

AMCoR

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

てんかんをめぐって (1995.02) 15巻:13~17.

カイニン酸誘発皮質てんかんモデルを用いた外科的治療(Multiple Subpial Transection)の基礎的研究(1)

國本雅之, 田中達也, 米増祐吉

カイニン酸誘発皮質てんかんモデルを用いた外科的治療 (Multiple Subpial Transection) の基礎的研究 1

旭川医科大学脳神経外科

國本 雅之、田中 達也、米増 祐吉

〈はじめに〉

薬物治療に抵抗する難治性の皮質てんかんは、てんかん焦点が重要な機能が局在している eloquent cortex を含む場合には、手術による焦点切除も適応がない。

難治性てんかんの焦点が eloquent area にあるときは、Morrelの報告した multiple subpial transection (MST) が行われている (以下MSTと略す)^{1) 2)}。しかし、その手技による脳への影響は、まだ、十分に検討されていない。我々は猫を用いてカイニン酸を感覚運動野に注入し部分てんかん重積状態を起こさせた後にMSTを行いMSTの脳への影響を検討するモデルを作成した。

〈実験方法〉

実験動物は体重3.0-4.4kgの成猫6匹を使用した。ネンプタール (35mg/kg i.p.) 麻酔下に左の感覚運動野を露出するためにマイクロドリルで頭蓋骨を削り約2x2cmの前頭頭頂開頭を行なった。(左post. sigm. gyrus部の頭蓋骨を2cm平方開頭した。) 4mm間隔に並列に連装した3本の双極電極を定位的に大脳感覚領皮質内に脳表から2mm刺入し、ソケットにハンダで装着した。頭蓋骨にはビス電極をねじ込んで、同様にソケットにハンダで装着した。脳波のモニ

タリングを行って脳波記録が安定して記録できるようになってからカイニン酸を中央の双極電極から後方の2mm離れた脳皮質内にマイクロインジェクターにて注入し、焦点性の皮質てんかんを誘発した。カイニン酸は、スパイクが生じるまで30分から1時間ごとに追加投与した。発作が発展し、焦点発作の重積状態になってから直径1mm長さ5cmのステンレスワイヤーの先端を2mm上方に曲げ全体を弓状にした transector を作成し、4mm間隔で長さ1cmのMSTを矢状面に平行に双極電極間に2本行なった。MSTによって、軟膜下に軽度の出血がおこり、MSTの切開線に沿って軟膜下出血したが、綿で圧迫で1-2分で止血することができた。MST前後で脳波の変化を観察した。急性実験が終了してから電極をすべて抜去して頭皮を縫合した。手術から回復してから臨床症状を観察した。実験終了時、ネンプタール麻酔下に脳を灌流し固定してから脳を取り出して病理組織学的検討を行った。すべての脳は前額断のスライスとし、Hematoxylin and eosin または、Cresyl violet で染色し検鏡した。

〈結 果〉

カイニン酸の脳皮質内注入により、6匹中4匹の猫に皮質てんかん焦点が形成された。カイニン

酸の投与量は8-80 μ gであった。カイニン酸の最終注入から20分以内に注入部位に局限したスパイクが出現し次第に振幅が増加し、焦点発作重積状態となった。焦点発作重積状態になってからMSTを行った。MST直後より焦点部の脳波は平坦化し発作波は消失した (Fig.1)。急性実験後、麻酔から十分に覚醒後、カイニン酸の投与量が20 μ g以下の猫No.1、2、3では痙攣は生じなかった。しかし、カイニン酸の投与量が25 μ g以上の猫では、部分てんかん重積が生

じた。猫No.4は、左上下肢のclonic seizureを生じ、重積状態で2日後に死亡した。猫No.6は、左顔面のclonic seizureを生じ、重積状態となり1日後にperfusionした。猫No.5は、右上下肢のclonic seizureを2日間生じたがその後は無症状となった。1ヶ月後原因不明で死亡した (Table1)。病理組織では、MSTのtransectorの通過した部位に脳皮質、及び、皮質下に出血とgliosisが認められた。

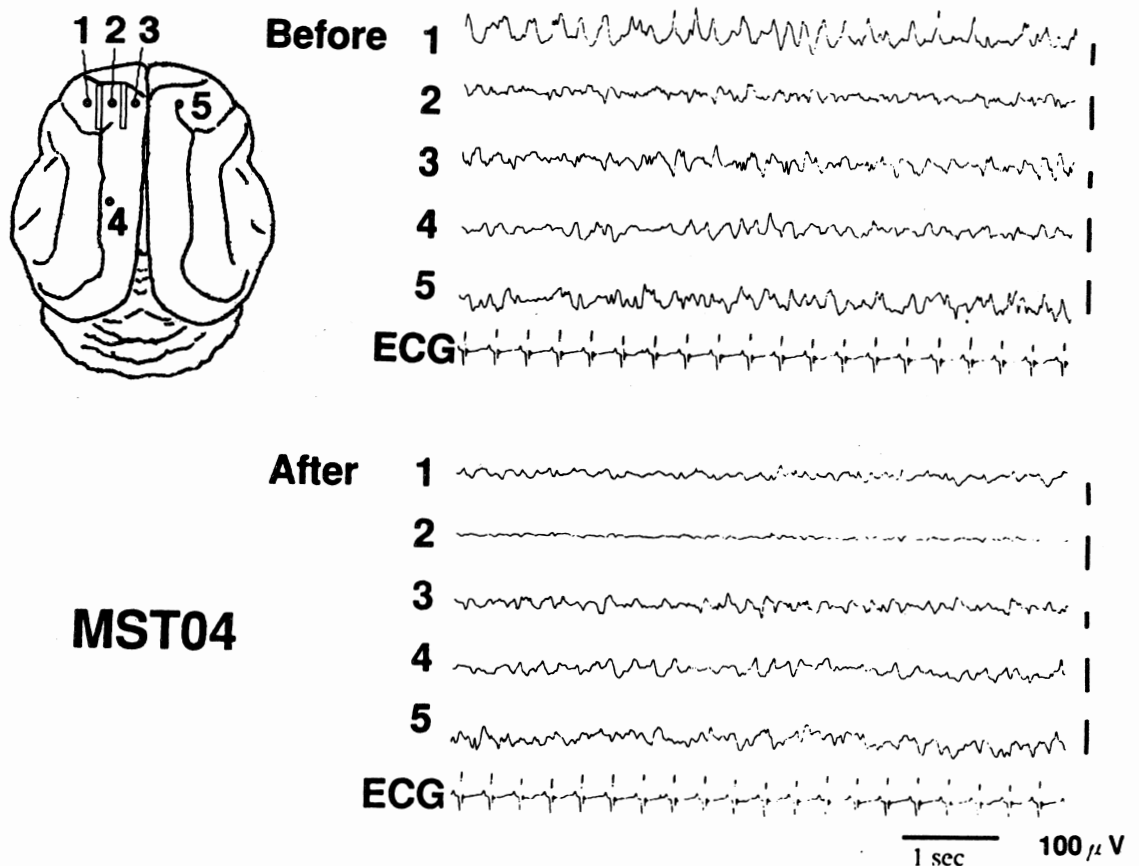


Fig. 1 Before the multiple subpial transection, periodic spikes were observed. The spikes subsided immediately after the multiple subpial transection.

Table 1 Result
KA; Kainic acid

Cat No.	Weight (kg)	Sex	KA (μ g)	Seizure	Seizure after MST	Seizure 1 day after MST
1	3.0	M	8	+	-	-
2	3.0	F	18	+	-	-
3	4.4	M	20	+	-	-
4	3.2	F	25	-		+
5	4.6	M	60	-		+
6	3.0	M	80	+	-	+

〈考 察〉

山本らは、猫の一側感覚運動野へ無麻酔、無拘束の状態でカイニン酸 $20 \mu\text{g}/\mu\text{l}$ を注入することにより、Jackson てんかんモデルを作成したことを報告している⁹⁾。彼らによるとカイニン酸注入 30~40 分後に対側上下肢に clonus が出現し、1~3 時間以後には hemiconvulsion が誘発され、次いで、secondarily generalized seizure への発展が認められている。4~6 時間経過すると対側下肢に現局する epilepsy partialis continua となり、約 2 日間持続し消失した。我々の実験は、ネンプタール麻酔下で MST 手術を行なったため、発作波を誘発させるカイニン酸の量が一定しなかった。山本らが示すとおり無麻酔の条件下ではカイニン酸により発作を生じさせるのは $20 \mu\text{g}$ が至適用量と考えられている。本実験では、カイニン酸を $25 \mu\text{g}$ 以上使用した猫は、MST 後は、発作波が消失したが、麻酔覚醒後は、痙攣が再発し、麻酔によ

るカイニン酸発作の抑制も加味されていると判断した。

しかしながら、本実験では、カイニン酸による焦点発作重積は MST で消失し、MST は、このモデルで著効を示している。カイニン酸 $20 \mu\text{g}$ 以下では、麻酔覚醒後も痙攣は生じなく、MST は、有効であった。しかし、カイニン酸 $25 \mu\text{g}$ 以上では、麻酔覚醒後に発作が再発し、MST では、てんかん源性が強力で広範囲になると痙攣発作は完全には抑制されないことが明らかになった。

病理組織で皮質、及び、皮質下に出血を認め周囲の脳皮質に軽度の変化をみとめたことは、長期にわたっては、MST により新たな癱痕組織が形成される可能性を示し、最も発作が誘発されやすい部位の一つである感覚運動領皮質に癱痕を形成する可能性を示した。長期の観察により、MST 部の脳波と病理組織学的な変化に対する検討を加えることが今後の課題として残された。

〈結 論〉

1. カイニン酸を猫の側大脳皮質（感覚運動野）に局所注入し、部分発作重積状態を作成した後、同部に multiple subpial transection を施行すると発作は消失した。
2. 麻酔下の実験のため、発作を誘発できるカイニン酸の量は一定しなかった。
3. カイニン酸 $20 \mu\text{g}$ 以下では、急性実験終了し、麻酔から覚醒した後も痙攣発作は生じなかった。しかし、 $25 \mu\text{g}$ 以上の注入では、焦点部が広く強力になるため、実験の翌日に部分てんかん重積状態となり、MST は、無効であった。

〈参考文献〉

- 1) Morrell, F., Hanbery, J. W. (1969) A new surgical technique for the treatment of focal cortical epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 26 : 120
- 2) Morrell, F., Whisler, W. W., Bleck, T. P. (1989) Multiple subpial transection : a new approach to the surgical treatment of focal epilepsy. *J Neurosurg* 70, 231-239
- 3) 山本和秀、田中達也、福田 博、藤田 力、米増祐吉. 側感覚運動野内カイニン酸微量注入による Jackson てんかんモデルについて. てんかんをめぐってXIV、北海道てんかん懇話会機関誌 1994

Summary

Multiple subpial transection of kainicacid-induced cortical seizure in cats

Masayuki KUNIMOTO, Tatsuya TANAKA, Yukichi YONEMASU

Department of Neurosurgery, Asahikawa Medical College, Asahikawa

Morrel et al reported the effectiveness of multiple subpial transection (MST) in patients with intractable cortical epilepsy. But long-term influence of MST after surgery was not well studied. Using a model of Jacksonian epilepsy, we studied physiological and pathological effect of the MST in the sensori-motor cortex in cats.

Six cats were used in this study. Left somatosensory cortex was exposed. Kainic acid (KA) was injected into somatosensory cortex. Each KA injection resulted in a transient focal motor seizure status. About one hour after the onset of seizure, MST was performed around the epileptic cortical focus. On EEG, the seizure subsided immediately after MST in all cats. When cats were awoken from anesthesia, cats injected less than 20 μ g of KA had no seizure. But in cats injected over 25 μ g of KA, seizures recurred. From 1 day to 4 weeks after KA injection, cats were perfused for a light microscopic examination.

The result demonstrated that MST suppressed cortical seizure activities in cats with low dose of KA injection. However, in cats with high dose of KA, seizure activities recurred about a half day after MST. The result suggested that extent of the epileptogenic focus is very important in the treatment of MST. Pathological study demonstrated gliotic change and subpial hemorrhage around the transected cortex. Since sensori-motor cortex is one of the most epileptogenic region, MST induced scar should be taken in account to the possibility of newly established epileptogenic focus by a long-term observation.