原 著

痙攣発作二次性全汎化に及ぼす ベンゾジアゼピン誘導体の効果

Effect of Benzodiazepine Derivatives on Secondary
Propagation of Convulsive Seizures

金 谷 治 郎*

要旨 : Benzodiazepine 誘導体のネコ扁桃核キンドリングに対する効果を検討して次の結果を得た。1) flunitrazepam, nitrazepam, clonazepam 投与時は著しい痙攣発作阻止と脳波の後発射短縮を示した。2) diazepam 投与時は痙攣発作阻止と二次側後発射短縮がみられたが、一次側では中脳網様体でのみ短縮効果が認められた。しかし正中離断モデルに対する効果を考慮すると、その作用に関して、他の三剤との差異はないと考えられた。3) これら Benzodiazepine 誘導体はすべてすぐれた抗痙攣効果を有し、そのおもな作用は脳幹網様体での発作二次性全汎化阻止であると考えられた。

てんかん研究 1985 ; 3 : 164-173

Key Words: benzodiazepine derivatives, anticonvulsant effect, amygdaloid kindled convulsion, secondary propagation, split-brain procedure.

はじめに

Benzodiazepine 誘導体 (以下 BDZs) が初めて抗不安剤として臨床に導入されたのは1957年のことであるが、すでに、その最初の誘導体 Ro-5-0690 (chlordiazepoxide) に鎮静、催眠作用とならんで抗痙攣効果のあることが報告されている¹⁸⁾。

続いて diazepam をはじめ数多くの BDZs が開発され今日に至っているが、同じ BDZs でも構造の違いにより薬理効果の特徴の異なることが知られている⁵⁾。とくに、てんかんに対する臨床薬理研究としては Browne & Penry (1973)¹⁾ による詳細な報告があり、また Gastaut et al. は dia-

zepam 静注 (1965)³⁾, clonazepam 静注 (1971)²⁾ のてんかん発作重延状態に対する有効性を述べている。

それにもかかわらず、BDZs は今日 phenytoin, phenobarbital などと異なり、未だ主な抗てんかん薬とは考えられていないが、本剤は穏和と精神安定剤として繁用されているので、その抗てんかん作用を明確にしておくことは臨床的に意義があると考えられる。

さて、Goddard (1967)⁴⁾ による燃え上がり現象 (kindling effect, 以下 キンドリング) はてんかん原性獲得や発作の全汎化機序に関する研究、また、てんかん治療に関する研究にとって最もすぐ

* 兵庫医科大学精神神経科

[〒663 西宮市武庫川町 1-1]

Jiro Kanaya

Department of Neuropsychiatry, Hyogo College of Medicine

1985年8月15日受理

れた実験てんかんモデルの一つであると考えられている。キンドリングを用いた BDZs の抗痙攣作用に関する研究は、すでに Tanaka (1972)¹⁴⁾, Wise & Chinerman (1974)¹⁷⁾, Racine et al. (1975)¹³⁾, そして Morita et al. (1982)⁸⁾ らの報告がある。彼らは、diazepam での結果として行動上での痙攣発作の発展が阻止されるにもかかわらず、脳波における刺激側後発射に対してはほとんど影響が認められないと述べており、この知見はとくにキンドリングにおける発作全汎化機序の解明に寄与するものであり注目される。

そこで著者は、このような diazepam の特異な作用が BDZs に共通の所見であるか否かを明らかにするために、1) 扁桃核キンドリングネコを用い、BDZs の抗痙攣作用と後発射に対する効果を広範な脳部位で経時的にしらべ、ついで、2) 発作全汎化経路の一つとして知られている¹¹⁾ 脳梁海馬交連を切断したキンドリングモデルを作成し、これに対する作用を検討した。

I. 対象と方法

1. ネコ扁桃核キンドリングに対する BDZs の効果

体重 2.5 kg 以上の成熟ネコ 25 匹を用い、慢性深部電極手術は pentobarbital 麻酔下 (50 mg/kg 腹腔内注射) で東大脳研型脳定位固定装置に頭部を固定し Jasper & Ajmone-Marsan のネコ脳図譜に従い定行的に行った。

深部電極挿入部位は 両側扁桃核外側核 (AM) (F : 12.0, L : 10.0, H : -5.0), 両側背側海馬 (HP) (F : 2.0, L : 9.0, H : 5.0), 両側中脳網様体 (MRF) (F : 3.0, L : 3.0, H : -2.0), 両側視床正中中心核 (CM) (F : 7.0, L : 3.0, H : 0), 両側淡蒼球 (GP) (F : 15.0, L : 6.5, H : -0.5) として、前側頭部硬膜上に皮質電極 (CTX) をおき、頭蓋正中線上に不関電極を設置した。

深部電極は刺激用電極として直径 0.18 mm のステンレス鋼線をヘマトクリット毛細管でガラス絶縁したもの側面に直径 0.25 mm のウレタンコーティングのステンレス鋼線を 2 本貼り合わせた 3 極電極を使用した。導出電極には直径 0.25

mm のウレタンコーティングステンレス鋼線を 2 本貼り合わせた双極電極を用いた。刺激、導出電極ともに先端露出部を 0.5 mm とし、電極間距離も 0.5 mm とした。挿入した電極は 25 極ミニチュアソケットに接続し、歯科用セメントで頭蓋上に固定した。手術後、感染防止のため抗生物質を 2～3 日投与した。

深部電極植込手術後、1 週間以上の回復期をおき電気刺激を開始した。刺激装置には日本光電製電気刺激装置 SEN-3201, 日本光電製 Isolator SS-102J を用い、刺激条件は一側 AM を 60 Hz, 両相性、矩形波、通電時間 1 秒とした。脳波記録には日本光電製 13 チャンネルポータブル脳波計を使用した。まず 100 μ A で AM を刺激し、後発射の出現をみない時は約 30 分の間隔で 50 μ A ずつ刺激強度を増強して、最初に後発射が出現する値 (最小刺激強度) をその個体の後発射閾値強度とした。以後、この後発射閾値強度で 24 時間毎に 1 回、反復刺激を行った。透明アクリル製観察箱の対側にハーフミラーを置き、反対側の行動も観察できるようにした。

刺激時の行動判定は Wada & Sato¹⁵⁾ に従い、次の 6 段階に分けた。第 1 段階 (S_1): 刺激側の一側性顔面搐搦, 第 2 段階 (S_2): 両側の顔面搐搦, 第 3 段階 (S_3): 點頭を主とする時期, 第 4 段階 (S_4): 四肢の痙攣が出現する時期, 第 5 段階 (S_5): 間代性全身痙攣を主とする時期, 第 6 段階 (S_6): 転倒を伴う強直性-間代性全身痙攣を示す時期である。

第 6 段階へ到達後、連続 5 回の全身痙攣を起こさせた後、毎日 50 μ A ずつ刺激強度を減弱させ、一定刺激強度を境に行動上、脳波上の変化を示さない“all or none の性状”を確認して、その発作を起こすことのできる最小強度を求め、最終電気痙攣閾値としてキンドリングを完成した。以後実験には、この最終電気痙攣閾値強度を用いた。

ついで、BDZs の中から diazepam (DZP) にくわえ、すでに抗てんかん剤としても使用されている nitrazepam (NZP), clonazepam (CZP) と最近、臨床応用されはじめた flunitrazepam (FNP) の 4 種類を選択し、これら薬剤の原末を中原らの方法⁹⁾ に準じ調剤し無菌濾過して注射用

R: right, L: left, HP: hippocampus, AM: amygdala, GP: globus pallidus, CM: centromedian thalamic nucleus, MRF: midbrain reticular formation, CTX: fronto-parietal cortex

Fig. 1 EEG-recorded change of AD duration: control group, R-AM (primary epileptogenic focus)

剤とした。

扁桃核キンドリングの完成したネコ25匹を5群(各群N=5)に分け, そのうち4群をそれぞれの薬剤に対する実験群, 他の1群を対照群とした。各薬剤の投与量は dose-dependence についての予備実験で得られた成績をもとに DZP 1.0 mg/kg, FNP 0.125 mg/kg, NZP 0.25 mg/kg, CZP 0.5 mg/kg とし, 対照群には薬剤溶解液を対照液として用いた。

各薬剤の静注後5分, 30分, 60分, 120分に同一条件で一侧 AM を刺激し, 行動と脳波を記録して後発射 (after discharge, 以下 AD) の出現部位, 持続時間 (秒) を測定した。これらの刺激時間は薬剤の血中濃度と発作後抑制期を考慮して設定されたものである。

2. 正中離断 ネコにおける 扁桃核キンドリングに対する DZP の効果

正中離断は 2.5 kg 以上の成熟ネコ 3 匹を用い

pentobarbital 麻酔下で マニピレーターに改良刃を装着し定位的に行った。1 カ月以上の回復期をおき, 刺激および導出脳部位, 行動上の判定など同様の手技で扁桃核キンドリングを完成させ正中離断群 (SB 群) とした。

これら SB 群に対して DZP 1.0 mg/kg を静注した。BDZs の中から DZP をとくに選んで使用した理由は, すでに述べた報告^{8,13,14,17)}の結果との比較を容易にするためである。そして5分, 30分, 60分, 120分後に同一条件で刺激し, 行動と脳波の変化を記録した。それらについて先の DZP 群の結果である非正中離断群 (NSB 群) および正中離断ネコの非投薬時 stage 6 の結果である正中離断対照群 (SB-CTR 群) と比較検討した。

さらに, DZP 投与実験終了の約1週間後に反対側扁桃核を刺激して転移現象の有無を検討した。

実験終了後, すべての動物をホルマリン灌流固

Fig. 2 EEG-recorded change of AD duration: diazepam group, L-AM (primary epileptogenic focus)

Table 1 AD duration and behavioral change: control group (N=5)

		5 min $M \pm SD(\text{sec})$	30 min $M \pm SD(\text{sec})$	60 min $M \pm SD(\text{sec})$	120 min $M \pm SD(\text{sec})$
Primary	HP	87.0 ± 16.5	82.2 ± 27.2	101.4 ± 35.5	97.4 ± 33.2
	AM	87.4 ± 17.4	91.2 ± 40.3	107.6 ± 42.1	102.8 ± 42.8
	GP	97.0 ± 28.3	120.5 ± 55.8	136.5 ± 64.3	118.0 ± 76.4
	CM	58.6 ± 10.5	64.6 ± 15.8	81.0 ± 12.7	78.6 ± 28.6
	MRF	58.6 ± 16.9	72.4 ± 30.8	88.8 ± 37.8	83.6 ± 39.3
	CTX	67.8 ± 30.6	65.0 ± 55.1	79.6 ± 49.8	76.4 ± 54.0
Secondary	HP	69.0 ± 28.3	66.6 ± 26.1	79.8 ± 30.0	81.4 ± 34.1
	AM	75.4 ± 25.8	77.6 ± 49.5	96.4 ± 47.7	87.8 ± 50.5
	GP	73.4 ± 26.3	79.8 ± 44.6	96.8 ± 47.1	88.0 ± 52.3
	CM	56.0 ± 18.3	51.8 ± 19.9	59.3 ± 12.3	60.5 ± 16.4
	MRF	41.3 ± 30.9	31.0 ± 24.8	44.8 ± 30.5	43.0 ± 14.3
	CTX	66.4 ± 32.3	61.0 ± 38.5	78.4 ± 36.6	67.2 ± 37.5
Behavior		S_6	S_6	S_6	S_6

定し、電極挿入部位と正中離断の範囲の確認を行った。

II. 結 果

各薬剤投与直後にはほとんどのネコで動揺性歩

行が見られたが短時間で消失し、明らかな意識水準の低下は認められなかった。

投与後30分における対照群および DZP 群の脳波図を Fig. 1～2 に示した。各群の経時的脳波記録から AD の出現部位、持続時間を測定し、それ

Table 2 AD duration and behavioral change: diazepam (1.0 mg/kg) group (N=5)

		5 min M±SD(sec)	30 min M±SD(sec)	60 min M±SD(sec)	120 min M±SD(sec)
Primary	HP	15.8 ±23.1*	62.2±29.1	76.2±11.5	81.8±10.4
	AM	15.8 ±23.1*	60.6±29.2	73.0±14.5	81.0±10.7
	GP	6.0 ± 1.4*	36.5±27.6*	69.5±17.7	80.0± 5.7
	CM	13.8 ±18.6*	48.8±21.1	70.8±17.8	78.6±15.9
	MRF	10.2 ±14.1*	31.2±17.1*	42.4±36.7*	59.6±38.9
	CTX	2.2 ± 2.3*	27.0±25.4	43.6±35.0	52.8±40.6
Secondary	HP	6.6 ±14.8*	15.6±21.5*,**	15.0±20.6*,**	39.4±25.4*,**
	AM	10.2 ±20.6*	30.2±28.2*	29.0±27.2*,**	50.4±35.2
	GP	9.4 ±21.0*	21.6±22.1*	19.4±20.4*,**	31.6±31.3*,**
	CM	2.3 ± 2.6*	23.8±20.6*	31.0±27.0**	28.8±22.2*,**
	MRF	0.75 ± 1.5*	5.0±10.0*,**	2.8± 5.5*,**	5.8± 7.2*,**
	CTX	0.6 ± 1.3*	0 **	16.0±28.2*	24.6±33.9*
Behavior		S ₀ ~S ₁	S ₁ ~S ₃	S ₂ ~S ₅	S ₃ ~S ₅

* statistically significant, p<0.05, vs. control

** statistically significant, p<0.05, vs. primary epileptogenic site

Table 3 AD duration and behavioral change: flunitrazepam (0.125 mg/kg) group (N=5)

		5 min M±SD(sec)	30 min M±SD(sec)	60 min M±SD(sec)	120 min M±SD(sec)
Primary	HP	6.4±11.1*	17.0±16.2*	19.0±19.7*	31.8±20.1*
	AM	13.4±25.0*	26.4±33.1*	29.4±29.5*	40.4±30.2*
	GP	3.0± 0 *	19.0±20.9*	24.0±24.4*	38.7±17.0
	CM	5.2± 6.7*	17.2±18.1*	17.8±20.2*	28.0±19.6*
	MRF	1.3± 1.5*	3.8± 3.5*	8.5± 3.1*	14.0±12.9*
	CTX	11.8±24.7*	16.8±25.9	19.4±28.7*	24.0±32.6*
Secondary	HP	0.6± 1.3*	4.0± 3.8*	6.6±11.3*	6.6± 8.4*,**
	AM	12.4±23.9*	23.2±29.4*	22.8±30.2*	36.4±34.0*
	GP	19.3±30.9*	35.3±32.2	39.3±35.5	43.7±41.3
	CM	11.6±24.3*	25.0±36.9	21.4±30.8*	25.0±23.3*
	MRF	11.0±24.6	15.0±31.9	16.2±29.5	29.4±29.8
	CTX	11.6±24.3*	16.0±26.4*	16.2±29.2*	21.6±33.5*
Behavior		S ₀ ~S ₁	S ₁ ~S ₂	S ₁ ~S ₄	S ₁ ~S ₄

らの平均値(秒), 行動上の痙攣発作および対照群との有意差の有無を Table 1~5 に表わした。

対照群は各刺激時に全例, 転倒を伴う全身痙攣を(S₀)示したのに対し, DZP 群は静注後, 痙攣の発展を5分で完全阻止(S₀)から片側顔面搐搦(S₁), 30分で片側顔面搐搦(S₁)から点頭発作(S₃), 60分では両側顔面搐搦(S₂)から全身間代性痙攣(S₅)とそれぞれ痙攣阻止効果を示した。脳波上の AD 短縮効果は5分後では一次側, 二次側のすべての部位で有意な短縮を認めた。30分お

よび60分後の一次側では MRF にのみ共通した有意な短縮が認められたが, 二次側ではほとんどの部位で短縮されたままであった。120分後では一次側のすべてにおいて AD 短縮効果は認められなかったが, 二次側ではほとんどの部位で依然として有意な短縮を認めた。

FNZ 群, NZP 群, CZP 群においても Table 3~5 に示したように, それぞれ行動上の発作抑制が認められ, 脳波上の AD 短縮効果は5分から120分後まで一次側, 二次側のほとんどの部位

Table 4 AD duration and behavioral change: nitrazepam (0.25 mg/kg) group (N=5)

		5 min M±SD(sec)	30 min M±SD(sec)	60 min M±SD(sec)	120 min M±SD(sec)
Primary	HP	28.6±43.3*	20.2±29.6*	24.4±27.4*	21.8±25.6*
	AM	25.4±34.5*	21.8±28.4*	26.0±25.8*	23.4±24.1*
	GP	14.3±19.9*	11.3±3.5*	21.7±21.1*	20.0±21.7
	CM	18.8±22.1*	20.4±27.2*	22.8±24.6*	22.4±23.1*
	MRF	5.4±4.2*	10.4±7.6*	18.6±18.3*	17.4±16.8*
	CTX	5.8±10.0*	4.2±6.0*	13.0±13.7*	10.2±17.5*
Secondary	HP	13.8±18.9*	7.8±8.1*	13.4±14.9*	10.2±11.7*
	AM	15.0±20.5*	15.4±22.4*	19.4±22.1*	20.0±24.4*
	GP	17.5±24.7*	29.5±41.7	20.0±28.3*	27.5±37.5
	CM	13.0±18.8*	12.8±23.4*	19.0±19.2*	19.6±23.2*
	MRF	2.2±4.9*	6.6±10.5*	10.4±11.2*	6.2±7.4*
	CTX	8.4±18.8*	0*	5.4±12.1*	0*
Behavior		S ₀ ~S ₂	S ₁ ~S ₂	S ₁ ~S ₃	S ₁ ~S ₃

Table 5 AD duration and behavioral change: clonazepam (0.5 mg/kg) group (N=5)

		5 min M±SD(sec)	30 min M±SD(sec)	60 min M±SD(sec)	120 min M±SD(sec)
Primary	HP	28.6±33.9*	34.6±35.4*	60.0±36.5	53.8±28.1*
	AM	28.6±33.9*	34.6±35.4*	60.6±37.1*	53.8±28.1*
	GP				
	CM	19.6±25.4*	20.8±16.2*	41.2±20.6*	45.6±23.4*
	MRF	20.0±28.7*	22.4±26.3*	36.8±24.7*	32.8±28.8*
	CTX	0*	1.4±3.1*	6.6±12.2*	9.8±11.0*
Secondary	HP	0***	11.0±24.6*	14.2±19.4***	20.4±18.4***
	AM	26.0±32.0*	30.8±34.9	41.4±30.8*	47.2±26.3
	GP	22.6±28.2*	31.4±34.1*	46.2±29.8*	48.8±26.3
	CM	26.0±35.7	31.4±34.1	39.0±19.7	40.2±29.4
	MRF	16.0±22.0	2.6±5.8*	11.0±9.4***	21.8±25.8
	CTX	0*	0*	0*	1.2±2.7*
Behavior		S ₀ ~S ₄	S ₁ ~S ₄	S ₁ ~S ₄	S ₁ ~S ₄

Fig. 3 Extent of commissure transection

CC: corpus callosum, HC: hippocampal commissure,
AC: anterior commissure, FX: fornix

で有意な短縮を認めた。なお CZP 群の一次側 GP は機器の制約から記録できていない。

次に、SB 群の正中離断の組織学的確認は連続前額割断で行い、離断範囲を Fig. 3 に示した。SB cat 9 の離断範囲は脳梁幹、脳梁膨大部と海馬交連であり、脳梁膝から脳梁吻に至る部分と脳弓の一部は未切断部として確認された。SB cat 15 では SB cat 9 の切断部より脳梁吻方向へわずかに広く切断されていたことを除いてはほぼ同じ範囲であった。SB cat 16 の離断範囲は SB cat 9 と同様であったが右帯状回の一部に損傷が認められた。

Fig. 4 EEG-recorded change of AD duration: diazepam & split-brain group, L-AM (primary epileptogenic focus)

SB 群の kindling preparation に関する AD 閾値, 初回刺激時の行動上の反応, 初回 AD 持続時間, 全身痙攣に至るまでの刺激回数および全身痙攣 (stage 6) の持続時間については NSB 群との間で差は認められなかった。しかし, キンドリング形成過程における行動発展に関しては SB cat 9 では S_2 , S_5 がみられず, S_1 から S_3 , S_4 そして S_6 へと跳躍的に発展した。SB cat 15 でも同様に S_2 , S_3 が認められなかった。SB cat 16 では段階的發展でなく S_2 から S_4 へ発展後 S_3 へ後退し, さらに S_4 , S_5 へ発展して再び S_4 へ後退, その後 S_5 , S_6 へと移行した。しかし, S_6 に発展後の全身痙攣出現は安定していた。

また, 行動上発作発現の対称性に関しても差異が認められ, NSB 群では行動上の発作はほぼ対称的に出現したが, SB 群では S_2 における両側顔面抽搐は常に刺激側優位であった。さらに全身痙攣においては, 刺激側前後肢は主に強直性痙攣を呈したのに対し, 刺激反対側の前後肢は間代性痙攣を示した。また, 刺激後の発作発展の march は SB 群に共通して速く, すぐに転倒して全身痙攣へ移行した。SB cat 15 では発作終了後のもう

ろう状態からの回復は他に比べ短時間であった。

さて, DZP 投与後の痙攣発作の発展は SB cat 9 と SB cat 16 においては5分から120分後まで刺激側顔面抽搐 (S_1) にとどまり, SB cat 15 では5分後は完全抑止 (S_0), 30分から120分後までは両側顔面抽搐 (S_2) を示した。

脳波上の AD の変化は SB cat 9 においては5分後で一次側 AM, CM にのみ1秒間に1回の spike が5秒間出現した。30分, 60分後では同様の AD が一次側 AM, HP, GP, CM にも出現した。120分後でも同様の AD が一次側 HP, CM に2.5秒間認められたが, 二次側においては各刺激時ともに AD の出現は認められなかった。

SB cat 15 においては5分後で一次側 HP, AM, CM, 二次側 AM に低振幅の痕跡的な AD が2秒間出現した。30分後では一次側 HP, AM, CM, MRF と二次側 AM に低振幅であるが3~4回/秒の頻度の AD が約7.5秒間出現した。60分後では一次側においては30分後と同部位に8.5秒間 AD を認め, 二次側においては AM, GP, MRF に同時間の出現を, また二次側 CM には2秒間の出現を認めた。一次側, 二次側 CM, MRF の

Table 6 AD duration and behavioral change: effect of diazepam (1.0 mg/kg) on split-brain cat # 16

	5 min (sec)	30 min (sec)	60 min (sec)	120 min (sec)
Primary				
HP	4.0	5.0	4.0	5.0
AM	4.0	5.0	4.0	5.0
GP				
CM	1.0	5.0	2.0	4.0
MRF	4.0	2.0	4.0	5.0
CTX	0	0	0	0
Secondary				
HP	4.0	5.0	4.0	5.0
AM	0	0	0	0
GP	0	0	2.0	0
CM	0	0	1.0	2.0
MRF	4.0	5.0	4.0	5.0
CTX	0	0	0	0
Behavior	S ₁	S ₁	S ₁	S ₁

AD は低振幅で痕跡的であった。120 分後では 30 分、60 分後と AD 出現部位は同じであったが、その持続時間は 9.5 秒、二次側 CM では 3 秒間であった。一次側 AM の AD は高振幅、高周波数の比較的よく発達した AD であった。

SB cat 16 の 5 分後では一次側 AM, HP に 4 秒間の spike & wave complex を認め、MRF には 4 秒間、CM には 1 秒のみ痕跡的 AD が出現した。二次側 HP, MRF にも低振幅の AD が認められた。30 分後では一次側 HP, AM, CM に 5 秒間 spike & wave complex が出現し、MRF には 2 秒間低振幅の痕跡的 AD が認められた。二次側では 5 分後と同部位に 5 秒間 AD が出現した。60 分後の一次側では 30 分後と同様の AD が 4 秒間出現し、二次側では HP, MRF のほか GP に 2 秒間、CM には 1 秒間のみ痕跡的 AD が出現した。120 分後の一次側でも 30 分、60 分後と同部位に約 5 秒間 AD が出現し、二次側では HP と MRF に 5 秒間、CM に 2 秒間低振幅 AD が認められた。これら SB 群の DZP 投与後 120 分の脳波図を Fig. 4 に示し、SB cat 16 の AD 持続時間を Table 6 に例示した。

最後に転移現象について、SB cat 15 では反対

側 AM への 1 回目の刺激で S₆ まで発展し転移現象を認めた。行動上は刺激後、顔面掻擗から飛びはね急激に転倒して激しい全身痙攣へと移行した。全身痙攣移行後の初期には刺激側前肢で強直性痙攣を呈し、また刺激反対側前肢と後肢は間代性痙攣を示したが、しだいに左右差は認められなくなった。SB cat 16 では反対側刺激 11 回目に全身痙攣を示し、一次側に要した 37 回に比べ顕著な差が認められた。SB cat 9 については転移現象確認前に死亡し結果は得られなかった。

III. 考 察

BDZs の抗痙攣作用の特異性に関して Tanaka (1972)¹⁴⁾ は家兎扁桃核キンドリング痙攣発作に対して DZP は刺激側扁桃核の AD にはほとんど効果を及ぼさないが、痙攣発作の発展を阻止すると報告した。続いて Wise & Chinerman (1974)¹⁷⁾ はラットで DZP の効果を検討し、扁桃核 AD 持続時間と AD 閾値には影響を及ぼさないが、反対側への AD 伝播を阻止すると述べた。また、Racine et al. (1975)¹³⁾ はラットを用いた研究で DZP は扁桃核誘発刺激による二次側辺縁系の電位に対して有意な変化を起こさないことを示した。さらに、Morita et al. (1982)⁸⁾ は扁桃核キンドリングラットを用い、5 種類の BDZs について投与 1 時間と 2 時間後の抗痙攣効果を検討した。その結果、DZP を除く他の BDZs は行動上の発作を抑え、AD に関しては一次、二次両側の扁桃核 AD 持続時間を有意に短縮したが、DZP は行動上の発作を阻止したにもかかわらず、一次側扁桃核の AD 短縮効果を示さなかったとし、DZP の特異な作用を強調した。

これらの研究は主にラットで行われたため記録部位にも制限があったので、本研究ではネコを用い、より広範な脳部位について検討した。その結果、まず FNP, NZP, CZP の AD 持続時間に対する効果は 5 分から 120 分にわたり一次側、二次側のほとんどの部位で有意な短縮を示し、また痙攣発作に対しても顕著な阻止効果を示した。さらに DZP に関しても投与直後の 5 分においては一次、二次両側のすべての部位に AD 短縮が認められたが、この時点では高血中濃度による過度の

鎮静で BDZs の効果の特徴が明らかにされない可能性がある。そこで、より濃度が低下した30分、60分後における一次側 AD の結果についてみると、AD 短縮効果は MRF を除いて対照群との差は有意でなかった。

一般に BDZs の薬効の強さは benzodiazepine receptor に対する親和性の強さによることから¹⁰⁾、このように二次側での効果に加え一次側で MRF のみに効果発現をみたことは、DZP のおもな作用部位の一つが MRF であることを示すものであり、また、その作用機序としては中脳網様体における痙攣発作二次性全汎化阻止が考えられる。

そこで、正中離断とキノドリリングについての研究で脳梁が脳半球間の痙攣発作二次性全汎化と左右対称性発現に関与しているという報告^{6,7,12,16)}に基づき、発作の対側半球への伝播がおもに脳幹網様体を介して行われる正中離断モデルを作成し、先に述べた DZP の結果をさらに明確にしようとした。その結果、二次側 AD 短縮効果の増強は脳幹網様体を含む残存する伝播路が DZP により遮断されたことを示すものであるが、同様の効果が一次側においてもみられた。すでに知られているように¹²⁾、本研究においても、SB 群はキノドリリングの発展が左右非対称で、かつ跳躍的あるいは前段階への後退がみられ、第6段階全身痙攣後の行動抑制や発作後抑制が軽微であった。そこで SB 群では転移現象の形成から経シナプス変化はできているものの NSB 群に比べキノドリリング完成度が脆弱で、そのため DZP の効果がより顕著となり二次側効果の増強、さらには一次側に対する効果も出現したのであり、したがって DZP の効果は作用機序において FNP, NZP, CZP と本質的差異はないと考えられる。

以上に述べた結果から BDZs は痙攣発作二次性全汎化に作用するすぐれた抗痙攣剤であると結論される。

稿を終えるにあたり御指導、御校閲を賜りました三好功峰教授に深謝いたします。

また終始懇切な御助言をいただきました守田嘉男講師、御協力いただいた鎌田清美氏ならびに教室員の皆様に感謝いたします。

文 献

- 1) Browne TR, Penry JK. Benzodiazepines in the treatment of epilepsy. *Epilepsia* **1973**; 14: 277-310.
- 2) Gastaut H, Courjon J, Poiré R, et al. Treatment of status epilepticus with a new benzodiazepine more active than diazepam. *Epilepsia* **1971**; 12: 197-214.
- 3) Gastaut H, Naquet R, Tassinari CA. Treatment of status epilepticus with diazepam (Valium). *Epilepsia* **1965**; 6: 167-182.
- 4) Goddard GV. Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. *Nature* **1967**; 214: 1020-1021.
- 5) Haefely W. Tranquillizers. In: Grahame-Smith DG, Hippus H, Winokur G, ed. *Psychopharmacology 1*. Amsterdam-Oxford-Princeton: Excerpta Medica, **1983**; 107-151.
- 6) McCaughan JA, Corcoran ME, Wada JA. Role of the forebrain commissures in amygdaloid kindling in rats. *Epilepsia* **1978**; 19: 19-33.
- 7) McIntyre DA. Split-brain rat: Transfer and interference of kindled amygdala convulsions. In: Wada JA, ed. *Kindling 1*. N.Y.: Raven Press, **1976**; 85-101.
- 8) Morita Y, Shinkuma D, Shibagaki N, et al. Effect of benzodiazepine derivatives on amygdaloid-kindled convulsion. *Folia Psychiatriae Neurol Jpn* **1982**; 36: 391-400.
- 9) 中原多美雄, 英 保彦, 牛島 逸子ら. Bromazepam についての薬理学的研究. *医学研究* **1973**; 43: 27-40.
- 10) 岡田敏一. ベンゾジアゼピンレセプター. *神経精神薬理* **1980**; 2: 5-16.
- 11) 岡本 基. けいれんの全汎機序. 佐藤光源編. 燃え上がり現象 てんかんと精神病への新しいアプローチ. 東京: 創造出版, **1981**; 154-174.
- 12) 岡本 基. 正中離断による全汎化機序の検討: 燃え上がり現象を用いた側頭部皮質焦点発作の実験的研究. *精神神経誌* **1982**; 84: 48-67.
- 13) Racine RJ, Livingston K, Joaquin A. Effects of procain hydrochloride, diazepam and diphenylhydantoin in seizure development in cortical and subcortical structures in rats. *Electroenceph Clin Neurophysiol* **1975**; 38: 355-365.
- 14) Tanaka A. Progressive changes of behavioral

- and electroencephalographic responses to daily amygdaloid stimulations in rabbits. Fukuoka Medical Journal **1972**; 63: 152-164.
- 15) Wada JA, Sato M. Generalized convulsive seizure induced by daily electrical stimulation of the amygdala in cats: Correlative electrographic and behavioral features. Neurology **1974**; 24: 565-574.
- 16) Wada JA, Sato M. The generalized convulsive seizure state induced by daily electrical stimulation of the amygdala in split brain cats. Epilepsia **1975**; 16: 417-430.
- 17) Wise RA, Chinerman J. Effect of diazepam and phenobarbital on electrically-induced amygdaloid seizures and seizure development. Exp Neurology **1974**; 45: 355-363.
- 18) Zbinden G, Randall LO. Pharmacology of benzodiazepines: Laboratory and clinical correlations. Advance Pharmacol **1967**; 5: 213-291.

Summary

Effect of Benzodiazepine Derivatives on Secondary Propagation of Convulsive Seizures

Jiro Kanaya

The mechanism of the anticonvulsant effect of benzodiazepine derivatives (BDZs) on amygdaloid-kindled convulsions of cat was investigated in the present study. Flunitrazepam, nitrazepam, clonazepam showed marked blocking of convulsive seizures and significant shortening of after discharge (AD) at both primary and secondary epileptogenic sites. Diazepam blocked convulsive seizures and shortened AD at the secondary epileptogenic site, but only showed shortening of AD duration in the midbrain reticular formation (MRF). On kindled convulsions following splitbrain procedures, diazepam displayed a marked anticonvulsant effect which was similar to those of the three other BDZs. These findings suggest that BDZs have eminent anticonvulsant effects and act pharmacologically by blocking AD propagation in MRF.

J. Jpn. Epil. Soc. 1985 ; 3 : 164-173

昭和60年度日本てんかん学会総会案内

日 時：昭和60年10月5日 午後1時より

場 所：大津市民会館大ホール

役員改選，会費変更等の重要な議題がありますので御出席下さい。