内側膝状体発作の発展過程 : "燃えあがり効果(Kindling Effect)"を用いたてんかんの実験的研究

金沢大学十全医学会雑誌 第90巻 第5号 709−721 (1981)

内側膝状体発作の発展過程

“燃えあがり効果 (Kindling Effect)” を用いたてんかんの実験的研究

金沢大学医学部神経精神医学教室（主任：山口成良教授）
三　辺　義　雄

（昭和56年8月31日受付）

Key words kindling, medial geniculate body, epilepsy.

先に和田[1]の論文にも紹介されたごとく，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を加えると，次第に行動上および脳波上においててんかん様発作の増強をきたし、ついには全身けいれんに発展する．この現象は1969年Goddardら[2]によって“kinding effect”（燃えあがり効果）と名付けられ，明確に規定されたもので、新しい実験てんかん形成方法として注目されている。その効果は永続性であり，刺激部局所の組織損傷，浮腫，グリオーゼ，金属イオン沈着などによるてんかん原性でおこるものではなく，反復電気刺激により経シナプス性にできたてんかん性神経回路(epileptic neurocircuit) を基盤としたものである[3]．このように本効果は脳組織の破壊性変化によらない永続性のてんかん準備状態がえられること，焦点部位を限局しやすいことなど多くの利点をもっており，特にてんかん原性が形成されていく脳内過程を考究するための好適な実験てんかんモデルとして広く利用されている．

“燃えあがり効果”が形成されうる刺激部位として現在までに，ラットでは嗅球から嗅内皮質（entorhinal cortex）にいたる嗅脳・辺縁系があり，なかでも扁桃核刺激では家兎[4]，ネコ[5]，サル[6]，ヒヒ[7]，などについても効果形成の報告がある．またネコの前頭葉皮質[8]および側頭葉皮質[9]に1次焦点をおいた場合でも，本効果が形成されることがすでに示されている．しかし，これらの脳部位以外を刺激部位とした場合については充分に検討されていない．特に内側，および外側膝状体を含む視床感覚系（thalamic sensory system）については，わずかにCainの試み[10]が報告されているにすぎなかったが，最近和田[1]によって，“燃えあがり効果”を用いてネコの外側膝状体発作の発展過程を脳波と行動面からとらえた報告が発表された．そこで今回は，それの一連の研究としてネコの内側膝状体を刺激部位として，その“燃えあがり効果”を観察し，2次性全汎化けいれんにいたる発展過程を，脳波および行動面からとらえ，あわせて外側膝状体発作，および扁桃核等の辺縁系発作と比較検討を行なった．

対象および方法

対象は体重2.5kg以上の成熟ネコ5例である．

電極植えこみ手術は，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らのネコ脳図譜[11]にしたがって，深部電極を挿入した．挿入部位は両側の内側膝状体，刺激側（左側）の扁桃核外側核，背側海馬および中脳網様体である．皮質電極として直径2 mmのステンレス鋼のねじを用い，両側のanterior suprasylvian gyrusとmiddle suprasylvian gyrusの硬膜上に植えこんだ．不関電極にはステンレス鋼線を数本よりあわせたものを前頭洞上部の頭蓋に孔をあけて固定した．

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，ないし2本を瞬間接着剤で貼りあわせた双極，ないしは3極のものを使用した．上記の双極または3極の電極

Developmental Seizure Process of the Medial Geniculate Body: An Experimental Study of Epilepsy with “Kindling Effect”. **Yoshio Minabe,** Department of Neuropsychiatry (Director: Prof. N. Yamaguchi), School of Medicine, Kanazawa University.

間距離は約0.5mmで，先端の露出部は0.5mmである．内側膝状体には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極ソケットに接続し，歯科用セメントで頭蓋上に固定した．

術後1週間以上の回復期間をおいて，"燃えあがり効果"の形成を始めた．

電気刺激は60Hz，パルス幅1msecの矩形波による単極刺激で，通電時間1秒，刺激間隔24時間の反復刺激とし，日本光電製コンスタント・カレントユニットを用いて毎日安定した刺激強度をえた．刺激部位は左側の内側膝状体である．予備実験において，後発射(afterdischarge，以下ADと略す)の閾値が高いことが示されたため，まず4mAより刺激を加えはじめ，以後連日0.5mAずつ刺激強度をあげていった．そしてはじめてADの出現が認められた刺激強度，つまりAD閾値を定めて以後の実験の刺激強度とした．

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(40×70×50cm)に入れ，各回の刺激前後の10分間について行なった．脳波は日本光電製の13チャンネル脳波計を用いて記録した．

動物が全身けいれんに発展したあとは，毎日1回，5日にわたり計5回の全身けいれんをさらに誘発せしめた．そして0.5―1mA単位で毎日刺激強度を下げていき，全身けいれん発作を生ずるに足る最小刺激強度を定めて，これを全身けいれん誘発閾値(generalized seizure triggering threshold, GST)[2]とした．

次に全身けいれんに発展したすべてのネコについて，転移現象(trantfer phenomenon)[2,3]を検討した．転移現象とはある脳部位(A)にあらかじめ"燃えあがり効果"を形成したあと，他の脳部位(B)を反復電気刺激すると，その脳部位(B)をはじめから刺激した場合に比べて，より少ない刺激回数で効果が形成される現象をいうものである．これを1次脳部位(A)における"燃えあがり効果"の2次脳部位(B)への転移と呼んでおり，転移現象の程度によって，1次脳部位から2次脳部位にいたる経路の経シナプス性変化をとらえることができる．今回は，2次脳部位として刺激反対側内側膝状体，刺激側扁桃核，および刺激側背側海馬を選んだ．

実験を終了したネコは，深麻酔下で下行大動脈から逆行性に生理食塩水と，10%ホルマリン溶液を注入して脳を頭蓋内で固定して取り出し，脳のブロックをツ

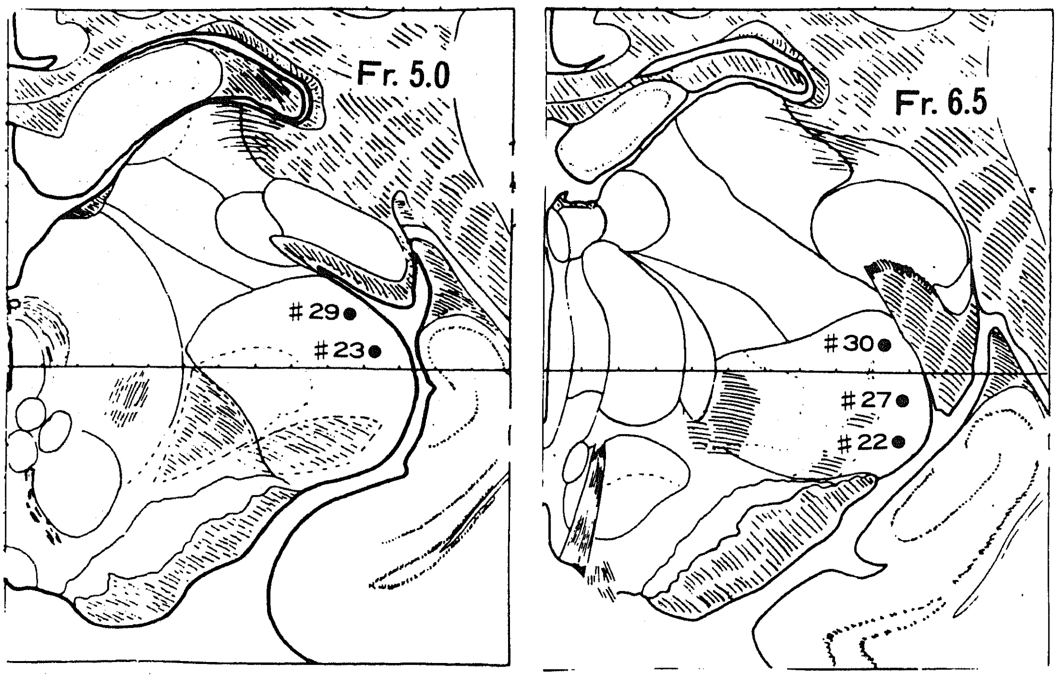

Fig. 1. Stimulation electrode sites in the medial geniculate body. Electrode sites are plotted as circles in 2 frontal phases. The numbers refer to the number of the cat. Sections are adapted from the cat brain atlas of Jasper and Ajmone-Marsan[11].

ェロイジンで包埋した後，25 μ の厚さの連続切片にヘマトキシリン•エオジン染色と Klüver-Barrera 染色[12]を行ない，電極位置と組織学的に確認した．内側膝状体の刺激電極位置を図 1 に示した．

成　　　績

1．行動面よりみた発作の発展

内側膝状体の AD 閾値は予備実験で示されたごとく，4.5—9.5 mA (平均 7.2 mA) と，扁桃核などの辺縁系刺激時[5]よりかなり高い値を示した．このため刺激中には時に転倒を伴う，全身の強直性けいれんなどの強度の aversive response がみられ，電気刺激の影響が脳のかなりの広い範囲に及んでいることが示唆された．対象とするネコ 5 例のうち 4 例が，26—31 日 (平均：28.5 日) で全身の強直性間代性けいれんへと発展した．残りの 1 例 (No. 29) は，刺激強度を 12 mA まで上げたが，AD の出現は認められなかった．全身けいれんへのてんかん様反応の発展経過については，4 例に共通してみられた経過を次の 5 段階に区別することができた（表 1）．

第 1 段階：注意反応を主とする時期．先行していた，観察箱の中を動きまわる自発運動を中断し，瞳孔は散大して一定の姿勢を保ちながら周囲をみまわしたり，においをかぐような動作がみられた．これらを総称して注意反応 (attention response) とした．

第 2 段階：顔面ちくでき (facial twitching) を主とする時期．第 1 段階にひきつづいて出現し，両側の顔面ちくできと，しばしば点頭運動がひきつづいてみられることもあった．同時に多量の粘着性の流えんを伴った咀嚼運動 (mastication) がみられた．時に，尿失禁を伴うこともあった．

第 3 段階：刺激と反対側の前肢を挙上屈曲，時に伸展し，律動的な間代性けいれんがこの前肢を中心に出現した時期．頭部をゆっくりと刺激と反対側に回転し，時に全身の刺激反対側への回旋運動を伴うことがあった．

Table 1. Developmental stage of medial geniculate seizures.

Stage
1. Attension response
2. Facial twitching, Mastication, Salivation
3. Clonic jerking of contralateral forepaw
4. Generalized clonic jerking
5. Generalized convulsion with falling down

第 4 段階：第 3 段階にみられた局所的な間代性けいれんが全身へ広がった時期．立位で全身を律動的にけいれんさせ，特に飛びはねるような運動を伴った．この段階がみられなくて，第 3 段階から直接第 5 段階に進む場合もあり，またみられても持続時間が短いものがあった．

第 5 段階：転倒を伴う全身の強直性間代性けいれんを示す時期．強直期には四肢は伸展位を示すことが多かった．

以上のように，刺激中には全身におよぶ強度の aversive response がみられたが，刺激終了後は刺激回数の増加に伴って，てんかん様反応が増強されていき，最後には全身けいれんへと発展した．

2．全身けいれんの特徴

反復刺激により発展した全身けいれんには，各段階の発作性徴候の進行(march)が含まれており，行動上 2 次性全汎化けいれん (secondarily generalized convultion)の特徴が示された．全身けいれん発作をくり返し誘発することによっても，この 2 次性全汎化けいれんの特徴は失なわれず全身けいれんに発展した．

最終段階のけいれん持続時間は，40—98 秒 (平均：64.5 秒) であり，最終段階において刺激を加えてから全身けいれんに到達するのに要する時間は，11—72 秒 (平均：41.5 秒) であった．

安定した全身けいれんが得られた後，方法の項で述べたように，毎回刺激で 0.5 から 1 mA ずつ刺激強度を下げていき，全身けいれん誘発閾値を調べた．その結果，全身けいれん誘発閾値は，2.5—8.0 mA (平均：5.5 mA) であった．全身けいれん誘発閾値上のいかなる刺激強度でも安定して全身けいれんが誘発でき，この全身けいれん誘発閾値を境にそれ以下の刺激強度では何らのてんかん様反応を示さない，いわゆる全か無の法則 all or none law については，No. 23 を除いて

Table 2. Features of medial geniculate seizures.

cat NO.	ADT(mA)	Number of stimulations	GST(mA)	Latency for the onset of GC in stage 5 (sec)	AD duration of GC in stage 5 (sec)
# 22	4.5	31	2.5	40—52(45.8)	78—98(83.3)
# 23	9.5	26	8.0	11—31(21.8)	40—57(45.7)
# 27	6.5	29	5.5	49—72(58.4)	49—72(61.0)
# 29	>12	—	—	—	—
# 30	8.5	28	6.5	30—50(40.0)	70—84(76.2)

( ) Mean

ADT: After-discharge threshold　GC: Generalized convulsion
GST: Generalized seizure-triggering threshold

残りの3例に認められた．No. 23では全身けいれん誘発閾値以下の刺激強度で無反応とならず，部分的なてんかん様反応に逆行する現象がみられた．

"燃えあがり効果"の形成後，電気刺激を加えない2ヶ月の間隔をおき，その後全身けいれん誘発閾値以上の強度で電気刺激を行なった．その結果，全身けいれんに至ったすべてのネコについて，初回刺激時に全身けいれんの出現がみられた．つまり，内側膝状体発作の永続性（permanence）が確認された．

3．てんかん様反応の発展に伴うADの変化

1）ADの持続時間および伝播

最終段階の全身けいれんへ発展した時のADの持続時間は，刺激開始時に比べて全例で延長がみられた．このADの持続時間の延長と，行動面からみたてんかん様反応の発展段階との間の関係は各々のネコにおいて差異がみられ，とくに明確な特徴は認められない．しかし行動上の発展と全く一致するわけではないが，行動上の発展がみられる時期に相前後して，ADの持続

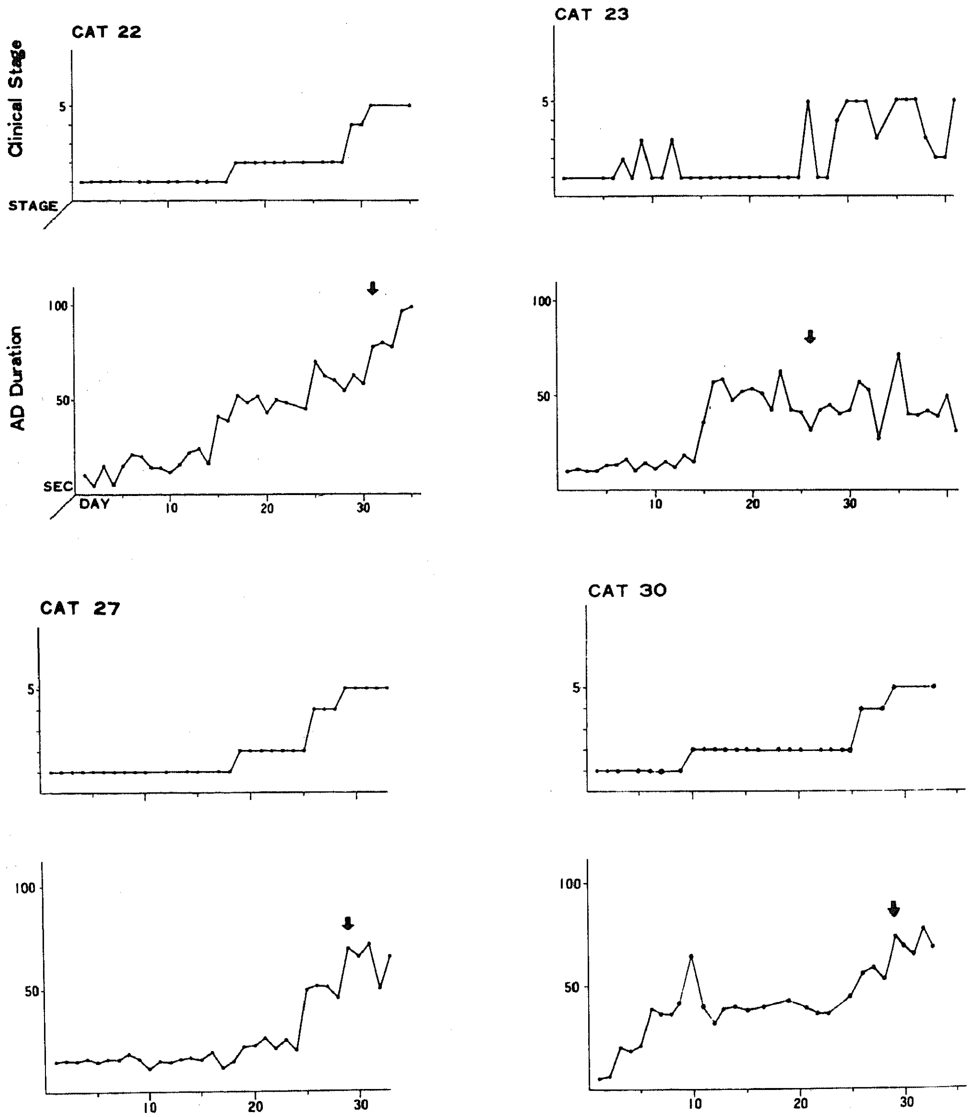

Fig. 2. Relationship between afterdischarge (AD) duration and clinical seizure development. Note clinical stability of the final stage 5 except for cat 23. ↓ : The first appearance of generalized convulsion.

時間が大幅に延長する傾向がみられた.

2）ADの波形の変化

ADが出現したすべてのネコについて脳波記録を行なったが，その中の1例について各発作段階別に検討し要約すると次のとおりである.

まず図3は初めてADの出現が認められた，刺激第1日目の脳波である．刺激部位である左側内側膝状体に,やや不規則な6H棘除波複合を呈するADが認められる．持続は3.5秒と短い．他の誘導部位については，左側扁桃核において明らかに左側内側膝状体のADと同期した，Delgadoら[13]のいうpropagated ADが認められた.

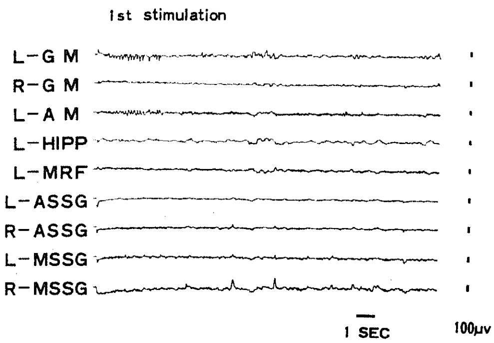

Fig. 3. Afterdischarge induced by the first stimulation in the medial geniculate body, left hemisphere. Note initial propagation in the ipsilateral amygdala.

Abbreviations: L, left, R, right; GM, medial geniculate body; AM, amygdala; HIPP, hippocampus; MRF, midbrain reticular formation; ASSG, anterior suprasylvian gyrus; MSSG, middle suprasylvian gyrus.

次に図4は棘激第6日目の脳波記録であるが，この時は行動上はlooking aroundを示すだけであり,第1段階にとどまっている．しかし，刺激直後からADは刺激部位以外にも広がっている.刺激後は12—13Hzの棘波が出現し，刺激部位である左側内側膝状体よりもむしろ同側の背側海馬に優位に出現している.このADはやはり，左側背側海馬において著明にその振幅を増大させていき,波形も6—7Hzの棘徐波複合に変化していく．皮質誘導においては，同様のADが後方部優位に出現している．また内側膝状体においては記録後半になり,ADの出現が刺激側より刺激反対側に優位に認められる.

図5は第2段階を示した刺激第17日目の脳波記録であるが，特徴的であるのは顔面ちくできの出現に一致して,左側扁桃核優位に自律性の約5Hzの棘徐波複合を呈するAD，いわゆるDelgadoら[13]のいうreactive ADが出現していることである．このreactive ADは顔面ちくできの出現に同期しており，徐々にその頻度

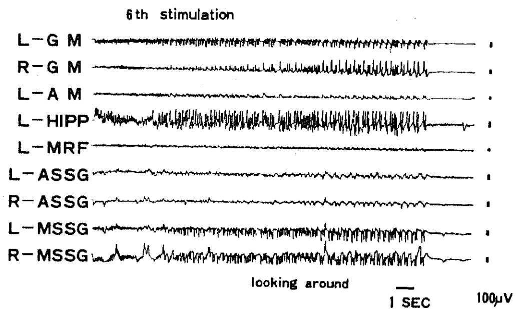

Fig. 4. Stage 1 seizure development. Note diffuse emergence of propagated afterdischarge, especially in the ipsilateral hippocampus (L-HIPP).

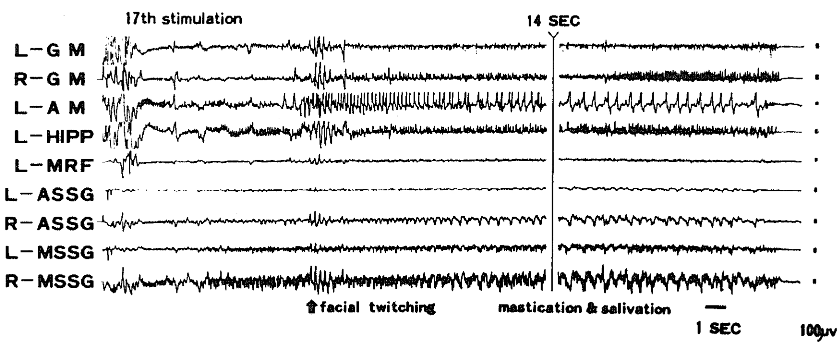

Fig. 5. Stage 2 seizure development. Note development of self sustainded afterdischarge in the ipsilateral amygdala (L-AM) at the time of facial twitching.

を減じていく．この扁桃核の reactive AD は，皮質誘導において後方部優位に同期して出現している．内側膝状体と背側海馬においては，ほぼ同期して AD が出現しているが，その振幅はやはり背側海馬において大である．

第3段階以降の AD の変化は，図6に示したように最終段階の2次性全汎化けいれんが出現した刺激第31日目の脳波記録によってみることができる．刺激後8秒から先に述べた左側扁桃核における reactive AD が出現し，次第にその振幅を増大していく．刺激反対側前肢の間代性けいれんの出現，つまり行動上第3段階に発展すると，扁桃核の AD に同期した皮質誘導にみられる AD が，その振幅を徐々に増大してくる．全身けいれんにいたり，転倒を伴うと筋電図の混入が著しい．間代性けいれん期においては棘徐波複合が全導出にみられ，徐々にその頻度が減じて発作は終了する．この脳波記録の全体にわたり，特に第2段階に行動上発展した以降においては，扁桃核や背側海馬などの辺縁系に AD の出現が優位にみられ，刺激部位である内側膝状体においてはむしろ刺激反対側に AD の出現が優位に認められた．

以上の所見を要約すると，刺激開始後早期より AD の出現はほぼ全導出に広がる．刺激部位である左側内側膝状体よりも，むしろ行動上第1段階では背側海馬に，第2段階以降では扁桃核において AD の出現が優位に認められる．全身けいれんにいたった段階においても，この特徴をほぼ踏襲して AD が出現している．

4，転移現象について

全身けいれんがえられた後，さらに少なくとも毎日1回ずつ，計5回の全身けいれんをおこした後，転移現象について調べた．刺激側背側海馬においては4例中2例において刺激第1回目で全身けいれんがみられた．一方，刺激反対側内側膝状体に転移現象が認められたのは，4例中1例のみであった．転移現象においても，扁桃核や背側海馬などの辺縁系において強く認められた．

5．音刺激について

全身けいれんにいたったすべてのネコについて音刺激を加えた．音刺激としては，拍手，鍵束の音，ブザー，ベルを用いた．しかし，音過敏性はこの実験条件においては認められなかった．

考　　察

新しい実験てんかんのモデルとして，特に2次性全汎化けいれんのモデルとして注目されている"燃えあがり効果"（kinding effect）を用いて，内側膝状体を刺激した場合のてんかん様反応の発展について行動上，脳波上から検討した．今回の研究の目的は，和田が先に報告した外側膝状体発作の発展過程についての論文[1]と一連の目的をもった研究であり，視床感覚系

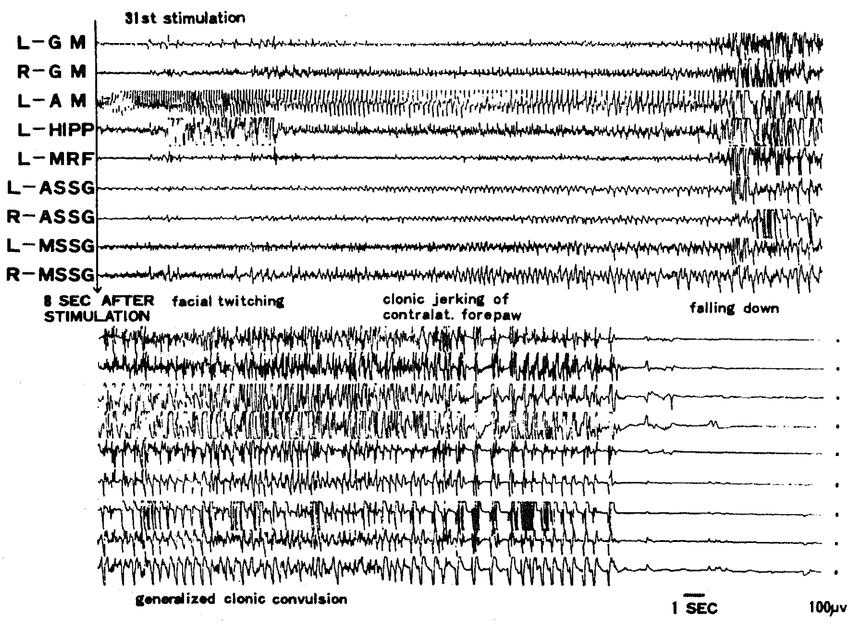

Fig. 6. Stage 5 seizure development.

(thalamic sensory system) における“燃えあがり効果”を検討することであり，さらには臨床的にみられる光原性てんかん (photogenic epilepsy), 聴原性てんかん (audiogenic epilepsy) などの反射性てんかん (reflex epilepsy) の実験モデルとしての有用性について検討することにある．以下の考察はこの目的に沿ってすすめていくことにする．

まず，今回報告した内側膝状体発作と，外側膝状体発作[1]，およびこれまで Wada ら[5]，佐藤[14]の報告がある扁桃核，海馬発作などの辺縁系発作と比較，検討すると，以下のように要約できる（表3）．

1．AD 閾値は，内側膝状体，外側膝状体などの視床感覚系においては，辺縁系に比べると約8倍の高さであり，また刺激時には強度の aversive response を伴い，刺激時には脳の広い部位への刺激の影響がおよんでいると思われる．

2．佐藤[14]によると，海馬発作の行動上の発展経過は次のようである．すなわち，1)注意反応，2)無動，3)自律神経徴候，4)咀嚼様運動，顔面ちくでき，点頭，5)反対側前肢のけいれん，6)全身けいれんである．この発展経過は視床感覚系発作のそれと酷似するものである．特に内側膝状体発作においては，外側膝状体発作に比べて全身けいれんに至るまでに要する刺激回数，各々の刺激時において全身けいれんが出現するまでの潜時(latency)，全身けいれん獲得後の全身けいれん出現の安定性，全身けいれん誘発閾値を境としての全か無の法則などにおいて，より辺縁系発作の特徴に近い．また内側膝状体発作が全身けいれんにいたった後の転移現象においても，辺縁系の強い関与が想定された．

3．脳波上における AD の発展においては，内側膝状体，外側膝状体刺激時共にほとんどの例において，

Table 3. Different characteristics of medial geniculate, lateral geniculate, and amygdaloid seizures[1].

Stimulation Site	medial geniculate body	lateral geniculate body	amygdala
First final stage	26−31day (28.5)	5−17day (9.2)	16−39day (27.2)
Latency for the onset of GC	11−72sec (41.5)	3−38sec (10.2)	33−73sec (54.1)
Duration of final stage	40−98sec (64.5)	25−92sec (60.6)	80−140sec (107.5)
Stability of final stage	+	−	++
Permanence	+	+	+
All or none law	+	−	++
AD threshold	4.5−9.5mA (7.2)	4.5−10mA (7.3)	400-1500μA (920)
Generalized seizure triggering threshold	2.5−8.0mA (5.5)	2.5−4.0mA (3.25)	300−600μA (475)

GC: Generalized convulsion　AD: Afterdischarge　(　) Mean

初回刺激より海馬などの辺縁系に優位に AD の伝播が認められた．また，てんかん様反応に行動上運動性徴候 (motor symptom) が出現すると，これに同期して扁桃核に固有な自己維持性放電 (self-sustained AD), いわゆる reactive AD が出現した．

4．全身けいれん誘発閾値は，AD 閾値において認められたように，視床感覚系においては辺縁系に比べて高い値を示す．くり返し刺激によってえられる全身けいれん誘発閾値の低下は，視床感覚系においても認められる．しかし，くり返し刺激によっても全身けいれんの行動上，および脳波上の2次性全汎化のパターンは変化がみられない．

さて，“燃えあがり効果”の生理学的，形態学的な発現機序については，いまだ不明のところが多い．本効果は反復電気刺激による永続性の、経シナプス性てんかん性神経回路 (epileptic neurocircuit) の形成に基づくものであると想定されている．この回路の形成のためには，電気刺激時と AD 出現時にみられる高頻度の細胞放電と，それに伴う持続的な脱分極 (postsynaptic potentiation) が重要であると考えられている[15)~17)]．また，この経シナプス性変化は，主に電気生理学的な見地から推定されており，形態学的には“燃えあがり効果”については直接確認されているわけではない．しかし，いわゆる神経可塑性 (neuroplasticity) のモデルにおいては，シナプス結合の空間的な位置移動が示唆されている[18]．

Racine[19),20)]は，ラットを用いてその扁桃核を刺激した場合の“燃えあがり効果”について検討している．その中で彼は，AD 閾値の，くり返し刺激によっておこる低下が，AD 閾値以下の刺激を加えても AD 閾値上の刺激を加えた場合と同程度におこると報告している．このことは AD 閾値の，くり返し刺激による低下が AD の出現と無関係な，つまり“燃えあがり効果”におけるてんかん性神経回路の形成とは別機序による現象であることを意味している．一方，けいれんなどのてんかん様徴候の出現，および発展には刺激による AD の出現が必要欠くべからざるものとしている．この事実は，転移現象が認められる2次脳部位においては，全身けいれんに至るまでの刺激回数が1次脳部位に比べて少なくてすむが，AD 閾値は1次脳部位に比べて低下がみられないこと[17]と関連がある．つまり，AD 閾値の，くり返し刺激による低下は，扁桃核などの辺縁系においては，刺激部位にほぼ限局した局所的な現象であることを意味している．

Cain[10),21)]はラットの外側膝状体，内側膝状体などの視床感覚系をくり返し刺激することにより，全身けいれんへ発展することを報告している．その中で彼は視

床感覚系刺激による"燃えあがり効果"の特徴として，刺激後にADの出現が乏しく，刺激時のaversive responseがみられるだけであること，くり返し刺激のあと平均76回で突然全身けいれんが出現し，全身けいれんのパターンは辺縁系発作とは異なったもので，全身けいれんの刺激ごとの安定した出現がみられなかったこと，全身けいれんの出現は全例の約40%にみられただけで，動物個体間の差が著しい傾向があったことなどをあげている．これらの事実から彼は，くり返し刺激によって全身けいれんに発展する事実は同一であるが，視床感覚系の"燃えあがり効果"と，扁桃核などの辺縁系の"燃えあがり効果"とは異なる発現機序を有すると想定している．

さらにCain[22]は，けいれん誘発閾値を低下させる薬剤として用いられる，ペンチレンテトラゾール(pentylenetetrazol，以下PTZと略す)で前処置すると"燃えあがり効果"が促進される事実をさらに追求して報告している．彼はADの出現が伴わない外側膝状体のくり返し刺激と，ADの出現が伴う扁桃核刺激による"燃えあがり効果"の形成を行なった後，PTZによって全身けいれんを誘発せしめた．それによると，PTZ誘発けいれんの持続時間や激しさ(severity)は扁桃核刺激を行なった場合がより強く認められたが，全身けいれんの誘発閾値は両者で差異がなかったとしている．これは先に述べたRacineの報告にある，ADの出現が伴なわぬくり返し効果の意味づけが，視床感覚系においても可能であることを示唆している．

和田[1]は，外側膝状体のくり返し刺激を行なって全身けいれんが得られた後，PTZの前処置をして光刺激を加えると，扁桃核刺激などのコントロール群に比べて，外側膝状体刺激を加えた場合には少量のPTZで，photomyoclonic response，およびphotoconvulsive seizureがみられたことを報告している．これは，外側膝状体刺激が光刺激に対するけいれん誘発閾値を，コントロール群に比べてより強く低下させることを示唆しており，くり返し刺激の意味を考える上で興味深い．しかし光刺激によってphotoconvulsive seizureがみられた時に2次性全汎化けいれんのパターンが認められた以外は，光刺激時の反応は外側膝状体を電気刺激した場合にみられた行動上，脳波上のパターンを踏襲するものではなかった．つまり，外側膝状体のくり返し刺激が，光刺激に対するけいれん閾値を低下させる事実は認められても，外側膝状体を含むepileptic neurocircuitが形成され，光刺激によってそれが賦活させられるということに対しては否定的である． 先に述べたように，2次性全汎化けいれんの実験モデルとして注目されている"燃えあがり効果"が，遺伝的なてんかん性素因(epileptic predisposition)の神経機序と関連があるか否かは重要な問題である．すなわち，後に述べるように反射性てんかんが実験的，臨床的において遺伝的なてんかん性素因の関与が強い事実を考えると，この問題はさらに重要である．"燃えあがり効果"が遺伝的なてんかん性素因のある動物において，ない動物に比べて促進されるという報告がある[23]．しかし，遺伝的に光原性てんかん感受性をもつセネガル産ヒヒ(Papio papio)の扁桃核刺激によって"燃えあがり効果"をおこさせると，自発性けいれんの誘発は促進されるが，光刺激に対するけいれん誘発閾値の低下は認められなかったという報告もみられる[6]．

以上，視床感覚系自体に"燃えあがり効果"が形成されがたい事実，つまりてんかん原性を獲得しがたい事実が認められるものの，くり返し刺激によってけいれん誘発閾値の低下がみられる事実を文献的に明らかにした．くり返し電気刺激を加えることにより，ADの出現がみられなくてもAD閾値の低下を招く事実は，投射系としての性質をもつ視床感覚系においてはそれ自体がてんかん原性をもたなくても，視床感覚系よりの非てんかん性のくり返し刺激が他の脳部位，特に辺縁系においてけいれん閾値の低下を招き，てんかんを出現させるきっかけとなりうる可能性が示唆される．さらに，今回の報告を反射性てんかん，特に遺伝的なてんかん性素因の関与が強く認められるてんかんのモデルとして考えた場合，視床感覚系のくり返し刺激が脳の広い範囲のけいれん閾値の低下をきたし，てんかん性素因の強化につながることが示唆される．しかし，視床感覚系よりのてんかん性神経回路が形成されうることについては否定的な考えもあることから，このくり返し効果は"燃えあがり効果"とは一応区別して考えるべきであろう．

次に，反射性てんかんについて文献的に考察をすすめるが，その発現機序において視床が示唆されていること[24]，臨床的には遺伝的なてんかん性素因の関与が強いとされていること[25]など，反射性てんかんとの共通点がその発現機序においてみられる小発作(petit mal)についても考察を若干加えたい．

聴原性てんかんの実験モデルとしては，マウスにおいて遺伝的に聴原性てんかん感受性を示す特定の系が知られている[26),27]．この動物モデルにおいては，音刺激を加えて3〜10秒後からうずくまる姿勢をとる段階，疾走を主とする段階を経て全身けいれんにいたる発展段階がみられる．しかし，その脳波的な検討などを含む詳細な発現機序の追究はなされていないが，てんかん感受性の出現がマウスの生後直後からみられず，生後約2週目頃から急速にみられること，また初回の音

刺激を加えた場合にてんかん感受性を示さない動物でも，音刺激のくり返しを行なうことによって感受性が出現する事実がみられることが報告されている．

Servitら[28),29)]はラットを用いて，大脳皮質の聴覚領と運動領にアルミナクリームを注入することによって，聴原性てんかん感受性が人為的に獲得されるとしている．

Janowskyら[30)]は，音刺激と電気刺激とをくみあわせると，"燃えあがり効果"が抑制されるという報告[31)]の反論として，音刺激を加える刺激条件を整えることにより，ラットの扁桃核への電気刺激と音刺激をくり返し組み合わせていくと，音刺激のみでてんかん発作が誘発されるようになるとしている．彼らが，このように古典的な条件づけ（classical conditioning）によって反射性てんかんが形成される可能性を示したことは，Servitらの報告と同じく，大脳皮質が聴原性てんかんの発現に重要な役割を果たしていることを示すものである．

Michishita[32)]はウサギを用い，軽麻酔下で外側膝状体にくり返し電気刺激を加えることにより，ADの出現をみている．彼はその発現機序として外側膝状体と大脳皮質視覚領との間の反響回路（reverberating circuit）を想定しており，視床感覚系のてんかん原性の獲得を支持するものである．これは，今回の報告の考察するところと矛盾するところであるが，使用している動物種および刺激条件が異なっており，また脳波記録が皮質誘導と刺激部位に限られており，今回の報告で問題となった辺縁系についての検討がなされておらず，単純に比較検討するのには問題がのこる．

光原性てんかんについては，臨床的にも実験的にも多くの報告がみられる[33),34)]．先に述べた遺伝的に光原性てんかん感受性をもつセネガル産ヒヒ（Papio papio）を用いた実験の報告では，その発現機序として大脳皮質の重要性が示されており，視床を含む皮質下機構は2次的な役割しか示さないとしている[35)]．

小発作の臨床およびその脳波所見の広汎性両側同期性棘徐波複合（diffuse bilaterally synchronous spike and wave complex）の発現機序については，PenfieldとJasperの報告[24)]以来，視床の役割を重要視するもの[36)]，大脳皮質の役割を重要視するもの[37)]が相半しており，いまだ結論をみていないのが現状である．最近発表されたGloorの総説[38)]は，この問題に関連しているのでここに彼の報告の内容を要約してみる．彼は，generalized spike and wave dischargeひいては小発作，またはその異型（variant）の発現機序を追究するにあたり，その作業仮説として，大脳皮質には興奮性（exitability）の増大がみられること，視床はてんかん発作発現への強力なひきがね（trigger）として作用すること，脳幹網様体の活動性が抑制されると棘徐波放電は賦活されることをあげている．そして彼はこの証明として，視床正中核（N. centralis medialis）に低頻度刺激を加えると，ネンブタール麻酔下ではspindle-like activityを誘発せしめ，覚醒下においてはrecruiting responseの誘発がみられ，この時，ペニシリンをを筋肉内投与，または直接大脳皮質へ塗布することにより同様の視床刺激によって今度はgeneralized spike and wave dischargeの出現がみられるが，直接視床にペニシリンを注入した場合は発作波の出現がみられないことをあげている．さらに彼は，Matsumotoらの業積[39)]を引用して，てんかんの発現機序を病態生理の面から2段階にわけ，いわゆる小発作などの遺伝性因子（genetic factor）が強い関与を示すてんかんのタイプは第1段階に属し，高頻度の活動電位の群発が重畳する持続的な脱分極，つまり反復刺激後増強（post-tetanic potentiation）を神経機序とする第2段階への移行には，何らかの脳への病的な獲得性因子（acquired factor）の加重が必要であるとしている．また，この獲得性因子の示標として，側頭葉におけるてんかん性焦点（epileptic focus）に注目している．

Gaitoら[40)]によって，60Hzの電気刺激頻度でえられた"燃えあがり効果"が，3Hzの電気刺激を加えることによって阻害されることが報告されている．定型的な小発作が脳波上3Hzの棘徐波複合を呈することを考えると，この事実はGloorの報告と同様てんかん，特に遺伝的素因の関与が強くみられるてんかんにおいては，post-tetanic potentiotionを発現機序とする"燃えあがり効果"とは異なるてんかんの発現機序の存在を疑わさせるものである．

さて，今回の報告で内側膝状体を刺激した場合，外側膝状体を刺激した場合に比べて，より辺縁系発作の特徴に類似する点が多いことが認められた．鶴ら[41)]は，ネコの扁桃核"燃えあがり効果"に伴う誘発電位の変化を調べ，視覚系に比べて聴覚系の誘発電位に強い変化がみられたとしている．また，臨床的にみても聴原性てんかんにおいては驚がく反応が伴いやすいことや，音楽てんかん（musico-epilepsy）においては，音楽自体による音刺激よりも音楽によって生じる情動（emotion）がてんかん発現において重要視されている[42)]．このことは，辺縁系が情動反応と密な関連をもつ事実を考慮すれば興味深い．

以上，今回得られた所見と関連して，視床感覚系発作，ならびに反射性てんかんの病態生理について考察を加えた．

結 論

内側膝状体発作の発展過程を知る目的で，新しい実験てんかん形成方法である"燃えあがり効果(kindling effent)"を用いた実験を行なった．1日1回1秒間，ネコの左側内側膝状体を，後発射(afterdischarge, AD)閾値で反復電気刺激を加えた．そして，全身けいれんに発展していく経時的変化を，脳波と行動面より観察し，あわせてこれまで報告された外側膝状体発作，および辺縁系発作と比較検討した．その結果を要約すると次のごとくである．

1．内側膝状体刺激により，平均28.5回の反復刺激で全身けいれんに発展した．AD閾値は平均7.2mAと辺縁系のそれに比べてかなり高く，刺激時には強度のaversive responseを伴なった．また，行動上の発展経過は5段階に区別することができた．この発展経過は，辺縁系発作，とくに海馬発作のそれをほぼ踏襲するものであった．

2．これらの発展経過に対応したADの変化としては，初回刺激時より辺縁系へのpropagated ADが認められた．その後の経過においても海馬，扁桃核の辺縁系に著しいpropagated ADやreactive ADの出現が認められた．全身けいれんを獲得したあとで試みられた，転移現象においても海馬，扁桃核の辺縁系の関与が強く認められた．

3．内側膝状体刺激の反復により，全身けいれん誘発閾値の低下が認められた．しかし，全身けいれんのパターンは反復刺激によっても変化はみられなかった．

4．先に報告された外側膝状体発作と比較すると，内側膝状体発作はより辺縁系発作に類似した発展経過を示した．

以上の結果と文献よりの知見から，内側膝状体を含む視床感覚系のてんかん発作発現における役割，ひいては特に反射性てんかんなどの，遺伝的てんかん素因性が強く関与するてんかんの発現機序について考察した．特に刺激のくり返し効果によるけいれん誘発閾値の低下について考察したが，このくり返し効果は，"燃えあがり効果"と神経機序の面から区別して考えるべきであると提案した．

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恩師山口成良教授に心からの謝意を表します．そして御助言をいただいた協同研究者の和田有司博士，御助力をいただいた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10回日本脳波・筋電図学会学術大会(名古屋)において発表した．

文 献

1）**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,** (1981).

2）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).

3）**佐藤光源・Wada, J. A.**：新しい実験てんかんモデルとしての"kindling" preparation：展望．脳神経，**27,** 257-273 (1975).

4）**Tanaka, A.**: Progressive changes of behavioral and electroencephalographic responses to daily amygdaloid stimulation in rabbits. Fukuoka Acta Med., **63,** 152-164 (1972).

5）**Wada, J. A. & Sato, M.**: Generalized convulsive seizure induced by daily electrical stimulation of the amygdala in cats: Correlative electrographic and behavioral features. Neurology, **24,** 565-574 (1974).

6）**Goddard, G. V. & Morrell, F.**: Chronic progressive epileptogenesis induced by focal electrical stimulation of brain. Neurology, **21,** 393 (1971).

7）**Wada, J. A. & Osawa, T.**: Spontaneous recurrent seizure state induced by daily electric amygdaloid stimulation in Senegalese baboons (Papio papio). Neurology, **26,** 273-286 (1976).

8）**Wake, A. & Wada, J. A.**: Frontal cortical kindling in cats. Canad. J. Neurol. Sci., **2,** 493-500 (1975).

9）**佐藤光源・友田孝子・山下元司・中島豊爾・大月三郎・和気 章**：側頭部皮質焦点発作の発展過程：その全汎化における辺縁皮質の関与について．精神経誌，**82,** 378-391 (1980).

10) **Cain, D. P.**: Kindling in sensory systems: Thalamus. Exp. Neurol., **66,** 319-329 (1979).

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

12) **Klüver, F. & Barrera, E.**: A method for the combined staining of cells and fibers in the nervous system. J. Neuropath. exp. Neurol., 400-403 (1953).

13) **Delgado, J. M. R. & Sevillano, M.**: Evolution of repeated hippocampal seizure in the cat. Electroenceph. clin. Neurophysiol., **13,** 722-733 (1961).

14) **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Ⅰ．海馬発作の発展過

程に関する行動ならびに脳波学的研究. 精神経誌, **77,** 495-508 (1975).

15) **Racine, R. J., Gartner, J. G. & Burnham, W. M.**: Epileptiform activity and neuralplasticity in limbic structures. Brain Res., **47,** 262-268 (1972).

16) **Racine, R. J., Tuff, L. & Zaide, J.**: Kindling, unit discharge patternt and neural plasticity, p 19 - 39. *In* J. A. Wada (ed.), Kindling. Raven Press, New York, 1976.

17) **Racine, R. J.**: Kindling: The first decade. Neurosurgery, **3.** 234-252 (1978).

18) **Tsukahara, N. & Fujito, Y.**: Physiological evidence of formation of new synapses from cerebrum in the red nucleus following cross-union of forelimb nerves. Brain Res., **106,** 184-188 (1976).

19) **Racine, R. J.**: Modification of seizure activity by electrical stimulation: I. After-discharge threshold. Electroenceph. clin. Neurophysiol., **32,** 269-279 (1972).

20) **Racine, R. J.**: Modification of seizure activity by electrical stimulation: II. Motor seizure. Electroenceph. clin. Neurophysiol., **32,** 281-294 (1972).

21) **Cain, D. P.**: Sensory Kindling: Implication for development of sensory prosthesis. Neurology, **29,** 1595-1599 (1979).

22) **Cain, D. P.**: Effects of Kindling or brain stimulation on pentylenetetrazol-induced convulsion susceptibility. Epilepsia, **21,** 243 - 249 (1980).

23) **Cain, D. P. & Corcoran, M. E.**: Kindling in the seizure-prone and seizure-resistant mongolia gerbil. Electroenceph. clin. Neurophysiol., **49,** 360 - 365 (1980).

24) **Penfield, W. & Jasper, H.**: Highest level seizures. Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis., **26,** 252 - 271 (1947).

25) **和田豊治**：臨床てんかん学, 87 - 89 頁, 東京, 金原出版. 1975.

26) **池田久男・東 恒子**：DBA/2 純系マウスの聴原てんかん感受性について. 精神経誌, **72,** 1047 - 1050 (1970).

27) **Collins, R. L.**: Audiogenic seizures, p 347 - 372, *In* O. P. Purpura & J. K.. Penry (ed.), Experimental models of epilepsy. Raven Press, New York, 1972.

28) **Servit, Z. D. & Sterc, J.**: Audiogenic epileptic seizures evoked in rats by artificial epileptogenic focci. Nature, **181,** 1475 - 1476 (1958).

29) **Vterc, J.**: Experimental reflex epilepsy (audiogenic epilepsy). Epilepsia, **3,** 252 - 273 (1962).

30) **Janowsky, J. S. Laxer, K. D. & Rushmer, D. S.**: Classical conditioning of kindled seizures. Epilepsia, **21,** 393 - 398 (1980).

31) **Wyler, A. R. & Heavner, J. E.**: Kindling phenomenon: Impairment by auditory stimuli. Epilepsia, **20,** 330 - 338 (1979).

32) **Michishita, C.**: On the paroxysmal cerebrocortical discharges evoked by repetitive electrical stimulation of the lateral geniculate body. Folia Psychiat. Neurol. Jpn., **10,** 83 - 116 (1956).

33) **Newmark, M. E. & Penry, J. K.**: Photosensitivity and epilepsy: A Review. p 183 - 186, Raven Press, New York, 1979.

34) **寺尾 章**：光敏感性てんかん研究展望. 川崎病院医誌, **3,** 195 - 211 (1971),

35) **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).

36) **Figueroa, R. G. Barros, A. & Heath, R. G.**: Experimental "petit mal" in kittens. Arch. Neurol., **9,** 103 - 112 (1963).

37) **Lange, S. C. & Julien, R. M.**: Reevalution of estrogen induced cortical and thalamic paroxysmal EEG activity in the cat. Electroenceph. clin. neurophysiol., **44,** 94 - 103 (1978).

38) **Gloor, P.**: Generalized epilepsy with spike-and-wave discharge: A reinterpretation of its electrographic and clinical manifestations. Epilepsia, **20,** 571 - 588 (1979).

39) **Matsumoto, H., Ayala, F. & Gumnit, R. J.**: Neuronal behavior and triggering in contical epileptic focus. J. Neurophysiol., **32,** 668 - 703 (1969).

40) **Gaito, J., Nobrega, J. N. & Gaito, S. T.**: Interference effect of 3Hz brain stimulation on kindling behavior induced by 60Hz stimulation. Epilepsia, **21,** 73 - 84 (1980).

41) **鶴 紀子・島田 洋**：猫・扁桃核キンドリング現象に伴う誘発電位の変化について. 脳波と筋電図, **9,** 37 (1981).

42) **Sutherbing, W. W., Hershman, L. M., Miller, J. Q. & Lee, S. I.**: Seizures induced by playing music. Neurology, **30**, 1001－1004 (1980).

Developmental Seizure Process of the Medial Geniculate Body: An Experimental Study of Epilepsy with "Kindling Effect." Yoshio Minabe, Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 – J. Juzen Med. Soc., **90**, 709 – 721 (1981)

Key words: kindling, medial geniculate body, epilepsy

Abstract

In order to assess the kindling process of seizure induced by repetition of electrical stimulation to the medial geniculate body (GM), one stimulating and several recording metal electrodes were chronically implanted in the GM and in certain cortical and subcortical regions of the brain of 5 adult cats. A train of repetitive stimulation, consisting of 1 msec rectangular pulses at 60 Hz, was given to the GM for 1 sec once a day with a constant current, which could evoke the afterdischarge (AD) in the stimulated GM at the beginning of experiments with each animal (the initial AD threshold).

1. In 4 of the 5 cats examined, the initial AD threshold was so high (7.2 mA on the average) as to produce intense aversive responses such as tonic convulsion or falling down. For the remaining one, AD could not be evoked by the GM stimulation even under higher currents until 12 mA.

2. In the 4 cats exhibiting AD, the daily repeated stimulation culminated in generalized convulsive seizure within 28.5 days on the average, showing a seizuredevelopmental pattern which was strikingly similar to that induced by the limbic system. The generalized convulsion could be triggered constantly in 3 of the 4 cats, while the remaining one showed a regression to earlier seizure stages even after generalized convulsion had been observed.

3. Electroencephalographically, AD was found to propagate to the hippocampus soon (about 2 days) after the daily GM stimulation was started. Later, the AD propagation to the hippocampus came to develope a subsequent widespread pattern of subcortical dissemination, identical to that of the limbic system seizure. Therefore, a secondary epileptogenesis in the limbic system might be necessary for the GM seizure to be generalized.

4. The electric current required to trigger generalized seizure was 5.5 mA on the average at the end of experiments; this value was certainly lower than the initial AD threshold, indicating that brain excitability increased in the kindling-developed cats.