

AMCoR

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

てんかんをめぐって (1997.02) 17(XVII)巻:115~119.

両側側頭葉てんかん焦点モデル

前田高宏、橋詰清隆、國本雅之、田中達也、米増祐吉

両側側頭葉てんかん焦点モデル

旭川医科大学脳神経外科

前田 高宏、橋詰 清隆、國本 雅之
田中 達也、米増 祐吉

はじめに

側頭葉てんかんにおいて画像診断上、両側同程度の hippocampal atrophy を示すのは、Babb and Brownによると、約10%といわれている⁽¹⁾。また臨床的に、難治性複雑部分発作の患者の中には、両側mesial temporal lobeより発作波発射の起始が見られることがしばしばある。このような場合、外科的治療の適応があるのか、また、手術をしたら左右どちらのamygdalo-hippocampectomyをするべきなのか悩むことが少なくなく、治療戦略を考える上で、多くの問題をはらんでいる。

ラット一側扁桃核内へのカイニン酸 (KA) 微量注入モデルは、その臨床、電気生理学的、病理学的、脳代謝、脳血流所見がヒトにおける側頭葉てんかんに類似しており、現在までに多くの報告がある^{(2) (3) (4)} が、両側側頭葉てんかん焦点のモデルは、筆者らが調べた限り未だ報告がない。

今回我々は、このような両側側頭葉てんかんモデルとして、ラットの両側扁桃核KA注入モデルを作成し、その発作型、脳波、病理学的所見および脳代謝所見を観察し、その有用性を検討した。

方 法

体重250~320gのラットにペントバルビタール50mg/kgの腹腔内投与にて全身麻酔をかけ

た後、直径0.6mmのステンレス製のKA注入用chemitrodeを両側扁桃核に定位脳手術装置を用いて挿入した。また、ビス電極を両側のmotor cortexに置いた。その一週間後にラットをrecording chamberに入れ、無麻酔、無拘束下で左扁桃核にKAを1 μ g注入し、さらにその一週間後に、右扁桃核に第二回目のKA注入を行った。

第一回目のKA注入後、その発作型、及び脳波の観察を一日6時間ずつ観察し、第二回目のカイニン酸注入後も、不定期に行動及び脳波の観察を行い、40~60日後に、10%ホルマリンで灌流し、病理所見を観察した。また2匹のラットでは、左扁桃核KA注入後11日以上経過した慢性期の発作間歇時の¹⁴C-デオキシグルコースでのオートラジオグラフィーにてグルコース代謝を検討した。

結 果

1) 脳波、臨床所見

左扁桃核へのKA注入後15~30分で、左facial twitching、無動発作、散瞳、流涎と言った辺縁系発作が出現し、注入60~120分後より點頭、右への回旋、四肢の間代性けいれんが出現した。またしばしば強直間代性の二次性全般化が見られた。これらのけいれん発作は注入後6時間までは、頻度、強さともに増悪し、その後次第に減弱し、約3日で消失した。その後は間

歇的に、左扁桃核を中心とした inter-ictal discharge の発射が見られた。

第二回目のKA注入後は、右facial twitching、無動、流涎、左への回旋、四肢の間代性けいれんが出現し発作は約3日間で終息した。

第一回目のKA注入後11から28日(平均19日間)にかけて、自発性の辺縁系発作が出現する様になり、しばしば二次性全般化した。この発作は、一週間に3~4回出現し、一回の発作は1~3分間持続した。また、発作は右、あるいは左、時には両側よりランダムに出現した (Fig-1)。

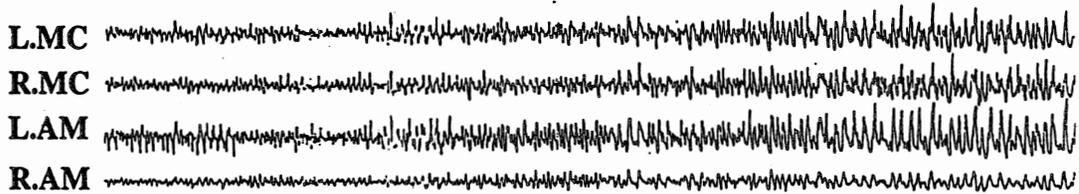
2) 病理所見

第一回目の注入後20~49日目に作製したヘマトキシリン-エオジン染色の標本では、両側海馬のCA3を中心にして錐体細胞の強い脱落が見られ、CA1、4にも若干の脱落が見られていた (Fig-2)。

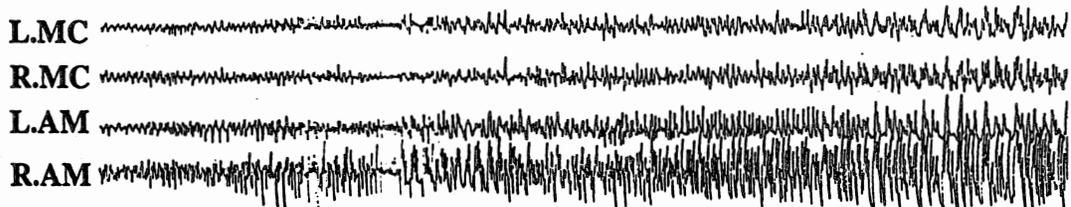
3) ¹⁴C-デオキシグルコースオートラジオグラフィー所見

第一回目注入より65日目に行った、発作間歇期での¹⁴C-デオキシグルコースでのオートラジオグラフィーでは、両側海馬での glucose uptake の低下が見られた (Fig-3)。

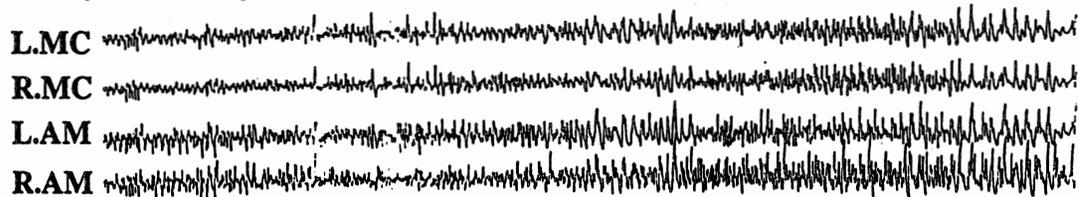
(1) Twenty-nine days after the 1st KA injection



(2) Forty-one days after the 1st KA injection



(3) Thirty-three days after the 1st KA injection



100 μ V
3 sec

Fig. 1 Electroencephalogram (EEG) demonstrating spontaneous limbic seizures after kainic acid injection into bilateral amygdala.

(1) EEG demonstrate that spontaneous limbic seizure appeared from left amygdala.(2) EEG demonstrate that spontaneous limbic seizure appeared from right amygdala.(3) EEG demonstrate that spontaneous limbic seizure appeared from bilateral amygdala.

MC : Motor cortex AM : Amygdala

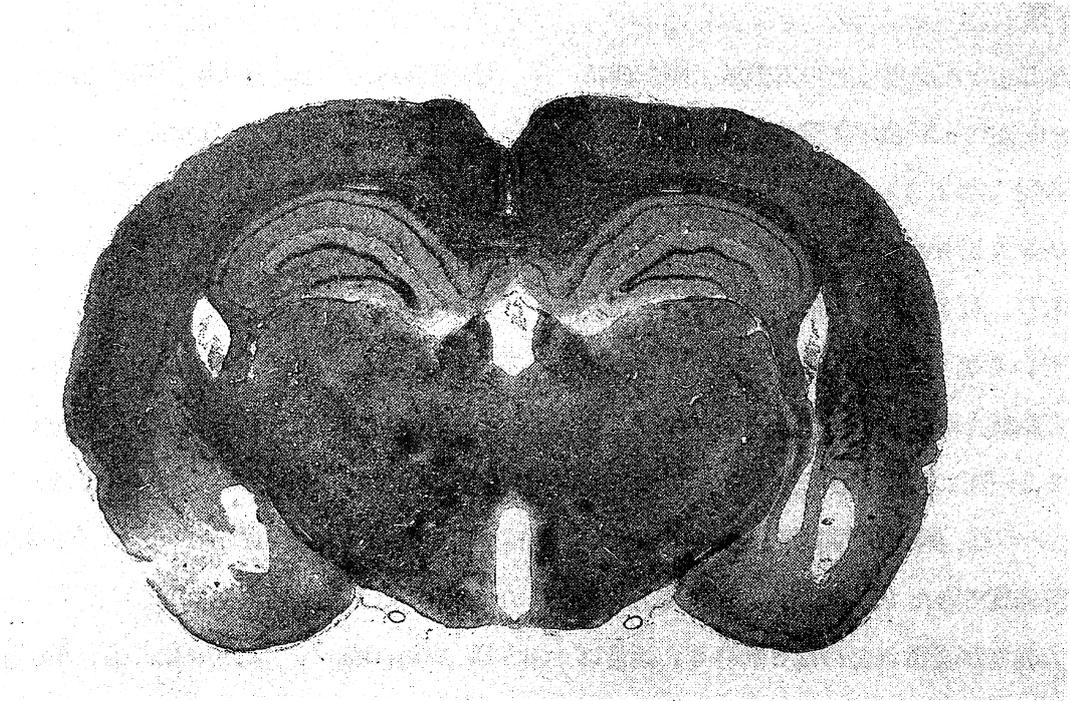


Fig-2. Histopathological study revealed bilateral hippocampal damage in the pyramidal cell layer 26 days after the 1st KA infection.



Fig-3. 2-deoxy-D- [14C] glucose autoradiogram at 65 days after the 1st KA injection. Decrease of glucose utilization was observed in the bilateral hippocampus.

考 察

側頭葉てんかん患者において脳波上両側性に独立したてんかん原性の異常波を認める割合は20~35%といわれている⁶⁾。一方両側の側頭葉前部の切除はKlüver-Bucy症候群を起すため禁忌であり、臨床所見、脳波所見より有意に発作が出ている側を推定し切除している。Soらは、頭皮脳波上両側側頭葉よりてんかん原性異常のある57例で深部電極を挿入し報告している⁶⁾。このうち、側頭葉切除術を行い、かつ2年以上追跡調査できた48例中、深部電極でも両側同程度の異常が見られたのは6例あり、術後に発作が年3回以下にコントロールできたのは1例のみであった。このように現在でも両側焦点をもつ側頭葉てんかんの手術成績は良いとは言えず、多くの問題をはらんでいる。

今回作製したモデルの特徴は、KA注入後の慢性期に右、左、あるいは両側の扁桃核より自発性の辺縁系発作が起ることである。

Bernhardらは、発作間歇期にてんかん性放電を認める側頭葉てんかん患者の発作時脳波を報告している⁷⁾が、今回作製したモデルと同様に、右、左、または両側同時に発作の起始が認められる特徴を報告している。ゆえに今回のモデルは、発作症状や脳波所見がヒトにおける両側焦点をもつ側頭葉てんかんときわめて類似しているばかりでなく、その病理所見も海馬錐体細胞の脱落が認められることより、ヒトの側頭葉てんかんに類似している。以上のことより、このモデルは、内科的にも外科的にも治療困難な両側焦点をもつ側頭葉てんかんの病態に対する基礎的研究に有用なモデルであることを報告した。

文 献

- 1) Thomas L. Babb, W. Jann Brown. Pathological findings in epilepsy. In: Engel J Jr, ed. Surgical treatment of the epilepsies. New York, Raven Press, 1987, 511 - 539.
- 2) Ben-Ari. Limbic Seizure and brain damage produced by kainic acid: mechanism and relevance to human temporal lobe epilepsy. *Neuroscience* 1985; 14: 375 - 403.
- 3) Tanaka T, Tanaka S, Fujita T, Takano K, Fukuda H, Sako K, Yonemasu Y. Experimental complex partial seizures induced by a micro-injection of kainic acid into limbic structures. *Prog Neurobiol* 1992; 38: 317 - 334.
- 4) Tanaka S, Kondo S, Tanaka T, Yonemasu Y. Long-term observation of rats after unilateral intra-amygdaloid injection of kainic acid. *Brain Res* 1988; 463: 163 - 167.
- 5) Norman So, Pierre Gloor, L. Felipe Quesney, Marilyn Jones-Gotman, Andr Olivier, Fredirick Andermann. Depth electrode Investigations in patients with bitemporal epileptiform Abnormalities. *Ann Neurol* 1989; 25: 423 - 431.
- 6) Norman So, Andr Olivier, Fredirick Andermann, Pierre Gloor, L. Felipe Quesney. Results of surgical treatment

in patients with bitemporal epileptiform abnormalities. *Ann Neurol* 1989 ; 25 : 432 - 439.

7) Bernhard J. Steinhoff, Norman K. So, Shihui Lim, Hans Otto Lüders. *Ictal*

scalp EEG in temporal lobe epilepsy with unilateral versus bitemporal interictal epileptiform discharges . Neurology (Minneap) 1995 ; 45 : 889 - 896.

Summary

Experimental bilateral focus model of complex partial seizure

Takahiro Maeda, Kiyotaka Hashizume, Masayuki Kunimoto, Tatsuya Tanaka, Yukichi Yonemasu

Department of Neurosurgery, Asahikawa Medical College, Asahikawa, Japan

Stereotaxic surgery was performed in Wister rats and stainless steel injection chemitrode were inserted in bilateral amygdala (AM).Stainless steel screws were placed on dura over the bilateral motor cortex (Cx). One week after the surgery, rats were placed in the recording chamber. The Kainic acid (KA) injection was performed into the left AM and focal AM seizure status was induced. Seizures evolved into limbic seizure status during 3 days. However, these seizures subsided afterwards. Seven days after the first KA injection, KA was injected into the right AM. The limbic seizure status was elicited, however, these seizures subsided within 3 days. About 1 or 2 weeks after the 2nd KA injection, spontaneous limbic seizures developed. These seizures originated from the left or right AM at random. Then, spontaneous limbic seizures with occasional secondary generalization developed about 3 weeks after the first KA injection. The histological study demonstrated bilateral hippocampal cell loss and hippocampal atrophy. These changes are very similar to those observed in human intractable complex partial seizures with bilateral mesial temporal epilepsy focus. The result suggests that this model will be a good tool in order to resolve intractability of complex partial seizure in patients with bilateral temporal focus.