

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

てんかんをめぐって (1994.02) 14巻:2~5.

脳幹における燃え上がり現象(キンドリング)について

千葉 茂

<今日の話題>

脳幹における燃え上がり現象（キンドリング）について

旭川医科大学精神医学講座 千葉 茂

Kindling of the brainstem

Shigeru Chiba

Department of Psychiatry and Neurology Asahikawa Medical College, Asahikawa
078

脳に反復電気刺激を与えると次第にけいれん準備性が亢進することは、渡邊榮一（1936）によって初めて明らかにされた。この実験では、9匹のイヌの運動領皮質に反復電気刺激を与えて全身けいれんを誘発し、けいれんによる脳損傷が組織学的に検討されているが、この実験中にイヌが自発けいれんを示すようになることが確認され、「犬ハ一般ニ痙攣ヲ重ネルニ從ッテ次第ニ痙攣準備状態ヲ高メ、……實驗ノ回数ヲ重ネルニツレテ痙攣モ強クナリ、又ソノ持続時間モ次第ニ長クナル傾向ヲ示シタ。而シテ全實驗例中、5例ガ自然的ニ痙攣發作ヲオコスニ至ッタ。……犬ニオイテ實驗的ニ癲癇ガ作ラレルワケデアル。」と報告されている。

その後、1950年代からネコやラットの辺縁系に対する反復電気刺激の実験が行われ、一側扁桃核や海馬にけいれん閾値下の反復電気刺激を与えると、後発射の持続時間が延長し、発作が増強することが指摘されるようになった。このような研究の流れの中で、Goddardら（1969）は、ラット脳の一部に対してある一定の刺激条件下で反復電気刺激を与えると、初めはわずかな

行動および脳波上のでんかん様反応がみられるに過ぎなかったものが次第にこの反応が増強して最終的に全身けいれんが現れるようになること、および、この増強した反応は持続性であることを報告し、この現象をkindling effectと命名した。現在、キンドリングはてんかんや記憶を含めた脳機能の変化を研究する上で極めて重要な現象であることはよく知られている。

ところで、従来のキンドリングでは、とくに扁桃核・海馬や大脳皮質などのforebrainの刺激が行われてきたが、最近、脳幹（本稿では中脳以下のレベルをいう）のキンドリングに関する報告がなされてきた。

McCownら（1984）は、ラットの下丘に対して120 - 200 μ A、30Hzの2相性矩形波を2 - 4秒間与えると疾走発作が刺激終了後4 - 10秒間現れ、この時に下丘に後発射が出現するのを観察した。また、この刺激を1日に2回ずつ2週間にわたって反復すると、この疾走発作の持続時間が次第に延長し、ついには疾走発作に続いて両側前肢のtonic extensionや全身のmyoclonic jerkが現れ、しかも、これらの発作

症状と対応して下丘のみならず大脳皮質にも後発射が出現するようになることを報告した。

Maton ら (1992) は、ラットの一側中脳網様体に対して $400 - 900 \mu A$ 、 50Hz の単相性矩形波を 2 秒間与えて tonic seizure を誘発し、この誘発閾値を 1 日 1 回 40 日間与えた。その結果、最初は 6 - 12 秒間の tonic seizure であったものが、最終的には 50 秒以上持続する generalized tonic-clonic seizure へと発展し、また、一部のラットでは tonic seizure に続いて mastication や bilateral forelimb clonus が出現した。中脳網様体および前頭葉皮質における発作時脳波は desynchronization から連続的な棘波へと変化し、その持続時間も延長した。彼らは、この増強したてんかん性反応は 30 日の刺激休止期間をおいても持続することを確認している。

一方、電気刺激以外の方法を用いた研究もある。聴原発作に対して感受性を有するラットに 1 日 1 回 40 日間にわたって音刺激を与えると、最初は疾走発作に続発する短時間の tonic seizure がみられるが、次第に疾走発作に続いて mastication、rearing、および falling が出現したり、generalized clonic seizure が現れることが報告されている (Vergnes ら、1987)。

以上の報告は、脳幹の刺激によってキンドリングが形成されることを示唆している。

ところで、著者は、1992年6月から10カ月間、カナダのブリティッシュコロロンビア大学医学部キズメン神経研究所 Juhn A. Wada 教授のもとでてんかんの実験研究を行う機会を得たが、この期間中にラットの脚間核に後発射誘発

閾値 ($400 - 1000 \mu A$ 、 $1 - 3$ 秒) で 1 日 1 回の反復電気刺激を与える実験を行った (刺激回数は 11 - 15 回)。その結果、最初は両側前肢の強直伸展姿勢と動作の停止が認められたが、次第に generalized bisynchronous convulsion が現れるようになり、後発射の持続時間も延長した。また、この反応パターンは 2 週間の刺激休止期をおいても持続していた (脚間核キンドリング)。この発作症状は、ラットの中脳網様体を刺激した際に現れる brainstem triggered convulsions (Burnham、1987)、および、ヒトにおいて Penfield ら (1954) が記載した mesencephalic seizure (短時間の脳幹および四肢の tonic seizure で、四肢は伸展を示す) に極めて類似している。

脚間核は中脳脳底部の正中線上に位置すること、また、forebrain や脳幹諸核 (縫線核群、背側被蓋核など) とも密接な線維連絡を有する神経核であることを考えると、この部位の電気刺激によって generalized bisynchronous convulsion が誘発されたという事実は、脚間核が一次全般化けいれんの発現機序に関与していることを示唆している。一方、脚間核に反復電気刺激を受けたラットでは、この刺激を受けなかったラットと比較して、その後の扁桃核キンドリング形成が有意に促進され、しかも、最終発作段階である stage 5 では tonic seizure を伴う持続的な転倒状態が高率に認められた (Fig. 1)。なお、脚間核に刺激を受けなかったラットでは、このような遷延性の転倒状態は認められなかった。したがって、脚間核キンドリングは、脳幹部におけるけいれん準備性の亢進、および、扁桃

桃核と脳幹との機能的結合の強化という2つの機能的変化をもたらすとみなすことができよう。

脳幹のキンドリングに関する研究は、一次お

よび二次全般化発作の神経機構を解明する上でも、また、脳幹と forebrain との機能的関連性を解明する上でも重要な分野であり、今後の発展が期待される。

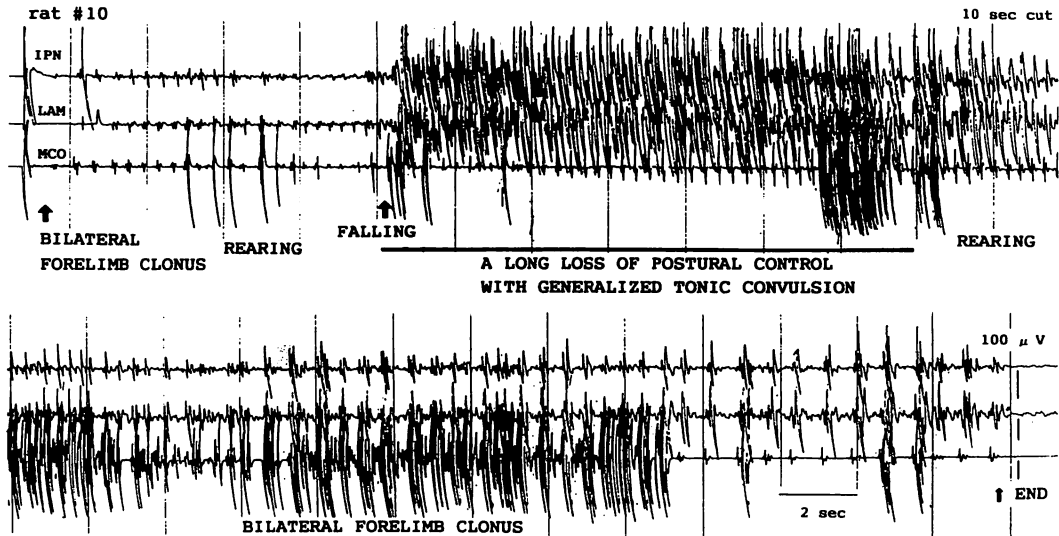


Fig. 1. The first stage 5 seizure of left amygdala kindling (2nd stimulation) in a rat which received the interpeduncular nucleus kindling. The rat showed a long loss of postural control (14 sec) with generalized tonic convulsion. IPN, interpeduncular nucleus (bipolar); LAM, left amygdala (bipolar); MCO, left-right sensorimotor cortex.

文 献

Burnham WM. Electrical stimulation studies: generalized convulsions triggered from the brain-stem. In: Fromm GH, Faingold CL, Browning RA, Burnham WM, eds. *Epilepsy and the reticular formation. The role of the reticular core in convulsive seizures.* New York: Alan R Liss, 1987: 25-38.

Goddard GV, McIntyre DC, Leech CK. A

permanent change in Brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol* 1969; 25: 295-330.

Maton B, Hirsch E, Vergnes M, et al. Dorsal tegmentum kindling in rats. *Neurosci Lett* 1992; 134: 284-287.

McCown TJ, Greenwood RS, Frye GD, et al. Electrically elicited seizures from the inferior colliculus: a potential site for the

genesis of epilepsy? *Exp Neurol* 1984 ;
86 : 527-542.

Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the
functional anatomy of the human brain.*
Boston : Little, Brown, 1954.

Vergnes M, Kiesmann M, Marescaux C, et

al. Kindling of audiogenic seizures in the
rat. *Intern J Neuroscience* 1987 ; 36 : 167
-176.

渡邊榮一. 癲癇性痙攣発作ノ脳病理組織学竝ニ
成因ニ関スル實驗的研究. *精神経誌* 1936 ; 40 :
1-36.