

## 軟髄膜 (leptomeninges)

水谷克洋

Katsuhiko Mizutani

慶應義塾大学脳神経外科

Department of Neurosurgery, Keio University

Keywords; 髄膜、くも膜、軟膜、くも膜顆粒、中間帆

### はじめに

髄膜のうちくも膜と軟膜は合わせて leptomeninges と呼ばれる。軟髄膜は硬膜と脳表との間に位置し脳脊髄血管を包埋し、神経組織の機械的支持性や生理的機能に関わり、病態の理解の上で重要であるが、まとまった議論がされることは少なかった。本稿では注目されることの少ない軟髄膜(leptomeninges)に焦点をあてて文献のレビューを行った。

### 髄膜の歴史

髄膜を表す meninx (meninges (複数形) ギリシア語  $\mu\eta\nu\iota\nu\chi$ )を terminology して最初に用いたのは Erasistratus(エラシストラタス BC 304-250)とされる[1]。同時代の Herophilus(ヘロフィロス BC335-280)もまた脳室表面の被膜を”choroid meninx”と名付け髄膜(軟膜)の存在を認識していた[2]。Herophilus や Erasistratus の著作はアレクサンドリア図書館の火災・衰退と共に失われたが後世の Galenus(ガレン AC 129-200)の著作にその記載が転記され現在にも知られている[1]。彼は二枚(硬膜と軟膜)の髄膜が存在することを発見し、それぞれ Pacheia( $\pi\alpha\chi\epsilon\iota\alpha$ ;厚い膜)と Lepté( $\lambda\epsilon\pi\tau\acute{\epsilon}$ ;柔らかい膜)と名付けた。その後、中世ヨーロッパでは医学の発展が停滞するが、7-8 世紀のイスラムの膨隆に伴いアラビア医師によって Galenus の著作がアラビア語に翻訳された。有名な当時の医学書である Al-Kitab では Pacheia と Lepté は umm al-ghalida と umm al-raqiqah (*umm は mother の意味。包み込むものという意味でこの言葉が膜のアラビア語訳として使われたらしい*)と呼ばれるようになり、再びヨーロッパへ翻訳される際に、dura mater (英語で *hard mother*), pia mater(*pious mother*, *pious は 訳し間違いらしい*)とされ現在使われる terminology となった。くも膜を独立した解剖構造として初めて認識したのはオランダの解剖学者である Blasius とされる。彼は 1664 年に独立した 3 番目の膜として「くも膜」という名称を初めて使ったとされている[3]が、17 世紀始めのイタリアの著名な解剖学者である Iulius Casserius が解剖学図譜に描いたイラストの中で脳表を走行する動脈がくも膜に覆われているのが確認でき[4]、くも膜の存在自体はそれ以前に知られていたと思われる。Terminology としての「くも膜」はもともと古代ギリシア語の  $\alpha\rho\acute{\alpha}\chi\nu\eta$  (蜘蛛; Arachne(s))に由来し、頭部にかぎらず全身のメッシュ状の膜を表す単語であったが、以降、くも膜は脳を覆う膜の固有名称として定着した[5,6]。くも膜の発見から少し遅れてくも膜下腔に髄液が存在することも知られるようになった。19 世紀になると、くも膜、くも膜下腔、脳脊髄液の存在は広く受け入れられた解剖学概

念となり詳細な研究がされるようになった。特に Key と Retzius は脳や脊髄のくも膜顆粒やくも膜の構造を詳細に観察しただけでなく、くも膜下腔が脳槽に分けられていることを発見し、主な脳槽の名称 (cerebellomedullaris, intercruralis, pontis, chiasmatic, corporis, callosi, ambiens)を記録している[7]。さらに Liliequist[8]や Yasargil[9]によって現在知られている脳槽やくも膜下腔の解剖概念が確立された。

### 髄膜の一般的解剖について (Figure 1)

くも膜は軟髄膜(leptomeninges)の外側膜である。くも膜は外側の硬膜を裏打ちする outer membrane とそれより脳側のくも膜下腔に存在する inner membrane の二層からなる。組織的に outer membrane は arachnoid barrier layer と呼ばれ 200 $\mu$ m の厚みをもった tight junction が豊富に存在する髄膜細胞が密に 5-6 層になった層で構成され、くも膜下腔内の内容物が外側に移行しないよう障壁として機能している [13]。Inner membrane は outer membrane の内側に存在し、くも膜下腔を 27 の脳槽に分ける。Inner membrane のうち膜状ではなく柵状となったものはくも膜小柱(arachnoid trabeculae)と呼ばれる。Inner membrane は脳側で軟膜に連続する。脊髄の歯状靭帯や輝線(linea splendens)は inner membrane が発達したものである (後述) [10-12]。Inner membrane は組織学的には髄膜細胞が相対的に疎に並び、コラーゲンが豊富で tight junction は存在しない[10-12]。Inner membrane はくも膜下腔を走行する血管や神経の表面を覆っている (軟膜鞘もしくは、くも膜鞘) [9]。神経や血管がくも膜下腔を出る時には軟膜鞘は血管の外膜や神経上膜(epineurium)とも連続するとされている[12]。視神経は中枢神経の延長であるためくも膜下腔やくも膜は視神経に沿って網膜まで至り、そこで眼球強膜(sclera)に連続する[14]。この視神経に伴走するくも膜下腔を画像上確認することは通常の生理状態では難しい。しかし頭蓋内圧が亢進した際には容易に拡張し画像上確認できるため、視神経周囲のくも膜下腔は頭蓋内圧亢進を推しはかる間接的手段として有用とされる[15]。くも膜やくも膜小柱には神経終末があるという報告が過去にある[16]。神経終末はくも膜下腔の脳脊髄圧を感知していると推測されている[9]が、十分な検証はされていない。通常、inner membrane は単層のくも膜から構成されているが、Liliequist membrane や falcatentorial region[17]の付近では複雑な膜構造を呈しているほか、鞍隔膜[18]や Meckel cave などではくも膜の folding を認める。

軟膜は脳や脊髄などの神経組織の表面を覆い脳溝内にも折り返す[10]。Key & Retzius は leptomeninges を pia intima と epipial tissue に分類している[7]。前者は脳・脊髄の表面を覆う薄い一層の膜である軟膜に相当する。Epipial tissue はその外側に存在するくも膜の reticular layer に相当するため pia との名称がついているが注意が必要である。軟膜とくも膜の reticular layer はどちらも線維芽細胞の形態をもち同等であるとされる[19]。脳・脊髄側の軟膜は常に神経組織の基底膜(glia limitans)で裏打ちされている。軟膜は脳の全表面を覆っているわけではなく、軟膜が覆っていないところでは基底膜が脳脊髄液に露出している[19]。

### 髄膜・くも膜下腔の発生について (Figure 2)

髄膜の発生について最初に報告を行ったのは Tiedemann や Bischoff ら 19 世紀のドイツの解剖学者であった。彼らは神経管の周囲の外胚葉から髄膜が発生すると報告していた。しかし、その組織特性から間葉組織 (中胚葉) 由来であると考えられるようになった。Salvi は発生の初期に神経管の周囲に認める疎な間葉組織から髄膜が分化することを示し、この組織を primitive meninx (meninx primitiva)と名付けた[20]。

Primitive meninx は endomeninx と ectomeninx にさらに分化し前者が leptomeninx (軟膜、くも膜)、後者が硬膜や頭蓋骨に分化すると考えられている[21]。Harvey&Barr の報告以降[22]、髄膜は神経堤と中胚葉の double origin で、鳥類[23]、哺乳類[24]の前脳の髄膜は neural crest 由来、後脳および脊髄は中胚葉由来であり、髄膜の血管は場所に限らず中胚葉由来と考えられてきた。しかし最新の分子マーカーを使用した研究では部位に限らず鳥類、哺乳類ともに髄膜は neural crest 由来で中胚葉は髄膜の血管の形成に寄与しているとの報告もある[25]。

胎生期初期の髄膜の形態的発生は O’Rahilly[26]や Sensenig[27]の報告に詳しい。基本的発生は primitive meninx による神経管の被覆、軟膜の形成、dural limiting layer および skeletogenous layer、くも膜下腔の形成の順にすすむ。発生は脳底側から始まり徐々に背側に向かって進行する。最近では髄膜の発生の遺伝子的背景も明らかになりつつある[28]。Foxc1 遺伝子は髄膜の3層の全てで発現しており、その欠損により硬膜・頭蓋骨の欠損が生じるため髄膜の発生に重要な遺伝子として認識されている。また Twist1 も髄膜を含む頭部の間葉組織に広く発現しているが欠損により硬膜・くも膜・くも膜下腔の低形成を起こすことが知られており髄膜の発生に寄与する遺伝子と考えられている。ただ primary meninx がそれぞれの組織に分化していく具体的な分子的メカニズムについては詳細は未だ不明である。

髄膜の発生は neural crest もしくは中胚葉の細胞が神経管周囲に Carnegie stage 10-11(受精後 22-24 日)ごろに移動することではじまる。Stage 11-12(24-28 日)ごろに脳や脊髄周囲に血管の形成が始まる。Stage 14-15(33-36 日)ごろには脳全体が疎な結合組織である primitive meninx に取り囲まれる。Stage 15-16(36-40 日)に原始小脳テント(primary tentorium)が脊索の先端部分に形成される。Stage 17(42 日)になると、primitive meninx の中に細胞外基質が減少する部分が認められるようになる。最内層の軟膜と最外層の skeletogenous layer、そしてくも膜下腔と硬膜を境する dural limiting layer である。Dural limiting layer の形成は primary tentorium と呼ばれる後脳、中脳、間脳の外側に存在する将来の小脳テントの正中側に位置する primitive meninx から始まる。Dural limiting layer より内側の将来くも膜下腔になる部分の細胞外基質内に glucosaminoglycan で満たされた小胞が出現する[29]。小胞は徐々に拡大し、コラーゲンを主成分とした細胞質は小胞間の狭い空間に押し込められた形となる。最終的に小胞同士が連続し広くくも膜下腔が形成され、もともとの primitive meninx であった細胞質の部分が trabeculae としてくも膜下腔内に取り残される形となる[29]。血管や神経の表面の軟膜鞘もこの時期に形成される[30]。Primitive meninx 内に元々から存在している血管や神経を避けるようにして上述の小胞が形成・拡大したと考えると、血管や神経の表面を軟膜鞘が覆うのも自然に思える。またくも膜と軟膜が基本的には同じ組織構造であることも理解しやすい。

Stage 18 (44 日)頃には第四脳室に Stage 19(48 日)頃には側脳室に、そして Stage 21(54 日)頃には第三脳室に脈絡叢が形成される[31]。Weed の行った組織学的検討によれば脈絡叢の形成とほぼ同時に原始髄液の産生が始まる[32]。髄液が glucosaminoglycan で満たされた空間を徐々に置き換え脳脊髄液に満たされたくも膜下腔が形成されていく。

Stage 23(58 日)頃までに dural limiting layer がほぼ脳全体に形成され、軟骨内骨化や膜性骨化が skeletogenous layer に形成される。くも膜下腔が発達し成人で認める脳槽のほとんどがこの段階で認識される[32]。小脳テントは正中側の primary tentorium が消退し、その外側に形成される終脳、間脳を覆う rostral part と後脳を覆う caudal part が将来の小脳テントとなり、両者の接合点が tentorial notch となる[26]。消退する primary tentorium の遺残が Liliequist membrane となるという報告がある

[33]。もしこの前提が正しければ Liliequist membrane の外側は tentorial edge に主に連続するはずだが、外側の付着部を側頭葉の uncus の軟膜[9]や動眼神経の軟膜鞘という報告が多く tentorial edge としている報告[33]は少数である。ただ動眼神経の軟膜鞘は tentorial edge 付近を走行し、くも膜小柱などで間接的に tentorial edge と連絡していると考えれば矛盾はないのかもしれない。いずれにしても Liliequist membrane は安定した解剖学的構造物であるので一定した発生過程の中で形成されるのだろう。

### 脈絡叢・中間帆の発生について (Figure 3.)

神経管が閉鎖すると同時に脳室は周囲から独立した閉鎖空間となる。終脳および間脳の内部に側脳室および第三脳室が形成される。半球胞（大脳半球）の拡大に伴い第三脳室の蓋板の前端部が側脳室に突出するようになるが、その部分では脳室壁が非常に薄くなり単層の上皮のみとなり、脈絡野(area choroidea)と呼ばれるようになる。この部分は脈管が豊富な原始髄膜に裏打ちをされる。この原始髄膜（軟膜）と脳室上衣で構成される構造を脈絡膜(tela choroidea)とよぶ。脈絡膜は側脳室の内腔に向かってひだ状に陥入し胎生期8週 (Stage 19) ころにまず interventricle foramen の直上から外側に脈絡叢(choroid plexus)が作られるとされている。この陥入する部分は脈絡裂(choroidal fissure)と呼ばれる。また脈絡野にあって外側の大脳半球に連続する部分を付着板(lamina affixa)とよび、脈絡叢の付着板への移行する部分を脈絡ひも(tenia choroidea)とよぶ。脈絡叢は徐々に背外側に延長し、第三脳室の天井から側脳室まで連続して形成される。脈絡裂は脳室への脈管の出入り口となり、側頭葉側の前脳の最も外側にあたる部分から前脈絡叢動脈、後外側脈絡叢動脈が脈絡叢内に至る。間脳のレベルでは第三脳室の背側からは後内側脈絡叢動脈が脈絡叢内に至る。静脈は superior choroidal vein が foramen Monro 付近で脈絡叢から出て背側の median vein of prosencephalon、続いて内大脳静脈に流出する[34]。発生が進行すると大脳半球は外側、背外側に膨張し間脳を覆うようになる。同時に大脳半球側を覆う軟膜も折り返し間脳の上面・側面に覆い被さり、二枚の軟膜に挟まれた空間ができる。この部分が将来的に中間帆(velum interpositum)になる[35]。つまり中間帆の部分は元々はくも膜下腔であり二次的に 2 枚の軟膜に挟まれた空間となる。中間帆の外側は終脳の軟膜に連続する脈絡ひもから側脳室内の脈絡叢に連続する。それぞれの二葉の軟膜は脳梁膨大部および間脳背側蓋板から形成される松果体の軟膜に連続し、中間帆の内腔はくも膜下腔である Quadrigeminal cistern に後方で本来は連続するが間脳、終脳の軟膜が密着することで閉鎖空間になり得る（後述）。以上の発生を理解すると中間帆の解剖や脈絡叢動脈の支配領域なども理解しやすい。内大脳静脈は前脳の背側で脈絡裂から脳室内に入るため、それより末梢の枝である thalamostriate vein は距離的には近くても基本的に間脳の枝を受けず、Monro 孔より中枢側の内大脳静脈から間脳の血流を受けることになる。

### 他の動物における髄膜について

多くの教科書で魚の髄膜は一層(primitive meninx)からなり、両生類は外層の硬膜と内層の secondary meninx の二層からなり、哺乳類と鳥類では secondary meninx が更にくも膜と軟膜に分化し三層（硬膜、くも膜、軟膜）からなると記載されている。これは Sterzi が 1902 年に発表した論文に基づいた記載である[36]。しかし後の研究では魚類も電子顕微鏡で観察を行うと髄膜は ectomeninx と endomeninx に分けられ更に endomeninx は outer layer, intermediate layer, inner layer に分けられる。Inner layer は神経組織の

表面を覆い、intermediate layer は tight junction によって細胞同士が強固に接着し、くも膜の barrier layer と同じ機能を持つとされ、また outer layer は平坦な細胞と大きな細胞質からなる細胞群で dural border layer との類似性が指摘されている[37]。また頭蓋骨の裏側は ectomeninx によって覆われている[38]。このことから ectomeninx が哺乳類の硬膜に、endomeninx がくも膜や軟膜に相当すると考えられている[39]。また endomeninx の外側（つまり dural border cell layer の外側；哺乳類での硬膜間に相当するスペース）に魚類では perimeningeal fluid や meningeal matrix fluid と呼ばれる液体や脂肪組織が貯留する独自の構造物があることが知られており、Sterzi が述べたような発生の初期に認められる primitive meninx のような単純な疎な間葉組織ではない。

両生類・爬虫類の髄膜に関して Sterzi は神経組織表面に(primitive meninx よりも進化した)secondary meninx を認め、またその外側に薄い硬膜を認めると述べている。また secondary meninx は外側で歯状韧带と思われる韧带に連続しており、secondary meninx がくも膜・軟膜に相当すると述べている[36]。しかし最近の報告では両生類、爬虫類の secondary meninx を詳細に観察することで神経組織表面の軟膜とその外側のくも膜を区別している報告が多い[40]。従って魚類以降の脊椎動物では髄膜の基本的構築（dura-arachnoid-pia）は変わらないと思われる。哺乳類のくも膜下腔や髄液の機能として衝撃から神経組織を保護することがあげられる。くも膜下腔が発達しない生物では硬膜外もしくは硬膜内(intradural)のスペースが発達し同様の機能と考えられている。Sterzi の元々の髄膜に関する記載では endomeninx のみを指して一層の primitive meninx と記載しており、primitive meninx が ectomeninx や頭蓋骨をも含めた原器であることを考えれば魚類の髄膜=primitive meninx という表現は適切ではないだろう。また Sterzi は哺乳類のような発達したくも膜やくも膜下腔を最終的な発生のゴールと捉えており、それ以外の髄膜は原始的というニュアンスで記載をしているが、魚類で perimeningeal fluid などの独自の構造を認めるように哺乳類以外の生物が必ずしも原始的な硬膜を持っているということではなく、それぞれの生活環境に適した別々に分化・進化した髄膜を有しているという方が正確だろう。

## くも膜の解剖各論

### Liliequist Membrane

Liliequist[8]によって発見された、inner arachnoid membrane の一つである。彼は気脳造影(encephalogram)を行った際に空気が chiasmatic cistern に侵入する前に interpeduncular cistern でトラップされる様子を観察し、鞍背から乳頭体にかけて明確な境界が存在するとした。これが Liliequist membrane の diencephalic leaf にあたる。

Diencephalic leaf は鞍背・後床突起から乳頭体の付近の視床下部の下面に至るとされ interpeduncular cistern、oculomotor cistern と chiasmatic cistern や posterior communicating cistern との境界を形成している[41]。後方の付着部は乳頭体の前方（20%）、乳頭体（33%）、乳頭体の後方（47%）のいずれにも付着し、ヴァリエーションが存在することが知られている[42]。外側は uncus の正中側の軟膜や動眼神経の軟膜鞘や tentorial edge に付着し、上方の外側で視索の下面に付着する[43]。外側の uncus の付着部と視索の間には free margin があり carotid cistern、crural cistern と上外側で交通している。動眼神経と後交通動脈とその穿通枝が diencephalic leaf を外側で貫いている[43]。Liliequist 膜の diencephalic leaf はくも膜が二重構造[33]でしっかりとした膜構造であり孔が存在しないとされ[41]、Liliequist が観察したように

interpeduncular cistern と chiasmatic cistern の髄液移動の物理的障害になりうる。

もともとは diencephalic leaf のみが知られていたが Matsuno らが鞍背から pontomesencephalic junction へ付着する mesencephalic leaf を報告した[44]。mesencephalic leaf は interpeduncular cistern と prepontine cistern を境する[42]。前方の付着部は diencephalic leaf と共通で鞍背、後床突起に付着することが多いようだが、diencephalic leaf の中途に付着することや存在しないこともある[45]。外側は小脳テントや側頭葉下面の硬膜に連続している[45]。その後方は free edge となっており脳底動脈が通過する。後方の free edge からは trabeculae が脳底動脈の先端や周囲の組織に伸びている。従って interpeduncular cistern と prepontine cistern との間は常に脳底動脈の付近で交通があり、interpeduncular cistern と chiasmatic cistern との間ほどの物理的障害になりえないとされる。mesencephalic leaf が存在しないときにはそもそもこの二つの脳槽を区別することができない。この場合はまとめて prepontine cistern とみなされる[45]。

### **Velum interpositum (cistern)**

手網交連から Monroe 孔まで至る脳槽とされる。上壁は脳弓・脳梁で下壁は第三脳室上壁や松果体、松果体上陥凹(suprapineal recess)になる。側壁は両側視床の内側面で通常は後方から Monroe 孔に向かって徐々に狭小する閉鎖腔である。

Velum interpositum の後方では Galen 大静脈が quadrigeminal cistern に向かい falco-tentorial junction で直静脈洞に連続する。発生的には前述の通り後方はくも膜下腔に連続する。しかしテント上下の硬膜を裏打ちするくも膜(outer membrane)は Galen 大静脈の付近で収斂し、そのまま厚いくも膜が Galen 大静脈を覆い前方に連続し、そのまま松果体や第三脳室の松果体上陥凹の表面の軟膜とも連続し velum interpositum は閉鎖腔となることが多い[17]。この閉鎖腔は頭蓋内の空間の中で軟膜でのみ囲まれる特殊な空間である。

### **脊髄のくも膜**

脊髄のくも膜は基本構造は脳と同様である。脊髄の固有硬膜側の内側に outer membrane が大後頭孔(foramen magnum)レベルから S2 レベルまで存在し、脊髄表面の軟膜に向かって頭蓋内と同様、くも膜小柱がくも膜下腔を横切っている。外側のよく発達したものは歯状靭帯(denticulate ligament)と呼ばれる。歯状靭帯は頭蓋頸椎以降部から T12 レベルまで観察される。腰椎仙椎レベルには存在しない。歯状靭帯の内側は腹側神経根と背側神経根の間の軟膜に付着し、外側で 18–20 箇所でもくも膜の outer membrane に付着し、脊髄を脊柱管内で固定し機械的安定性に寄与している[11]。脊髄くも膜は腹側正中でも発達し、anterior median sulcus およびその内部を走行する anterior spinal artery や posterior spinal artery を覆っており、これを輝線(linea splendens)とよぶ[10,48]。Linea splendens には多くの孔があり anterior median sulcus 内外で髄液の交通を認め[10]、MRI でも髄液信号を anterior median sulcus 内に認めうる[49]。脊髄において inner arachnoid membrane に相当する Linea splendens や denticulate ligament はくも膜(outer membrane)と軟膜の間に明確な layer として認識できるため intermediate meningeal layer と呼ばれることもある[50]。軟膜は脳と同様に脳構内にも入りこみ脊髄の基底膜の表面を覆っている。Anterior median sulcus 内の脊髄表面を覆い、左右の funicular の背側の境界である posterior median septum も軟膜から構

成される[10]。脊髄神経が硬膜外に移行する部分で脊髄の outer arachnoid membrane が脊髄神経の pial (arachnoid) sheathとして 折り返すがその部分に頭蓋内で見られるようなくも膜顆粒と同様の構造物が存在する[51]。

Key & Retzius は脊髄の Leptomeninx は pia intima と epipial tissue (pia intima の外側の意味)に分類した[7]。前者は脳・脊髄の表面を覆う薄い一層の膜である軟膜に相当し、後者は linea splendens や denticulate ligament が相当する。その名称から過去の文献で liena splendens はくも膜ではなく軟膜と誤認され、またその直下を走行する anterior spinal artery や anterior spinal vein も subarachnoid ではなく subpial の血管であるとされてきた[52]が、上記の通り linea splendens はくも膜の inner membrane に相当し、その下を走行する anterior spinal artery や vein も頭蓋内と同様に subarachnoid の脈管と考える方が適切と思われる[53](Figure 4.)。

### くも膜顆粒(arachnoid granulation: Pacchioni body)

くも膜顆粒はくも膜が硬膜静脈洞内や venous lacunae、もしくは骨内などに突出した構造物を指す。くも膜の outer layer から静脈洞壁に指状に侵入するが静脈壁を貫いていないものを arachnoid villi、静脈洞内にまで突出するものをくも膜顆粒という。好発部位は上矢状静脈洞の中 1/3 であるが、横静脈洞、S 状静脈洞、直静脈洞、静脈洞交会、海綿静脈洞、sphenoparietal sinus、上錐体静脈洞、中硬膜静脈、Vein of Galen にも存在する[54]とされくも膜に隣接するすべての静脈(洞)に存在しうる。くも膜顆粒が非常に発達した場合には静脈洞の内腔を広く占拠し静脈血栓などと誤認されることもある[55]。くも膜顆粒は胎生期後半から arachnoid villi として認められ、その後、数が増加するとともに径が拡大し生後 18 ヶ月で肉眼的なくも膜顆粒として観察できるようになる。

かつてくも膜下腔の髄液がここを介して静脈洞内に吸収されていると考えられていた[7]。しかしながら発生初期には構造として存在せず、組織所見で静脈洞との間が直接交通している証拠を示した報告は存在しない。また髄液の液体としての大部分は局所で吸収される[57]ことが示唆されている。一方、静脈洞周囲の硬膜上にリンパ管が存在する[58,59]ことや、くも膜顆粒の周囲にリンパ管の分子マーカーを持つ管腔組織があること[60]、髄腔内に髄液のトレーサーを注入するとトレーサーが上矢状洞の周囲の硬膜内に認めるが上矢状静脈洞内には認めなかった[61]といったことが報告されている。更に最新の研究でくも膜顆粒の内部は主にコラーゲンで形成された多くの空洞を伴った構造であり、同部位には免疫細胞が多数存在し、静脈洞周囲の間質に直接内部が連続していた[62]ことから、くも膜顆粒は glymphatic system の機能の一端を担う brain-meningeal lymphatic interface であると考えられている。

### くも膜・軟膜の臨床的意義

くも膜下腔はくも膜(inner membrane)によって複数の脳槽に分けられている。くも膜の解剖は直達術において重要なランドマークになりうる。例えば diencephalic leaf は interpeduncular cistern の入口として重要であり脳底動脈先端部動脈瘤や interpeduncular cistern の頭蓋咽頭腫摘出の際にメルクマールになる。また神経や血管の表面を軟膜鞘が覆っていることは重要であり、軟膜鞘を温存し剥離することで血管や神経を損傷せずに剥離が可能であることはよく知られている[9]。前庭神経鞘腫では腫瘍の表面に二層のくも膜と思

われる膜構造が見られることが知られており、剥離面の操作に重要である。Yasargil によれば神経鞘腫はくも膜外下腔外(epiarachnoid)の神経鞘から腫瘍が発生し、腫瘍の増大と共にくも膜が圧迫されて cerebellopontine cistern 側にくも膜の duplication と folding を生じると提唱した[65]。しかし MRI 上、くも膜下腔が内耳道内に連続していることや cadaver dissection でもくも膜下腔が内耳道最深部まで達している[66]ことから否定的な意見が現在では多い。このくも膜の二重構造を認める理由として腫瘍とくも膜が内耳道出口付近で癒着し、それが脳幹側におされること、小脳の牽引によって outer membrane が腫瘍の表面を覆う形になることでくも膜の fold を認めるとの推測もされている[67,68]。しかしながらくも膜下腔を走行する前庭神経を含めた脳神経の表面を軟膜鞘が覆っているという点はこれらの報告では言及されていない。前庭神経鞘腫が軟膜鞘より内側から起源するなら腫瘍の表面にも軟膜鞘が存在してもおかしくない。

脊髄において linea splendens は anterior median sulcus の表面を厚く覆っていることで脊髄動静脈シャント疾患の病態に影響を与えうる。例えば脊髄動静脈シャント疾患において後脊髄静脈の方が拡張しやすく蛇行しやすいが、これは前脊髄静脈と異なり後脊髄静脈は linea splendens のような構造物に覆われていないためである[52]。また腹側の小さな動静脈シャントで anterior spinal vein のみドレナージされる病変では anterior median sulcus 内での静脈の拡張が限定的となり、flow void を用いた MRI での診断が難しくなる可能性がある[52,53]。

## 結論

中枢神経組織の表面を覆う軟膜・くも膜は複雑な構造を持つ間葉組織である。発生的な背景を理解することはその解剖構造を理解する上で助けとなる。脳・脊髄のさまざまな病態と関わるほか、直達手術戦略を考える上でも、その解剖的理解は重要である。

## 参考文献

1. Galen. Galen on Anatomical Procedures: The Later Books. Cambridge University Press; 2010.
2. Aretée de Cappadoce H, Palladius T, d'Ephèse R, Crasso GP (éd )., editors. Medici antiqui graeci, Aretaeus, Palladius, Rvffs, Theophilus: physici & chirurgi : partim nunquam, partim antea, sed nunc auctiores editi. Basileae : ex officina Petri Perna; 1581.
3. Sanan A, van Loveren HR. The Arachnoid and the Myth of Arachne. Neurosurgery. 1999;45: 152.
4. Casserius I. Tabulae Anatomicae. Bucetius D, editor. 1627.
5. Ruysch F. Opera omnia anatomico-medico-chirurgica, huc usque edita. apud Janssonio-Waesbergios; 1737.
6. Goelicke A-O, Ruysch F. Epistola Anatomica, Problematica Nona. Apud Joannem Wolters; 1679.
7. Key A, Retzius G. Studien in der Anatomie des Nervensystems und des Bindegewebes: Zweite Hälfte. Erste Abtheilung. In Commission bei Samson & Wallin; 1876.
8. Liliequist B. The anatomy of the subarachnoid cisterns. Acta radiol. 1956;46: 61-71.
9. Yaşargil MG. Microneurosurgery. Thieme; 1984.
10. Millen JW, Woollam DH. On the nature of the pia mater. Brain. 1961;84: 514-520.

11. Ceylan D, Tatarlı N, Abdullaev T, Şeker A, Yıldız SD, Keleş E, et al. The denticulate ligament: anatomical properties, functional and clinical significance. *Acta Neurochir* . 2012;154: 1229–1234.
12. Standring S. *Gray's Anatomy E-Book: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. Elsevier Health Sciences; 2020.
13. Alcolado R, Weller RO, Parrish EP, Garrod D. The cranial arachnoid and pia mater in man: anatomical and ultrastructural observations. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1988;14: 1–17.
14. Snell RS. *Clinical Neuroanatomy*. Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
15. Geeraerts T, Newcombe VFJ, Coles JP, Abate MG, Perkes IE, Hutchinson PJA, et al. Use of T2-weighted magnetic resonance imaging of the optic nerve sheath to detect raised intracranial pressure. *Crit Care*. 2008;12: R114.
16. Mayet A. Nerven und Nervenaustritte im Subarachnoidalen Balkenwerk und in der Arachnoidea der Cisterna Cerebellomedullaris des Menschen. *Zeitschrift für Zellforschung und Mikroskopische Anatomie*. 1965;67: 723–733.
17. Qi S-T, Zhang X-A, Fan J, Huang G-L, Pan J, Qiu B-H. Anatomical study of the arachnoid envelope over the pineal region. *Neurosurgery*. 2011;68: 7–14; discussion 14–5.
18. Di Ieva A, Tschabitscher M, Matula C, Komatsu F, Komatsu M, Colombo G, et al. The subdiaphragmatic cistern: historic and radioanatomic findings. *Acta Neurochir* . 2012;154: 667–74; discussion 674.
19. Haines DE. On the question of a subdural space. *Anat Rec*. 1991;230: 3–21.
20. Salvi G. *Histogénèse et structure des meninges*. Paris. 1898.
21. Tyler MS. Development of the frontal bone and cranial meninges in the embryonic chick: an experimental study of tissue interactions. *Anat Rec*. 1983;206: 61–70.
22. Harvey SC, Burr HS. THE DEVELOPMENT OF THE MENINGES. *Arch NeurPsych*. 1926;15: 545–567.
23. Le Douarin N, Kalcheim C. *The Neural Crest*. Cambridge University Press; 1999.
24. Jiang X, Iseki S, Maxson RE, Sucov HM, Morriss-Kay GM. Tissue origins and interactions in the mammalian skull vault. *Dev Biol*. 2002;241: 106–116.
25. Munirah Batarfi, Petr Valasek, Eliska Krejci, Ruijin Huang, and Ketan Patel. The development and origins of vertebrate meninges. *Biological communications*. 2017;62: 73–81.
26. O’Rahilly R, Müller F. The meninges in human development. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1986;45: 588–608.
27. Sensenig EC. The early development of the meninges of the spinal cord in human embryos. *Contrib Embryol*. 1951;34: 145–157.
28. Dasgupta K, Jeong J. Developmental biology of the meninges. *Genesis*. 2019;57: e23288.
29. Talbert DG. The embryological development of the form of the trabeculae bridging the subarachnoid space. *J Trauma Treat*. 2014;03. doi:10.4172/2167-1222.1000198
30. McLone DG, Bondareff W. Developmental morphology of the subarachnoid space and contiguous structures in the mouse. *Am J Anat*. 1975;142: 273–293.
31. ten Donkelaar HJ, Lammens M, Hori A. *Clinical Neuroembryology*. Springer Berlin Heidelberg;
32. Weed LH. The development of the cerebro-spinal spaces in pig and man. *Contributions to*

- Embryology. 1917;5: 1–116.
33. Zhang M, An PC. Lilliequist's Membrane Is a Fold of the Arachnoid Mater: Study Using Sheet Plastination and Scanning Electron Microscopy. *Neurosurgery*. 2000;47: 902–8; discussion 908–9.
  34. Strong LH. THE VASCULAR AND EPENDYMAL DEVELOPMENT OF THE EARLY STAGES OF THE TELA CHOROIDEA OF THE LATERAL VENTRICLE OF THE MAMMAL. *J Morphol*. 1964;114: 59–82.
  35. Frazer JES. *A Manual of Embryology, Etc.* London; 1931.
  36. Sterzi G. Recherche sur l'anatomie comparée et sur l'ontogenèse des méninges. *Arch Ital Biol*. 1902;17: 257.
  37. Momose Y, Kohno K, Ito R. Ultrastructural study on the meninx of the goldfish brain. *J Comp Neurol*. 1988;270: 327–336.
  38. Clark JR, Camus AC, Comolli J, Divers SJ, Gendron KP. MRI of the live fish brain at 3 Tesla: Feasibility, technique and interspecies anatomic variations. *Vet Radiol Ultrasound*. 2022. doi:10.1111/vru.13128
  39. Wang J, Murray M, Grafstein B. Cranial meninges of goldfish: age-related changes in morphology of meningeal cells and accumulation of surfactant-like multilamellar bodies. *Cell Tissue Res*. 1995;281: 349.
  40. Skutschas PP, Baleeva NV. The spinal cord supports of vertebrae in the crown-group salamanders (Caudata, Urodela). *J Morphol*. 2012;273: 1031–1041.
  41. Lü J, Zhu X-L. Cranial arachnoid membranes: some aspects of microsurgical anatomy. *Clin Anat*. 2007;20: 502–511.
  42. Inoue K, Seker A, Osawa S, Alencastro LF, Matsushima T, Rhoton AL Jr. Microsurgical and endoscopic anatomy of the supratentorial arachnoidal membranes and cisterns. *Neurosurgery*. 2009;65: 644–64; discussion 665.
  43. Brasil AV, Schneider FL. Anatomy of Lilliequist's membrane. *Neurosurgery*. 1993;32: 956–60; discussion 960–1.
  44. Matsuno H, Rhoton AL Jr, Peace D. Microsurgical anatomy of the posterior fossa cisterns. *Neurosurgery*. 1988;23: 58–80.
  45. Froelich SC, Abdel Aziz KM, Cohen PD, van Loveren HR, Keller JT. Microsurgical and endoscopic anatomy of lilliequist's membrane: A complex and variable structure of the basal cisterns. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. 2008;63: ONS1–ONS9.
  46. Maillot C. Eloquent pictures. "Linea splendens." *Interv Neuroradiol*. 1996;2: 287.
  47. Oichi Y, Hanakita J, Takahashi T, Minami M, Kawaoka T, Funakoshi Y, et al. Morphological Patterns of the Anterior Median Fissure in the Cervical Spinal Cord Evaluated by Computed Tomography After Myelography. *Neurospine*. 2018;15: 388–393.
  48. Nicholas DS, Weller RO. The fine anatomy of the human spinal meninges. *Journal of Neurosurgery*. 1988. pp. 276–282. doi:10.3171/jns.1988.69.2.0276
  49. Welch K, Pollay M. The spinal arachnoid villi of the monkeys *Cercopithecus aethiops sabaeus* and *Macaca irus*. *Anat Rec*. 1963;145: 43–48.
  50. Lasjaunias P, Maillot C, Terbrugge K. Pial Relations with Spinal Cord Veins Explain MRI Occult

- Spinal AV Shunts. *Interv Neuroradiol.* 2000;6: 333–336.
51. Mizutani K, Rodesch G. Anatomical disposition of the anterior spinal artery and vein: Subpial or subarachnoid? *Interv Neuroradiol.* 2020;26: 706–707.
  52. le Gros Clark WE. On the Pacchionian Bodies. *J Anat.* 1920;55: 40–48.
  53. Choi HJ, Cho CW, Kim YS, Cha JH. Giant arachnoid granulation misdiagnosed as transverse sinus thrombosis. *J Korean Neurosurg Soc.* 2008;43: 48–50.
  54. Bulat M, Lupret V, Orešković D, Klarica M. Transventricular and transpial absorption of cerebrospinal fluid into cerebral microvessels. *Coll Antropol.* 2008;32 Suppl 1: 43–50.
  55. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, Peske JD, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature.* 2015;523: 337–341.
  56. Aspelund A, Antila S, Proulx ST, Karlsen TV, Karaman S, Detmar M, et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med.* 2015;212: 991–999.
  57. Kutomi O, Takeda S. Identification of lymphatic endothelium in cranial arachnoid granulation-like dural gap. *Microscopy.* 2020;69: 391–400.
  58. Ringstad G, Eide PK. Cerebrospinal fluid tracer efflux to parasagittal dura in humans. *Nat Commun.* 2020;11: 354.
  59. Shah T, Leurgans SE, Mehta RI, Yang J, Galloway CA, de Mesy Bentley KL, et al. Arachnoid granulations are lymphatic conduits that communicate with bone marrow and dura-arachnoid stroma. *J Exp Med.* 2023;220. doi:10.1084/jem.20220618
  60. Krayenbühl H. *Advances and Technical Standards in Neurosurgery.* Springer-Verlag.; 1977.
  61. Lescanne E, Velut S, Lefrancq T, Destrieux C. The internal acoustic meatus and its meningeal layers: a microanatomical study. *J Neurosurg.* 2002;97: 1191–1197.
  62. Kohno M, Sato H, Sora S, Miwa H, Yokoyama M. Is an acoustic neuroma an epiarachnoid or subarachnoid tumor? *Neurosurgery.* 2011;68: 1006–16; discussion 1016–7.
  63. Ohata K, Tsuyuguchi N, Morino M, Takami T, Goto T, Hakuba A, et al. A hypothesis of epiarachnoidal growth of vestibular schwannoma at the cerebello-pontine angle: surgical importance. *J Postgrad Med.* 2002;48: 253–8; discussion 258–9.

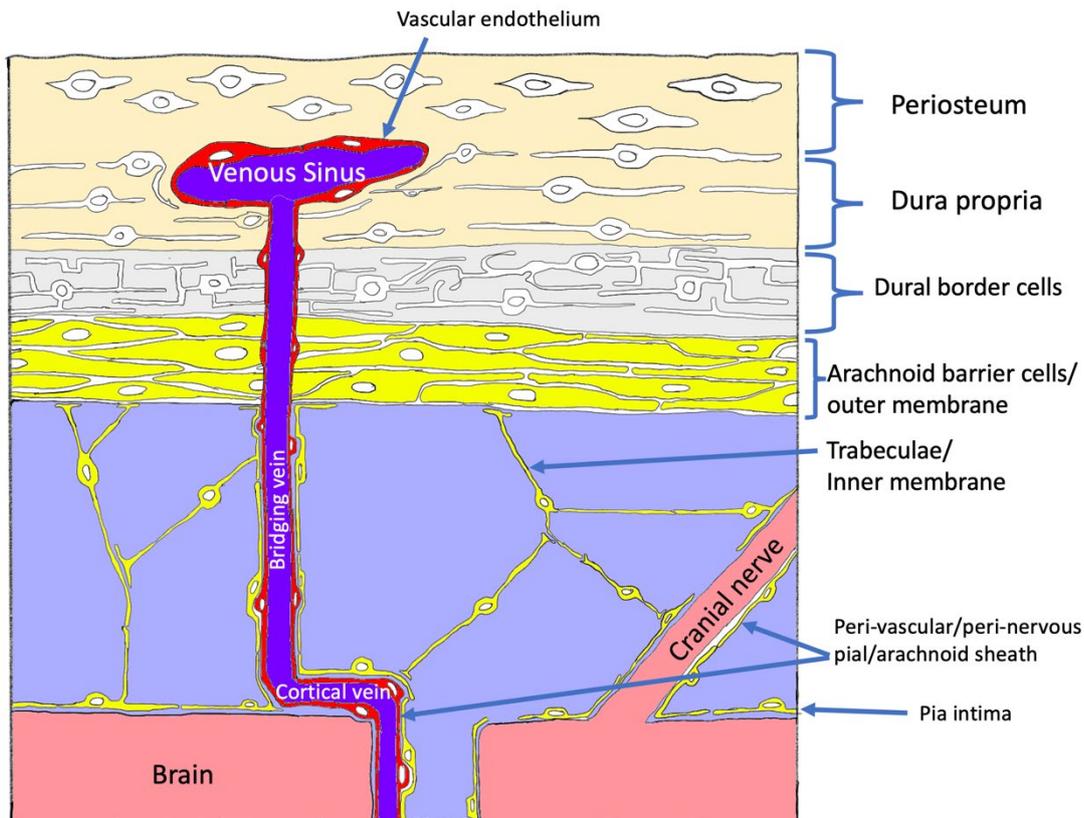


Figure 1. 軟膜・くも膜の基本構造

くも膜は大きく分けて外側の barrier cells layer (=outer membrane)と trabecular(=inner membrane)に分けられる。くも膜下腔を通過する神経、血管は髄膜細胞が表面を覆っている(軟膜鞘もしくはくも膜鞘)。脳表は軟膜が覆っている。

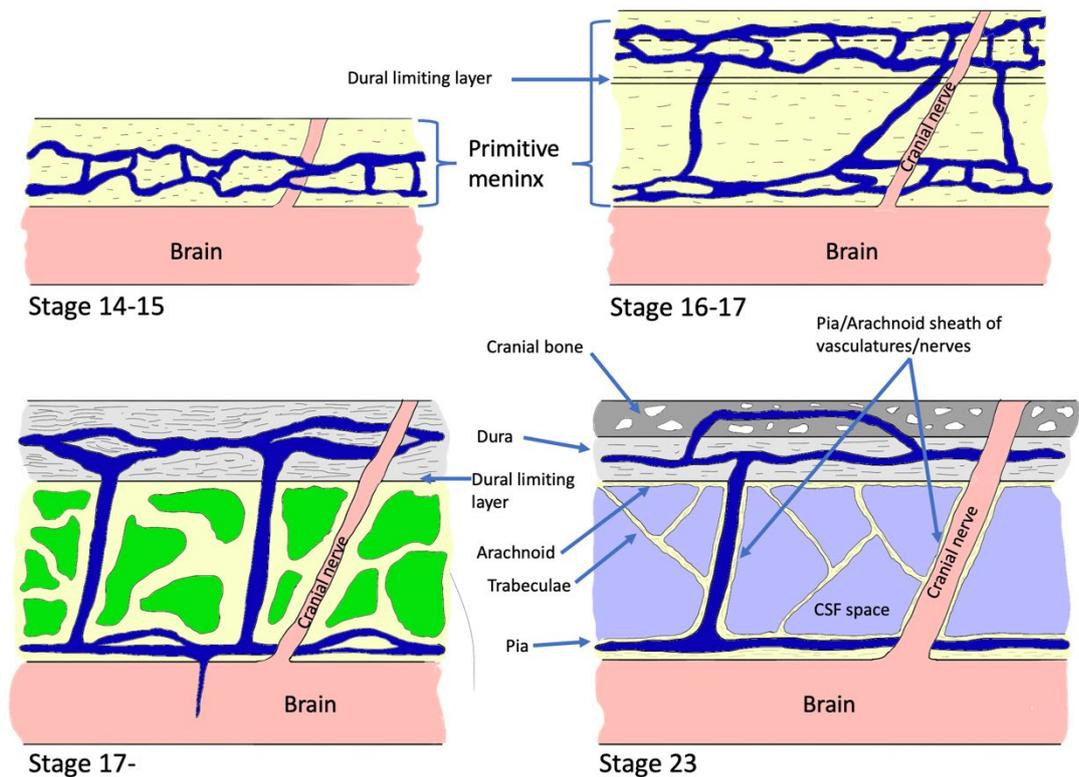


Figure 2. くも膜下腔の発生

Stage 14-15 の段階で神経組織は疎な結合式である primitive meninx に覆われる。この段階で神経や脈管はすでに形成されており primitive meninx 内を走行している。続く段階で primitive meninx が発達し、将来の硬膜とくも膜下腔を分ける dural limiting layer が形成される。Stage 17 以降に primitive meninx の分化がすすむ。原始くも膜下腔に glucosaminoglycan で満たされた小胞が細胞外基質に出現し、それが徐々に拡大する。それとともに primitive meninx を構成している leptomeningeal cell の細胞質は小胞の周囲に押し出されるように限局するようになる。Stage 23 までに小胞がさらに拡大するとともに内部が原始髄膜に置き換わりくも膜下腔が形成される。Dural limiting layer の外側は頭蓋骨や硬膜へ分化する。Primitive meninx の最内層は軟膜となり、dural limiting layer の直下がくも膜となる。その間にある primitive meninx の細胞質がくも膜小柱や脳神経、血管の周囲の軟膜鞘となる。

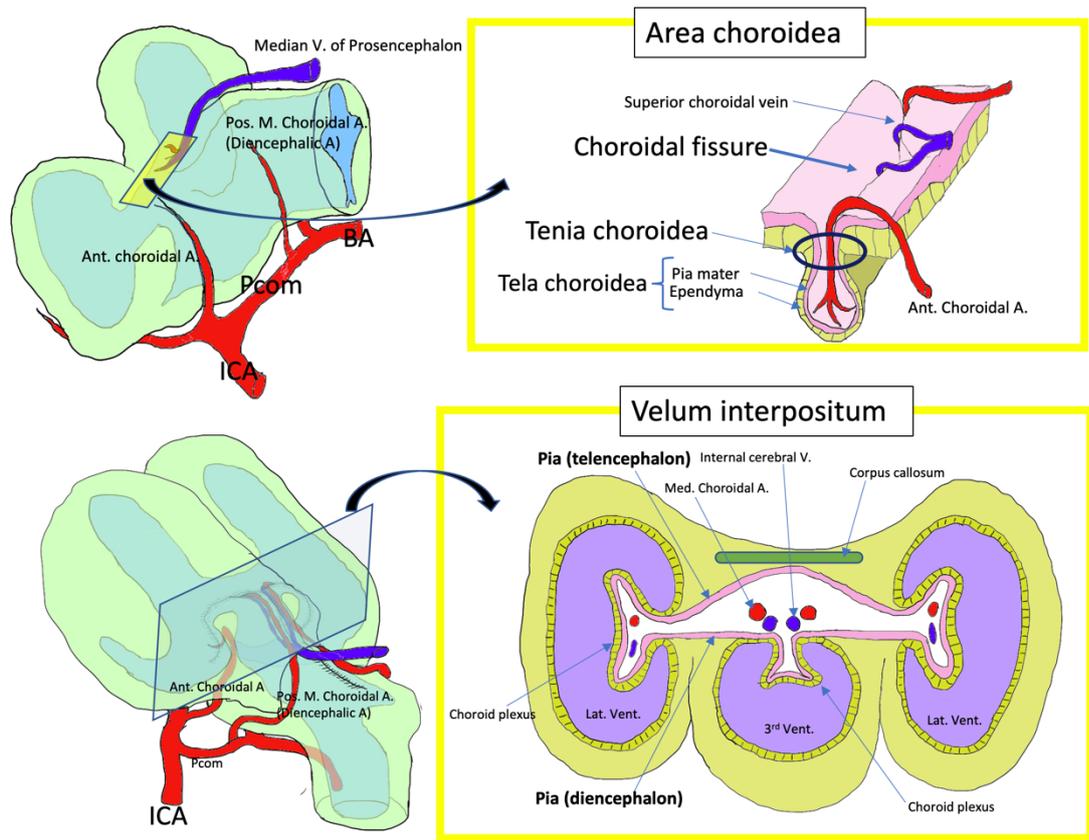


Figure 3. 中間帆の形成

上: 発生初期に終脳と間脳の接合部近くの interventricular foramen の直上に脈絡野の形成が始まる。軟膜と脳室上衣がセットとなった脈絡膜が脳室に陥入して脈絡叢が形成される。前脈絡叢動脈と上脈絡叢静脈によって脈絡叢の血流が維持されている。

下: 脈絡叢の形成が外側の側脳室側および後方の第三脳室側に進行する。終脳が外側背側後方に発達・成長するに従って間脳の背側の空間の前方、外側、上方が終脳によって囲まれる。この空間が中間帆である。後方は発生の初期はくも膜下腔と通じているが、閉鎖空間となりうることも少なくない。

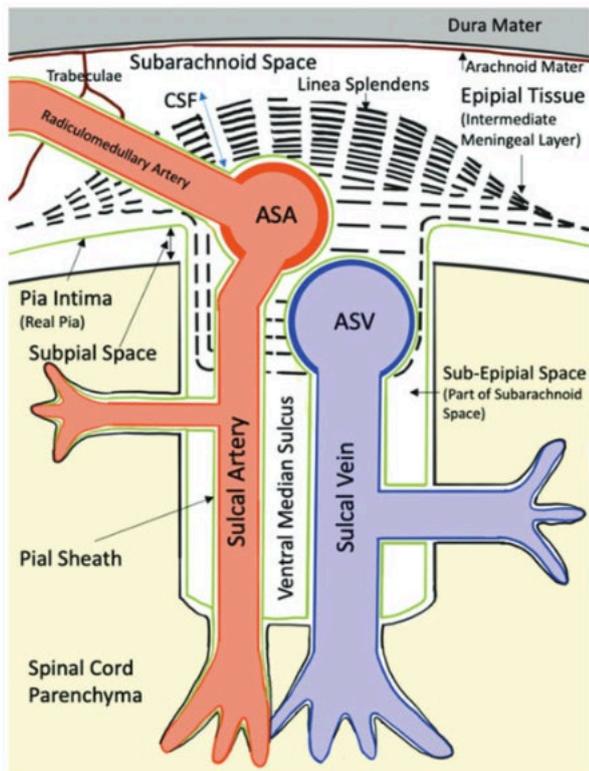


Figure 4. (参照文献 51 より) 脳と同様に軟膜は前正中溝の中も裏打ちをしている。その外側の Linea splendens はくも膜下腔の構造物であり、sulcus 内には侵入せず表面を覆っている。Linea splendens には小孔が多く存在するため脳脊髄液は sulcus 内外を交通できる。前脊髄動脈・静脈は脳の主要な動静脈同様にくも膜下腔を走行する脈管と言える。