

# AMCoR

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

てんかんをめぐって (1991) 12巻:41～46.

側頭葉てんかんモデルのMRI

高野勝信、田中達也、藤田力、米増祐吉

# 側頭葉てんかんモデルのMRI

旭川医科大学脳神経外科

高野 勝信 田中 達也 田中 滋也  
米増 祐吉

MRI of Experimental Temporal Lobe Epilepsy

Katsunobu Takano, Tatsuya Tanaka, Shigeya Tanaka, Yukichi Yonemasu  
Asahikawa Medical College

## 1. はじめに

これまで複雑部分発作の患者では、側頭葉内側部にMRI、特にT<sub>2</sub>強調画像で変化が認められることが報告されている<sup>1)</sup>。しかし、その機序については明らかにされていない。猫の複雑部分発作モデルを用いて、経時的にMRIと病理組織所見を比較検討し、興味ある結果が得られたので報告する。

我々は、これまでに猫一側扁桃核に極微量のKAを注入し、人の側頭葉てんかんモデルを作成してきた<sup>2)</sup>。簡単にまとめると、扁桃核にKA1 μg注入すると、5ないし30分で注入部位である扁桃核に発作波が見られ、やがて、発作波は、KA注入部位である扁桃核から同側の海馬、対側の扁桃核、海馬への広がり、5ないし6時間後には、辺縁系発作重積状態となる。この時、瞳孔散大、facial twitching, mastication, salivation がみられるようになる。辺縁系発作重積状態は約3日間続き、KA注入2ないし3週間後には、自発的な辺縁系発作が、やがて、1ないし12ヵ月後には、二次性強直間代発作が見られるようになる。

以上の基礎実験に基づき、猫の複雑部分発作モデルを用いて、経時的にMRIと病理組織を比較検討した。

## 2. 方 法

雑種成猫13匹を使い、定位脳手術にて扁桃核にdouble cannulaを挿入し、デンタルセメントで固定した。7日後、microsyringeにて扁桃核にKA1 μg、又はリン酸緩衝液1 μlを注入した。KA注入群は注入6時間後、1週間後、2週間後、1ヵ月後に、対照群は、リン酸緩衝液注入6時間後、1ヵ月後にpentobarbital麻酔下でMRI (T1強調画像、T2強調画像)を施行した。

病理組織標本は、MRIを施行後、直ちに生食にて脳を灌流し、ホルマリンで固定し、H-E染色にて作成した。

### 3. 結 果

図1はKA注入6時間後（辺縁系発作重積状態時）、図2はKA注入1ヵ月後（自発性二次性全般化発作を起こす時期）のMRI T2強調画像axial sectionである。両側の海馬がhigh signal intensityである。一方、対照群では、KA注入群とは違い、海馬はiso signal intensityであった。急性期、慢性期を通じて海馬のT1強調画像はすべてiso signal intensityであった。

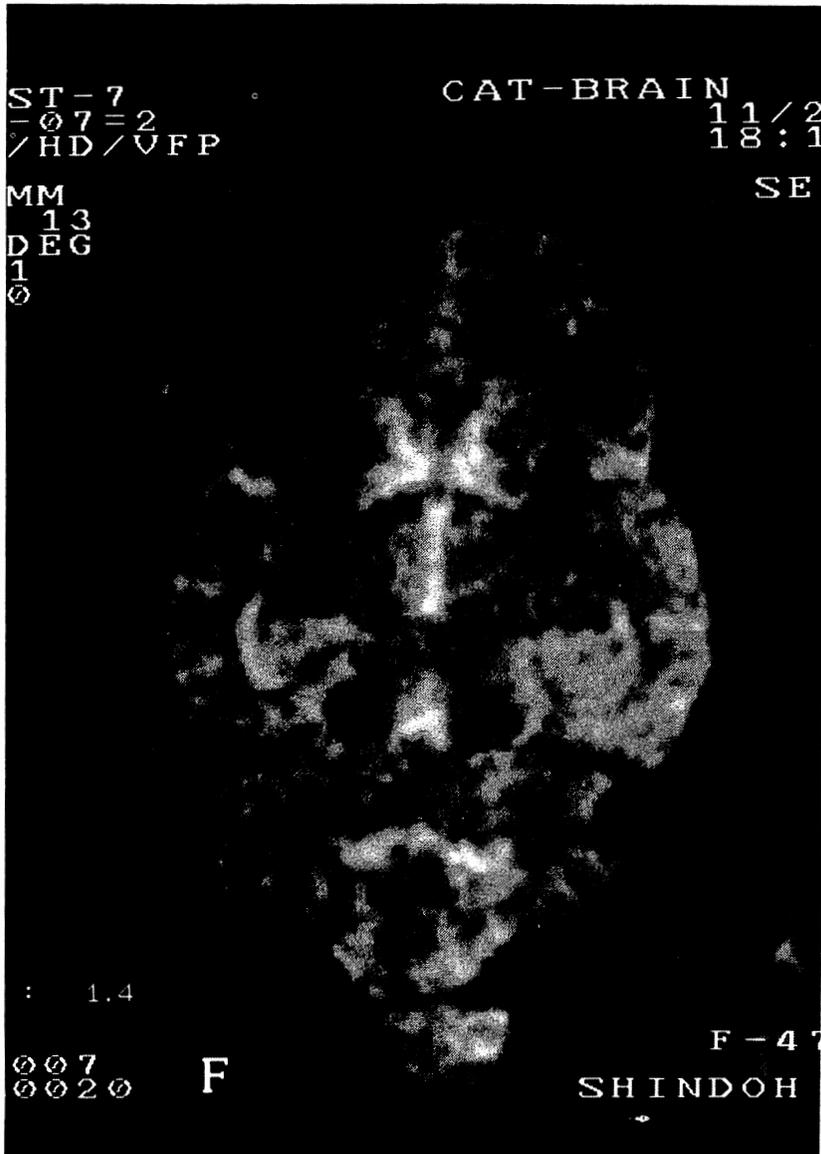


図1 KA注入6時間後（辺縁系発作重積状態時）のMRI T2強調画像axial section。両側の海馬がhigh signal intensityである。



図2 KA注入1ヵ月後（自発性二次性全般化発作を起こす時期）MRI T2強調画像 axial section。両側の海馬が high signal intensity である。

病理組織標本では、KA注入6時間後には、両側海馬CA3領域に pyknosis、浮腫が見られた。また、KA注入1ヵ月後である慢性期には両側海馬に gliosis、錐体細胞層の萎縮、及び顆粒細胞層の配列の乱れが認められた。

対照群では、海馬錐体細胞層の異常や、顆粒細胞層の配列の乱れは見られなかった。

#### 4. 考 察

本実験は、猫 KA 誘発辺縁系発作モデルにおいて病理組織学的変化と MRI の変化を対比させたものである。ラットに KA を注入したとき、海馬に神経細胞の樹状突起や、星細胞の腫脹が見られることが報告されており<sup>16)</sup>、これは細胞性浮腫を意味するものである<sup>12)</sup>。更に、電気刺激や pentylenetetrazol による<sup>13)</sup> 痙攣では血管内皮細胞を通して pinocytosis が増強されることが報告されている。我々の実験でも扁桃核に KA を注入した辺縁系発作重積状態のラットでは海馬での blood-brain barrier (BBB) の透過性が亢進することが分かっている (投稿中)。Pinocytosis の増強効果に加え、この BBB の変化が海馬での局所のアシドーシスを引き起こし、血管内皮細胞を破壊する<sup>17)</sup>。このように KA 誘発辺縁系発作モデルにおいて浮腫を引き起こす細胞障害性、血管障害性メカニズムが示唆された。以上から、また、細胞障害性、血管障害性浮腫が MRI T<sub>2</sub> 強調画像で high signal intensity として描出される<sup>11) 10) 14)</sup> ことより、辺縁系発作重積状態で両側海馬が high signal intensity であったのは浮腫であったと言える。

辺縁系発作重積状態の 1 または 2 週間後は両側側頭葉内側部は iso intensity であった。これは辺縁系発作後の内皮細胞 pinocytosis の増強の消失、血管内皮細胞損傷の回復によると思われる。部分発作重積状態の患者で、CT にて焦点に low density area がみられたという報告がある<sup>5, 9, 10, 15)</sup>。これは、局所脳浮腫によるものと考えられる。したがって、CT と同様、MRI でも複雑部分発作では変化が見られると考えられる。また、MRI では器質的病変のみならず、焦点での発作後の浮腫等、機能的なものも描出されると考えられる。

一方、注入 1 ヶ月以上経て自発的な二次性全般化発作を起こすようになったモデルは mesial temporal sclerosis (MTS) の患者に類似している。この時期の MRI T<sub>2</sub> 強調画像では両側海馬が high intensity となる。また、病理組織は同部位の著明な gliosis と萎縮性変化が見られた。したがって、慢性期の猫で MRI T<sub>2</sub> 強調画像にて両側海馬が high signal intensity であったのは海馬の gliosis を示していたと考えられる。

我々の複雑部分発作臨床例において MRI T<sub>2</sub> 強調画像に所見において、発作が頻発しているとき、両側海馬が high signal intensity であったが、コントロールが良いときには焦点である左海馬のみ high signal intensity であった症例を過去に経験した。本症例では左海馬に強い gliosis を認めた。したがって、本実験結果から考えると、発作が頻発しているとき両側海馬が high signal intensity であったのは浮腫によるもので、コントロールが良いときに、左海馬のみ high signal intensity が見られたのは gliosis を反映していた可能性があると言える。しかし、T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> 緩和時間は様々な要因<sup>2, 3, 6, 7)</sup> によって変化するので、その評価には慎重でなければならない。

## 参考文献

- 1) Barnes, D., McDonald, W. I., Johnson, G., Tfts, P. S. and Landon, D. N., Quantitative nuclear magnetic resonance imaging: characterisation of experimental cerebral edema, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 50 (1987) 125 – 133.
- 2) Beall, P. T., Hazelwood, C. F. and Rao, P. N., Nuclear magnetic resonance patterns of intracellular water as a function of HeLa cell cycle, *Science*, 192 (1976) 904 – 907.
- 3) Bell, P. T., Practical methods for biological NMR sample handling, *Magn. Reson. Imaging*, 1 (1982) 165 – 181.
- 4) Bottomly, P. A., Foster, T. H., Argersinger, R. E., and Pfeifer, L. M., A review of normal tissue hydrogen NMR relaxation times and relaxation mechanisms from 1-100 MHz: dependence on tissue type, NMR frequency, temperature, species, excision, and age, *Med. Phys.*, 11 (1984) 425 – 448.
- 5) De Beyl, D. Z., Hermanus, N., Colle, H. and Goldman, S., Focal seizures with reversible hypodensity on the CT scan, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 48 (1985) 187 – 188.
- 6) Fullerton, G. D., Cameron, I. L. and Ord, V. A., Frequency dependence of magnetic resonance spin-lattice relaxation of protons in biological materials, *Radiology*, 151 (1984) 135 – 138.
- 7) George, C. R., Jacobs, G., MacIntyre, W., J., Lorig, R. J., Go, R. T., Nose, Y., Meaney, T. F., Magnetic resonance signal intensity patterns obtained from continuous and pulsatile flow models, *Radiology*, 151 (1984) 421 – 428.
- 8) Go, K. G. and Edzes, H. T., Water in brain edema, *Arch. Neurol.*, 32 (1975) 462 – 465.
- 9) Goulatia, R. K., Verma, A., Mishera, N. K. and Ashuja, G. K., Disappearing CT lesions in epilepsy, *Epilepsia*, 28 (1987) 523 – 527.
- 10) Jayakumar, P. N., Taly, A. B. and Mohan, P. K., Transient computerized tomographic (CT) abnormalities following partial seizure, *Acta. Neurol. Scand.*, 72 (1985) 26 – 29.
- 11) Kramer, R. E., Luders, H., Lesser, R. P., Weinstein, M. R., Dinner, D. S., Morris, H. H. and Wyllie, E., Transient focal abnormalities of neuroimaging studies during focal status epilepticus, *Epilepsia*, 28 (1987) 528 – 532.
- 12) Kuzniecky, R., de la Sayette, V., Ethier, R., Melanson, D., Andermann, R., Berkovic, S., Robitaille, Y., Olivier, A., Peters, T., Fiendel, W., Magnetic resonance imaging

in temporal lobe epilepsy : pathological correlations, *Ann. Neurol.*, 22 (1987) 341  
- 347

- 12) Lassmann, H., Petsche, U., Kitz, K., Baran, H., Sperk, G., Speitelberger, F. and Hornykiewicz, O., The role of brain edema in epileptic brain damage induced by systemic kainic acid infection. *Neuroscience*, 13 (1984) 691 - 704.
- 13) Lorenzo, A. V., Shirahige, I., Liang, M. and Barlow, C. F., Temporary alteration of cerebrovascular permeability to plasma protein during drug-induced seizures, *Am. J. Physiol.*, 223 (1972) 268 - 277.
- 14) Naruse, S., Hirokawa, Y., Tanaka, C., Hirokawa, K., Hishikawa, H. and Yoshizaki, K., Proton nuclear magnetic resonance studies on brain edema, *J. Neurosurg.*, 56 (1982) 747 - 752.
- 15) Sammaritano, M., Andermann, F., Melason, D., Pappius, H. M., camfield, P., Aicardi, J. and Sherwin, A., Prolonged cerebral edema associated partial status epilepticus, *Epilepsia*, 26 (1985) 334 - 339.
- 16) Sperk, G., Lassmann, H., Baran, H., Kish, S. J., Seitelberger, F. and Hornykiewicz, O., Kainic acid induced seizures : neurochemical and histo-pathological changes, *Neuroscience*, 10 (1983) 1301 - 1315.
- 17) Tanaka, S., Sako, K., Tanaka, T., Nishihara, I. and Yonemasu, Y., Uncoupling of cerebral blood flow and metabolism in hippocampal CA3 in kainic acid-induced limbic seizure, *Neuroscience*, 36 (1990) 339 - 348.