

AMCoR

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

てんかんをめぐって (1991) 12巻:27~32.

カイニン酸投入による光てんかんモデル

藤田力、田中達也、高野勝信、米増祐吉

カイニン酸注入による光てんかんモデル (猫一側後頭葉焦点、一側外側膝状体焦点)

旭川医科大学 脳神経外科

藤田 力 田中 達也 高野 勝信
米増 祐吉

Models of Photosensitive Epilepsy Induced by a Microinjection of Kainic Acid into Unilateral Visual Cortex or Lateral Geniculate Body in the Unanesthetized Cat.

Tsutomu Fujita, Tatsuya Tanaka, Katsunobu Takano and Yukichi Yonemasu
Asahikawa Medical College

Correspondence : Dr. Tsutomu Fujita

Department of Neurosurgery, Asahikawa medical College, Asahikawa, 078

Telephone number : 0166 - 65 - 2111

Facsimile number : 0166 - 65 - 8560

〈はじめに〉

臨床的光てんかんは、TVや点滅光などにより誘発される、視覚誘発てんかんであり、けいれんの前兆として暗点や閃輝感を伴う事が多い(4)。しかし、その実験モデルは少なく、セネガル産光過敏性ヒヒ(5)、外側膝状体キンドリングに加えてGABA産生を抑制するアシルグリシンの全身投与による痙攣誘発(6)の報告がある。また後頭葉視覚領キンドリングでは痙攣誘発が極めて困難であると報告されている(1,7)。そこで私たちは光てんかんの機序解明を目的として、一側後頭葉の視覚領、または外側膝状体にカイニン酸を微量注入し、てんかん誘発作用と光刺激の効果について調べた。

〈実験方法〉

後頭葉焦点作成群と外側膝状体焦点作成群、ともに成猫7匹を用いた。Pentobarbitalを腹腔内注入し、無菌的に定位脳手術を行なった。定位脳アトラスに従って(3)両側sensori-motor cortexと後頭葉視覚領にビス電極をおき、基準電極は前頭洞においた。両側外側膝状体(GLと略)、右中脳網様体(MRFと略)、右背側海馬に双極電極を入れた。GLに正しく刺入したことを、ストロボ光刺激を行ない視覚誘発電位で確認した。ダブルカニューラを右後頭葉視覚領(以下VC群)ないし右外側膝状体(以下GL群)に留置した。術後8日目以降に無麻酔、無拘束状態でカイニン酸を注入し

た。カイニン酸は phosphate buffer (0.2M pH7.4) で溶解し、VC群では $20 \mu\text{g}/\mu\text{l}$ で、またGL群では $1 \mu\text{g}/\mu\text{l}$ の濃度とした。VC群ではカイニン酸 $5 - 10 \mu\text{g}$ では全身けいれんは誘発できず、 $30 - 80 \mu\text{g}$ が必要であった。GL群では $1 - 2 \mu\text{g}$ が必要であった。

間歇的光刺激は眼前10cmで、ストロボ光刺激を行なった。

〈結 果〉

1. VC群の結果。

注入から30分で、注入部視覚領に spike が出現した。1時間で初期発作が出現し spike は同側GL、対側後頭葉に波及した。行動上の変化はなかった。

注入後2時間で、注入部の後頭葉に focal sature がおこったが、行動の変化は arrest of ongoing behavior のみであった。海馬には、発作波は認められなかった。

注入6時間後になると二次性全般化発作が出現した (Fig. 1)。この発作の特徴は右後頭葉焦点

Secondarily generalized seizure (6h)

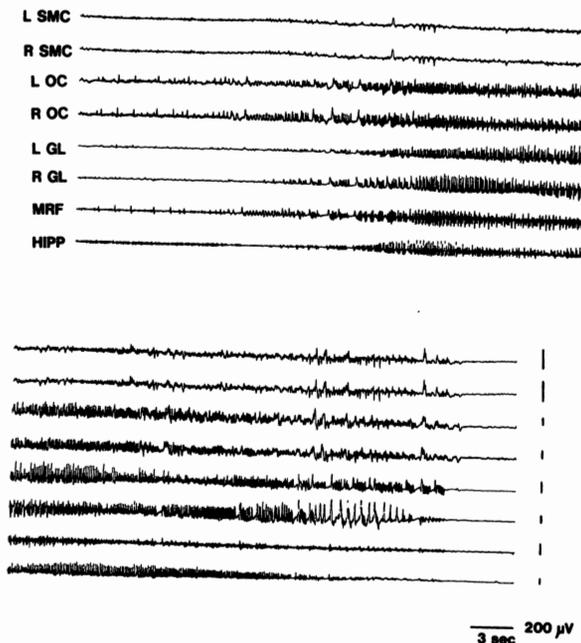


Fig.1 VC群、二次性全般化発作。注入部右後頭葉からはじまり、MRFと対側後頭葉へ波及し、次いで二次性全般化発作がおこる。SMC : sensori-motor cortex, OC : occipital cortex, GL : lateral geniculate body, MRF : mesencephalic reticular formation, HIPP : dorsal hippocampus, L : left R : right

と同期して、左後頭葉に発作が出現し、corpus callosumを経由する fast propagationが認められ、またMRFにも同期して発作が出現した。5-6秒遅れてGLにseizureが波及し、最終的に両側sensori-motor cortexを巻き込む二次性全般化発作となった。行動上はbehavioral arrestがおこり、注入反対側から始まり、次いですぐ両側同期したtonic-clonic seizureとなった。このけいれんは、20~30分に1回の割合で起こった。

全身けいれんの間歇期に、眼前10cmでphotic stimulationをおこなうと、右後頭葉からphotoconvulsive responseに相当するshape waveがperiodicに出現した後、全身痙攣が誘発された (Fig. 2)。光の刺激頻度は15-20Hzが適当であった。このstageは24時間続き、7匹中4匹が重積状態で死亡した。生存した3匹は3日めで、行動、脳波は正常化した。その後慢性期まで間歇的に脳波、行動を観察したが、痙攣や光過敏性は認められなかった。

約1か月後の病理所見では、カイニン酸を注入したカニューラの先端の周囲に、focal necrosisとgliosisがあり、neuronal cell lossやpyknosisも認めた。海馬には、明らかな変性は認めなかった。

PS-induced secondarily generalized seizure (10h)

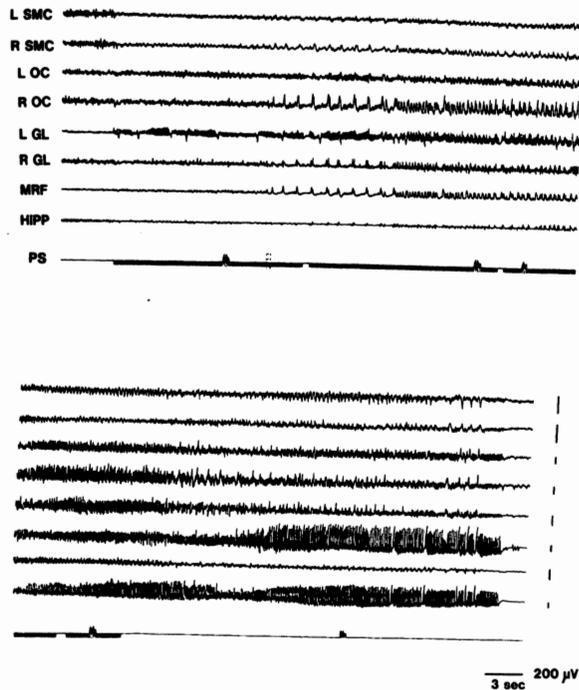


Fig.2 VC群、光誘発けいれん。PS : photic stimulation 15Hz photoconvulsive responseがROC、両側GL、MRFに出現し、次いで二次性全般化発作が誘発された。

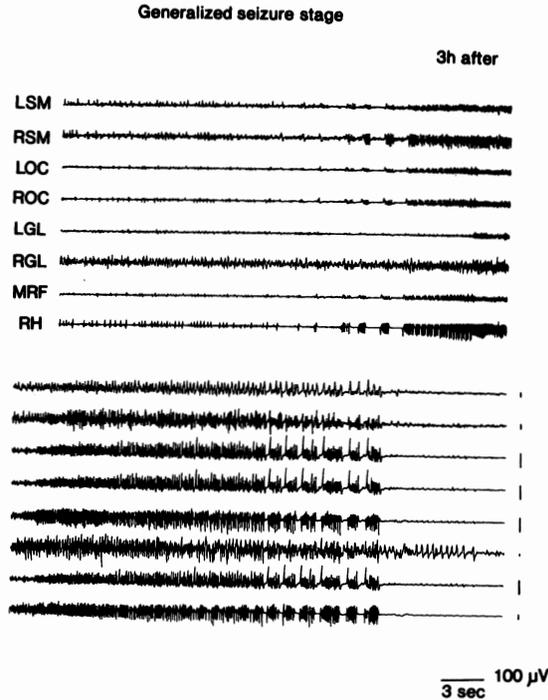


Fig.3 GL群、二次性全般化発作。注入部外側膝状体に multiple spike が出現した後に二次性全般化発作がおこる。

2. GL群の結果。

注入後30分で、注入部GLに multiple spike が出現した。1時間後にはGLに focal seizure が生じ、同側 sensori-motor cortex への速やかな発作波の波及を認めた。行動は arrest of ongoing behavior のみであった。注入後3時間で、全身痙攣が誘発された。右GLの発作が、同側 sensori-motor cortex に波及し、両側 sensori-motor cortex、occipital cortex、MRF と海馬に発作波が波及した。行動上、発作の進展は VC 群の場合と同様で、arrest of ongoing behavior が起こり、両側の generalized tonic clonic seizure となる (Fig. 3)。この発作は、最も頻回におきるときで、10分間に1回の割合であった。けいれんの間歇期にストロボ光刺激を行なうと、焦点部GLのみではなく、ほぼすべての誘導から sharp wave が periodic に出現し generalized tonic-clonic seizure が誘発された (Fig. 4)。刺激頻度は 15 - 20Hz が最も有効であった。この stage は2日間続き、3日目で行動、脳波はともに正常となった。GL群では、VC群でみられた急性期死亡はなかった。

注入後1ヵ月間、不定期に脳波をとり、光刺激を行なったが、光過敏性は認めなかった。

病理所見では、カイニン酸を注入した、カニューラの先端に小さな、neuronal cell loss, pyknosis を認めた。海馬の明らかな変性は認められなかった。

GLは、VC群と比較して、

- 1) カイニン酸が少量なのに、短時間で二次性全般化発作に発展する。
 - 2) 発作はGLから初発し、早期に sensori-motor cortex, occipital cortex, MRF に波及する。
 - 3) より安定した光過敏性が注入後、2日間にわたって獲得される。
- という特徴があった。

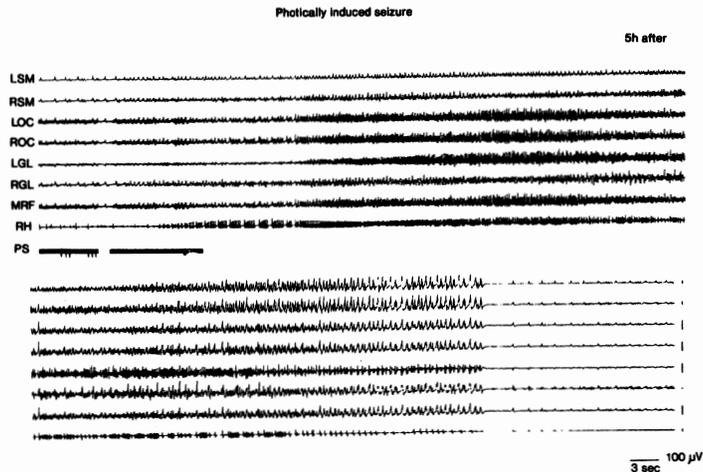


Fig. 4 GL群、光誘発けいれん、PS: photic stimulation 15Hz photoconvulsive responseが両側皮質、注入側GL、MRF、に出現し、次いで二次性全般化発作が誘発された。

〈考 案〉

ヒトの視覚誘発てんかんは、刺激の種類によって、いろいろなタイプがある(4)。photosensitive epilepsyは、点滅光あるいは閃光で誘発され、TVてんかんはTV画面のちらつきによって誘発され、pattern sensitive epilepsyは幾何学的図形により誘発される(困著てんかんもこれに属す)。reading epilepsyは読書による視覚、眼球運動、注意集中により誘発される。

私たちはカイニン酸を用いて、猫の後頭葉焦点、及び外側膝状体焦点モデルを作成した。この結果、カイニン酸注入部の焦点性発作に続いて、二次性全般化発作が誘発され、この時期に光刺激を行なうと、photoconvulsive responseが誘発され全般化発作に移行した。この光過敏性は24時間続き、Wadaらの報告(6)よりも長期間にわたり、photosensitive epilepsyが誘発された。VC群に比較してGL群では、てんかんの発展は早く、カイニン酸は極めて少量であるがより安定した光過敏性と、頻回の二次性全般化発作が誘発された。二次性全般化発作の時期には、てんかん性興奮はGLやMRFに及んでおり、光過敏性の獲得には視覚領のみならずGL及び脳幹の重要性が示唆された。今まで報告されたkindling実験においても、GLキンドリングの形成は困難であるが、視覚

領キンドリングのそれはさらに極めて困難であり（1、7）、この点からも光過敏性の獲得と、二次性全般化発作の進展のために、GLを含めた脳幹を介する全般化の機序が重要であると考えられる。

視覚ニューロンは複雑な制御を受けていることが知られている。福田らによると（2）視覚路の上丘、外側膝状体は脳幹、膝状体周囲核や視床から興奮性の影響を受けている。また視覚領からは splenium を介して、反対側後頭葉への伝播がある。本研究の結果からは、VC群、GL群ともGLやMRFが興奮性を獲得してから後に、全般化発作が誘発されることより、光てんかんと光敏感性の発現には、膝状体系のみならず、MRFや視床が大きく関与していると示唆された。

〈文 献〉

- 1) Baba, H.(1982) Facilitatory effects of intermittent photic stimulation on visual cortical kindling. *Epilepsia* 23, 667 – 670.
- 2) 福田淳、澤井元、森際克子ら（1988）外側膝上体の機能分化. *神経進歩* 59, 411 – 428.
- 3) Jasper, H. and Ajimone-Marsan, C.(1954) A stereotaxic atlas of the diencephalon of the cat. *Exp. Neurol.* 25, 295 – 330.
- 4) 片岡憲章.(1981) 反射てんかん — その分類と発作誘発機序を中心に. *てんかんとめぐって* II. 46 – 64.
- 5) Naquet, R. and Meldrum, B.(1972) Photogenic seizures in Baboon : experimental models of epilepsy-a manual for the laboratory worker, Raven Press, New York, pp373 – 406.
- 6) Wada, Y. Okuda, H. Yamaguchi, N. et al.(1986) Effects of allylglycine on photosensitivity in the lateral geniculate-kindled cat. *Exp. Neurol.* 94, 228 – 236.
- 7) Wada, Y. Hasegawa, H. Okuda, H. et al.(1989) Kindling of the visual cortex in cats : comparison with amygdaloid kindling. *Jpn. J. psychiatr. Neurol.* 43, 245 – 253.