

Title	111In-DTPAの髄液内における動きについて : spinal arachnoid villiとの関係
Author(s)	小林, 剛; 久保, 敦司
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1976, 36(12), p. 1090-1106
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17802
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

$^{111}\text{In-DTPA}$ の髄液内における動きについて

—spinal arachnoid villi との関係—

慶応義塾大学医学部放射線医学教室 (主任: 山下久雄教授)

小林 剛* 久保 敦 司

(昭和51年4月26日受付)

(昭和51年7月21日最終原稿受付)

The Behavior of $^{111}\text{In-DTPA}$ in the Cerebrospinal Fluid

—Its Relation to “Spinal Arachnoid Villi”—

Takeshi Kobayashi and Atsushi Kubo

Department of Radiology, Keio University School of Medicine Shinjuku-ku, Tokyo, Japan

(Director: Professor Hisao Yamashita)

Research Cord No.: 721

Key Word: Cisternography, $^{111}\text{In-DTPA}$, Spinal arachnoid villi

Radioisotope cisternography has proved to be useful method for the study of the cerebrospinal fluid flow and absorption. However, the radiopharmaceuticals which have been used for cisternography revealed many disadvantages. Recently, a new radiopharmaceutical, $^{111}\text{In-DTPA}$, was developed which displayed no significant disadvantages. Indium-111 has a physical half life of 2.81 days and no beta emission. $^{111}\text{In-DTPA}$ is a glomerulofiltrating substance and its biological half life is 12 hours.

Radioisotope cisternography was performed on 31 patients (32 exams) following the lumbar intrathecal administration of $^{111}\text{In-DTPA}$. Anterior, right and left lateral images of the head were obtained with a gamma camera at 4, 6, 24 and 48 hours after injection. At the same time, in 17 cases counts of the head on each view were also obtained. In 13 cases of these, blood samples were drawn at the time of imaging, and twenty-four hour urine samples were collected for 3 days after injection. These samples were assayed for radioactivity in a well type scintillation counter.

Analysis of these data showed that $^{111}\text{In-DTPA}$ was rapidly transferred from the spinal subarachnoid space into the blood, and that this disappearance rate of $^{111}\text{In-DTPA}$ from the spinal subarachnoid space was decreased as the protein content in the cerebrospinal fluid and patient's age increased.

It is believed that the substances injected in the cerebrospinal fluid can not leak through the arachnoid membrane even if their molecular weight is small. Some investigators have reported that arachnoid villi were present in the spinal arachnoid and its patency was related to patient's age. Moreover, it is believed that if the villi were obstructed, the protein content in the cerebrospinal fluid increased.

Therefore, the facts observed in this study suggest that $^{111}\text{In-DTPA}$ is absorbed via the spinal

* 現北里大学医学部放射線医学教室

arachnoid villi, and it seems that the small molecular substance is much more absorbed than the large molecular substance via the spinal arachnoid villi. This may be one reason why the biological half life of $^{111}\text{In-DTPA}$ is much shorter than that of $^{131}\text{I-HSA}$.

Thus, the behavior of $^{111}\text{In-DTPA}$ in the cerebrospinal fluid differs from that of $^{131}\text{I-HSA}$. But scintiscisternograms using $^{111}\text{In-DTPA}$ was found to be the same with that by $^{131}\text{I-HSA}$.

In addition, no adverse reaction were observed in any of the cases.

I. 緒 言

Radioisotope cisternography は、1964年 DiChiro ら⁷⁾による本格的な臨床使用の報告以来、各種の水頭症、髄液漏、一部の脳脊髄腫瘍などの診断に、或は、shunt の疎通性試験に利用されてきた。本検査は、脳脊髄腔の形態診断に関しては、気脳撮影などのX線諸検査に一步を譲るものであるが、脳脊髄液の循環・吸収といった動態観察には、欠くことのできない優れた検査法である。殊に、近年、normal pressure hydrocephalus(N.P.H)の診断を中心に、髄液動態と精神神経症状との関連が注目されるにいたり、その有用性は、一層増大している。

一方、現在、RI cisternography に使用されている放射性医薬品は、種々の欠点を持つている。 $^{131}\text{I-HSA}$ は、 β -emitter である上に、血中よりの消失が遅く、分解後の ^{131}I が甲状腺に集積するなど内部被曝が多いこと、および、時に、無菌性髄膜炎を起すことが欠点である。 $^{99\text{m}}\text{Tc-HSA}$ は、物理学的半減期が6時間と短かく、被曝の面からは有利であるが、逆に、短半減期であるため、使用時に label する必要があり、その都度、無菌性・無発熱性であることを確認しなければならないし、又、当検査に必要な長時間にわたる follow up が困難であることが欠点である。 $^{169}\text{Yb-DTPA}$ は、物理学的半減期が32日と長いことが欠点である。RI cisternography 施行患者は、意識状態が低下していることが多く、失禁により着衣などを汚染する可能性が高い。長半減期核種の使用は、汚染時の危険を高めるし、長半減期核種による汚染物の廃棄処理は、今日の国内における放射性廃棄物処理業務の行詰りの中にあつては、非常な難問題である。更に、長半減期核種の使用は、排泄

物処理においても不利であるし、髄液吸収が遅延する場合、被曝線量を増大することにもなる。

このような種々の欠点のため、これら3種の放射性医薬品の使用は、有用であるべき RI cisternography の施行に障害を与えていた。しかし、最近、Hosain ら¹²⁾、Goodwin ら¹⁰⁾は、これらの欠点を持たない、新しい放射性医薬品として、 $^{111}\text{In-DTPA}$ を開発し、その臨床使用を可能にした。

我々は、この $^{111}\text{In-DTPA}$ (ダイナボット RI 研究所製)を使用する機会を得、臨床的検討を行ったところ、 $^{111}\text{In-DTPA}$ の脳脊髄液内での動きについて、興味ある知見を得たので、臨床的評価と併せて報告する。

II. 対象および方法

昭和50年1月より10月までの10ヶ月間に、当科で RI cisternography を施行した、成人30例、小児1例の31症例、32検査を対象とした。年齢分布は、6歳から71歳までであつた。検査時における臨床診断は、N.P.H. の疑い13例、萎縮性脳疾患の疑い5例、脳腫瘍の疑い6例、術後髄液漏の疑い2例、脳血管障害の疑い2例、閉塞性非交通性水頭症の疑い1例、shunt 術後3例(1例は、術前検査あり)であつた。

成人で $750 \sim 900 \mu\text{Ci}$ 、小児で $400 \mu\text{Ci}$ の $^{111}\text{In-DTPA}$ を、腰椎穿刺にて脊髄クモ膜下腔に注入し、scinticamera (東芝 GCA-202) で、4、6、24および48時間後に、頭部3方向(前面、両側面)の image を得た。又、穿刺の失敗がないことを確認するため、注入15分後に、穿刺部脊髄背面の image も得た。

これら31症例中16症例、17検査について、image を得ると同時に、各時間毎の頭部3方向の放射能

を計測し、頭部放射線能の経時的推移を観察した。尚、15分後の脊椎部放射能も計測した。計測時間は、物理学的半減期2.81日である ^{111}In の物理的減衰を考慮して、15分後 282秒、4時間後 294秒、6時間後 300秒、24時間後 361秒、48時間後 462秒とした。使用した ^{111}In の γ 線 energy は、173KeV, window 幅は、 $\pm 30\%$ であり、測定部と collimator との距離は、一定にするように努めた。

更に、これら16症例中13症例について、4、6、24および48時間後の採血と、3日間の蓄尿を行い、血中および尿中排泄放射能の経時的推移を観察した。血中放射能は、各時間毎に採った血液2mlを、well型 scintillation counter で測定し、back groundを補正して、cpm/mlで表わした。尿中放射能は、充分攪拌した各日の尿から2mlづつとり、well型 scintillation counter で測定し、back ground および物理的減衰を補正した後、各日の尿量によつて、各日毎の全尿中放射能を得た。

III. 結 果

A. ^{111}In -DTPA による cisternogram の検討

RI cisternography の主要な役割の1つは、Table 1に示した各種水頭症の鑑別であり、この中でも、臨床症状、髄液圧或は気脳撮影などによつての鑑別が容易でない N.P.H と萎縮性水頭症とを、両者の髄液動態の違いにより、鑑別し、shunt術の適応を決定することにある。この点を踏えて、従来の放射性医薬品による cisternogram は、Table 2の如く、3型に分類されている⁽¹¹⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾。

Table 1 Classification of hydrocephalus for scintiscisternography

- | |
|---|
| A. Obstructive noncommunicating hydrocephalus
(internal obstructive)
(Obstruction in the ventricular system) |
| B. Obstructive communicating hydrocephalus
(external obstructive)
(Obstruction in the intracranial subarachnoid pathways; in the basal cistern, in the subarachnoid spaces over the cerebral convexities, or even in the arachnoid villi) |
| a. overt |
| b. occult (normal pressure hydrocephalus) |
| C. Atrophic communicating hydrocephalus=Hydrocephalus ex vacuo (nonobstructive)
(Ventricular dilatation secondary to cerebral atrophy) |
| a. generalized |
| b. localized (porencephalic cyst or localized enlargement of subarachnoid space after focal brain damage) |

4時間以後の follow up ができず、検査不成功に終つた2例を除く、29症例(30検査)について、臨床症状とその経過を中心に、気脳撮影などのX線検査所見を加味して、最終診断を得た。次に、Table 2に従つて、脳室充えい、脳表クモ膜下腔の RI 分布および傍矢状部への RI 集積の3項について、各症例の cisternogram を、Table 3に示す様に分類し、それと最終診断とを対比した。

この結果は、従来の放射性医薬品による Table 2の分類とかなり良く一致したが、一部に一致しない症例が見られた。これら分類に一致しなかつた症例については、後で検討するが、ここでは、

Table 2 Classification of scintiscisternography

classification	scintiscisternographic findings		
	ventricular filling	flow over the cerebral convexities	RI concentration in the parasagittal region
normal*	absent	present	present
atrophic communicating hydrocephalus others	absent or T.V.F. or P.V.F.	present or partially blocked	present
normal pressure hydrocephalus	P.V.F.	absent or markedly diminished	absent

* include obstructive noncommunicating hydrocephalus
T.V.F. ; transient ventricular filling
P.V.F. ; persistent ventricular filling

Table 3 Scintiscisternographic findings vs Final diagnosis

Scintiscisternographic findings			Final diagnosis
ventricular filling	flow over the cerebral convexities	RI concentration in the parasagittal region	
absent	present	present (normal)	normal 5 brain tumor 2 others 3 cerebral atrophy 4
		absent	normal 1 (*1)
T.V.F.	present	present (normal)	cerebral atrophy 4
		present (delayed)	normal 1 (*2)
		absent	cerebral atrophy 1 (*3)
P.V.F.	partially blocked	present (delayed)	a form of communicating hydrocephalus 3 (*4)
	absent	absent	N.P.H. 3 post shunt 3

others ; obstructive noncommunicating hydrocephalus 1
cerebrovascular disease 1
hepatic encephalopathy 1

Table 3の結果について、若干の補足説明を加える。

Table 3の※4における3症例は、クモ膜下出血後にN.P.H.の症状を呈したもので、cisternogramでは、持続性脳室充えい(T.V.F.)と、一側或は両側性に脳表クモ膜下腔の部分的閉塞を示したが、RIは、脳表クモ膜下腔を上昇し、遅延しながらも、傍矢状部への集積を示した。

Holmanら¹¹⁾、Jamesら¹³⁾は、この様な症例を、N.P.H.とは区別しているが、分類においては、N.P.H.以外の交通性水頭症として、萎縮性水頭症とともに一括して扱っている。

Ojemannら²²⁾は、この型の交通性水頭症のshunt効果は、N.P.H.に比べあまり良くないが、

全く効果のない萎縮性水頭症とも異なることを報告している。一方、Frontら⁹⁾は、この型の水頭症が、閉塞性交通性水頭症の進行と回復の過程に見られる過渡的な状態であるという仮説を立てている。

ここに示した3症例は、いずれも、shunt術を施行することなしに、検査後の時間経過とともに、症状が徐々に改善し、Frontらの仮説に一致した。このことは、cisternogram所見からばかりでなく、臨床面からも、この型の交通性水頭症が、N.P.H.や萎縮性水頭症と区別すべきものと考えられ、Ojemannらの報告とも矛盾しない。

勿論、N.P.H.を中心に考えるならば、萎縮性水頭症とともに、一群として扱う分類もあろう

Table 4 Classification of scintiscisternography in this study

classification	scintiscisternographic findings		
	ventricular filling	flow over the cerebral convexities	RI concentration in the parasagittal region
I normal*	absent	present	present (normal)
II atrophic communicating hydrocephalus	absent or T.V.F.	present	present (normal)
III a form of communicating hydrocephalus	P.V.F.	partially blocked	present (delayed)
IV normal pressure hydrocephalus**	P.V.F.	absent	absent

* include obstructive noncommunicating hydrocephalus

** include post V-A or V-P shunt

が、上記の理由と、次項における髄液動態の定量的評価を行う必要上、この過渡的な状態にあると考えられる交通性水頭症を、他と区別し、Table 4に示す分類を考えた。但し、この型の交通性水頭症に、特別な名称はつけず、「交通性水頭症」として示した。

I型に属するものは、正常5例、脳腫瘍2例、閉塞性非交通性水頭症・脳血管障害・肝性脳症各1例、脳萎縮4例であつた。II型に属するものは、脳萎縮4例、III型に属するものは、「交通性水頭症」3例、IV型に属するものは、N.P.H. 3例と shunt 術後3例であつた。これら4型の代表的症例を、Fig. 1～4に示した。

尚、分類に一致しなかつた症例中、正常1例(※1)、脳萎縮1例(※3)の2例では、早期の脳表クモ膜下腔への RI 上昇は認められるが、24時間後に、RI は傍矢状部に集積しないにも拘らず、頭部より消失していた。この2症例については、検査の不成功が疑われた。詳細については後述する。

B. 各種計測値の検討

a. 頭部放射能の経時的推移

頭部放射能を計測したのは、正常7例、脳腫瘍1例、脳萎縮4例、「交通性水頭症」2例、N.P.H. 1例の shunt 術前・術後の2回、shunt 術後1例の16例、17検査であるが、正常群には、一過性脳室充えいを示した例と検査の不成功が疑われた例の2例が含まれ、脳萎縮群にも、検査の不成功が疑われた例が含まれている。

^{111}In の物理的減衰を考慮して得られた各時間毎の頭部放射能について、3方向の平均を求め、back ground および注入放射能による補正を行った。注入放射能としては、注入前の注射筒内の放射能と良く一致していた注入15分後の脊椎部放射能を基準にし、各時間毎の頭部放射能との比を求め、補正された頭部放射能の経時的推移を、この比によつて、Fig. 5に示した。

頭部放射能は、症例により、その程度にかなりの差が認められたが、経時的推移により3群に分けられた。

① 4時間後の頭部放射能が最高であつたものは正常1例、脳萎縮1例の計2例であるが、いずれも、検査不成功が疑われた症例であつた。これら症例の頭部放射能の程度は、初期より低く、

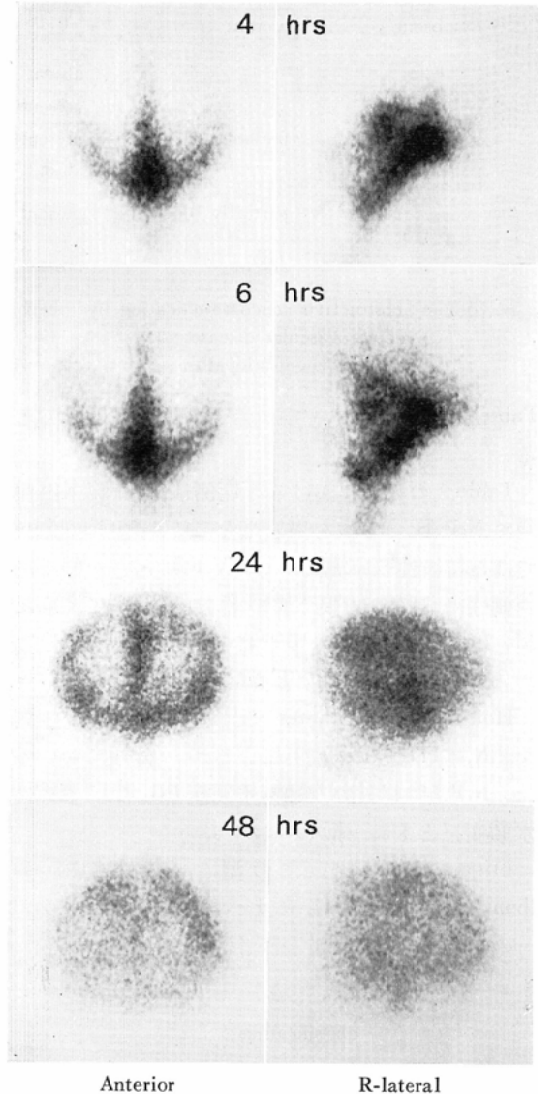


Fig. 1. Normal scintiscisternograms.

Case 1. A 32-year-old female patient suspected of liquorrhoea following the operation of a pituitary adenoma. Scintiscisternograms show the normal flow of radioactivity over the cerebral convexities, the normal concentration of radioactivity in the parasagittal region and no radioactivity in the cerebral ventricles.

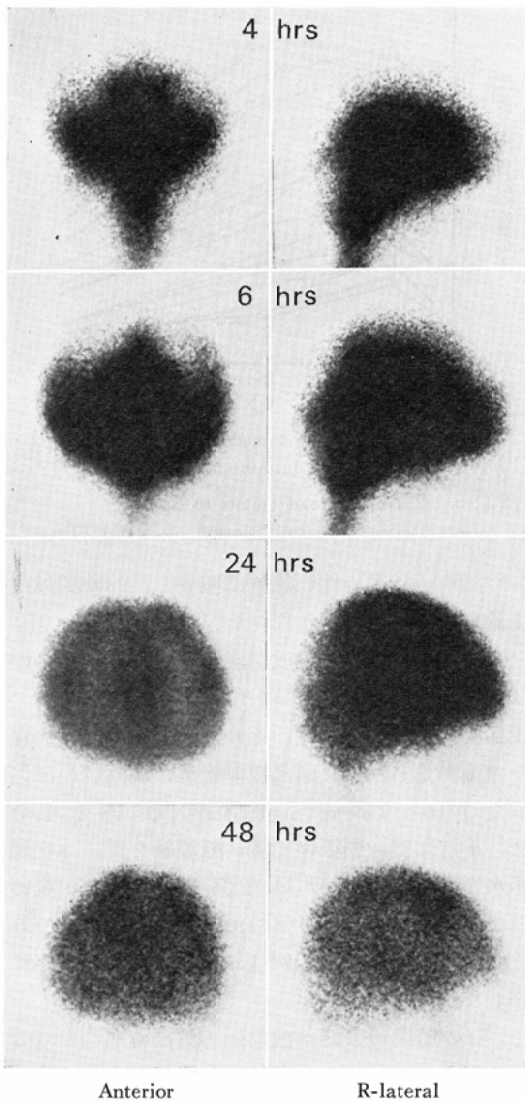


Fig. 2. Scintiscisternograms of patient with cerebral atrophy.

Case 2. A 42-year-old female patient with Huntington's cholea. Scintiscisternograms show the normal flow of radioactivity over the cerebral convexities, the normal concentration of radioactivity in the parasagittal region and early appearance of radioactivity in the cerebral ventricles which decreases considerably at 24 hours and disappears at 48 hours. (transient ventricular filling)

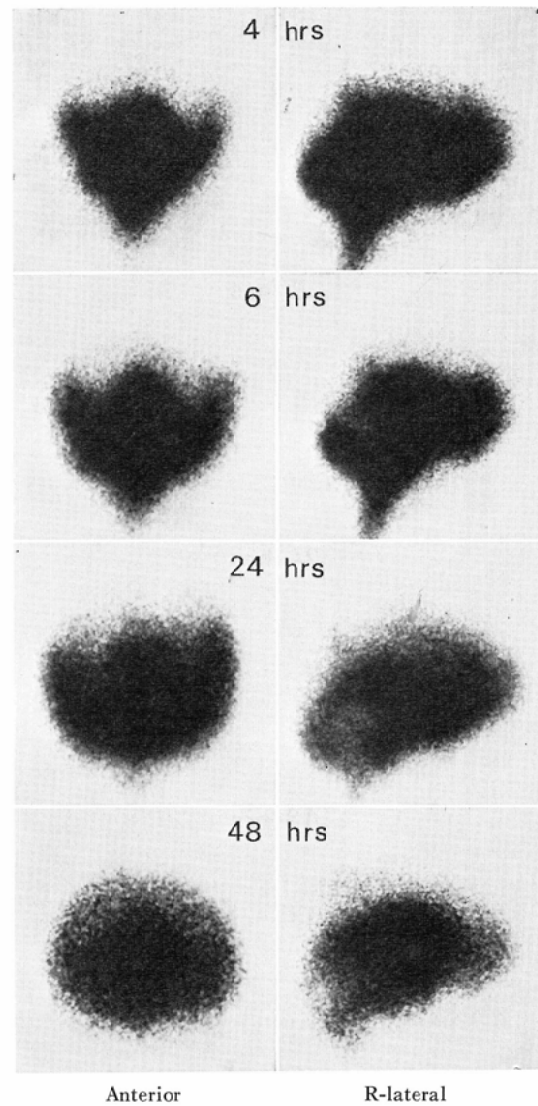


Fig. 3. Scintiscisternograms of patient with a form of "communicating hydrocephalus".

Case 3. A 42-year-old male patient with a form of "communicating hydrocephalus" following the operation of a cavernous hemangioma of the left lateral ventricle. Scintiscisternograms show markedly delayed concentration of radioactivity in the parasagittal region which is not seen at 24 hours, suggesting partial block of subarachnoid space over the both cerebral convexities, and early appearance of radioactivity in the cerebral ventricles which persists through 48 hours. (persistent ventricular filling)

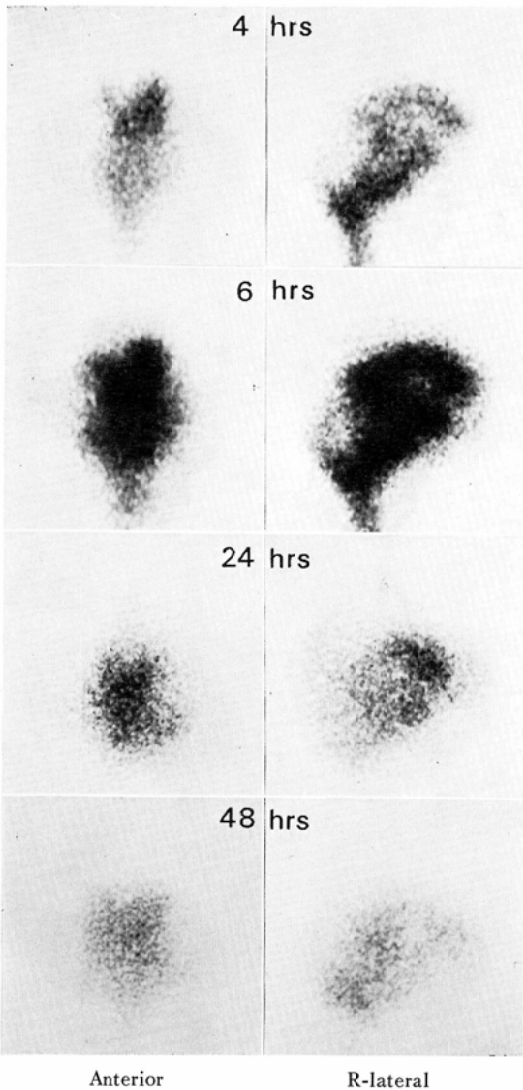
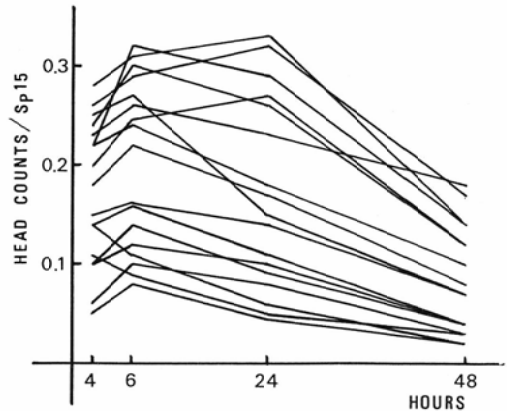


Fig. 4. Scintiscisternograms of patient with normal pressure hydrocephalus.

Case 4. A 44-year-old female patient with normal pressure hydrocephalus following subarachnoid hemorrhage. Following insertion of a ventriculoatrial shunt, her neurological symptoms were cleared. Scintiscisternograms show no progression of radioactivity over the both cerebral convexities beyond the Sylvian fissure even at 48 hours, suggesting complete block of subarachnoid space over the both cerebral convexities and early appearance of radioactivity in the cerebral ventricles which persists through 48 hours. (persistent ventricular filling)



Sp 15; spinal counts at 15 min. after intrathecal injection.

Fig. 5. Ratios of head counts to Sp 15 after intrathecal administration of ¹¹¹In-DTPA.

かつ、時間経過に伴い急激に減少し、24時間以内に最高値の50%以下となった。

② 6時間後の頭部放射能が最高であったものは11例、12検査と最も多かつたが、症例により、頭部放射能の程度にも、その後の減少にも、かなりの差が見られた。頭部放射能が、最高値の50%になるのが、24時間から48時間の間にあるものは、正常4例、脳腫瘍1例、脳萎縮2例、「交通性水頭症」1例、N.P.H. 1例 (shunt 術前・術後の2回)、shunt 術後1例の10例、11検査であり、「交通性水頭症」の1例は、48時間以内に50%に達しなかつた。

③ 24時間後の頭部放射能が最高であったものは3例あり、初期より頭部放射能の程度は高かつた。正常、脳萎縮各1例の2例では、最高に達する時間が遅いにも拘らず、頭部放射能は、48時間以内に最高値の50%となり、一過性脳室充えいを示した正常例のみが、48時間以内に50%に達しなかつた。

b. 血中放射能の経時的推移

血中放射能と尿中放射能を測定したのは、13症例であり、前項の16症例、17検査のうち、検査不成功の疑われた2例、一過性脳室充えいを示した正常例、N.P.H. 症例の shunt 術後検査を除いたものである。

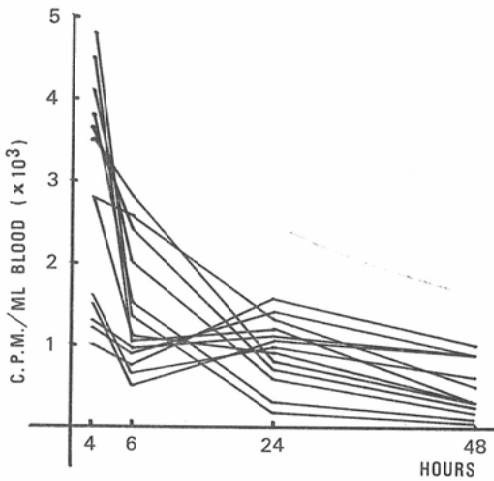


Fig. 6. Blood levels of $^{111}\text{In-DTPA}$ after intrathecal administration.

$^{111}\text{In-DTPA}$ の投与量が症例により異なるため、得られた血中放射能を、 $900\mu\text{Ci}$ 投与（最高投与量）に換算して補正し、その経時的推移を Fig. 6 に示した。

血中放射能は、投与量のみならず、循環血液量や腎機能の影響も受けるが、これらの測定はしておらず、補正できなかった。但し、これら症例中には、臨床的に、高度の脱水や腎機能障害を認めたものはなく、又、この13症例は、すべて成人であった。

血中放射能の推移は、2群に分けられた。

① 4時間後の血中放射能が高いものは、それ以後急速に減少し、24時間値は低かった。これには、正常3例、脳腫瘍1例、脳萎縮1例、「交通性水頭症」1例、N.P.H. 1例、shunt 術後1例の計8例があつた。

② 逆に、4時間後の血中放射能が低いものは、6時間後に軽度には下降するが、24時間後に再上昇することが認められた。これには、正常2例、脳萎縮2例、「交通性水頭症」1例の5例があつた。

c. $^{111}\text{In-DTPA}$ の尿中排泄の推移

各日毎の $^{111}\text{In-DTPA}$ の尿中排泄についても、投与量による補正を行い、投与量に対する百分率

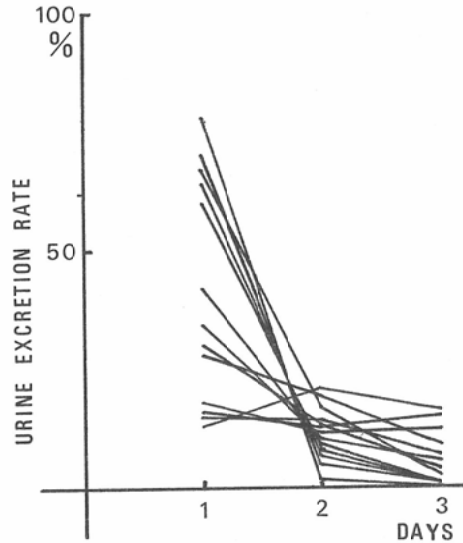


Fig. 7. Urine excretion rates of $^{111}\text{In-DTPA}$ after intrathecal administration.

（尿中排泄率）で、その推移を Fig. 7 に示した。

全症例の尿中排泄率を見ると、1日目の平均44%であり、3日間総計の平均は62%であつたが、尿中排泄の推移も2群に分けられた。排泄の速い群では、1日目の平均排泄率は59%で、3日間総計の平均は71%であり、排泄の遅い群では、1日目の平均は18%、3日間総計の平均は44%であつた。これら2群における症例分布は、血中放射能の場合の症例分布と全く同一であつた。

d. 頭部放射能、血中放射能、尿中排泄率の関係について

髄液動態が異なると考えられる正常群と各種疾患群とから代表例を選び、それぞれの症例について、頭部放射能・血中放射能・尿中排泄率の経時的推移を Fig. 8 に示した。そして、各症例毎に、頭部放射能・血中放射能・尿中排泄率の関係を検討し、更に、これら計測値の経時的推移と、正常群および各種疾患群との関係についても、総合的に検討した。

まず、各症例毎に見ると、頭部放射能の多い症例ほど、4時間後の血中放射能は少なく、尿中排泄率は、1日目、3日間総計ともに小さかつた。逆に、頭部放射能の少ない症例では、4時間後の

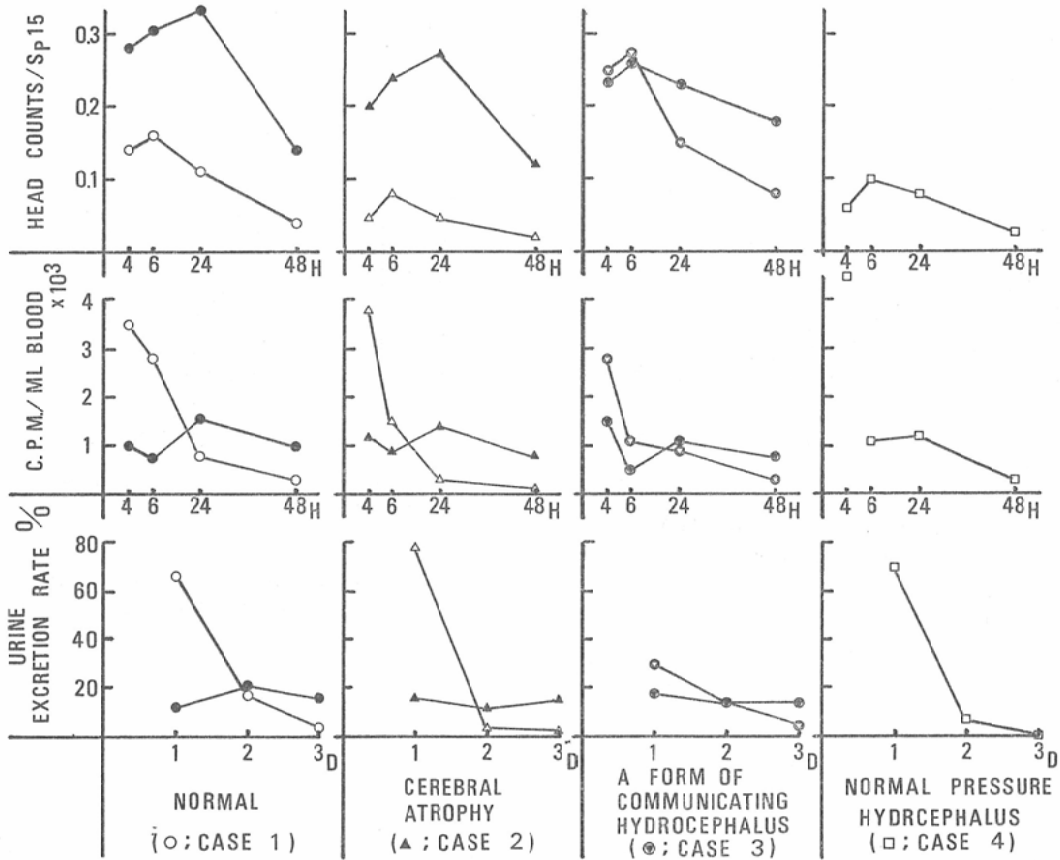


Fig. 8. Relationship between ratio of head counts to Sp 15, blood levels and urine excretion rate after intrathecal administration of ¹¹¹In-DTPA for patients with various diseases.

血中放射能は多く、尿中排泄率は、1日目、3日間総計ともに大きかった。

そこで、頭部放射能は、最高点における値を、血中放射能は、4時間後の値を、尿中排泄率は、1日目の値を使用して、これら計測値の相関について検討した。尚、最高点における頭部放射能の値は、最高に達した時の頭部放射能と注入15分後の脊髄部放射能の比

$$\left(\frac{\text{maximum head counts}}{\text{spinal counts at 15min after injection}} ; \text{Hmax/Sp 15} \right)$$

で表わされている。

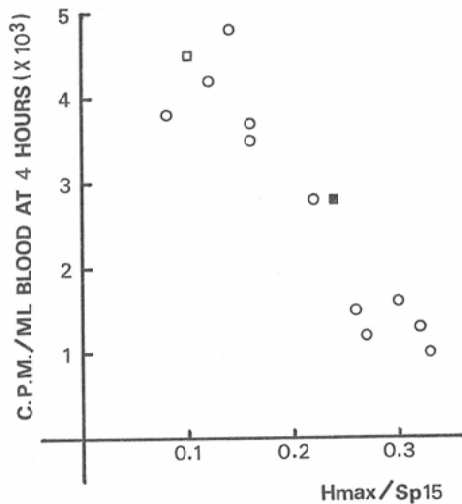
この結果、Hmax/Sp 15と4時間後の血中放射能とは Fig. 9に示す如く、 $\gamma = -0.95$ の逆相関

を示した。又、Hmax/Sp 15と1日目尿中排泄率とは $\gamma = -0.92$ の逆相関を、4時間後の血中放射能と1日目尿中排泄率とは $\gamma = 0.90$ の相関を示した。

一方、すでに前項までも示したように、正常群および各種疾患群は、各々、これら計測値の経時的推移の型が異なる症例を含んでおり、こうした経時的推移の型というものが、各種疾患に、或は、それに関連している髄液動態に、特異的なものとはいえないことが明らかになった。

e. Hmax/Sp 15或は4時間後の血中放射能に影響を与える因子について

頭部放射能の最高値や4時間後の血中放射能の程度には、各症例間で大きな差が認められたが、



□ ; a patient with normal pressure hydrocephalus
 ■ ; a patient with shunt operation

Fig. 9. Correlation between blood levels at 4 hours and ratio of maximum head counts to Sp 15. Correlation coefficient is -0.95 in all cases.

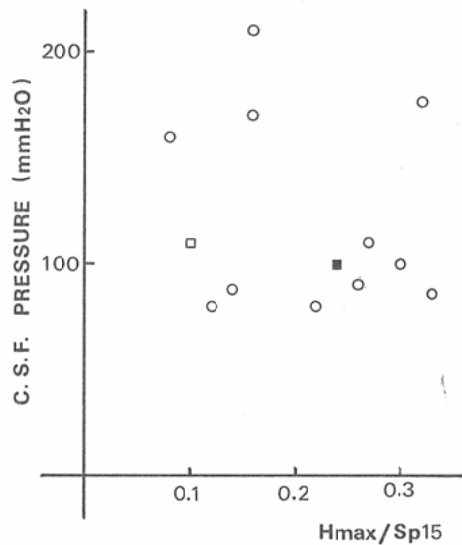


Fig. 10. Correlation between cerebrospinal fluid pressure and ratio of maximum head counts to Sp 15. No correlation is observed.

これは、必ずしも、病態と一致しないことが示された。そこで、次に、これら測定値に影響しうる因子として、髄液圧、髄液蛋白、年齢を想定し、血中放射能を測定した13症例について検討した。

その結果、Hmax/Sp 15と髄液圧の間には、Fig. 10の如く相関は認められなかつた。次に、Hmax/Sp 15と髄液蛋白との間にも、13症例全体では相関はなかつたが、興味あることに、N.P.H.症例、shunt 術後症例、脳腫瘍に伴つて高髄液蛋白を示した症例を除いた10症例については、Fig. 11の如く $\gamma=0.90$ の相関が認められた。最後に、Hmax/Sp 15と年齢との間には、Fig. 12の如く $\gamma=0.82$ の相関が認められた。尚、この場合、N.P.H. 症例と shunt 術後症例を除くと、 $\gamma=0.87$ の相関であつた。

f. 髄液動態の定量的評価の可能性について
 髄液動態の定量的評価について検討するため、各症例の頭部放射能の時間毎の比を、6/4, 24/4, 48/4, 24/6, 48/6および48/24として求め、最終診断別および cisternogram 所見別に検討した。但し、検査不成功の疑われた2症例は、この検討から除外した。

この結果、頭部放射能の時間比のいずれも、最

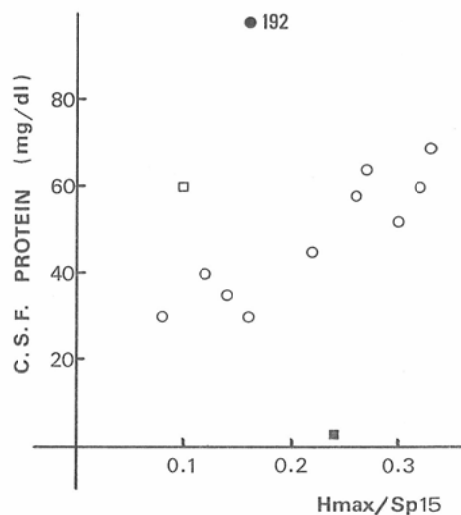


Fig. 11. Correlation between protein content in the cerebrospinal fluid and ratio of maximum head counts to Sp 15. Correlation coefficient is 0.90 which is obtained with circular points (○) excluding a patient with N.P.H. (□), a patient with shunt operation (■) and a patient with high protein content in the C.S.F. by brain tumor (●). No correlation is observed in all cases.

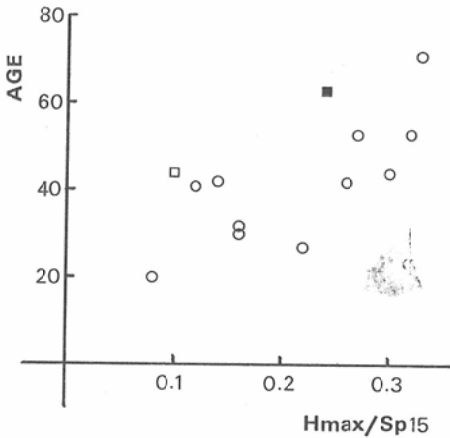


Fig. 12. Correlation between patient's age and ratio of maximum head counts to Sp 15. Correlation coefficient is 0.82 in all cases. Correlation coefficient is 0.87 which is obtained with circular points (○) excluding a patient with N.P.H. (□) and a patient with shunt operation (■).

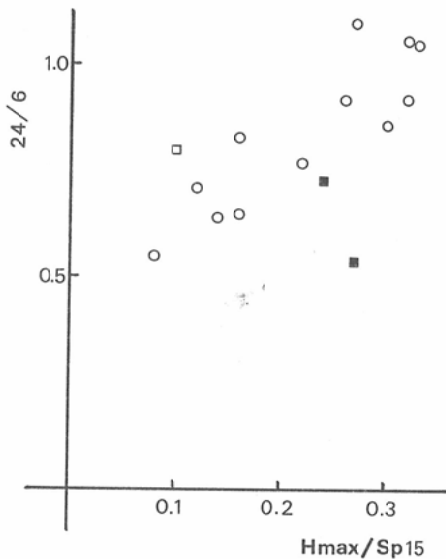


Fig. 13. Correlation between ratio of head counts at 24 hours to head counts at 6 hours and ratio of maximum head counts to Sp 15. Correlation coefficient is 0.81 in all cases. Correlation coefficient is 0.93 which is obtained with circular points (○) excluding a patient with N.P.H. (□) and two patients with shunt operation (■).

終診断別或は cisternogram 別の比較において、統計上の有意差を示さなかつた。しかし、有意差はなかつたものの、48/24のみがいくつかの項目について、平均および分布に差を示した。疾患別で見ると、正常群 0.44 ± 0.03 (Mean \pm SD)、脳萎縮群 0.49 ± 0.05 , N.P.H. および「交通性水頭症」群 0.60 ± 0.02 であり、cisternogram 所見別に見ると、傍矢状部への RI 集積では、正常群 0.44 ± 0.02 、遅延群 0.57 ± 0.12 (N.P.H., shunt 術後は含まず)、脳室充えいについては、充えいのない群 0.45 ± 0.03 、充えいのある群 0.57 ± 0.05 であつた。又、48/24の比が大きな症例では、頭部放射能が最高の50%になる時間は、いずれも、48時間以後であつた。

ところで、頭部放射能が多い症例では、最高に達する時間が遅れる傾向が見られたが、Hmax/Sp 15と頭部放射能の各時間比との関係について検討したところ、48/24以外の時間比は、いずれも、Hmax/Sp 15と相関があつた。24/6を例にとり、Hmax/Sp 15との関係を示すと、Fig. 13の如く、 $\gamma = 0.81$ の相関があり、N.P.H. 症例と shunt 術後の2症例を除いた場合は、 $\gamma = 0.93$ の相関が認められた。

IV. 考 案

脳脊髄液の産生、循環および吸収については、古くから、多くの研究がされており、髄液が、主に、脳室系の choroid plexus で産生され⁸⁰⁾、脳・脊髄の周囲を循環しながら、中枢神経系の代謝産物運び²⁸⁾、arachnoid villi から吸収されて硬膜静脈に灌流すること⁶⁾²⁸⁾が、明らかにされている。これらの研究において、radioactive tracer の髄液内投与という方法は、髄液の循環・吸収の解明に非常に大きな貢献をしたのであり、このことは、RI cisternography が髄液動態の検索に欠くことのできない検査であることを意味している。

しかしながら、一方で、今日まで使用されてきた放射性医薬品のもつ、種々の欠点があるが、本検査の施行に障害となつており、新しい製剤の開発が望まれていた。こうした要請の下で Hosain ら¹²⁾、

Goodwin ら¹⁰⁾によつて、¹¹¹In-DTPA が開発されたのである。

¹¹¹In は、cyclotron でつくられる carrier free の radioisotope であり、物理学的半減期は、2.81日と比較的短かく、 γ -emitter で、その γ 線 energy は、173, 247KeV である¹⁹⁾。

¹¹¹In-DTPA は、腎糸球体濾過物質であるので、血中よりの消失が速く、その生物学的半減期は、正常では、約12時間とされており、従つて、有効半減期は、約10時間と短かく、被曝線量は、^{99m}Tc-HSA の場合と同程度で、非常に少ないとされている¹⁰⁾。

しかしながら、¹¹¹In-DTPA の分子量は、約500程度であり、¹⁶⁹Yb-DTPA の分子量とはあまり差はないが、¹⁸¹I-HSA や ^{99m}Tc-HSA に比べると、非常に小さい。¹⁸¹I-HSA などの高分子化合物の髄液内での動きについては、これまでに、ほぼ解明されていると思われるが、低分子化合物についての検討は充分でない。そこで、こうした低分子化合物の髄液内での動きについて、¹¹¹In-DTPA を用いて、検討を試みた。

A. ¹¹¹In-DTPA の髄液内での動き

¹¹¹In-DTPA の髄液内での動きの解明にあたり、最も注目すべき点は、血中放射能の経時的推移に見られた諸現象であろう。

第1に、半数以上の症例で4時間後の血中放射能がかなり高かつたことは、興味ある現象であつた。全症例中、脳表クモ膜下腔への RI 上昇を認めるものについて、その4時間後の cisternogram を見ると、注入された RI の多くは脳底部脳槽や脊髄クモ膜下腔にあり、脳表クモ膜下腔の髄液吸収部に達している RI は、かなり少ないが、4時間後の血中放射能は高かつた (Fig. 1 および 8 参照)。最も極端なものは、N.P.H. 症例で、脳表クモ膜下腔に RI が全く上昇していないにも拘らず、4時間後の血中放射能は、非常に高かつた (Fig. 4 および 8 参照)。

第2に、N.P.H. 症例と shunt 術後症例を除いた全症例で、6時間後の脳表クモ膜下腔の RI は増加しているが、逆に、6時間後の血中放射能は

下降することが認められた。そして、N.P.H. 症例や shunt 術後症例においてさえも、この現象が見られた。

第3に、通常髄液吸収の一端を反映していると考えられる24時間後の血中放射能が、比較的多かつた症例においてさえも、この6時間後の血中放射能の下降が見られ、それによつて、4時間後の血中放射能は低いながらも1つの peak を形成し、4時間後と24時間後の血中放射能の分離を示した。

これらの現象は、4時間後の血中放射能が、通常の髄液吸収以外の因子に起因することを示唆していると思われた。

一方、頭部放射能推移において、頭部放射能が最高に達した後の減衰を見ると、早期の RI 血中移行に相当するような、頭部放射能の急速な減衰は見られず、更に、最高値の50%に減衰する時間は、¹⁸¹I-HSA cisternography による Curl ら⁴⁾の報告と一致するものであつた。このことは、頭部においては、通常の髄液吸収以外に、RI の血中移行を生ずる因子はないことを示し、早期の RI 血中移行は、脊髄部において行われる可能性を示唆している。

以前、我々は、¹⁸¹I-HSA cisternography で血中放射能を測定したが、注入3時間後に24時間値の7~20%にあたる血中放射能を認めた。この血中放射能推移は、¹⁸¹I-HSA の血中消失が遅いことを考慮すると、¹¹¹In-DTPA 使用時の早期血中移行の少ない症例の血中放射能推移と良く似ていた。しかし、Abbott ら⁴⁾の報告によれば、腰椎穿刺の場合よりも1時間程度早く、頭部での RI 吸収が始まるとされる。脳槽直接穿刺で、¹⁸¹I-HSA cisternography を行つた場合、血中放射能は最初の2~3時間変化せず、その後、10数時間まで徐々に上昇するとされている。この報告に従えば、腰椎穿刺の場合には、¹⁸¹I-HSA さえもが少量ではあるが、早期に血中移行することが疑われた。

ここで、脊髄部からの早期 RI 血中移行という現象を想定し、早期血中放射能と頭部放射能との関係について見た。注入した RI が、脊髄部よ

り血中に移行すると仮定すれば、その移行した量は、注入直後の脊髓部放射能と最高に達した時の頭部放射能との差となるはずである。但し、この両測定値は、測定部位の形状・容積などが異なるため、単純な差として表わすことはできないが、両測定値の比 (H_{max}/Sp_{15}) は、早期に血中移行した RI 即ち、4時間後の血中放射能の逆係数となるはずである。

先に、Fig. 9 に示した通り、 H_{max}/Sp_{15} と 4 時間後の血中放射能との間には、 $\gamma = -0.95$ の逆相関が認められており、脊髓部における注入 RI の早期血中移行という仮定の正当性が検証されたものと考えられた。尚、この H_{max}/Sp_{15} という係数は、注入放射能の頭部への上昇程度を表わす係数と考えられる。

Goodwin らは、 $^{111}\text{In-DTPA}$ を腰椎穿刺にて投与し、やはり 4 時間後に高度の血中放射能を認めており、同時に、髄液内で $^{181}\text{I-HSA}$ と同様の動きをするとされている。 $^{111}\text{In-transferin}$ についても、4 時間後に 24 時間値の 30% 程度の血中放射能を認めたことを報告しており、前述した $^{111}\text{In-DTPA}$ および $^{181}\text{I-HSA}$ について、我々が得た結果と良く一致していた。彼らも、その原因を脊髓クモ膜に求めているが、その理由を、低分子量である $^{111}\text{In-DTPA}$ がクモ膜を通して拡散するためと考えている。Hosain らも $^{111}\text{In-DTPA}$ は、低分子であるため、脊髓クモ膜下腔より急速に消失すると報告しているが、詳細な検討はしていない。一方、中村ら²¹⁾は、 $^{169}\text{Yb-DTPA}$ を腰椎穿刺にて投与し、血中放射能を測定したが、血中放射能推移について、ほぼ、我々と同様の結果を得ている。彼らは、細かく採血しているが、早期血中放射能の peak は、3~4 時間後に多いことが示されている。彼らは、この現象を髄液吸収の速度に関連するものと考えている。

以上、 $^{111}\text{In-DTPA}$ が、脊髓部より早期に血中移行することについては、我々と Goodwin ら、Hosain らの見解は一致し、又、 $^{169}\text{Yb-DTPA}$ も同様であることがわかった。しかし、その原因は明らかでない。

Waggener ら²⁶⁾は、クモ膜には、髄液と外部の細胞外液との barrier としての役割があることを報告している。Prockop ら²⁴⁾は、分子量が 182 から 40,000 までの数種類の radioactive tracer を脳室内に注入した結果、脂溶性物質でない限り注入された物質は、分子量の大小に拘らずクモ膜を通して拡散することはないと報告し、barrier の存在を確認している。これによつて $^{111}\text{In-DTPA}$ が、クモ膜を通して拡散する可能性は否定されるべきであろう。

ところで、Prockop らは、同時に、非脂溶性物質の髄液からの消失速度が、分子量によつて、多少異なることを報告し、その理由は、低分子量物質が脳組織内へ浸透するためであろうとしている。又、James ら¹⁵⁾は、動物実験によつて、交通性水頭症では、脳室上衣細胞の解離が起り、髄液と脳実質の細胞外液との交通が増大していることを報告し、これが、新しい髄液の吸収経路となることを推測している。確かに、交通性水頭症などで脳室が拡大すると、脳室上衣細胞が解離し、この交通は容易になり、増大することが知られているが²⁰⁾、James ら自身も述べている様に、この交通の増大自体は、脳室壁周囲の浮腫として症状に関係するものであるが、決して、直接に髄液吸収を示すものではない。しかも、正常な状態においても、水や電解質のみならず、 $^{181}\text{I-HSA}$ などの高分子化合物さえもが、髄液と中枢神経系細胞外液との間を、自由に交通することが知られている²¹⁾のであるから、吸収があるとするならば、中枢神経系における各種の barrier の質的变化と、それに伴う直接的な吸収を証明する必要がある。仮に、こうした髄液吸収経路があるとしても、早期の RI 血中移行は、脳室充えいの有無や疾患などと一致しなかつたばかりでなく、脊髓部のみが関連するのであるから、この吸収経路によつて、早期の RI 血中移行を説明することはできない。

B. 脊髓部における髄液吸収機構

脊髓部からの RI 血中移行に関するいくつかの推測は、以上の如く、否定的となり、脊髓部

に髄液吸収機構が存在することが考えられた。Weston⁸¹⁾は、既に1912年脊髄において、ある程度の髄液吸収があることを報告している。

Woollam⁸²⁾、Rexed²⁵⁾は、人間の脊髄神経根部に、クモ膜の増殖があることを認め、この増殖が炎症による病的変化であると報告した。しかし、Rexedらは、同時に、この増殖が炎症の既応と必ずしも一致しなかつたこと、および、この増殖構造が、老人では萎縮していることを報告した。一方、Welch⁸³⁾は、正常な猿の脊髄神経根部に同様の構造を認め、この構造が、頭部の arachnoid villi に酷似しており、venous plexus と密接な関係にあることを報告した。彼らは、このクモ膜の増殖構造を spinal arachnoid villi と名づけ、人間の脊髄神経根部に見られたクモ膜の増殖も病的変化でなく、これと同一のものであらうと述べている。

この spinal arachnoid villi の存在を考えるならば、脊髄クモ膜を通して、RI が血中移行する理由を説明し得る。

Spinal arachnoid villi が、加齢により萎縮するならば、脊髄部での髄液吸収、つまり早期の RI 血中移行は、加齢により減少するはずである。Fig. 12に示した、年齢と注入放射能の頭部上昇 (Hmax/Sp 15) との相関は、年齢と4時間後の血中放射能の逆相関、即ち、加齢による早期の RI 血中移行の減少を示すものであり、Fig. 12に示された結果は、spinal arachnoid villi の存在と、その吸収機構としての役割を裏づけるものと考えられる。勿論、spinal arachnoid villi は、加齢による萎縮ばかりでなく、他の病的原因によっても閉塞するであろうし、又、髄液動態の変化により、その吸収に変化を生ずる可能性もあるので、加齢と注入放射能の頭部上昇との相関があまり高くないのは、むしろ、当然の結果と思われた。N.P.H. 症例と shunt 術後症例の除外による相関の上昇は、この点に関連したものと考えられる。山本ら⁸³⁾は、¹⁶⁹Yb-DTPA を腰椎穿刺して、cisternography を行つた結果、高齢者では、24時間後と6時間後の頭部放射能の比が大きいことを

報告している。この24/6は、注入放射能の頭部上昇 (Hmax/Sp 15) と良く一致することが Fig. 13に示されており、このことからすれば、山本らの報告も、高齢者では脊髄部での RI 血中移行が少ないことも意味するものであり、spinal arachnoid villi の存在を裏づけるものであると考えられる。

次に、Fig. 11に示した、髄液蛋白量と注入放射能の頭部上昇 (Hmax/Sp 15) のもつ意味について考察した。この関係は、初め ¹¹¹In-DTPA と髄液蛋白との弱い可逆的結合を疑わせたが、種々の実験により、その可能性は否定された。ところで、髄液吸収の中心は、頭部 arachnoid villi であり、髄液蛋白は、髄液とともに吸収される⁶⁾²⁶⁾ので、髄液蛋白も、主に頭部で吸収されるはずである。しかし、量は少ないが、spinal arachnoid villi も髄液吸収に関与すると考えられるので、その閉塞は、脊髄部の髄液蛋白量にある程度の影響を与えても良いはずである。こう考えれば、注入放射能の頭部上昇と髄液蛋白量との相関も、spinal arachnoid villi の patency によつて説明できる。更に、脳腫瘍に伴つて髄液蛋白が上昇した症例と、頭部 arachnoid villi の閉塞によつて髄液蛋白上昇した N.P.H. 症例、および、shunt という人工的髄液吸収経路のために低髄液蛋白を示した症例が、この相関からはずれていたことは、これら症例における髄液蛋白量の変動が、spinal arachnoid villi の patency と関係ないので、当然のことと思われ、逆に、脊髄部における、villi の patency と蛋白量との関係を、より鮮明にするものであると思われた。

ところで、spinal arachnoid villi における ¹¹¹In-DTPA の吸収は、頭部 arachnoid villi におけるそれと比べ、その両者の髄液吸収量の差から考えるよりもはるかに多いように思われる。この理由は、頭部では、注入物質が低濃度で広汎に拡散しているのに対し、脊髄部では、狭い腔内に高濃度で存在しているので、必ずしも、髄液の吸収量と一致しないためと考えられ、¹¹¹In-DTPA では、その濃度が吸収量に影響していると思われる。次に、脊髄部における、¹¹¹In-DTPA と ¹²⁵I-HSA の

吸収差を見ると、これも、Prockop らの示した分子量による吸収差では、説明しえない程、大きいことがわかる。この理由は、脊髄部における RI が高濃度であるため、Prockop らのいう吸収差が、増幅されているものと考えられる。そして、 ^{181}I -HSA が ^{111}In -DTPA ほど、濃度に影響されないということは、高分子化合物が、髄液とともに吸収される⁶⁾²⁸⁾という報告とあわせて、 ^{181}I -HSA の吸収は、濃度よりも、髄液吸収量に、強く影響されると思われた。そして、このことによつて、 ^{111}In -DTPA の生物学的半減期が短い理由が明らかにされた。

以上、髄液吸収機構としての、spinal arachnoid villi の存在が、我々の得たすべての結果を満足させ、逆に、これらの結果は、spinal arachnoid villi の吸収機構としての役割を裏づけるものであつた。それ故、 ^{111}In -DTPA の早期血中移行の原因が、穿刺の失敗や、穿刺部よりの漏れに起因するものでないことも明らかである。尚、 ^{111}In -DTPA の label 率は、工場側の測定でも、我々の測定でも、99%以上であり、free の ^{111}In による影響は、殆んどない。

C. ^{111}In -DTPA による cisternography の評価と髄液圧の影響

^{111}In -DTPA などの低分子化合物は、spinal arachnoid villi から、早期に血中移行し、その程度は、villi の patency に関係することが示されたが、それにも拘らず、 ^{111}In -DTPA による cisternography の分類は、 ^{169}Yb -DTPA は勿論、 ^{181}I -HSA や $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HSA を使用した場合の分類¹¹⁾¹⁸⁾¹⁴⁾²²⁾と良く一致しており、その臨床的評価には、全く問題がなかつた。Table 4 に示した分類は、検討の都合上、従来、N.P.H. 以外の交通性水頭症として一括されていたものを、分離しただけで、従来の分類と本質的に異なるものではない。又、一過性脳室充えいを示した正常例 (Table 3 の※2) や、正常像を示した脳萎縮例などについても、Kieffer ら¹⁶⁾の報告に従えば、放射性医薬品に原因があるとは考えられない。

ところで、検査不成功の疑われた2症例 (Table

3 の※1, ※3) では、髄液圧が70mmH₂O と低く、又、4時間以後の follow up のできなかつた2症例では、髄液圧が、20, 40mmH₂O と極度に低かつた。Welch ら²⁸⁾、Cutler ら⁶⁾によれば、頭部 arachnoid villi は、髄液圧が68mmH₂O を越えると開いて、髄液吸収を始めるとされている。とすれば、検査不成功が疑われた症例では、髄液圧が、70mmH₂O で、villi が開く限界値であるため、その髄液循環に異常をきたしたことが考えられ、又、検査失敗に終つた2症例では、更に髄液圧が低いため、villi による吸収が行われていなかつた可能性が考えられる。尚、一過性脳室充えいを示した正常例でも、その髄液圧は、70mmH₂O であり、異常所見を示した理由として、Kieffer らの報告以外に、髄液圧との関連が考えられた。

これらの点を考慮するならば、低髄液圧を示す症例に対する本検査の施行、或は、その cisternogram 所見の読影には、特別な注意をする必要があろう。又、従来、検査不成功の原因は穿刺の失敗のため²⁷⁾とされているが、この点については、髄液圧との関係が、再検討されねばならない。

D. 髄液動態の定量的評価

^{111}In -DTPA による、髄液動態の定量的評価については、数が少ないこともあり、今回は、十分な結果を得られなかつた。但し、頭部放射能が、最高値の50%に達する時間、および、48時間後と24時間後の頭部放射能の比 (48/24) については、更に検討する必要があると思われた。

ところで、山本らは、24時間後と6時間後の頭部放射能の比 (24/6) が、髄液吸収の状態を表わすと考えており、老人では、この比が大きく、髄液吸収が遅延すると報告している。確かに、注入放射能の頭部への上昇が多い症例では、cisternogram 上、傍矢状部への RI 集積が、一見、遅く見えるし、Front ら⁹⁾、James ら¹⁴⁾、Lemay ら¹⁸⁾も、老人では、cisternogram 上、RI の傍矢状部への集積が遅いと報告している。しかし、我々ばかりではなく、Front ら、James らも、これを異常所見とは考えていない。但し、ここで問題になるのは、24/6が、注入放射能の頭部上昇と相関す

る、即ち、spinal arachnoid villi の patency に関係あるという点である。仮に、各個体における villus の patency が、脊髄と頭部で、一致するならば、24/6は、髄液吸収の遅延をも示すことになる。しかし、逆に、spinal arachnoid villi は、頭部 arachnoid villi の機能を補う存在であることも考えられる。N.P.H. 症例では、両者の patency に解離が見られたが、他の症例では、この点はあまり鮮明でなかつた。このように、villus の patency については、未だ、未解決の問題があり、この点の解明なしには、低分子化合物を使用した場合の、髄液動態の定量化は、困難であると思われる、今後の検討が必要であろう。

最後に、 ^{111}In -DTPA 使用に伴う副作用の報告もある²⁾が、ここに示した 31 症例と、他に、RI ventriculography を施行した 2 症例の、計 33 症例において、 ^{111}In -DTPA の使用に伴う副作用は、全く認められなかつた。

V. 結 論

1. ^{111}In -DTPA は、脊髄部において早期に、髄液中から血中に移行するが、これは、spinal arachnoid villi による吸収と考えられる。この吸収の程度は、種々の病的変化や加齢に伴う villus の patency によつて変化するが、更に、注入物質の分子量によつても異なると思われる。

2. ^{111}In -DTPA は、脊髄部から吸収され、かつ腎糸球体濾過物質で、血中からの消失が速いため、その生物学的半減期は短い。更に、 ^{111}In が γ -emitter で、その物理学的半減期が短いこともあつて被曝線量は少ない。

3. 髄液内で ^{131}I -HSA と異なつた動きをするにも拘らず、 ^{111}In -DTPA を使用して得られた cisternography は、 ^{131}I -HSA などにより得られる cisternography と、殆んど差がない。

4. ^{111}In -DTPA の使用に伴う副作用は全く、認められなかつた。

稿を終るにあたり、御校閲頂いた北里大学医学部放射線医学教室橋本省三教授ならびに御協力頂いた慶応義塾大学医学部神経内科・脳神経外科の諸先生およびアイントロブ室の諸氏に感謝致します。

薬剤の提供などの御協力を頂いたダイナボット RI 研究所に感謝します。

本論文の要旨の一部は、第15回日本核医学会総会に報告した。

References

- 1) Abbott, M. and Alksne, J.F.: Transport of intrathecal ^{125}I RIHSA to circulating plasma: A test for communicating hydrocephalus. *Neurology* 18 (1968), 870—874.
- 2) Alderson, P.O. and Siegel, B.A.: Adverse reactions following ^{111}In -DTPA cisternography. *J. Nucl. Med.* 14 (1973), 609—611.
- 3) Bering, E.A. Jr. and Sato, O.: Hydrocephalus: changes in formation and absorption of cerebrospinal fluid within the cerebral ventricles. *J. Neurosurg.* 20 (1963), 1050—1063.
- 4) Curl, F.D.: Quantitative cisternography. In *cisternography and Hydrocephalus. A Symposium*, P. 441, Harbert, J.C., et al., eds, Thomas, Illinois U. S. A. 1972.
- 5) Curl, F.D. and Polly, M.: Transport of water and electrolytes between brain and ventricular fluid in the rabbit. *Exp. Neurol.* 20 (1968), 558—574.
- 6) Cutler, R.W.P., Page, L., Galicich, J. and Watters, G.V.: Formation and absorption of cerebrospinal fluid in man. *Brain*, 91 (1968), 707—720.
- 7) DiChiro, G., Reames, P.M. and Matthews, W.B.: RISA-ventriculography and RISA-cisternography. *Neurology*, 14 (1964), 185—191.
- 8) Dichiro, G.: Observation on the circulation of the cerebrospinal fluid. *Acta Radiol. (Diagn)*, 5 (1966), 988—1002.
- 9) Front, D., Beks, J.W.F., Georgans, Ch. L., Beekhuis, H. and Penning, L.: Abnormal patterns of cerebrospinal fluid flow and absorption after head injuries; Diagnosis by isotope cisternography. *Neuroradiology*, 4 (1972), 6—13.
- 10) Goodwin, D.A., Song, C.H., Finston, R. and Matin, P.: Preparation, physiology and dosimetry of ^{111}In labeled radiopharmaceuticals for cisternography. *Radiology*, 108 (1973), 91—98.
- 11) Holman, B.L. and Davis, D.O.: Radioisotopic Assessment of Cerebrospinal Fluid pathways progress in Nuclear Medicine, Vol. 1 (Neuro Nuclear Medicine) P. 359—375, Karger, Basel Switzerland, 1972.
- 12) Hosain, F. and Som, P.: Chelated ^{111}In ; an

- ideal radiopharmaceuticals for cisternography. *Brit. J. Radiol.*, 45 (1972), 677—679.
- 13) James, A.E. Jr., Deland, F.H., Hodges, F.J. III. and Wagner, H.N. Jr.: Normal-Pressure Hydrocephalus, Role of cisternography in Diagnosis. *J.A.M.A.* 213 (1970), 1615—1622.
 - 14) James, A.E. Jr., New, P.F.J., Heinz, E.R., Hodges, F.J. III. and Deland, F.H.: A cisternographic classification of hydrocephalus. *Amer. J. Roentgenol.*, 115 (1972), 39—49.
 - 15) James, A.E. Jr., Strecker, E.P., Sperber, Ed., Flor, W.J., Merz, T. and Burns, B.: An alternative pathway of cerebrospinal fluid absorption in communicating hydrocephalus. Transependymal movement. *Radiology* 111 (1974), 143—146.
 - 16) Kieffer, S.A., Wolff, J.M. and Westreich, G.: The borderline scintiscisternogram. *Radiology*, 106 (1973), 133—140.
 - 17) Lee, J.C. and Olszewski, J.: Penetration of radioactive albumine from cerebrospinal fluid into brain tissue. *Neurology*, 10 (1960), 814—822.
 - 18) LeMay, M. and New, P.F.J.: Radiological diagnosis of occult normal-pressure hydrocephalus. *Radiology*, 96 (1970), 347—358.
 - 19) Matin, P. and Goodwin, D.A.: Cerebrospinal fluid scanning with ¹¹¹In. *J. Nucl. Med.*, 12 (1971), 668—672.
 - 20) Milhorat, T.H., Clark, R.G. and Hammock, M.K.: Experimental hydrocephalus. Part 2: Gross pathological findings in acute and subacute obstructive hydrocephalus in the dog and monkey. *J. Neurosurg.*, 32 (1970), 390—399.
 - 21) 中村良文, 佐々木 劭, 喜種善典, 角原重利, 岡岡孝志, 谷野文彦: ¹⁶⁹Yb-DTPA による cisternography と血液中 RI の推移. *Medical Post-graduates* 14 (1976), 137—145.
 - 22) Ojemann, R.G., Fisher, C.M., Adams, R.D., Sweet, W.H. and New, P.F.J.: Further experience with the syndrome of "normal" pressure hydrocephalus. *J. Neurosurg.*, 31 (1969), 279—294.
 - 23) Oldendorf, W.H. and Davson, H.: Transport in the central nervous system. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 60 (1967), 10—12.
 - 24) Prockop, L.D., Schanker, L.S. and Brodie, B.B.: Passage of lipid-insoluble substances from cerebrospinal fluid to blood. *J. Pharmacol.*, 135 (1962), 266—270.
 - 25) Rexed, B.A. and Wennström, K.G.: Arachnoid proliferation and cystic formation in the spinal nerve root pouches of man. *J. Neurosurg.*, 16 (1959), 73—84.
 - 26) Waggner, J.D. and Beggs, J.: The membranous coverings of neural tissues: An electron microscopic study. *J. Neuropathol. exp. Neurol.*, 26 (1967), 412—426.
 - 27) Welch, D.M., Coleman, R.E. and Siegel, B.A.: Cisternographic imaging patterns: Effects of partial extra-arachnoid radiopharmaceutical injection and postinjection CSF leakage. *J. Nucl. Med.* 16 (1975), 267—269.
 - 28) Welch, K. and Friedman, V.: The cerebrospinal fluid vultures. *Brain* 83 (1960), 454—469.
 - 29) Welch, K. and Pollay, M.: The spinal arachnoid villi of the monkeys. *Anat. Rec.*, 145 (1963), 43—47.
 - 30) Welch, K.: Secretion of cerebrospinal fluid by choroid plexus of the rabbit. *Amer. J. Physiol.*, 205 (1963), 617—624.
 - 31) Weston, P.G.: Sugar content of the blood and spinal fluid of insane subjects. *J. Med. Res.*, 35 (1916), 199—207.
 - 32) Woollam, D.H.M. and Millen, J.W.: Observations on the production and circulation of cerebrospinal fluid in Ciba Foundation Symposium on the Cerebrospinal Fluid. p. 124, Wolstenholme, G.E.W., ed., Little Brown, Boston U.S.A. 1958.
 - 33) 山本光祥, 千葉一夫, 丹野宗彦, 山田英夫, 松井謙吉, 飯尾正宏, 布施正明, 星 豊, 露無松平: 高令者の CSF 動態異常 (II) —特に循環遅延について—. *核医学*, 11 (1974), 625—635.