

AMCoR

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

てんかんをめぐって (1991) 12巻:33~40.

抗てんかん薬の発作抑制効果と局所脳代謝への影響

高野勝信、田中達也、藤田力、中井哲文、米増祐吉

抗てんかん薬の発作抑制効果と局所脳代謝への影響

旭川医科大学 脳神経外科

高野 勝信 田中 達也 藤田 力
中井 哲文 米増 祐吉

Effects of Antiepileptic Drugs upon Epileptic Discharges and Cerebral Glucose Metabolism.

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

1. はじめに

抗てんかん薬には、従来から使用されてきた phenobarbital, phenytoin の他に、近年、適応スペクトルがより広く、副作用の少ない薬剤が開発されてきている。

ゾニサミドは、我国で開発された新しい抗てんかん薬である。その作用機序は不明であるが、皮質焦点のてんかん原性放電を抑制し、皮質から皮質下への発作放電の伝播を阻止する²⁾とされている。また、従来から使われてきたバルプロ酸はコハク酸セミアルデヒド脱炭酸酵素を阻害し、脳内 GABA 濃度を上昇させ、てんかん発作を抑制すると言われている^{1,6)}。そこで、扁桃核にカイニン酸を注入したラットの辺縁系発作モデルを用いて、ゾニサミド、バルプロ酸の効果を脳波及び脳内糖代謝の面から比較検討した。

2. 方 法

本実験には、カイニン酸 (KA) 誘発による辺縁系発作モデル⁷⁾を用いた。ラット扁桃核に KA 0.8 μ g を注入すると、10~15分で limbic seizure が起こり始め、約1時間の経過で、辺縁系発作重積となる。そして、1ないし2時間後には数分の間隔をおいて痙攣発作が出現するようになり、感覚運動領まで spike が広がってくる。やがて、5ないし6時間でピークとなり、1ないし2日後には痙攣発作は消失する。

(実験 1)

抗痙攣薬の効果の判定には Wistar ラットを使用した。Pentobarbital 麻酔下で、定位脳手術を行い、KA 注入用 cannula を扁桃核に挿入し、双極電極を注入側扁桃核、海馬に、ビス電極を注入側感

覚運動領、前頭洞に装着した。

定位脳手術から7～10日後に脳波にて抗てんかん薬の効果を見た。Halothane麻酔下で大腿静脈にcannulationした。麻酔覚醒後2時間以上において、microsyringeでKA0.8 μg /0.4 μl を扁桃核に注入した。KA注入80分後、limbic seizureが起きていることを確認し、ゾニサミドは75mg/kg (50mg/ml)、バルプロ酸は100mg/kg (50mg/ml) 静注した。また、対照群は、生食2ml/kg静注した。

(実験 2)

次に抗てんかん薬の効果を脳内糖代謝の面から健闘した。Wistarラットを用い、pentobarbital麻酔下で定位脳手術にて、扁桃核にcannuleを挿入した。手術7～10日後に以下の方法でautoradiographyを施行した。

まず、halothane麻酔下で大腿動静脈にcannulationし、胴体をギプス固定した。次に麻酔覚醒後2時間以上において、microsyringeでKA0.8 μg /0.4 μl を扁桃核に注入した。KA注入80分後、limbic seizureが起きていることを確認し、ゾニサミド又はバルプロ酸は100mg/kg (50mg/ml)、また、control群には生食2ml/kgを静注した。抗てんかん薬、又は生食投与5分後に ^{14}C -deoxyglucoseを100 μCi /kg静注し、45分間動脈血を採血し、最後の採血と同時に断頭した。断頭後、直ちに脳を取り出し、凍結させ、cryostatにて前額断切片を作成し、フィルムに1週間爆写させ、Sokoloffの方法⁹⁾に従い、自動画像解析装置にて解析した。

3. 結 果

(実験 1)

図1はゾニサミドの抗痙攣効果を示したものである。上段は扁桃核へKA0.8 μg 注入80分後のものである。扁桃核を始め、海馬、感覚運動領にまで、発作波が広がり、辺縁系発作重積状態である。下段は辺縁系発作が起きているとき、ゾニサミド100mg/kg静注40分後の脳波である。焦点である扁桃核では、注入前に比べ発作波はやや減少傾向にあるのみである。しかし、海馬、感覚運動領には発作波は見られず、扁桃核からの伝播は強く抑制されていることがわかる。

図2は辺縁系発作が起きているときに、VPA100mg/kg静注したものである。発作波の海馬、感覚運動領への伝播は抑制され、焦点である扁桃核も発作波は軽度抑制されている。

尚、対照群、ゾニサミド75mg/kg静注群には発作抑制効果は見られなかった。

以上より、電気生理学的にゾニサミド、バルプロ酸は100mg/kg静注で、扁桃核が焦点であるlimbic seizureにて焦点を軽度抑制し、海馬、感覚運動領への発作放電の伝播を強く阻止することがわかった。

**Effect of ZNS for KA induced seizure
(ZNS 100mg/kg i.v.)**

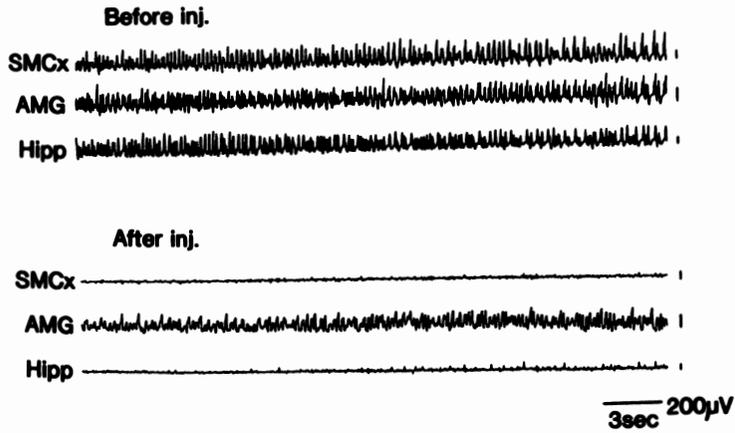


図1 ZNSの発作抑制効果
 上段：扁桃核へKA注入後の脳波。扁桃核、海馬、感覚運動領に発作波が広がっている。
 下段：ZNS100mg/kg静注40分後の脳波。焦点である扁桃核では、発作波はやや減少傾向にあるのみであるが、海馬、感覚運動領には発作波は見られない。

**Effect of VPA for KA induced seizure
(VPA 100mg/kg i.v.)**

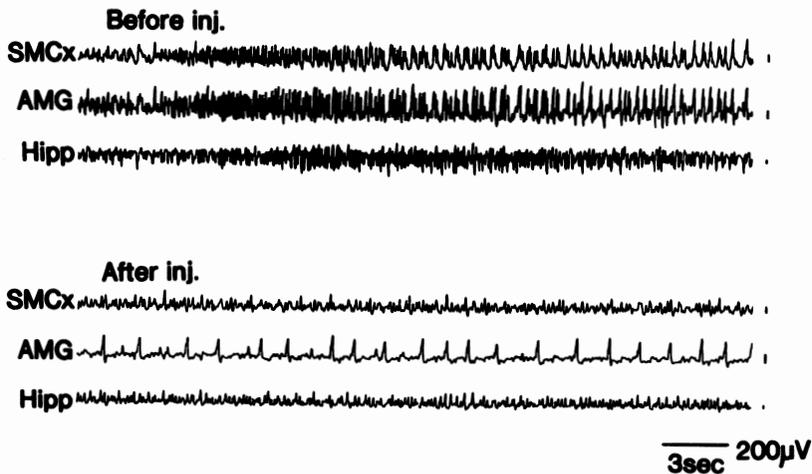


図2 VPAの発作抑制効果
 上段：扁桃核へKA注入80分後の脳波。扁桃核、海馬、感覚運動領に発作波が広がっている。
 下段：VPA100mg/kg静注40分後の脳波。発作波の海馬、感覚運動領への伝播は抑制され、焦点である扁桃核も発作波は軽度抑制されている。

(実験 2)

図3は対照群である。向かって右側が注入側である。注入部位である扁桃核を始め、海馬、中隔核、感覚運動領、頭頂葉に糖代謝の亢進が見られ、Tanakaら³⁾の結果と同様であった。

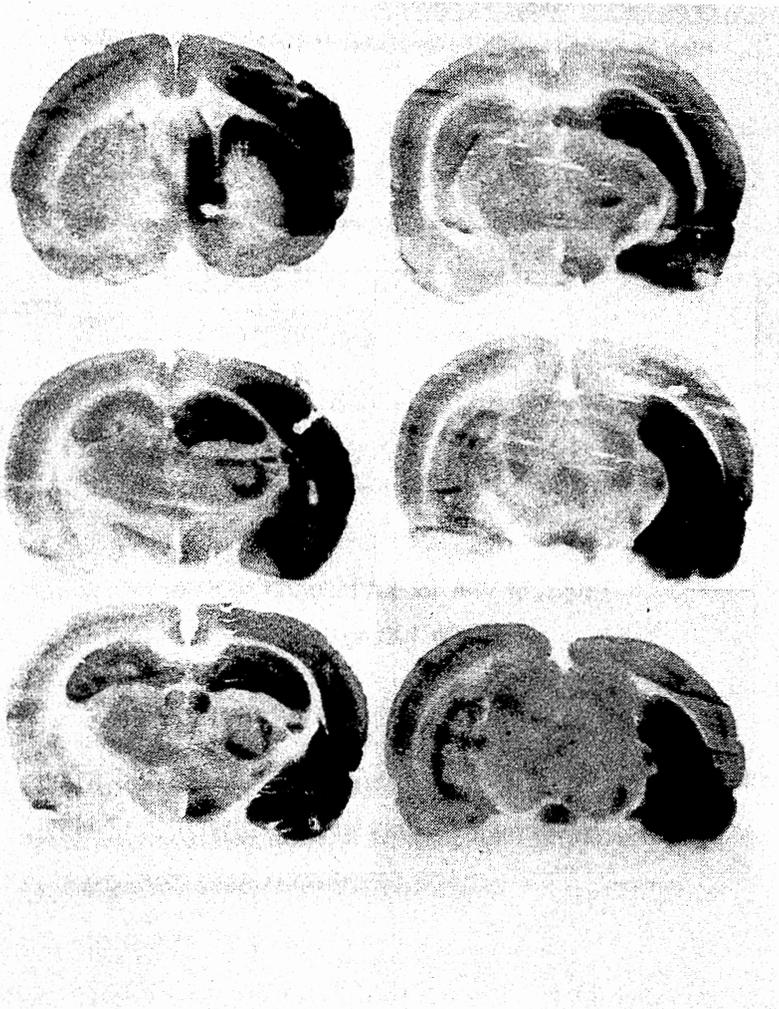


図3 対照群。扁桃核、海馬、中隔核、感覚運動領、頭頂葉に糖代謝の亢進がみられる。

図4はZNS静注群である。扁桃核、中隔核の糖代謝の亢進は対照群と変わらないが、海馬は軽度抑制され、頭頂葉、感覚運動領は強く抑制されている。

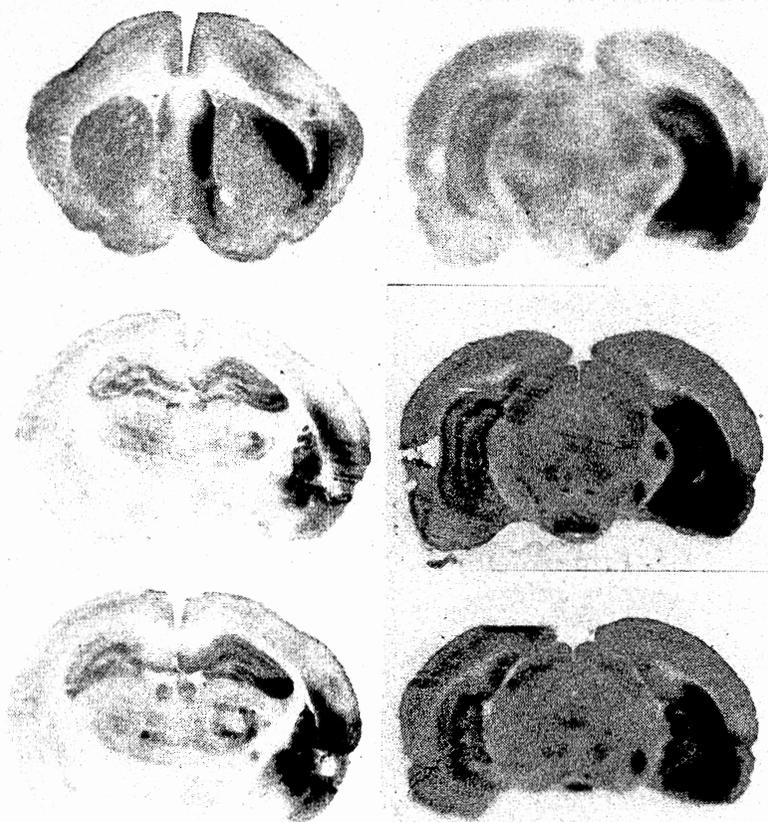


図4 ZNS静注群。扁桃核、中隔核の糖代謝の亢進は対照群と変わらないが、海馬は軽度抑制され、頭頂葉、感覚運動領は強く抑制されている。

図5はVPA静注群である。扁桃核は軽度抑制され、頭頂葉、感覚運動領は強く抑制されている。また、ZNSでは抑制されなかった海馬も抑制されている。

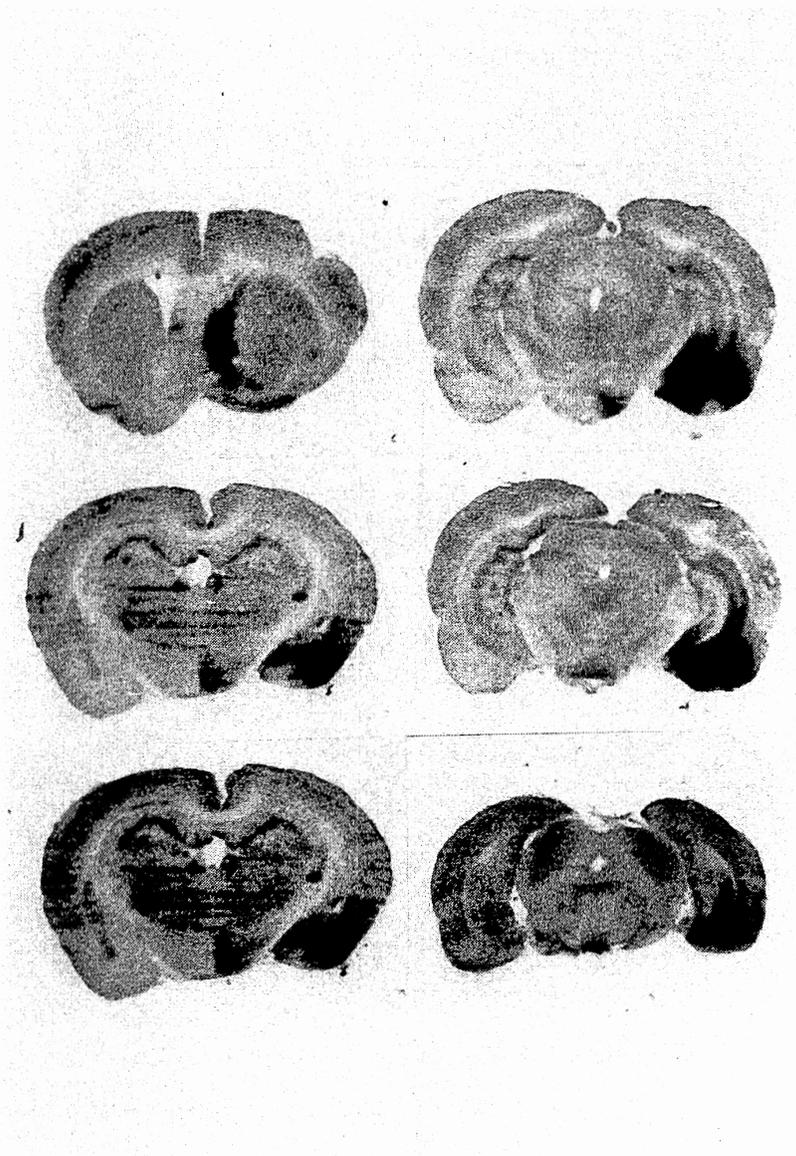


図5 VPA静注群。扁桃核は軽度抑制され、海馬、頭頂葉、感覚運動領は強く抑制されている。

4. 考 察

VPA投与により、生化学的には脳内GABA濃度が上昇することはよく知られている。これはGABAを分解する酵素であるsuccinate semialdehyde dehydrogenaseとGABA transaminaseに対するVPAの抑制作用によるとされる^{1,6)}。また、VPAはpentylentetrazole投与による痙攣発作をよく抑制するが、マウスの最大電撃痙攣による後肢の伸展を抑制するにはより多くの投与量を必要とする^{1,6)}。脳にaluminaを植え込み、自発的な痙攣発作を起こす猿に有効⁹⁾であったり、kindled ratの発作を抑制することが知られている^{8,10)}。これらの実験結果から、VPAは、痙攣性、非痙攣性を問わず、全般発作にスペクトルをもつと考えられる。特に原発性全般てんかんの強直間代発作、欠伸発作、ミオクロニー発作に有用と言われ、その他、続発性全般てんかんにも主剤として使用される。

ZNSは新しく開発された抗てんかん薬である。その特徴は、大脳皮質に作成したてんかん焦点の活動を抑制し、皮質から皮質下の構造物への発作波の伝播を抑制すること²⁾から、二次性全般化発作に有用ではないかと言われている。また、kindling ratでneocortical kindling seizure, hippocampal seizureでは発作を抑制したが、amygdaloid kindling seizureでは抑制しなかったことから、ZNSはamygdalaに焦点をもつ発作には効果は余り期待されていないが、neocortexとhippocampusに焦点をもつ発作には有効であろうと期待されている³⁾。本研究では二次性全般化発作の抑制効果について検討した。

実験1、2の結果より、ZNSは、扁桃核焦点から海馬への発作の伝播を軽度抑制し、辺縁系発作の大脳皮質への伝播を抑制すると言える。また、VPAは辺縁系発作の範囲を縮小し、大脳皮質への伝播を抑制して、扁桃核焦点発作をも軽度抑制すると言える。

以上より、VPAはZNSに比較し、脳内糖代謝を広範囲に抑制してはいるものの臨床的にも両者共に二次性全般発作に有効であることが示唆された。

文 献

- 1) Buni, J., and Wilder, B. J. : Valproic acid : Arch. Neurol. 36 : 393 - 398, 1979
- 2) Ito T., Hori M., Masuda Y., Yoshida K., and Shimizu M. : 3-Sulfamoylmethyl-1, 2-benzisoxazole, a New Type of Anticonvulsant Drug. Electroencephalographic profile : Arzneim. -Forsch./Drug Res. 30 (I), 4, 603 - 609, 1990
- 3) Kamei C., Oka M., Masuda Y., Yoshida K., and Shimizu M. : Effect of 3-Sulfamoylmethyl-1, 2-benzoxazole (AD-810) and some Antiepileptics on the Kindled Seizure in the Neocortex, Hippocampus and Amygdala in Rats. : Arch. int. Pharmacodyn. Ther. 249, 164 - 176, 1981

- 4) Lokard, J. S., Levy, R. H., Congdon, W. C., DuCharme, L. L., and Patel, I. H. : Efficacy testing of valproic acid compared to ethosuximide in monkey model. II. Seizure, EEG, and diurnal variations. : *Epilepsia*, 18, 205 – 224, 1977
- 5) Sokoloff L. : Localization of functional activity in the central nervous system by measurement of glucose utilization with radioactive deoxyglucose. : *J. cerebr. Blood Flow Metab.* 1, 7 – 36, 1981
- 6) Pinder R. M., Brogden R. N., Speight T. M., and Avery G. S. : Sodium Valproate : a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in epilepsy. : *Ibid.* 13, 81 – 123, 1977
- 7) Tanaka S., Kondo S., Tanaka T., and Yonemasu Y. : Long term observation of rats after unilateral intra-amygdaloid injection of kainic acid. *Brain Res.* 463, 163 – 167, 1988
- 8) Tanaka S., Sako K., Tanaka T., Nishihara I., and Yonemasu Y. : Uncoupling of local blood flow and metabolism in the hippocampal CA3 in kainic acid-induced limbic seizure status, *Neurosci.* 36, 339 – 348, 1990
- 9) Tanaka T., and Lange, H. : L'effet d'embrassement (kindling effect) par stimulation amygdalienne chez le chat et le rat. *Rev. Electroencephalogr. : Neurophysiol. Clin.* 5, 41 – 44, 1975
- 10) Wada J., : Pharmacological prophylaxis in the kindling model of epilepsy. : *Arch. Neurol.* 34, 389 – 395, 1977