

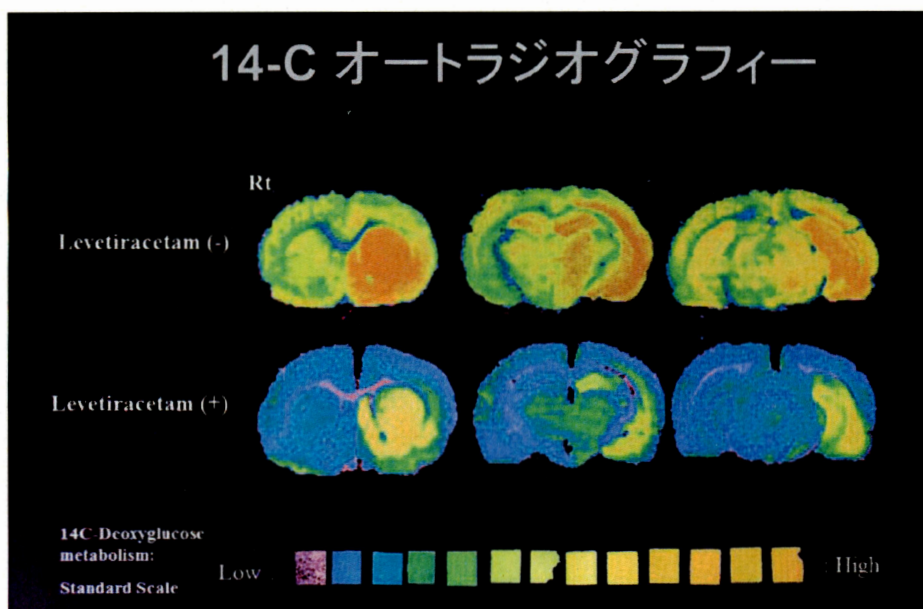
13) けいれん発作時における抗てんかん薬の薬物動態
について

研究代表者 佐藤 正夫

抗けいれん薬は予防薬が中心で、けいれん重積状態に使用可能な薬物は少なく、治療においても難渋する場合が時にみられる。けいれん重積状態における局所脳代謝と抗てんかん薬の脳内分布を調べることで、組織の代謝と抗けいれん薬の関連性を見出せると考え、今回の実験の目的とした。まず抗てんかん薬のけいれん重積状態における局所脳代謝の抑制効果を確認した後、抗てんかん薬の作用部位を蛍光色素を用いて確認することにした。

実験にはウイスターラット (350g 前後) を用いたカイニン酸誘発てんかんモデルを使用し、局所脳代謝は ^{14}C -deoxyglucose を用いた autoradiography にて糖代謝を確認した。抗けいれん薬としてレベチラセタムを使用した。レベチラセタムは、平成 22 年に承認された新薬で、シナプスにおける SV2A receptor に作用するとされている。部分発作に対して有効とされ、けいれ

14-C オートラジオグラフィ



ん発作の二次性全般化も抑制する効果があるが、けいれん重積状態における有効性を示した報告もあることから本実験において使用した。カイニン酸誘発モデルは次のように作成した。ハロセンを用いた全身麻酔下に、左扁桃核に薬物を注入すべく頭部を定位脳装置に固定し左頭頂部の一部を約5mm四方開頭する。Bregmaより4.0mm左方、2.0mm後方から直径0.6mmのパイプを5.0mm挿入する。パイプ内に更に直径0.3mmのパイプを挿入し、このパイプ内から濃度0.5mg/mlのカイニンを1 μ l注入する。カイニン酸注入後、右大腿動脈・静脈内にマイクロチューブを留置し、体幹部を石膏にて土台に固定した。全身けいれんを3回生じたものをけいれん重積状態と判断した。コントロール群 (n=7) は、生理食塩水を大腿静脈経由で投与したものとし、抗けいれん薬投与群は (n=7) はレベチラセタム 100mg/kg を同じように大腿静脈より投与した。いずれの群においても、生理食塩水または抗けいれん薬投与5分後に RI (14C-deoxyglucose 825mq) を大腿静脈から投与し、経時的に大腿動脈から採血して血糖値、RI 値を測定した。以下に示す図は、コントロール群 (上段) とレベチラセタム使用群 (下段) におけるオートラジオグラフィである。けいれん重積状態においては、カイニン酸を注入した左扁桃核を中心に、左大脳半球にかけて糖代謝がこう進んでいる。しかし、レベチラセタム投与群は、カイニン酸を注入した左扁桃核及びその周囲の基底核の代謝抑制効果はないが、周囲の皮質、視床、視床下部の代謝が抑制され

た。発作においても、レベチラセタム投与群は、全例、全身けいれんの発作頻度が減少あるいは消失した。脳の各部位における代謝の比較については、現在解析を行なっている。

また、全身けいれんを生じたときの薬物動態に関しては、レベチラセタムに蛍光色素を結合させたものを使用し、実験を進めているところである。