

# 睡眠紡錘波の出現異常に関する実験的検討

—尾状核・視床熱凝固による紡錘波バーストの変化—

奈良県立医科大学第2外科学教室

黒川 紳一郎

## CHANGES OF SPINDLE ACTIVITY IN FELINE CAUDATE/ THALAMIC LESIONS

SHINICHIRO KUROKAWA

Second Department of Surgery, Nara Medical University

Received February 8, 1999

*Abstract*: Although many clinical investigations of sleep spindles have been discussed, the mechanisms of spindle activity still remain unclear. Cortical barbiturate spindle bursts (7-14 Hz) in anesthetized cats before and after thermocoagulation were studied in duration (SDV: sec), appearance (SAV: /min), and latency (SLV: sec).

Normal control spindle bursts (number of subjects, 34; number of spindles in the left, 363; in the right, 358) showed as follows: SDVs were  $1.45 \pm 0.45$  sec (mean  $\pm$  SD) in the left and  $1.49 \pm 0.47$  sec in the right; SAVs were 11.5/min in the left and 11.4/min in the right; and SLV was  $0.36 \pm 0.45$  sec. These data suggested spindle activities were statistically symmetrical and consistent.

Stereotactic thermocoagulated lesions in the caudate nucleus (C group: n=7) altered spindle duration bilaterally. SDVs after thermocoagulation in both hemispheres were significantly longer than those before coagulation ( $p < 0.01$ ). SAVs and SLVs remained unchanged after thermocoagulation in C group.

Thermocoagulation in the lateral thalamus (L group: n=8) altered spindle appearance and duration, but the medial thalamic lesions (M group: n=7) did not affect spindle activity. These results showed the close electrophysiological relationships in spindle activities between the thalamus and the caudate nucleus.

In conclusion, the caudate nucleus plays an important role in regulating bilateral spindle duration and the lateral thalamus may affect spindle appearance and duration via pulvinar or caudate nucleus. (奈医誌. J. Nara Med. Ass. 50, 87~97, 1999)

**Key words**: spindle, barbiturate, caudate nucleus, thalamus, cats

### 結 言

睡眠紡錘波は、睡眠中のいわゆる軽睡眠期に左右両側に同期して対称的に出現するのが正常であるが、臨床脳波を観察すると、大脳基底核・視床病変によりさまざまな紡錘波出現異常が認められる。その出現様式の異常と

して広く知られているのは、紡錘波の出現低下である lazy activity<sup>1,2)</sup>、出現過剰である extreme spindle<sup>3)</sup> や prolongation<sup>4)</sup>、左右対称性の欠如である alternation<sup>5)</sup> などである。これまでの当教室での臨床的検討では、正常な紡錘波が出現するための条件として、出現機構、対称性維持機構、持続規制機構の3者が正常でなければな

らないと考えているが<sup>9)</sup>、それらの機構についての実験的検討は十分に行われていない。最近では紡錘波に関するニューロンレベルでの電気生理学的知見<sup>7,8,9)</sup>も見られるが、臨床脳波上認められる紡錘波の出現異常を再現して検討するためには、実験動物によるモデルの確立が必要である。そこで著者は本研究で、睡眠紡錘波がbarbiturateで誘導されたネコの紡錘波バーストと類似なものと考え、その出現頻度・持続時間・対称性に関する検討を行なった。とくに、臨床例において尾状核を含む大脳基底核病変で見られる持続の長い紡錘波<sup>10)</sup>に注目し、尾状核と視床に対して定量的に熱凝固巣を作成し、その部分的破壊により紡錘波バースト(spindle)の出現異常を再現し、紡錘波の発現機構を示唆する知見を得た。

### 材料と方法

#### 1) 実験1

雑種成猫34匹(体重2.4~4.2 kg)をエーテル麻酔下に気管内挿管し、pancuronium bromideにて無動化、人

工呼吸器を用いて調節呼吸を行った。大腿動静脈を確保し、腹臥位で定位固定装置(東大脳研式固定台, ナリシゲ社 SN-3)を用いて頭部を固定した。頭部正中に縦切開を加え、両側前頭側頭頭頂部の頭蓋を露出し、ネジ型脳波電極を経頭蓋的に両側に設置し、鼻根部を基準電極とする単極硬膜外誘導の脳波記録を開始した(脳波計, 日本光電社 5310-A)。Thiamylal sodiumを静脈内投与(5~10 mg/kg)し、脳波上の紡錘波バーストの状態を確認した上で、これを持続投与しその深度を維持(8~10 mg/kg/min), spindleの出現を観察した(Fig. 1)。実験中は血圧, 脈拍, 直腸温, 呼気終末二酸化炭素濃度, 血液ガスをモニターし、それらを生理的条件下に保った(平均血圧: 117±15 mmHg, 脈拍: 120~140/min, 直腸温: 38~39.5°C, PO<sub>2</sub>: 130±23 mmHg, PCO<sub>2</sub>: 31±2 mmHg, pH: 7.35±0.03)。また瞳孔が十分に縮瞳し、動物が無痛状態である事を確認した。

#### 2) 実験2

実験1で spindle の記録を行った後の7匹(体重2.4

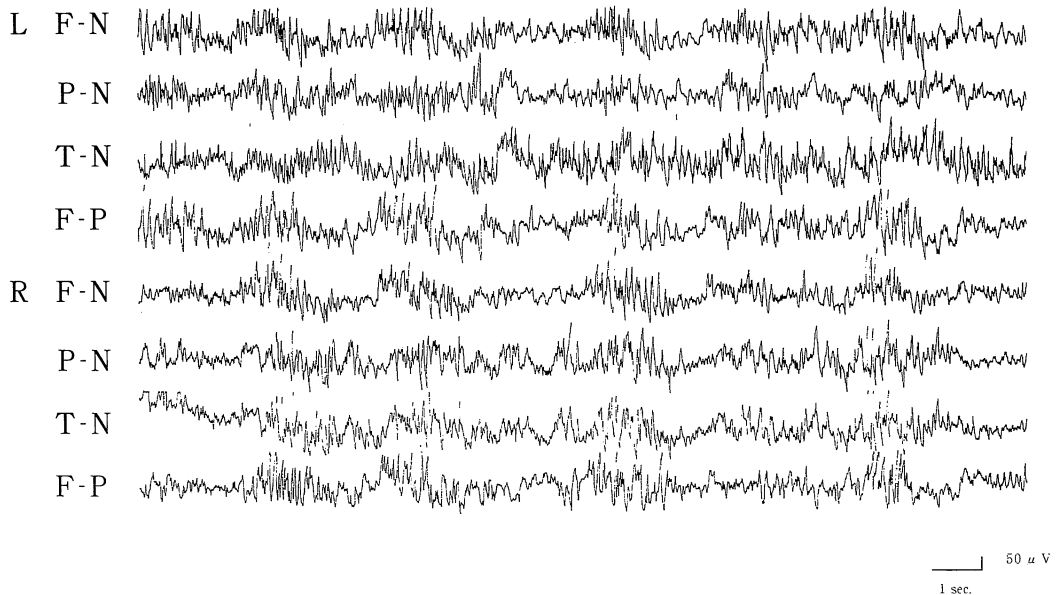


Fig. 1. Sample of EEG in anesthetized cats.

Cortical barbiturate spindle bursts obtained in the left and right hemispheres were symmetrical and consistent.

F: frontal, P: parietal, T: temporal, N: nasion

～4.2 kg)を対象とした。直径約3 mmの穿頭を行い、硬膜切開後に高周波熱凝固電極針(TC電極:0.7×1.5 mm, Radionics社)をSniderのネコ脳図譜<sup>11)</sup>に準じて、尾状核(A:12.5 mm, L:6 mm, H:5.5 mm)を目標として定位的に挿入したのち、リージョンジェネレーター(RFG-4 A; Radionics社)にて高周波電流を通電(65℃, 90～150 sec), 実験1と同様にspindleの変化を視察的に評価した(Fig. 2)。破壊巣の作成はいずれも左側のみに行った。

### 3) 実験3

実験1でspindleの記録を行った後の15匹(体重2.8～4.0 kg)を視床外側部を破壊したものをL群(n=8), 視床内側部を破壊したものをM群(n=7)に分けた。実験2と同様に、目標は視床外側部として視床網様体核(RE:A:9 mm, L:8.5 mm, H:6.5 mm), 視床内側部として内側背側核(MD:A:9 mm, L:1.5 mm, H:2 mm)を目標とした。破壊巣の作成はいずれも左側視床のみに行った。なお実験2および実験3の終了時に、動

物をformaldehyde液で経心的に灌流固定し、脳組織をHE染色し、破壊巣の部位・形態の確認を行った(Fig. 3)。

### 4) Spindleの評価

観察対象としたspindleは、最も出現良好な頭頂部の単極誘導にて7～14 Hzのwaxing and waning patternを持つ波とし、caliperで用手的に計測し分析を行った。紡錘波バーストの持続については、0.5 s以上の持続で、かつ100 μVの振幅を維持しているものを計測した。

今回の検討に際して、(1)SAV: spindle appearance value (/min.)—1分間あたりに出現するspindleの個数, (2)SDV: spindle duration value (s.)—spindleの持続時間, (3)SLV: spindle latency value (s.)—左右のspindleの潜時差と設定し、以上の値をspindleの出現の安定した期間で計測し、定量的に評価した。なお破壊前後の観察は、熱凝固電極針を挿入した後において、凝固巣の作成前と作成の約3時間後に行ない、spindleの各要素の評価は、凝固前後での値を比較した。

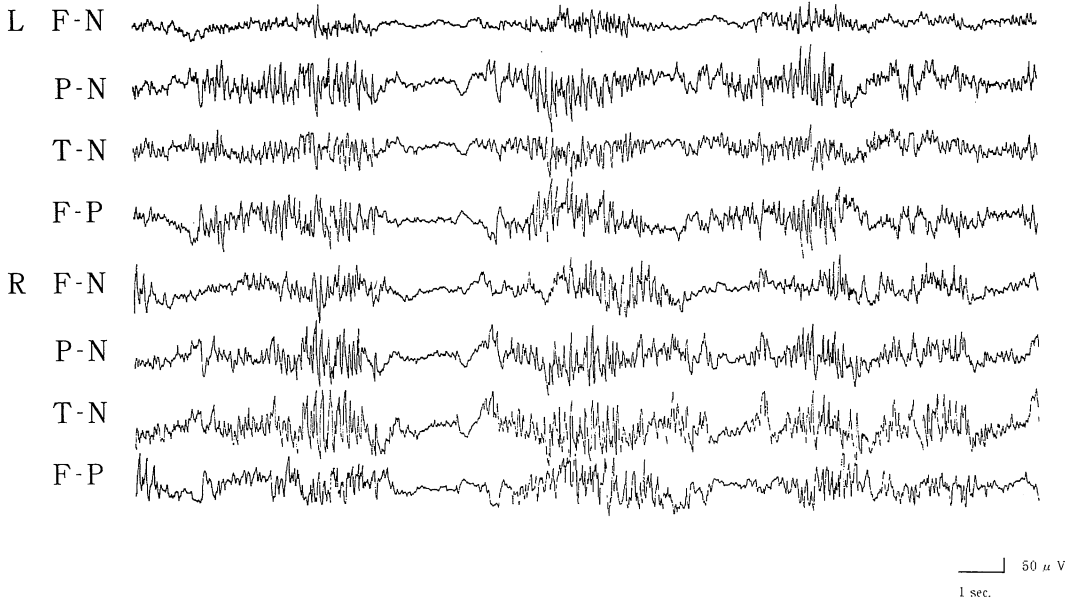


Fig. 2. Sample of EEG in cats with thermocoagulated lesions in the caudate nucleus.

The spindle bursts showed symmetrical increment of spindle duration.

F: frontal, P: parietal, T: temporal, N: nasion

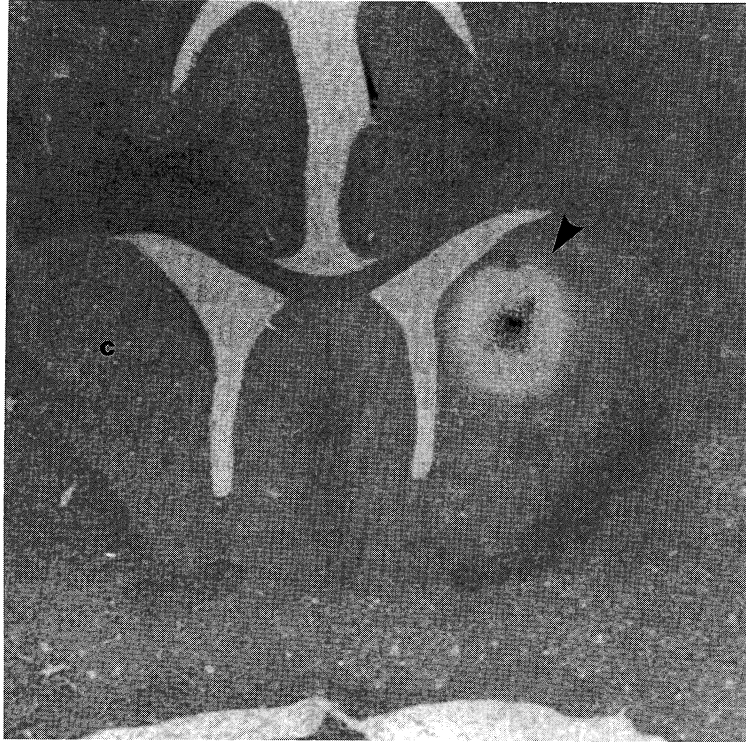


Fig. 3. Coronal section of feline thermocoagulated lesion in the caudate nucleus.  
c: caudate nucleus, arrowhead: thermocoagulated lesion (HE stain,  $\times 10$ )

#### 5) 統計学的解析

正常 spindle の検討には paired t-test を、尾状核および視床部分的破壊を行った群の検討には paired t-test および Wilcoxon signed-rank test を用いた。いずれも危険率 5%未満を有意差ありとした。

## 結 果

#### 1) ネコ spindle の特性

実験 1 における spindle の特性を分析し、その出現様式の正常範囲はどのようなものかをその持続、出現率、左右同期性について検討した。左右半球で記録された spindle の個数は、それぞれ左側が 363、右側が 358、合計 721 (375 対応) であった。両側で同期して出現し対応がはっきりしていた spindle は 346、また一側半球に出現した spindle に対して、対側には見られなかったものは 29 で、左側のみが 17、右側のみが 12 であった。

##### a. 持 続 (Fig. 4)

SDV による spindle の持続は、全体で  $1.47 \pm 0.46$  s、最小値/最大値は 0.59/3.11 s であった。左右半球のそれぞれについてみると、左半球では  $1.45 \pm 0.45$  s、最小値/最大値は 0.59/3.11 s、右半球では  $1.49 \pm 0.47$  s、最小値/最大値は 0.59/3.09 s であった。これらの SDV の分布のヒストグラムを Fig. 4 に示す。Spindle の定義を持続が 0.5 s 以上としたため、平均値よりやや持続の短い方向へ圧縮された分布を示している。左右に有意差はなく ( $p=0.25$ , paired t-test)、左右両側半球において同様の持続であると考えられた。

##### b. 出 現

SAV で評価を行った spindle の出現率は、全体で  $11.5 \pm 3.5$  /min であった。左右半球のそれぞれでは左半球で  $11.5 \pm 3.7$  /min、右半球で  $11.4 \pm 3.4$  /min であった。これを周期で考えると、約 5 秒の間隔で spindle が規則的に出現している。SAV についても左右に有意差はなく ( $p=0.55$ )、左右両側半球において対称的な出現で

あると考えられた。一側半球に認められた spindle に対して、対側半球で認められない lazy activity<sup>2)</sup>の割合は両側半球において 375 対応、721 個の spindle のうち、左 17 個、右 12 個の計 29 個であり、率は 7.7%であった。

c. 左右同期性

左右において対応の明かな 346 対応の spindle について、それらを観察し計測して求めた SLVは  $0.36 \pm 0.45$  s であった。この値をもとに 1.0 s 以上の潜時差をもって

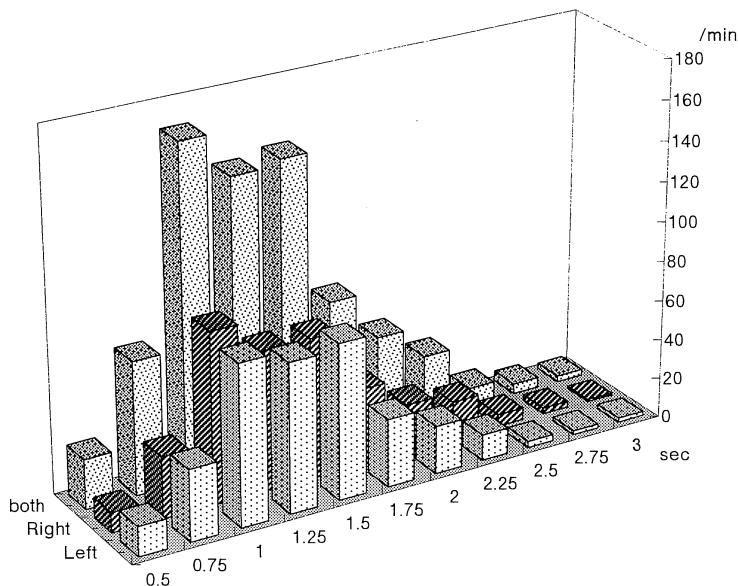


Fig. 4. Histogram of SDVs in barbiturate spindle bursts. The frequency of these values shows normal distribution.

Table 1. Changes of SDV, SAV and spindle latency between before and after thermocoagulation in the caudate nucleus

Group No.	Side	SDV-b	SDV-a	mSDV-a/b	SAV-b	SAV-a	Alt-b	Alt-a
C 1	L	$1.64 \pm 0.39$	$1.71 \pm 0.37$	1.04	11	11	1 (11)	1 (11)
	R	$1.58 \pm 0.41$	$1.63 \pm 0.48$	1.03	11	11		
2	L	$1.26 \pm 0.32$	$1.49 \pm 0.35$	1.19	10	11	0 (10)	1 (11)
	R	$1.33 \pm 0.41$	$1.64 \pm 0.42$	1.23	10	11		
3	L	$1.85 \pm 0.50$	$2.13 \pm 0.30$	1.15	13	14.8	2 (13)	0 (15)
	R	$1.91 \pm 0.43$	$2.14 \pm 0.35$	1.12	13	14.8		
4	L	$1.49 \pm 0.56$	$1.79 \pm 0.57$	1.2	11	11	1 (11)	0 (11)
	R	$1.54 \pm 0.50$	$1.82 \pm 0.54$	1.18	11	13		
5	L	$1.27 \pm 0.21$	$1.63 \pm 0.47$	1.29	11.8	9.2	1 (12)	2 (8)
	R	$1.43 \pm 0.21$	$1.80 \pm 0.33$	1.27	11.8	8.6		
6	L	$1.77 \pm 0.53$	$2.17 \pm 0.55$	1.23	8.4	8.5	2 (8)	2 (8)
	R	$1.89 \pm 0.53$	$2.21 \pm 0.39$	1.16	10	9.2		
7	L	$1.45 \pm 0.26$	$1.52 \pm 0.23$	1.05	10	11	0 (10)	2 (11)
	R	$1.43 \pm 0.21$	$1.68 \pm 0.24$	1.18	10	11		

SDV : spindle duration value, SAV : spindle appearance value, Alt : alternation, b : before, a : after, m : mean

出現する spindle を alternation と定義してその出現する割合を見ると、346 対応のうちの 30 対応でその率は 8.7%であった。

## 2) 尾状核病変による spindle の変化 (Table 1)

実験 2 において、尾状核の凝固前後での spindle の持続の変化を見ると、左半球では SDV(mean±S.E.)が凝固前で 1.53±0.39 s、凝固後は 1.78±0.41 s であり、凝固前後で平均値は 1.17 倍となり、有意に持続が延長した (p<0.01, paired t-test). 一方右半球でも凝固前が 1.59±0.39 s、凝固後は 1.85±0.40 s であり、凝固前後で平均値が 1.16 倍となり、これも有意に延長していた (p<0.001, paired t-test). 各個体についての SDV の平均値の凝固前後の比をとって左右差を見ると、有意差はなく左右とも同等に延長が見られた (p=0.92, Wilcoxon

signed-rank test).

Spindle の出現は、SAV の平均値が凝固前後で左半球では 10.7 から 11.2、右半球では 11.0 から 11.2 と変化したが無差はなかった。

次に対称性について SLV と alternation の出現率が検討した。凝固前後で SLV(mean±S.E.)は 0.41±0.15 s から 0.45±0.29 s となり、また alternation は凝固前で 75 対応のうちの 7 対応の出現 (9.3%) が、凝固後では 75 対応のうちの 8 対応の出現 (10.7%) となった。これらは統計学的に凝固前後で有意ではなかった。

## 3) 視床病変による spindle の変化 (Table 2)

L 群における凝固前後での spindle の持続の変化は、病変側である左半球では SDV(mean±S.E.)が凝固前が 1.59±0.35 s、凝固後は 1.69±0.33 s であり、凝固前後で

Table 2. Changes of SDV, SAV and spindle latency between before and after thermocoagulation in the lateral and medial thalamus

Group No.	Side	SDV-b	SDV-a	mSDV-a/b	SAV-b	SAV-a	Alt-b	Alt-a	
M	1	L	1.85±0.49	1.67±0.41	0.9	12.2	12	1 (12)	2 (12)
		R	1.81±0.44	1.70±0.35	0.94	12	12		
	2	L	1.21±0.27	1.09±0.24	0.91	7	7.2	0 (7)	0 (7)
		R	1.27±0.25	1.18±0.27	0.93	8	7.2		
	3	L	1.59±0.37	1.53±0.39	0.96	12	11.3	2 (12)	2 (11)
		R	1.59±0.49	1.67±0.45	1.05	12.9	11.3		
	4	L	1.87±0.21	1.97±0.52	1.05	7.4	9	1 (8)	2 (9)
		R	1.91±0.26	1.93±0.36	1.01	8.3	9		
	5	L	1.68±0.44	1.63±0.50	0.97	9.6	8.4	0 (9)	0 (8)
		R	1.51±0.43	1.50±0.47	0.99	10	8.4		
	6	L	1.39±0.22	1.43±0.29	1.02	10	11	1 (10)	2 (10)
		R	1.44±0.35	1.54±0.34	1.07	10	10		
	7	L	1.59±0.16	1.75±0.23	1.1	14	14	1 (14)	3 (14)
		R	1.52±0.29	1.71±0.30	1.12	14	14		
L	1	L	1.39±0.41	1.48±0.37	1.07	9.2	6.3	2 (9)	2 (8)
		R	1.31±0.35	1.41±0.22	1.07	9.6	7.9		
	2	L	1.72±0.58	1.73±0.37	1.01	15	13	1 (11)	1 (12)
		R	1.69±0.48	1.65±0.30	0.98	15	12		
	3	L	2.09±0.41	2.41±0.39	1.15	10	8	0 (9)	0 (8)
		R	2.13±0.49	2.30±0.47	1.08	10	8		
	4	L	1.53±0.19	1.61±0.29	1.05	11	9	2 (10)	1 (10)
		R	1.43±0.23	1.52±0.41	1.07	11	9		
	5	L	1.18±0.19	1.29±0.28	1.1	14	13	2 (14)	0 (13)
		R	1.17±0.16	1.23±0.28	1.08	15	13		
	6	L	1.73±0.20	1.89±0.45	1.09	14	11	0 (12)	2 (11)
		R	1.77±0.27	1.97±0.54	1.11	12	11		
	7	L	1.42±0.34	1.48±0.24	1.04	15	13	1 (15)	1 (13)
		R	1.45±0.30	1.47±0.43	1.01	15	13		
	8	L	1.68±0.37	1.70±0.25	1.01	12	12	1 (11)	2 (14)
		R	1.40±0.33	1.58±0.26	1.13	11	12		

SDV : spindle duration value, SAV : spindle appearance value, Alt : alternation, b : before, a : after, m : mean

平均値は1.06倍となり、有意に持続が延長していた( $p < 0.05$ , paired t-test). 一方健側である右半球では凝固前が $1.54 \pm 0.33$  s, 凝固後は $1.65 \pm 0.37$  sであり、凝固前後で平均値は1.07倍となり、これも有意に延長していた( $p < 0.05$ , paired t-test). 各個体についてのSDVの平均値の凝固前後の比をとって左右差を見ると、有意差はなく左右とも同等に延長が見られた( $p = 0.97$ , Wilcoxon signed-rank test).

一方M群における spindle の持続は、左半球ではSDV (mean  $\pm$  S.E.)が凝固前が $1.60 \pm 0.34$  s, 凝固後は $1.58 \pm 0.37$  sであり、右半球では凝固前が $1.58 \pm 0.35$  s, 凝固後は $1.61 \pm 0.36$  sであり、いずれの半球も凝固前後での持続の変化はなかった。

Spindle の出現は、L群においてSAVの平均値が凝固前後で左半球で12.5から10.7, 右半球で12.3から10.7と左右ともに有意に減少した( $p < 0.01$ , paired t-test). またM群では、SAVの平均値の変化は左半球で10.3から10.4, 右半球で10.7から10.4と変化がなかった。

次に対称性についてSLVと alternation の出現率を検討した。L群において、凝固前後でSLV (mean  $\pm$  S.E.)は $0.43 \pm 0.11$  sから $0.47 \pm 0.09$  sとなり、また alternation は91対応のうちの9対応の出現(9.9%)が89対応のうちの9対応の出現(10.1%)となった。M群においては、凝固前後でSLVは $0.34 \pm 0.08$  sから $0.31 \pm 0.05$  sとなり、alternation は72対応のうちの6対応の出現(8.3%)が71対応のうちの11対応の出現(15.5%)となり、増加傾向が見られた。統計学的にL群、M群ともに凝固前後で有意ではなかった。

#### 4) 熱凝固巣の確認

HE染色で観察した熱凝固破壊巣は染色性の低下を示す領域で示され、病変の直径は尾状核(Fig. 3)で $2.5 \pm 0.6$  mm, 視床で $2.3 \pm 0.8$  mmであった。周囲組織に対する占拠効果の大きいものは対象から除外した。

## 考 察

### 1) 紡錘波バーストについて

紡錘波バースト(spindle)は、barbiturate麻酔動物において皮質や視床から導出される脳波で、特に持続が1~5秒で規則正しくwaxing and waningするリズムである。この spindle というリズムの発生については、barbiturateの作用により視床におけるシナプス後抑制が低下して視床皮質活動が活性化されるため<sup>12)</sup>,あるいは、視床への興奮性入力と自発的な視床活動とがともに抑制され規則的な視床活動が優勢に出現するため<sup>13)</sup>と言われている。Spindleは、ヒトの睡眠紡錘波とは厳密には区別

が必要であるが<sup>14)</sup>,その出現様式が、脳波のリズム発生に対する実験的モデルとして最適であるため、本研究では睡眠紡錘波がネコにおけるbarbiturateで誘導された spindle と類似なものと考え検討した。本研究での spindle の特性を、ネコで報告されている紡錘波の持続・出現の特性と比較すると、Striadeらのネコにおける一連の実験のうち慢性大脳皮質電極での記録<sup>16)</sup>では、ヒトと同じく睡眠と覚醒の移行期に出現し、1~2.5 sの持続、3~10 sの出現間隔であり、またbarbiturateによる視床網様体核と視床皮質ニューロンの細胞内記録<sup>16)</sup>では2~3 sの持続で、8~10 sの出現間隔であった。これらを中間値でみると、睡眠時とbarbiturate投与時の持続がそれぞれ1.75 s, 2.5 sで、出現が1分間あたり13個, 7.5個であり、今回の結果と比較すると、持続が $1.47 \pm 0.46$  s, 出現が $11.5 \pm 3.5$ /minであり、これらは慢性大脳皮質電極での記録には近い値である。さらに今回検討した spindle を3つの要素、すなわちSDV, SAV, SLVについて分析した。SDVによる持続に関しては、全体で $1.47 \pm 0.46$  s, 左半球が $1.45 \pm 0.45$  s, 右半球が $1.49 \pm 0.47$  sで左右差は認められなかった。持続時間の定義を0.5秒以上としたためヒストグラム上では右側、すなわち持続の長い方向にすそ野の広い分布となっているが、その拡がりには明らかに正規分布を示している。SAVによる単位時間当たりの出現個数も左半球で $11.5 \pm 3.7$ /min, 右半球で $11.4 \pm 3.4$ /minで左右で同様の出現パターンを示していた。左右で対応の見られない lazy pattern は7.7%に認められた。さらに左右の同期性出現については、SLVによる潜時差は平均0.36 sであり、1.0 s以上のずれを alternation と定義すると、1.0 s以上離れて出現する割合は対応のある346個の紡錘波の中で8.7%であった。これらの検討から、今回の研究対象とした spindle は、一定かつ安定した持続時間・出現率・左右同期性をもって左右の大脳半球に出現していることが判明した。

### 2) 睡眠紡錘波出現異常に関する臨床的研究

当教室の内海らによる睡眠紡錘波の発現機構の概念では、紡錘波が視床内における出現機構で形成され、対称性維持機構によって相互に規制し合いながら大脳皮質へ投影され、さらに出現機構に持続規制機構などの他の系からさまざまな入力があり、それらが均衡を保ちながら正常紡錘波の発現を規制しているということが示されている。したがって各機構の障害により、それぞれ対応した形で紡錘波の異常出現が見られることとなる。このうち持続規制機構の障害は出現の過剰として現れる。紡錘波の過剰出現である prolongation は、三上により視床お

よび前頭葉 4s 運動領野から線状体で構成される回路の抑制低下により見られるとされており<sup>4)</sup>、また Gibbs らによれば、extreme spindle は錐体外路系の障害と関係が深いことが示されている<sup>3)</sup>。さらに岩永により尾状核が持続規制機構に抑制的に働いている事が示されている<sup>10,17)</sup>。これらの報告で明らかかなように、紡錘波の持続規制には線状体ことに尾状核が密接に関係していることが示唆されている。一方、対称性維持機構の障害は紡錘波の各半球における交代性出現：alternation として表現される。Alternation は正常乳幼児で多く見られ、三宅によると、脳の未熟性に基づく視床非特殊核群の機能低下により対称性維持機構が障害され紡錘波が交代性に出現するという<sup>6)</sup>。

### 3) 紡錘波発現に関する神経回路機構

Striade らは視床・大脳皮質投射系において、視床網様体核における  $\gamma$ -aminobutylic acid (GABA) 作動性ニューロン、視床皮質中継ニューロン、介在ニューロンによる紡錘波発現の主回路のモデルを提唱している<sup>16)</sup>。このモデルでは紡錘波の generator として、視床内において視床網様体核 (RE) を重要視している。RE は入力の大部分を脳幹網様体と内側視床-皮質系から受けており、また脳幹網様体からの上行性インパルスと前頭葉皮質からの下行性インパルスをうけて視床全体を抑制し、これにより視床皮質同期性活動が制御されるという。この説を内海らによる紡錘波発現の 3 つの機構<sup>6)</sup> で解釈を行うと以下のように考えられる。RE における GABA 作動性ニューロンは視床内における generator、すなわち紡錘波出現機構であり、この部分に脳幹より誘導される入力系がある。紡錘波は脳幹からの入力により誘導される形で RE において生成されるが、一方紡錘波は両側の RE 間の連絡などの対称性維持機構により相互に規制し合いながら視床レベルでの対称性が維持される。またさらには generator に視床内外の他の系より様々な形で興奮性と抑制性の入力が均衡を保ちながら紡錘波の出現と持続を調節している。正常紡錘波の発現に関して、以上のような複雑な機構が考えられる。

RE にイボテン酸を注入し、急性期の紡錘波を観察した結果では、初期の chemical excitation の時期に紡錘波は劇的に増加したという<sup>18)</sup>。この結果は RE が出現機構に他ならないことを示している。内海・岩永らの視床出血の血腫局在と睡眠紡錘波所見との比較検討した報告では、視床後部に血腫が進展した例では患側の紡錘波の出現が抑制されるが、その出現抑制の機序としての pulvinar の重要性を指摘している<sup>17,19)</sup>。ネコの pulvinar は豊長類のものとは異なり、後外側核 (nucleus lateralis

posterior : LP) がむしろ相同のものとしてされており、LP-pulvinar 複合体として扱われている<sup>20)</sup>。この部位の解剖で重要な点は、pulvinar に接して、背側外側膝状体との間に膝状体傍核が存在する事である<sup>21)</sup>。膝状体傍核は RE の一部を構成しているため、この部位の障害は紡錘波の出現そのものに影響を与える。視床内の連絡は RE と同側の背側視床核との間で reciprocal に行われているが、両側の背側視床や視床皮質中継ニューロンの間で交連性の連絡はほとんどないと言われている<sup>18,22)</sup>。しかし、ネコ視床での逆行性軸索流法による研究で RE に両側性の連絡がある事が報告されており<sup>23,24,25)</sup>、ここで示されている連絡は詳しい経路や神経伝達物質は不明であるが、視床内での紡錘波の対称性に関与していると考えられる。すなわち紡錘波は両側の RE 間の交連性の連絡などの機構により相互に規制し合いながら視床レベルでの対称性が維持されている。この対称性維持機構の候補として、三宅は交互性に出現する紡錘波、すなわち alternation が両側に投影されることより、視床非特殊核ことに中心内側核の重要性を示唆している<sup>5)</sup>。その他には背内側核 (MD)<sup>26)</sup>、脳梁<sup>27)</sup> などが想定されている。

両側の MD にイボテン酸による病変を作成すると、過睡眠をきたし、急性期に紡錘波は劇的に増加した後、数時間で回復し、また片側の病変ではその病変側のみで紡錘波は増加したという<sup>25)</sup>。また MD には RE をはじめ黒質、視床下部、青斑核、中脳網様体などの多くの線維連絡が認められる事により、様々な入力を統合して睡眠を導入・維持していることが示唆されている<sup>25)</sup>。この知見は視床内側部の MD に紡錘波に関する調節機構が存在することを示しているが、それが直接的に大脳皮質へ作用するものか<sup>28)</sup>、網様体核へフィードバックされ間接的に作用するものかは不明である。興味深いことに、MD には RE へのものと同様に前脳基底部からのコリン作動性と非コリン作動性の投射連絡が認められており<sup>9)</sup>、前脳基底部も紡錘波に対して重要な制御部位であることが示唆される。

### 4) 大脳基底核について

大脳基底核は大脳皮質と視床のいくつかの核の間で神経回路を形成し、情報の調節を行ない、視床を介してまたその情報を大脳皮質に送り返すと考えられている<sup>29)</sup>。尾状核はその調節機能のうちの抑制系の中心となる部位と言われている<sup>30)</sup>。線状体からの視床入力、おもに黒質を介して行われており、黒質の網様部は視床をはじめ上丘や脳幹網様体にも投射している。その視床投射の終止核はネコでは内側腹側核：VM であると言われており<sup>31)</sup>、また正中中心核・束旁核複合体：CM-Pf complex にも



黒質からの投射がある事が報告されている<sup>32)</sup>。この投射の神経伝達物質はGABAであり、抑制性であると考えられている<sup>33)</sup>。一方、線状体が受ける入力では大脳皮質からの豊富な入力があり、この皮質線状体路の神経伝達物質はglutamateであり、興奮性の作用を持つと言う<sup>30)</sup>。それに次いで視床に起始を持つものが多く、これは髄板内核やVA, VM, MDなどの非特殊核からの興奮性の入力と言われている<sup>34)</sup>。さらにLP-pulvinarなどの視床後部の核群からの入力もある<sup>35)</sup>。その他に黒質緻密部から尾状核へのdopaminergicな連絡は広く知られている。また尾状核に対する電気的刺激により、紡錘波がネコ大脳皮質に出現することが報告されており、caudate spindleと言われる<sup>14)</sup>。この事は紡錘波の発現に尾状核が密接に関与していることを示している。

#### 5) 尾状核病変による spindle の変化

尾状核などの抑制系の機能が相対的に低下すると、spindleが過剰に出現することが予想されるが、実験2の結果のように、spindleの持続時間は、病変側では凝固前後で1.53sから1.78sと平均1.17倍に延長し、反対側でも1.59sから1.85sと平均1.16倍と、左右差なく同様に有意に持続が延長した。一方、spindleの出現率や左右の同期性出現については凝固前後で有意な変化は見られなかった。この結果から、一側の尾状核、すなわち抑制系の機能低下によりspindleの持続が両側ともに延長することが明らかになった。岩永らは脳内出血の臨床脳波学的検討で、対称性維持機構の存在のもとで、一側の尾状核の機能低下が同側の出現機構の過剰な活動をきたし、そしてその過剰な活動も対称性維持機構を介して対側の出現機構にも影響し、結果として両側の睡眠紡錘波の持続が延長すると仮定しているが<sup>17)</sup>、今回の実験結果は、このような臨床的な仮説を裏付けるものであった。今回、spindleが尾状核病変によって過剰に出現したことで、尾状核がspindleの持続を規制する点で重要な役割を持つことが実験的に証明された。これは睡眠紡錘波の発現についての作用機序を明らかにする上できわめて重要であると考えられた。

#### 6) 視床病変による spindle の変化

実験3の結果で、視床外側部の破壊によりspindleの出現は左半球で12.5から10.7、右半球で12.3から10.7と両側で低下し、また持続についても左半球では $1.59 \pm 0.35$ sから $1.69 \pm 0.33$ sと、凝固前後で1.06倍となり、一方健側である右半球では $1.54 \pm 0.33$ sから $1.65 \pm 0.37$ sと、1.07倍となり、両側性に延長していた。視床周囲部の局所解剖と今回の破壊部分を比較検討して解釈すると、病変の後方への影響が強い場合は、LP-pulvinar

複合体から膝状体傍核の機能低下をきたしspindleの出現が抑制され、また病変が前方の尾状核、あるいは尾状核から入力経路に対して影響を及ぼした場合は、spindleの持続が延長するという結果になったと考えられる。この結果は、臨床的病変との対応を考慮して破壊巣を1つの核に限定せずある程度の広がりを持つ病変としたことによる現象である。一方、視床内側部の破壊によりspindleの出現は左半球で10.3から10.4、右半球で10.7から10.4と変化がなく、また持続についても左半球では $1.60 \pm 0.34$ sから $1.58 \pm 0.37$ s、右半球では $1.58 \pm 0.35$ sから $1.61 \pm 0.36$ sとなり、いずれの半球も凝固前後で影響を受けなかった。また対称性についても、alternationがやや増加する傾向がみられたが、潜時差は $0.34 \pm 0.08$ sから $0.31 \pm 0.05$ sと、ほぼ変化がなかった。したがって、視床内側部の破壊により、targetとしたMDにはspindleの出現と持続に対する機構への関与は少ないと考えられた。岩永らによる視床出血例でもalternationが全く認められなかった<sup>17)</sup>ことから、視床内において対称性維持機構に関する機能は少ないと考えている。ただし今回の検討での病巣のほとんどが髄板内核を含んでおらず、この系が逆に睡眠紡錘波発現、特に対称性維持機構に関する機構に関わっている可能性が残される。この点について、脳幹などの他の系を含めての今後の検討が必要であろう。

## 結 語

ネコにおいてbarbiturateで誘導されたspindleの出現頻度・対称性・持続性に関する分析を行ない、臨床的に見られる睡眠紡錘波の出現異常を実験的に再現した。尾状核と視床に対して定位的に熱凝固巣を作成、その部分的破壊によりspindleの変化を検討し、睡眠紡錘波の発現機構を示唆する知見を得た。

1. ネコにおいてspindleは、一定かつ安定した持続時間・出現率・左右同期性をもって左右の大脳半球に出現していた。

2. 尾状核病変によってspindleの持続時間は、左右差なく同様に有意に持続が延長した。これに対してspindleの出現率や左右の同期性出現については凝固前後で有意な変化は見られなかった。これは、一側の尾状核の機能低下が同側の出現機構の過剰な活動をきたし、そしてその過剰な活動も対称性維持機構を介して対側の出現機構にも影響して、両側のspindleの持続が延長したものと考えられた。これは、抑制系に作用している尾状核の機能低下が両側性に睡眠紡錘波の過剰出現に関与しているという臨床的な仮説を裏付けるものであった。

3. 視床外側部病変によって, spindle の出現は両側で低下し, 持続も両側で延長した. これは病変部の局在に関連し, 病変が後方へ影響した場合は, LP-pulvinar 複合体から膝状体傍核の機能低下をきたし出現が抑制され, また病変が前方の尾状核, あるいは尾状核から入力経路に対して影響を及ぼした場合は, 持続が延長したものと考えられた. 視床内側部病変で spindle の発現は, 対称性を含めて影響をうけなかった.

以上より, 睡眠紡錘波の発現において, 尾状核は紡錘波の持続を両側性に規制することに重要な役割を持ち, 一方, 視床外側部は出現を規制するが, 視床内側部は対称性維持に働かないことが示唆された.

本論分の要旨は, 第23回日本脳波・筋電図学会学術大会(鹿児島), 第24回脳波・筋電図学会学術大会(仙台)にて発表した.

## 謝 辞

稿を終えるにあたり, 御指導, 御校閲を賜りました奈良県立医科大学第2外科学教室榊 寿右教授に深甚なる謝意を捧げるとともに, 御校閲, 御助言を賜りました奈良県立医科大学救急医学教室宮本誠司教授に深謝致します. さらに本研究の遂行にあたり終始御指導いただいた奈良県立医科大学第2外科学教室星田 徹講師に深謝致します. また御協力いただきました第2外科学教室諸兄および乾真美子嬢に感謝致します.

## 文 献

- 1) 佐野圭司: 脳波による神経系疾患の診断. 神経進歩. 1: 21-52, 1956.
- 2) 清水健太郎: 脳波と臨床. 臨床電気生理学. 医学書院. 東京, p 115-139, 1955.
- 3) Gibbs, F. A. and Gibbs, E. L.: Atlas of electroencephalography. Vol. 1, Ed. 2, Addison-Wesley, Cambridge, p 90-96, 1950.
- 4) 三上吉則: 成人睡眠脳波における紡錘波異常の臨床的研究一特に extreme, prolonged sigma rhythm について一. 奈医誌. 28: 177-197, 1977.
- 5) 三宅康三: 乳幼児における睡眠紡錘波の出現異常に関する臨床脳波の研究. 奈医誌. 21: 122-138, 1970.
- 6) 内海庄三郎, 京井喜久男, 宮本誠司, 三宅康三, 三上吉則: 睡眠紡錘波の類型. 臨床脳波. 19: 498-505, 1977.
- 7) von Krosigk, M., Bal, T. and McCormick, D.: Cellular mechanism of a synchronized oscillation in the thalamus. Science 261: 361-364, 1993.
- 8) McComick, D. A.: Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebral cortex and their role in neuromodulation of thalamocortical activity. Progress in Neurobiol. 39: 337-388, 1992.
- 9) Striade, M., Parent, A. and Pare, D.: Cholinergic and non-cholinergic neurons of cat basal forebrain project to reticular and mediodorsal thalamic nucleus. Brain Res. 408: 372-376, 1987.
- 10) 岩永秀昭: 尾状核と睡眠紡錘波. 奈医誌. 34: 761-784, 1983.
- 11) Snider, R. S. and Niemer, W. T.: A stereotaxic atlas of the cat brain. The University of Chicago Press, Chicago, pp 34-35, 48-49, 1961.
- 12) Andersen, P. and Eccles, J. C.: Inhibitory phasing of neuronal discharge. Nature 196: 645-647, 1962.
- 13) Gjerstad, L. I. and Skerde, K. K.: Rhythmic thalamic unit activity in the unanesthetized cat. Acta Physiol. Scand. 79: 34 a-35 a, 1970.
- 14) Jankel, W. R. and Niedermeyer, E.: Sleep spindles. J. Clin Neurophysiol. 2: 1-35, 1985.
- 15) Striade, M., Domich, L. and Oakson, G.: Reticularis thalami neurons revisited: activity changes during shifts in states of vigilance. J. Neurosci. 6: 68-81, 1986.
- 16) Striade, M. and Deschenes, M.: The thalamus as a neuronal oscillator. Brain Res. Rev. 8: 1-63, 1984.
- 17) 岩永秀昭, 内海庄三郎, 本多 誠: 視床出血と睡眠紡錘波の過剰出現. 臨床脳波. 28: 519-526, 1986.
- 18) Marini, G., Macchis G. and Mancina, M.: Potentiation of electroencephalographic spindles by ibotenate microinjections into nucleus reticularis thalami of cats. Neuroscience 51: 759-762, 1992.
- 19) 内海庄三郎, 岩永秀昭, 鎌田喜太郎, 本多 誠, 宮本誠司, 京井喜久男: 視床小出血巣と睡眠紡錘波. 臨床脳波. 25: 392-400, 1983.
- 20) 小川哲朗: Pulvinar の機能. 神経進歩. 32: 429-443, 1988.
- 21) Niimi, K., Matsuoka, H., Yamazaki, Y. and Matsumoto, H.: Thalamic afferents to the visual cortex in the cat studied by retrograde

- axonal transport of horseradish peroxidase. *Brain Behav. Evol.* **18** : 114-139, 1981.
- 22) **Jones, E. G.** : The thalamus. New York, Plenum, p 141, 1985.
- 23) **Chen, S., Raos, V. and Bentivoglio, M.** : Connections of the thalamic reticular nucleus with the contralateral thalamus in the cat. *Neuroscience Letters* **147** : 85-88, 1992.
- 24) **Rinvik, E.** : Thalamic commissural connections in the cat. *Neuroscience Letters* **44** : 311-316, 1984.
- 25) **Nakamura, H. and Kawamura, S.** : The ventral lateral geniculate nucleus in the cat : thalamic and commissural connections revealed by the use of WGA-HRP transport. *J. Comp. Neurol.* **277** : 509-528, 1988.
- 26) **Marini, G., Gritti, I. and Mancina, M.** : Changes in EEG spindle activity induced by ibotenic acid lesions of medialis dorsalis thalamic nuclei in the cat. *Brain Res.* **500** : 395-399, 1989.
- 27) **Lynn, R. B., Bucknan, D. C., Fenichel, G. M. and Freeman, F. R.** : Agenesis of corpus callosum. *Arch. Neurol.* **37** : 444-445, 1980.
- 28) **Kuroda, M., Murakami, K., Oda, S., Shinkai, M. and Kishi, K.** : Direct synaptic connections between thalamocortical axon terminals from the mediodorsal thalamic nucleus(MD) and corticothalamic neurons to MD in the prefrontal cortex. *Brain Res.* **612** : 339-344, 1963.
- 29) **中村泰尚, 得野博信, 森泉哲治, 北尾康子** : 視床と大脳基底核の関係. *神経進歩.* **32** : 384-397, 1988.
- 30) **吉田充男** : 大脳基底核の神経伝達物質. *神経内科.* **12** : 525-532, 1980.
- 31) **Afifi, A. and Kaelber, W. W.** : Efferent connections of the substantia nigra in the cat. *Exp. Neurol.* **11** : 474-482, 1965.
- 32) **McGuinness, C. M. and Krauthamer, G. M.** : The afferent projections to the centrum medianum of the cat as demonstrated by retrograde transport of horseradish peroxidase. *Brain Res.* **184** : 255-269, 1980.
- 33) **Kulta-Ilinski, K., Warton, S. and Smith, K. R.** : A description of the GABAergic neurons and axon terminals in the motor nuclei of the cat thalamus. *J. Neurosci.* **5** : 1346-1369, 1985.
- 34) **Beckstead, R. M.** : The thalamostriatal projection in the cat. *J. Comp. Neurol.* **223** : 313-346, 1984.
- 35) **Beckstead, R. M.** : A projection to the striatum from the medial subdivision of the posterior group of the thalamus in the cat. *Brain Res.* **300** : 351-356, 1984.