

癲癇痙攣の興奮伝導機序に関する実験的研究

岡山大学医学部第1外科教室（指導陣内伝之助教授）

奥 村 修 三

〔昭和33年1月29日受稿〕

内 容 目 次

第1章 緒言ならびに文献

第2章 実験方法

第1節 実験動物

第2節 実験装置

第3節 実験方法

第3章 予備実験

第4章 実験成績

第1節 カルチアゾール静脈内注射による場合

第1項 大脳皮質における異常興奮の発生ならびに伝導

第2項 大脳基底核における異常興奮の発生ならびに伝導

第3項 中脳核における異常興奮の発生ならびに伝導

第4項 大脳皮質、大脳基底核、および中脳核の異常興奮の相互関係および四肢筋の興奮との関係

第5項 痙攣の興奮伝導の様相並びに時間的關係

第2節 カルチアゾール局所微量注射による場合

第5章 総括ならびに考按

第6章 結 論

第1章 緒言ならびに文献

最近における中枢神経系に対する外科的侵襲の進歩にともない、単に器質的疾患のみならず、機能的疾患に対しても外科侵襲が加えられるようになってきた。古来より難治の疾患とせられている癲癇に対しても種々なる見地より外科的治療が試みられ、これに伴いその病態生理に関する研究が盛におこなわれるようになってきた。

癲癇はもつとも古くより知られた疾患の一つであり、その病態生理に関しても古来幾多の貴重な業績がある。すでに14世紀にフローレンスの動物実験家たちは脳が癲癇痙攣と関係あることを知つていたと推定され、その後1870年 Jackson¹⁾により多数の臨床例を基礎として提唱された癲癇痙攣の皮質中枢説は Fritsch und Hitzig²⁾の動物実験に支持せられ、癲癇の病態生理追求の源となつたのである。

その後、Bubnoff, Heidenhain³⁾, Binswanger, Ziehen⁴⁾等は間代痙攣は脳皮質より発し、強直性痙攣は皮質下中枢より発現するという興味ある推論をおこなつた。その後も癲癇の痙攣中枢について多くの業績があり、Schroeder, Van der Kolk, Nothnagel, 等はその存在を脳橋あるいは延髄に求め、

Morgan, Johanson, Fischer, Yakovlen, Bechterew, Kappers 等⁴⁾は視床下部ないしは四丘体にその存在を推定している。

わが国においても林⁵⁾、およびその一門の須田、尾崎、中邑等は癲癇痙攣を、“筋群とくに四肢の筋群におきる左右等時性の間代性痙攣を癲癇痙攣とよぶ、なおこの場合一筋群にはじまる間代性痙攣の波及はあつてもなくてもよろしい”と定義して、電気刺激およびニコチン刺激によつて起つた痙攣につき研究をおこない、間代性痙攣は皮質、蒼球、視床、黒質、小脳のいずれよりもおきるが、その最下執行核 (executing center) は黒質であり、皮質性間代痙攣は運動領 (分野4) をはじめその他のいくつかの皮質分野よりおこしうが、その伝導路はかならず運動領を介して下降し、強直性痙攣は運動領の Betz 細胞よりおきるものと、錐体外路の緊張系および運動系によるものとがあり、後者は延髄の中枢に関係ありと説明している。

またわたくしどもの教室においても、吉田⁶⁾、惣路⁷⁾、小坂⁸⁾はカルチアゾールを使用し、犬において体節波及を伴う痙攣を目標として研究をすゝめ、皮質運動領のみならず尾状核、レンズ核、視床、黒質および小脳をカルチアゾールで刺激することによ

つてすべて癲癇痙攣をおこし、痙攣そのものの興奮の伝導には皮質運動領に発し視床、尾状核、レンズ核、黒質を通る錐体外路系が関与するが、その痙攣が体節波及をとまうためには必ず皮質運動領（おそらくは錐体路）の存在が必要であることをあきらかにした。ここで注意すべきは本実験の成績は、中枢神経系の各部の切除または剔除を行つた後他の部位を薬物または電気によつて刺激しておこつた痙攣運動を標示とし、その体節波及の様相を観察したものである点である。

わたくしが本研究を企てた理由の第1はこの上にのべたような実験方法で得られた成績を、他の方法、すなわち活動電位を標示とする方法で再検討せんとすることである。第2の理由はこの活動電位を記録するのはすでに Hess⁹⁾ 等がのべているように、電極刺入により生体にあたえる障害が軽微で、切除実験等に比すればはるかに生理的狀態で研究をおこなうと考へたからである。第3には癲癇痙攣の異常興奮について、その発生と伝導とをはつきりと区別して考へることが当をえたものであつて、前述の痙攣を標示とする剔除実験ではこの区別が明確でない。しかるに、活動電位による方法では、大脳皮質をはじめ、大脳基底核、中脳核等より同時にその電位を記録することにより異常興奮の発生と伝導とを正確に区別して追求しようと思へたからである。

さて痙攣の源となる中枢神経系の異常興奮と活動電位との関係について文献をみると、動物の脳より活動電位をはじめて誘導記録したのは Berger¹⁰⁾ である。ついで Fischer¹¹⁾ は薬物痙攣のさいの動物の皮質波は正常のものに比して高電位であることをみとめ、Berger¹²⁾ もこれと同様な報告をおこなつた。Kornmueller¹³⁾ はストリキニーネを使用し、さらに精細な研究をおこないこの痙攣動物の高電位の皮質波を Krampfströme とよんだ。Gibbs, Davis, and Lennox¹⁴⁾ は癲癇患者の発作時に高電位波が頭皮上より誘導した脳波上にみられることを記載し、はじめて棘波 (spike) なる語を使用した。この棘波という表現は最初は単に “とがつた波” の意味で使用されていたが、多くの臨床的経験とともに次第にせまい意味に使用され、現在では癲癇の異常興奮に相当すると思へ得られるもののみ使用されている (Jasper¹⁵⁾)。そしてこの棘波と単一神経細胞よりえられる活動電位との関係についてはいまなお不明の点があるが、現在のところ棘波とよばれるものは多数の神経細胞が同時に興奮した場合にのみ得ら

れるもので、その特性は粗大電極 (macroscopic electrode) の場合電圧数 $10\mu\text{V}$ 、持続 $20\sim 60\text{ msec}$. とされている (Jasper¹⁵⁾)。そしてさきにのべた痙攣動物にみられる高電位波とその特性がよく似ており、癲癇患者の棘波と同じ機構によるものと考えられている (Brazier¹⁶⁾)。

そこでわたくしは本研究においてはこの棘波を標示としてもちい、その出現、消失をもつて異常な興奮の存否として痙攣の興奮伝導の機序を解明せんと試みた。

第2章 実験方法

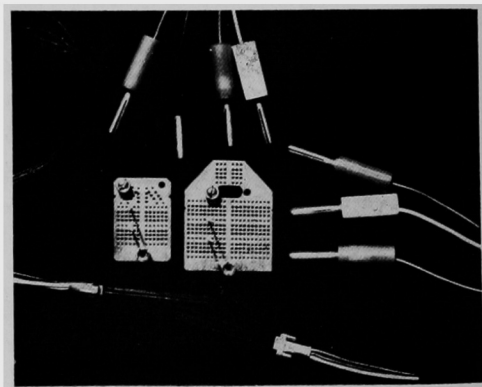
第1節 実験動物

実験動物には体重 $2\sim 3\text{ kg}$ 前後の成猫を使用した。麻酔としてはアロパルビタール10%、ウレタン20%よりなる溶液を体重毎 kg 当り 0.45 cc の割合で腹腔内に注射し、十分な麻酔深度に達せしめてのち実験台上に腹位におき、頭部は Horsley-Clarke 式に準ずる固定器により固定し、軀幹は実験台に緊縛し、四肢は台より下方に下垂せしめて自由に動きうる様にし、痙攣の観察に便ならしめた。

第2節 実験装置

活動電位の誘導電極としては、皮質表面に対しては直径約 100μ のエナメル被覆をほどこした銀線を使用し、脳深部に対しては Hess⁹⁾ の電極に準じ直径約 200μ の鋼鉄線を焼付けエナメルで尖端以外を絶縁したものを使用した。この電極の直流抵抗はその使用状態で $10^4\sim 10^5$ オームの程度であつた。電極の把持固定装置には Hess の平板を使用した (第1図)。

増巾、記録器は入力抵抗 2×10^6 オーム、抵抗容

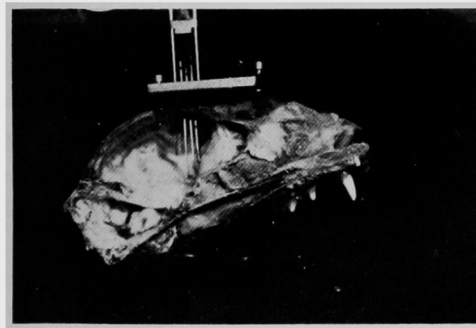


第1図 本研究に使用した電極および電極固定装置

量結合2段, 直接結合3段の全段差動で同相信号抑制回路を有する脳波記録装置を使用した。これは日本脳波学会制定の脳波計の規格に合格するもので, その総合周波数特性はペン書きの場合1~60サイクルの間平坦である。本研究にはさらに陰極線オシロスコープを附加し, 50~700 サイクルまでを平坦な特性として写真記録をおこなった。

第3節 実験方法

麻酔および固定をおこなった動物の頭頂部皮膚に正中切開をくわえ, 側頭筋を骨膜とともに剝離し, 頭骨の矢状縫合およびラムダ状縫合の交点ラムダを目標として上述の Hess⁹⁾ の平板ドリルおよび木ねちを用いて頭骨に十分固定する。ついで電極を刺入せんとする部位に相当する平板の穴に一致して直径約800 μ の歯科用ドリルで頭骨を穿孔し, 硬膜外にいたる。そして鋭利な針をもちいて硬膜に小孔を穿ち, 平板にネジをもつて取りつけた誘導棒を使用し, 所要の深さに電極を刺入, 固定した(第2図)。こ



第2図 電極使用の状況(猫脳を頭蓋骨とともに矢状断せるもの)

の場合電極を刺入する部位および深さは同種同大の他の猫で計測してえた値によつて決定した。この際 Winkler¹⁷⁾ 等の猫脳の解剖図を参考とした。

皮質よりの誘導の場合は, ドリルおよび骨鉗子を使用して所望の部位の硬膜を露出し, 頭骨の創縁に固定した支持器により上述の表面電極を硬膜に加えた小切開部に接着せしめて表面電極とした。また硬膜に直径3mmの穴のあるセルロイド板を軽く圧着固定し, 脳表面の搏動, 呼吸による動揺等をふせぎながら硬膜を切開し, 微動装置を使用して皮質内に電極を刺入し, 皮質内電極とした。

四肢筋よりの筋活動電位は普通の注射針を電極とし, 表面電極として所望の筋表面の皮質に刺入し, 双極的に誘導した。

以上のごとく, 皮質及び皮質下諸核あるいは四肢

筋に電極の固定を終了すれば, 安静状態に保ちながら, 麻酔による瞳孔縮少の回復, 脳波上における7~8サイクルの紡錘波(これはバルビタール麻酔によるものと考えられている)の消失をまつて実験に供した。

痙攣刺激としては主としてカルチアゾール液の静注法によつた。10%溶液を使用しその注入速度は体重kg当り毎分20mgの速さを標準とし, 後肢の皮下静脈または股静脈に注入した。カルチアゾールの局所刺戟としては1/5量の墨汁で着色した10%カルチアゾール液の微量(0.02~0.06cc程度)をツベルクリン注射器で脳灰白質部局所に注入をおこなった。

実験はできうるかぎり一個体一回を原則とした。量の比較その他やむをえず同一個体にくりかえしてカルチアゾールをあてる場合は少くとも10分の間隔をおき, かつ脳波上においてカルチアゾールによる賦活現象, 痙攣による疲労現象が消失するのをまつておこなった。

実験終了後は頸動脈より採血し, 動物を失血死せしめて脳を採り出し, 10%ホルマリン液にて固定し, 肉眼的にあるいは凍結切片としてヘマトキシリン, エオジン染色, あるいはメチレンブラウ単染色によつて顕微鏡的に電極の位置を確認した(第3図, 第4図)。

第3章 予備実験

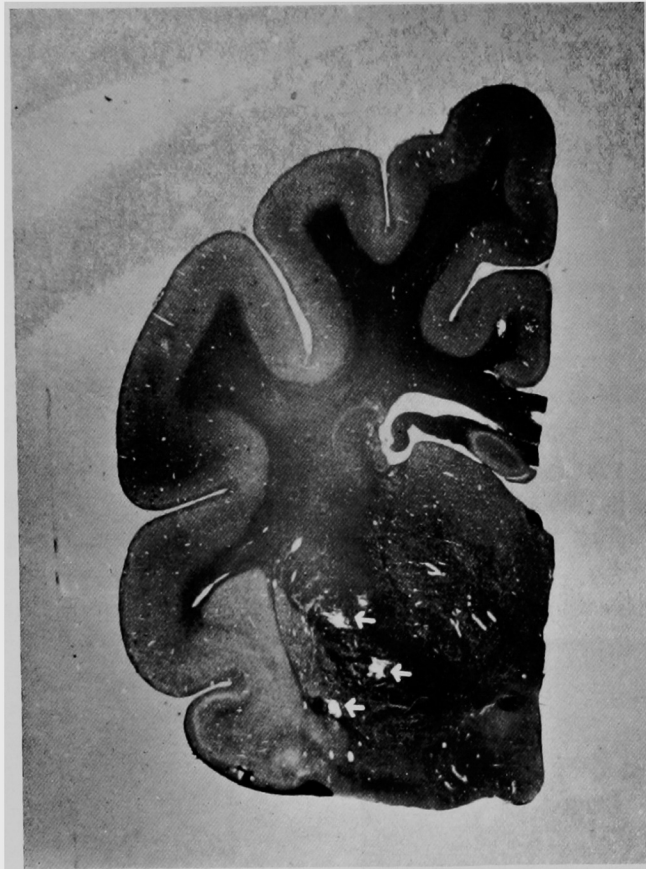
本実験を企てる前に深部に挿入した電極がどの位皮質又は皮質下核からはなれたものまでを当該核から誘導した電位であるとみてよいかを確かめるために次のような予備実験を行つた。

〔1〕 まず皮質を例にとり, 皮質のどの深さから棘波が出ているかを知るために, 第1の電極を皮質表面第2の電極を皮質下4mmの深さに固定し, 第3の電極は可動性とし, 皮質内の種々の深さ, すなわち0.5mm, 0.8mm, 1.0mm, 1.2mmに入れて, これらの3電極を互いに組合せ, カルチアゾール静注を行つたさいにおける脳波を誘導し, 棘波を観察した。その成績は第5図のごとくで, 皮質棘波の主成分は表面negativeの極性を有しているが, 皮質内電極と皮質下電極とより誘導した脳波上に表面より1.0mmの深さではわずかに, 1.2mm深さでは著明に位相の逆転を認め, 表面より1.0mmの深さでその極性を変えるがとがわかつた(第5図)。

第3図

実験終了後の組織
標本の1例

矢印は電極先端部
の位置，蒼球部
一致している。



第4図 実験終了後の組織標本の1例

矢印は電極のあつたあと，先端は黒質の附近に達している。

【2】 ついで皮質表面に双極の電極をおき、その傍に可動性とした双極の電極を種々の深さに挿入して、同時に記録を行った。極間距離はいずれも1 mmであつた。本実験の結果は第6図のごとくで、可動性電極を深さ3 mm挿入すれば、棘波の振幅が数分の1に小となることから、3 mm～1 mmすなわち、棘波の出ている部位から2 mmの距離まではどうかその棘波を捕捉しうることを知つた。

以上の予備実験より考察すれば、皮質下核においても、同様に、境界より2 mm以内に電極があればその核の電位を捕ええたものと考えてよいと思う。

第4章 実験成績

第1節 カルチアゾール静脈内注射による場合

第1項 大脳皮質における異常興奮の発生ならびに伝導

本実験においては20例の猫を用い、両側大脳皮質各部に4～6個、同一側の視床、蒼球、黒質に1個宛の電極を挿入して実験を行ったが、実験終了後切片をみて皮質下核の電極のいずれかが外れていた例もあるので、17例につき観察した。この17例中に1つの電極の外れていた例も含んでいる。本節では大脳皮質のみについてのべることにする。

大脳皮質における棘波出現の経過を示せば次のごとくである。第7図はその定型的な1例の脳波所見である。本例ではカルチアゾールの所要量80mg(体重2.6 kg)で左側の *G. sigmoideus ant.* に相当する部に最初の棘波がみとめられている。そしてこの時カルチアゾールの投与を中止したのであるが、図に見られるようにこの棘波は次第に頻数となり皮質全般に拡がり、ある時間継続してのち次第に数を減じ遂に消失している。

大脳皮質における棘波の始発部位は第1表のごとく皮質運動領 (*G. sigmoideus ant.*) であることが多いが(17例中9例)、それにかぎられるものではなく、受衝領 (*G. suprasylvius*) その他に始発する場合や、あるいは皮質の各部に同時に発現する場合もある。また1例において初回の実験では *G. suprasylvius ant.* に始発したものが、十数分後の2回目のカルチアゾール静注では *G. sigmoideus ant.* すなわち皮質運動領に始発したような例があつた。しかしながら全例において大脳皮質に始発し、皮質下核に始発したものはなかつた。

棘波の出現が大脳皮質にみられ、そしてこれが消

第1表

始 発 部 位		例 数
大 脳 皮 質	皮 質 運 動 領	9 (+1)
	受 衝 領	4
	後 頭 葉	1
	側 頭 葉	1
	皮 質 全 体	2
大 脳 基 底 核		0
中 脳 核		0
合 計		17

失するまでの時間は不定で最少数秒、最長約1分におよんだ。

皮質のある部位に始発した棘波は、その部位で頻数化すると同時に皮質の他の部位にひろがつてゆく。そしてある時期には皮質の外表面のほとんどの部位 (*G. sigmoideus ant. et post.*, *G. suprasylvius ant. et medius*, *G. lateralis* のすべて) に発現するようになる。これら皮質の各部の棘波相互のあいだには同期がみられる場合が大部分であるが、同期のみられない棘波もまた存在する。

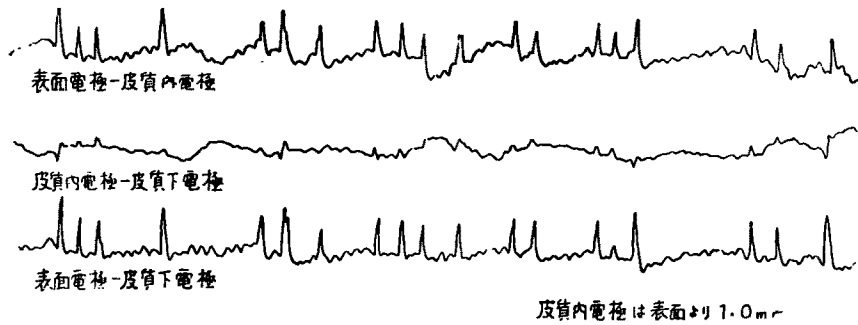
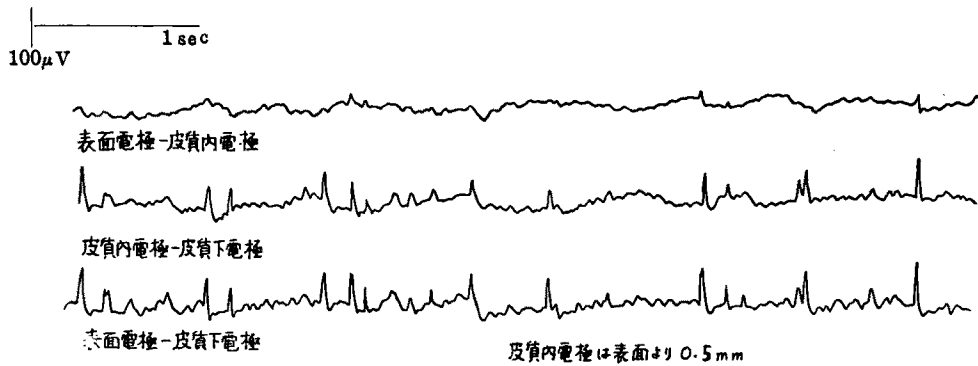
次にこの棘波個々の波形についてのべよう。第7図にしめした実験例の棘波を陰極線オシロスコープで撮影したものを示せば第8図のごとくである。これは同一部位よりの連続記録であるが振巾、持続時間に多少の差がみとめられる。波形も二相性、三相性、多相性と変化している。

皮質に始発した棘波が視床、蒼球、黒質等に伝導してゆく様相については第4項に詳述する。

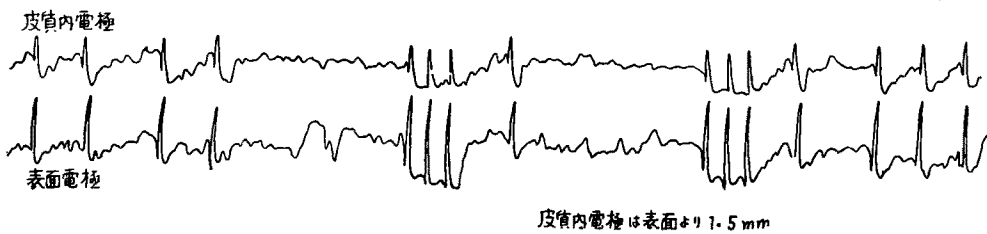
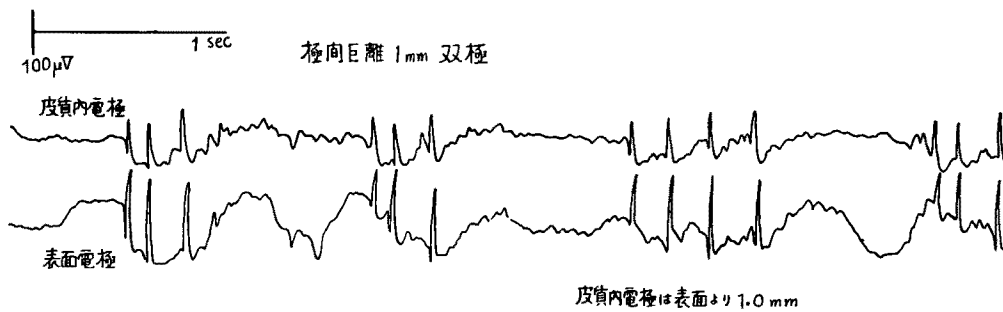
第2項 大脳基底核における異常興奮の発生ならびに伝導

本項における実験では25例の猫を用い、左側大脳皮質運動領に1個、両側視床、両側尾状核、両側蒼球に1個ずつ、合計7個の電極を挿入して前項と同様の実験を行った。本節の実験では成功例は18例であつた。

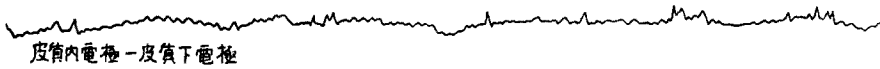
第9図はこれに関する成績の1例である。本例ではカルチアゾール90 mg(体重3 kg)で皮質に棘波の発現がみられ、こゝでカルチアゾールの注射を中止したが皮質の棘波は次第に頻数となつてきている。そしてこの皮質の棘波が頻数となつてくると同時にまず両側尾状核に、やゝおくれで両側視床に、さら



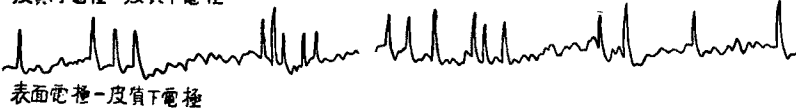
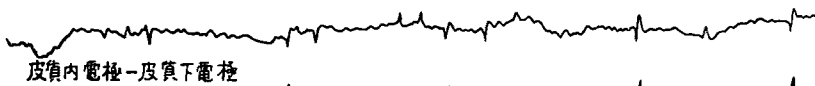
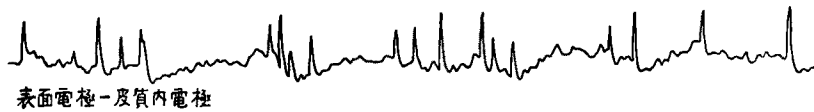
第5図 皮質内電極によつて



第6図 表面電極および皮質内電極

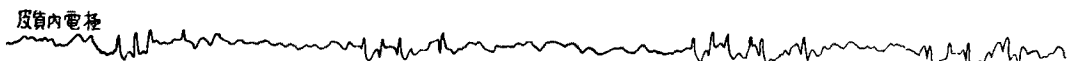


皮質内電極は表面より0.8 mm



皮質内電極は表面より1.2 mm

えられた皮質の棘波

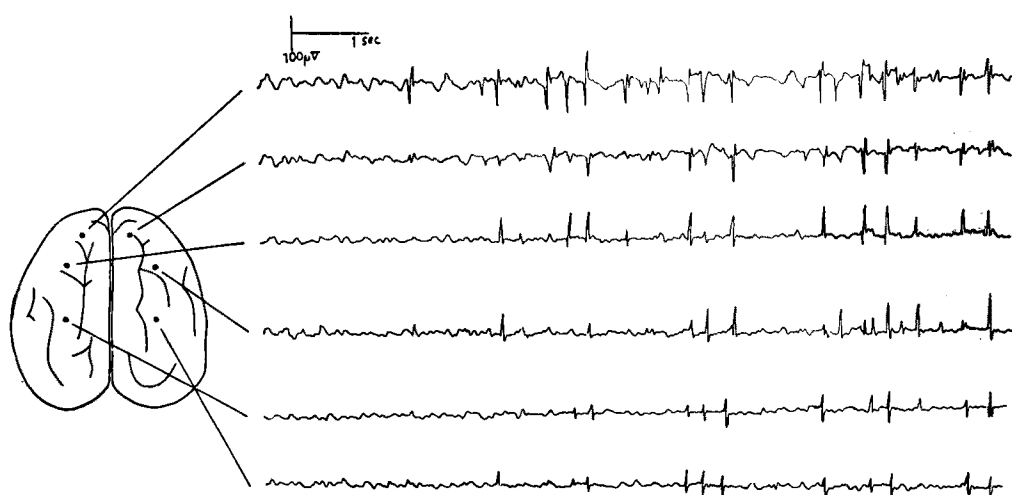


皮質内電極は表面より2.5 mm

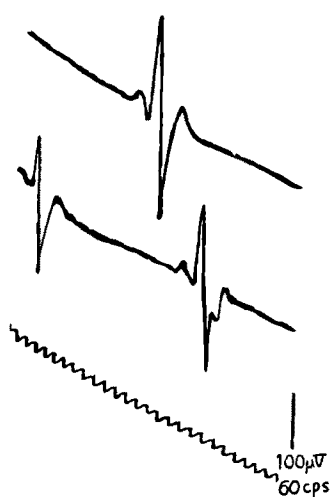


皮質内電極は表面より3.0 mm

によつてえられた皮質の棘波



第7図 皮質より棘波発現の様相



第8図 皮質における棘波

におくれ、両側蒼球に棘波の発現がはじまつており、尾状核、視床、蒼球とも常に左右同時であつた。この尾状核、視床および蒼球の棘波も次第にその数を増し、ある時間継続し、次第に数を減じて遂に消失している。こゝで注意すべきことは、これらの大脳基底核における棘波の終息が皮質における棘波の終息より時間的におくれている点である。また本例ではとくに尾状核、視床、蒼球の順、すなわち棘波の発現の順序に終息していることは興味あることである。

以上のごとく一般にカルチアゾールの静脈内注射による大脳基底核からの棘波の発現はかならず皮質における棘波の発現よりおくれ、その終了も皮質の

それよりおくれをしめしている。また棘波の発現のもつとも盛な時期についてみても大脳基底核のものは皮質よりおくれている。しかし尾状核、視床、蒼球の3者間の棘波の出現、最盛期および終息の時期の関係については各例において異り不定である。

この3者のうちの棘波の始発部位は第2表のごとく全例18例中、尾状核3例、視床8例、蒼球7例であつて、すべて左右同時であつた。

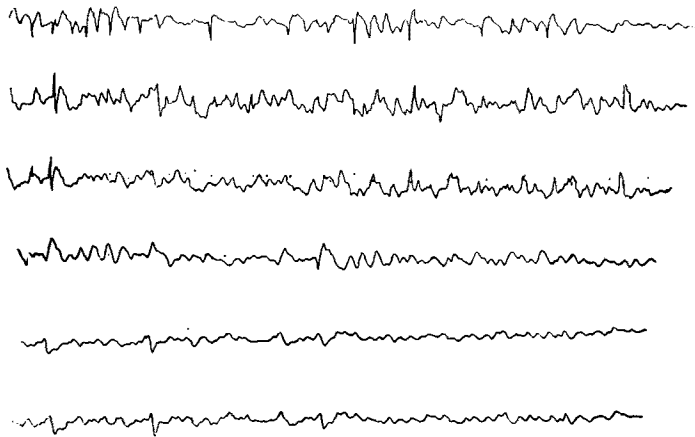
第2表

始 発 核			例 数
尾	状	核	3
視		床	8
蒼		球	7
合 計			18

つぎにこの棘波個々の波形についてのべる。第10図はそのペン書きの記録を第9図にしめた例の棘波の陰極線オシロスコープの記録である。振巾は数十μV、持続は約39 msecである。しかし同一部位よりの誘導であるにもかかわらず個々の棘波について振巾、持続および波形に多少の差がみとめられる。

第3項 中脳核における棘波の発生ならびに伝導

本節においては8例の猫を用い、左側大脳皮質運動領に1個、左側尾状核に1個、両側蒼球、両側視床、両側黒質に1個ずつ、計8個の電極を挿入して同様の実験を行った。



左は初発時、右は終了時この間十数秒。

第11図はこれに関する成績の1例である。本例ではカルチアゾール 200 mg (体重 3 kg) でまず皮質に棘波の発現がみられたので、カルチアゾールの注射を中止した。この場合もやはり皮質に最初に棘波が発現し、それよりも少しくおくれで尾状核、蒼球に、やゝおくれで視床からも棘波がみられ、それよりもさらに少しおくれで黒質からも棘波が発現している。

またこの図にみるように黒質より誘導される棘波は全例において大脳皮質および大脳基底核のものより疎であつて、しかもその発現は例外なく大脳基底核のものよりはさらにおくらしている。

この棘波の個々の波形についてのべれば、第12図のごとくで、これは第11図にしめた例の棘波の陰極線オシロスコープによる記録である。この場合は棘波の振巾、持続は大体一定している。

第4項 大脳皮質、大脳基底核および中脳核の棘波の相互関係及び四肢筋の興奮との関係

すでに本節第1, 2および3項においてのべたごとく、大脳皮質、大脳基底核および中脳核における棘波の発現および終息には時間的おくれのあることをのべたが、本項においてはさらに末梢の筋電図をも含めて誘導を試みた。すなわち、左側皮質運動領、左側尾状核、左側蒼球及び左側視床に各1個ずつ、両側黒質に1個ずつ、左前肢、右前肢に各1個ずつ合計8個の電極から誘導した。

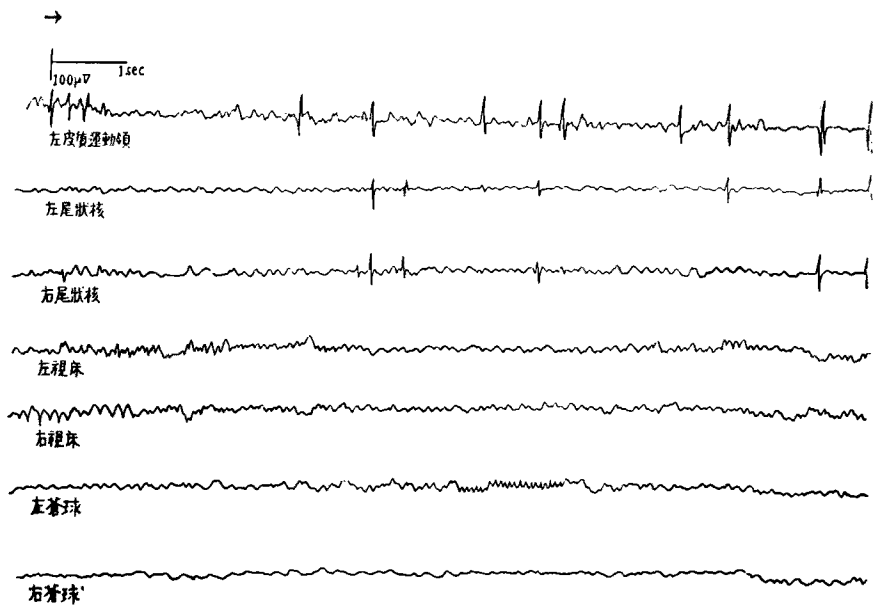
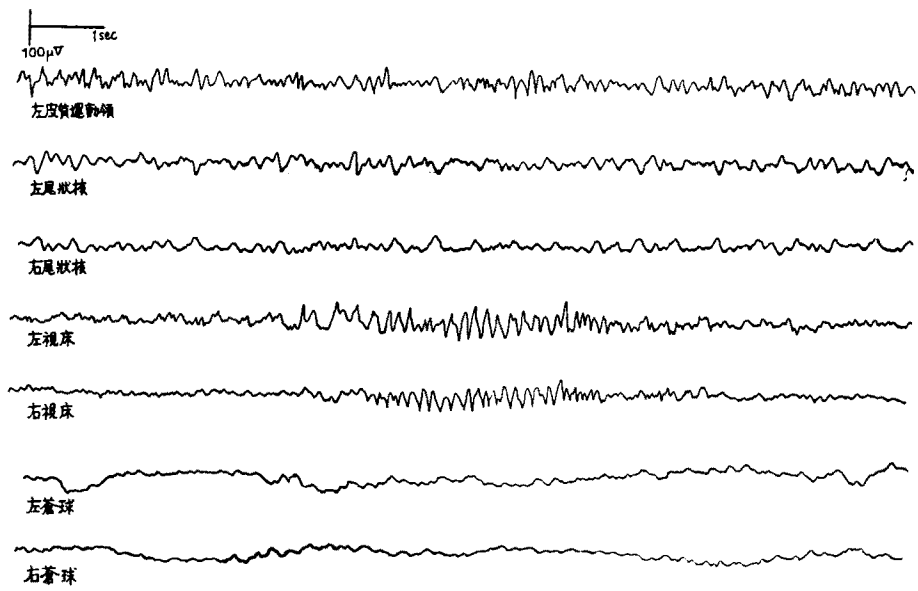
その成績をのべると、第13図のごとく、まず皮質に棘波が発現し、かなり遅れて尾状核、ついで視床、

わずかにおくらで蒼球に現れ、さらにおくらで黒質に棘波が発現しており、棘波始発の時間的おくれは大脳皮質、黒質間で大体数秒ないし10数秒である。

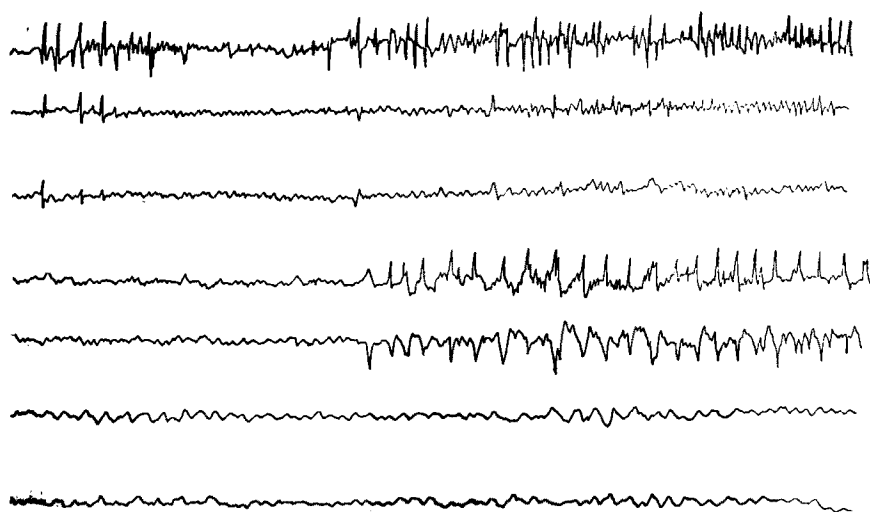
つぎに同一瞬間における大脳皮質、大脳基底核及び中脳3ヶ所よりえられた個々の棘波の間になんらかの関係がありはしないかと思つて検討してみた。すなわち、ペン書の記録では皮質と大脳基底核のものが同期して記録されているもの、皮質と中脳核のものが同期して記録されているもの、大脳基底核のものと中脳核のものとが同期して記録されているもの、さらに皮質、大脳基底核および中脳核の3ヶ所のものが同期して記録されているもの等がみとめられる。しかし一方各箇所とも単独に記録されている棘波もあり、大脳基底核3者間にも、さらに左右の同名核からでも単独の棘波がみとめられている。

これら大脳皮質、大脳基底核、中脳核3者の棘波の関係を陰極線オシロスコープを使用した高速度の記録でみればまた別な関係がみとめられる。ペン書きでは皮質と大脳基底核のものは同時に記録されるが、高速度の記録では数 msec 程度のおくれが見出されることが多い。第14図Aはこれをしめす記録であるが、同様に第14図Bに示すごとく大脳基底核と中脳核のものゝ間にも数 msec のおくれが存在する。しかし大脳基底核3者間すなわち第14図C, Dのごとく蒼球と視床との間にはおくれを見出しえなかつた。また左右の同名核(たとえば左の蒼球と右の蒼球、左の黒質と右の黒質)の棘波の間にもおくれを見出しえなかつた。

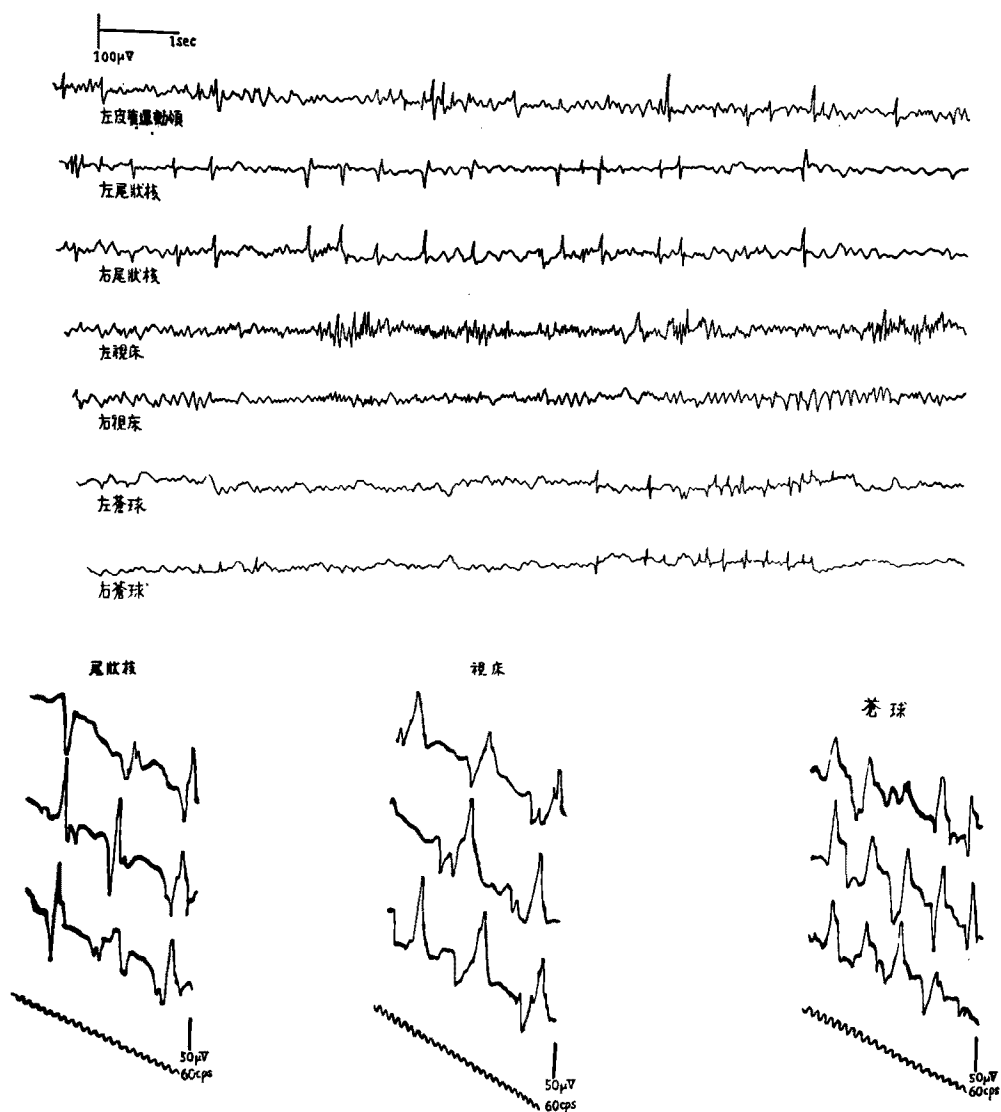
次に四肢筋の興奮の様相についてみるに、第13図



第9図 大脳基底核



における棘波



第10図 大脳基底核における棘波

のごとく前肢の興奮はすでに皮質の棘波が頻数化し、尾状核にわずかに棘波が現われはじめた頃、そして視床、蒼球、黒質にはまだ棘波が発現しない以前に出現しはじめ、最初の数秒間はあたかも前間代期を思わせるごとき筋攣縮のみよりなる間代性攣縮を示し、やがて頻度を増して強直性攣縮の様相を呈し、さらに後間代期に移行するがごとき所見を示している。そしてこの強直期ともいふべき最も頻数化した時期には皮質以下黒質までの全灰白質が興奮していることがわかる。この場合17例中15例にはこの様な所見をみとめたが、2例においては皮質の棘波のみ

頻数化したが大脳基底核以下に伝わらず、四肢筋の攣縮のみはみられたが定型的な攣縮には移行しなかった。

第5項 攣縮の興奮伝導の様相並びに時間的關係

以上、カルチアゾール静脈内注射の場合における各項の実験成績を一括綜合して観察するに、全43例中全例において棘波は常に皮質に始発し、ついで例外なく大脳基底核3者のいずれかに出現し、この3者のすべてに棘波が波及して後、一定時間おくらせて中脳核たる黒質に現れてくる。



しかして大脳皮質、大脳基底核間の時間的遅れは最短2秒、最長20秒である。

次に、大脳基底核3者間では視床に始発したものが8例でもつとも多く、次で蒼球7例、尾状核3例でもつとも少い。しかして大脳基底核3者間のいずれかに始発して、最後のいずれかに始発するまでの時間的遅れは最短0.5秒、最長8秒であつた。

次で、大脳基底核に始発した時から黒質に始発するまでの時間的遅れは最短4秒、最長11秒であつた。

以上のごとく、カルチアゾール静脈内注射の場合には、薬物の影響が同時に各部に到達しているにも拘らず、常に大脳皮質に始発し、順次下降していることは興味あることである。しかして筋の興奮は、これとは無関係に中枢神経系の一部の興奮によつてすでに発現しているという興味ある成績を得た。

第2節 カルチアゾール微量局所注射による場合

前節はカルチアゾールを静注した場合の成績であるが、本節ではカルチアゾールの微量(10%溶液0.02~0.06cc)を脳内の局所に注射した場合の成績をのべることにする。

第15図は10%カルチアゾール液0.04ccを左側皮質運動領に注射した場合の成績である。注射数秒後よりまず注射部に相当する皮質より棘波が出現してくる。そしてこの皮質の棘波が次第で頻数化するとともに左側の尾状核及び視床よりも棘波を認めるよ

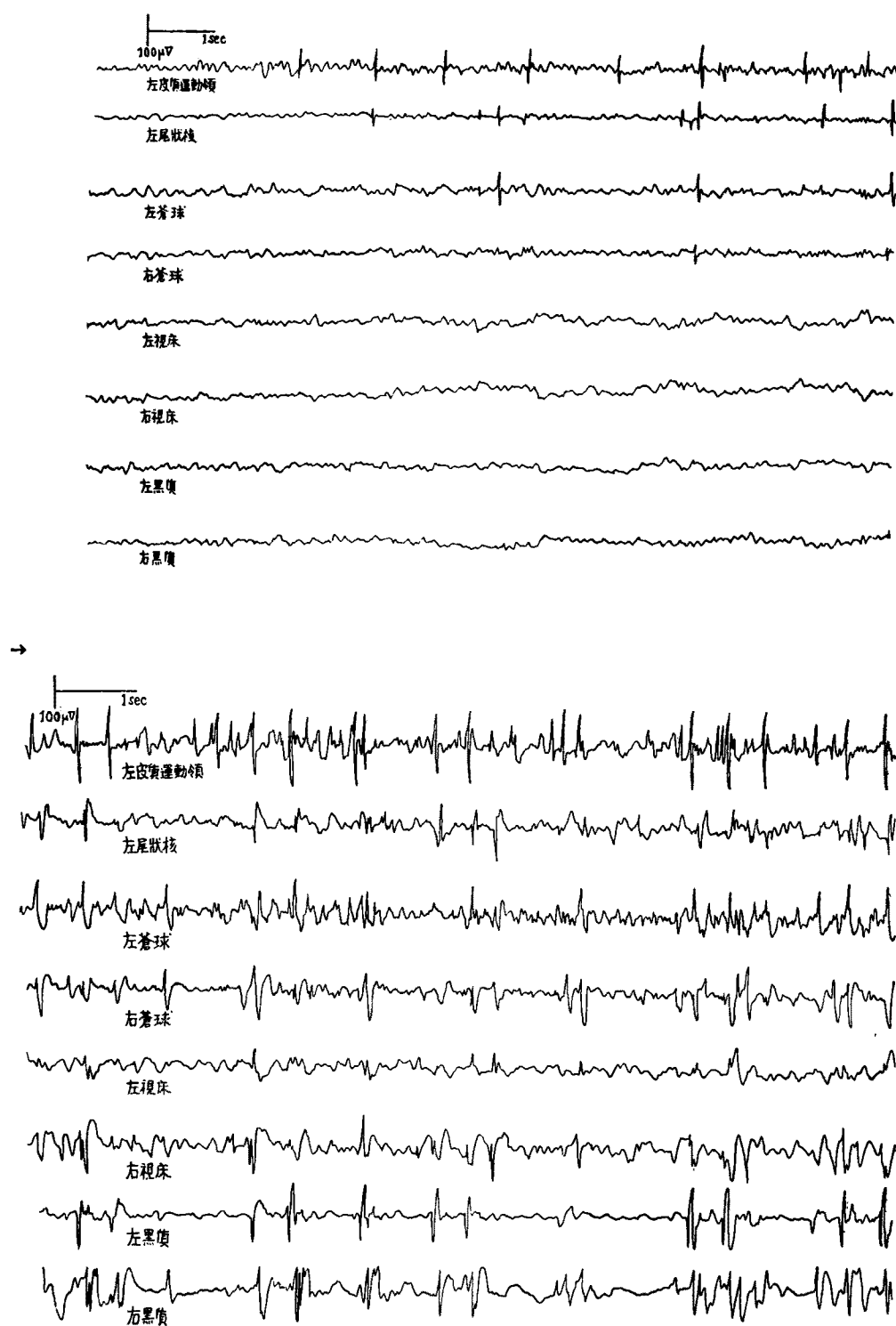
うになり、ついで左側蒼球、さらにおくれて両側黒質よりも棘波が出現し全身痙攣をきたしている。この経過は前章でのべたカルチアゾール静注の場合とほとんど同様である。

第16図も同様に10%カルチアゾール液0.04ccを皮質運動領に注入した例であるが、これは痙攣を起すに至らなかった不全型ともいふべき例である。すなわちこの例では注入部の皮質よりの棘波はかえつて前例より盛んであるが、他の大脳基底核、中脳核等には全く棘波の発現はなく、全身痙攣もみられていない。

このようにカルチアゾール微量の皮質内注射では静注の場合と同様の結果をしめすものもあるが、単に注入部のみの棘波で終了するものが多い。本実験では全12例中前者5例、後者7例であつた。

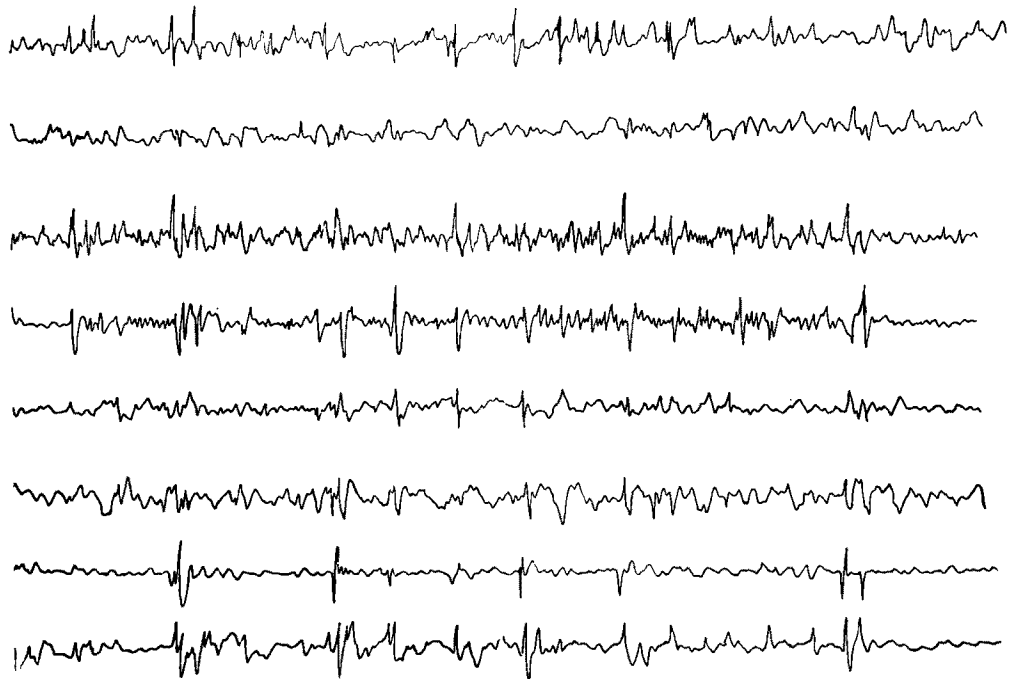
次に、蒼球および視床に対するカルチアゾール微量注射の場合も皮質運動領注射の場合と傾向を一にし、他の部位の棘波を伴い全身痙攣の形をとるものと、単に注入部の棘波のみで終了するものがある。蒼球の場合0.04cc注射全例中前者2例、後者12例である。視床の場合0.06cc注射で全13例中前者3例、後者10例であつた。

第17図は左側蒼球にカルチアゾール0.04cc注入をおこなつたものである。まず両側蒼球より棘波が出現しはじめ、やがて皮質運動領、尾状核、ついで両側視床、黒質よりも棘波がみられるようになり、全身痙攣となつている。

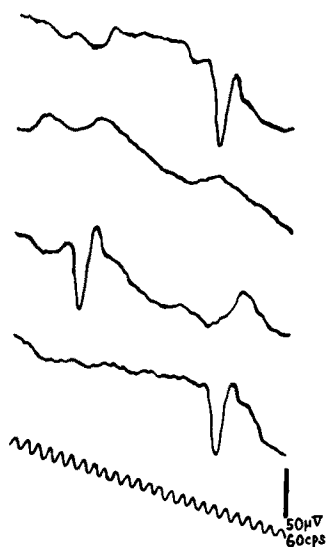


第 11 図 中 腦 核 心

→



お け る 棘 波



第12図 黒質における棘波

かくのごとく、局所注射の場合には注射部位に棘波が始発し、一定の時間的遅れをもつてその上下の諸核に興奮が伝導されてゆくことがわかる。このさい他の部位に興奮が波及しないものでは痙攣はみられない。

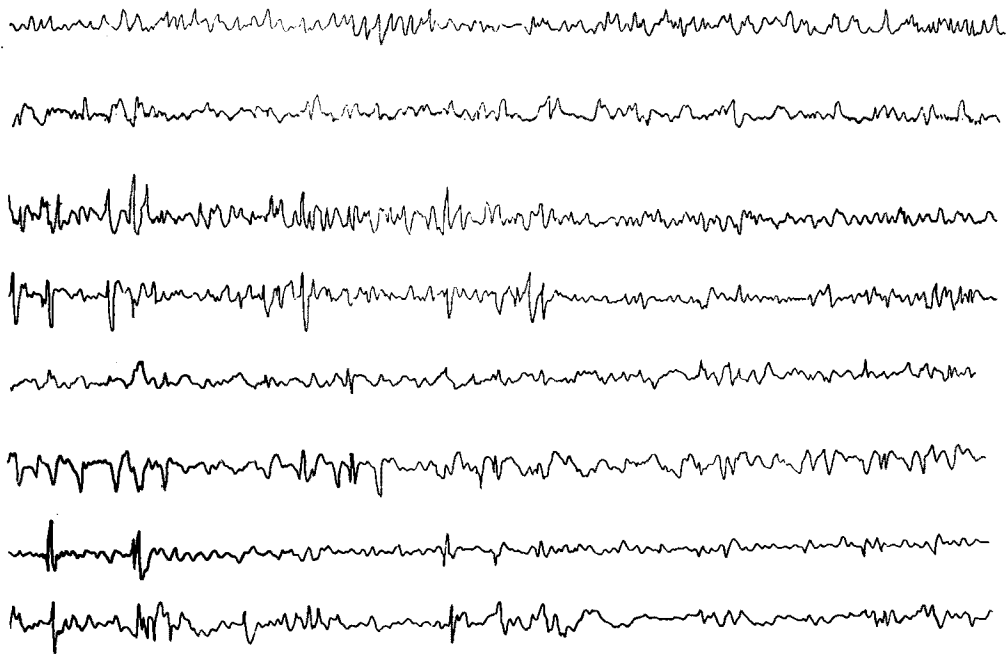
第5章 総括ならびに考按

以上のべてきたごとく、本研究においては主として脳波上の棘波を目標としてカルチアゾール痙攣の異常興奮を追求した。

カルチアゾール静注の場合においては、この異常興奮は大脳皮質よりはじまり次第に大脳基底核、中脳核へと伝わり、しかもその各部の興奮の極期は同一の時期ではなく、皮質より下方にむかい時間的なおくれが存在することを証明することができた。

わたくしは実験に先立ち予備実験として、まず本実験で使用した 200μ 直径、極間距離 1mm の双極針電極で誘導された皮質および皮質下の活動電位、ことにその棘波が果してその部位の核から発現しているものか否かを吟味することとした。

まず第1に考えなければならないのはこの電極により活動電位を誘導しうる広さの問題である。これに関してはすでに第3章の予備実験の項においてのべた如く、カルチアゾール静注による皮質の棘波は、皮質表面より約 1mm 位の深さの部にその発生の中心があるとみなされる（すでにストリキニーネ棘波については Chag も同様な値をあげている）。しか



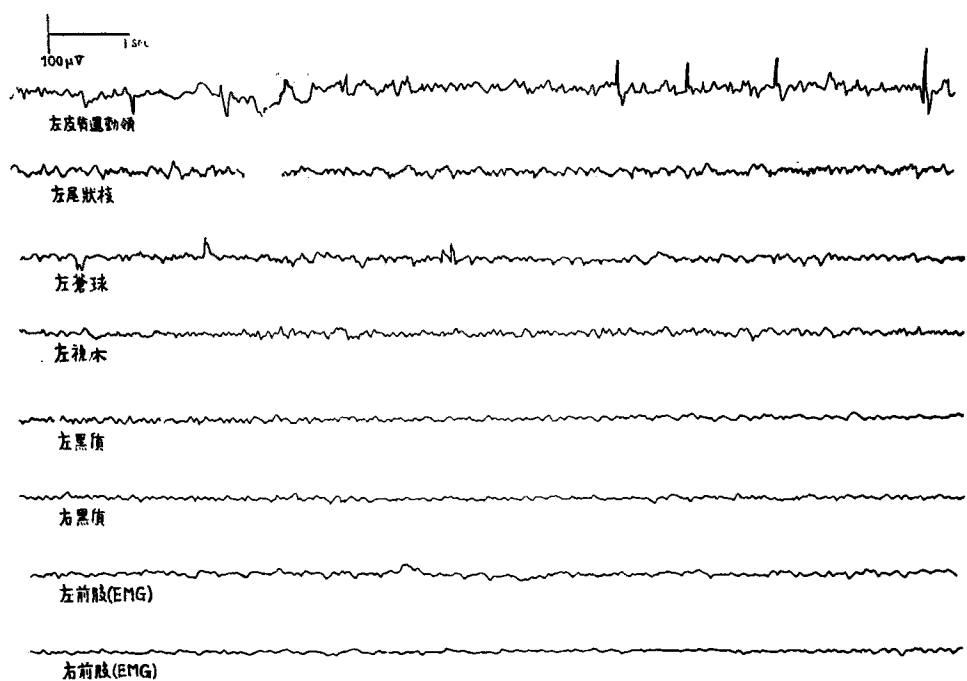
して皮質表面より3 mmの深さでは棘波の振巾が数分の一に減少することから、棘波の発生の中心から2 mm以内の距離に電極が存在すれば、その中心部からの電位をどうにか捕捉しうることを知った。大脳基底核、中脳核の場合ではその組織の電気的性質が皮質の場合とは多少ことなるにせよ、同様に2 mmであると考えてよいと思う。この値はいかにも大きいようにおもわれるが、本実験では後述するようにその目的上細胞内電極は無意味でかならず細胞外電極を使用しなければならず、しかも深部においてこれを使用する場合にはやむをえないことである。しかしこの場合も各部位から記録される棘波の最大振巾に注意すれば、大なる誤りをおかすおそれはない。

次に、本研究で異常興奮の標示として採用した棘波の細胞生理学的解釈の問題である。すでに緒言においてのべたごとく、粗大電極により大脳灰白質各部より得られる数十 μ V、20~60 msecの棘波が癲癇の異常興奮と関係のあることはすでにみとめられているところである。しかしこの棘波と微小電極の使用によつて得られる単一神経細胞の活動電位である2~3 msecの持続を有する活動電位とは直接関係はないとされている。最近 Bishop and Clare¹⁸⁾は

この20~60 msecの棘波は単一神経細胞の細胞体ではなく、そのapical dendriteの活動電位と密接な関係があり、おそらくある細胞集団の興奮性がたかまつた場合にこれら細胞間の賦活と増強とによつて多数のapical dendriteが同期して放電するものであろうと推測している。したがつて多くの細胞が同期して興奮することが異常興奮であるとかんがえられるのである。本実験で同一の部位より記録される棘波が、その振巾、持続が少しずつ異なり、その波形も2相性、3相性或は多相性と変化してゆくことがみられたが、このapical dendriteの同期説をとればこの同期に参加する細胞の数が変化するとかんがえることによつて容易に説明できる。

また各部位より誘導された脳波上の棘波はペン書き記録では同期しているが、オシロスコープで観察した場合、尾状核、視床、蒼球の大脳基底核相互間では同期しているが、皮質と大脳基底核、大脳基底核と中脳核では多少のずれ(数 msec)をもっている。これはおそらくは両者間の神経線維の長さによるものであろう。

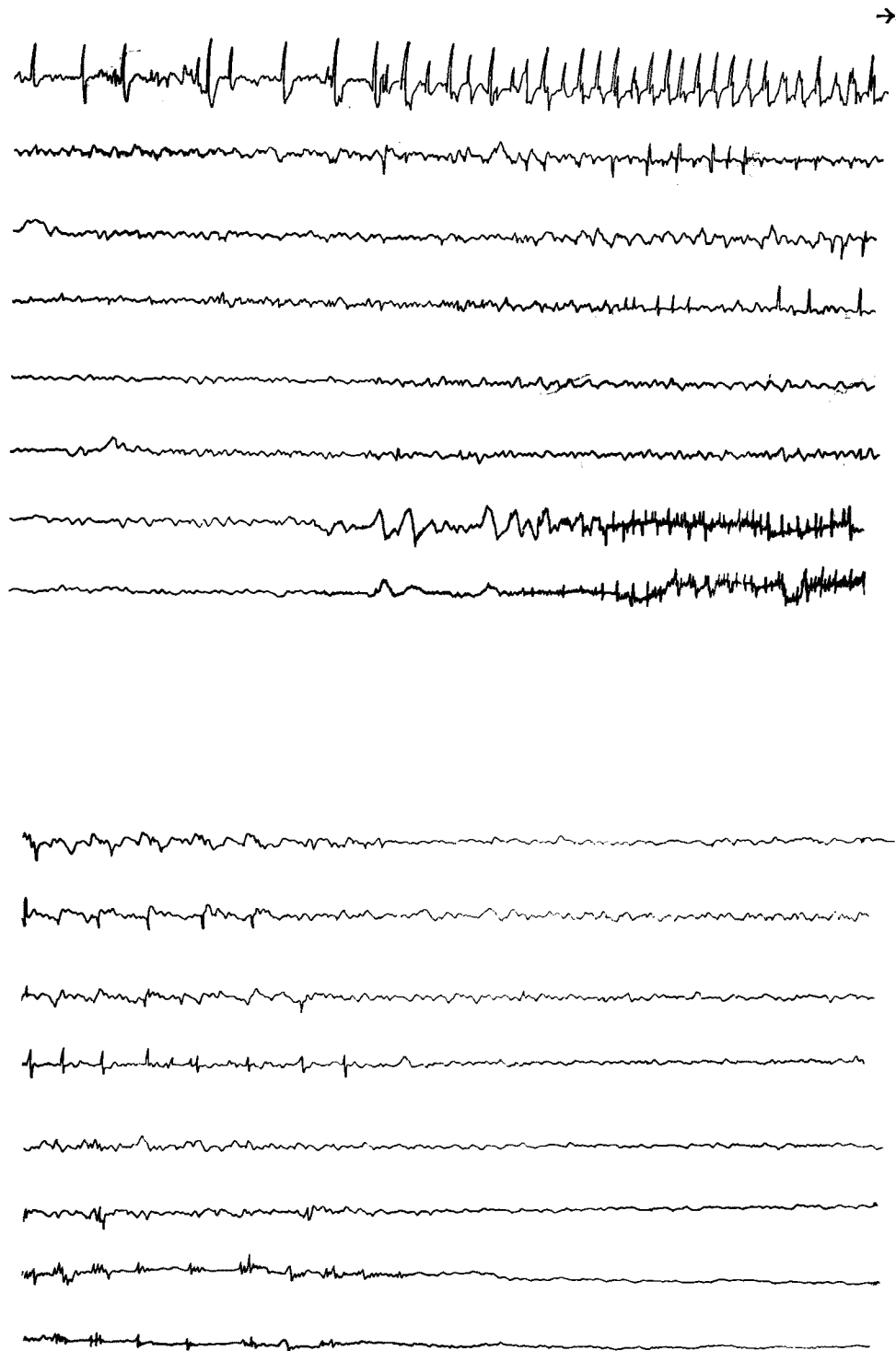
さて、次に本研究の主目的である興奮の伝導様式についてのべてみたい。従来より一般に想像されていた伝導様式は第18図のごとくであると考えられて



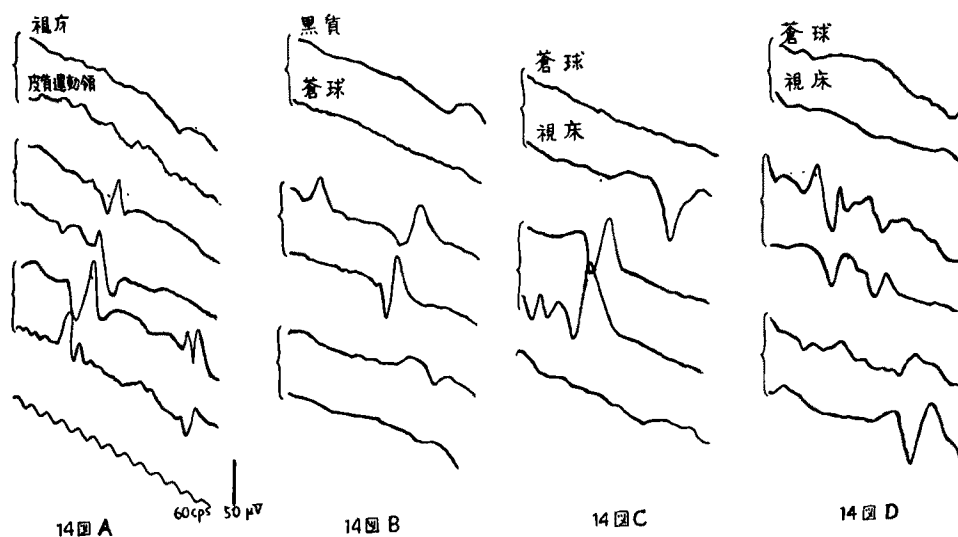
→



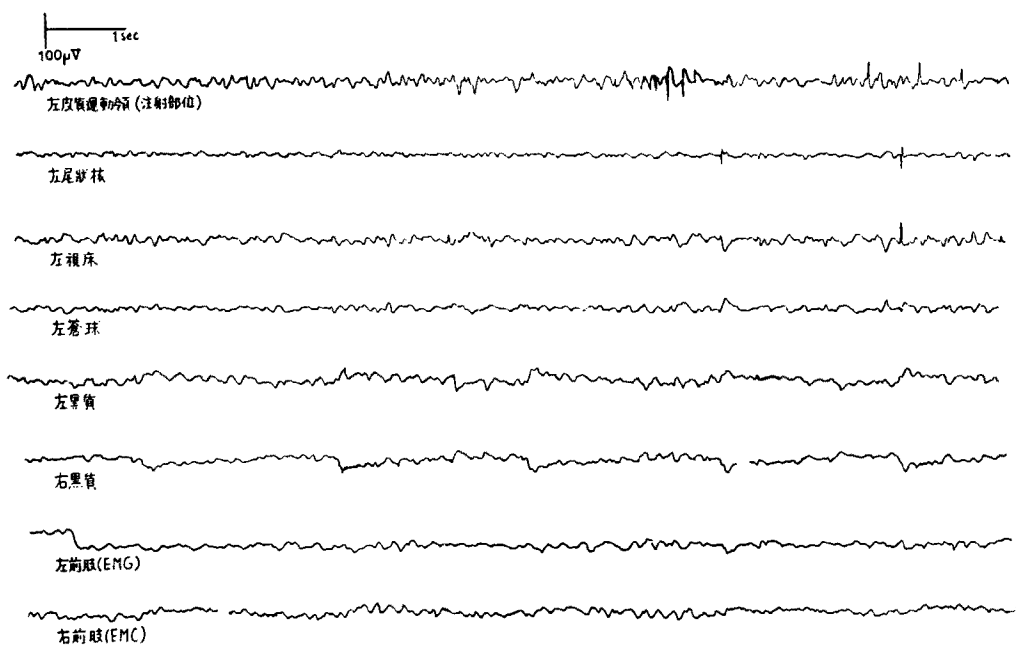
第 13 図 大脳皮質、大脳基底核および中脳核における棘波と両側前肢筋の



筋電図 校正は筋電図に対してのみ 500 マイクロボルト。



第14図 各部位の棘波の時的関係を示す2現象陰極線オシロスコープによる高速度記録



第15図 カルチアゾール皮質内微量注射による棘波

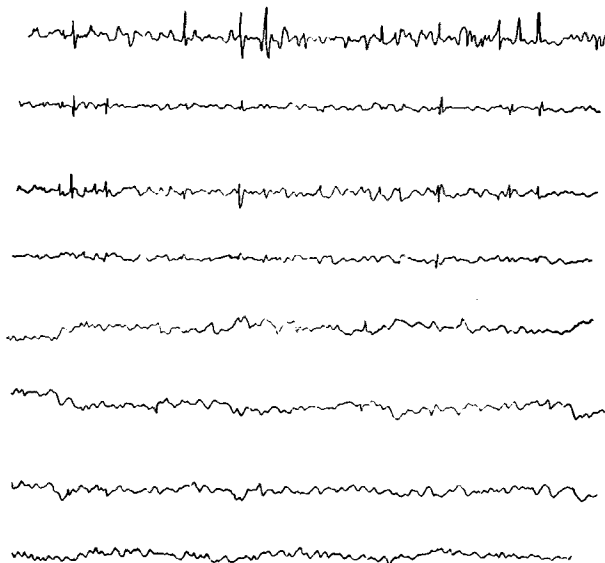
いる。これは痙攣興奮のみなもとに生じた異常興奮が痙攣伝導路により効果機関たる筋へと投射され、図のごとく全機関がほとんど同時に興奮するという考え方であつて、たとえば大脳皮質に痙攣興奮のみなもとがあるとすれば、こゝに生じた異常興奮すなわち棘波は痙攣伝導路によつて大脳基底核、中脳核へと伝えられ、さらに四肢筋の興奮となつてあらわれるのである。そして皮質の棘波と中脳核の棘波、中脳核の棘波と四肢筋の興奮との間には当然それぞれの間の神経線維の伝導およびノイロン通過に要する時間だけのわずかのおくれ（数～10 数 msec 程度）はあるが、大体同期して起るものと考えられていた。

わたくしも最初本研究でえられる結果はこのようになるのではないかと想像していた。しかしえられた結果はこの想像と相当ことなるものであつた。すなわち第19図に示すごとく、カルチアゾール静注の場合、まず皮質に棘波が出現しはじめ、この棘波が頻数化する頃になつて大脳基底核たる尾状核、視床、蒼球に棘波が出現しはじめ、これよりさらにある時間的遅れを以て黒質に棘波が現れてくる。そして黒質における棘波がもつとも頻数化した頃にはすでに皮質の興奮はなくなつてゐる。そして四肢筋の興奮は皮質の棘波が頻数化しまだ大脳基底核の興奮が起

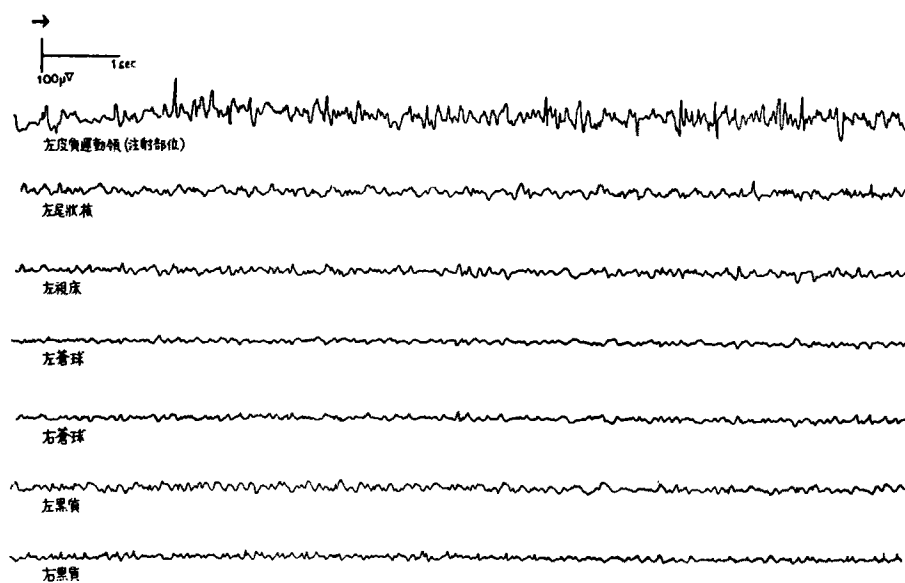
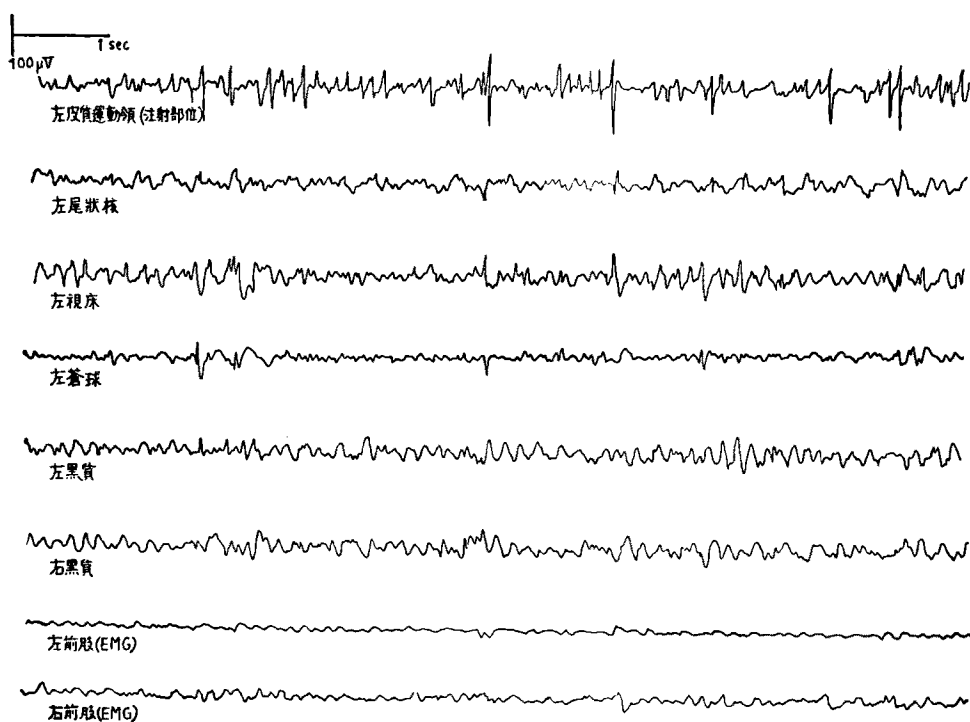
らぬうちに、そしてわずかに尾状核の興奮が起り始めたころに起り始めてはいるが、これは前間代期にも相当すべき筋の攣縮のみであつて、四肢筋の強直性痙攣は明かに大脳基底核の興奮が起つてきてはじめて発現しているのである。すなわち、中枢神経系内において上より下にかなりの時間的遅れをもつて次々に興奮が移動していることがわかる。

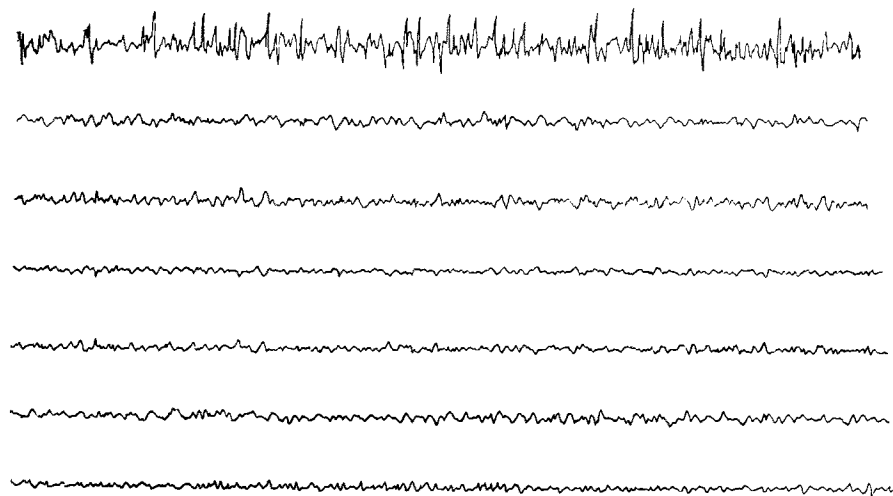
次にカルチアゾール局所刺激の場合では、まず刺激部位に棘波が始発し、頻数化するとともにこれを中心として上、下にある時間的おくれをもつて伝導してゆくことがわかつた。しかしかくの如く興奮が全体に拡がる例は少く、多くは刺激部位のみの興奮に終ることが多かつた。

以上であきらかになつたことは、大脳皮質または大脳基底核において1箇所のみ棘波がみられても単にごくわずかの筋攣縮がある程度で、必ずしも定型的な全身痙攣はみられないということである。すなわち前間代期、強直期、後間代期を有する定型的な全身痙攣が起るためには、大脳皮質のみならず大脳基底核、中脳核の興奮が存在しなければならないということである。第4章第2節にしめした皮質内カルチアゾール注入例でもみられるように、全身痙攣を生ずるか否かは皮質の棘波出現の多少に係するのではなく、たとえ皮質の棘波は少数であつても大

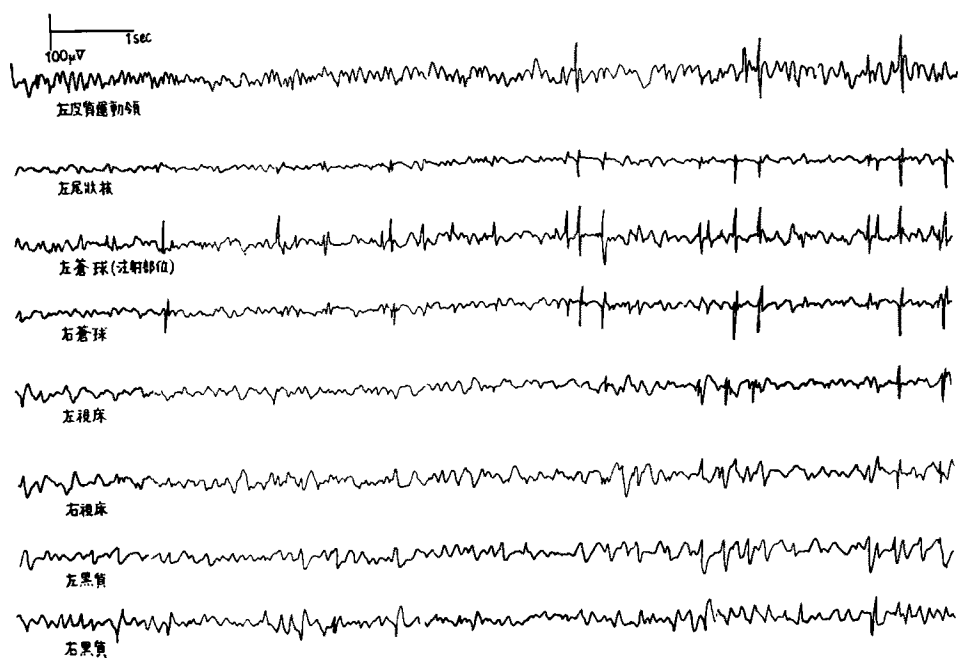


校正は筋電図に対してのみ 500 マイクロボルト

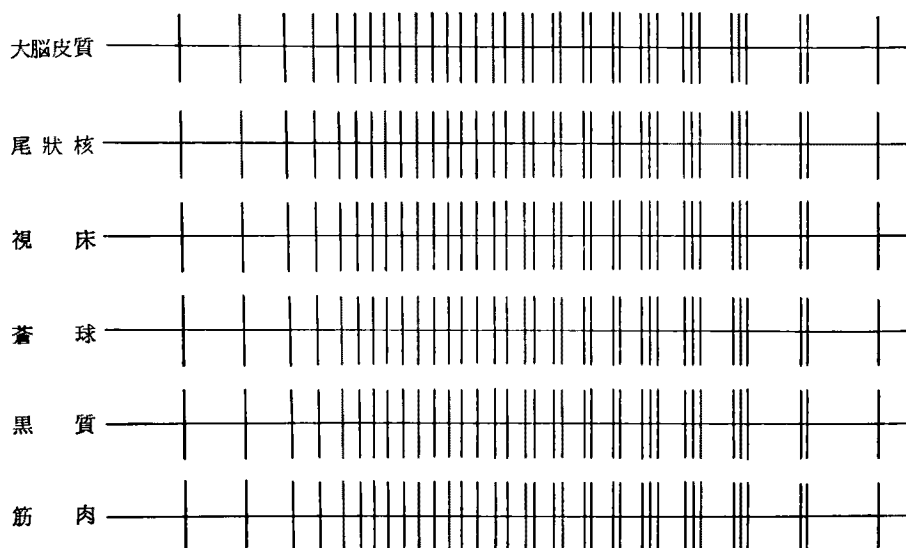




皮質内注射による棘波



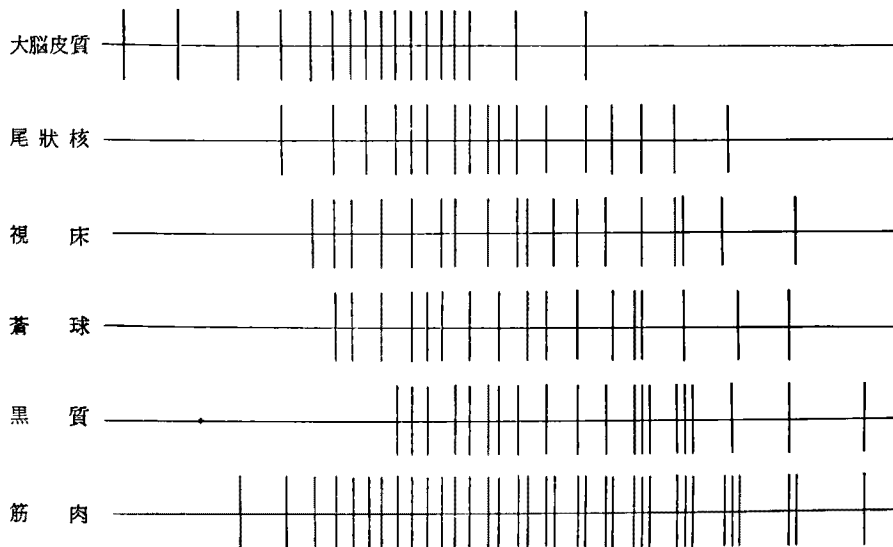
第 17 図 カ ル チ ア ゴ ー ル レ ン



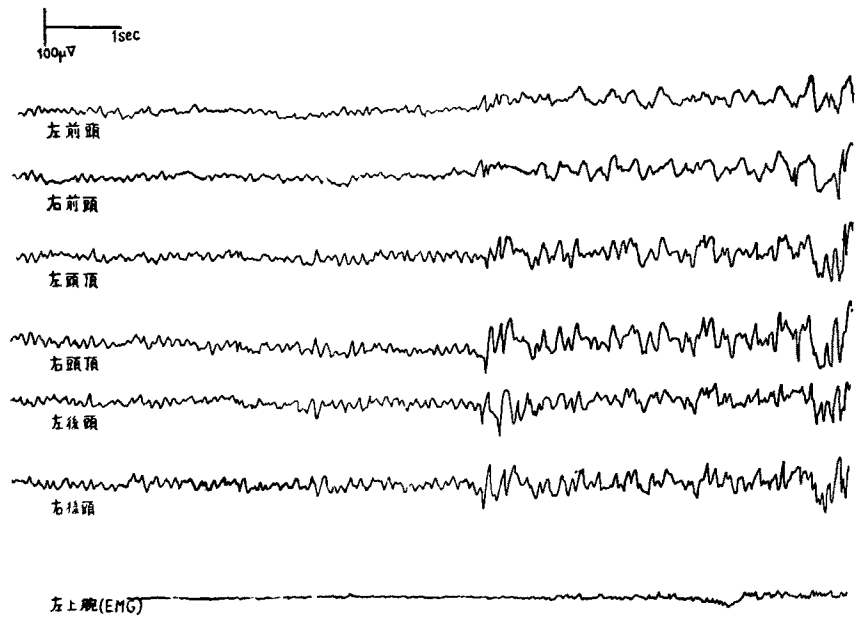
第 18 図 痙攣興奮の伝導様式の模式図 (第 1 型)



ズ核内注射による棘波



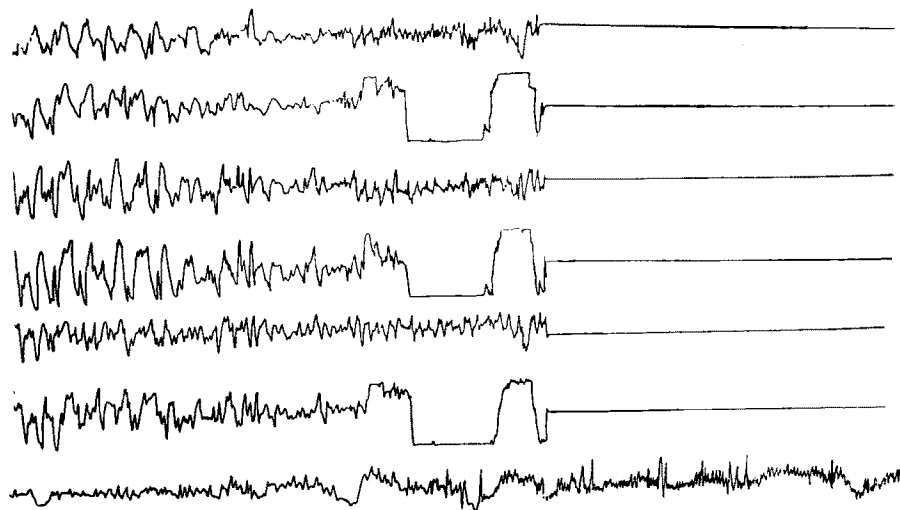
第 19 図 痙攣興奮の伝導様式の模式図 (第 2 型)



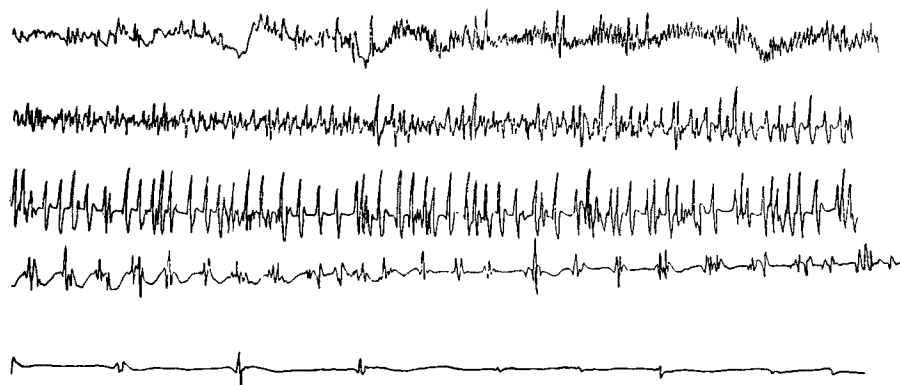
第 20 図 癲癇患者のカルチアゾール誘発痙攣時の脳波および



第 21 図 癲癇患者のカルチアゾール誘発痙攣時の筋電図 これは第20図の記録と同じもので



筋電図 校正は筋電図に対しては1ミリボルト



あるが痙攣のため脳波記録が不可能となつた以後のもの。 校正は1秒および1ミリボルト。

脳基底核、中脳核より棘波を証明するものはすべて全身痙攣をおこしているのである。さらに言葉をかえていえば、皮質なら皮質のみがいくら盛に興奮してもそれより下の大脳基底核、中脳核の興奮がおきるまでは定型的な全身痙攣はみられないとかんがえられる。すなわち、従来かんがえられていたような、1つの痙攣興奮のみなもとから異常興奮がそのまま伝導路を通つて効果機関にいたるという伝導様式(第18図に示すごときのもので第1型とする)では、骨格筋に単なる痙攣を生ぜしめるのみであり、定型的な全身痙攣を生ずるには、異常興奮が下位の機構にもおよび、皮質も大脳基底核も中脳核も全部が興奮を起すような形式(第19図に示すごときのもので第2型とする)をとる必要があると考えられる。この2つの型式の区別は一見さまで重要でないかのごとき感をあたえるが、そうではない。この両型の差異は伝導に関与する機構の被刺激性乃至興奮性の差をしめすものであると考えられる。すなわち第1型の様式の興奮の伝導ならば、この伝導に関与する機構の被刺激性が正常であつても行われうるはずであり、第2型の様式による興奮の伝導ならば、この機構の被刺激性が亢進している必要があるとおもわれる。こゝで問題となるのは次の事実である。すなわち、カルチアゾールの静脈内投与の場合では、カルチアゾールそのものが血行性に全身に達するので皮質に興奮を生ぜしむると同時に大脳基底核、中脳核にも達してその被刺激性も亢進しているわけであるから、極めて容易に興奮が皮質下核に伝導して第2型をとることが理解できる。これに反して単に皮質内のみカルチアゾールを注入した場合は第1型をしめすことが多く、第2型を示すのが少いのは当然であろう。しかしながらこの場合にも少数例ながら第2型をしめすものがある点からみれば、これらの核は上方の皮質よりの impulse の伝達のみによつてもその被刺激性をたかめうる可能性のあることも考えなければならぬ。

次に、すでに先人がのべているように、痙攣の興奮の伝導に関係するのは大脳皮質ことに運動領、尾状核、視床、蒼球、黒質であるという事が私の行った実験でも確実に証明された。また、カルチアゾール静脈注射によつて痙攣を誘発した場合、全43例のすべてに棘波が皮質に始発し、とくに運動領から始まるものが多く、他の皮質下核に始発したものは1例もなかったということは、皮質がもつとも被刺激性が高い、すなわち興奮を起しやすいということが

わかる。このことはまた第4章第2節にのべたカルチアゾール局所注射の実験において、皮質では12例中5例、蒼球では14例中2例、視床では13例中3例に興奮の伝導したものを認めた点から、皮質では大脳基底核に比して興奮しやすいということが考えられ、この点も当教室の吉田、惣路の成績と一致している。

すなわち、痙攣伝導の様式は従来考えられていたものと異なる成績であつたが、その伝導路は同様であるものと思われる。

前述のごとく、この第2型の伝導様式で興奮が皮質より大脳基底核へ、大脳基底核より中脳核へとすゝむにつれて、全身痙攣の様相が前間代期、強直期、後間代期と移行してゆく極めて興味ある所見をえた。このことからこの問題に関して富永¹⁹⁾が全身痙攣の各時期は興奮が皮質内の各層を移動する結果であるとした考え方はとりがたいとおもわれる。

次に、カルチアゾール痙攣と臨床上みられる癲癇痙攣との関係について一言のべてみたい。癲癇の病態生理の複雑なことはいまさらこゝでのべるまでもないが、その痙攣だけについてみても myoclonus とよばれる一筋群の痙攣のみをしめすものから、前間代期、強直期、後間代期の各期をしめす全身の定型的な発作までいろいろなものが存在する。第20図および第21図は定型的な発作を有する癲癇患者のカルチアゾールによる発作誘発試験時にえられた頭皮上脳波および筋電図である。このカルチアゾール誘発痙攣は患者の日常の発作とよく似たもので、第21図にみるごとく定型的な前間代期、強直期、後間代期がみられる。第20図の記録をみると、脳波上に棘波が発生してから痙攣の開始までに数秒のおくれがみられている。このことは私の実験の結果とよく一致しており、この定型的な癲癇痙攣はたしかに私のいう第2型の伝導様式をとっているのではないかと想像されるのである。

また、カルチアゾール静脈注射によつて痙攣を誘発した場合、全例においてまず皮質に棘波が始発し、ついで大脳基底核、中脳核へとある時間的遅れを以て伝導してゆくが、棘波の最盛期も、またその終息期も同様の順序であることも興味あることである。このことはやはり、皮質におきた1つ1つの興奮が次々に同一の伝導路を通つて等しい時間を要して下降していることを物語るものであろう。但し、大脳基底核の尾状核、視床、蒼球の3者間における興奮の伝導はまちまちであつて、視床に始まるもの8例、

蒼球に始まるもの7例, 尾状核に始まるもの3例であつた。このような複雑な問題を論ずるには私の実験は余りにも単純すぎるものであつて, 考察を加えることはできない。

第6章 結 論

チアール軽麻酔の猫を使用し, カルチアゾール刺激により癲癇性痙攣を生ぜしめ, このさいにおける大脳皮質, 大脳基底核, 中脳核ならびに四肢筋の活動電位を同時に記録観察し, 痙攣興奮のみなものである異常興奮の伝導の様相について研究をおこない, 次のとき結論を得た。

- 1) カルチアゾール静脈注射の場合には, 痙攣興奮は常に皮質に始まり, ある時間的遅れをもつて大脳基底核, 中脳核に伝導されて痙攣がおこる。
- 2) 興奮の始発と同様に, 興奮の最盛期, 終息期もこの順に同様の遅れを有する。
- 3) 各灰白質のうち皮質がもつとも興奮性が高い。
- 4) 皮質中においては皮質運動領に始発するものが最も多い。
- 5) 大脳基底核相互間の棘波の出現順序は症例により不定である。

文

- 1) Jackson: Selected writings of John Hughlings Jackson, London, 1931.
- 2) Fritsch u. Hitzig: Arch. Anat. u. Physiol., 37, 370, 1870.
- 3) Bubnoff u. Heidenhain: Pf. Arch. f. d. ges. Physiol., 26, 137, 1881.
- 4) 黒川: 精神神経学雑誌, 53, 356—364, 1951より引用。
- 5) 林 条件反射, 7, 68, 1943.
- 6) 吉田 岡山医学会雑誌, 64, 1536—1551, 1952.
- 7) 惣路・岡山医学会雑誌, 65, 1311—1344, 1953.
- 8) 小坂 岡山医学会雑誌, 68, 823—860, 1956.
- 9) Hess: Beiträge zur Physiologie des Hirnstammes, Leipzig, 1932.
- 10) Berger: Über das Electroencephalogramm des Menschen, Arch. f. Psychiat., 100, 301—320, 1938.
- 11) Fischer: Elektrobiologische Auswirkungen von Krampfgiften am Zentralnervensystem, Med. Klin., 29, 15—19, 1933.

6) 大脳基底核相互間の棘波は同期しているが, 皮質と大脳基底核, 大脳基底核と中脳核とは同期していない。

7) 同一部位より誘導した棘波でも, その振巾, 持続, 波形は同一ではない。

8) 四肢筋の興奮はすでに大脳基底核の興奮以前に始まり, 大脳基底核の興奮とともに間代性痙攣より強直性痙攣に移行し, さらに後間代期に入る。

9) カルチアゾール局所注射の場合には, 注射部位に興奮が始発し, 他の部位に伝導されて痙攣がおこるが, この場合注射局所のみ興奮に終り, 痙攣を起しえないことが多い。

10) 癲癇性痙攣は興奮が中枢神経系内のどこかに起れば直ちにおこるものではなく, その興奮が他の部位に次々と伝導してはじめて起るものである。しかし定型的な癲癇性痙攣をうるためには大脳基底核以下の興奮を必要とする。

11) この伝導様式は臨床上にみる癲癇性痙攣の場合と全く一致する。

稿を終るにあたり御懇篤な御指導, 御校閲を頂いた恩師陣内教授に深謝します。

なお本研究は第34回日本生理学会において要旨を発表した。

献

- 12) Berger: Über die Entstehung der Erscheinungen des grossen epileptischen Anfalls, Klin. Wschr., 14, 217—219, 1935.
- 13) Kornmüller: Der Mechanismus des epileptischen Anfalls auf Grund bioelektrischer Untersuchungen am Zentralnervensystem, Fortschr. d. Neurol. Psychiat., 7, 391—400, und 414—432, 1935.
- 14) Gibbs, Davis and Lennox: Epilepsy, Brain, 60, 377—388, 1937.
- 15) Jasper: Epilepsy and the functional anatomy of the human brain, Boston, 1954.
- 16) Brazier: Neuronal structure, brain potentials and epileptic discharge, Epilepsia, 4, 9—18, 1955.
- 17) Winkler and Potter: An anatomical guide to experimental researches on the cats brain, Amsterdam, 1914.
- 18) Bishop and Clare: Facilitation and recruitment in dendrites, Report of the 9th annual meeting,

American EEG society, Chicago, 1955.

- 19) 富永：精神神経学雑誌, 50, No. 4, 1-20, 1948.

A Study on the Propagating Mechanism of the Excitement in Epileptic Convulsions.

By

Shuzo Okumura

1st. Department of Surgery School of Medicine University of Okayama
(Director : Prof. Jinnai)

The author has attempt to study the propagating mechanism of the excitement, which can be thought as the origin of the epileptic convulsion. The action potential has been recorded from cerebral cortex, basal ganglia, nucleus of midbrain and muscles of extremities during convulsion, which precipitated by intravenous administration of metrazol (10% solution of Cardiazol) on cats. Needle electrodes (200 enamel insulated steel wire) were used as recording electrodes, and the spike wave (duration 20 to 60 msec. amplitude 50 to 100 μ V by above-mentioned electrode) was applicated as an indication of the excitement.

1) Motor cortex, caudate and pallidum, thalamus and black substance have demonstrated their important function in the propagating mechanism of the excitement. And motor cortex has been more sensitive than other structures.

2) On the occasion of metrazol convulsion, the spike wave is detected in the first place at cerebral cortex. The spiking at cerebral cortex propagates to basal ganglia with some seconds delay time, and then the spiking propagate also to basal ganglia. Moreover, the spiking at basal ganglia propagate to mid-brain nucleus. The onset of a convulsive movement is earlier than the beginning of the spiking at basal ganglia, and is delayed from the beginning of the spiking at cerebral cortex. The convulsive pattern of muscles change from former clonic convulsion to tonic convulsion in the course of propagation of the spiking to basal ganglia.

3) The author has presumed that a typical epileptic convulsion, which has clonic-, tonic- and clonic stadium a its components, should have above mentioned propagating mechanism of the excitement from electroencephalographical findings.
