

# Photosensitivity under GABA Antagonists and Effect of Anticonvulsants on Photically Induced Seizure: A Study with the Lateral Geniculate Kindled Cat

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/7862">http://hdl.handle.net/2297/7862</a>

# GABA 拮抗剤投与下の光過敏性と抗痙攣薬による 光過敏性抑制効果の検討：外側膝状体 キンドリングネコを用いた研究

金沢大学医学部神経精神医学講座（主任：山口成良教授）

奥 田 宏

（昭和61年2月14日受付）

外側膝状体にキンドリング効果を形成したネコでは長期持続性の光過敏性が獲得されることが示されている。今回は外側膝状体キンドリングネコを用いて  $\gamma$ -アミノ酪酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA) 拮抗剤投与下の光過敏性の持続・程度を検討した。対照として扁桃核にキンドリング効果を形成したネコおよび慢性電極は挿入するがキンドリング刺激を加えない非刺激ネコを用いた。外側膝状体にキンドリング効果を形成したのちに GABA 合成酵素の補酵素ピリドキサルリン酸の阻害剤である thiosemicarbazide 2.5mg/kg を静脈内投与し、15~25 ヘルツの閃光刺激を加えると投与 90 分より 240 分後まで、5mg/kg 投与では 60 分より 300 分後まで行動上顔面から四肢・軀幹におよぶミオクローヌスや全身強直間代性痙攣が誘発され、脳波上これらの痙攣反応に伴い、棘徐波・多棘徐波が出現した。また GABA 合成酵素グルタミン酸脱炭酸酵素の拮抗剤である DL-allylglycine 30~40 mg/kg の静脈内投与後にも閃光刺激に対して投与 3 時間から 8 時間後まで光誘発性痙攣反応が頻発し、安定した光過敏性が観察された。他方、扁桃核キンドリングネコおよび非刺激ネコでは無反応あるいは散発的な反応が誘発されるにとどまった。次に光誘発性痙攣が最も安定してみられた外側膝状体キンドリングネコ 2 例に DL-allylglycine 30mg/kg を投与し、頻回に痙攣反応が誘発された時点で抗痙攣薬であるフェノバルビタール 10mg/kg およびフェニトイン 15mg/kg を静脈内投与し、光誘発性痙攣に対する抗痙攣効果について検討した。その結果、フェノバルビタール投与では投与後 4 時間にわたり光誘発性痙攣が脳波・行動上ともに完全に抑制され、この際の血中濃度は 16~14  $\mu$ g/ml であった。一方フェニトイン投与後は全身強直間代性痙攣は誘発されなかったもののミオクローヌス反応は頻回に惹起され、フェノバルビタールとの間に、著しい抗痙攣効果の差異がみられた。以上、外側膝状体キンドリングネコでは少量の GABA 拮抗剤投与によって強い光過敏性が数時間安定して出現すること、これらの光過敏性に対する抗痙攣薬の効果が、一般行動変化および薬物の血中濃度の経時的変化に基づいて判定できることより、外側膝状体キンドリングネコが抗痙攣薬のための好適な実験モデルであることを明らかにした。

---

**Key words** kindling, lateral geniculate body, GABA antagonist, photosensitivity, anticonvulsant drugs

---

てんかん発作の誘発機序という観点から、Gastaut<sup>1)</sup>はてんかん発作を次の 3 型に分けている。すなわち、なんらかの引き金あるいは好発条件となる要因がなく自発的で突然起こる fortuitous epileptic seizure,

自発的だがある程度規則的で予期できる間隔をおいて起こる cyclic epileptic seizure, および誘因が明らかでない induced epileptic seizure である。そして誘発てんかん発作群を発作誘発因子に基づき、非感覚性誘発因

---

Abbreviations: GABA,  $\gamma$ -aminobutyric acid; TSC, thiosemicarbazide; AG, DL-allylglycine; PB, phenobarbital; PHT, phenytoin; IPS intermittent photic stimulation.

子による発作, 感覚性因子による発作, 意図的な自己誘発による発作および条件反射により誘発される発作の4型に区別している。このうち感覚性誘発因子によるものは反射てんかんと呼ばれている<sup>2)</sup>。反射てんかんは感覚刺激のタイプにより分類することができるが, ヒトに稀ならず見い出されるものには, 視覚, 聴覚などの感覚刺激のほか運動性要因が加わるもの, さらに読書, 書字, 驚愕などの精神活動が加わり誘発されるてんかんが挙げられる<sup>3)</sup>。そのうち最も多く見られるのが視覚反射てんかん<sup>4)</sup>で, テレビの光によるもの<sup>5)6)</sup>が最も多いが, その他に太陽光<sup>7)8)</sup>などの自然光や自動車のヘッドライト<sup>9)</sup>が発作を誘発する例も報告されている。

Bickford ら<sup>10)</sup>は27例の患者を光に対する過敏性の程度に従い次の3群すなわち, a) 日常生活で遭遇する強さの光で臨床発作が誘発されるもの, b) 検査室における閃光刺激によってのみ発作が誘発されるもの, c) 閃光刺激によって脳波上のみ発作波が誘発され, 臨床発作を伴わないものに分類し, a) から c) の間に移行があると述べている。現在, 光過敏性とは光に対する脳波上または臨床上の異常な反応をさすとされ, 誘発される臨床発作型には全身強直間代性痙攣, ミオクローヌス, 欠神などがある<sup>11)</sup>。

光過敏てんかんの神経薬理学的機序については, 特にセネガル産ヒヒ *Papio papio* における光過敏性の発現以来多くの研究<sup>12)-15)</sup>がなされているが不明な点が多い。和田<sup>16)</sup>はネコの外側膝状体にキンドリング効果を形成することにより光過敏性が生じ, しかもそれは長期持続性の現象であることを示した。キンドリング効果とは1969年 Goddard ら<sup>17)</sup>によって名付けられた現象である。脳の一部を一定の刺激間隔, 刺激強度でくり返し電気刺激していると, 初めは行動および脳波上にわずかなてんかん様反応を示すにすぎなかったものが, 次第に反応の増強をきたしやがて全身痙攣へと発展するようになり, 反復電気刺激によるこうしたてんかん様反応の増強をさす。

今回外側膝状体キンドリングネコを用いて,  $\gamma$ -アミノ酪酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA) 合成酵素の補酵素ピリドキサル燐酸の阻害剤である thiosemicarbazide (TSC) および GABA 合成酵素グルタミン酸脱炭酸酵素の拮抗剤である DL-allylglycine (AG) の痙攣誘発閾値下の量 (subconvulsant dose) を用い, これらの薬物の投与後に加えた閃光刺激で誘発される痙攣反応を観察した。次に代表的な抗痙攣薬であるフェノバルビタール (phenobarbital, PB) およびフェニトイン (phenytoin, PHT) の光誘発性痙攣反応に対する抗痙攣効果を検討した。

## 対象および方法

### I. 対 象

体重2.5 kg以上の成熟ネコ13例を用いた。このうち7例を一側外側膝状体を刺激部位としてキンドリング効果を形成した外側膝状体群とし, 他の6例を対照群とした。対照群は一側扁桃核にキンドリング効果を形成した扁桃核群と慢性電極植え込み手術のみを行ない電気刺激を加えてない非刺激群の各々3例である。

### II. 方 法

#### 1. 電極植え込み手術

ペントバルビタール麻酔 (30 mg/kg, 腹腔内注射) 下でネコの頭部を東大脳研型脳定位固定装置に固定し, Jasper ら<sup>18)</sup>のネコ脳図譜にしたがって深部電極を挿入した。挿入部位は, 外側膝状体群では両側の外側膝状体背側核, 刺激側の扁桃核および中脳網様体であり, うち2例では刺激側の背側海馬にも電極を挿入した。扁桃核群では主として両側の扁桃核外側核と刺激側の中脳網様体である。非刺激群では外側膝状体群と同部位に深部電極を挿入した。皮質電極として運動領皮質および聴覚領皮質上の頭蓋に孔をあけ直径2 mmのステンレス鋼のねじを植え込み, 深部電極用の電極を視覚領皮質内に挿入した。不関電極にはステンレス鋼のねじを前頭洞上部の頭蓋に孔をあけて固定した。また一部のネコでは筋電図記録用に両側頸筋にステンレス鋼線を植え込んだ。

深部電極は, 直径0.23 mmのステンレス鋼線をヘマトクリット毛細管に通し, ガス・バーナーで溶解し被ったものに, 直径0.05 mmの絶縁ステンレス鋼線1~2本を瞬間接着剤で貼りあわせた双極または3極のものを使用した。上記の双極または3極の電極間距離は約0.5 mmで, 先端の露出部は0.5 mmである。外側膝状体と扁桃核には3極の電極を使用し, うち1本を刺激用, 他の2本を脳波記録用電極とし, 刺激部位以外の深部電極には双極の記録用電極を使用した。各電極を第一電子工業製の24極ソケットに接着し, 歯科用セメントで頭蓋上に固定した。外側膝状体群では, 深部電極挿入時に両側外側膝状体に活発な光駆動反応がおこることを確認した。

#### 2. キンドリング効果の形成

術後1週間以上の回復期間をおいてキンドリング効果の形成をはじめた。電気刺激は, 60ヘルツ, 2相性正弦波による双極刺激で, 通電時間2秒, 刺激間隔24時間の反応刺激とし, 日本光電製コンスタント・カレント・ユニット (S-9375) を用いて毎日安定した刺激強度をえた。刺激部位は, 外側膝状体群では一側の外側膝状体背側核, 扁桃核群では一側の扁桃核外側核である。

扁桃核群では 100  $\mu$ A より、外側膝状体群では 1000  $\mu$ A より刺激を行い、以後 100  $\mu$ A ずつ刺激強度をあげ、はじめて後発射の出現した強度を連日の反復刺激に用いた。そして両群とも少なくとも 5 回の全身強直間代性痙攣が惹起された時点でキンドリング効果が完成されたと規定し、最終痙攣から 7 日以上の間隔をおき以下の実験を行った。非刺激群では術後 1 ヶ月以上の間隔をおいた。

3. 閃光および薬物による賦活

各群に TSC2.5mg/kg および 5mg/kg を静脈内投与し、TSC 投与 30, 60, 90, 120 分後とその後は 1 時間毎に 300 分後まで各々 5 分間の閃光刺激を加えた。AG は 30 ないし 40 mg/kg を静脈内投与し、投与 8 時間後まで 1 時間毎に各々 3 分間の閃光刺激を加えた。各薬物の投与には 1 週間以上の間隔をおいた。

行動観察と脳波記録は、ネコを透明なプラスチック製の行動観察箱 (40×70×50 cm) に入れ、各時間の閃光刺激前後 5 分間について行った。脳波は日本光電製の 13 チャンネル脳波計 (ME-135) を用いて記録した。閃光刺激には日本光電製の光刺激装置 (MSP-2) と光源には Xenon 放電管を使用した。行動観察箱の中ではネコが自由に動き回れるようにし、ネコの位置にかかわらず光源を行動観察箱の上端に固定し、下方に向け照射した。室内照度は一定にして、外部の雑音はできる限り遮断した。

閃光刺激の頻度は 15, 20 および 25 ヘルツを用いた。これは既に痙攣反応が最も誘発されやすい頻度であることが示されたためである<sup>16)</sup>。行動評価は、閃光刺激で誘発されるミオクローヌスがみられる筋群により、0、無反応；+1、顔面に限局したミオクローヌス；+2、

頭部・頸部におよぶミオクローヌス；+3、四肢・軀幹に至るもの；それに+4の全身強直間代性痙攣を加え 5 段階に区分し行った。なお+4の反応が誘発された場合は、その直後の閃光刺激セッションは原則として行わなかった。

4. 抗痙攣薬の投与

上記実験で外側膝状体群 7 例のうち光過敏性が最も安定してみられた 2 例 (No.33, 34) を選んで、抗痙攣薬の効果判定を行った。まず AG30mg/kg を静脈内投与し、光誘発性痙攣反応が安定して誘発された時点で、PB10mg/kg を静脈内投与した。その後の光誘発性痙攣反応の経時的変化を 1 時間毎に PB 投与 4 時間後まで行動および脳波上観察した。閃光刺激は頻度を 20 ヘルツに固定し、各セッションで 3 分間ずつ行った。次に 2 週間以上間隔をおいたのち PHT15mg/kg を静脈内投与し、同様の手順で光誘発性痙攣に対する効果を検討した。

抗痙攣薬投与後の各セッションの閃光刺激終了直後に採血を行い、抗痙攣薬の血中濃度を測定した。測定は蛍光偏光イムノアッセイ法および可能な限り高速液体クロマトグラフィー法を使用した。

成 績

1. 閃光・TSC 賦活の効果

1. TSC2.5mg/kg 投与時の反応

TSC2.5mg/kg 投与時の閃光刺激では、扁桃核群および非刺激群の全例において全く光誘発性痙攣反応がみられなかったのに比し、外側膝状体群では+1から+4の反応が頻回に誘発された。表 1 は外側膝状体群における痙攣反応の推移であり、閃光刺激に対して

Table 1. Effect of thiosemicarbazide (2.5 mg/kg) on seizure activity

Cat No.	Sex	Time in minutes after thiosemicarbazide (2.5 mg/kg) injection						
		30	60	90	120	180	240	300
GL 33	M	0	+2	+2(+3)	+2(+3)	0	+2(+3)	+2
GL 34	F	0	0	+1(+4)	-	+1(+2)	+2(+4)	-
GL 42	F	0	0	+2	+1	+1(+2)	+2(+3)	0
GL 43	F	0	0	+1	+1	0	+1	0
GL 51	F	0	0	+1	+1(+4)	-	+1	+1
GL 52	F	0	0	0	0	0	0	0

Scoring of clinical seizure activity is as follows: 0, no response; +1, myoclonus of the face; +2, myoclonus of the head and neck; +3, myoclonus of the limbs and trunk; +4, generalized tonic-clonic convulsion. Numbers in parentheses refer to the maximal response observed in each IPS session. -, not examined; GL, lateral geniculate; M, male; F, female.

最も頻回にみられた反応を示した。括弧内は最も程度の強い反応を、-は閃光刺激を加えていないことを示す。外側膝状体群では、TSC投与90分より240分後までは1例(No.52)を除きほぼ安定した反応が観察された。5例のうち、+4の反応が誘発されたもの2例、+4には至らず+2の反応が主に誘発されたもの2例、+1の反応のみにとどまったもの1例であった。

各セッションにおける閃光刺激開始から初回の痙攣反応出現までの潜時は、閃光刺激直後(0秒とする)より261秒までと一定の傾向はなく、平均(±S.D.)は132.7(±81.0)秒であった。+4の反応を示した例では潜時が短縮する傾向にあった。誘発された反応の出現頻度を投与90分から240分後までについてみると、5分間の閃光刺激で平均14.3回のみオクロヌスが誘発された。+1の反応のみが誘発された例(No.43)では、反応は数回までにとどまった。

次に行動上の痙攣反応に対応する脳波変化についてみると0の無反応の場合は、発作波が誘発されない場合が多かったが、時に両側の外側膝状体、扁桃核および電気刺激側の聴覚領皮質に単発性棘波が出現することもあった。+1の反応では、全導出に同期性、対称性に持続の短い棘・徐波複合が不規則に出現したり、時にはやや高振幅で7ヘルツ前後の律動的な棘・徐波複合が1秒以上持続する場合もみられた。+2の反応では、振幅がさらに増し6~7ヘルツの律動的な棘・徐波複合の連続や不規則な多棘・徐波複合が出現した。+3の反

応では、高振幅の多棘・徐波複合が約2秒連続した。+1、+2および+3に対する発作波は、図1に示すように閃光刺激を中止することで誘発されなくなった。

+4の全身強直間代性痙攣は、2例に計3回誘発され、その持続時間は31~60秒(平均45.3秒)であった。+4の反応は、閃光刺激を中止しても発作活動が持続するという点で+3までのミオクロヌス反応と異なっていた。図2は全身強直間代性痙攣の際の脳波で、まず+2の反応に対応して全導出に7ヘルツの棘・徐波複合が6秒以上連続し、閃光刺激中止後は3ヘルツの棘・徐波複合に波形が変化し、行動上は無動を呈したが、徐々に周波数や振幅が増しやがて10ヘルツの高振幅の棘・徐波複合となり、その時点で強直性痙攣に移行した(図2)。その後主に3ヘルツ前後の棘・徐波複合あるいは多棘・徐波複合がみられるようになると、間代性痙攣が出現した。他の2回の+4の反応については、図2と同様全導出に律動的な棘・徐波複合が出現するものの、無動を欠き、顔面のミオクロヌスから全身痙攣への発展した場合と、無動ついて顔面のミオクロヌスが出現したのち全身痙攣へと発展した場合があった。

## 2. TSC 5 mg/kg 投与後の反応

TSC 5 mg/kg 投与下の閃光刺激による光誘発性痙攣反応は、外側膝状体群では、5例全例に、扁桃核群および非刺激群では、それぞれ3例中1例に反応がみられた(表2)。外側膝状体群では、投与60分より300分

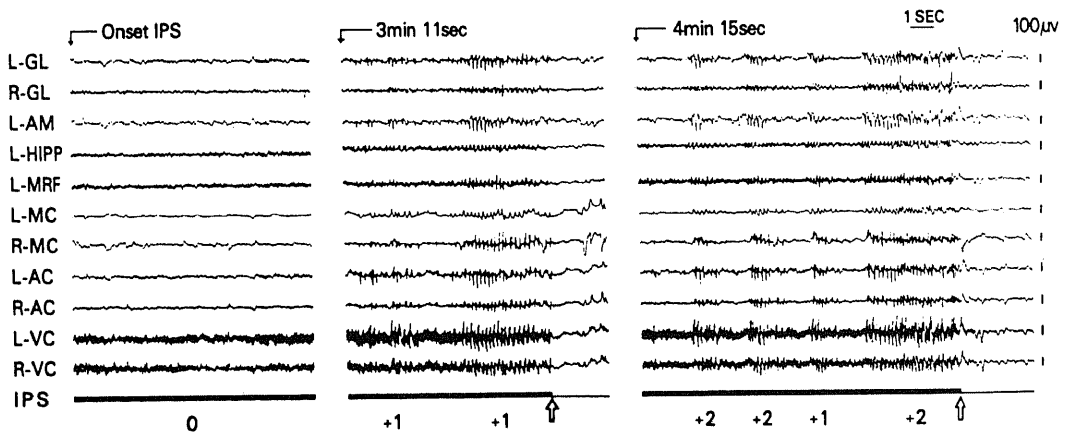


Fig. 1. Electroencephalographic (EEG) responses to intermittent photic stimulation (IPS) 180 min after thiosemicarbazide (2.5 mg/kg) injection in cat No.34 kindled of the lateral geniculate body (GL). White arrows indicate the end of IPS. Note +1 and +2 responses triggered repeatedly at intervals of a few seconds. The number below trace refers to the degree of induced seizure activity. See Table 1 for definition of +1 and +2. AM, amygdala; HIPP, hippocampus; MRF, midbrain reticular formation; MC, motor cortex; AC, auditory cortex; VC, visual cortex

後の閃光刺激に対しほぼ安定して反応が誘発され、うち4例では、2回以上の+4の反応が誘発された。扁桃核群では、1例に投与約110分後に自発性の全身痙攣が生じ、120、180および300分後に光誘発性痙攣反応がみられた。非刺激群では、1例に投与120、180分後に+1の反応がみられるのみであった。

反応の潜時は、外側膝状体群では0~248秒(平均77.8±75.0秒)でTSC2.5mg/kg投与時の平均潜時132.7秒より短縮しており、そのうち+4の反応がみられたセッションにおける潜時は、平均30.6秒とさらに短縮した。外側膝状体群において安定した反応が誘発されたTSC投与60分から300分後までの閃光刺激5分間での平均反応出現頻度は7.4回であった。こ

の出現頻度はTSC2.5mg/kg投与時と比べると減少しているが、これは光誘発性痙攣反応がより早期に+4の全身強直間代性痙攣へと発展したためにそのセッションではそれ以降痙攣反応が誘発されず、反応数が数の上で減少したことによる。

+4の全身強直間代性痙攣反応は、外側膝状体群では4例で計9回誘発され、その持続時間は44~71秒(平均57.0秒)であった。脳波上はTSC2.5mg/kgにおける図2の例と同様に棘・徐波複合が全導出に同期して対称性に出現し、無動から全身強直間代性痙攣に移行したものが4例で計7回みられた。他の2回の+4の反応では、明らかに非対称性の発作波が先行した場合と脳波上は発作波が対称性に出現するものの、行

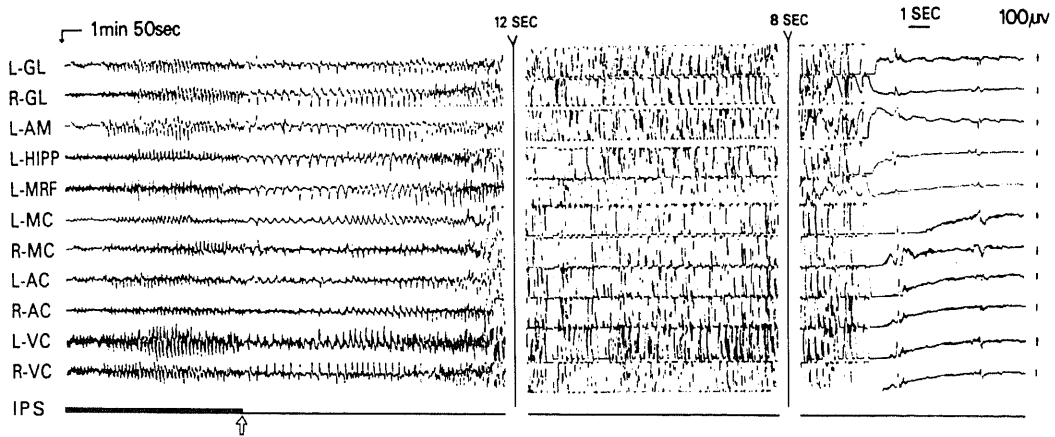


Fig. 2. Generalized tonic-clonic convulsion occurring after IPS in the GL-kindled cat No.34 which had 2.5 mg/kg of thiosemicarbazide 240 min before. Note +4 generalized convulsion continued after the end of IPS.

Table 2. Effect of thiosemicarbazide (5 mg/kg) on seizure activity

Cat	No.	Sex	Time in minutes after thiosemicarbazide (5 mg/kg) injection						
			30	60	90	120	180	240	300
GL	33	M	0	+2	+2(+4)	-	+2	+2(+4)	+2
GL	34	F	0	+3(+4)	-	+2	+3(+4)	-	+3
GL	42	F	+1	+1(+4)	-	+1	+2(+3)	-	+2(+4)
GL	43	F	+1	+1	+2(+4)	+2(+4)	-	+2(+4)	-
GL	52	F	0	+1	+1	+1	+1	+2	+2
AM	39	F	0	0	0	+1	+1(+4)	0	+2
AM	40	M	0	0	0	0	0	0	0
AM	56	M	0	0	0	0	0	0	0
US	49	F	0	0	0	+1	+1	0	0
US	50	M	0	0	0	0	0	0	0
US	57	F	0	0	0	0	0	0	0

US, unstimulated



いるが、PB 投与後はこれらの発作波は全く出現していない。2例におけるPBの血中濃度は、投与1時間から4時間後までは16.4から14.8  $\mu\text{g/ml}$ の範囲内にあった。

ネコの一般行動変化としては、PB 投与直後より傾眠・静穏傾向および瞳孔の軽度散大がみられたが、これらの症状は投与後1時間以内に消失した。

2. PHT 投与の効果

図5に示すようにNo.33のネコではAG投与2時間後の閃光刺激に対し+2の反応が誘発され、3時間後の閃光刺激終了後PHT15mg/kgを投与したがその後の痙攣反応に対する抑制効果はみられず、+2の反応がPHT投与5時間後まで持続して出現した。No.34のネコではAG投与2時間後の時点で+4の反応が惹起され、4時間後の閃光刺激でも+2の反応が頻回に誘発された。PHT投与1時間後には+3の反応が、その後も+2の反応を中心に誘発されたが、+4の全身強直間代性痙攣は出現しなかった。脳波では図6に示すようにPHT投与前は主に多棘・徐波複合

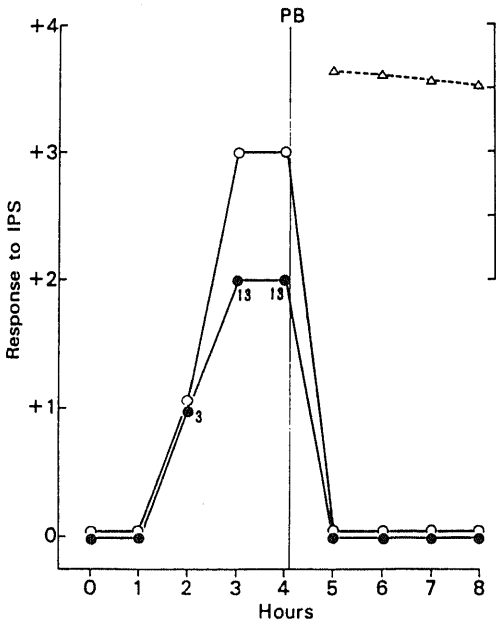
が頻回に誘発されており投与後も多棘・徐波および棘・徐波複合が頻回にみられている。PHTの血中濃度は、投与1時間より5時間後までは13.7から9.0  $\mu\text{g/ml}$ の範囲内にあった。

ネコの一般行動変化としては、PHT投与直後より呼吸数の増加、流涎および瞳孔散大などの自律神経症状と筋緊張低下や失調がみられたが、これらは、投与1時間後にはほぼ消失した。

考 察

今回の実験において、外側膝状体群キンドリングネコでは少量のTSCおよびAG投与後数時間にわたり安定かつ頻回に光誘発性痙攣が惹起されることが示された。一方、対照とした扁桃核キンドリングネコと非刺激ネコでは無反応か散発的な反応が誘発されたにとどまり、光誘発性痙攣の程度、持続時間および出現頻度のいずれについても外側膝状体群キンドリングネコとの間に著しい差異が見い出された。これは先に和田<sup>10)</sup>が示したペンチレンテトラゾール投与時の結果と同様で

Cat 33



Cat 34

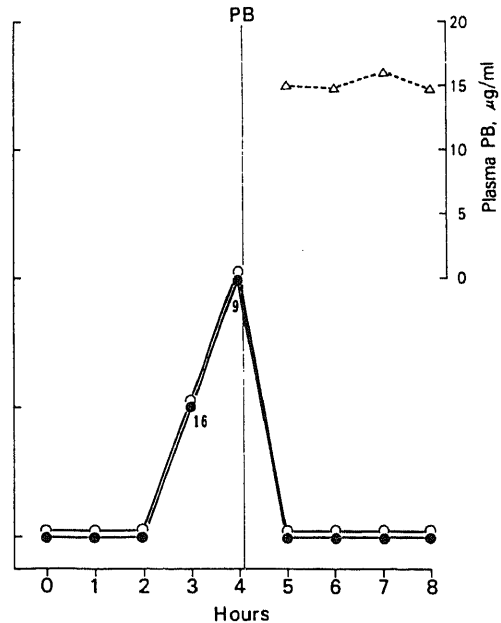


Fig. 3. Effect of phenobarbital injection (10 mg/kg, i. v.) on the photically induced seizure responses in the GL-kindled cat pretreated with DL-allylglycine (30 mg/kg, i. v.). The left hand ordinate represents the responses graded as in Table 1 to IPS at 20 flashes/sec. The right hand ordinate represents the plasma concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ). Black circles indicate the usual response and white circles indicate the maximal response observed in each IPS session. The numbers under the black circles indicate the incidence of the usual response.



あり、外側膝状体群キンドリングネコにおける光過敏性の存在が示唆された。これらの結果をもとに外側膝状体キンドリングネコと他の実験モデルとの比較、光過敏性の神経薬理学的機序および抗痙攣薬の薬効判定のモデルとしての有用性について考察をすすめた。

### 1. ヒトの光過敏てんかんならびに他の動物モデルとの比較

ヒトの光過敏てんかんは年令的に思春期に多く、男女比2:3と女性に多い傾向があり、遺伝的要素も強調されている<sup>19)</sup>。誘発される臨床発作型として全身強直間代性痙攣、ミオクローヌスおよび欠伸発作などが報告されている<sup>11)</sup>。また脳波上、後頭葉に局限した発作波が閃光刺激で誘発されたとする報告<sup>20)</sup>とはじめから発作波が全般化し、明らかな発作焦点が見い出せないとする報告<sup>1)</sup>がみられ、光過敏てんかんの神経生理学的機序に関してはまだ一定の見解がえられていない。ミオクローヌス発作には棘波、多棘波あるいは棘・徐波や多棘・徐波複合<sup>21)</sup>を伴い、全身強直間代性痙

攣発作では3ヘルツの棘・徐波複合<sup>8)</sup>あるいは多棘・徐波複合<sup>10)</sup>が出現する。

光過敏性モデルとしては、人工的操作を加えたものと遺伝性のものに2大別される。人工的操作を加えたものにはヒツジ<sup>22)</sup>ウサギ<sup>23)</sup>を用いた研究があるが、これらは薬物塗布による皮質焦点作成や放射線照射により作成されたものであり、その後の系統研究はなされていない。ネコではQuesney<sup>24)</sup>が少量のペニシリンを筋肉内投与することで、投与120分後を出現頻度のピークとする顔面および頸部ミオクローヌスが閃光刺激により生ずることを示した。Stevensら<sup>25)</sup>は、視覚領皮質に水酸化アルミニウムを塗布して焦点を形成させ、次に脳幹部損傷を加えたネコ12例中8例に著明な光過敏性を認めたと報告している。遺伝性モデルに関しては、Crawford<sup>26)</sup>によるニワトリのモデルがあるが、発作症状はヒトとかなり様相を異にする。

Killamら<sup>27)</sup>により見い出されたセネガル産のヒヒPapio papioは、種属的に高率に光過敏性を有し、現

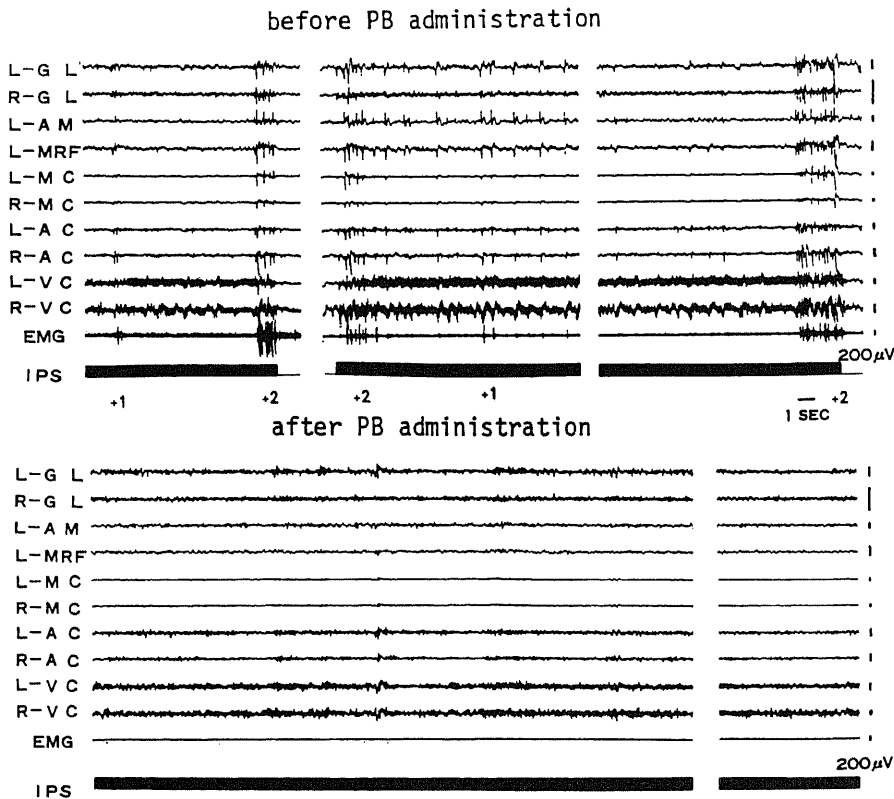


Fig. 4. EEG records before and after PB injection (10 mg/kg, i. v.). The upper EEG record shows paroxysmal discharge to IPS (20 flashes/sec) applied 3 hr after DL-allylglycine injection. The paroxysmal discharge was completely suppressed after PB injection as shown in the lower EEG record. The plasma level of PB was 15.5  $\mu$ g/ml.

PB; phenobarbital

在に至るまで生理学的<sup>28-30)</sup>および薬理的<sup>12)-15), 31)-34)</sup>に多くの研究がなされてきた。Killamらによれば、Papio papio では 25 ヘルツの閃光刺激に対して以下の発作活動が出現する。すなわち 1) 脳波上のみ発作活動(発作波)が出現するもの、2) 脳波上の発作波とそれに対応する運動成分の反応が誘発されるが、閃光刺激の中止とともに消失するもの、3) 閃光刺激の中止後も発作活動が続き、脳波上自己維持性てんかん様発作波の形をとるものがみられている。これらはヒトの光過敏てんかんのすべての症状を含むものであり、Papin papio を用いた光過敏性の発現機構の研究はヒトの光過敏てんかんの解明にとって有力な示唆を与えてきた<sup>27)28)</sup>。今回の外側膝状体キンドリリングネコでは、上述した Killam らの 1) に相当するものはほとんど認められなかったが、+1 から +3 の反応は 2) に、+4 の反応は 3) の発作活動にそれぞれ相当するものと思われる。また Papio papio では、閃光刺激によって誘発される異常波の起源は前中心回皮質にあるとされて<sup>30)</sup>、遺伝性素因に基づく脳の機能異常の反映と考えられている。自発性痙攣がみられるものもある。同一動物においてもその光過敏性には変動があり、そのため薬効試験に使用する際には AG を用いて光過敏性の安定化をはかっている<sup>31)</sup>。

今回の実験で示されたネコの光過敏性では、ヒトの光過敏てんかんでみられるミオクローヌ発作および全身強直間代性痙攣と脳波・臨床症状に関していくつかの類似点が認められた。さらにそれらの発作活動が安定して誘発されるという点で、他の動物モデルの欠点を補う特異な実験モデルであることが示唆された。

II. 光過敏てんかんと GABA の関与

GABA は中枢神経系において抑制性伝達物質として作用するとされている。TSC と AG の痙攣誘発作用は GABA の合成を阻害することによって考えられている<sup>35)36)</sup>。ペンチレンテトラゾールも光過敏性を増強させたが<sup>316)</sup>、ペンチレンテトラゾールの薬理作用のひとつに、GABA のシナプス後抑制に対する選択的拮抗が想定されており<sup>37)</sup>、シナプス後膜の Cl<sup>-</sup>イオンコンダクタンスを低下させることが示されている<sup>38)</sup>。Papio papio の光過敏性とその神経薬理学的の機序に関する報告では、TSC<sup>32)</sup>および AG<sup>31)</sup>により光過敏性が増強あるいは安定化することが示されている。逆に、GABA アゴニストの Progabide<sup>39)</sup>や GABA アナログの  $\gamma$ -acetylenic GABA、 $\gamma$ -vinyl GABA が光過敏性に対し抑制効果をもつ<sup>34)</sup>という。また GABA ニューロンの活性増強をもたらすと考えられているベンゾジアゼピン系薬剤は、一般に光過敏性を抑制する<sup>31)</sup>。さらに

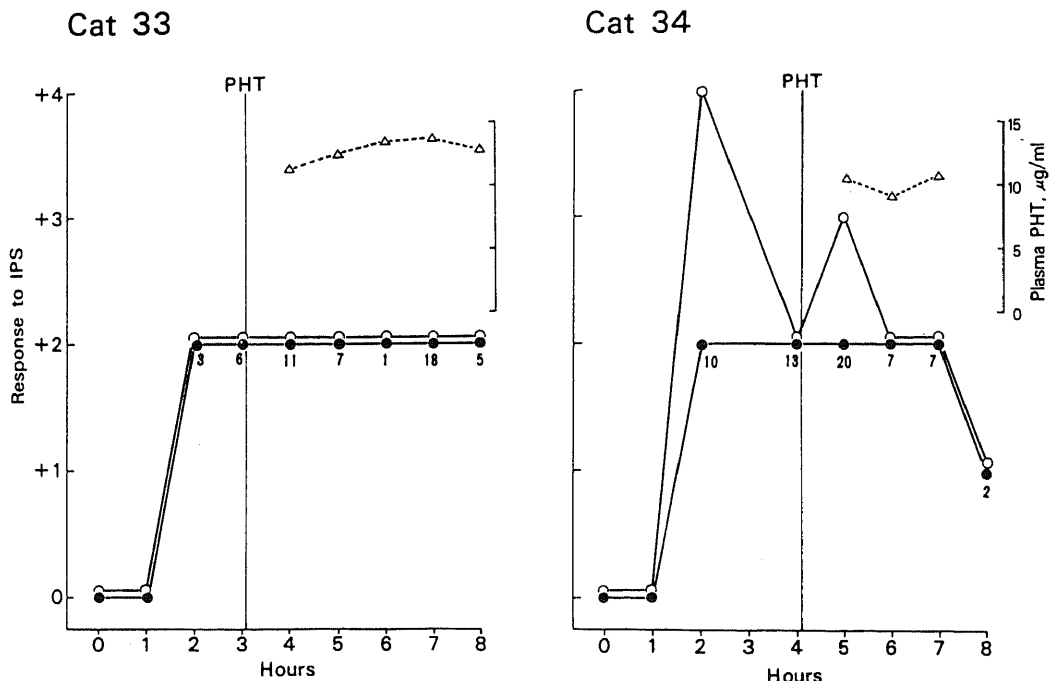


Fig. 5. Effect of phenytoin injection (15 mg/kg, i. v.) on photically induced seizure response in the GL-kindled cat pretreated with DL-alylglycine (30 mg/kg, i. v.).

GABA を介して作用するといわれているバルプロ酸ナトリウムが光過敏てんかんの治療に有効である<sup>39)40)</sup>。

今回の実験でも外側膝状体キンドリングにより光過敏性が獲得されることが確認され、光過敏性における外側膝状体の重要性が示された。最近の免疫組織化学的方法を用いた研究では外側膝状体に GABA が多く存在することが明らかにされ、その部位での主要な抑制性伝達物質としての GABA の関与が示唆されている<sup>41)42)</sup>。従って外側膝状体キンドリングネコが少量の GABA 拮抗剤の投与で安定した光過敏性を示すという今回の実験結果と併せ考えれば、光過敏てんかんの発作発現には GABA 作動系機能の低下が関与している可能性が示唆される。

### III. 従来の抗痙攣薬の薬効検定法との比較

初期の抗痙攣薬はすべて臨床経験によって偶然に発見されたものであったが、PHT の発見以来動物実験による効果検定法の研究が急速に進歩し、種々の検定

法が考案された。しかし、なお完全に臨床効果と合致する検定法を見出すには至っていない<sup>44)</sup>。従来より主に用いられている方法としては、最大電撃痙攣法 (maximal electroshock seizures) とメトラゾール痙攣法 (metrazole seizure threshold test) がある。前者は成熟雄マウスを用い、60 ヘルツ、50mA の電流を角膜電極 (corneal electrode) より 0.2 秒通電し、それにより生じる後肢の強直性伸展を阻止する薬量を調べるものである<sup>45)</sup>。抗痙攣効果が最大となる時間や神経学的副作用を知る目的にも使用されており、臨床的には大発作の阻止の指標となるとされている。後者はメトラゾールをマウスには 85mg/kg、ラットには 70mg/kg を投与し、姿勢がくずれて間代性痙攣が惹起されるのを阻止する薬量を調べるもので<sup>46)</sup>、臨床的には小発作阻止の指標になるとされている。

今回の成績が示すように外側膝状体キンドリングネコを用いることで、少量の GABA 拮抗剤投与によりヒトのそれと類似の光誘発性痙攣発作を数時間にわた

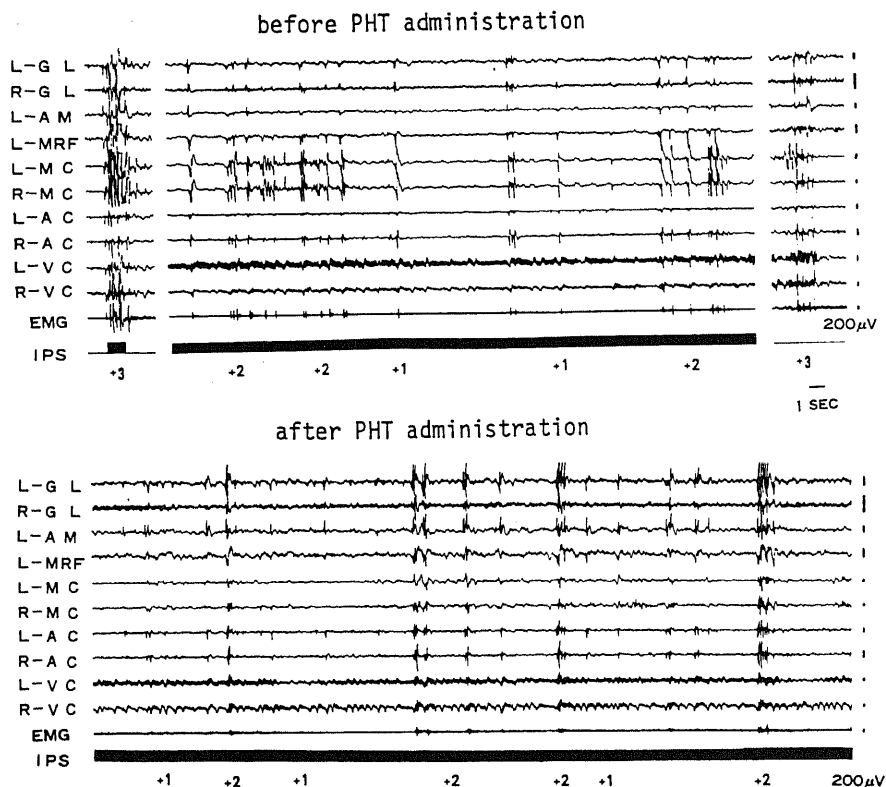


Fig. 6. EEG records before and after PHT injection (15 mg/kg, i. v.). The upper EEG record shows paroxysmal discharge to IPS applied 3 hr after DL-allylglycine injection. The lower record shows paroxysmal discharge to IPS applied 3 hr after PHT injection. The plasma level of PHT was 13.5  $\mu$ g/ml.  
PHT: phenytoin

り任意に誘発することができ、抗痙攣効果を脳波と行動面より検討することが可能であった。さらにその間の薬物の血中濃度の経時的推移や一般行動変化も観察できるなど、従来の実験モデルにない利点をそなえていると思われた。光誘発性痙攣の程度、出現回数および潜時などが個々の例で多少変動することがひとつの欠点であろう。今回の実験で光誘発性痙攣に対するPBとPHTの抑制効果に顕著な差異がみられたが、少数例の結果であり、この点に関しては今後の検討が必要であると思う。

## 結 論

外側膝状体キンドリング効果を形成したネコにGABA拮抗剤であるTSCおよびAGを投与し、その光過敏性について検討した。次に外側膝状体キンドリングネコの光過敏性に対する抗痙攣薬の効果を検討し、次の結果を得た。

1. TSC2.5mg/kgを静脈内投与し一定時間後に加えた閃光刺激に対して、外側膝状体群ではTSC投与90分より240分後にかけほぼ安定して光過敏性痙攣が頻回に出現した。他方、対照群である扁桃核キンドリングネコ3例と非刺激ネコ3例には何らの光誘発性痙攣反応もみられなかった。TSC5mg/kg投与についても、外側膝状体群では投与60分より300分後までほぼ安定した光誘発性痙攣反応が出現したのに対し、対照群では無反応あるいは散発的な反応にとどまった。

2. AG30ないし40mg/kg投与でもTSCと同様、外側膝状体群でAG投与3時間から8時間後まで安定かつ頻回に光誘発性痙攣反応がみられたが、対照群では反応は全く誘発されないか時に出現する程度であった。

3. 最も安定した光過敏性を示した外側膝状体群2例にAG30mg/kgを投与し、PB10mg/kgおよびPHT15mg/kgの静脈内投与による光誘発性痙攣に対する抑制効果について検討した。PB投与では投与後4時間まで光誘発性痙攣は完全に抑制され、その間の血中濃度は16.4~14.8 $\mu$ g/mlであった。PHT投与では血中濃度は投与1~5時間後で13.7~9.0 $\mu$ g/mlの値を示し、その間全身強直間代性痙攣は出現しなかったが、ミオクロームス反応は頻回に誘発され、抑制効果は認められなかった。一般行動変化に関しては、PB投与後1時間まで傾眠・静穏傾向が、PHT投与後1時間あまり流涎、瞳孔散大や筋緊張低下などの症状を示した。

以上の知見から外側膝状体キンドリングネコにおける光過敏性の神経薬理学的機序、特にGABAとの関連を考察し、抗痙攣薬の薬効判定の実験モデルとして

の有用性につき言及した。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究に終始御援助、御指導および御校閲をいただいた恩師山口成良教授に心からの謝意を表します。そして直接御助言、御指導をいただいた金沢大学医学部神経精神医学教室の和田有司博士、協同研究者で御指導、御援助をいただいた富山医科薬科大学医学部神経精神医学教室の三辺義雄博士、福井医科大学心理学教室の吉田和典助教授、抗痙攣薬の測定を御教示、御指導いただいた金沢大学医学部神経精神医学教室の木戸日出喜博士および倉田孝一博士に厚く御礼申し上げます。

なお、本論文の要旨は第17回日本てんかん学会(京都、1983)第19回日本てんかん学会(大津、1985)および第15回日本脳波・筋電図学会学術大会(福島、1985)において発表した。

## 文 献

- 1) Gastaut, H. & Tassinari, C. A.: Triggering mechanisms in epilepsy. The electrical point of view. *Epilepsia*, 7, 85-138 (1966).
- 2) Gastaut, H.: Dictionary of epilepsy, p32, W. H. O., Geneva, 1973.
- 3) 福山幸夫: てんかんの臨床と理論(原・平井・福山編), 第1版, 198-200頁, 医学書院, 東京, 1974.
- 4) 和田豊治: 臨床てんかん学, 第2版, 220-229頁, 金原出版, 東京, 1975.
- 5) Daube, J. R.: Sensory precipitated seizures: A review. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 141, 529-538 (1966).
- 6) 築山一夫・久我親平: 所謂テレビてんかんの1例. *臨床脳波*, 3, 179 (1961).
- 7) 正橋剛二・島藺安雄・山口成良・吉村博仁・大路喜代司・山田国雄: 光原性てんかんの2例. *臨床脳波*, 2, 226-232 (1960).
- 8) Herrlin, K. M.: Epilepsy, light-sensitivity and left-handedness in a family with monozygotic triplets. *Pediatrics*, 25, 385-399 (1960).
- 9) Hishikawa, Y., Yamamoto, J., Furuya, E., Yamada, Y., Miyazaki, K. & Kaneko, Z.: Photosensitive epilepsy: Relationships between the visual evoked responses and the epileptiform discharges induced by intermittent photic stimulation. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 23, 320-334 (1967).
- 10) Bickford, R. G., Daly, D. & Keith, H. M.: Convulsive effects of light stimulation in children. *Amer. J. Dis. Child*, 86, 170-183 (1953).
- 11) Newmark, M. E. & Penry, J. K.: Photosensitivity and epilepsy: A review. p 3-21, Raven

Press, New York, 1979.

12) **Altshuler, H. L., Killam, E. K. & Killam, K. F.**: Biogenic amines and the photomyoclonic syndrome in the baboon, *Papio papio*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **196**, 156-165 (1976).

13) **Naquet, R. & Meldrum, B. S.**: Photogenic seizures in baboon. p373-406, *In* D. P. Purupura, J. K. Penry, D. B. Tower, D. M. Woodbury & R. D. Walter (ed.), *Experimental models of epilepsy-A manual for the laboratory workers*. Raven Press, New York, 1972.

14) **Meldrum, B. S., Naquet, R. & Balzano, E.**: Effects of atropine and eserine on the electroencephalogram on behavior and on light-induced epilepsy in the adolescent baboon (*Papio papio*). *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **28**, 449-458 (1970).

16) **Meldrum, B. S., Fariello, R. G., Puil, E. A., Derouaux, M. & Naquet, R.**:  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol and epilepsy in the photosensitive baboon, *Papio papio*. *Epilepsia*, **15**, 255-264 (1974).

16) 和田有司: 外側膝状体発作の発展過程と光過敏性: “燃えあがり効果”(kindling effect)を用いたてんかんの実験的研究. *十全医会誌*, **90**, 448-463 (1981).

17) **Goddard, G. V., McIntyre, D. C. & Leech, C. K.**: A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp. Neurol.*, **25**, 295-330 (1969).

18) **Jasper, H. H. & Ajmone-Marsan, C.**: A stereotaxic atlas of the diencephalon of the cat. Res. Coun. of Canada, Ottawa, 1954.

19) **Doose, H. & Gerken, H.**: On the genetics of EEG-anomalies in childhood. IV. Photoconvulsive reaction. *Neuropaediatrica*, **4**, 162-171 (1973).

20) **Naquet, R., Fergesten, L. & Bert, J.**: Seizure discharges localized to the posterior cerebral regions in man, provoked by intermittent photic stimulation. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **12**, 305-316 (1960).

21) 小峯和茂: 光ミオクローヌス反応の知見補遺. *精神誌*, **71**, 653-668 (1969).

22) **Van Gelder, G. A., Sandler, B. E., Buck, W. B. & Karas, G. G.**: Convulsive seizures in dieldrin exposed sheep during photic stimulation. *Psychol. Rep.*, **24**, 502 (1969).

23) **Myslobodsky, M.**: Petit mal epilepsy. A search for the precursors of wave-spike activity.

p94-101, Academic Press, New York, 1976.

24) **Quesney, L. F.**: Pathophysiology of generalized photosensitive epilepsy in the cat. *Epilepsia*, **25**, 61-69 (1984).

25) **Stevens, J. R., Nakamura, Y., Milstein, V., Okuma, P. & Llinas, R.**: Central and peripheral factors in epileptic discharge. Part II. Experimental studies in the cat. *Arch. Neurol.*, **11**, 463-476 (1964).

26) **Crawford, R. D.**: Epileptiform seizures in domestic fowl. *J. Heredity*, **61**, 185-188 (1970).

27) **Killam, K. F., Killam, E. K. & Naquet, R.**: An animal model of light sensitive epilepsy. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **22**, 497-513 (1967).

28) **Wada, J. A., Terao, A. & Booker, H. E.**: Longitudinal correlative analysis of epileptic baboon, *Papio papio*. *Neurology*, **22**, 1272-1285 (1972).

29) **Silva-Comte, C., Velluti, J. & Menini, C.**: Characteristics and origin of frontal paroxysmal responses induced by light stimulation in the *Papio papio* under allylglycine. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **53**, 479-490 (1982).

30) **Fischer-Williams, M., Poncet, M., Riche, D. & Naquet, R.**: Light induced epilepsy in the baboon, *Papio papio*: Cortical and depth recordings. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **25**, 557-567 (1968).

31) **Meldrum, B. S., Anlezark, G., Balzano, E., Horton, R. W. & Trimble, M.**: Photically induced epilepsy in *Papio papio* as a model for drug studies. p119-128, *In* B. S. Meldrum & C. D. Marsden (ed.), *Advances in Neurology*, Vol. 10. Raven Press, New York, 1975.

32) **Meldrum, B. S., Balzano, E., Gadea, M. & Naquet, R.**: Photic and drug-induced epilepsy in the baboon (*Papio papio*): The effects of isoniazide, thiosemicarbazide, pyridoxine and aminoxyacetic acid. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **29**, 333-347 (1970).

33) **Cepeda, C., Worms, P., Lloyd, K. G. & Naquet, R.**: Action of progabide in the photosensitive baboon, *Papio papio*. *Epilepsia*, **23**, 463-470 (1982).

34) **Meldrum, B. & Horton, R.**: Blockade of epileptic response in the photosensitive baboon,

- Papio papio, by two irreversible inhibitors of GABA transaminase,  $\gamma$ -acetylenic GABA (4-amino-hex-5-ynoic acid) and  $\gamma$ -vinyl GABA (4-amino-hex-5-enoic acid). *Psychopharmacol.*, **59**, 47-50 (1978).
- 35) Killam, K. F., Dasgupta, S. R. & Killam, E. K.: Studies of the action of convulsant hydrazides as vitamin B<sub>6</sub> antagonists in the central nervous system, p302-316. *In* E. Robert (ed.), *Inhibition in the nervous system and gamma-aminobutyric acid*. Raven Press, New York, 1960.
- 36) Alberici, M., Rodriguez de Lords Arnaiz, G. & De Robertis, E.: Glutamic acid decarboxylase inhibition and ultrastructural changes by the convulsant drug allylglycine. *Biochem. Pharmacol.*, **18**, 137-143 (1969).
- 37) MacDonald, R. L. & Barker, J. F.: Pentyl-enetetrazol and penicillin are selective antagonists of GABA-mediated post-synaptic inhibition in cultured mammalian neurons. *Nature*, **267**, 720-721 (1977).
- 38) Pellmar, T. C. & Wilson, W. A.: Synaptic mechanism of pentylenetetrazole: Selecting for chloride conductance. *Science*, **197**, 912-914 (1977).
- 39) Harding, G. F. A., Herrick, C. E. & Jeavons, P. M.: A controlled study of the effect of sodium valproate on photosensitive epilepsy and its prognosis. *Epilepsia*, **19**, 555-565 (1978).
- 40) Rowan, A. J., Binnie, C. D., Warfield, C. A., Meinardi, H. & Meizer, J. W. A.: The delayed effect of sodium valproate on the photoconvulsive response in man. *Epilepsia*, **20**, 61-68 (1979).
- 41) Fitzpatrick, D., Penny, G. R. & Schmechel, D. E.: Glutamic acid decarboxylase-immuno-reactive neurons and terminals in the lateral geniculate nucleus of the cat. *J. Neurosci.*, **4**, 1809-1829 (1984).
- 42) Sallito, A. M. & Kemp, J. A.: The influence of GABAergic inhibitory process on the receptive field structure of X and Y cells in cat dorsal lateral geniculate nucleus (dLGN). *Brain Res.*, **277**, 63-77 (1983).
- 43) Sterling, P. & Davis, T. L.: Neurons in cat lateral geniculate nucleus that concentrate exogenous [<sup>3</sup>H]  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA). *J. Comp. Neurol.*, **192**, 737-749 (1980).
- 44) 君島健次郎: てんかん学(秋元・山内編), 第1版, 262-272頁, 岩崎学術出版社, 東京, 1984.
- 45) Toman, J. E. P., Swinyard, E. A. & Goodman, L. S.: Properties of maximal seizures, and their alteration by anticonvulsant drugs and other agents. *J. Neurophysiol.*, **9**, 231-240 (1946).
- 46) Swinyard, E. A., Brown, W. C. & Goodman, L. S.: Comparative assays of antiepileptic drugs in mice and rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **106**, 319-330 (1952).

**Photosensitivity under GABA Antagonists and Effect of Anticonvulsants on Photically Induced Seizure: A Study with the Lateral Geniculate Kindled Cat** Hiroshi Okuda, Department of Neuropsychiatry, Kanazawa University, School of Medicine, Kanazawa 920 - *J. Juzen Med. Soc.*, **95**, 237-250 (1986)

**Key words:** kindling, lateral geniculate body, GABA antagonist, photosensitivity, anticonvulsant drugs

#### Abstract

This study was pursued to validate photosensitivity in cats kindled to the lateral geniculate body (GL) and to produce an animal model for testing anticonvulsant drugs.

The duration and severity of photosensitivity were studied in the seven GL-kindled cats; three amygdala-kindled cats and three unstimulated cats were served as a control. Thiosemicarbazide

(TSC, 2.5 and 5 mg/kg) and DL-allylglycine (AG, 30 or 40 mg/kg) as the antagonists of  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) were administered intravenously and responses to an intermittent photic stimulation (IPS) with 15 to 25 flashes/sec at the fixed intervals during testing sessions were examined. The GL-kindled cats that received TSC or AG showed the stable responses of photically induced seizures such as the myoclonus of face, head, neck, limbs and trunk, and the generalized tonic-clonic convulsion for 3 to 4 hr with TSC and for more than 5 hr with AG. The control cats showed no response or sporadic responses of the photically induced seizures.

The effects of anticonvulsant drugs on the induced seizure activity were also examined in two kindled cats of the GL. Phenobarbital (PB) and phenytoin (PHT) were injected intravenously 3 to 4 hr after the administration of AG. Photically induced seizures on EEG and behavior were monitored hourly following the PB and PHT injections. This study revealed that PB (10 mg/kg) completely suppressed photically induced seizures with a mild sedative effect and its plasma level was in the range of 14 to 16  $\mu\text{g/ml}$  of PB. On the other hand, PHT (15 mg/kg) was less effective on the seizure activity with its plasma level of 9 to 13  $\mu\text{g/ml}$  and showed side effects such as tachypnea, salivation, dilatation of the pupil and muscle relaxation.

These data suggest that the GL-kindled cat consistently shows marked photosensitivity for several hours under the administration of the GABA antagonists and effect of anticonvulsant drug can be evaluated with respect to the response to IPS, background behavior, and plasma level of the drug. It is concluded that the GL-kindled cat could be an animal model suitable for testing anticonvulsant drugs.