

原発性,投射性及び独立性てんかん発作波中の直接皮質反応の変化に関する比較研究：
自立てんかん原性の発達を示唆する発作性反応波について

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	http://hdl.handle.net/2297/9070

原発性、投射性及び独立性てんかん発作波中の直接皮質 反応の変化に関する比較研究

—自立てんかん原性の発達を示唆する発作性反応波について—

金沢大学医学部神経精神医学教室 (主任: 山口成良教授)

大 谷 隆 博

(昭和58年3月19日受付)

自立てんかん原性の発達を示唆する簡便かつ頼りになる指標を得る目的で、直接皮質反応 (direct cortical response, 以下 DCR と略) の変化を、てんかん原性を持つ原発性発作焦点と、一般に自立てんかん原性を持たないとみなされている鏡像焦点の間で比較研究した。急性実験が家兎でおこなわれ、強直性・間代性発作波パターンから成る原発性発作波が連続電気刺激によって一側の視覚領に誘発され、その際ほとんど同時に一連の投射性発作波が反対側皮質の鏡像部位に誘発された。DCR を誘発するための単発電気刺激がこれらの発作波の誘発前、中、終了後の各時期にわたって 0.3 または 0.5 Hz の頻度で両側視覚領に同時に加えられた。原発性発作焦点では樹状突起電位 (EPSP の外界電位) と after-positivity (IPSP の外界電位) は原発性発作波中振幅が著しく減衰するかまたは消失した。これらの DCR は原発性発作波の終了後、徐々に回復した。この原発性発作焦点では DCR の代りに原発性発作波の個々の波に類似した発作性反応波 (convulsoid response) が原発性発作波中一般に誘発された (この発作性反応波は原発性発作波だけでなくあらゆる発作放電の個々の波に類似した反応波の総称として用いられた)。一方鏡像部位では DCR は投射性発作波中、不変、増大、減衰の3つの異なった態度を示し、発作性反応波は決して誘発されなかった。少数例で、この鏡像部位に一連の独立性発作波が誘発された。この独立性発作波中、鏡像部位の DCR は原発性発作波出現中の原発性発作焦点におけるのと同様に、著しく減衰するかまたは消失し、その個々の独立した発作波に類似した発作性反応波が通常誘発された。以上の結果から発作性反応波の誘発が自立てんかん原性の発達を示唆する最も頼りになる指標と思われた。DCR の減衰または消失は副次的な指標または自立てんかん原性の発達の前兆を示す徴候とみなされた。

Key words Experimental epilepsy, Direct cortical responses, Autonomous epileptogenicity, Mirror focus, Secondary epileptogenesis

限局した原発性てんかん発作焦点から生じる一連のてんかん発作波 (以下原発性発作波と呼称する。これを含めて本論文で用いた発作波の意味はすべて間歇期発作波ではなく発作期発作波をさす。) は、その原発性焦点と線維結合を持つ脳の遠隔部位に一連の投射性発作波を誘発する。この投射性発作波は原発性発作波の個々の波によって単に投射性に誘発されるにすぎないもので、この投射性発作波中その遠隔部位は一般に何ら

の自立したてんかん原性を持たないとみなされている。そこでこの原発性焦点とその遠隔部位でそれぞれ原発性発作波中と投射性発作波中の神経活動について比較した研究は、自立てんかん原性を特徴づける指標を明確にするかもしれないと思われる。

一方、大脳皮質の表面に対する単発電気刺激によって持続 10~20 msec の表面陰性電位がその刺激部位の近傍から記録される。この電位は、Chang¹⁾によって

Comparative Study on Changes of Direct Cortical Responses During Primary, Projected and Independent Epileptic Seizure Discharges — 'Convulsoid Responses' suggesting Development of Autonomous Epileptogenicity —. **Takahiro Ohtani**, Department of Neuropsychiatry (Director: Prof. N. Yamaguchi), School of Medicine, Kanazawa University.

樹状突起電位(dendritic potential, 以下 DP と略称する)と呼ばれ直接皮質反応(direct cortical response, 以下 DCR と略称する)の中の一成分として知られている。この DP は、より強い刺激強度の単発刺激を加えた際には、30~100 msec 持続のゆるい表面陽性電位によって後続される。この陽性電位は Goldring ら²³⁾によって after-positivity (以下 AP と略称する)と呼ばれている。この DP と AP はそれぞれ大脳皮質のニューロンに誘発される EPSP と IPSP の外界電位(field EPSP, field IPSP)と見なされている³⁾⁻⁷⁾。

以前の研究で我々は、連続電気刺激によって誘発した原発性発作波中の原発性焦点における DCR の変化について報告した⁹⁾⁻¹⁰⁾。今回の研究では、これらの DCR の変化を原発性焦点とその反対側皮質の鏡像焦点(mirror focus)とでそれぞれ原発性発作波中と投射性発作波中とで比較した。もし DCR のある変化が鏡像焦点で投射性発作波中に見られることなしに、自立したてんかん原性を有する原発性焦点でのみ観察されるならば、その変化は自立てんかん原性を特徴づける指標とってよいであろう。その他本研究では、一連の自立したてんかん発作波(原発性発作波の個々の波と何らの時間的相関を示さない自立性発作放電)が鏡像焦点でたまたま誘発された。この独立性発作波中の鏡像焦点における DCR の変化に関する所見は、後述のごとく今回の自立てんかん原性を特徴づける指標の確立に対して一つの支持的実験根拠を我々に与えたと思う。

最近二次性発作焦点あるいは二次性全般発作に関する研究が、連続電気刺激のくりかえしによるキンドリング現象¹¹⁾⁻¹³⁾やけいれん誘発性薬物(アルミニウム複合体¹⁴⁾⁻¹⁶⁾やカイニン酸 kainic acids 等¹⁷⁾⁻¹⁸⁾を用いて活発に研究されている。これらの研究では独立性発作波が原発性焦点と線維結合を持つ多くの皮質領域で記録されている。一般にこの独立性発作波は、その自立した発作放電パターンに基づいて二次性てんかん原性(secondary epileptogenesis)として見なされている。けれどもこの二次性てんかん原性(または二次性発作)の同定は、そのような発作放電パターンだけに基いてなされるべきものではないと思われる。この独立性発作波は、あるいは自立てんかん原性を先に獲得したどこか別の脳組織から伝播した投射性発作波であるかもしれない。自立てんかん原性の発達は二次性発作の同定に不可欠な事柄であるから、この同定は自立てんかん原性の発達を示唆するもつと他の頼りになる指標に基づいてなされるべきであるかもしれない。今回の本研究の自立てんかん原性を特徴づける指標は粗大記録であるゆえに比較的簡易な方法で得られる

指標として二次性発作の同定に有用であると思われる。なおまたキンドリングの研究では直接電気刺激によって誘発されない一連の自発的な発作波がしばしば刺激間歇期に原発性焦点や他の皮質領域で記録されている。他にペニシリンの全身投与によって生じる全般性発作が Gloor 学派¹⁹⁾⁻²⁰⁾によって最近盛んに研究されている。この全般性発作においては一連の両側同期性発作波が大脳皮質の多くの領域で記録されている。これらの記録部位がその自発性発作波や両側同期性発作波中に自立てんかん原性を持つかどうかは不明である。なぜならこれらの発作波は連続電気刺激やけいれん誘発性薬物の局所投与によってその刺激部位や投与部位に直接誘発される原発性発作波とは異なるからである。そこで本研究の自立てんかん原性を特徴づける指標は、これらの発作波における自立てんかん原性の有無を見るうえでも有用であろう。他方これまでに、発作活動と関係する DCR の変化に関する研究はいくつか報告されているけれども²¹⁾⁻²⁵⁾、体系的にくわしく研究されていないので、本研究を試みた。

対象および方法

実験は体重 2.0~2.5 kg の成熟家兎 25 匹を用いて行った。手術はペントバルビタールソジウム(ネプタール) 20 mg/kg の静脈内注射による麻酔下で行った。家兎はガラミントリエチオグaid(フラキシジル)で非動化され、実験期間中人工呼吸下に置かれた。脳拍動によるアーチファクトの混入を予防する為に脳脊髄液が大槽から排出された。視覚領(Rose の解剖図²⁶⁾における有線野(area striata)の脳表が硬膜の切開によって両側に露出された。刺激電極としてステンレススチール製双極刺激電極(先端刺激針の距離約 1 mm)が用いられた。記録電極として先端直径 10~20 μ のステンレススチール製針電極(先端を除いて Insl-X で絶縁された)が用いられた。この刺激電極と記録電極が一對ずつ両側の視覚領の皮質表面の対称部位に置かれ、その際記録電極と刺激電極は互いのできるだけ近づけて置かれた(約 1 mm 以内)。不関電極が前頭洞上頭皮あるいは一側の側頭頭皮に置かれた。すべての電気活動がオシロスコープ(時定数 0.1 秒)と脳波計で同時記録された。すべての記録に AC 前置増幅器が用いられた。記録は、ペントバルビタールソジウムの静注後 1 時間半から 2 時間経過してから始められた。実験中切開部位や脳固定装置による圧迫部位をリドカインハイドロクロライドでくり返し浸潤麻酔した。

実験手順は、以下の通りである。まず単発刺激が両側の視覚領皮質表面に対して 0.3 又は 0.5 Hz の頻度

で同時に加えられ、この単発刺激の強度をかえることによって DCR の波形の変化が両側の皮質表面で観察された。こうして DP と AP から成る 2 相性の DCR を対照とするべく単発刺激の強度がきめられた。この対照の DCR を誘発する単発刺激の強度は、両側の視覚領の間で必ずしも同じではなかった。次に 10 個の対照の DCR が両側の視覚領で記録された後に、一側の視覚領に原発性発作波を誘発するために連続刺激がその脳表面（多くは右側）に対しておよそ 10 秒間加えられた。原発性発作波はこの連続刺激の直後に生じ、その後後述のごとく多くの場合に投射性発作波が反対側視覚領に原発性発作波と同期して生じた。この連続刺激の直後から対照の DCR を誘発したのと同じ刺激強度の単発刺激が両側の視覚領表面に対して 0.3 又は 0.5 Hz の頻度で再び同時に加えられた。この単発刺激は原発性発作波や投射性発作波の間中とそれらの発作波の終了後数分の間続けられた。

このような実験が、不規則な任意の時間間隔で 1 匹の家兎につき 2~5 回（平均 3.4 回）くり返された。連続刺激の強度は、1 匹の家兎においてしばしば実験のくり返しの際に電圧を変えることによって変えられた（強い連続刺激は弱い刺激に比べて一般により長く続く原発性発作波を誘発するので実験のくり返しの際により長い原発性発作波を誘発すべく連続刺激の強度が強められた）。25 匹の家兎で合計 84 回の実験が行われた。これらの実験に用いた連続刺激の強度は、0.2 msec の矩形波パルスで 20~30 V、刺激時間は 6~10 秒であった。対照の DCR を誘発した単発刺激の強度は、1 匹の家兎の実験のくり返しの際にはたいがい同じ強度を用いた。その強度は、84 回の実験で 0.1 msec の矩形波パルスから成り、電圧は 8~15 V の間であった。

他に予備実験として、上記の主実験における一側視覚領の原発性発作波の他の皮質領野への拡延（spread）の度合いを検討した。このため大脳皮質全体の脳軟膜表面を広く露出し、その両側の運動領（無顆粒性前中心野 area precentralis agranularis）、頭頂領（regio parietalis）および視覚領の脳表面に銀球記録電極を対称性に置いた。そして双極刺激針を一側の視覚領の脳表面にその部位の記録電極とできるだけ近接して置いた。それから上記の主実験と同じ刺激強度の連続電気刺激を行って原発性発作波を誘発し、不規則な任意の時間間隔でこの実験を 5 匹の家兎で各々につき 2~3 回くり返し行った。なおまた、別の予備実験として両側の視覚領の各々で、原発性と投射性発作波の個々の波の電位分布を検討し、それぞれの視覚領内における最大電位を示す部位を調べた。このために、銀球記録

電極を一側視覚領の刺激電極近接部位やその反対側の対称部位だけでなく、それらの部位から約 1 mm の等間隔で離れた位置にそれぞれ 2~3 個置いたりした。

成 績

I. 発作波に関して

A. 原発性発作波について

84 回の実験で原発性発作波が連続電気刺激の刺激部位近傍の皮質部位（以下原発部位と呼称する）に誘発された。この原発性発作波の持続時間は、連続刺激の直後 19~208 秒（平均 80 秒）であった。原発性発作波はすべて強直性間代性の発作波パターンから成りたっていた。ここで強直性間代性発作波パターンとは、一連の発作波を構成する個々の波の発射頻度が 4 Hz 以上の頻度で連続的に発射するパターンを強直性発作波パターンと呼び、それ以下の頻度で間歇的に発射する場合を間代性パターンと呼ぶ。本実験における一側視覚領の原発性発作波は通常強直性発作波パターンが間代性パターンよりもはるかにより長く続いた（図 1, B 1~D 1）。そして間代性発作波パターンは、強直性パターンに後続して通常原発性発作波の終盤でのみ見られた（図 1, E 1）。原発性発作波を構成する個々の波は、通常陽性相優性の陽陰 2 相性の電位から成りたっている（図 2, A, *）。ただし少数の実験では、その個々の波が陰性電位のみから成るかあるいは、陰性相優位の陽陰 2 相性の電位から成りたっている。次に、多くの実験でその優位な陽性電位あるいは陰性電位の振幅はその原発性発作波の全経過を通じておよそ一定していた（図 1, B 1~E 1）。ただし少数の実験では、その個々の波の高さが原発性発作波の各時期でかなり変化し、高振幅の強直性発作波パターンから低振幅の強直性発作波パターンへの変化が途中でみられる場合もあった。

他方予備実験の結果であるが、まず原発性発作波の他の皮質領野への拡延に関して、投射性発作波が原発部位と対称の反対側視覚領の皮質部位〔以下鏡像部位（mirror site）と呼称する〕や、原発部位と同側の頭頂領の 2 か所ではしばしば誘発された。なお視覚領内における原発性発作波や投射性発作波の電位分布に関しては、それぞれ一側の視覚領内においてはどこでもそれらの発作波が同時に記録されたが、最大電位を示す部位は原発性発作波は原発部位、投射性発作波はその鏡像部位であった。

B. 投射性発作波について

84 回の実験中 56 回の実験で投射性発作波が原発性発作波とほぼ同期して反対側視覚領の鏡像部位に誘発された。この鏡像部位における投射性発作波の発達度

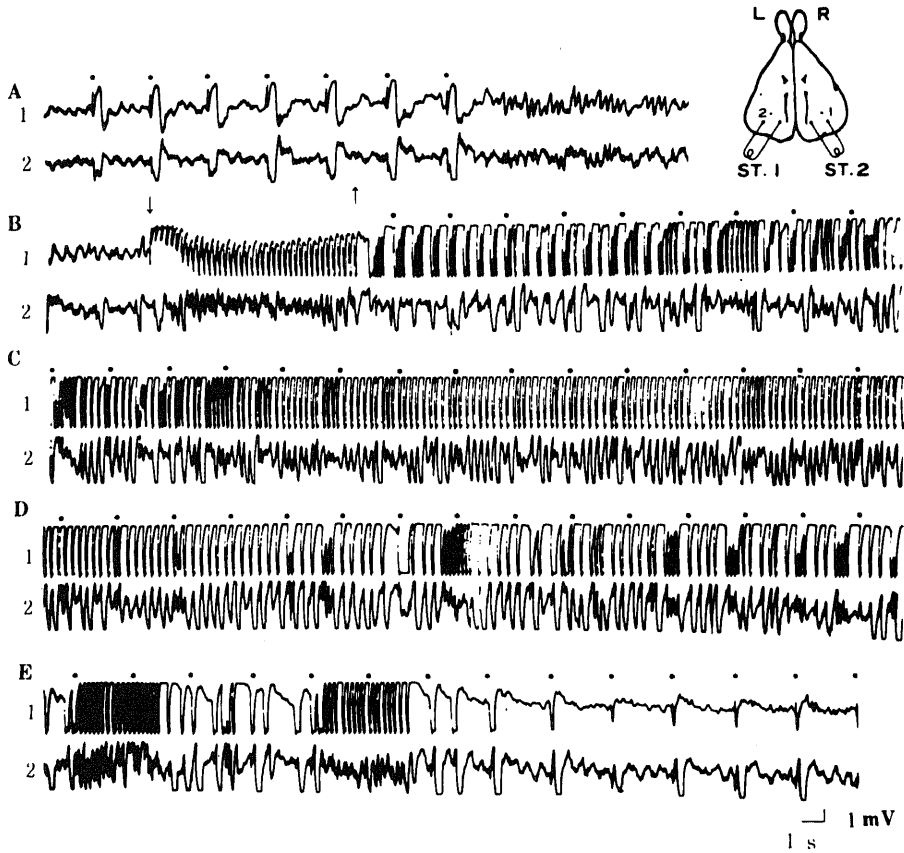


Fig. 1. Primary epileptic seizure discharges induced electrically in a unilateral striate cortex, and the projected seizure discharges developed in the mirror site. In an inset, 1 and 2 show the symmetrical points in the surface of the bilateral striate cortices on which recording electrodes were separately placed. R, the right side; L, the left side; ST. 1 and ST. 2, two stimulating electrodes placed on the cortical surface. Following a stimulus train of 10-sec duration (square pulses of 0.2 msec, 20 V and 6 Hz) delivered by ST. 2, a train of seizure discharges lasting for about 104 sec (primary seizure discharges) was induced in the stimulated site (primary site). Arrows indicate the beginning and end of the seizure-inducing stimulation. The primary seizure discharges showed a tonic-clonic pattern. The tonic phase is seen in B1-D1, and the clonic phase in E1. Concomitantly with the primary seizure discharges, a train of projected seizure discharges showing a similar pattern to the former was elicited in the mirror site (projected seizure discharges) (B2-E2). Before, during and after the primary seizure discharges, single shocks eliciting direct cortical responses (DCRs) were simultaneously delivered at 0.3 Hz to each of the primary and mirror sites through ST. 1 and 2, respectively. Dots represent the instance at which the single shocks (square pulses of 0.1 msec and 10V) were applied. Negativity is recorded as upward deflection in this and all subsequent figures.

合は、個々の実験でかなり異なっていた。すなわち 56 回の実験中 32 回の実験では、原発性発作波の始まりとほぼ同時に一連の投射性の波が生じ、原発性発作波の終了まで続いた。そこでこの投射性発作波の全体の発作波パターンは、原発性発作波と類似した強直性間代性パターンを示した (図 1, B 2~E 2)。本論文ではこのような投射性発作波を「発達した投射性発作波」と呼称する。残りの 24 回の実験では原発性発作波が生じ

ている間、鏡像部位ではその投射性の個々の波が短い持続でしかも散発的にしか誘発されなかった。この不連続な投射性発作波は本論文では「未発達な投射性発作波」と呼称される。この未発達な投射性発作波について、その 1 回の実験における不連続な投射性の個々の波の持続時間を加算し、その合計を対応する原発性発作波の持続時間に対する割合 (パーセンテージ) であらわすと、24 回の実験で 12~63% (平均 31%) の値

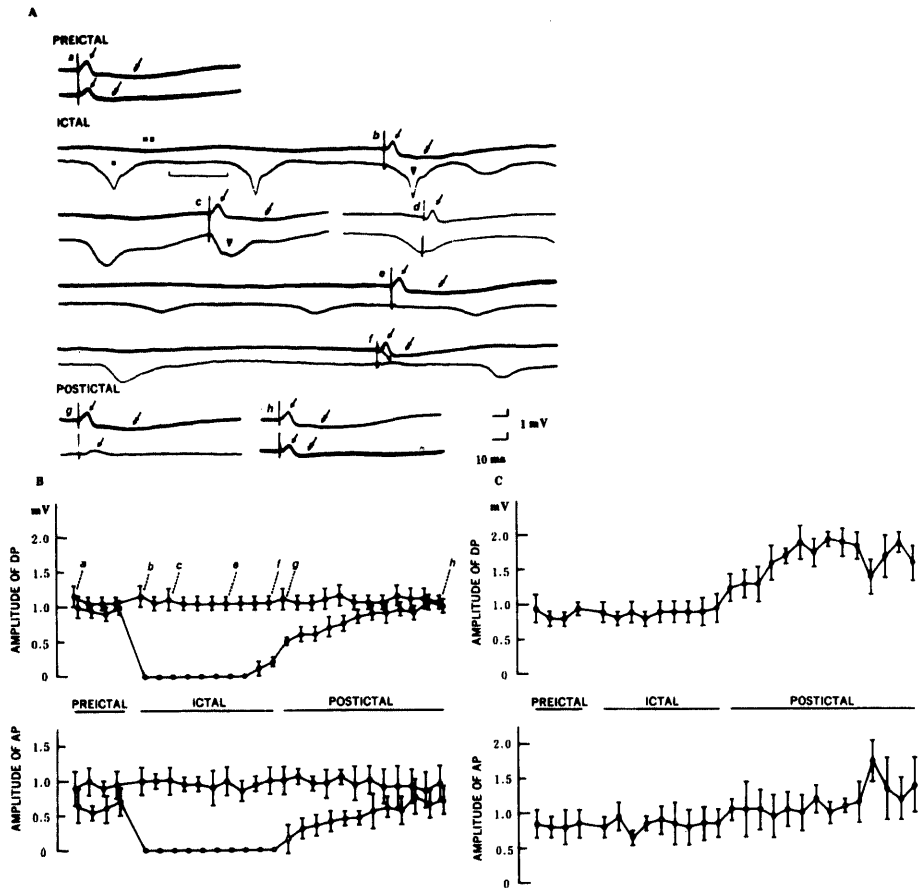


Fig. 2. Marked suppression or disappearance of DCRs during primary seizure discharges, and unchanged DCRs during projected seizure discharges. Set A is a collection of specimen records of DCRs traced on an oscilloscope before, during and after primary seizure discharges in a representative experiment. In each of a-g, the upper and lower traces are records from the mirror and primary sites, respectively. \sphericalangle , dendritic potential (DP); \sphericalangle , after-positivity (AP); * and **, spontaneous individual waves composing the primary and projected seizure discharges; ***, the convulsoid responses; \square , an example of the neutral period. The seizure-inducing stimulation was 20 V, 0.2-msec pulses at 6 Hz for 10 sec. Single shocks for eliciting DCRs was 8 V, 0.1 msec pulses at 0.5 Hz. In the primary site, when a single shock was delivered during the individual neutral period, only convulsoid responses similar to the spontaneous individual waves of the seizure discharges were usually elicited (b and c). However, when a stimulus was delivered at the neutral stage of the tonic phase of lower amplitude, no responses were often elicited (e). When the stimulus was given during the neutral stage of the clonic phase, only a markedly suppressed DP was always evoked (f, compare with a). APs were never elicited throughout the primary seizure discharges. On the other hand, in the mirror site, whenever single shocks were delivered during individual neutral periods of the projected seizure discharges, only a DP accompanied by AP was elicited; these DCRs remained almost unchanged in size during the seizure discharges (b, c, e, and f, compare with a). Also, after the cessation of the projected seizure discharges, DCRs in the mirror site were almost constant (g and h). In set B, the amplitudes of DCRs in the primary and mirror sites in the same experiment as in set A are shown in graphs of \circ - \circ and \bullet - \bullet , respectively. The average amplitude of consecutive 5 DCRs are serially plotted with the standard deviation. During the primary and projected seizure discharges (ICTAL), however, the DCRs which were elicited during the spontaneous individual waves (composing the seizure discharges) were excluded from analysis, and only the DCRs evoked during the individual neutral periods were plotted in graph. Moreover, when the convulsoid responses alone were seen in the primary site, the amplitudes of DCRs were represented as zero, because both DPs and APs were assumed not to be elicited at all in such responses. Specimen records in set A were obtained at the stages indicated with corresponding alphabets in these graphs. In set C, data from another experiment are shown. The seizure discharges lasting for about 125 sec were induced in the primary site by stimulation of 20 V, 0.2 msec pulses at 6 Hz for 10 sec. Simultaneously, the projected seizure discharges were developed in the mirror site. Single shocks of 10 V, 0.1 msec pulses at 0.5 Hz were delivered. In this graph, the

amplitudes of DCRs in the mirror site alone are plotted in the same manner as in set B. Only a DP accompanied by AP was elicited during the individual neutral periods of the projected seizure discharges, though these DCRs were almost constant in amplitude. In this experiment, however, the DCRs gradually increased in amplitudes after the cessation of the projected seizure discharges.

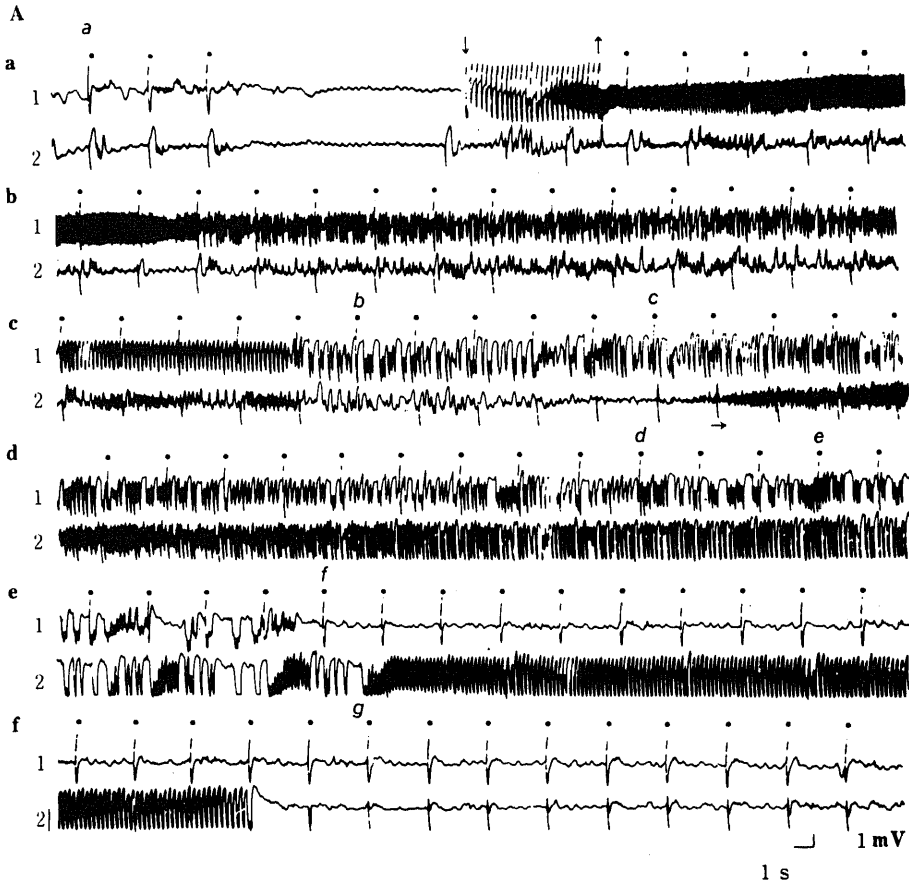
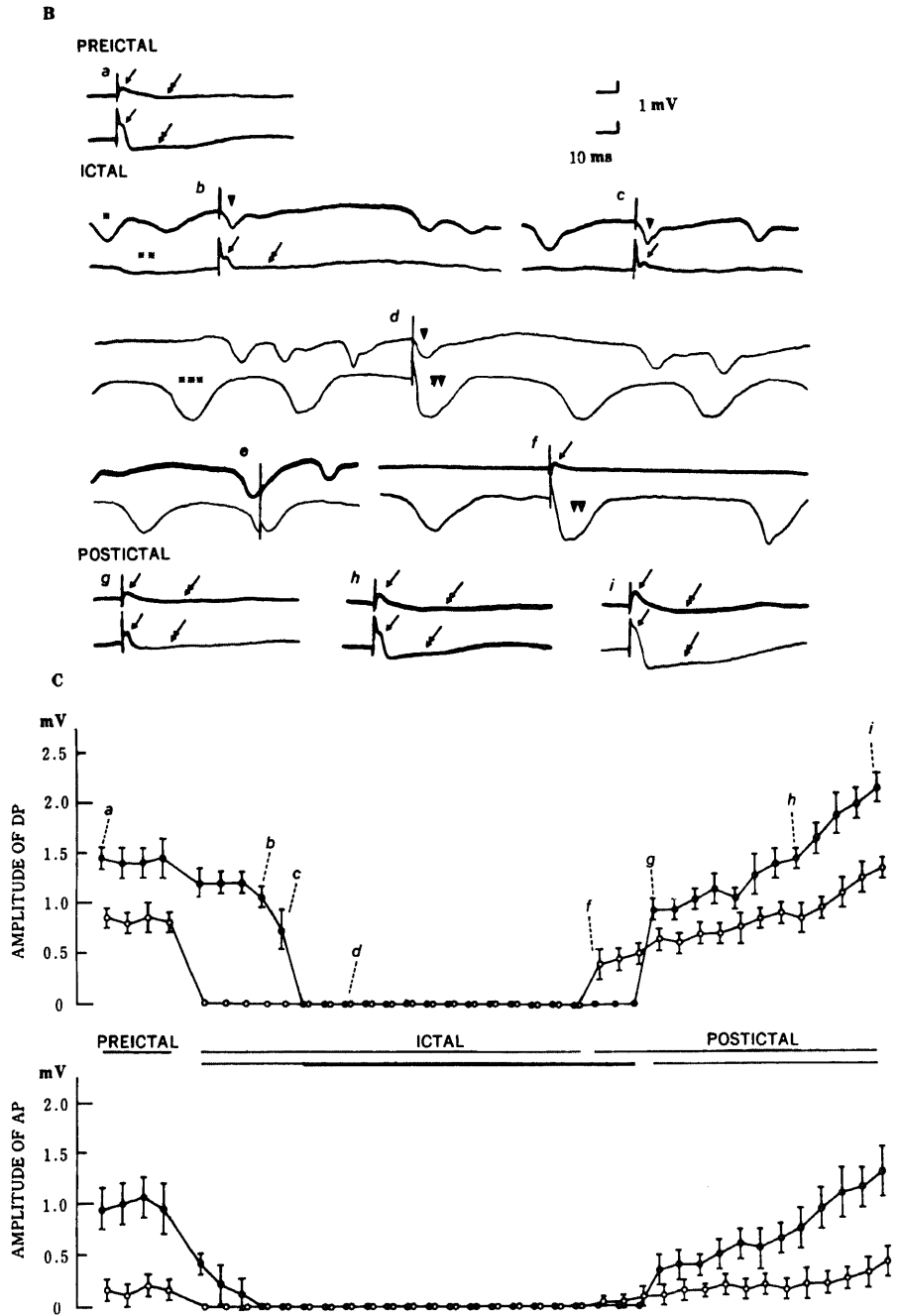


Fig. 3. Marked suppression of DCRs or appearance of the convulsoid responses in the mirror site during the independent seizure discharges. Set A represents seizure discharges in the primary site (upper traces of 1) and independent seizure discharges developed in the mirror site (lower traces of 2). Arrows (\downarrow) indicate the beginning and end of seizure-inducing stimulation (0.2 msec, 30 V, 6 Hz and about 7 sec). Dots represent the instances at which single shocks (0.1 msec, 15 V and 0.3 Hz) were applied simultaneously to the primary and mirror sites. At the early stage of the primary seizure discharges, the projected seizure discharges were induced, and subsequently the independent seizure discharges were generated in the mirror site (the mark of \rightarrow beneath trace c-2 shows the beginning of the independent seizure discharges). The latter outlasted the primary seizure discharges. Traces a-f are continuous. Sets B and C are presented from the same experiment as in set A. Refer to Fig. 2 for marks and arrangement in these figures. Specimen records in set B were taken at the stages indicated with corresponding alphabets in sets A and C. In the middle of set C, the upper and lower straight lines represent ictal periods in the primary and mirror site, respectively. The lower thick line shows the ictal period of the independent seizure discharges. In the primary site, the convulsoid responses similar in wave form to the individual waves of the primary seizure discharges were usually elicited when a stimulus was given during the neutral period (upper traces of 'b', 'c', and 'd' in set B). On the other hand, in the mirror site, both DPs and APs were suppressed during the projected seizure discharges (the lower trace of 'b'). Then, almost simultaneously with the beginning of the independent seizure discharges, the DPs were markedly suppressed and the APs almost disappeared (the lower trace of 'c'). During the independent seizure discharges, the convulsoid responses similar to the individual seizure waves were elicited instead of DCRs, whenever a stimulus was given during the neutral period (lower traces of 'd' and 'f'). DCRs in the mirror site gradually recovered after the termination of seizure discharges (lower trace of 'g'). In addition, notice that DCRs in the primary and mirror sites were enhanced at the late stage of the postical period ('i' in set B and graphs in C).



であった。他方、この発達したあるいは未発達な投射性発作波の個々の波の形は大方単相性の陽性電位かまたは陽性相優位の陽陰2相性の波形であった。またこれらの個々の陽性の投射性の波は対応する原発性発作波の個々の優位な波と比べて、必ず持続はより長く一方振幅はより小さかった(図2, A, **).

C. 独立性発作波について

84回の実験の内、上記の実験とは別の8回で原発性発作波が生じている間に、鏡像部位で投射性発作波に引き続いて独立性発作波が生じた。この独立性発作波の個々の波は、原発性発作波の個々の波となんら時間的相関を示さず、原発性発作波が終了してもなお続い

て見られた(図3, A, c 2~f 2, →がその始まりを示す)。この独立性発作波の個々の波の形は、たいてい陽性相優位の陽陰2相性の波形で、原発性発作波の個々の波の形と類似していた(図3, B, ***). ただし、少数の実験ではその個々の独立した波の形が陰性電位のみか、又は陰性相優位の陽陰2相性の形をしていた。なおこの独立性発作波も8回の実験のすべてで、強直性間代性発作波パターンを示した(やはり強直性パターンの持続は間代性のそれよりもはるかに長かった)。それから8回の実験中、5回では発作波パターンが、途中でかなり変化し低振幅の強直性パターンから高振幅のそれへと変化したり、あるいは逆に高振幅の強直性パターンから低振幅のそれへと変化したりした。

以上、原発性、投射性および独立性発作波の三者について述べた。これらの発作波のいづれにおいてもそれらの個々の波と波の間には電位変動がほとんど見られない時間間隔があり、本論文ではこの時間間隔を「休止期」と呼称することにする(図2, A, □)。

なお84回の実験中残りの20回では、原発性発作波が生じている間、鏡像部位ではなんらの発作波もみられなかった。

II. 原発部位における DCR の変化について

A. 連続刺激中の変化について

連続刺激中の原発部位における DCR の変化については、以前にも発表^{8)~10)}ことがあるのでここでは簡略に述べる。連続刺激の初めでは、個々の刺激によって1個の DP とそれに後続する1個の AP から成る陰陽2相性の電位が見られ、これらの DCR は、刺激の早期では振幅が増大し、ついで2~3秒以内でこれらの DCR の振幅は減少しはじめ最終的にはほとんど消失し、反応波はほとんど平坦となった。この振幅の減少の際に、AP は DP よりも早くに減少し消失した。刺激の終盤では、原発性発作波の個々の波に類似した新しい陽陰2相性の波が個々の刺激によって誘発された。

B. 原発性発作波中とその後の変化について

84回の実験中38回の実験で単発刺激が原発性発作波中の個々の休止期に加えられた際には通常原発性発作波の個々の陽陰2相性の波に類似した反応波だけが誘発された(図3Bのb, c, dの上方の記録, 図4Aのbとdの上方の記録)。この様な発作放電の個々の波に類似した反応波を本論文では発作性反応波(convulsoid response)と呼称する。ただしこの38回の実験中20回では、単発刺激が個々の休止期に加えられてもなんらの電位も誘発されず、無効果な場合が以下の3つの時期でしばしば見られた。

1. 低振幅の強直性パターンの時期

2. 高振幅の強直性パターンの時期

3. 間代性パターンの時期(図4Aのeの上方の記録)

他方、この38回の実験では単発刺激が原発性発作波の個々の波の出現中に加えられた際には、まったく無効果であった(図3Bのeの上方の記録, 図4Aのcの上方の記録)。次に84回の実験中他の32回では単発刺激が、原発性発作波中の個々の休止期に加えられた際には、通常1個の DP とこれに後続する発作性反応波から成る形の反応波が誘発された。しかもこの DP は原発性発作波を誘発する前に記録した対照の DP と比べて振幅が著しく減少していた(図5Aのbの上方の記録)。なお、この休止期中に誘発された DP の振幅は原発性発作波の各時期を通してだいたい一定していた(図5Bの上方のグラフにおける○—○の ictal)。この32回の実験中18回では、単発刺激が原発性発作波中の前述の3つの時期で個々の休止期中に加えられた際には、1個の DP だけがしばしば誘発された。ただしこの DP も対照の DP と比べると振幅はるかに小さかった(図5Aのcの上方の記録、この記録は単発刺激が前述の3つの時期のうち、高振幅の強直性パターンの時期で、その個々の発作波の出現後短かい時間間隔をおいて加えられた場合の反応波を示す)。他方この32回の実験では、単発刺激が原発性発作波の個々の波の出現中に加えられた際には1個の DP だけかあるいは無効果であった(図5Aのdの上方の記録、ほとんど無効果な場合を示す)。ただしこの際の DP は上記の休止期中に誘発された DP と比べて通常振幅がより一層減少していた。

それから84回の実験中残りの14回では、原発性発作波中の強直性パターンの時期で単発刺激がその個々の休止期に加えられた際には発作性反応波のみが通常誘発された(図2A, bとcの下方の記録)。そしてその後間代性パターンの時期では個々の休止期中で1個の DP だけかまたは発作性反応波を伴った DP が誘発された(図2A, fの下方の記録)。これらの DP もまた対照の DP と比べて著しく小さかった。ただしこの14回の実験中8回の実験では単発刺激が低振幅の強直性パターンの時期でその個々の休止期に加えられた場合や、高振幅の強直性パターンの時期で単発刺激が個々の波の出現後短い時間間隔で加えられた際にはしばしば無効果であった(図2Aのeの下方の記録は低振幅の強直性パターンの時期で無効果な場合を示す)。

以上を要約すると、原発部位では原発性発作波中、その個々の波に類似した発作性反応波が通常誘発され、DCR に関しては DP は対照の DP に比べて著しく振幅が減少するかまたは誘発されず、AP はまったく

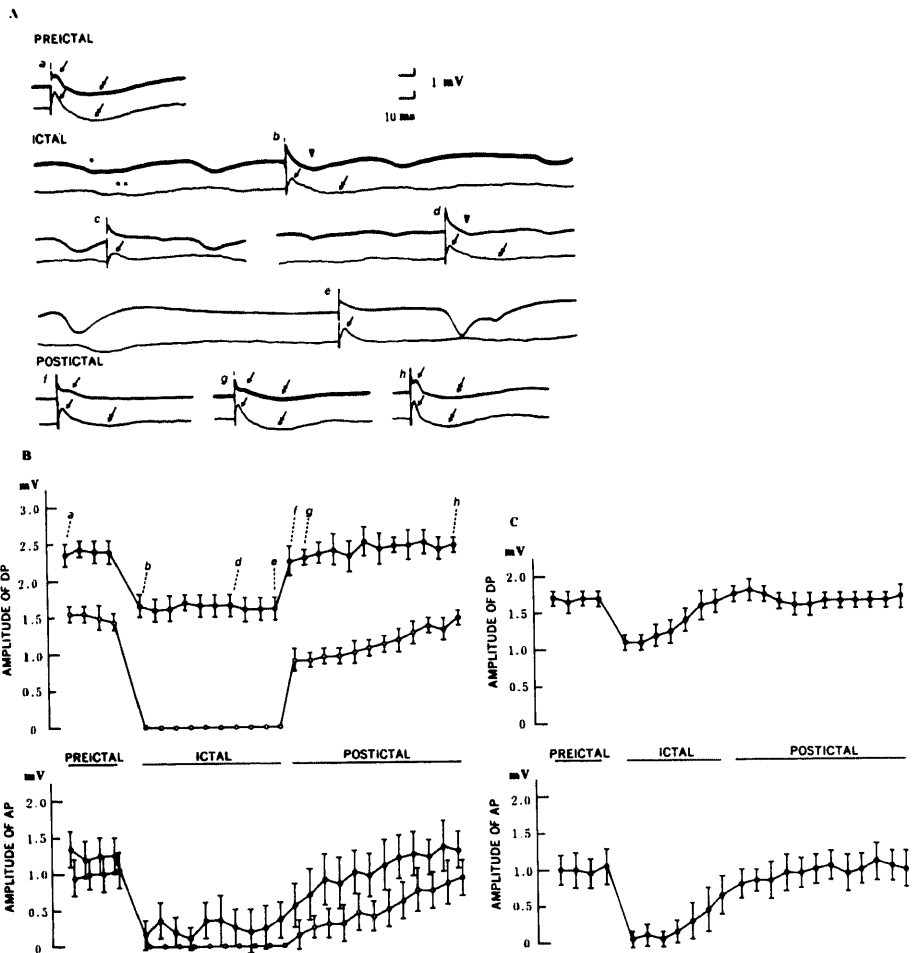


Fig. 4. Disappearance of DCRs in the primary site and mild suppression of DCRs in the mirror site during their seizure discharges. Sets A and B are obtained from an experiment. Refer to Fig. 2 for marks and arrangement in these figures. In set A, no response was elicited when single shock was given during the neutral period at the clonic phase of the primary seizure discharges (the upper trace at 'e'). Furthermore, notice in sets A and B that DCRs in the mirror site were mildly suppressed throughout the projected seizure discharges (the lower trace of 'b', 'd' and 'e'; ●—● of ICTAL in B), and recovered after the termination of seizure discharges (the lower trace of 'f', 'g' and 'h'; ●—● of POSTICTAL). Set C is presented from another experiment. The amplitudes of DCRs in the mirror site alone are plotted in the same manner as in Fig. 2C. Notice here that the amplitudes of DCRs in the mirror site recovered to the preictal height at the late seizure stage.

誘発されなかった。このような DCR の変化については特に前述の三つの時期で単発刺激がその個々の休止期に加えられた際、DP だけの反応波がみられたり、無効果であることから明瞭であった。なおまた、これらの原発性発作波中の DP に関して、その DP の振幅を対照の DP の振幅に対する割合（パーセンテージ）として表わすと、その値は常に 50% 以下（平均 29.9%）であった。

他方原発性発作波の終了後の DCR の変化について述べると、DP も AP も終了後すぐ回復しはじめた、そ

の際 DP は AP よりも必ずより早く回復しはじめ、しばしば終了直後では DP だけから成る反応波がみられ、次第に AP が DP に伴いはじめ、両者とも徐々に振幅が回復して発作波終了後 1.5~2.5 分以内ではほぼ対照の DCR の大きさにもどった（図 2, 3, 4, 5 の postictal）。なお少数の実験で、この原発性発作波の終了後の時期で、DP も AP も対照の DCR よりも振幅がかえって増大してみられた（図 3 B の i の上方の記録と C の postictal の ○—○）。発作性反応波はこの原発性発作波終了後の時期ではまったく誘発されなかった。

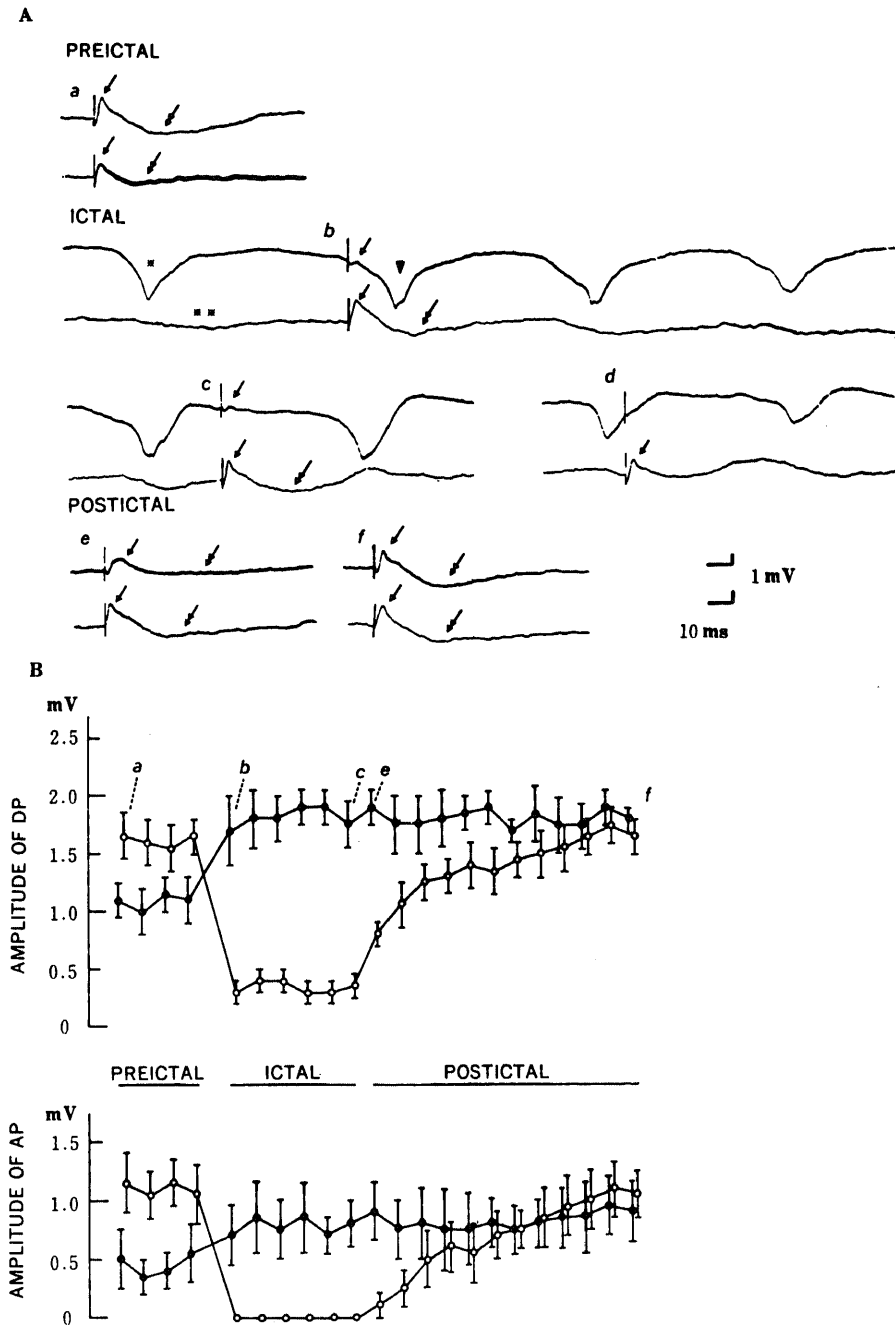


Fig. 5. Marked suppression of DCRs in the primary site during seizure discharges and their enhancement in the mirror site during and after projected seizure discharges. Sets A and B are presented from an experiment. Refer to Fig. 2 for marks and arrangement in these figures. However, in each of 'a-f' in set A, the upper and lower traces are records from the primary and mirror sites, respectively. In trace 'c' in the primary site (the upper trace in set A), only a DP far smaller than controls (the upper trace of 'a') was elicited when a stimulus was given at short interval after the appearance of individual waves of the primary seizure discharges. Furthermore, in sets A and B, DCRs in the mirror site were consistently enhanced during and after seizure discharges (the lower trace of 'b', 'c', 'e' and 'f', compare with the lower trace of 'a' during ●—● in B).

III. 鏡像部位における DCR の変化

A. 発達した投射性発作波中の変化について

前述の 32 回の実験における発達した投射性発作波中で、単発刺激がその個々の休止期中に加えられた際には常に DP と AP から成る、対照の DCR と同じ形の波が誘発された。原発性発作波の個々の波や投射性発作波の個々の波のいずれにしる、それらの波に類似した発作性反応波はこの鏡像部位では投射性発作波中まったく誘発されなかった。ただし、これらの投射性発作波中の DCR の振幅は以下に述べるごとく個々の実験で様々であった。

a. 不変な DCR

32 回の実験中 10 回で、発達した投射性発作波中、DP も AP も対照の DCR と比較してほとんど不変であった(図 2 A, b, c, e, f の上方の記録)。さらにこの DP の振幅は投射性発作波中の全時期を通してほとんど一定していたが、AP は DP と比べて振幅がやや不安定であった(図 2 B の下のグラフの ●—●, 上のグラフの ●—● と比較せよ)。ただしこの AP の振幅の不安定さは対照の AP についても同様であった。他方、単発刺激がこの発達した投射性発作波の個々の波の出現時期に加えられた際には DP だけかあるいは著しく振幅が減少した AP を伴う DP が誘発された。これらの DP は上記の休止期中に誘発された DP に比べて振幅はほとんど同じかまたはわずかにより小さかった(図 2 A, d の上方の記録, DP はほとんど不変, AP はほぼ消失)。

この 10 回の実験中 7 回で、投射性発作波の終了後もやはり不変な DCR が引き続いて誘発された。しかし残りの 3 回の実験では DP も AP も投射性発作波の終了後徐々に振幅が増大してみられた(図 2 C, postictal)。

b. 増大した DCR

32 回の実験中 9 回で、発達した投射性発作波中その個々の休止期中に誘発された DP は対照の DP に比べて振幅が高く、一方その DP に伴う AP は対照の AP に比べてほとんど不変かまたはより振幅が高かった(図 5 A, b と c の下方の記録)。この 9 回の実験中 5 回では、この増大した DCR が発達した投射性発作波の期間中一貫して誘発され、しかもこの発作波終了後も引き続いて誘発された(図 5 B, ●—●)。残りの 4 回の実験では、増大した DCR が発達した投射性発作波中の初期でのみ一時的に誘発され、その後の投射性発作波中と発作波終了後では DCR は DP も AP も対照と同じ大きさにもどった。他方この 9 回の実験で、単発刺激が発達した投射性発作波中の個々の波の出現時期に加えられた際には、前述の不変な DCR を示し

た 10 回の実験と同じく、DP だけかまたは著しく振幅が減少した AP を伴った DP が誘発され、それらの DP の振幅はやはり休止期中に誘発された DP と同じかまたはより小さかった(図 5 A, d の下方の記録, DP は休止期中の DP と比べてやや振幅が減少, AP はほぼ消失)。

その他この 9 回の実験で、その投射性発作波中の個々の休止期中に誘発された DP の振幅を対照の DP の振幅に対する割合(パーセンテージ)として表わすとその値は 125~200% (平均 141.4%) であった。

c. 減衰した DCR

32 回の実験中残りの 13 回では、発達した投射性発作波中個々の休止期中で誘発された DCR が、DP も AP も対照に比べて振幅が小さかった(図 4 A, b と d の下方の記録)。AP の減衰は DP に比べてより著しく減衰してみられたので、AP はこれらの実験では個々の休止期中でしばしばほとんど消失してみられた(図 4 A, e の下方の記録)。DP の減衰は原発部位で原発性発作波中の個々の休止期でみられた DP の減衰に比べるとこの鏡像部位ではより軽度であった。この 13 回の実験中 10 回では、この減衰した DCR が発達した投射性発作波の期間中、誘発され続けた。なおまたこの減衰した DCR の DP の振幅は投射性発作波の期間中ほぼ一定で、他方 AP の振幅は DP に比べるとやや不安定であった(図 4 B, 下方のグラフの ●—●, 上方のグラフの ●—● と比較せよ)。なおこれらの 10 回の実験では、投射性発作波の終了後 DCR は徐々に対照の大きさに回復した。一方残りの 3 回の実験では、投射性発作波の初期で減衰した DCR が一時的に誘発され、その後 DCR は対照の大きさにもどり、発作波終了後も対照と同じ大きさの DCR が誘発された(図 4 C)。他方、これらの 13 回の実験で、単発刺激が投射性発作波中の個々の波の出現時期に加えられた際には、前述の不変な DCR を示した実験と同じく、DP だけかまたは著しく減衰した AP を伴った DP が誘発され、しかもそれらの DP は休止期中に誘発された減衰した DP と同じ高さかまたはより小さかった(図 4 A, c の下方の記録, DP は休止期中のと比べてやや振幅が減少, AP は消失)。

これらの 13 回の実験で、その発達した投射性発作波中の個々の休止期中で誘発された減衰した DP の振幅を対照の DP の振幅に対する割合(パーセンテージ)として表わすと、その値は 50%以上で 50~80% (平均 68.8%) であった。

B. 未発達な投射性発作波中の変化について

前述の未発達な投射性発作波が鏡像部位で誘発された 24 回の実験中 10 回で、単発刺激がその個々の休止

期中に加えられた際には前述の不変な DCR が誘発された。なおこの不変な DCR はその未発達な投射性発作波の終了後も誘発された。他の 9 回の実験では、前述の増大した DCR がその未発達な投射性発作波中の休止期で誘発された。この 9 回の実験中 7 回では、増大した DCR が未発達な投射性発作波中やその終了後もほとんど不変に誘発された。しかし残りの 2 回の実験では増大した DCR が未発達な投射性発作波の初期でのみ一時的にみられ、その後は対照の DCR と同じ大きさの DCR にもどった。次に 24 回の実験中残りの 5 回では、前述の減衰した DCR が未発達な投射性発作波の休止期中に誘発された。この 5 回の実験中 3 回では、減衰した DCR が未発達な投射性発作波の間中みられ、そしてその発作波の終了後すぐに対照の DCR と同じ大きさにもどった。残りの 2 回の実験では減衰した DCR が未発達な投射性発作波の初期でのみ誘発され、その後 DCR は対照の DCR と同じ大きさにもどった。

C. 独立性発作波中の変化について

独立性発作波が、鏡像部位で誘発された 8 回の実験で、単発刺激がその鏡像部位に加えられた時その反応波は、前述の原発部位における原発性発作波中にみられた反応波と類似していた。すなわち 8 回の実験中 6 回では、単発刺激が独立性発作波中の個々の休止期に加えられた際には通常独立性発作波の個々の波に類似した発作性反応波だけが誘発された(図 3 B, ▼他)。方、単発刺激がこの 6 回の実験で独立性発作波の個々の波の出現中に加えられた際にはいつでも無効果であった(図 3 B, e の下方の記録)。他の 2 回の実験ではその独立性発作波の個々の休止期中で上記の発作性反応波を伴った DP が誘発され、しかもその DP の大きさは対照の DP よりもはるかに小さかった。またこの 2 回の実験で、単発刺激が独立性発作波の個々の波の出現中に加えられた際には無効果かあるいは DP だけが誘発され、その DP は休止期中に誘発された上記の DP に比べてたいいなお一層小さかった。

この 8 回の実験のすべてで、AP は独立性発作波中まったく誘発されなかった(この点も原発部位における原発性発作波中の変化と同様である)。DP も AP も独立性発作波の終了後徐々に対照の DCR と同じ大きさにもどった。ただしこの 8 回の実験中 2 回で、これらの DCR はこの発作波終了後の回復時期に対照の DCR よりも増大した(図 3, B の i の下方の記録と C の postictal の ●—●)。なおこの 8 回の実験中上記の 2 回の実験でみられた休止期中の減衰した DP に関してその振幅を対照の DP の振幅の割合(パーセンテージ)として表わすと、その値は 25~50% (平均 32%)

であった。

他に、この 8 回の実験のすべてで、独立性発作波に先行して最初投射性発作波が誘発され、独立性発作波はこの投射性発作波の出現途中で誘発された(図 3 A, a 2~c 2)。この投射性発作波中の反応波は以下のごとくであった。まず 8 回の実験のうち 7 回では前述の発達した投射性発作波中にみられたと同様な減衰した DCR が個々の休止期で誘発され(図 3 B, b の下方の記録)、そして、これらの実験では独立性発作波の出現と同時にあるいは直前に DP の著しい減衰ないしは消失と AP の消失が見られた(図 3 B, c の下方の記録)。次に残りの 1 回の実験では前述の不変な DCR がこの投射性発作波中の個々の休止期で常に見られ、その後独立性発作波の出現と同時に DP が著しく減衰し AP は消失した。

最後に原発性発作波中に鏡像部位で何らの発作波も見られなかった 20 回の実験についてその鏡像部位における DCR の変化について述べる。まず 20 回の実験中 11 回では原発性発作波中とその終了後で不変な DCR が常に誘発された。他の 7 回の実験では増大した DCR が原発性発作波中に見られ、この 7 回の実験中 4 回では原発性発作波の初期で一時的に増大した DCR がみられその後は対照と同じ大きさにもどった。7 回の実験中残りの 3 回では、増大した DCR が原発性発作波中とその終了後で常に誘発された。20 回の実験中残りの 2 回では減衰した DCR が原発性発作波の初期でのみ一時的に見られその後、DCR は対照と同じ大きさにもどった。

考 察

I. 自立てんかん原性を特徴づける発作性反応波について

本研究では、原発性発作焦点は原発部位を含む一側の視覚領の広い脳部位に広がっているかもしれない。但し原発部位はこの原発性焦点の中心部位に位置していると考えられる。なぜならこの原発部位は予備実験における原発性発作波の電位分布の結果から、連続刺激側視覚領の個々の脳部位の中で最大の発作波電位を示す部位であるからである。また鏡像焦点も反対側視覚領の広い部位に及ぶかもしれないけれど、現在の鏡像部位はその反対側視覚領の中で投射性発作波の最大電位を示す部位である。ゆえに、鏡像焦点の中心部位であるとみなしてよいと考えられる。そこで本実験における原発部位や鏡像部位の DCR の変化は、それぞれ原発性焦点や鏡像焦点の中心部位の変化と考えてよいと思われる。これらの中心部位におけるニューロンが原発性焦点や鏡像焦点のニューロンの中で、原発性

あるいは投射性発作波活動に最も強く巻き込まれ、現在の DCR の変化をひきおこすと考えられる。

本実験では、原発部位においてその原発性発作波中に DP が著しく減衰するか完全に消失し、AP も完全に消失して決して誘発されなかった。一方これらの DCR は、鏡像部位ではその投射性発作波中に前述の不変、増大、減衰のさまざまな変化を示した。なお原発部位では原発性発作波の個々の波に類似した反応波が通常その原発性発作波中に単発刺激によって DCR のかわりに誘発された。一方鏡像部位ではその投射性発作波中にこの様な反応波は、原発性発作波の個々の波にしる投射性発作波の個々の波にしる、どちらの波にも類似した反応波はまったく誘発されなかった。これらの所見の中で個々の発作波に類似したこの反応波が自立のてんかん原性を特徴づける最も頼りになる指標と考えられる。なぜならこの様な反応波は、既知の自立てんかん原性を持つ原発部位でのみ誘発され、その様な自立てんかん原性を持たないと見なされている投射性発作波中の鏡像部位で誘発されなかったからである。以前に我々の教室の共同研究者であった万丸²⁷⁾はこの様な反応波を発作性反応波と名付けた。ただし彼はこの名称を原発性発作波の個々の波に類似した反応波についてのみ用いた。そこで万丸にならってこの名称を用いるが、本論文では特にこの発作性反応波は原発性発作波の個々の波だけでなくあらゆるてんかん性発作放電の個々の波に類似した反応波を意味するものとする。他方本実験で、この発作性反応波は原発部位でその原発性発作波中の低振幅の強直性パターンや間代性パターンの時期ではしばしば誘発されなかった。一方これらの反応波は原発性発作波中の高振幅の強直性パターンの時期では、単発刺激がその個々の波の出現後短かい時間間隔で加えられた場合を除いて常に誘発された。この所見は原発性発作波中のその基礎にある発作活動が高振幅の強直性パターンの時期では、低振幅の強直性パターンや間代性パターンの時期に比べてより強いためであると思われる。そこでこの発作性反応波が誘発されるかどうかは、てんかん性発作活動の強さ如何に関係すると思われる。他に DP の減衰や AP の消失も自立てんかん原性と密接な関係を有する現象と思われる。なぜなら原発部位では DCR は原発性発作波中この減衰や消失の変化だけを示したからである。しかしこれらの減衰は自立てんかん原性を特徴づける絶対的な指標ではないと思われる。なぜならこれらの変化は、投射性発作波中鏡像部位でも見られたからである(ただし鏡像部位における DP の減衰は原発部位におけるよりも弱く、AP も原発部位におけるほど鏡像部位ではそれほど完全には消失しな

った)。それから不変あるいは増大した DCR は自立てんかん原性と直接の関係を持たない現象と思われる。なぜならこれらの現象は、原発部位では原発性発作波中に見られず、鏡像部位でのみその投射性発作波中に見られたからである。

II. DCR の変化の基礎にあるニューロン活動について

DP と AP はそれぞれ細胞内記録による膜電位変化との対応から大脳皮質の皮質ニューロンに誘発される EPSP や IPSP の外界電位と考えられている³¹⁻⁷⁾。なお DP は特にその皮質内層分析に関する研究から、皮質表層の求心性線維(特に非特殊求心性線維)が刺激されて同じく大脳皮質表層の先端樹状突起層に生じた EPSP を反映するとみなされている¹⁾⁶⁾⁷⁾。

他方、過去のてんかんの実験的研究で電気刺激²⁸⁾⁻³⁰⁾やけいれん惹起性薬物(ペニシリン³¹⁾³²⁾、メトラゾール³⁾およびストリキニン³³⁾などの局所投与によって生じた一連の発作波中(発作期発作波)の細胞内記録の所見をみると、持続的脱分極状態とこれに重畳した小脱分極波の反復が原発性焦点のニューロンでその原発性発作波中に生じることがよく知られている(特にこれらの膜電位変動は原発性焦点の中心部位におけるニューロンの一般的な態度とみなされている)。中でも沢ら²⁸⁾は猫の S 字状回(sigmoid gyrus)でその原発性焦点におけるニューロンの細胞内記録から、原発性発作波中に皮質表面の単発刺激によって誘発される EPSP の振幅が持続的脱分極状態のために著しく減衰し、同時にその単発刺激によって EPSP に後続して誘発されるはずの IPSP が消失することを観察した。この沢らの所見にかんがみて我々は以前に発表した論文⁸⁾⁻¹⁰⁾の中で、原発部位における原発性発作波中の DP の著しい減衰は、この部位の皮質ニューロンに生じる持続的脱分極状態によって惹き起こされ、同時にみられるこの部位の AP の消失は原発性発作波中同じニューロンに生じる IPSP の消失を反映すると思われることを記述した。

次に鏡像焦点のニューロンの細胞内記録に関する過去の研究をみると、Crowell²⁴⁾や Phillip ら³⁵⁾は脱分極波の反復や自発性 IPSP の著しい減衰ないしは消失が投射性発作波中に生じ、持続的脱分極状態はみられないことを観察している。また Crowell は猫の前 S 字状回(anterior sigmoid gyrus)で、鏡像焦点と同側の視床外側腹核の単発刺激によって鏡像焦点の皮質ニューロンに誘発された EPSP、IPSP が投射性発作波中ほとんど発作波誘発前の対照と比べて変化がないことを観察している。ところで本研究では鏡像部位の DCR は投射性発作波中、不変、増大、減衰の如き様々な変

化を示した。これらの所見は投射性発作波中鏡像部位の皮質ニューロンに起こる神経活動が、鏡像部位の自立てんかん原性の獲得までの段階的な発達度合と関連して時期的に異なることを示唆すると思われる。おそらく投射性発作波中鏡像部位でみられる DCR の減衰は、不変や増大した DCR の変化と比較して自立てんかん原性獲得に近い段階の時期に生じる神経活動を反映すると思われる。次にこの鏡像部位における DP の減衰は投射性発作波中鏡像部位のニューロンに持続的脱分極状態が起こるために生じる現象であると考えられる。またこの際同時にみられる付随の AP の著しい減衰または消失は、同じニューロンに生じる IPSP の減少または消失を反映すると思われる。なお鏡像部位の投射性発作波中のこの DP の減衰の程度は原発部位の原発性発作波中のそれよりも弱く比較的軽微であったが、この所見は鏡像部位の投射性発作波中の持続的脱分極状態の程度（脱分極の程度）が原発部位の原発性発作波中のそれよりも比較的軽度であるためと考えられる。それから鏡像部位の DP も AP も投射性発作波中ほとんど不変であるという所見は、Crowell の前述の観察と同様に投射性発作波中鏡像部位の皮質ニューロンでは EPSP も IPSP も発作波誘発前とほとんど変わらないことを表わすと思われる。おそらくこの場合には膜電位の持続的変化は鏡像部位のニューロンに起こらないものと推定される。

最後に原発部位で原発性発作波終了後の発作間歇期や、鏡像部位で投射性発作波中、後にみられた DCR の増大をひきおこす神経機序について考察する。Bliss と Lømo³⁶⁾ は家兎で穿通路 (perforant path) に対する 1 回または 2 回以上の連続電気刺激 (10~20 Hz) 後、この穿通路の単発電気刺激によって海馬歯状回 (dentate area of hippocampal formation) に誘発される EPSP の外界電位 (field EPSP) の振幅が長時間 (30 分から 10 時間) 増大してみられることを報告した。そして彼らはこの長期増強 (long-lasting potentiation) が穿通路求心性線維と歯状回ニューロン間のシナプス (単シナプス) のシナプス伝達効率の増大によると考えた。彼らによって用いられた連続電気刺激の強度は発作波 (後発射 after-discharge) を誘発する程強くはなかったけれども、最近キンドリングの研究で大脳皮質や辺縁系脳皮質に対する発作波誘発性連続電気刺激のくりかえしによっても、その刺激部位やこの部位とシナプス性に連絡している他の脳部位で、field EPSP が時間または日の単位の長時間にわたって増強することがしばしば報告されている^{11)~13)}。他方、最近我々は急性実験における短い実験許容時間内の連続電気刺激 (発作波誘発刺激) の繰り返し効果に

ついて研究し (急性キンドリング³⁷⁾)、そこで家兎の一側視覚領に対する一定強度の連続刺激の繰り返しの結果として、鏡像部位の視覚領における DCR のうち (鏡像部位の視覚領に対する表面単発刺激によってその近傍で誘発される DCR)、DP も AP も原発性発作波とほぼ同期して生ずる鏡像部位の投射性発作波の出現中および発作波終了後で振幅が徐々に増大することを観察した。なおこの研究で、これらの DCR は一旦増大すると、その増大はたとえ連続刺激がもはや加えられなくともそのまま急性実験の許容時間の範囲の間 (時間の単位) 続いた。これらの研究を参考にして、DCR の増大の基礎にある神経機序について我々は次のように推測する。前述したごとく DP は大脳皮質表層の求心性線維と先端樹状突起の間の軸索樹状突起間シナプス (axodendritic synapse) を介して先端樹状突起に生じる EPSP を反映する。一側の視覚領に対する発作波誘発性連続電気刺激は、その原発部位の DP の誘発にかかわる求心性線維を含めた原発部位の種々の線維を興奮させる。それゆえ 1 回または 2 回以上くりかえされた発作波誘発刺激は原発部位の DP の誘発にかかわる軸索樹状突起間シナプスのシナプス伝達効率の増大をひきおこし、その結果原発部位の DP の増大が生じるのかもしれない。なおまた、この発作波誘発刺激は原発部位の脳梁線維をも興奮させる。この脳梁線維の軸索終末は家兎の視覚領では主に鏡像部位の皮質表層にある³⁸⁾。それゆえ 1 回または 2 回以上の発作波誘発刺激は、この軸索終末と鏡像部位の先端樹状突起との間の興奮性の単シナプスにおけるシナプス伝達効率の増大をひきおこすかもしれない。一方、鏡像部位の DP の誘発にかかわる求心性線維は、脳梁線維の軸索終末が鏡像部位の皮質表層にあることから、一部分この脳梁線維を含むかもしれない。もしそうならば上記の如く鏡像部位で脳梁線維と先端樹状突起の間のシナプスでシナプス伝達効率の増大が生じた場合、鏡像部位の DP は増大するだろうと思われる。AP の増大をひきおこす神経機序については抑制性シナプスにおいてシナプス伝達効率の増大が起るかどうかが不明であるため解釈は困難であるが、あるいは原発部位や鏡像部位における AP の誘発にかかわる多シナプス経路のどこかのシナプスにおいて、DP と同様なシナプス伝達効率の変化が生じることに帰せられるかもしれない。

III. 独立性発作波に関して

本研究では独立性発作波が偶々鏡像部位で誘発された。我々がしらべた限りでは、急性実験の短い実験許容時間内で独立性発作波が鏡像部位で誘発されたという報告は Wilder と Morrell³⁹⁾ の報告 (カエルの海馬 dorsolateral hippocampus におけるペニシリンの皮

質内微量注入によって独立性発作放電がその鏡像部位に生じたという)を除けば他には見当たらない。ところで最近我々は前述の急性キンドリングの研究で、一側の視覚領に対する5~16回以上の発作波誘発刺激のくりかえしによって、本実験と同様な独立性発作波が鏡像部位で誘発されるのを観察した。この所見を参考にして本実験で独立性発作波が誘発された要因について考えてみると、本実験の独立性発作波も2回以上の発作波誘発刺激の結果生じた。しかしこの発作波誘発刺激の強度は1匹の家兎の個々の実験でしばしば変えられたために、たまたま刺激強度を上げた際に前回刺激ではみられなかった独立性発作波が初めて誘発されたりすることが多かった。そこでいくつかの異なった要因すなわち刺激のくりかえし効果そのものや、1回の強い刺激そのものの効果、また実験動物のてんかん発作波誘発に関する感受性の種属・血統による差および個体差(脳の興奮性の個体差などが関係)などが複雑に本実験の独立性発作波の誘発に寄与したものとと思われる。

他方、この独立性発作波中、DPの著しい減衰または消失やAPの消失が鏡像部位で観察された。DCRのこれらの変化は原発部位で原発性発作波中にみられた変化と同様であるから、おそらくこの独立性発作波中鏡像部位の皮質ニューロンには、原発性発作波中の原発部位のニューロンと同じ様に強い持続的脱分極状態や、IPSPの消失が起こるものと推測される。Sypertら⁴⁰⁾は無麻酔猫の急性実験で細胞内記録を行い、一側の傍十字回(pericruciate cortex)に対する1回の強い連続電気刺激でその鏡像焦点に後発射(after-discharges)が生じ、この後発射中その鏡像焦点の皮質ニューロンに強い持続的脱分極状態が生じることを観察した(この後発射を彼らはtranscallosal propagated seizureと呼んだ)。ただし彼らは皮質表面脳波記録を鏡像焦点でだけおこなって原発性焦点での脳波記録を行わなかったので、この鏡像焦点の後発射が投射性発作波であるのか独立性発作波であるのかは不明である。しかしこのSypertらの所見は鏡像部位で独立性発作波中に強い持続的脱分極状態が起るかもしれないという推測を支持する一つの傍証であろう。なお本研究でこの独立性発作波中、その個々の独立した波に類似した発作性反応波が鏡像部位の皮質表面に対する単発刺激によって鏡像部位で誘発された。このような発作性反応波は前述したごとく自立てんかん原性の特徴づける、頼りになる指標と考えられる。しかも、この独立性発作波はどこか他の、先じて自立てんかん原性を獲得した脳部位からの投射性発作波ではなくて、この鏡像部位が独立性発作波中、真の自立てんかん原性

を持ったものと考えられる。

結 論

家兎を用いて、自立てんかん原性の発達を示唆する簡便かつ頼りになる指標を得る目的で、直接皮質反応(direct cortical response, DCR)の変化(特に樹状突起電位とafter-positivityについて)が、このてんかん原性をもつ原発性発作波(発作期発作波)出現中の原発性発作焦点と、投射性発作波中の鏡像焦点の間で比較研究された。得られた研究結果は次のごとく要約される。

1. 原発性発作波中、原発部位ではDP(樹状突起電位, dendritic potential)は著しく振幅が減衰するかまたは完全に消失し、AP(after-positivity)は完全に消失して誘発されなかった。一方、この原発性発作波中、DCRに代って原発性発作波の個々の波に類似した発作性反応波が単発刺激によって通常誘発された。なおこの発作波終了後は約2.5分以内にDCRは発作波誘発前の対照の大きさに徐々に回復した。

2. 投射性発作波中、鏡像部位ではDCRは不変(DPもこれに後続するAPも不変)、増大(DPの振幅の増大、APは不変かまたは増大)、減衰(DPの振幅の軽度の減少、APは著しい減少かまたはほとんど消失)の3つの異なった態度を示した。発作性反応波は、投射性または原発性発作波のどちらの個々の波に似たものにして、鏡像部位では投射性発作波中まったく誘発されなかった。

3. 8回の実験で、たまたま鏡像部位に投射性発作波の出現途中で一連の独立性発作波が誘発された。この発作波中、鏡像部位のDCRは先行する投射性発作波中上記の不変かまたは減衰した態度を示していたのが、独立性発作波の出現と同時にまたは直前にDPの著しい減衰ないしは消失とAPの完全な消失がみられ、その後の独立性発作波の出現中は個々の独立した波に類似した発作性反応波が通常誘発してみられた。

以上の結果から、原発性発作波中自立てんかん原性を有する原発部位にのみみられ、一般にてんかん原性をもたないといみなされる投射性発作波中の鏡像部位ではみられない発作性反応波(自発的な個々のてんかん発作波に類似した反応波を総称する)が自立てんかん原性の獲得を示唆する最も頼りになる指標と考えられる。DCRの減衰または消失もこれのみでは絶対的ではないが副次的な指標または自立てんかん原性の獲得の前兆を意味する指標とみられる。鏡像部位でたまたま生じた独立性発作波中、同様の発作性反応波やDCRの減衰ないしは消失がみられたが、この事実は上記の指標の有用性を支持する一つの傍証と思われる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究に終始御親切な御指導と御校閲をいただいた山口成良教授に心からの謝意を表します。そして直接、御指導御助力をいただいた協同研究者の地引逸龜博士、また御協力をいただいた細川邦仁博士、和田有司博士、窪田孝先生、池田輝男文部技官に厚く御礼申し上げます。なお本論文の要旨は第8回日本脳波・筋電図学会学術大会（金沢）において発表した⁴¹⁾⁴²⁾。

文 献

- 1) Chang, H. T.: Dendritic potential of cortical neurons produced by direct electrical stimulation of the cerebral cortex. *J. Neurophysiol.*, **14**, 1-21 (1951).
- 2) Goldring, S., O'Leary, J. L., Holmes, T. G. & Jerva, M. G.: Direct response of isolated cerebral cortex of cat. *J. Neurophysiol.*, **24**, 633-650 (1961).
- 3) Sugaya, E., Goldring, S. & O'Leary, J. L.: Intracellular potentials associated with direct cortical response and seizure discharge in cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **17**, 661-669 (1964).
- 4) Li, C. L. & Chou, S. N.: Cortical intracellular synaptic potentials and direct cortical stimulation. *J. cell. comp. Physiol.*, **60**, 1-16 (1962).
- 5) Phillips, C. G.: Intracellular records from Betz cell in cat. *Quart. J. exp. Physiol.*, **41**, 58-69 (1956).
- 6) Purpura, D. P. & Grundfest, H.: Nature of dendritic potentials and synaptic mechanism in cerebral cortex of cat. *J. Neurophysiol.*, **19**, 573-595 (1956).
- 7) Suzuki, H. & Taira, N.: Regional difference of the direct cortical response. *Jap. J. Physiol.*, **8**, 365-377 (1958).
- 8) 地引逸龜・松本完治・大谷隆博・細川邦仁・福田孜・風間興基: 樹状突起電位(直接皮質反応)の発作中の変化—発作における先端樹状突起の関与について—。精神経誌, **80**, 135-153 (1978).
- 9) Jibiki, I., Matsumoto, K., Ohtani, T., Hosokawa, K. & Yamaguchi, N.: Dendritic potential in direct cortical responses and seizure activity. *Folia Psychiat. Neurol. Jap.*, **32**, 329-337 (1978).
- 10) 地引逸龜・大谷隆博・細川邦仁・山口成良: 直接皮質反応の表面陽性電位(Adrianの深層反応)と発作活動—発作中の抑制機構の喪失—。脳波と筋電図, **7**, 156-165 (1979).
- 11) Racine, R.: Kindling; the first decade. *Neurosurgery*, **3**, 234-252 (1978).
- 12) Wada, J. A. (ed.): Kindling. Raven Press, New York, 1976.
- 13) Wada, J. A. (ed.): Kindling. 2. Raven Press, New York, 1981.
- 14) Nie, V. & Ettlinger, G.: Ablation of the primary infero-temporal epileptogenic focus in rhesus monkeys with independent secondary spike discharges. *Brain Research*, **69**, 149-152 (1974).
- 15) Nie, V., Maccabe, J. J., Ettlinger, G. & Driver, M. V.: The development of secondary epileptic discharges in the shesus monkey after commissure section. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **37**, 473-481 (1974).
- 16) Lowrie, M. B. & Ettlinger, G.: The development of independent secondary ("mirror") discharges in the monkey; Failure to replicate earlier findings. *Epilepsia*, **21**, 25-30 (1980).
- 17) Ben-Ari, Y., Lagowska, J., Tremblay, E. & Le Gal La Salle, G.: A new model of focal status epilepticus; intra-amygdaloid application of kainic acid elicits repetitive secondarily generalized convulsive seizures. *Brain Research*, **163**, 176-179 (1979).
- 18) Ben-Ari, Y., Tremblay, E., Ottersen, O. P. & Naquet, R.: Evidence suggesting secondary epileptogenesis lesions after kainic acid; pretreatment with diazepam reduces distant but not local brain damage. *Brain Research*, **165**, 362-365 (1979).
- 19) Gloor, P.: Generalized epilepsy with spike and wave discharge; a reinterpretation of its electrographic and clinical manifestations. The 1977 Willi and G. Lennox Lecture, American Epilepsy Society, *Epilepsia*, **20**, 571-588 (1979).
- 20) Kostopoulos, G., Avoli, M., Pellegrini, A. & Gloor, P.: Laminar analysis of spindles and spikes of the spike and wave discharge of feline generalized penicillin epilepsy. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **53**, 1-13 (1982).
- 21) Jung, R. & Tönnies, S. F.: Hirnelektrische Untersuchungen über Entstehung und Erhaltung von Krampftladungen; Die Bremsfähigkeit des Gehirns. *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, **185**, 701-735 (1950).
- 22) Abdullah, A. F. & Magoun, H. W.: Effects of induced seizure discharges upon evoked cortical

potentials. *Fed. Proc.*, **16**, 1 (1957).

- 23) **Eidelberg, E., Konigsmark, B. & French, J. D.** : Electrocortical manifestations of epilepsy in monkey. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **11**, 121-128 (1959).
- 24) **Morrell, F.** : Secondary epileptogenic lesions. *Epilepsia*, **1**, 538-560 (1959/60).
- 25) **White, J. C., Eidelberg, E. & French, J. D.** : Experimental assessment of epileptogenesis in the monkey cerebral cortex; II. Development of chronic epileptic foci. *A. M. A. Arch. Neurol.*, **2**, 384-390 (1960).
- 26) **Rose, M. und Rose, S.** : Die Topographie der architektonischen Felder der Grosshirnrinde am Kaninchenschädel. *J. Physiol. Neurol.*, **45**, 264-276 (1933).
- 27) 万丸章三 : 微小電極法による新皮質発作波の実験的研究—皮質構造と発作波形の相関について—。精神誌, **69**, 682-706 (1976).
- 28) **Sawa, M., Kaji, S. & Usuki, K.** : Intracellular phenomena in electrically induced seizures. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **19**, 248-255 (1965).
- 29) **Kandel, E. R. & Spencer, W. A.** : The pyramidal cell during hippocampal seizure. *Epilepsia*, **2**, 63-69 (1961).
- 30) **Purpura, D. P., Mcmurtry, J. G., Leonard, C. F. & Malliani, A.** : Evidence for dendritic origin of spikes without depolarizing prepotentials in hippocampal neurons during and after seizure. *J. Neurophysiol.*, **29**, 954-979 (1966).
- 31) **Matsumoto, H. & Ajmone-Marsan, C.** : Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy; ictal manifestations. *Expl. Neurol.*, **9**, 305-326 (1964).
- 32) **Ayala, G. F., Matsumoto, H. & Gumnit, R. J.** : Excitability changes and inhibitory mechanisms in neocortical neurons during seizures. *J. Neurophysiol.*, **33**, 73-85 (1970).
- 33) **Sawa, M., Maruyama, N., Kaji, S. &**

Nakamura, K. : Action of strychnine to cortical neurons. *Jap. J. Physiol.*, **16**, 126-141 (1966).

- 34) **Crowell, R. M.** : Distant effects of a focal epileptogenic process. *Brain Research*, **18**, 137-154 (1970).
- 35) **Phillip, A. S., Futamachi, K. J., Jeffrey, L. N. & Prince, D. A.** : Transcallosal effects of a cortical epileptiform focus *Brain Research*, **99**, 59-68 (1975).
- 36) **Bliss, T. V. P. & Lømo, T.** : Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol. (Lond.)*, **232**, 331-356 (1973).
- 37) **Jibiki, I., Ohtani, T., Kubota, T. & Yamaguchi, N.** : Development of kindling in acute experiments and serial changes of field excitatory and inhibitory post-synaptic potentials during the 'acute kindling'. *Brain research*, **209**, 210-215 (1981).
- 38) **Swadlow, H. A.** : Relationship of the corpus callosum to visual areas I and II of the awake rabbit. *Expl. Neurol.* **57**, 516-531 (1977).
- 39) **Wilder, B. J. & Morrell, F.** : Secondary epileptogenesis in the frog of forebrain. *Neurology (Minneapolis)*, **17**, 1041-1051 (1967).
- 40) **Sypert, G. W., Oakley, J. & Ward, A. A.** : Single unit analysis of propagated seizures in neocortex. *Expl. Neurol.* **28**, 308-325 (1970).
- 41) **Ohtani, T., Jibiki, I., Hosokawa, K., Wada, Y., Kubota, T. & Yamaguchi, N.** : Changes of dendritic potentials (direct cortical responses) in mirror focus. *Society Proceedings; The 8th Annual Meeting of the Japan Society of Electroencephalography and Electromyography*, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **50**, 27 p (1980).
- 42) 大谷隆博・地引逸亀・細川邦仁・和田有司・山口成良 : 鏡像焦点内の発作中の樹状突起電位 (直接皮質反応) の態度。脳波と筋電図, **7**, 36 (1979).

Comparative Study on Changes of Direct Cortical Responses During Primary, Projected and Independent Epileptic Seizure Discharges — ‘Convulsoid Responses’ Suggesting Development of Autonomous Epileptogenicity — Takahiro Ohtani, Department of Neuropsychiatry (Director: Prof. N. Yamaguchi), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 — *J. Juzen Med. Soc.*, **92**, 390–407 (1983)

Key words: Experimental epilepsy, Direct cortical responses, Autonomous epileptogenicity, Mirror focus, Secondary epileptogenesis

Abstract

To obtain convenient and reliable indexes suggesting development of autonomous epileptogenicity, changes of direct cortical responses (DCRs) in the primary focus having the epileptogenicity were compared with those in the mirror focus, which had been generally regarded as having no autonomous epileptogenicity. In acute experiments with the rabbits, a train of primary seizure discharges of tonic-clonic phases was electrically induced in a unilateral visual cortex, which was followed almost simultaneously by a train of projected seizure discharges in the contralateral mirror site. Single shocks eliciting DCRs were delivered at 0.3 or 0.5 Hz to the bilateral visual cortices before, during and after seizure discharges. In the primary focus, the dendritic potentials (field EPSPs) and after-positivities (field IPSPs) of DCRs were markedly suppressed in amplitude or disappeared during the seizure discharges. The DCRs recovered gradually after the termination of seizure discharges. Instead of DCRs, the so-called ‘convulsoid responses’ were usually elicited by single shocks in the primary focus during the seizure discharges. The convulsoid response represents a general term for the responses similar in wave form to individual spontaneous waves of all classes of seizure discharges. In the mirror site, DCRs showed three different behaviours such as unchangeness, enhancement or suppression depending upon the cases examined during the projected seizure discharges, and the convulsoid responses similar to individual waves of the primary or projected seizure discharges were not elicited. In a few cases, however, a train of independent seizure discharges was induced in the mirror site. During this type of discharges, DCRs were markedly suppressed or disappeared and the convulsoid responses were usually elicited, alike in the primary focus during the seizure discharges. Eventually, it was concluded that the elicitation of convulsoid responses is the most reliable index to suggest a development of autonomous epileptogenicity. Suppression or disappearance of DCRs is regarded as the supplementary indexes omening the development of autonomous epileptogenicity. These indexes may be useful for identification of the secondary epileptogenesis in the mirror focus.