ネコ側頭部皮質キンドライグの長期経過と 大脳辺縁系の関与について

Prolonged Sylvian and Ectosylvian Gyrus Kindling in Cats and the Secondary Epileptogenic Change in the Limbic System

江 原 良 貴*

要旨 : 側頭部皮質焦点発作の長期経過を検討する目的で12匹のネコを用いて側頭部皮質を100日間電気刺激し(オーバーキンドライグ), その後100日間の刺激休止期を置いて再刺激を行った。その結果, 1) オーバーキンドライグにより4匹で安定した全身けいれんが出現するようになり(安定群), 他の8匹は一旦全身けいれん出現後に, ほとんど部分けいれんしか出現しなくなった。2) 安定群では100日の休止期後にも発作性放電がみられたが, 不安定群ではこれがみられなかった。3) 休止期後の再刺激では安定群, 不安定群にかかわらず7匹中6匹で初回刺激時から全身けいれんが出現したが, 不安定群ではその後ふたたび部分けいれんしか出現しなくなった。4) 安定群のネコ4匹中3匹で再刺激後に脳波行動上大脳辺縁系起源と考えられる自発けいれんが繰り返して出現した。これらの結果は側頭部皮質でも長期持続性のてんかん原性変化が形成されうること, 発作の反復によって大脳辺縁系に二次てんかん原性変化が形成されることを示しており, 長期にわたる発作の反復がてんかん難治化の要因となりうることを示していると考えられる。

てんかん研究 1988 ; 6 : 28-38

Key Words: kindling, cat, temporal cortex, persistent epileptogenesis, spontaneous seizures.

はじめに

てんかん発作のなかでも, 複雑部分発作や二次性全般化を伴う部分発作がしばしば難治性の経過をたどることはよく知られている^{13,14)}。自動症を伴う複雑部分発作(側頭葉てんかんとほぼ同義, 以下, 側頭葉てんかん)をもつ患者の多くは, 大脳辺縁系とくに海馬や扁桃核にてんかん原性焦点があることが知られている⁶⁾。側頭葉てんかんは,

発作がしばしば治療抵抗性であることのほかに, 性格変化や挿間性の精神病様状態など社会適応上障害となる問題をかかえやすいことからその病態が古くから注目されており¹⁰⁾, これまでに多くの臨床的, 実験的研究が行われてきた。一方, 発作間欠期の脳波で側頭葉にてんかん焦点をもつ患者の中には側頭葉新皮質に焦点をもつ例もあることが知られている¹⁵⁾。しかし, 側頭葉皮質焦点発作とその二次性全般化の病態生理は, 辺縁系発作は

* 岡山大学医学部神経精神医学教室

[〒700 岡山市鹿田町 2-5-1]

Yoshitaka Ehara

Department of Neuropsychiatry, Okayama University Medical School

1987年12月8日受理

どには研究されていない。

近年、部分発作が二次性全般化発作に発展する脳内過程を研究する好適な実験モデルとしてキンドリング現象 (kindling effect³⁾) が広く用いられている。この実験でてんかんモデルを用いたこれまでの佐藤や岡本らの研究によれば、辺縁系発作と新皮質焦点発作はいくつかの点で異なるとされている^{12, 21, 22)}。たとえば、辺縁系のキンドリングでは二次性全般化発作が安定して出現するようになり長期持続性のてんかん原性変化が形成されるのに対し、新皮質キンドリングでは一旦二次性全般化発作に発展しても容易に部分発作へ逆行し、不安定なてんかん原性変化しか形成されない^{21, 22)}。また、新皮質焦点発作は日常使用されている抗てんかん薬で容易に抑制されるが、辺縁系発作の場合発作の二次性全般化は抑制されても辺縁系における発作活動は抑制されにくい¹⁾。この成績は、ヒトの側頭葉てんかんがしばしば治療抵抗性であるいっぽうで、一部は良好に経過することとも符合している。しかしながらこれらの成績は、キンドリングによって形成された二次性全般化発作が 5 回連続してみられた時点での観察結果であり、その後も発作を繰り返した場合 (over kindling³⁰⁾)、どのように経過するのかは不明である。てんかんの予後は多くの因子によって影響されるが、Gowers⁵⁾ はすでに 1881 年に発作の反復がてんかんの難治化要因として重要なことを指摘している。この考えは最近の Reynolds ら¹⁸⁾ によっても継続されている。そこで、新皮質焦点発作が長期にわたって反復された場合でも、辺縁系発作と異なった経過に終始するか否かが注目される。それはまた、てんかん難治化の神経機序を解明するうえでも重要なことであろう。

そこで著者は、側頭部皮質焦点のオーバーキンドリングモデルを用いて、二次性全般化発作の出現様式、キンドリングの長期持続性、その後の再キンドリングにおける二次性全般化発作の出現様式の変化などを検討し、興味ある成績を得たので報告する。

対象と実験方法

1. 対象と慢性深部電極の挿入手術

対象には体重 2.5 kg 以上の成熟ネコ 12 匹を用いた。ペントバルビタール麻酔下 (25 mg/kg, i.p.) でネコの頭部を東大脳研型脳固定装置に固定し、Jasper & Ajmone-Marsan⁷⁾ の脳図譜にしたがって、慢性深部電極を挿入した。深部電極の挿入部位は両側背側海馬 (F : +2.0, L : +10.0, H : +4.5), 中脳網様体 (F : +3.0, L : +3.0, H : -1.5) へ、また直視下で側頭部皮質 (sylvian gyrus), 前頭部皮質 (sigmoid gyrus) に電極を挿入した。側頭部皮質の電極は外耳口より 8 mm 前方、側頭骨の隆起線から 3~4 mm 下方で硬膜にはほぼ垂直になるように挿入、前頭部皮質の電極は、前頭洞を開き骨隆起の中心部を目標に硬膜に垂直に挿入した。12 匹中 5 匹のネコには両側扁桃核 (F : +11.5, L : +10.5, H : -6.0) にも電極を挿入した。側頭部皮質は 3 極の電極を使用し、1 本を刺激用、他の 2 本を脳波記録用電極とした。側頭部皮質以外の部位は 2 極の電極を使用し、脳波記録用とした。電極はガラス被覆により先端部以外を絶縁した直径 0.27 mm のステンレススチール線 2 本もしくは 3 本をよりあわせたものを使用した。また、両側前頭洞に直径 0.19 mm のステンレススチール線 3 本をよりあわせたものを通して固定し不関電極とした。これらの電極の先端は第一電子工業製 AMPHENOL DDK 57 40240 のミニチュアソケットにつなぎ、頭蓋骨上に歯科用セメント (Shofu Inc. バイル BR) を用いて固定した。

2. キンドリングの方法

これまでの佐藤^{21, 22)}、岡本¹²⁾らの成績と比較するために、キンドリングの方法はそれと同様の条件で行った。それは次のようである。電極植え込み手術のあと 1 週間以上の回復期間を置き、側頭部皮質キンドリングを開始した。電気刺激は前頭洞の不関電極と側頭部皮質に挿入した電極との間の単極刺激とした。刺激条件は、1 日 1 回、60 Hz 正弦波、通電時間 1 秒間とし、刺激強度は、後発射 (afterdischarge : AD) をひき起こすのに必要な最小限の強度 すなわち後発射誘発閾値

(afterdischarge triggering threshold: ADT) で行った。ADT はまず $100\ \mu\text{A}$ より刺激を開始し、後発射が誘発されるまで $50\ \mu\text{A}$ ずつ強度を高め、はじめて後発射が出現したときの刺激強度とし、電気刺激には三栄測器製定電流刺激装置を用い、脳波記録には12チャンネルの三栄測器製多用途脳波計 1A74 を用いた。発作段階の評価は佐藤の分類^{21,22)}に従った。すなわち Stage 1 (S-1): 刺激反対側への頭部回旋, Stage 2 (S-2): 刺激反対側への疾走回転, Stage 3 (S-3): 刺激反対側前肢の強直性けいれん, Stage 4 (S-4): 刺激反対側のけいれん, Stage 5 (S-5): 全身の強直間代性けいれんである。

3. 実験手順

実験1 オーバーキンリング (over-kindling session: O-KS)

1日1回、発作がS-5に達することと無関係に100日間、原則として毎日 ADT にてキンリング刺激を行った。誘発されるてんかん様反応は脳波と行動の両面から観察した。

実験2 再キンリング (re-kindling session: R-KS)

O-KS 現象の持続性を検討する目的で9匹のネコを用い O-KS 後100日間の無刺激期間を置き、O-KS 時と同じ条件で刺激を再開 (R-KS) し、キンリング刺激を30日間続けた。O-KS と R-KS 間の無刺激期間中も週1回、20分ないし40分間の脳波記録を行い、発作間欠期の覚醒時における発作性放電 (interictal discharge: IID) を観察した。なお、R-KS 中自発けいれんを認めたネコについてはその時点で刺激を中止し、自発けいれん発作の行動と脳波の同時観察を行った。

実験3 転移現象の検討

R-KS 後7匹のネコで、刺激反対側の海馬を側頭部皮質と同様の方法でキンリングし、全身けいれんが出現するまでの刺激回数を検討した。佐藤²⁰⁾はネコの海馬キンリングの実験で、最終段階の Stage 6 が出現するには34~70回、平均51.8回の刺激回数を要すると述べている。それと同一の実験条件で本実験を行ったので、本研究では10回以下の刺激で全身けいれんを示した場合、キンリング刺激回数の節約がみられたと判定して転

Fig. 1 Location of the electrodes in temporal cortex

移現象陽性とした。

実験4 刺激電極位置の確認

実験を終了したネコは、ペントバルビタール麻酔下にて開胸し、上行性大動脈から生理食塩水 500 ml と10%ホルマリン液 500 ml を注入し、脳の灌流固定を行った。そしてパラフィン包埋のうえ、マイクロームで $10\ \mu\text{m}$ の厚さの切片を作り、Hematoxylin-Eosin 染色, Kluver-Barrela 染色を行い、組織学的に刺激電極の位置を確認した。その結果、側頭部皮質の刺激電極の先端は白質、灰白質のいずれかまたは境界部に挿入されていた。電極先端部の深さと結果の項で述べる O-KS 安定群、不安定群との間には関係はみられなかった。皮質表面からみた電極位置を Fig. 1 に示した。

結 果

1. over-kindling session の経過

100日間にわたる側頭部皮質 O-KS 中の発作症状の変化を Table 1 に要約した。すべてのネコが平均 35 (12~87) 回の刺激で最終段階の S-5 発作に発展したが、その後の発作の出現様式は次の2群に大別された。12匹中4匹は1度 S-5 発作が出現した後、早期 (1~21日) には部分けいれんへの逆行がみられるものの、刺激の反復とともに安定して S-5 発作が出現した。この一群を安定群とした。他の8匹のネコは S-5 発作と部分けい

Table 1 The results of temporal cortical over-kindling and re-kindling in cats

CAT #	ADT	Latency to the first stage 5	Stability of the stage 5 seizure	IID just before R-KS	Latency to the first stage 5 in R-KS	Spontaneous seizure
E-2	300	42	stable	+	1	+
E-4	200	26		+	1	+
E-7	400	18		+	1	+
E-9	300 (30±41)	24 (28±5)		+	1	—
E-5	600	27	unstable	—	1	—
E-10	200	12		—	22	—
E-11	400	61		—	—	—
E-12	200	36		—	1	—
E-13	400	18		—	1	—
E-14	600	52		—	1	—
E-17	500	87		—	—	—
E-18	200 (388±61)	16 (39±9)		—	—	—

ADT: afterdischarge threshold, R-KS: re-kindling session, IID: interictal discharge
The number in parentheses represents mean±SE.

Fig. 2 Behavioral seizure courses of temporal cortical over-kindling and re-kindling in cats

The representative cases of stable and unstable groups are shown. The solid line represents behavioral seizure stages. The dotted line represents failure in inducing afterdischarge.

れんが交錯して出現したあと 5~19 回は安定して S-5 発作が出現した。しかしその後 S-5 発作が出現したのは 8~24% で、それ以外は S-1, 2 の部分けいれんへの逆行もしくは AD のみでけいれんを欠く状態へ移行し、なかには AD の出現すらみられなくなるものもあった。これを不安定群とし

た。

ADT, 初回刺激時の AD 持続時間, 初回 S-5 発作出現までの刺激回数, 発作症状の発展経過には両群間で差がなかった (Table 1)。以上に述べた 100 日間の発作症状の出現様式について安定群と不安定群の代表例を Fig. 2 に示した。

Fig. 3 a, b Electroencephalographic pattern of fully kindled and spontaneous generalized convulsion in temporal cortical kindled cat. The kindled site is shown by underline or star. Note the fact that seizure discharge begins from right hippocampus in spontaneous seizure.

abbreviations; SG: sylvian gyrus, Hipp: hippocampus, MRF: midbrain reticular formation, GL: globus pallidus, MC: motor cortex.

2. IID の長期持続性と re-kindling session における発作の出現様式

100 日間の無刺激期間中の IID の出現状態は次のようであった。KS 終了後数日は両群とも IID が記録されたが、不安定群では徐々に減少し、100 日目にはどのネコでも IID を確認できなかった。これに対し、安定群では出現頻度は減少するものの、100 日目にも 4 匹全例で IID を確認できた。しかしながら出現部位は一定せず、刺激部位の側頭部皮質と同期して全誘導に出現したり、刺激側、刺激反対側の海馬に独立して出現するものも認められた。R-KS では、安定群、不安定群を問わず 9 匹中 8 匹で初回刺激時に S-5 発作が出現した。しかし不安定群の 1 匹は無反応で S-5 発作が出現するまでに 22 回の刺激を要した (Table 1)。R-KS の経過を見ると、安定群の 1 匹では 7 回目までが部分けいれんへの逆行がみられたが、8 回目からは安定した全身けいれんが出現するようになった (Fig. 2)。安定群の他の 3 匹は R-KS 開始後 6～16 日目に自発けいれんが出現したため、その時点で刺激を中止した。不安定群では R-KS 開始時は全身けいれんを示したが、その後は O-KS 時と同様に不安定となり、部分けいれんへの逆行がみられた (Fig. 2)。

3. 自発けいれん発作

安定群のネコ 3 匹 (E-2, E-4, E-7) に少なくとも数回の自発けいれん発作が観察された。それぞれについての結果は次のようである。

E-2 : R-KS 開始後 6 日目、最終刺激から 27 時間後に始まった 4 回の全身けいれんを確認できた。このうち 3 回は発作時脳波を記録できたが、発作波は 3 回とも刺激反対側の海馬から出現した (Fig. 3b)。発作は両側の顔面搐溺で始まり、点頭、流涎、両側前肢の強直性けいれんを経て全身の強直間代性けいれんに移行した。各回の発作の持続時間は 107～144 秒で、自発けいれん発作出現の間隔は 1 時間 15 分から 3 時間であった。

E-4 : R-KS 開始後 16 日目に最終刺激より 6 時間後に始まった 3 回の全身けいれんと 2 回の部分けいれんを、27 日目に 1 回の全身けいれんを、28 日目に 1 回の全身けいれんと 1 回の部分けいれんを認めた。部分けいれんは点頭、流涎、顔面搐

Table 2 Epileptic transference to the contralateral hippocampus following temporal cortical kindling in cats

CAT #	kindling rate in the contralateral hippocampus	transference phenomenon
E-2*	4 (200 μ A)	+
E-4*	3 (200 μ A)	+
E-7*	4 (200 μ A)	+
E-10	5 (300 μ A)	+
E-12	10 (200 μ A)	-
E-13	1 (100 μ A)	+
E-14	7 (200 μ A)	+

The number in parentheses represents ADT.

* : Recurrent spontaneous seizures were observed in cat E-2, E-4, E-7.

溺、刺激側への頭部回旋、刺激側前肢の強直性けいれんからなるもので、全て全身けいれんが出現した後 10 分以内に起こった。全身けいれんは刺激反対側顔面搐溺、点頭、両側顔面搐溺などで始まり、刺激側前肢の強直性けいれん、四肢の強直性けいれんを経て全身の強直間代性けいれんに至った。16 日目の全身けいれんの間隔は、1 回目と 2 回目が 2 時間、2 回目と 3 回目が 8 分であった。脳波上、発作波は両側側頭部皮質、刺激反対側の海馬でほぼ同時に始まり起始部位ははっきりしなかった。しかし発作波は刺激反対側半球優位に出現した。

E-7 : R-KS 開始後 10 日目に最終刺激より 24 時間後に 2 回の自発けいれんを確認し、そのうちの 1 回は脳波を記録できた。発作は両側顔面搐溺で始まり刺激側前肢の強直性けいれんを経て全身の強直間代性けいれんに至った。脳波上は、刺激反対側半球から発作が出現したが起始部ははっきりしなかった。なお、自発けいれん発作の出現した 3 匹ではいずれも扁桃核に電極を挿入していなかったため扁桃核の発作波は記録できなかった。

4. 反対側海馬への転移現象

安定群 3 匹、不安定群 4 匹で刺激反対側海馬への転移現象を検討した結果、安定群では 3 匹すべてのネコで、不安定群では 4 匹中 3 匹で転移現象が見られた。しかし不安定群の 1 匹は 10 回目の刺激でも S-4 の咀嚼様運動にとどまった (Table 2)。

5. 組織学的所見

実験終了後の組織学的検討では、海馬錐体細胞の脱落、変性、gliosisなどの病理組織学的変化は安定群、不安定群のいずれにおいても認められなかった。また、背側海馬、中脳網様体の電極周囲および側頭部皮質電極の先端部周囲に軽度のgliosisがみられたが、その程度も安定群と不安定群で差がなかった。

考 察

1. 皮質焦点発作の長期経過

佐藤^{21,22)}は、側頭部皮質キンドリリングでは扁桃核、海馬など辺縁系キンドリリングと異なり、キンドリリング完成後にも部分けいれんへの逆行がみられ不安定なけいれん準備性しか形成されないことを報告した。本研究では、その後さらにけいれん発作を繰り返すことにより、側頭部皮質焦点発作の臨床経過が次の2群に分かれることが示された。つまり、

1) 当初は部分けいれんへの逆行がみられるが、発作を繰り返すうちに安定したS-5発作が出現するようになる群(安定群)

2) 発作を繰り返すうちにS-1, 2の低次の部分けいれん、もしくはADすら出現しないようになり、全身けいれん発作がほとんど出現しなくなる群(不安定群)

である。この結果は、大脳新皮質でも発作を繰り返すことによって強固なてんかん原性が形成されることを示している。安定群と不安定群との間で電極位置、ADT、初回S-5発作出現に要した刺激回数、病理組織学的所見に差が認められなかったことから、両群にみられた経過の違いは、次のいずれかによると考えられる。

第1は、大脳辺縁系における二次てんかん原性変化の程度の差である。反対側海馬への転移現象は、安定群では3匹全例に、不安定群では4匹中3匹にみられ、いずれの群においても反対側背側海馬に転移現象が形成されていることが示された。しかし、安定群でのみ辺縁系起源と思われる自発けいれん発作が観察され、不安定群では1例もみられなかったことから、両群で大脳辺縁系における二次てんかん原性形成の程度に差があった

ものと考えられる。ただし、本研究では扁桃核への転移現象を検討していないので、扁桃核における二次てんかん原性形成の有無が両群の差異に関与している可能性は否定できない。

第2は発作発現における興奮系と抑制系の機能的均衡の問題である。佐藤らは側頭部皮質キンドリリングでは全身けいれん出現までの刺激回数とキンドリリング中の辺縁系発作症状の出現の有無、扁桃核への転移現象の有無は無関係であったことから、側頭部皮質焦点発作の全般化に大脳辺縁系はそれほど重要な役割を果たしていない^{21,22)}とし、岡本は側頭部皮質焦点発作は視床への発作活動の伝播を介して全般化する¹²⁾ことを示唆した。本研究でも安定群と不安定群の間で発作症状に差がなかったことから、視床をはじめとする全般化機序との機能的結合あるいは焦点部の興奮性の程度に差があったことが考えられる。全身けいれん発作の繰り返しにより興奮機能だけでなく抑制機能にも亢進が起こることは多くの研究^{9,11,23)}が示すところであり、興奮機能が抑制機能を上回った場合にS-5発作が出現し、抑制機能が興奮機能を上回った場合部分けいれんにとどまったと考えられる。しかし、ADすら出現しなかったときもあり、これが主として焦点部での抑制増強によるものか、焦点部からの発作活動の全般化に対する抑制増強によるものかは明らかでない。

2. 皮質における kindled epileptogenesis の長期持続性

これまで、キンドリリング動物では長期持続性のてんかん原性変化がみられることが報告されているが^{3,4,17,24)}、いずれも辺縁系キンドリリングを用いたものであり、調べた限りでは皮質で研究されたものはない。本研究で、R-KSの安定群、不安定群をとわず9匹中8匹で初回刺激時から全身けいれんが出現したことは、皮質キンドリリングでも長期持続性のてんかん原性が形成されることを示している。また、安定群では100日の刺激休止後にも覚醒時のIIDがみられ、安定群にのみ自発けいれん発作が出現したことは、覚醒時におけるIIDの出現がけいれん準備性の程度をある程度反映していると考えられる。R-KSの際不安定群でも5匹中4匹で初回刺激時に全身けいれんが出現

Table 3 Reported spontaneous seizures in kindled animals

authors	animals (N)	kindled site	seizure pattern	Spontaneous seizure	
				EEG recording	similarity to kindled seizure
Goddard et al. (1969) ³⁾	rat	AM	(?)	(-)	(?)
Wada et al. (1974) ²⁵⁾	cat (3)	AM	GS, PS	(+)	(+)
Wada et al. (1975) ²⁶⁾	baboon (1)	PFC	GS	(+)	(+)
Wada et al. (1976) ²⁷⁾	baboon (3)	AM	GS, PS	(+)	(+)
Pinel et al. (1978) ¹⁷⁾	rat (27)	ENTO, HIPP AM, caudate	GS, PS	(+)	(+)
Rial et al. (1978) ¹⁹⁾	lacerta (16)	DTC	GS, PS	(+)	(+)
Wada et al. (1978) ²⁸⁾	monkey (1)	AM	GS	(+)	(+)
Wada et al. ³⁰⁾	cat (3)	AM, PYC, OC	GS	(+)	(+)
Pinel (1981) ¹⁶⁾	rat (26)	ENTO, ANC, PNC	GS, PS	(+)	(+)
Gotman (1984) ⁴⁾	cat (3)	AM	GS, PS	(+)	(+)
Wada et al. (1985) ²⁹⁾	baboon (2)	FC	GS	(+)	(+)
Baba et al. (1986) ²⁾	baboon (4)	PMC	GS	(+)	(+)

abbreviations

AM: amygdala, HIPP: hippocampus, ENTO: entorhinal cortex, ANC: anterior neo-cortex, PNC: posterior neo-cortex, FC: frontal cortex, PFC: prefrontal cortex, DTC: dorsal telencephalic cortex, PMC: premotor cortex, PYC: pyriform cortex, OC: orbital cortex, GS: generalized seizure, PS: partial seizure

したが、これは長期の刺激休止中に抑制系の機能が減弱したためではないかと考えられる。キンドリング脳で見られる抑制系の機能亢進は全身けいれん発作の繰り返しによって起こることが示されているが⁹⁾、最近興奮系の機能亢進が長期持続性であるのに対して、抑制系の機能亢進は1カ月以内に消失する一過性の変化であることが示されており⁸⁾、不安定群では発作反復によって増強した抑制系機能の減弱が刺激休止中に起こったのではないかと思われる。不安定群の R-KS で一旦全身けいれん発作が出現しながら発作を繰り返すうちに O-KS 時と同様再び部分発作への逆行がみられるようになったことはこの仮説を支持していると考えられる。

3. 自発けいれんについて

安定群では高率に自発けいれんがみられたが、いずれも行動上の発作症状でみる限り辺縁系起源の発作であり、1匹は脳波上刺激反対側海馬から AD が始まっていた。自発けいれんについてはこれまで多くの研究がなされてきた。Table 3 に要約したようにほとんどが辺縁系キンドリングでみられた自発けいれんに関するものであり皮質キン

ドリングについては Wada ら^{26,29)}、和田ら³⁰⁾、Baba ら²⁾と Pinel¹⁶⁾の報告があるだけである。Wada ら^{26,29)}、Baba ら²⁾は、光過敏性ヒヒ *papio* の前頭部皮質キンドリングで皮質起源の自発けいれん発作が起こることを報告している。和田ら³⁰⁾はネコの梨状葉皮質、前頭葉眼窩面のオーバーキンドリングで自発けいれんを確認しているが、この2部位のキンドリングの症状は扁桃核キンドリングと類似し、キンドリング完成後に部分けいれんへの逆行がみられないことを報告している。ラットを用いた Pinel¹⁶⁾は前頭部皮質キンドリング、後頭皮質キンドリングのいずれにおいても自発けいれん発作のさい皮質脳波では発作波がみられず、行動上も辺縁系発作の症状がみられたことを報告している。これらの結果は、本研究で辺縁系起源の自発けいれん発作が見られたことと一致する所見であり、遺伝的にけいれん素因をもたない動物では大脳辺縁系が自発けいれん発作の出現に反映されるような強固なてんかん原性変化の形成、てんかんの難治化に重要な役割を果たすことを示すものと考えられる。

ま と め

ネコを用いて側頭部皮質のオーバーキンドリグを行い、皮質焦点発作では長期間発作を繰り返すことによって大脳辺縁系に強い二次てんかん原性変化を起こし長期持続性の強固なてんかん原性が形成されるものと、おそらくは抑制機能の増強によっててんかん様反応が減弱してゆくものがあることを示した。前者は皮質焦点発作でも発作を反復することによって難治化してゆくものがあることを示すものであり、後者は、臨床的に予後良好な機能性部分てんかんや、てんかんの自然治癒に対応した所見と考えられる。今回の成績は、臨床脳波上、側頭部に焦点をもつてんかんにもこのような予後の異なる2群を鑑別することが必要なことを示すとともに、てんかん発作の早期治療、早期抑制がてんかん難治化の防止に重要なことを示唆している。

謝辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました大月三郎教授に深く感謝致します。また、本研究に対し、直接御指導、御校閲を戴いた東北大学精神医学教室の佐藤光源教授ならびに岡山大学医学部付属臨床検査技師学校の岡本基講師に深く感謝致します。

本実験の遂行にあたり、昼夜の労を惜しまず御指導、御援助戴いた森分隆氏に深く感謝致します。

なお、本論文の要旨の一部は第20回日本てんかん学会（東京）、American Epilepsy Society（Seattle）の1986年度年次総会にて発表した。

文 献

- 1) Albright PS, Burnham WM. Development of a new pharmacological seizure model: Effects of anticonvulsants on cortical- and amygdala-kindled seizures in the rat. *Epilepsia* **1980**; 21: 681-689.
- 2) Baba H, Sakai S, Wada JA. Premotor (Area 6) cortical kindling in primates: Senegalese baboon (*Papio papio*) and Rhesus monkey. In: Wada JA, ed. *Kindling 3*. New York: Raven Press, **1986**; 447-469.
- 3) Goddard GV, Mclyntyre DC, Leech CK. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol* **1969**; 25: 295-330.
- 4) Gotman J. Relationships between triggered seizures, spontaneous seizures, and interictal spiking in the kindling model of epilepsy. *Exp Neurol* **1984**; 84: 259-273.
- 5) Gowers WR. *Epilepsy and other chronic convulsive diseases*. London: Churchill, **1881**.
- 6) Jasper HH. Functional subdivisions of the temporal region in relation to seizure patterns and subcortical connection. In: Baldwin M, Bailey P, ed. *Illinois: CC Thomas Publisher*, **1987**; 40-68.
- 7) Jasper HH, Ajmone-Marsan C. A stereotaxic atlas of the diencephalon of the cat. Ottawa: National Research Council of Canada, **1954**.
- 8) Maru E, Goddard FV. Alteration in dentate neuronal activities associated with perforant-path kindling. III. Enhancement of synaptic inhibition. *Exp Neurol*, in press, **1987**.
- 9) McNamara JO, Peper AM, Patrone V. Repeated seizures induce longterm increase in hippocampal benzodiazepine receptors. *Proc Natl Acad USA* **1980**; 77: 3029-3032.
- 10) McKenna PJ, Kane JM, Parrish K. Psychotic syndromes in epilepsy. *Am J Psychiatry* **1985**; 142: 895-904.
- 11) Niznik HB, Burnham WM, Kish SJ. Benzodiazepine receptor binding following amygdala-kindling convulsions: Differing results in washed and unwashed brain membranes. *J Neurochem* **1984**; 43: 1732-1736.
- 12) 岡本 基. 正中離断による全汎化機序の検討—燃え上り現象を用いた側頭部皮質焦点発作の実験的研究一. *精神経誌* **1982**; 84: 48-67.
- 13) Okuma T, Kumashiro H. Natural history and prognosis of epilepsy: report of a multi-institutional study in Japan. *Epilepsia* **1985**; 22: 35-53.
- 14) Penfield W, Elickson TC. *Epilepsy and cerebral localization: A study of the mechanism, treatment and prevention of epileptic seizures*. Illinois: CC Thomas Publisher, **1941**.
- 15) Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. Boston: Little, Brown and Company, **1984**.
- 16) Pinel JPJ. Kindling-induced experimental epilepsy in rats: Cortical stimulation. *Exp Neurol* **1981**; 72: 559-569.
- 17) Pinel JPJ, Rovner LI. Electrode placement and kindling-induced experimental epilepsy. *Exp*

- Neurol **1978**; 58: 335-346.
- 18) Reynolds EH, Elwes RDC, Shorvon SD. Why does epilepsy become intractable? Prevention of chronic epilepsy. *Lancet* **1983**; 952-954.
 - 19) Rial RV, Gonzalez J. Kindling effect in the reptilian brain: Motor and electrographic manifestations. *Epilepsia* **1978**; 19: 581-589.
 - 20) 佐藤光源. “燃えあがり効果” (Kindling effect) を用いたてんかんの実験的研究Ⅱ. 「転移現象」 (Transference phenomenon) による海馬発作の二次てんかん原性の検討. *精神経誌* **1975**; 77: 509-522.
 - 21) Sato M. Kindling, Transference phenomenon between temporal cortex and limbic structures in cats. In: Adam G, Meszaros I, Banyai EI. ed. *Brain and Behaviour*, Budapest: Pergamon Press, **1980**; 17: 509-516.
 - 22) 佐藤光源, 友田孝子, 山下元司, ら. 側頭部皮質焦点発作の発展経過—その全汎化における辺縁皮質の関与について—. *精神経誌* **1980**; 82: 378-391.
 - 23) Tuff LP, Racine RJ, Adamec R. The effects of kindling on GABA-mediated inhibition in the dentate gyrus of the rat. I. Paired-pulse depression. *Brain Res* **1983**; 277: 91-98.
 - 24) Wada JA, Sato M. Generalized convulsive seizures induced by daily electrical stimulation of the amygdala in cats: Correlative electrographic and behavioral features. *Neurology* **1974**; 24: 565-574.
 - 25) Wada JA, Sato M, Corcoran ME. Persistent seizure susceptibility and recurrent spontaneous seizures in kindling cats. *Epilepsia* **1974**; 15: 465-478.
 - 26) Wada JA, Osawa T, Mizoguchi T. Recurrent spontaneous seizure state induced by prefrontal kindling in Senegalese baboon, papio papio. *Can J Neurol Sci* **1975**; 2: 477-492.
 - 27) Wada JA, Osawa T. Generalized convulsive (or spontaneous recurrent) seizure state induced by daily electrical amygdaloid stimulation in Senegalese baboons (papio papio). *Neurology* **1976**; 26: 273-286.
 - 28) Wada JA, Mizoguchi T, Osawa T. Secondly generalized convulsive seizures induced by daily amygdaloid stimulation in rhesus monkeys. *Neurology* **1978**; 28: 1026-1036.
 - 29) Wada JA, Mizoguchi T, Komai S. Kindling epileptogenesis in orbital and mesial frontal cortical areas of subhuman primates. *Epilepsia* **1985**; 26: 472-479.
 - 30) 和田豊治, 東 卓司. ネコの辺縁脳の Over-kindling—てんかん発作重延状態への寄与—厚生省神経疾患研究委託費「てんかんの成因と治療に関する研究」班昭和55年度報告, **1980**; 35-47.

Summary

Prolonged Sylvian and Ectosylvian Gyrus Kindling in Cats and the Secondary Epileptogenic Change in the Limbic System

Yoshitaka Ehara

It is well known that limbic seizures are more intractable than neocortical seizures. This evidence is consistent with our previous finding that the seizure susceptibility produced by limbic kindling was more persistent and potent than that of neocortical kindling. However, further changes in seizure susceptibility resulting from long-term repetition of generalized convulsion in neocortical kindling remains unclear. In this study, we examined a chronological pattern of seizure susceptibility during 100 days of kindling stimulants (over-kindling sessions, O-KS) and additional daily stimulations after 100 days of stimulus-free interval in Sylvian or Ectosylvian gyrus kindling in cats. The animals were divided into the following two groups based on the stability of kindled generalized convulsion during O-KS; Group-A (n=4): A stable kindled generalized convulsion appeared after repeated stimulations, and Group-B (n=8): the appearance of generalized convulsions was unstable during O-KS. There was no difference in afterdischarge threshold, kindling rate, location of the electrodes in the temporal cortex, or duration of

generalized convulsions between these two groups. Interictal spike discharges were recorded only in group-A after 100 days of resting period. Stage-5 generalized convulsions appeared at the first stimulation of R-KS in 4/4 of group-A and 4/5 of group-B. The most dramatic finding was an appearance of recurrent spontaneous generalized or partial seizures originating in the opposite hemisphere or limbic system, which appeared in 3/4 cats in group-A, but none in group-B. These results suggest that a persistent, solid epileptogenicity can be established after repeated generalized convulsions in neocortical kindling, and that secondary epileptogenic change in the limbic system may play a role in it.

J. Jpn. Epil. Soc. 1988; 6: 28-38