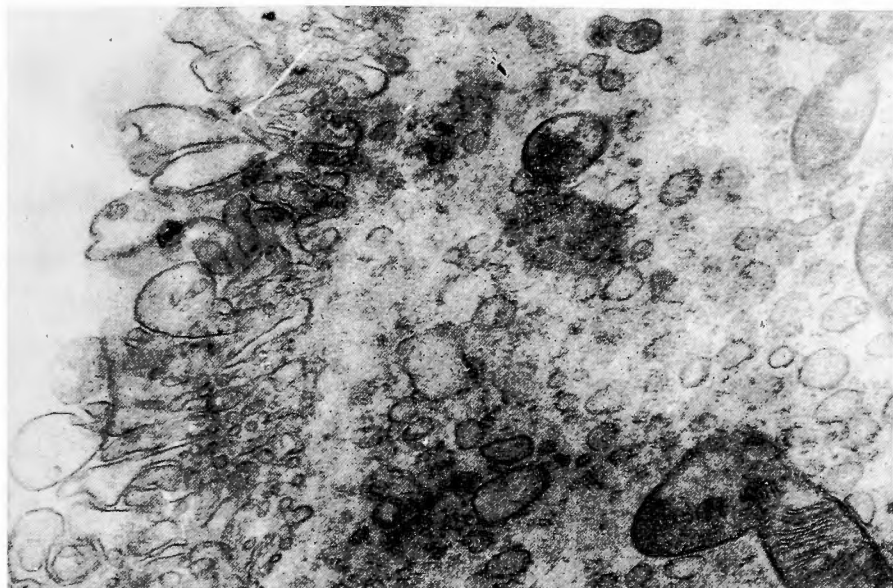


図5 polypoid process, endoplasmic reticulum は肥大し, 数が減少している. mitochondria は膨化の傾向にある. ( $\times 19,500$ )

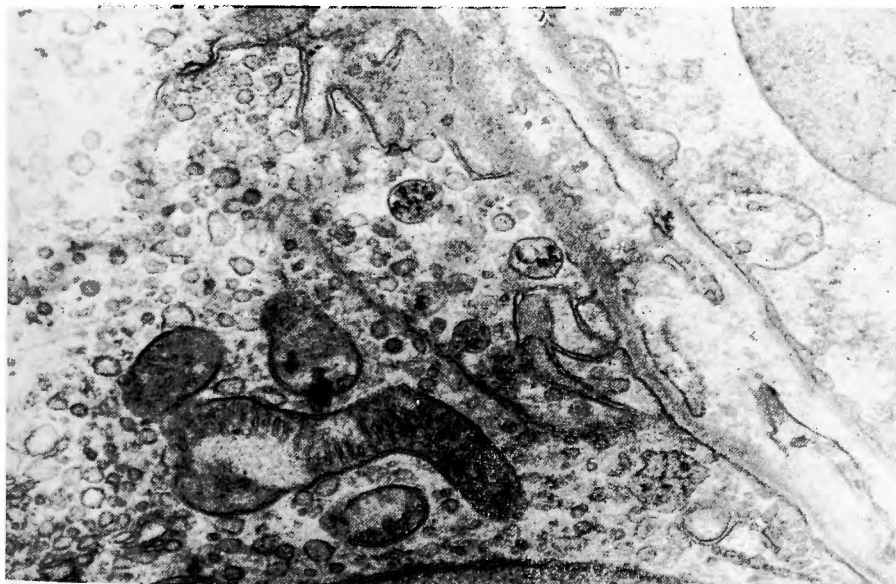


図6 基底部翻入膜は減少し, 基底膜は腫脹し, 軟膜組織層は拡張し, 電子密度が高くなっている. ( $\times 18,600$ )

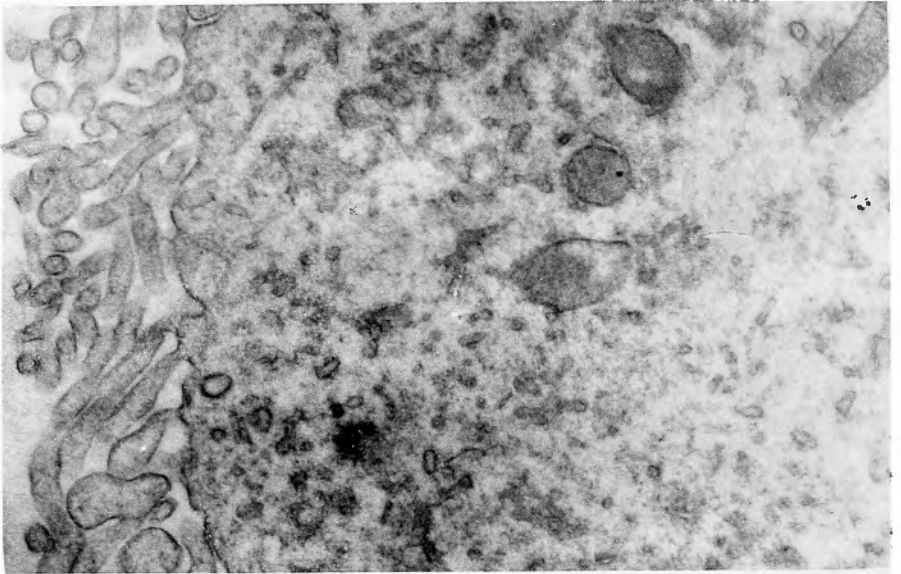


図7 polypoid process は肥大し、数は少ない。endoplasmic reticulum は小型の変形したものの多く、胞内顆粒が増加し、全体の電子密度が高くなっている。(×16,800)



図8 胞内の小顆粒が増加し、Golgi 小体が豊富に見られる。mitochondria の変化は少ない。(×28,200)

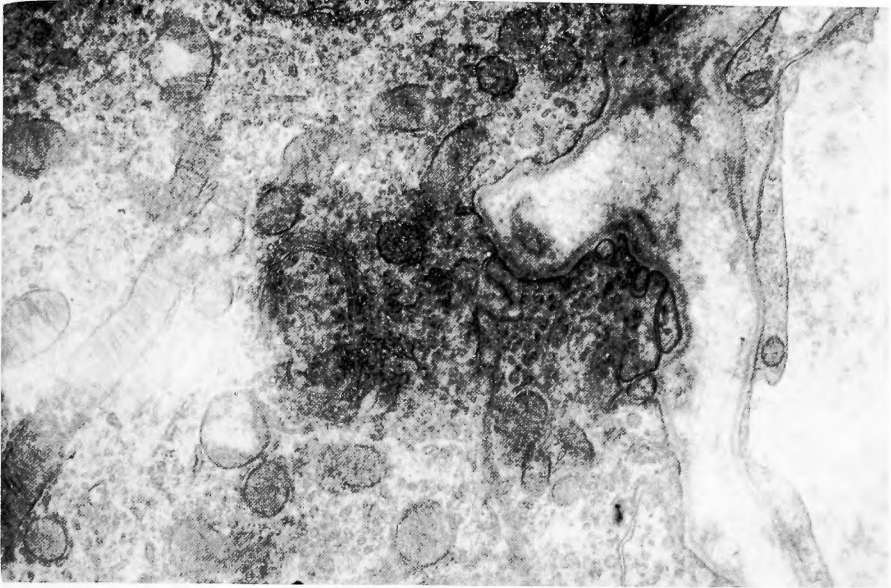


図9 基底部翻入膜は少なく、基底膜は腫脹し、軟膜組織層が拡張し、電子密度の低下が見られる。(×11,400)



図10 endoplasmic reticulum は萎縮した如く小型のものが多い。小顆粒が多く、polypoid process は大型のものが多い。ところどころに室胞を認め、側壁限界膜間腔の拡張が見られる。(×19,500)

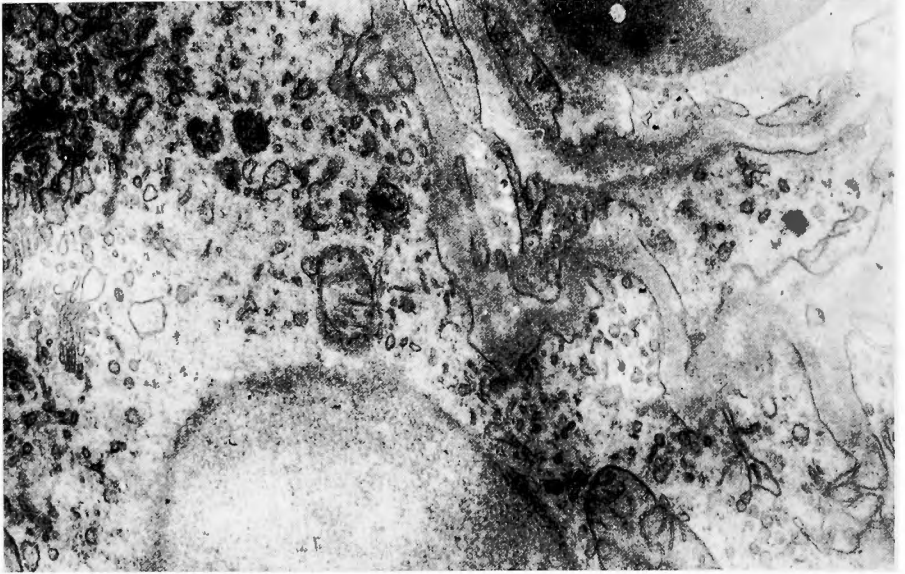


図11 基底部翻入膜の減少，基底膜の腫張が見られる。

(×12,000)

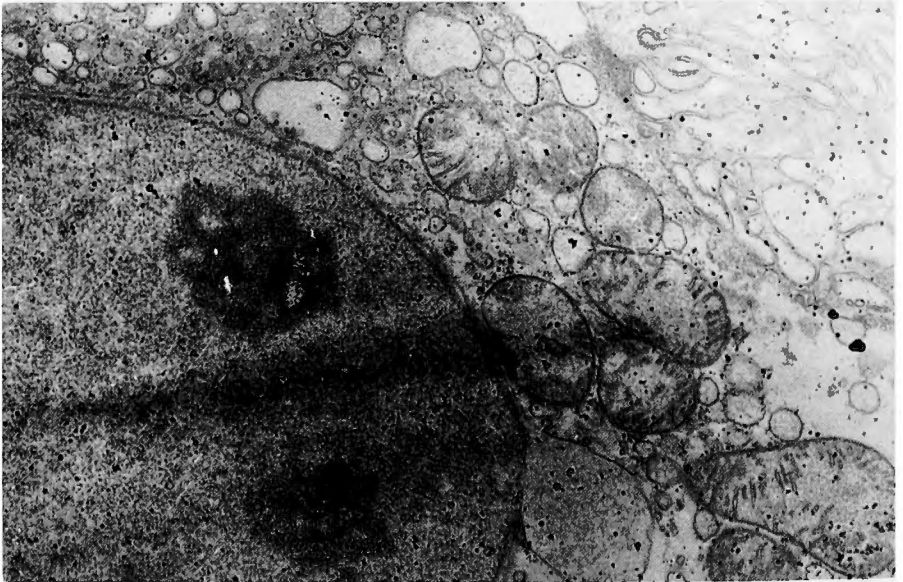


図12 大小様々な空胞，側壁限界膜間の間隙形成が見られ，核外側膜の胞状突出及び封入体が認められる。

(×14,000)



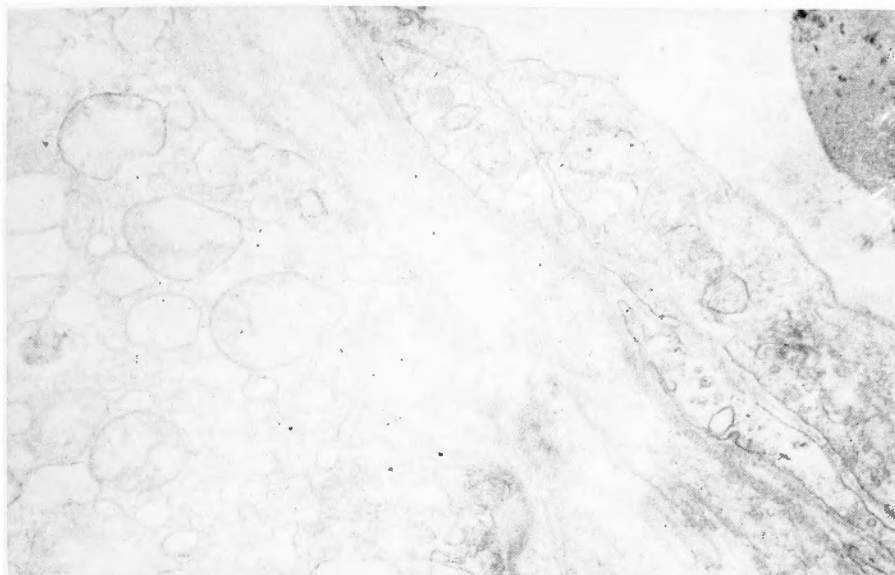


図13 基底部鰓入膜の減少, 基底膜の腫脹;電子密度低下及び胞内空胞が見られる。  
( $\times 11,400$ )

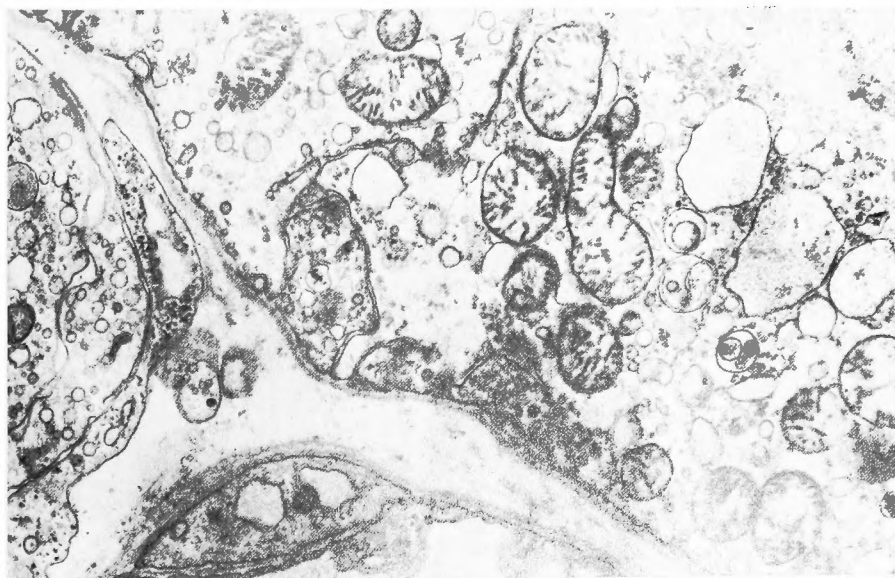


図14 胞内空胞の形成, 基底部鰓入膜の減少, 基底膜の腫脹, 胞内小顆粒の減少が見られる。  
( $\times 12,000$ )

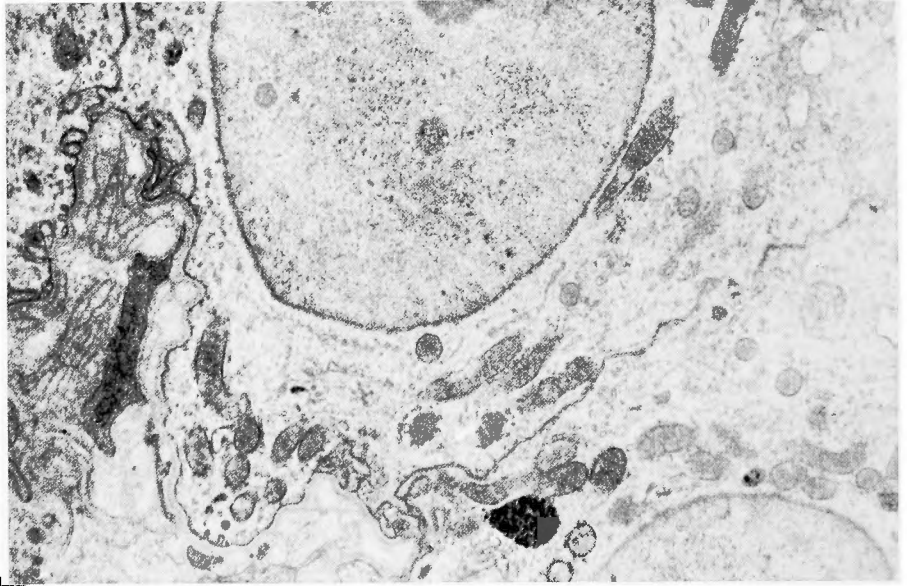


図15 正常な脈絡叢上皮細胞 (×9,000)

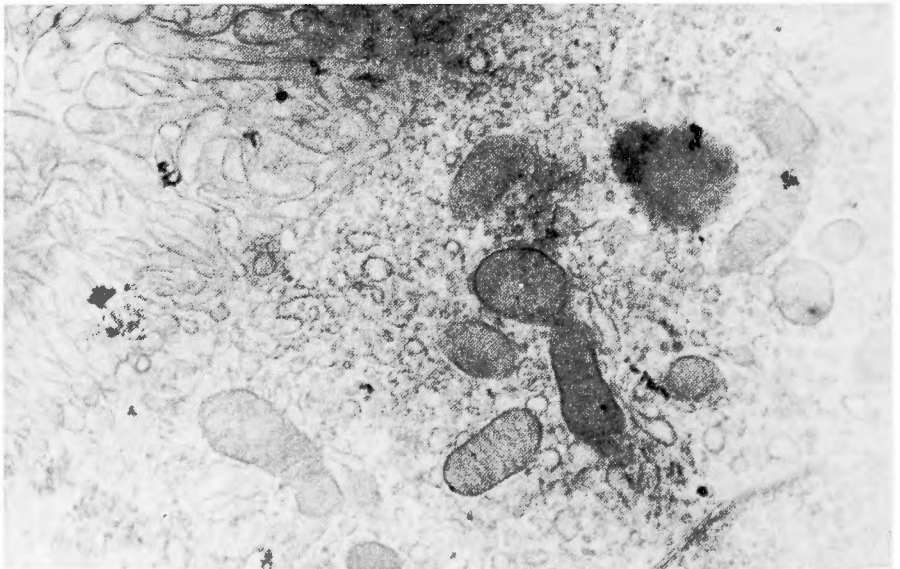


図16 正常な脈絡叢上皮細胞の遊離側 (×12,000)