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

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: 和田, 有司
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8913

金沢大学十全医学会雑誌　第90巻　第3号　448－463　(1981)

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

金沢大学医学部神経精神医学教室（主任：山口成良教授）

和　田　有　司

（昭和56年4月17日受付）

Key words kindling, lateral geniculate body, photosensitivity, epilepsy.

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，次第に臨床上および脳波上てんかん発作の増強をきたし，ついには全身けいれんへと発展する．この現象は，1969年Goddardら[1]によって，“kindling 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 neurocircuits）を基盤としたものである．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けいれ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[2]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[1]があり，なかでも扁桃核刺激では，家兎[3]，ネコ[4]，サル[5]，ヒヒ[6]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[7]および側頭葉皮質[8]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．しかしながら，これらの脳部位以外を刺激部位とした実験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感覚系（sensory system）に関して，わずかにCainの試み[9]が報告されているにすぎず，外側膝状体刺激では，ほとんど効果形成がみられないとしている．従来の外側膝状体を電気刺激した実験[10][11]は，Cainの報告を除き，比較的短時間内に頻回の電気刺激を加えたものについてであり，外側膝状体発作の発展過程を脳波と行動の両面からとらえた報告は記載されていない．そこで今回の実験では，まずネコの外側膝状体の刺激による“燃えあがり効果”を観察し，2次全汎化けいれんに至る発展過程を行動および脳波学的にとらえ，扁桃核発作との比較を行なった．ついで外側膝状体に“燃えあがり効果”を形成したネコに閃光刺激を加え，その光過敏性について検討した．

対象および方法

対象は体重2.5kg以上の成熟ネコ10例である．反復電気刺激を加える脳部位により，外側膝状体群5例，扁桃核群5例に分けた．

電極植え込み手術は，ペントバルビタール麻酔（30mg／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[12]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，主として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，扁桃核群では，両側の扁桃核外側核と刺激側の中脳網様体である．皮質電極として直径2mmのステンレス鋼のねじを用い，両側のanterior suprasylvian gyrusとmiddle

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

suprasylyian gyrus の硬膜上に植え込んだ．不関電極には，ステンレス鋼線を数本より合わせたものを，前頭洞上部の頭蓋に孔を開けて固定した．

深部電極は，直径 0.23 ㎜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 ㎜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 ㎜で，先端の露出部は 0.5 ㎜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”の形成をはじめた．外側膝状体群では，電気刺激を加える前に，閃光刺激により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．

電気刺激は，60HZ，パルス幅 1msec のく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，一側の外側膝状体背側核および扁桃核外側核である．扁桃核群では，まず 100μA で刺激し，後発射（after-discharge，以下 AD と略す）が出現するまで連日 100μA ずつ刺激強度をあげ，はじめて AD の出現した強度（AD 閾値）を刺激強度と定めた．他方，外側膝状体群では，予備実験で AD 閾値が高いことが示されたため，まず 4mA より始め，以後連日 0.5mA ずつ刺激強度をあげていき AD 閾値を定め，刺激強度とした．

行動観察と脳波記録は，動物を透明なプラスチック製の行動観察箱（40 × 70 × 50 ㎝）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，毎日 1 回，5 日にわたり計 5 回の全身けいれんを誘発せしめた．その後，扁桃核群では 100μA 単位，外側膝状体群では 0.5 ～ 1mA 単位で毎日刺激強度をさげて，全身けいれん発作を生じるにたる最小刺激強度を測定してこれを全身けいれん誘発閾値[1]とした．

次に“燃えあがり効果”が形成されたネコのうち，外側膝状体群より No. 11，No. 17 を，扁桃核群より No. 3，No. 6 を無作為に選び出し，両群の光過敏性について検討した．なお外側膝状体群では，AD 閾値の刺激強度により全身けいれんが毎日 1 回 5 日にわたり計 5 回誘発された時点で，また扁桃核群では，全身けいれん誘発閾値の刺激により全身けいれんが毎日 1 回 5 日にわたり計 5 回誘発された時点で，“燃えあがり効果”が形成されたとした．その後，最終けいれんより 1 週間以上の間隔をおき，以下の実験を行なった．

閃光刺激には光刺激装置（日本光電製，MSP － 2）を用い，光源には Xenon 放電管，強度 0.68joule を使用した．行動観察箱の中では動物が自由に動き回れるようにし，動物の位置にかかわらず，光源を行動観察箱の上端より 10 ㎝上方に固定し，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．

閃光刺激頻度は，5, 10, 15, 20, 25f/sec で，各刺激頻度について 5 秒間刺激つづいて休止は 10 秒以上とし，これを交互に数回くり返した（intermittent photic stimulation，以下 IPS と略す）．両群について，まずはじめに閃光刺激にけいれん誘発剤であるペンチレンテトラゾール（pentylenetetrazol，以下 PTZ と略す）を組み合わせて実験を行なった（閃光－PTZ 賦活）．はじめに PTZ 20 ㎎ / ㎏を皮下注射し，その後 30 分間は IPS を与えず脳波と行動を観察し，PTZ 注射後 30 分より IPS を加えた．

次に PTZ 最終投与より 1 週間以上の間隔をおき，IPS のみに対する両群の反応について検討した．最後に PTZ が脳波と行動に及ぼす影響を知るために，外側膝状体群の 2 例について PTZ 20 ㎎ / ㎏を皮下注射し，閃光刺激を加えることなく，注射後 1 時間の脳波記録と行動観察を行なった．

実験を終了した動物は，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，脳のブロックをツェロイジンで包埋した後，25μ 厚の連続切片にヘマトキシリン・エオジン染色と Klüver-Barrera 染色[13]を行ない電極位置を組織学的に確認した．外側膝状体群の刺激電極位置は図 1 に示した．

成　　績

1．行動面よりみた発作の発展

外側膝状体群では，AD 閾値上の刺激により，初期には注意反応・無動あるいはごくわずかな運動性てんかん様反応を示すにすぎなかったものが，5 － 17 日（平均：9.2 日）後には全例が，全身の強直性間代性けいれんへと発展した．

その間のてんかん様反応の発展経過について，扁桃核群ではすでに報告されているように[4]，次の 6 段階に区分できた（表 1）．

第 1 段階：刺激側の顔面ちくでき（facial twitch-

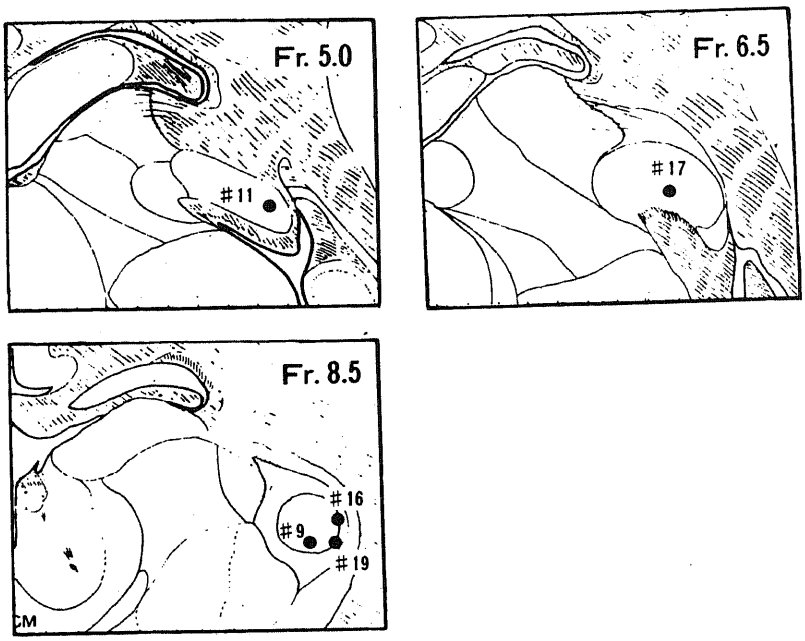

Fig. 1. Localization of stimulating electrode sites in the lateral geniculate body. Electrode sites in the left lateral geniculate body are plotted as circles in three frontal planes. The numbers refer to the number of the cat. Sections are adapted from the cat brain atlas of Jasper and Ajmone-Marsan[12].

Table 1. Developmental stages of amygdaloid and lateral geniculate seizures.

Kindling Site	Amygdala		Lateral Geniculate Body
Stage 1	Ipsilateral Facial Twitching	Stage 1	Attention Response
Stage 2	Bilateral Facial Twitching		
Stage 3	Head Nodding	Stage 2	Facial Twitching, Head Nodding, Convulsion of Contralateral Forepaw
Stage 4	Tonic Extension of Contralateral Forepaw		
Stage 5	Generalized Clonic jerking	Stage 3	Generalized Convulsion
Stage 6	Generalized Convulsion		

ing）を主とする時期で，自発運動の停止，散瞳，流えんを伴う．

第2段階：両側の facial twitching を主とする時期．

第3段階：点頭を主とする時期．点頭についで流えん，散瞳を伴う無動がしばしばみられる．

第4段階：四肢のけいれんが出現する時期．刺激と反対側の前肢に著明で，しばしば強直性の伸展をみる．

第5段階：間代性けいれんを主とする時期．立位で四肢をひろげ，全身を律動的にけいれんさせ，ときに尿失禁を伴う．

第6段階：転倒を伴う強直性間代性けいれん，もしくは間代性の全身けいれんを示す時期．

一方，外側膝状体群では全例が同一の発作の発展過程を示すことはなく，ここでは3例(No. 9, No. 11, No. 17)に共通してみられたてんかん様反応の発展経過を次の3段階に区別することができた（表1）．

第1段階：自発行動の中断を主とする時期．先行していた観察箱の中を動き回る自発運動を中断し，一定の姿勢を保ちながら周囲をみまわすといった注意反応（attention response）が出現するか，あるいは全くの無動（immobility）を示した．時にはこれらの症状とともに多量の流えんを伴ったそしゃく様運動，尿失禁などの自律神経徴候がみられた．

第2段階：facial twitching を主とする時期．第1段階に引き続き現われ，両側の facial twitching を主に，しばしば点頭および刺激と反対側前肢に著明なけいれんがみられた．挙上した前肢は，多くは軽い屈曲位をとり，数回の律動的な間代性けいれんを示した．

第3段階：全身けいれんを示す時期．第1および第2段階に引き続いてみられる．注意反応もしくは無動を示したのち，facial twitching が出現し，ついで点頭とほぼ同時に刺激と反対側に著明なけいれんがみられ，刺激と反対側に体を回旋させながら転倒して仰臥位をとった．この全身けいれんには，強直性から間代性けいれんへの移行がみられ，強直期には四肢は強直

Table 2. Differential features between amygdaloid and lateral geniculate kindling.

Amygdaloid kindling

Cat No.	ADT (μA)	Number of stimulations	GST (μA)	Latency for the onset of GC in stage 6 (sec)	AD duration in stage 6 (sec)
# 3	800	32	600	54－55 (54.3)	85－115 (100.3)
# 5	700	17	500	33－62 (46.7)	80－132 (97.6)
# 6	1500	39	500	39－54 (46.0)	86－111 (95.6)
# 7	1200	32	－	－	－
#15	400	16	300	65－73 (69.3)	134－140 (136.3)

Lateral geniculate kindling

Cat No.	ADT (mA)	Number of stimulations	GST (mA)	Latency for the onset of GC in stage 3 (sec)	AD duration in stage 3 (sec)
# 9	5.0	10	－	7－ 9 (8.3)	74－92 (82.7)
#11	10.0	17	4.0	8－38 (27.7)	68－83 (77.0)
#16	9.0	8	3.0	4－ 6 (5.0)	45－56 (49.7)
#17	4.5	6	2.5	6－ 8 (6.7)	52－86 (63.7)
#19	8.0	5	3.5	3－ 4 (3.3)	25－37 (30.3)

( ) Mean

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

性の屈曲位を示した．

残りの2例（No. 16, No. 19）では，第1段階に相当する臨床症状を欠き，初回刺激から facial twitching，点頭，前肢のけいれんが出現した．この2例の全身けいれんへの発展に要した刺激総数が，No. 16では8回，No. 19では5回であり，第1段階から第3段階までの発作発展を示した3例のうちの2例（No. 9, No. 11）に比し，より早期に全身けいれんへと発展した．

以上のように，扁桃核発作では第1段階から第4段階までの発作が，刺激回数の増加にしたがい，緩徐に進展していくのに対し，外側膝状体発作ではこの間のてんかん様反応に対応すると思われる臨床症状はほぼ同時に出現するため明確な区分は困難であり，第2段階として包括することにした．

2. 全身けいれんの特徴

1）2次全汎化けいれんとその安定性

反復刺激により発展した全身けいれんには，両群とも各段階の発作性徴候の進行（march）が含まれており，行動上，2次全汎化けいれん（secondarily generalized convulsion）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で，けいれんが全汎化するまでの時間が短縮する傾向にあったが，なお2次全汎化けいれんの特徴を失うことはなかった．

最終段階のけいれん持続時間は，表2に示すように，扁桃核群では，80－140秒（平均：107.5秒）であるのに対し，外側膝状体群では，25－92秒（平均：60.7秒）と短かい．この両群のけいれん持続時間の差異は，全身けいれんに移行するまでの時間（けいれん全汎時間）が，扁桃核群では，33－73秒であるのに対し，外側膝状体群では，3－38秒と短いことによるものである．つまり扁桃核群では，最終段階において第1段階から第4段階までの各段階の march が緩徐に進行するが，外側膝状体群では，第1段階および第2段階の持続時間が短かく，急速に全身けいれんへと移行するのである．

次に最終段階における全身けいれんの安定性についてみると，扁桃核群ではいったん第6段階に至ると，その後の刺激により安定して全身けいれんが誘発しえた（図2）．これに対して外側膝状体群では最終段階に発展したあとでも，その後の刺激でしばしば第1段階あるいは第2段階でみられた限局性のけいれんへと逆

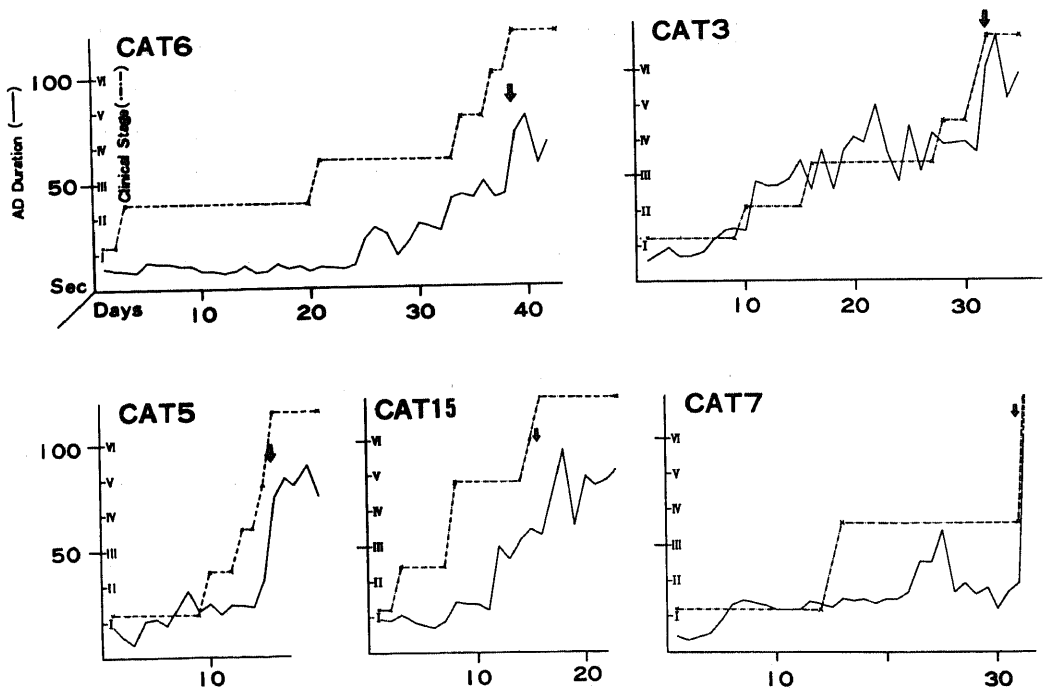

Fig. 2. Chronology of electroclinical seizure development in the amygdaloid group. Note clinical stability of the final stage 6.

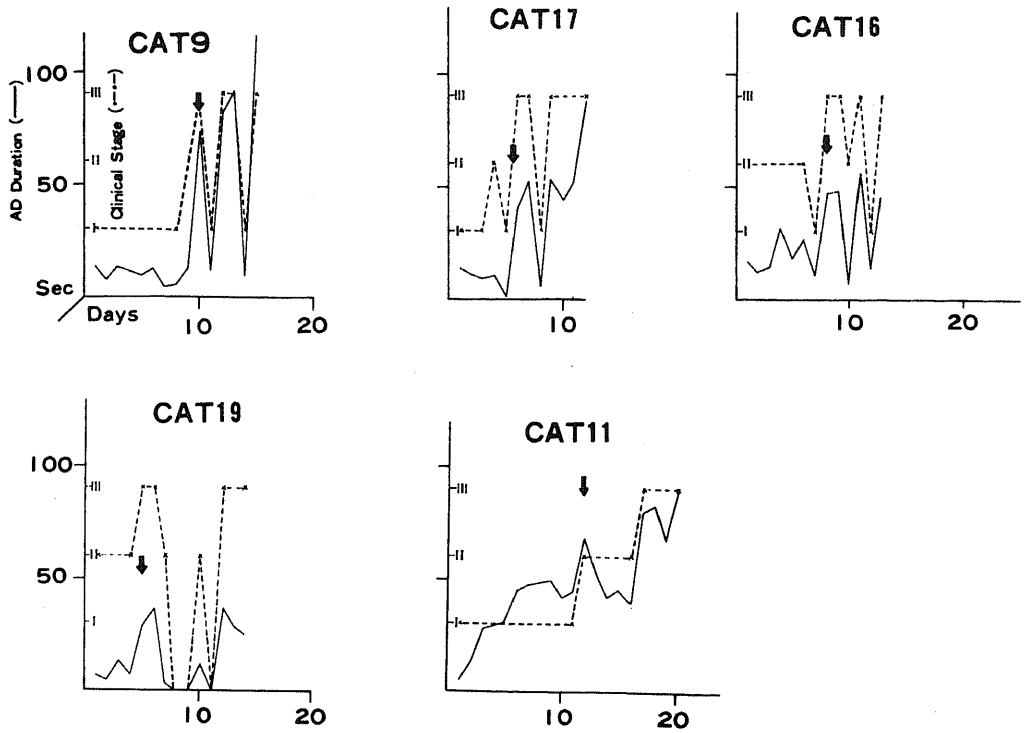

Fig. 3. Chronology of electroclinical seizure development in the lateral geniculate group. Note relatively clinical instability of the final stage 3.

Table 3. Different characteristics between amygdaloid and lateral geniculate kindling.

Kindling site	Amygdala	Lateral geniculate body
First final stage	16−39 day (27.2)	5−17 day (9.2)
Pattern of final stage	tonic extension-clonic	tonic flexion-clonic
Duration of final stage	80−140 sec (107.5)	25−92 sec (60.7)
Stability of final stage	+	−
Permanence	+	+
All or none property	+	−
After-discharge threshold	400−1500 μA (920)	4.5−10 mA (7.3)
Generalized seizure-triggering threshold	300− 600 μA (475)	2.5−4.0 mA (3.25)

( ) Mean

行した(図3). そして全身けいれんが連続して出現するためには，さらに数回の刺激を必要とした.

2) 全身けいれんと刺激強度との関連

外側膝状体群では全身けいれんをくり返し誘発することで，ある程度安定した全身けいれんがえられるようになる. その後，方法の項で述べたように，外側膝状体群の場合，毎回刺激で0.5から1mAずつ刺激強度を下げていき，全身けいれんが誘発しえた最小刺激強度を全身けいれん誘発閾値とした. その結果，外側膝状体群では，2.5 − 4mA (平均: 3.25mA) であり，扁桃核群では，300 − 600μA (平均: 475μA) であった(表3). 扁桃核群では，AD閾値と全身けいれん誘発閾値間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も生じなかった(all or noneの性状[1]). 他方，外側膝状体群では全身けいれん誘発閾値の刺激により，しばしばてんかん様反応の逆行あるいは無反応を示すことがあり，また閾値下の刺激でも，第2段階以内の発作型がみられることなど，扁桃核群でみられるall or noneの性状は認められなかった.

3) 永続性について

"燃えあがり効果"の形成後，電気刺激を加えない2カ月の間隔をおき，その後，扁桃核群では全身けいれん誘発閾値で，外側膝状体群ではAD閾値で，それぞれ再び電気刺激を行なった. その結果，両群とも初回刺激により同様の全身けいれん発作がおこることが確認された. またNo. 11では，さらに2カ月の刺激休止期間をおいたのちでも同様の結果をえた.

3. てんかん性反応の発展に伴うADの変化

扁桃核発作におけるADの変化についてはすでに詳細な報告[4]があるため，ここでは外側膝状体発作についての所見を述べる.

1) ADの持続時間および伝播

最終段階へ発展したときのAD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持続時間の延長は，第2段階から最終段階へと発展する際に著明であり，第1段階から第2段階へと発展する際の行動上のてんかん性反応の発展は，必ずしもAD持続時間の延長を伴っておらず，AD持続時間に反映しないことが示された.

次にADの出現部位についてみると，第2日目の刺激時にはすでに皮質を含む全導出部に広くADが出現しており(図4)，刺激をくり返すことでAD伝播部位の拡大がみられないことから，発作の発展をAD伝播部位の拡大との関連でとらえることはできなかった.

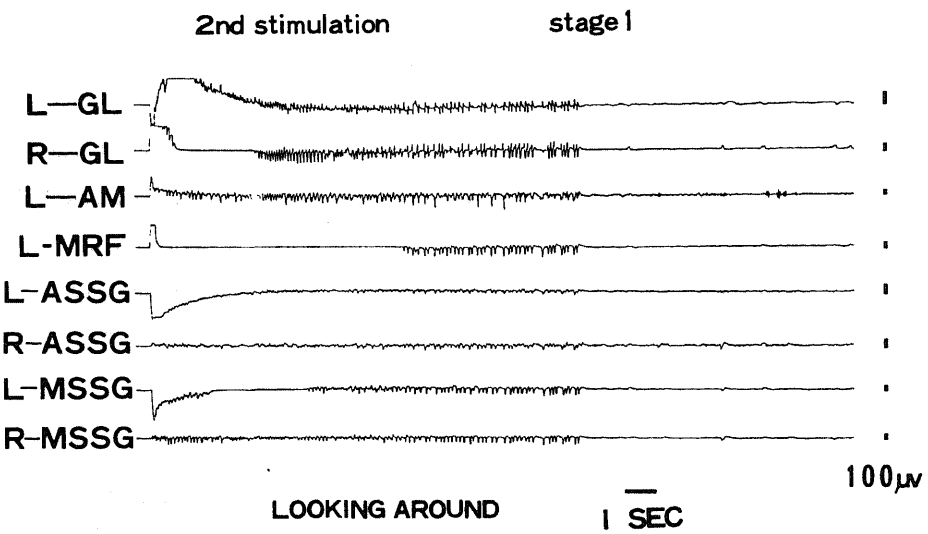

Fig. 4. After-discharge at clinical stage 1 in the lateral geniculate kindled cat. Electrical stimulation was applied to the lateral geniculate body in the left hemisphere. Abbreviations; L: left, R: right, GL: lateral geniculate body, AM: amygdala, MRF: midbrain reticular formation, ASSG: anterior suprasylvian gyrus, MSSG: middle suprasylvian gyrus.

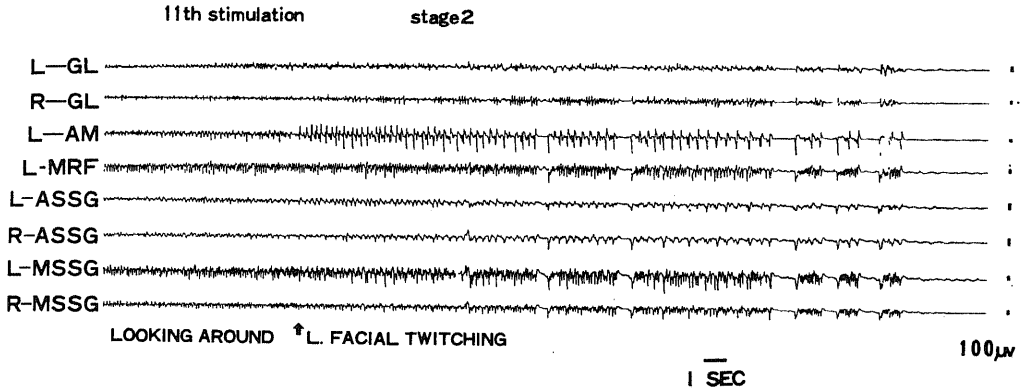

Fig. 5. After-discharge at clinical stage 2 in the lateral geniculate kindled cat. Note emergence of self-sustained after-discharge in the left amygdala.

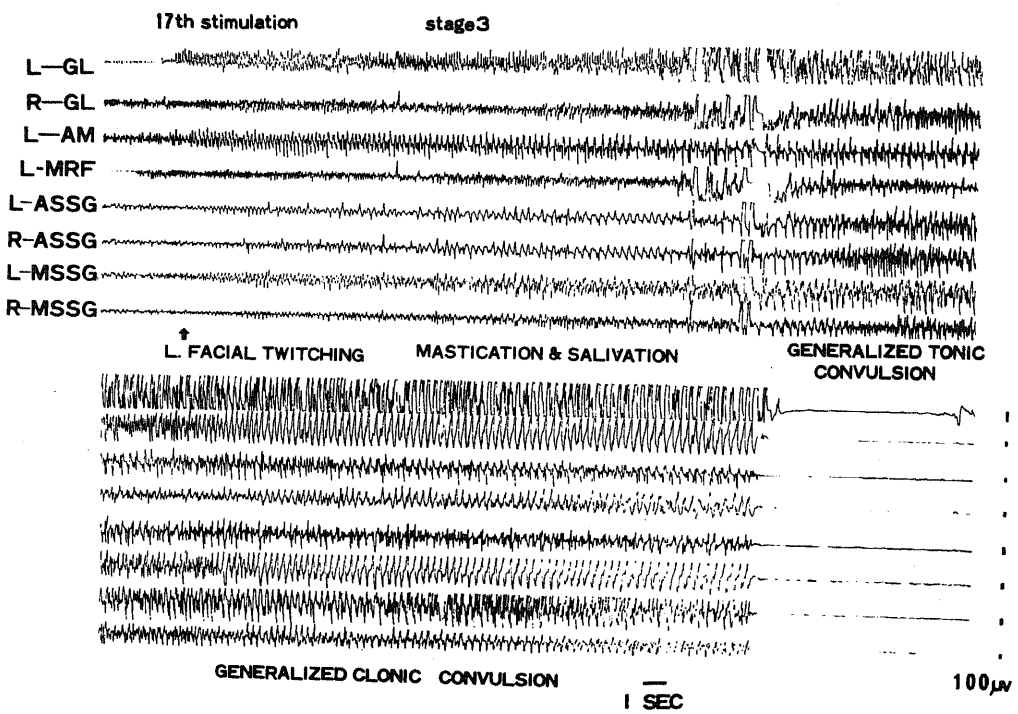

Fig. 6. After-discharge at clinical stage 3 in the lateral geniculate kindled cat.

2） ADの波型の変化

行動上，第1段階から第3段階までの発作発展が観察された3例について，各発作段階別に検討して要約すると次のようである．

第1段階：刺激終了後，刺激部位である左側外側膝状体に，律動的な10－11Hzの棘・徐波複合が出現し，その後5－6Hzの不規則な棘・徐波複合へと移行する．この時期にはADはすでに全導出部位に拡大しており，他の脳部位でも，刺激部位のADと同期した同じ波型のものが出現した．皮質において後頭部のADは前頭部に比し高振巾を示しているが，大脳半球間の振巾の左右差は認めない（図4）．

第2段階：刺激終了後，約20秒間は第1段階と同様の経過をとるが，この時期に特徴的なことは，その後刺激側扁桃核にみられた独自の自己維持性放電の出現である．すなわち，扁桃核を除く導出部位では，発作終了まで刺激部位と同期したADがみられるが，扁桃核では，刺激部位と独立した2.5～4Hzの棘・徐波複合が出現している．このADは扁桃核発作でみられたものと同様の扁桃核固有のADであり，それに一致してfacial twitchingが出現した（図5）．

第3段階：第1段階と同様の経過を示したのち，より早期に刺激側扁桃核に固有のADが出現した．その後，約25秒で全導出部で急激なAD振巾の増大がみられ，多様で不規則な棘波を中心としたADが出現し，行動上，全身の強直性けいれんを示した．ついで出現する律動的な全身の間代性けいれん時には，高振巾の約2.5HzのADがみられた（図6）．

行動上，第1段階が出現しなかった2例では，脳波上も第1段階に対応するADの出現を欠き，初回刺激で刺激直後から扁桃核に固有のADが出現したが，その後のAD変化は，他の3例と同様であった．

4．"燃えあがり効果"形成後の光過敏性

1） 閃光－PTZ賦活に対する反応

外側膝状体群にPTZ 20 mg／kgを皮下注射後30分間はIPSを加えることなく脳波と行動面より観察した結果，2例とも注射後15分から20分後より主に1次焦点部位である左側外側膝状体に発作間発射（interictal discharge，以下IIDと略す）が誘発されたが，これらのIIDには何らの臨床症状も伴っていなかった．注射後30分にNo. 17のネコに20f/secの閃光刺激を加えたところ，突然全身の強直性間代性けいれんへと発展した．この全身けいれんは，1次焦点の反対側である右側前肢のミオクローヌスより始まり，次に頭部の回旋に引き続いて全汎化しており，2次全汎化けいれんの特徴を示した（図7）．No. 11のネコは，IPSに対して顔面および頭部のミオクローヌスが認められたが，IPSをくり返し加えることで，これらのミオクローヌスは頻回に出現するようになり，また次第に四肢・く幹へとミオクローヌスが及び，IPS開始後15分で全身の強直性間代性けいれんへと発展した．この際No. 17と同様，右側前肢に始まり全汎化する2次全汎

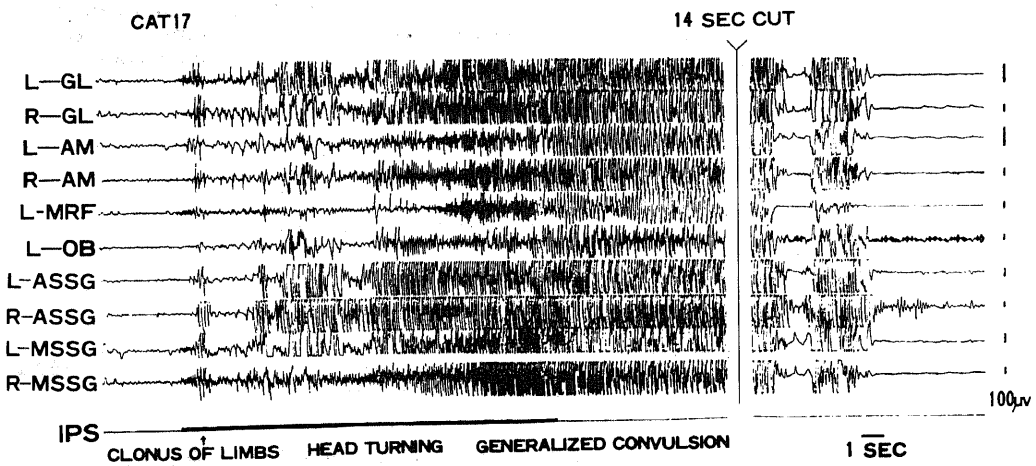

Fig. 7. Paroxysmal discharges of generalized convulsive seizure induced by combined IPS (20f/sec) and pentylenetetrazol (20mg/kg) activation. OB: olfactory bulb.

化けいれんの特徴を示した．

次にIPSと組み合わせることで全身けいれんを誘発せしめるに足るPTZの最少量を知るために，5 mg／kgずつPTZ投与量を下げていき，同様の方法で実験を行なった．その結果，No. 17のネコでは5 mg／kg投与で，No. 11のネコでは15 mg／kg投与で全身けいれんを誘発することができた．No. 17のネコでは，20 mg／kg投与の場合と異なり，全身けいれんに至るまでにはより多くの閃光刺激が必要であり，IPSを加えてから約16分後に全身けいれんを誘発しえた．

次に扁桃核群の光過敏性を検討するため，外側膝状体群と全く同様の方法で実験を行なった結果，PTZ 20 mg／kg投与15分から20分後より主に1次焦点部位である左側扁桃核にIIDが誘発され，時にこのIIDに伴いfacial twitchingを認めることもあった．注射後30分よりIPSを加えたところ，顔面を中心としたミオクローヌスが数回観察されたにとどまった．しかしながら，これらのfacial twitchingは，閃光刺激を加えていない休止期間にも観察されており，閃光刺激で特異的に誘発されたものとはいい難い．さらに扁桃核群の2例ともIPSを1時間継続的に加えたが，外側膝状体群にみられた全身けいれんに発展することもなかった．

2）　IPSのみに対する反応

外側膝状体群の2例ともIPSを加えると同時に先行する自発運動を止め，うずくまり鳴き声をあまりたてないようになった．外側膝状体群でみられたIPSのみに対するミオクローヌス反応はその発現部位により，顔面，頭部，四肢およびく幹の3段階に分類された．2例とも最も頻回にミオクローヌスがみられるのは顔面であり，至適刺激頻度のIPSであれば，5秒間に1ないし2回と，ミオクローヌス反応は頻回にみられ，時に頭部あるいは四肢・く幹に及ぶこともあった．他方，扁桃核群では，脳波および行動上何らの反応も認められなかった．

今回の実験で用いた閃光刺激頻度のうち，10, 15, 20f/secで最も頻回にミオクローヌス反応が外側膝状体群で誘発され，特にIPSのみを加えた場合には，15f/secと20f/secでのみ特異的にミオクローヌス反応が誘発された．図8は，20f/sec刺激を行なった場合の脳波で，閃光刺激期間中にだけ突発性発射（paroxysmal discharge）が出現している．

3）　PTZのみに対する反応

外側膝状体群2例ともIIDが賦活されたにとどまり，臨床的には何らのミオクローヌス反応もみられず，PTZ 20 mg／kgだけを加えた場合には全身けいれんのみならず，ミオクローヌス反応も誘発されないことが認められた．

考　　察

ネコの外側膝状体背側核に刺激点をおいた場合にも“燃えあがり効果”が形成されることが今回の実験で示され，全身けいれんに発展していく経時的な変化を脳波と行動面より観察し，扁桃核発作と比較した．つ

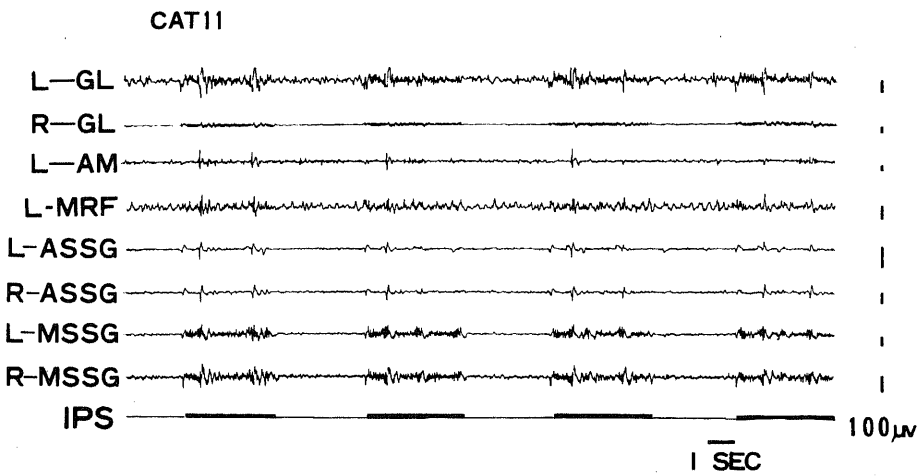

Fig. 8. Paroxysmal discharges induced by IPS (20f/sec) alone.

いで外側膝状体に本効果を形成させたネコが光過敏性を有することが示された．これらの結果をもとに外側膝状体における“燃えあがり効果”とその光過敏性についての考察をすすめてみたい．

1．外側膝状体における“燃えあがり効果”について

外側膝状体発作の特徴を，扁桃核発作と比較して表3に要約した．

外側膝状体刺激による“燃えあがり効果”形成の試みはすでにCain[9]によってなされている．彼は16匹のラットを用いて，外側および内側膝状体刺激により全身けいれんが誘発しえたのは，外側膝状体3例，内側膝状体2例であり，多くの対象で本効果が形成されないとしている．他方，今回のわれわれの実験では対象動物が異なるものの，全例で“燃えあがり効果”が発現しており，両者の結果の差異について検討する必要があろう．これまでの報告では，カエル[14]，トカゲ[15]，ラット[1]，家兎[3]，ネコ[4)7)8)]，サル[5]およびヒヒ[6]などで，いずれも本効果が形成されている．したがって，現在のところ対象動物の種属の差は問題にする必要はないようであり，ここではむしろ刺激条件特に刺激強度の差異を問題にすべきであろう．すなわちCainはvocalizationやhead shakingなどのaversive responseを生じるAD閾値下の刺激強度を用いているのに対し，われわれの今回の実験ではAD閾値上の刺激強度を用いている点である．AD閾値より100μA以下の刺激強度を用いるか[4]，刺激の反復とともに下降するAD閾値より絶えず刺激強度を下におくように操作する[16]と“燃えあがり効果”は形成されないことが知られており，本効果がADの反復出現によって起こること[17)18)]を考慮すれば，この刺激強度の差異が重要な因子であると示唆される．内側膝状体においても，AD閾値上の刺激強度により本効果が形成されること[19]からも，このことは一層明らかであろう．従来，本効果発現がみられなかったいくつかの脳部位に関しても，より高い刺激強度により効果形成がみられることが指摘されており[18]，刺激強度はその絶対値より，各脳部位あるいは各個体のAD閾値との関連で規定されるべきことをあらためて強調したい．

さて今回の実験では，全身けいれんに至るまでの経過を表1のように3段階に区分できることが示された．この表でわかるように扁桃核発作と比較して，外側膝状体発作では運動性徴候を欠く第1段階の存在が特徴的である．第1段階でみられた注意反応，無動，自律神経症状については，従来の海馬発作に関する知見[20]が示すように，海馬発作の初期症状に極めて類似している．海馬性“燃えあがり効果”については佐藤の詳細な研究[21]に示されているように，海馬発作を6段階に区分し，そのうち第1段階の注意反応，第2段階の無動および第3段階の自律神経症状の3つの段階の存在が特徴的であると述べている．外側膝状体発作における第1段階は，これらの症状が段階的に出現しないことを除けば，海馬発作の第1段階から第3段階に対応したてんかん性反応とみることができよう．

外側膝状体群の2例は，初回刺激より運動性徴候が出現しており，他の3例とは異なる発作発展経過を示した．Michishita[10]は家兎の外側膝状体を連続刺激した実験のなかで，すべての対象で必ずしも発作波が誘発されるとは限らず，外側膝状体内の刺激部位によっては発作波が誘発されないことを報告している．このことは同じ外側膝状体でも，その刺激部位により，脳波上の反応のみならず，それに伴うてんかん反応も異なる可能性を示している．今回の実験で異なる発作発展を示した2例の刺激部位についてみると，図1に示すようにいずれも刺激部位が外側膝状体の辺縁にあり，発作発展の相違をこれらの刺激電極の位置の差異で想定することもできよう．

以上のように，外側膝状体はAD閾値が極めて高い脳部位であることのほかに，扁桃核にくらべて同一の安定した発作発展を誘発し難い脳部位であることが指摘できる．

外側膝状体発作の特徴の一つに，いったん全身けいれんに発展しても，その後しばしば部分けいれんに逆行することがあげられる．

この部分けいれんへの逆行は，他にも前頭部皮質焦点発作[7]，側頭部新皮質焦点発作[8]について報告されており，扁桃核発作をはじめ中隔野・海馬発作が全身けいれん誘発閾値を境に全身けいれんが起こらず，また部分けいれんへの逆行がみられないのとは対照的である．こうしたけいれんの全汎化にみられる違いの説明として佐藤らは，扁桃核－脳幹網様体の機能的結合を重視している[8]．そして背側海馬や中隔野の各焦点発作が，扁桃核へ2次てんかん原性の機能変化を起こしたのちに全身けいれんに至ることより，辺縁系の焦点部と“中心脳性機序”との機能的な結合の強化のために，辺縁系発作では部分発作への逆行が起こりにくく，他方，側頭部新皮質焦点発作の全汎化には扁桃核－脳幹網様体の機能的結合の強化は直接の関係をもたないと指摘している．したがって，外側膝状体発作の場合，扁桃核がいかに関与しているのかが問題となろう．

Delgadoら[22]はネコの海馬刺激を行ない，刺激部のADと全く独立した扁桃核固有の発作波をreactive

ADとし，刺激部のADと同じ頻度・波形のものが，ただ波及したのみのものをpropagated ADとし区別した．今回のわれわれの実験でみられたADの波形をこれら2つのタイプのADに分けてみると，第1段階では全ての記録部位でpropagated ADを呈しているが，第2段階になるとfacial twitchingの出現に伴い，刺激側扁桃核に扁桃核固有の2.5～4Hzの棘・徐波複合からなるreactive ADが出現している．reactive ADの出現は，その部位が2次てんかん原性を獲得したことを示すものと考えられており，したがって，扁桃核におけるこれらのreactive ADの出現は，外側膝状体発作の第2段階以降の発作発展に扁桃核の2次てんかん原性の獲得が関与していることを示唆している．さらにreactive ADの出現に伴って，扁桃核発作にみられた運動性徴候が出現し，その後の発作発展が扁桃核発作の各段階に対応したてんかん性反応に一致していることから，外側膝状体発作は，扁桃核における2次てんかん原性の獲得を経て全汎化すると考えられる．

以上のことから，外側膝状体発作の全汎化には扁桃核の関与があるものの，辺縁系発作の場合ほど中心脳性機序との機能的な結合が強化されていないとみることができよう．しかしながら，外側膝状体では扁桃核にくらべてより少ない刺激回数で“燃えあがり効果”が形成される理由については現在のところ明らかでなく，また2次てんかん原性や全汎化機序にかかわる問題については，今後，扁桃核への“転移現象”[1]の検討を含め，より詳細な研究が必要である．

2. 外側膝状体に“燃えあがり効果”を形成したネコにおける光過敏性

現在までに，光過敏性てんかんの実験モデルとしては，セネガル産ヒヒPapio papio[23]が種属的に高率に光過敏性を有することがよく知られており，ほかにイヌ[24][25]，ヒツジ[26]，ニワトリ[27]～[29]，ネコ[30]～[35]などについても報告されている．しかしながら，Papio papioを除いてはその後ほとんど検討が加えられておらず，その再現性については明らかでない．また種々の実験モデルが示すように，皮質焦点を形成するだけでは脳波上異常波が誘発されるにとどまり，臨床的発作の誘発にはさらに広汎な大脳あるいは間脳の関与が必要である．今回の成績では，脳波上のみならず，臨床的にもミオクローヌス反応が閃光刺激のみで誘発されている点で，従来の多くの光過敏性てんかんモデルの欠点を補うものと思われる．

さて光過敏性反応の発現機序については，いくつかの展望[36]～[38]を含め，多くの研究がなされているものの，閃光刺激が異常脳波反応を起こすに到る経路については，なお不明な点が少なくない．Papio papioを用いた実験では，閃光刺激により誘発される異常波の起源は前中心回皮質にあり，皮質下機構なかでも視床は単に2次的な役割しか示さないとする報告[39]と，皮質性の起源は確認できず，大脳の深部構造にその起源を想定している報告[40]とがあり，未だ明らかでない．ところで，皮質に焦点を形成するのみでは臨床発作を誘発するには不充分であることはすでに述べたが，Kryzhanovskiら[35]はネコの外側膝状体にテタヌストキシンを加えることで，自発けいれんおよび閃光刺激に対して臨床的にけいれん発作が誘発されたと報告しており，今回の成績と併せ考えれば，皮質下特に外側膝状体が閃光刺激に対するけいれん発作の発現にとって重要な脳部位であることが示唆される．

閃光刺激により発作波が誘発される経路としてBickfordら[41]は，1）網膜－外側膝状体－有線領皮質－全大脳皮質，2）網膜－外側膝状体－有線領皮質－視床－全大脳皮質，3）網膜－外側膝状体－視床－全大脳皮質，の3つの興奮伝導経路を仮定して，特に2），3）の経路がより重要であろうとしている．他方，Naquetら[42]は閃光刺激により後頭部に限局した発作波が誘発された12症例を報告し，視覚性特殊投射系の関与を推論した．このように閃光刺激によって生じる異常波が伝達する経路については，非特殊投射系と視覚性特殊投射系のそれぞれ2つの異なる伝達経路を示唆する報告が多数みられる．今回の成績では，閃光刺激により誘発される異常波は，全誘導で同期性，対称性に出現しており，皮質性伝播がみられず，外側膝状体を含め明らかな発作焦点が見出せないことより，その伝導経路としては，主に非特殊投射系によるものであろうと推定される．Aoki[43]は，異常波を起こすに到る経路は必ずしも単一の神経機構を基盤としていないと指摘しており，外側膝状体に“燃えあがり効果”を形成したネコが光過敏性反応を起こす発現機序に関しては，なお検討の必要があろう．特に外側膝状体と大脳皮質間の神経回路，とりわけ視覚領の関与については，今後，破壊実験や視覚路などの離断実験において明らかにされるべき問題である．

以上のように，外側膝状体に“燃えあがり効果”を形成したネコにおいて，生理的刺激である閃光刺激に対し，電気刺激とは時間的関連をもたないてんかん発作が任意に誘発されることが示された．さらに“燃えあがり効果”そのものが，ニューロンの電気的賦活による経シナプス性変化に基づくものであることを考慮すれば，これらのネコが光過敏性てんかんの優れた実験モデルになる可能性が指摘できる．

結 論

外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 effect）を用いた実験を行なった．1日1回1秒間，ネコの一側の外側膝状体背側核を後発射（after-discharge, AD）閾値で反復電気刺激を加え，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とらえ，扁桃核刺激による“燃えあがり効果”と比較した．ついで外側膝状体および扁桃核に“燃えあがり効果”を形成したネコにおいて，間欠光刺激（intermittent photic stimulation, IPS）に対する光過敏性について検討した．その結果を要約すると次のごとくである．

1．外側膝状体群では，扁桃核群の平均27.2回に対し，平均9.2回の反復刺激で全身けいれんへと発展した．その間の行動上の発展経過は，注意反応，顔面ちくでき，全身けいれんを主とする3段階に区分することができた．

2．これらの発展段階と対応したADの変化は，波形の変化についてのみ認められ，持続時間や伝播部位の拡大は，行動上とらえることのできるけいれんの質的な発展を反映しないことが示された．第1段階では，刺激部のADと同期したpropagated ADが全誘導でみられ，ついで第2段階において刺激側扁桃核にreactive ADが出現したのちに全身けいれんへと発展した．

3．外側膝状体群では，全身けいれんに発展したのちも，しばしば全身けいれんから部分けいれんへの逆行を認め，扁桃核群において安定して全身けいれんが誘発できたことと対照的であった．

4．外側膝状体に“燃えあがり効果”を形成したネコでは，少量のpentylenetetrazolと組み合わせることで，IPSに対し全身けいれんを誘発することができた．他方，扁桃核群では顔面を中心とするミオクローヌス反応が数回みられたのにとどまった．

5．外側膝状体群では，IPSのみに対しても顔面から四肢・く幹に至るミオクローヌス反応が頻回に誘発されたが，扁桃核群では何らの反応もみられなかった．

以上の知見から，外側膝状体性“燃えあがり効果”の神経機序を考察し，あわせて光過敏性反応の発現における外側膝状体の重要性を推論した．

稿を終るにあたり，本研究に終始御懇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，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地引逸亀博士，協同研究者の三辺義雄学士に厚く御礼申し上げます．

なお，本論文の要旨は第9回日本脳波・筋電図学会学術大会（東京）において発表した．

文 献

1) **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).

2) **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).

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

4) **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).

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

6) **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).

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

8) **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).

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

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

11) **King, R. B., Schricker, Jr. J. L. & O'Leary, J. L.** : An experimental study of the transition

from normal to convulsoid cortical activity. J. Neurophysiol., **16**, 286－298 (1953).

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

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

14) **Morrell, F. & Tsuru, N.** : Kindling in the frog : Development of spontaneous epileptiform activity. Electroenceph. clin. Neurophysiol., **40**, 1－11 (1976).

15) **Rial, R. V. & González, J.** : Kindling effect in the replilian brain : Motor and electrographic manifestations. Epilepsia, **19**, 581- 589 (1978).

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

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

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

19) **三辺義雄・和田有司・山口成良**：ネコの内側膝状体におけるキンドリング形成．脳波と筋電図，**9**，36 (1981).

20) **秋元波留夫・野口拓郎・松本秀夫・藤谷豊・岩城清・皆川正男**：海馬発作に関する実験的研究（第1報）行動変化と脳電気活動との対応．精神経誌，**62**，1135 － 1147 (1960).

21) **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).

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

23) **Killam, K. F., Naquet, R. & Bert, J.** : Paroxysmal responses to intermittent light stimulation in a population of baboons (Papio papio). Epilepsia, **7**, 215－219 (1966).

24) **Gething, D. J.** : Letter to the editor. Fits in dogs－television a possible aetiology? Vet. Rec., **88**, 405－406 (1971).

25) **Redman, H. C., Hogan, J. E. & Wilson, G. L.** : Effect of intermittent light stimulation singly and combined with pentylenetetrazol on the electroencephalogram and clinical response of the beagle dog Am. J. Vet. Res., **33**, 677－685 (1972).

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

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

28) **Crichlow, E. C. & Crawford, R. D.** : Epileptiform seizures in domestic fowl. Ⅱ. Intermittent light stimulation and the electroencephalgram. Can. J. Physiol. Pharmacol., **52**, 424－429 (1974).

29) **Johnson, D. D., McNeill, J. R., Crawford, R. D. & Wilcox, W. C.** : Epileptiform seizures in domestic fowl. V. The anticonvulsant activity of Δ－9－tetrahydrocannabinol. Can. J. Physiol. Pharmacol., **53**, 1007－1013 (1975).

30) **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).

31) **Gastaut, H. & Hunter, J.** : An experimental study of the mechanism of photic activation in idiopathic epilepsy. Electroenceph. clin. Neurophysiol., **5**, 263－287 (1950).

32) **Cobb, W. A., Cowan, W. M., Powell, T. P. S. & Wright, M. K.** : The relation between photically evoked specific responses and strychnine spikes in the visual cortex of the cat. J. Physiol. (Lond), **129**, 305－315 (1955).

33) **Kooi, K. A. & Beck, E. C.** : Frequency of photic stimulation as a variable in the activation of experimental convulsions. Electroenceph. clin. Neurophysiol., **8**, 653－663 (1956).

34) **Mahnke, J. H. & Ward, Jr. A. A.** : Photic-induced seizures with DC baseline shifts. Exp. Neurol., **28**, 1－10 (1970).

35) **Kryzhanovski, G. N., Rekhtman, M. B. & Konnikov, B. A.** : Photogenic epilepsy with localization of the generator of excitation in the lateral geniculate body (the phenomenon of a determining dispatch station). Bull. Exp. Biol. Med., **81**, 22－25 (1976).

36) **Stevens, J. R.** : The EEG spike : Signal of information transformation. Ann. Neurol., **1**, 309－314 (1977).

37) **Newmark, M. E. & Penry J. K.** : Photosensitivity and Epilepsy : A Review. P183 － 186, Raven Press, New York, 1979.

38) **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).

39) **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).

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

41) **Bickford, R. G., Daly, D. and Keith, H. M.** : Convulsive effects of light stimulation in children. Amer. J. Dis. Child., **86**, 170 － 183 (1953).

42) **Naquet, R., Fergersten, 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).

43) **Aoki, Y.** : A clinical-electroencephalographic study on photosensitive epilepsy, with special reference to visual evoked potential. Folia Psychiat. Neurol. Jap., **23**, 103－119 (1969).

Developmental Seizure Process of the Lateral Geniculate Body and Photosensitivity: An Experiemntal Study of Epilepsy with "Kindling Effect"

Yuji Wada, Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 – J. Juzen Med. Soc., **90**, 448–463 (1981)

Key words: kindling, lateral geniculate body, photosensitivity, epilepsy.

Abstract

In ten adult cats electrical stimulation was applied to either the lateral geniculate body (GL) or the amygdala (AM) in order to assess the kindling response of GL to repeated electrical stimulation. AM kindling was concurrently studied for comparison. Stimulation was given once a day with 60 Hz, 1 msec rectangular pulses lasting for one second. Following the kindling procedure photic or combined photic and pentylenetetrazol activation was given to a GL and AM kindled cat to investigate the myoclonic response to intermittent photic stimulation (IPS). The results were summarized as follows.

1. Daily electrical stimulation of GL initially had a little effect on behavior, culminating in the generalized convulsive seizure within an average of 9.2 days through three distinct and sequential seizure stages. In AM kindling the generalized convulsion developed within an average of 27.2 days.

2. The GL kindled cat, however, showed a frequent regression to earlier seizure stages even after generalized convulsions had been reached. On the other hand, the generalized convulsion could be triggered reliably in the AM kindled cat.

3. Electroencephalographically, GL seizure developed into motor seizure after the emergence of self-sustained after-discharge in AM. A secondary epileptogenesis in AM might be necessary for GL seizure to develop into the generalized convulsion.

4. In the GL kindled cat combined IPS and pentylenetetrazol activation brought about not only the clonic movements of the head, limbs and trunk but also the generalized convulsive seizure. In addition, IPS alone produced the clonic movements of the face and head, at times which spread to involve the limbs and trunk. These myoclonic responses were most readily elicited with 15/sec or 20/sec flicker stimulation.

5. In the AM kindled cat neither clonic movement nor generalized convulsive seizure was evoked in response to IPS alone.