

硬膜 (pachymeninx: dura mater)

慶應義塾大学医学部脳神経外科

水谷克洋

Keywords; 髄膜、硬膜

はじめに

硬膜は脳を覆う膜状組織である。その語源は古代ギリシアでエラシストラタス(BC 304-250)によって命名された meninx (髄膜) をガレン(AC 129-200)が外側の硬く厚い膜を pacheia (ギリシア語で硬い・厚いの意味) と名づけたのが初めである。以降、硬膜は pachymeninx と呼ばれるようになった。その後、アラビア医学にその知識が伝えられる際にアラビア語には膜という言葉がなかったため(脳を)包み込むものという意味で母親(om)が meninx の訳として選ばれ硬膜はアラビア語で om al-ghalida (أم الغليظة mother of hard の意味)と呼ばれた。その後、アラビア医学の知識がルネッサンスの時期にヨーロッパに再輸入される際に、(羅) dura mater (英) hard mother)と訳され現在に至る。こうした経緯からギリシア語に由来する pachymeninx やラテン語由来の dura mater の名称で呼ばれている。日本語においては江戸時代の解体新書では髄膜、硬膜は脳膜・強膜と訳されていたが、明治時代にかけて髄膜・硬膜の名称が一般的となった。

硬膜は単に脳を外力から保護するという機能を持つだけでなく、脳の正常発生にも関わり、また種々の病態にも関わる。本稿では正常生理機能や病態への硬膜の多面的な関わりを理解するために必要な知識についてレビューを行う。

硬膜の基本組織構造 (Figure 1)

硬膜は平均厚 0.33-0.56mm の膜構造物[1, 2]である。コラーゲン束は 5 μ m 厚で層を形成するため、通常 80 層程度の層構造で硬膜は形成される[3-5]。硬膜は古典的には骨膜硬膜と髄膜硬膜の 2 層に分けるのが一般的だった。現在の概念では通常 3 層にわけられ外側から内骨膜層(endosteal layer, periosteum)、髄膜層(固有硬膜: meningeal layer, dura propria)、Dural border cell layer(DBC)に分けられる[6]。DBC はそのまま arachnoid barrier layer に連続する。線維芽細胞やコラーゲン線維、血管を多く含む内骨膜層と髄膜層を合わせて fibrovascular layer と呼ぶこともある[2]。

内骨膜層は頭蓋骨の頭蓋内面を覆う骨膜である。電子顕微鏡で観察すると主に二種類の細胞、繊維芽細胞と骨前駆細胞から構成されている[7]。繊維芽細胞(fibroblast)の多くはやや扁平な細胞で硬膜直下の脳実質の軸と同じ方向に並ぶとされる[6]。繊維芽細胞間にコラーゲン線維、少量のミクロフィブリル、および弾性繊維が交差して存在し、この層の強固性を担っていると考えられている[7]。コラーゲン線維束は頭蓋骨の内面に付着するが、特に骨縫合が存在するところで suture ligament に直接連続し強固に接着する[8]。内骨膜層は頭蓋骨の頭蓋内面を覆い、骨孔や大後頭孔を介して頭蓋骨外側の骨膜に連続する[6, 9]。加齢と共に厚く、硬くなり、頭蓋骨内面との癒着も強固になる[6]。

髄膜層は神経組織を覆う膜であり、内骨膜層とほとんど組織的に差はないが、単位面積あたりの線維芽細胞が多い[2]。一つ一つの線維芽細胞は小さく、より引き伸ばされた形状をしている。一方でコラーゲン線維は内骨膜層よりやや少なく、線維束というよりはシート状を呈している[2]。この構造から内骨膜層より

やや柔軟性の高い層と考えられている[6]。シート状のコラーゲン層は隣接する層ごとに異なった方向に走行しており小脳テントや大脳鎌での特徴的な小孔を作る要因となっている。髄膜層は脳神経が骨孔を通過し頭蓋外へ出る際には脳神経の周囲に神経鞘を作りそのまま頭蓋外の epineurium(神経上膜)に連続する[10]。また動脈や静脈の硬膜貫通部で髄膜層は血管の外膜と癒合する[11]。また上眼窩裂、視神経管を介して骨膜層は眼窩骨膜(periorbita)に連続するが、髄膜層は視神経の周囲に沿って眼球に向かい網膜の後方で強膜(sclera)に移行する[11]。従って眼窩内構造物は眼窩骨膜と視神経表面の髄膜硬膜の間に存在する。脊髄の硬膜外腔や海綿静脈洞(後述)と同じ解剖学的位置とみなせ、脊髄硬膜外から眼窩まで extradural neural axis compartmentとして連続した空間として捉えることもある[12]。内骨膜層と髄膜層は静脈洞の部分および dural septae (reflection)以外の部分では強固に結合し連続している[6, 7]。

脊髄を覆う硬膜は、頭蓋内の硬膜の内骨膜層が大後頭孔の部分で後頭骨に沿って外骨膜に折り返すため、meningeal layer と dural border cell layer のみで形成される。脊髄における硬膜外スペースは硬膜と骨膜硬膜の間の空間ともみなせ、頭蓋内では内骨膜層と髄膜層の間のスペース(硬膜間腔)に相当するとも言える(Histology of the human dura mater)。論文によっては髄膜層の最も外側の硬膜外腔の境界に outer dural border (ODB)と呼ばれる $2\mu\text{m}$ 以下の薄い膠原繊維の層が存在するという報告もある[13]。

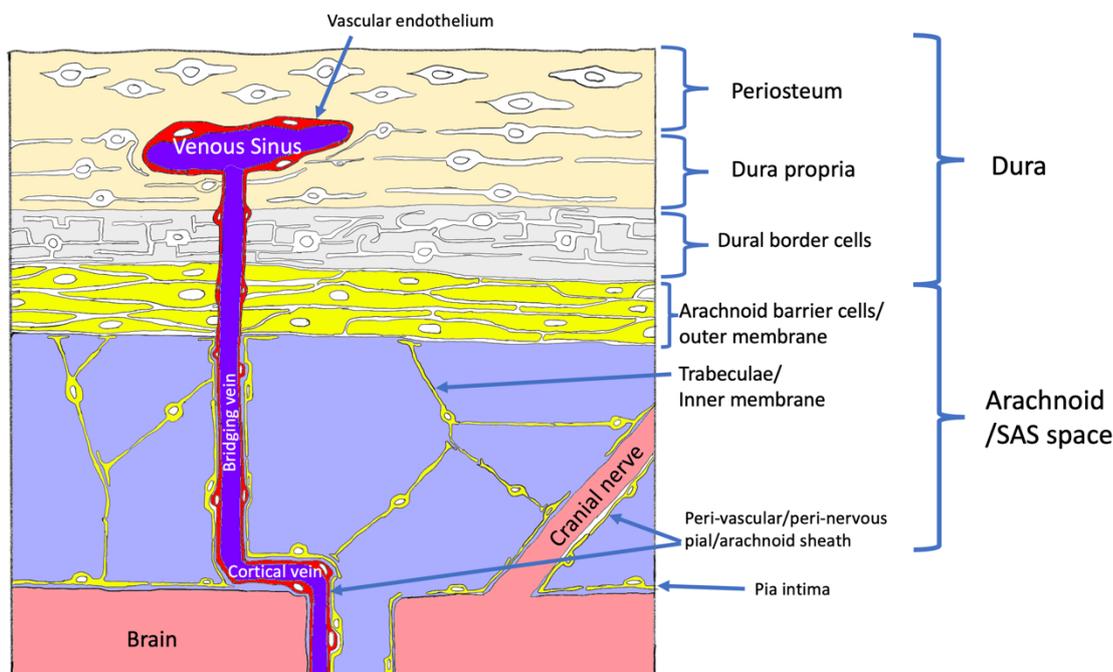


Figure 1. 髄膜の基本構造

Dural border cell layer と硬膜下腔

Dural border cell layer は硬膜の最内層にあたり 1975 年に Nabeshima らによって硬膜とくも膜の間の細胞層として報告された[14]。過去には mesothelial layer, neurothelium, superficial zone, inner dural cell layer, subdural cell layer などと呼ばれたこともある[6]が現在は DBC layer が一般的である。この細胞層は平坦化した繊維芽細胞が 3-8 個並んだ 10μ 以下の薄い層であり[2, 13]、他の硬膜層で認められるコラーゲン繊維はほとんど認めない。また細胞外基質は一定せず、細胞結合(cell junction)が他の層に比べると存在せず、存在したとしても desmosome や gap junction, intermediate junction で tight junction は存在しない。また DBC と meningeal layer の間には細胞結合は存在しないが、直下のくも膜との間には存在

する[15]。こうした解剖的特徴から外傷や手術操作などの軽微な外力によりこの DBC 層が split することでいわゆる硬膜下腔(subdural space)が形成される[15, 16]。つまり硬膜下腔は正常の生理状態では存在しない空間である。後述するが DBC 層のすぐ外側の meningeal layer には微小血管叢が発達している。外傷などを契機に split した DBC 層内部に隣接する微小血管叢などから繰り返し出血し、慢性的な炎症が加わることで被膜が形成され慢性硬膜下血腫が形成される可能性が示唆されている[16]。

Dural Septae と鞍隔膜、海綿静脈洞

Dural septae (dural reflection/partition)は硬膜の折り返しで形成された隔壁で中枢神経構造物を境し、頭部の加速度運動に対して中枢神経の過度な移動を抑制する働きがあると考えられている[8]。大脳鎌、小脳テント、小脳鎌、鞍隔膜(diaphragma sellae)の 4 箇所が存在するとされている。そのうち前三者が原始髄膜が脳の屈曲や半球の発達に伴い脳組織間に取り残された、もしくは折り返された原始髄膜が dural septae となり、これらの構造は 2 層の髄膜硬膜から形成される。一方で鞍隔膜は 1 層の硬膜から形成されている。またトルコ鞍の内側壁は教科書的には Dural septae である鞍隔膜から折り返した固有硬膜が覆っていると考えられているが実際には繊維性の結合組織のみで覆われる[17-19]。

大脳鎌は最も大きな dural septum である[6]。大脳半球間の上方で左右を境しており、側面からみると鎌状を呈する。前方は internal frontal crest, crista galli に付着し、後方は小脳テントの上方に付着する。前方の crista galli に付着する部分で最も狭く、後方で広がっている。大脳鎌の前方は薄く小さな孔を認めることも少なくない[11]。上方の円蓋部硬膜との移行部付近の硬膜間を上矢状静脈洞が、大脳鎌の下縁付近の硬膜間を下矢状静脈洞が走行する[20]。

大脳鎌の欠損は稀な先天異常である。大脳半球間裂が形成されない holoprosencephaly で認められる[21]。一方で大脳の発達が正常に発生した症例での完全な agenesis は今までに数例のみ報告されており極めて稀である[22-24]。上矢状静脈洞の欠損との関連も報告されている。静脈洞は原始髄膜内の静脈路が収斂し形成されたものであり、上下矢状静脈洞の発生は大脳鎌の発生と密接に関連している。大脳鎌がなければ下矢状静脈洞は必ず欠損する。一方で上矢状静脈洞は 3 例の大脳鎌の total agenesis のうち 1 例[24]で欠損が報告されており、大脳鎌の形成は上矢状静脈洞、発生の絶対必要条件ではない。大脳鎌欠損による臨床的な影響は不明だが両側性に円蓋部の硬膜下血腫が連続する症例が報告されている[24, 25]。

小脳テント (Cerebellar tentorium) は 2 番目に大きな dural septum である[6]。小脳半球と大脳半球を境し頭蓋内をテント上とテント下に分ける。U 型を呈し、前方正中側に開口部 (tentorial notch (incisura tentorium)) があり中脳が通過している。前方の左右は前床突起に、外側は側頭骨錐体部の内側上縁に、外側は後頭骨円蓋部の硬膜に連続する。また正中頭側で大脳鎌の後方に連続する。外側から後方の円蓋部硬膜との移行部付近の硬膜間に横静脈洞が正中の大脳鎌との移行部付近の硬膜間に直静脈洞が走行する。

小脳テントの完全な agenesis は報告されていない。部分的な hypoplasia は時折報告があり Chiari 奇形などの合併が多い。こうした奇形を持たない症例での hypoplasia は稀であり、剖検例で一例に止まる[26]。小脳テントは脳の重要な初期発生である mesencephalic flexure の際に折り置かれた間葉組織を起源とする。その完全な無形成は脳の高度の形成異常を意味するため生存し得ないのだろう。

小脳鎌(Falx cerebelli)は小さな dural septae で上方は小脳テントの下方に付着し、後方は後頭蓋窩円蓋部硬膜の正中部分に連続し internal occipital crest に沿って下方に小脳半球間を走行し、下方は左右に分かれて大後頭孔で消失する。後方の円蓋部硬膜との移行部の硬膜間を occipital sinus が走行する。Duplication などの形態 Variation も知られている[6]。Chiari 奇形では internal occipital crest とともに小脳鎌が欠損[27]する。Chiari 奇形は先天的な後頭蓋窩の狭小化が病態の本態であり、空間の余裕がなく、小脳

半球間の原始髄膜が小脳半球間から押し出され、欠損する可能性が示唆されている[27]。

鞍隔膜(Figure 2)はトルコ鞍の上方を覆い、前方は鞍結節、後方は鞍背に付着し、中央の開口部を下垂体柄が通過する[6, 28]。必ずしも完全にトルコ鞍の上面を覆っているわけではなく 39%の症例では 5mm 以上の開口部が存在し、10%の症例では上方から鞍内が透見できるほど薄いとされている[29]。鞍隔膜の下方から下垂体の間のトルコ鞍内に下垂体柄の開口部を通じて、くも膜下腔が連続することがあり subdiaphragmatic cistern と呼ばれる[30]。この cistern は個人差が大きく、全く認めないものから鞍隔膜下に広く認めるものまで様々である[30]。Subdiaphragmatic cistern の大きさは下垂体柄、下垂体、トルコ鞍の発達程度[31]、鞍隔膜の開口部の大きさ[32]などに影響される。発生の初期には鞍隔膜より尾側には元々くも膜下腔は存在せず、発生途中で鞍隔膜の開口部から二次的にくも膜下腔が下垂体柄に沿って侵入して形成したと考えられている(後述)。病的なくも膜下腔のトルコ鞍内の拡大は empty sellae (トルコ鞍空洞) 症候群と呼ばれる。この症候群は 1951 年に Busch によって提唱された疾患概念[33]で、トルコ鞍内にくも膜下腔が陥入し下垂体が圧排された状態である。発生要因として鞍隔膜の機能不全が考えられている。鞍隔膜の機能として脳脊髄液の拍動がトルコ鞍内に伝わらないような障壁の役目を持っているとも考えられている[34]。Empty sellae(トルコ鞍空洞)症候群は原発性と続発性があるが、そのうち原発性のもものでは鞍隔膜の脆弱性や欠損がもととなって、頭蓋内圧の上昇も引き金となって脳脊髄液やくも膜下腔がトルコ鞍内に陥入する[17]。鞍隔膜が形成されない、もしくは部分的にしか形成されないと下垂体の径が有意に低下する一方、トルコ鞍が拡大することが知られている[34]。

トルコ鞍は上面のみ硬膜とくも膜で覆われているが、それ以外では通常認められる 3 層の髄膜を伴っておらず、下垂体の被膜と骨膜硬膜のみで境されており、中枢神経組織が含まれる組織としては特殊な空間である。神経外胚葉を起源とする下垂体後葉と咽頭上皮が原器となる前葉が合わさることで形成される下垂体の特殊性が反映されている。中枢神経の表層の静脈と硬膜静脈洞は発生初期には無数に存在するが、成体では通常限られた架橋静脈で接続され、くも膜下腔の成熟が関連するとされている。しかし中枢神経組織の中で下垂体は唯一海綿静脈洞や海綿静脈間洞と多くの網状血管網で接続されている[35]。これは静脈洞と距離が近いこともあるが、発生段階でくも膜下腔の形成がされない特殊な部分であることも関連しているかもしれない。

上述の通り海綿静脈洞の内側のトルコ鞍の外側壁にははっきりとした髄膜硬膜の境界はなく、海綿静脈洞からトルコ鞍内までの空間は髄膜硬膜と骨膜硬膜の間の比較的広いスペースである。頭蓋内の他の領域のように骨膜硬膜と髄膜硬膜が近接しておらず、interdural space というよりも、より脊髄の epidural space に近い空間ともみなせるだろう。

胎児期にしかない dural Septae も報告されている。Cisterna magna Septae は妊娠 15-38 週ごろに 92% の胎児で観察される。小脳半球の間に後方に数本の Septa として確認できるとされる[36]。最近では Blake's cyst pouch が後方に膨張する際に外側の張り出した部分に当たると考えられている[37]。

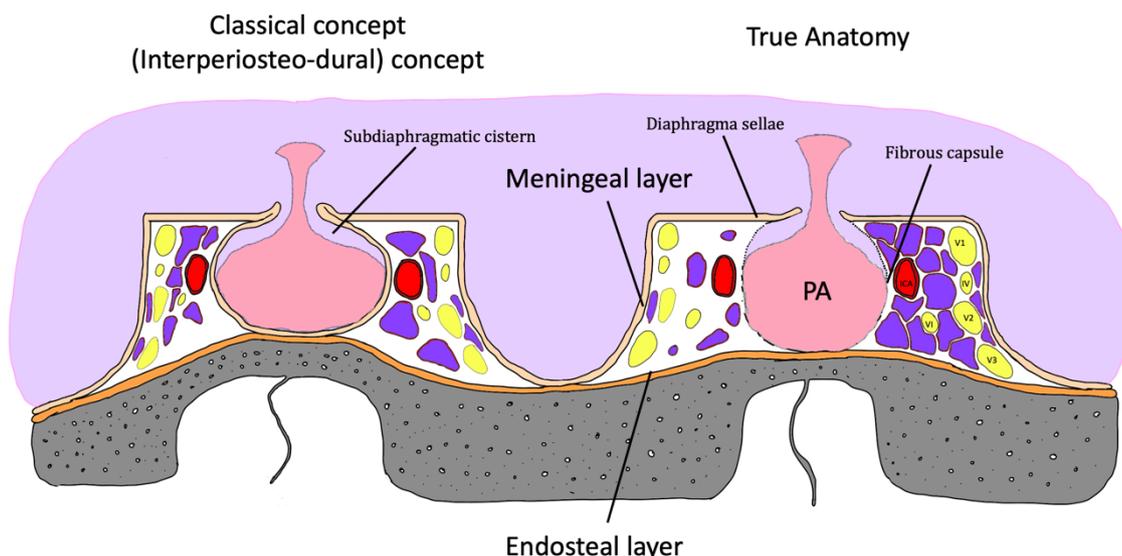


Figure 2. 鞍隔膜・海綿静脈洞付近の解剖構造 多くの教科書で鞍隔膜は硬膜の折り返しであり、下垂体の外側・海綿静脈洞の内側壁は髄膜硬膜で覆われているとされるが、組織学的検討を行った報告[19]では髄膜硬膜はトルコ鞍の上面のみを覆っており外側壁(海綿静脈洞の内側壁)は下垂体の繊維性被膜などの結合織で境されるとされる。下垂体の上面のみ鞍隔膜の開口部を通じてくも膜下腔が侵入しており、subdiaphragmatic cistern と呼ばれる。

硬膜・大脳鎌・小脳テント・鞍隔膜の発生 (Figure 3)

胎生期初期の髄膜の形態的発生は Markowski[38]、O’Rahilly[39]や Sensenig[40]の報告に詳しい。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受精後 22-24 日頃に移動し、疎な結合組織である primitive meninx(原始髄膜)を形成する。26-27 日には咽頭上壁の陥入による Rathke pocket から Rathke 嚢が形成され下垂体の発生が始まる。33-36 日頃までに原始髄膜が脳全体を取り囲む。36-40 日頃に mesencephalic flexure に伴い、flexure 内に取り残された原始髄膜の先端、脊索の先端部分に primary tentorium(原始小脳テント)が形成される。前脳が強く屈曲しているため原始小脳テントは体軸に対して垂直方向に形成される。42 日頃になると、primitive meninx の分化が進み、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 が形成される。この primitive meninx の分化は primary tentorium から始まり、原始脳を取り囲むように背側に向かって進行する。この段階の primary tentorium は外側部分は前脳と後脳の primitive meninx に連続するため二葉(cranial leaf (rostrolateral part)と caudal leaf(caudolateral part))に分かれており、正中側で二葉が癒合した非常に薄い層を形成している。Cranial leaf は頭側に向かい前脳の円蓋部を覆う primitive meninx に、caudal leaf は後脳を覆う primitive meninx に連続し、冠状断では正中の薄い primary tentorium が左右の楔形の三角形が接続するような形態を呈する。Primary tentorium の前方側は鞍背で二葉が分かれ cranial leaf が鞍背の前方の将来の鞍隔膜、caudal leaf が将来の斜台硬膜となる原始髄膜に連続している。同時期に神経下垂体の原器となる漏斗突起形成も始まる。

Primary tentorium は後交通動脈と脳底動脈に挟まれるように存在し、脳底動脈の bifurcation の部分で後方が開いた(free edge)アーチ状となっている。この時期の終脳の前方の大脳半球間裂内の primitive meninx の発生が進み、大脳鎌の前方側が形成される。この時点では後方側の大脳鎌は形成されていない。

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。くも膜下腔も同時期に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[41]。

小脳テントは後方に向かって成長し中脳の外側を取り囲むようになるが中脳の天井に当たる部分は完全には閉じておらず、開いた状態で頭蓋後方の primitive meninx に連続している。Primary tentorium の前方正中部はさらに薄くなり、もともと内部を走行していた動眼神経は押し出されるようにしても膜下腔を走行するようになる。滑車神経はより外側に存在するため primary tentorium 内にとどまる。頭蓋艇正中側の退縮により鞍背の背側に開口部が形成されこの時点で primary tentorium は腹側と背側に自由縁を持つことになる。大脳鎌も大脳半球の後方への拡大と共におおよそ松果体付近まで形成が進む。

60 日頃になると左右の小脳テントが後方で癒合し完全なリング状の小脳テントが形成される。同時に大脳半球間裂に向かって進展し大脳鎌の後半部を形成する。前方側から進展してきた大脳鎌の前半部と後半部が癒合することで連続した大脳鎌が形成される[22]。中脳の相対的位置が徐々に頭蓋底側に移動すると共に中枢側の primary tentorium が退縮し、成体と同様の前方に自由縁のある小脳テントが形成される。大脳半球の拡大と共に小脳テントの後半部が拡大する。大脳半球の後方への拡大により小脳テントの cranial leaf は徐々に caudal 側に押されて、両者は癒合し、小脳テントも相対的位置がほぼ前後軸に近くなる。こうして成体でみられるような小脳テントが形成されるが、その形態には3つの要素が関連すると Markowski は指摘している[38]。①原始脳の屈曲(とそれに伴う primitive meninx の folding)、②中脳の相対的位置が背側から腹側の頭蓋底側に移動すること、③大脳半球が中脳や後脳の背側後方まで拡大することである。

小脳テントや大脳鎌の発達は周囲の静脈洞の解剖的位置にも大きな影響を与える。もともと横静脈洞は原始硬膜静脈叢である middle dural plexus と posterior dural plexus の間に形成された静脈路を起源とし後脳の背外側を走行する。Transverse sinus は頭側で前脳背側を覆う primitive marginal sinus に連続する。Primitive marginal sinus の最も前方は正中表面から原始大脳鎌内を走行する sagittal plexus に連続する。

横静脈洞はもともと cranial leaf と caudal leaf と頭蓋外側の原始髄膜に囲まれた三角形の比較的広い空間を走行し外側面では後上方から前下方にむけて斜め方向に走行しているが、cranial leaf が下方に相対的に前後軸に移動すると同時に横静脈洞もそれに合わせてテントと共に水平面を走行するようになり”transverse”の位置となる。Sagittal plexus は大脳半球の後方への発達とともに後方に進展し、その最も尾側下方の静脈路が大脳鎌、小脳テントに囲まれた領域に収斂し直静脈洞となる。またそれに連続し大脳鎌の深部の sagittal plexus が下矢状静脈洞、最も表面側の sagittal plexus が上矢状静脈洞となる。おおよそ 11 週までに成人とほぼ同じような背側静脈洞が形成されるとされる[42-44]。

下垂体は小脳テントや大脳鎌が形成された以降の 12 週の段階でもまだ疎な間葉組織に取り込まれており間脳側の天井部のみ分化した硬膜(鞍隔膜)が覆っている。下垂体柄が存在する部分は硬膜は途絶し開口部を形成する。16 週になると軟骨頭蓋側に骨膜硬膜が形成される。下垂体周囲は上方の鞍隔膜を除き、dural limiting layer は形成されない。代わりに疎な間葉組織が徐々に凝集し繊維性被膜の形成が始まる。7 ヶ月ごろまでに下垂体被膜が発達し下垂体は上壁が髄膜硬膜である鞍隔膜、蝶形骨に面した面は骨膜硬膜で覆われ、下垂体自体は繊維性被膜で覆われる。

まとめると硬膜の発生は primitive meninx による神経管の被覆に始まり dural limiting layer および skeletogenous layer が形成され、dural limiting layer と skeletogenous layer の間に硬膜が分化する。この分化は頭蓋底側から始まり円蓋部に向かって進行する。Mesencephalic flexure による終脳と後脳間や終脳半球間の原始髄膜から小脳テント、大脳鎌が発生する。鞍隔膜は dural septae であるが実際には他の dural septae と異なり発生的な硬膜の折り返しは存在しない。また同じ脳の flexure である大脳と間脳の間には軟膜の折り返しである中間帆は形成されるが dural folding は形成されない。その理由は不明であるが原始髄膜が硬膜に分化する時期よりかなり早く終脳が間脳の背側を覆うことや、終脳と間脳の神経組織としての距離が短いことなどが理由かもしれない。

硬膜の発生に関連する遺伝子的機序も一部明らかになっている。硬膜を含む髄膜の発生は Foxc1 遺伝子、Twist1 遺伝子などが関わっており、これらの遺伝子欠損により頭蓋骨・硬膜・くも膜・くも膜下腔の形成不全や欠損が生じることが知られている[45]。硬膜は中枢神経を覆う膜としては単独で発生するだけでなく、中枢神経や頭蓋骨の発生にも影響を与える。発生中途の硬膜から分泌される SDF-1 は小脳の外顆粒層[46]や大脳の Cajal-Retzius 細胞における細胞移動に重要であり、また矢状縫合直下の硬膜から神経堤に由来する細胞が将来の頭蓋骨を形成する層に移動し骨芽細胞に分化し頭蓋骨の形成に関わる[47]。固有硬膜、骨膜硬膜は発生段階だけでなく成体でも骨欠損部の骨の再生を促す機能を保持し続けている[48]。

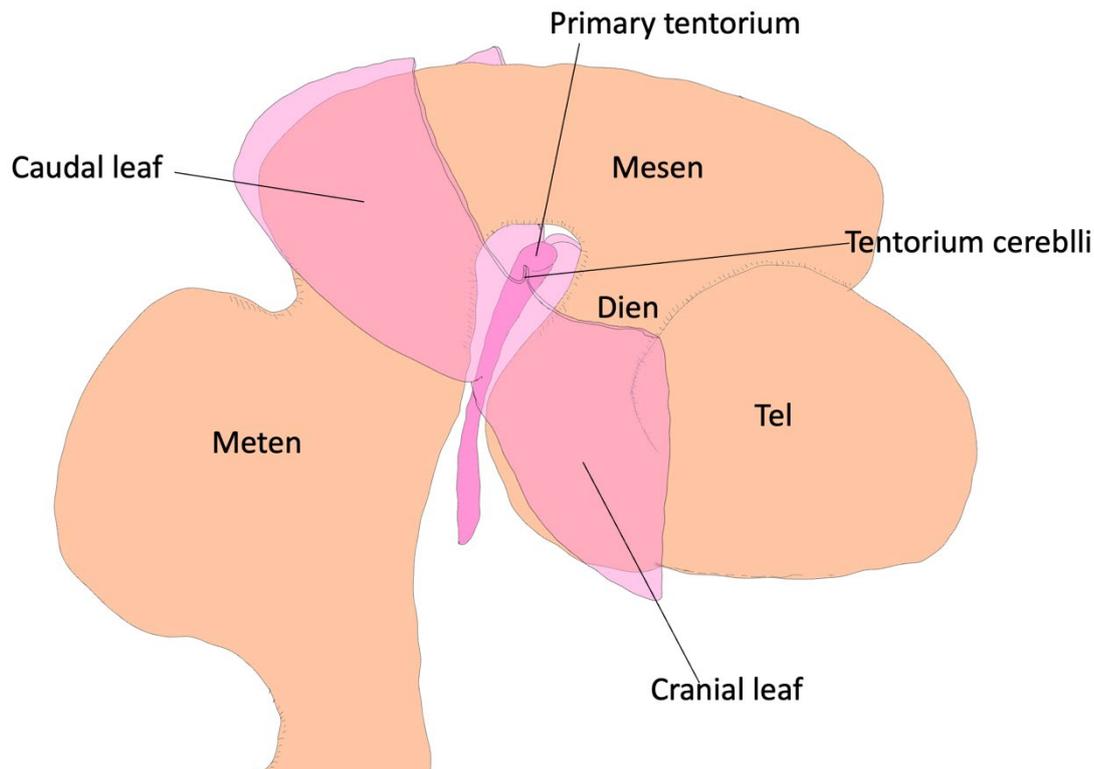


Figure 3. 初期段階の硬膜発生

Primitive meninx の分化は頭蓋底(tentorium)付近から始まる。Primary tentorium は Mesencephalic flexure の先端部に形成される。ここから終脳側の primitive meninx に連続する cranial leaf と後脳側の primitive meninx に連続する caudal leaf に分かれ徐々に終脳、後脳の円蓋部を覆うように primitive meninx から硬膜への分化が進展する。小脳テントは両者の癒合によって形成される dural septae (dural reflection) である。小脳テントはこの段階では中脳の腹側が閉じ、後方が開いた形状であるが、のちに左右の leaf が後方で癒合し、正中側の primary tentorium が消退することで後方が閉じた形状になる。

硬膜血管

硬膜血管や静脈洞解剖の各論については他でも論じられてきたと思われるのでここでは全般的な内容のみ述べる。硬膜は非常に血流豊富な組織である。ビーズを用いて血流量を測定した報告では定常状態で脳血流に比較して8割以上の組織血流をもつとされる[49]。硬膜の血管分布は endosteal layer 側に比較的太い硬膜動脈・静脈が多く分布し、meningeal layer 側に capillary plexus[7, 50]、dural venous plexus[51]といった最大で 42 μm 程度の径の微小血管が分布するとされる[2]。こうした髄膜層の微小血管は上矢状静脈洞の周囲に発達している[51]。

これらの硬膜脈管は虚血性疾患や動静脈シャント疾患などでの血管新生の足場となりうる。硬膜動静脈シャ

ントは血栓症や静脈性高血圧を契機として二次的に硬膜もしくはその付近に動静脈シャントが形成される。下肢深部静脈血栓症後に同様に動静脈シャントが形成される[52]こと、そして動物モデルで硬膜に限らず顔面や皮下、眼窩などにも動静脈シャントが形成される[53]ことからこの動静脈シャント形成メカニズムは硬膜に特異的ではなく全身に起こりうるメカニズムと思われるが、実臨床では頭頸部領域においては特に硬膜周囲に形成されることが多い。その理由として、もともとの“足場血管の豊富さ”が影響しているかもしれない。硬膜血管が病態に関与する別の例として、もやもや病（Willis 動脈輪閉塞症）では52%程度[54]で、脳動静脈奇形では6-11%[55, 56]で硬膜血管から硬膜内病変への供血を認める。もやもや病でも脳動静脈奇形でも trans-dural supply は全ての症例で起こるわけではない。虚血の重症度が高く、Grade の高い長期間虚血に晒されたもやもや病[57]や比較的大きな表層に位置する脳動静脈奇形で認められやすい[55]ことから、硬膜内病変への trans-dural supply のリクルートには脳表側からの強い血管新生のシグナルが必要であると考えられている。

硬膜の神経支配

硬膜には交感神経繊維と感覚神経繊維が分布している。交感神経繊維の大部分は硬膜血管や静脈洞に分布しその血流の調整に関わっていると考えられる。血管に分布しない交感神経繊維も存在するがその機能的意義は不明である[6]。感覚神経繊維は頭蓋内圧などを感知し痛み刺激として中枢にその情報を伝えていると考えられる。

硬膜神経支配にはテント上および大脳鎌、小脳テントでは三叉神経の第1-3枝が、テント下では第1-3頸神経や交感神経幹が関わっている[11, 58, 59]。神経繊維は基本的に硬膜動静脈や静脈洞に伴走する[60]が、またこの神経の走行は動脈よりも静脈によりそった走行をするとも言われている[61]。

前頭蓋底の内側部分は第1枝の分枝である anterior/posterior ethmoidal nerve が支配している。Anterior ethmoidal nerve は上矢状静脈洞に沿って上行し大脳鎌の前方や前頭部の円蓋部硬膜の知覚も支配している。Nervus tentorii of Arnold (Tentorial nerve or recurrent meningeal branch of ophthalmic nerve)は海綿静脈洞内で第一枝から分岐し、後方にターンして小脳テントから大脳鎌の後方に分布するほか、更に頭頂・後頭部の円蓋部硬膜にも分布する。横静脈洞、直静脈洞、上下矢状静脈洞など後方の静脈洞壁もこの支配を受けている。すなわちテント上硬膜の神経支配の大部分を三叉神経第一枝が担っている。三叉神経第二枝の分枝である nervus meningeus medius は三叉神経節を出てすぐ第二枝から分岐し前頭蓋底の後方から Lesser sphenoid wing、そして中頭蓋底の前方まで分布する。三叉神経第三枝の分枝である nervus spinosus は卵円孔を通過した後の頭蓋外で第三枝から分岐し、棘孔から中硬膜動脈とともに逆行性に頭蓋内に入り、中頭蓋窩の後方および円蓋部の外側に分布している。

後頭蓋窩硬膜は大後頭孔、舌下神経管、頸静脈孔から入る第1-3頸神経の枝や交感神経管の分枝によって支配されている[61]。脊髄硬膜の神経はそれぞれのレベルの脊髄神経や交感神経節の枝の支配を受ける。一度、脊髄を離れた神経がまた脊髄（硬膜）に戻ってくるため recurrent meningeal nerve と呼ばれる。脊髄神経のレベルと支配を受ける硬膜のレベルは1:1の関係ではなく、周囲の2-4レベルの重複支配を受けている。

硬膜の神経の密度は出生前に最も増加し、出生後急激に減少とされる[62]。ただこの現象は硬膜に限ったものではなく、三叉神経節の他の領域に起こることが知られており、原始反射が消失していく時期でもあり、成長に伴う生理的なものと考えられている[62]。

これら硬膜の神経支配の解剖的特徴として逆行性に一度、頭蓋内や脊柱管を出た神経が逆行性に頭蓋内や脊柱管に入ることである。また神経支配は脈管支配と強い関連を通常示す。しかし発生中途の形態変化

が著しい終脳の硬膜の神経支配はそのほとんどが眼神経支配であるなど硬膜血管の支配と大きく異なる。これは血管が発生中途に血管同士の吻合や離散を繰り返しながら需要に合わせて形態変化を繰り返していくのに対して、神経支配は基本的には経路を変えるような形態変化を起こせないことが理由であると思われる、その意味で神経支配はより原始的な領域支配を反映しているかもしれない。

硬膜の神経支配は臨床上、片頭痛などの頭痛疾患の病態を考える上で重要である。また脳神経外科、脳血管内治療の領域においては硬膜への外科的刺激や Onyx、DMSO の注入によって硬膜の感覚神経終末が興奮すると時に trigeminocardiac reflux (TCR) を起こすことがある。その割合は外科治療で 8-18%[63]、Onyx、DMSO を用いた治療では全体で 11.1% に生じる[64]とされ注意が必要である。TCR は硬膜上の神経支配と深く関わりとされ、例えば小脳テントの前半部からテント切痕にかけては神経の分布が疎であるため直達術において safe zone と見なされている[65]。

比較解剖学・他の動物種の硬膜

人の硬膜はほかの哺乳類と比較して成体で 2 倍以上の厚みがあるとされる[2]。内骨膜層と髄膜層は線維芽細胞の密度などによってヒトや牛、犬、猫、豚、ウサギでは別の層として区別ができるが、羊、ヤギ、ウマ、ネズミなどでは明確に区別できない[2]。これらの生物でも、内骨膜層と髄膜層の間に形成されるという静脈洞は正常に形成される。DBC はヒトの方が不規則で波状(sinuous)であるが他の動物の方が真っ直ぐで滑らかであるとされる[14]。この報告ではヒトの組織は死後献体で検証されており、ヒトは一般的に哺乳類の中でも最も長寿のため年齢による要素が少ないかもしれない。

小脳テントは哺乳類と鳥類にしか存在しないとされる。Markowski が指摘[38]しているように①原始脳の屈曲(とそれに伴う primitive meninx の folding)、②中脳の相対的位置が背側から腹側の頭蓋底側に移動すること、③大脳半球が中脳や後脳の背側後方まで拡大するといった原始脳の形態変化が小脳テントが形成される条件である。終脳が後脳を覆うように拡大・発達している動物は現生生物では哺乳類と鳥類であり[66]、小脳テントがこの二つの動物種で見られる理由であろう。小脳テントが存在する哺乳類、鳥類でも種によってその形態は大きく異なる。比較的小さな哺乳類であるコウモリ、モルモット、ハムスター、マウス、オポッサム、およびラットでは小脳テントの後方部分は存在せず外側のみ存在する[67]。一方で犬、猫、イルカ、羊、霊長類では脳幹の後方で左右の小脳テントが合流し、脳幹の後方にも小脳テントが存在し、ヒトはこの中でも最も脳幹の後方部分の小脳テントが発達した種である[67]。小脳テントが後方まで発達している動物の一部(食肉目や肉歯目)では小脳テントや大脳鎌が骨化(bony tentorium, bony falx)している[68]。その生理的意義は未だわかっていないが、ある研究によると小脳テントは骨化することで咀嚼時に頭蓋骨にかかる力学的負荷が減ずるという報告[68]があり(同報告では大脳鎌の骨化は影響しないと報告している)、強い咬合力が必要なこれらの動物で頭蓋骨への負荷を軽減するために発達したのかもしれない。鳥類にも小脳テントが存在するが、小脳と終脳の間 dural septae は錐体骨ではなく、蝶形骨に付着し、錐体骨の部分には別の dural septae が存在するとされる[66]。小脳テントは脳の形態変化とともに形成されたものであり、形態発達が全く異なる哺乳類と鳥類の小脳テントとされている解剖構造は相同と言えないかもしれない。大脳鎌については鳥類では渉猟し得た限りでは存在を言及した報告はなく、鳥類の脳の MRI や cadaver の figure を報告している文献[69]でも観察できる限りでは明らかな大脳鎌は認めなかった。哺乳類については犬[70]、猫[71]など複数の種で大脳鎌の存在は知られている。

結論・硬膜解剖の理解と臨床的意義

硬膜血管はもやもや病や動静脈シャント疾患において angiogenesis の足場血管として重要であり、正常解剖の理解は病態を理解する上で重要であろう。頭蓋底直達手術では硬膜は中枢神経へアプローチする上で避けることのできない組織であり、硬膜の微小解剖は重要である。例えば foramen の付近を血管や神経を損傷せず剥離するにはまず骨膜（硬膜）と頭蓋骨の間に入る事が推奨されている[9]。骨膜は骨孔で骨孔内面に連続し、外骨膜と硬膜の内骨膜層は連続する。神経や血管は骨孔内で骨膜よりも内側に存在するため、骨膜を温存すればその内側を走行する血管や神経も温存される。一方で硬膜の髄膜層は神経の epineurium や血管の外膜に連続するため、この層を骨孔に向かって剥離するとこれらの神経や血管を損傷する危険性がある。また慢性硬膜下血腫や片頭痛などの頭痛疾患など種々の疾患においても硬膜の微小解剖がその病態に大きく関わっており、脳疾患を診療する医師にとって本稿で論じた内容は重要であると思われる。

参考文献

1. Reina MA, López García A, de Andrés JA, et al (1999) [Thickness variation of the dural sac]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 46:344–349
2. Kinaci A, Bergmann W, Bleys RL, et al (2020) Histologic comparison of the Dura mater among species. *Comp Med* 70:170–175
3. Reina MA, Dittmann M, López Garcia A, van Zundert A (1997) New perspectives in the microscopic structure of human dura mater in the dorsolumbar region. *Reg Anesth* 22:161–166
4. Reina MA, De Andrés JA, Hadzic A, et al (2016) Atlas of Functional Anatomy for Regional Anesthesia and Pain Medicine: Human Structure, Ultrastructure and 3D Reconstruction Images, 1st ed. Springer
5. De Andres J, Hayek S, Perruchoud C, et al (2022) Intrathecal Drug Delivery: Advances and Applications in the Management of Chronic Pain Patient. *Front Pain Res (Lausanne)* 3:900566
6. Adeeb N, Mortazavi MM, Tubbs RS, Cohen-Gadol AA (2012) The cranial dura mater: a review of its history, embryology, and anatomy. *Childs Nerv Syst* 28:827–837
7. Hemdan MH (2023) Histology of the Human Dura Mater: A review article. *Egyptian Journal of Veterinary Sciences* 54:907–916
8. Splittgerber R (2019) Snell's Clinical Neuroanatomy. Wolters Kluwer
9. Janjua RM, Al-Mefty O, Densler DW, Shields CB (2008) Dural relationships of Meckel cave and lateral wall of the cavernous sinus. *Neurosurg Focus* 25:E2
10. Haller FR, Low FN (1971) The fine structure of the peripheral nerve root sheath in the subarachnoid space in the rat and other laboratory animals. *Am J Anat* 131:1–19
11. Standring S (2020) Gray's Anatomy E-Book: The Anatomical Basis of Clinical Practice. Elsevier Health Sciences
12. Parkinson D (2000) Extradural neural axis compartment. *J Neurosurg* 92:585–588

13. Vandenabeele F, Creemers J, Lambrichts I (1996) Ultrastructure of the human spinal arachnoid mater and dura mater. *J Anat* 189 (Pt 2):417–430
14. Nabeshima S, Reese TS, Landis DM, Brightman MW (1975) Junctions in the meninges and marginal glia. *J Comp Neurol* 164:127–169
15. Harkey DE, Al-Mefty HLM, Ossama MD (1993) The “Subdural” Space: A New Look at an Outdated Concept. *Issues* 32:
16. Haines DE (1991) On the question of a subdural space. *Anat Rec* 230:3–21
17. Mortara R, Norrell H (1970) Consequences of a deficient sellar diaphragm. *J Neurosurg* 32:565–573
18. Balcerzak A, Tubbs RS, Zielinska N, Olewnik Ł (2023) Clinical analysis of cavernous sinus anatomy, pathologies, diagnostics, surgical management and complications - Comprehensive review. *Ann Anat* 245:152004
19. Kehrlı P, Ali M, Reis M Jr, et al (1998) Anatomy and embryology of the lateral sellar compartment (cavernous sinus) medial wall. *Neurol Res* 20:585–592
20. Kiliç T, Akakin A (2008) Anatomy of cerebral veins and sinuses. *Front Neurol Neurosci* 23:4–15
21. James Barkovich A, Raybaud C (2012) *Pediatric Neuroimaging*. Lippincott Williams & Wilkins
22. Kulkarni AM, Lee SY (2019) Incidentally detected total agenesis of the falx cerebri: Potential significance of this rare finding. *Eur J Radiol Open* 6:163–164
23. Kocak B, Hasiloglu ZI, Kizilkilic O, et al (2013) Total agenesis of superior sagittal sinus and falx cerebri in a patient who has a subacute subdural hematoma crossing midline: case report. *Neurosurgery* 72:E863-7; discussion E867
24. Gupta SK, Aggarwal A (2017) The missing falx: a potential surgical pitfall during interhemispheric transcallosal approach. *Acta Neurochir* 159:1909–1911
25. Hudson AJ (1965) Bifrontopolar subdural hematoma and absence of the falx cerebri. *Can Med Assoc J* 93:761–764
26. Wahl L, Iwanaga J, Chabot A, et al (2022) Hypoplasia of the Tentorium cerebelli: Case report and review of the literature. *Kurume Med J*. <https://doi.org/10.2739/kurumemedj.MS671009>
27. Tubbs RS, Dockery SE, Salter G, et al (2002) Absence of the falx cerebelli in a Chiari II malformation. *Clin Anat* 15:193–195
28. Rhoton AL (2001) Anatomy of the Pituitary Gland and Sellar Region. In: Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, Lloyd RV (eds) *Diagnosis and Management of Pituitary Tumors*. Humana Press,

Totowa, NJ, pp 13–40

29. Bergland RM, Ray BS, Torack RM (1968) Anatomical variations in the pituitary gland and adjacent structures in 225 human autopsy cases. *J Neurosurg* 28:93–99
30. Di Ieva A, Tschabitscher M, Matula C, et al (2012) The subdiaphragmatic cistern: historic and radioanatomic findings. *Acta Neurochir* 154:667–74; discussion 674
31. Gulsen S, Dinc AH, Unal M, et al (2010) Characterization of the anatomic location of the pituitary stalk and its relationship to the dorsum sellae, tuberculum sellae and chiasmatic cistern. *J Korean Neurosurg Soc* 47:169–173
32. Campero A (2008) Microsurgical anatomy of the diaphragma sellae and its role in directing the pattern of growth of pituitary adenomas. *Neurosurgery* 62:713–723
33. Busch W (1951) Die Morphologie der Sella Turcica und ihre Beziehungen zur Hypophyse. *Arch path Anat* 320:437–458
34. Ferreri AJ, Garrido SA, Markarian MG, Yañez A (1992) Relationship between the development of diaphragma sellae and the morphology of the sella turcica and its content. *Surg Radiol Anat* 14:233–239
35. Green HT (1957) The venous drainage of the human hypophysis cerebri. *Am J Anat* 100:435–469
36. Knutzon RK, McGahan JP, Salamat MS, Brant WE (1991) Fetal cisterna magna septa: a normal anatomic finding. *Radiology* 180:799–801
37. Robinson AJ, Goldstein RB (2006) OC57: The cisterna magna septa—a vestigial remnant of the roof of the rhombencephalic vesicle. *Ultrasound Obstet Gynecol* 28:375–375
38. Markowski J (1931) Über die Entwicklung der Falx cerebri und des Tentorium cerebelli des Menschen mit Berücksichtigung ihrer venösen Sinus. *Z Anat Entwicklungsgesch* 94:395–439
39. O’Rahilly R, Müller F (1986) The meninges in human development. *J Neuropathol Exp Neurol* 45:588–608
40. Sensenig EC (1951) The early development of the meninges of the spinal cord in human embryos. *Contrib Embryol* 34:145–157
41. Weed LH (1917) The development of the cerebro-spinal spaces in pig and man. *Contributions to Embryology* 5:1–116
42. Mall FP (1905) On the Development of the blood-vessels of the brain in the human embryo. *Am J Anat* 4:1–18
43. Streeter GL (1915) The development of the venous sinuses of the dura mater in the human

embryo. *Am J Anat* 18:145–178

44. Padget DH (1957) The development of the cranial venous system in man: From the viewpoint of comparative anatomy. *Contribution to Embryology* 36:79–140
45. Dasgupta K, Jeong J (2019) Developmental biology of the meninges. *Genesis* 57:e23288
46. Zhu Y, Yu T, Zhang X-C, et al (2002) Role of the chemokine SDF-1 as the meningeal attractant for embryonic cerebellar neurons. *Nat Neurosci* 5:719–720
47. Gagan JR, Tholpady SS, Ogle RC (2007) Cellular dynamics and tissue interactions of the dura mater during head development. *Birth Defects Res C Embryo Today* 81:297–304
48. Zerdem OMR, Anlatıcı R, Bahar T, et al Roles of Periosteum, Dura, and Adjacent Bone on Healing of Cranial Osteonecrosis
49. Faraci FM, Kadel KA, Heistad DD (1989) Vascular responses of dura mater. *Am J Physiol* 257:H157-61
50. Kerber CW, Newton TH (1973) The macro and microvasculature of the dura mater. *Neuroradiology* 6:175–179
51. Mack J, Squier W, Eastman JT (2009) Anatomy and development of the meninges: implications for subdural collections and CSF circulation. *Pediatr Radiol* 39:200–210
52. Brandão GMS, Sobreira ML, Malgor RD, Rollo HA (2014) Recanalization rates after acute deep vein thrombosis: a single-center experience using a newly proposed vein diameter variation index. *Ann Vasc Surg* 28:1751–1760
53. Terada T, Higashida RT, Halbach VV, et al (1994) Development of acquired arteriovenous fistulas in rats due to venous hypertension. *J Neurosurg* 80:884–889
54. Storey A, Michael Scott R, Robertson R, Smith E (2017) Preoperative transdural collateral vessels in moyamoya as radiographic biomarkers of disease. *J Neurosurg Pediatr* 19:289–295
55. Ozaki T, Lee H, Krings T (2021) Characteristics of pial brain arteriovenous malformations with transdural arterial supply. *Eur J Radiol* 139:109670
56. Stein K-P, Moeninghoff C, Kneist A, et al (2018) Transdural Blood Supply in Cerebral Arteriovenous Malformations: A Systematic Evaluation of Angioarchitecture. *AJNR Am J Neuroradiol* 39:2307–2312
57. Strother MK, Anderson MD, Singer RJ, et al (2014) Cerebrovascular collaterals correlate with disease severity in adult North American patients with Moyamoya disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 35:1318–1324
58. Kemp WJ 3rd, Tubbs RS, Cohen-Gadol AA (2012) The innervation of the cranial dura mater:

neurosurgical case correlates and a review of the literature. *World Neurosurg* 78:505–510

59. Lv X, Wu Z, Li Y (2014) Innervation of the cerebral dura mater. *Neuroradiol J* 27:293–298
60. Strassman AM, Weissner W, Williams M, et al (2004) Axon diameters and intradural trajectories of the dural innervation in the rat. *J Comp Neurol* 473:364–376
61. Kimmel DL (1961) Innervation of spinal dura mater and dura mater of the posterior cranial fossa. *Neurology* 11:800–809
62. Davidson JR, Mack J, Gutnikova A, et al (2012) Developmental changes in human dural innervation. *Childs Nerv Syst* 28:665–671
63. Spiriev T, Sandu N, Arasho B, et al (2010) A new predisposing factor for trigemino-cardiac reflex during subdural empyema drainage: a case report. *J Med Case Rep* 4:391
64. Lv X, Li Y, Jiang C, Wu Z (2010) The incidence of trigeminocardiac reflex in endovascular treatment of dural arteriovenous fistula with onyx. *Interv Neuroradiol* 16:59–63
65. Lee S-H, Shin K-J, Koh K-S, Song W-C (2017) Visualization of the tentorial innervation of human dura mater. *J Anat* 231:683–689
66. Glenn Northcutt R (2002) Understanding Vertebrate Brain Evolution1. *INTEG AND C OMP B IOL* 42:743–756
67. Klintworth GK (1968) The comparative anatomy and phylogeny of the tentorium cerebelli. *Anat Rec* 160:635–642
68. Sellés de Lucas V, Dutel H, Evans SE, et al (2018) An assessment of the role of the falx cerebri and tentorium cerebelli in the cranium of the cat (*Felis silvestris catus*). *J R Soc Interface* 15:20180278
69. Morales-Bordon D, Encinosa M, Arencibia A, Jaber JR (2023) Cranial Investigations of Crested Porcupine (*Hystrix cristata*) by Anatomical Cross-Sections and Magnetic Resonance Imaging. *Animals (Basel)* 13:. <https://doi.org/10.3390/ani13162551>
70. Sturges BK, Dickinson PJ, Bollen AW, et al (2008) Magnetic resonance imaging and histological classification of intracranial meningiomas in 112 dogs. *J Vet Intern Med* 22:586–595
71. Morozumi M, Miyahara K, Sato M, Hirose T (1997) Computed tomography and magnetic resonance findings in two dogs and a cat with intracranial lesions. *J Vet Med Sci* 59:807–810