

# 両側腹側海馬破壊による扁桃核キンドリングへの影響

岡山大学医学部神経精神医学教室（主任：大月三郎教授）

中 津 武 志

（昭和60年7月23日受稿）

**Key words :** 扁桃核キンドリング

腹側海馬破壊

転移現象

二次てんかん原性

## 緒 言

てんかんの病因としての海馬の変化は古くから検討されてきた。1880年 Sommer<sup>1)</sup>は、てんかん患者において、側頭葉海馬アンモン角の錐体細胞が広範囲に脱落しているのを発見した。その後、Pfleger<sup>2)</sup> Spielmeier<sup>3)</sup>は、このアンモン角の変化は、けいれん発作により血流障害が生じ、それに基づく脳組織の酸素欠乏が成因であると主張した。動物実験においては、Meldrum<sup>4)</sup>や Ben-Ari<sup>5)</sup>が、薬物を動物に投与してけいれん発作をおこし、発作時の血流障害によると思われるアンモン角の神経細胞の消失を認めたと報告している。しかし、一方では、アンモン角硬化はけいれんの結果ではなく、てんかんの原因であるとする説もみられる。1953年 Earle<sup>6)</sup>は、157例の側頭葉てんかん患者の病理学的検討を行い、その63%に出生時の何らかの圧迫によると思われる海馬切痕ヘルニアを認めたとし、このヘルニアによるアンモン角硬化が発作の原因であると述べた。また、その後の脳波記録装置の開発により、精神運動発作を示す患者の脳波において、側頭葉に焦点をもつてんかん性放電がみられることが明らかになったが、これらがアンモン角硬化によるものであるとの考えもある。近年においても1973年 Brown<sup>7)</sup>は、側頭葉てんかん患者の剖検において、アンモン角硬化・hamartomaなどを高率に見いだしており、これらの変化がてんかんの

原因ではなかろうかと述べている。また、深部脳波記録においても、海馬が脳内で後発射閾値が最も低い部位であり<sup>8)</sup>、側頭葉てんかん患者の発作時脳波において、海馬から棘波が出現することが圧倒的に多いとの報告もある。

このように、アンモン角硬化がてんかんの原因か結果かという論議が長年なされてきたが、現在もなお結論は得られていない。いずれにしても、海馬がてんかんにおいて重要な役割を占めているという点では、諸家の見解は一致しており、海馬病変がけいれん準備性やてんかん発作型に、どのような影響を持つのかを改めて再検討する必要がある。

最近の実験てんかんの分野では、キンドリングモデルが開発され、二次性全汎発作型のとんかんモデルとして広く応用されている。脳の一部への電気刺激の反復により、てんかん様反応が増強することを燃え上がり現象（以下キンドリングと呼ぶ）といい、キンドリング形成後にみられる他の脳部位でのキンドリング形成の促進を転移現象とよぶ。このモデルを用いれば、キンドリング形成過程によりけいれん準備状態の形成過程をとらえることができ、また、全身けいれんへの誘発閾値により二次全汎化けいれん発作の発現をとらえることができ、さらに転移現象により二次てんかん原性形成を明確に分けてとらえることが可能である。そこで今回は、このキンドリング動物モデルを用いて、これら三つの指標に及ぼす海馬部位破壊の影響を調

べ、てんかんにおける腹側海馬の役割を検討した。本研究では、まず扁桃核キンドリング形成後に腹側海馬を破壊し、すでに形成されていた全身けいれんと転移現象に与える影響を調べ(実験1)、ついで前もって腹側海馬破壊を行い、扁桃核キンドリングと反対側扁桃核への転移現象に与える影響を調べた(実験2)。

### 実験方法

#### 1: 対象と慢性深部電極の挿入手術

対象として体重2.5kg以上のネコを用いた。ペントバルビタール麻酔下で、ネコの頭部を東大脳研型脳定位固定装置に固定し、Jasper & Ajmone-Marsanのネコ脳図譜にしたがって、慢性深部電極を挿入した。深部電極の挿入部位は両側扁桃核(F: 11.5, L:  $\pm 10.5$ , H: -6.0), 背側海馬(F: 2.0, L:  $\pm 10.0$ , H: 4.5), 中脳網様体(F: 3.0, L:  $\pm 3$ , H: -1.5), 視床背内側核(F: 9.0, L:  $\pm 1.5$ , H: 3.5), 左淡蒼球(F: 14.0, L: +7, H: -1.5), 無名質(F: 15.5, L:  $\pm 4.0$ , H: -4.0), である。前頭部皮質上の硬膜上には、皮質用電極を用いた。また前頭洞上の頭蓋にステンレス鋼線を固定して、これを不関電極とした。深部電極は、ガラスで絶縁した直径0.23mmのステンレス鋼線の側面に、直径0.19mmの絶縁ステンレス鋼線を1ないし2本貼り合わせ、先端0.5mmの絶縁を除去したものを作成して使用した。刺激部位である扁桃核には、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た。他の深部電極はすべて双極のものを用いた。皮質電極には、先端をラセン状に巻いた直径0.23mmのステンレス鋼線を用いた。各電極を24極ソケットに接続し、これを頭蓋上に歯科用セメントで固定した。

#### 2: キンドリングの形成

慢性深部電極植込み後、1週間以上の回復期間において、キンドリングの形成を開始した。一側扁桃核を100 $\mu$ Aで電気刺激し、10分以上の間隔において、50 $\mu$ A単位で刺激強度を増して、後発射(afterdischarge, AD)が出現する最小刺激強度をもとめ、これを後発射閾値強度(AD閾値)とした。翌日からこのAD閾値で1日1

回、一定時刻に反復刺激し、ネコが連日5回の全身けいれんを示すまで刺激を続けた。刺激条件は、60Hz正弦波、通電時間1秒間の単極刺激である。毎回の刺激はネコを行動観察箱に入れて行ない、キンドリングの形成に伴うてんかん様反応の強度を、行動と脳波の両面から記録した。脳波は日本光電製12素子脳波記録装置を用いて、毎回刺激前の10分間と刺激後の10分間記録した。扁桃核キンドリングにおける運動発作の発展段階は、Wada & Satoらの報告<sup>1)</sup>に従って次の6段階に分けた。すなわち、第1段階: 刺激側の一側性顔面搐搦を主とする時期、第2段階: 両側の顔面搐搦を主とする時期、第3段階: 點頭を主とする時期、第4段階: 刺激反対側前肢の強直性の伸展と刺激反対側への頭部向反が出現する時期、第5段階: 立位のまま間代性全身けいれんを主とする時期、第6段階: 転倒を伴う強直性一側性、もしくは間代性の全身けいれんを示す時期、の6段階である。

#### 3: 最終電気けいれん閾値の決定

第6段階の発作が連続5回みられた翌日から、AD閾値より100 $\mu$ Aないし50 $\mu$ Aずつ刺激強度をさげて、最終電気けいれん閾値(final electroconvulsive threshold, FET)を求めた。

#### 4: 転移現象

諸言で述べたように、ある脳部位であらかじめキンドリングを形成しておくこと、別の脳部位でのキンドリング形成が促進されることが知られており、転移現象とよばれている。このため一側の扁桃核(一次側とする)キンドリングを終えたあと、24時間以上経たのちに反対側の扁桃核(二次側とする)のキンドリングを行い、全身けいれんに発展するのに要する刺激回数を求めて、転移現象を検討した。二次側キンドリングの方法及び各回刺激時にみられるてんかん様反応の観察方法は、一次側扁桃核キンドリングの場合と同じである。

#### 5: 腹側海馬の破壊方法

ネコをペントバルビタール麻酔下で、頭部を東大脳研型脳定位固定装置に固定し、Jasper & Ajmone-Marsanのネコ脳図譜における両側の腹側海馬(F: 6.5, L:  $\pm 8.5$ , H: -5.5)に単極電極の陰極側を刺入し、12V直流電流にて10分

実験 1 群

実験 2 群

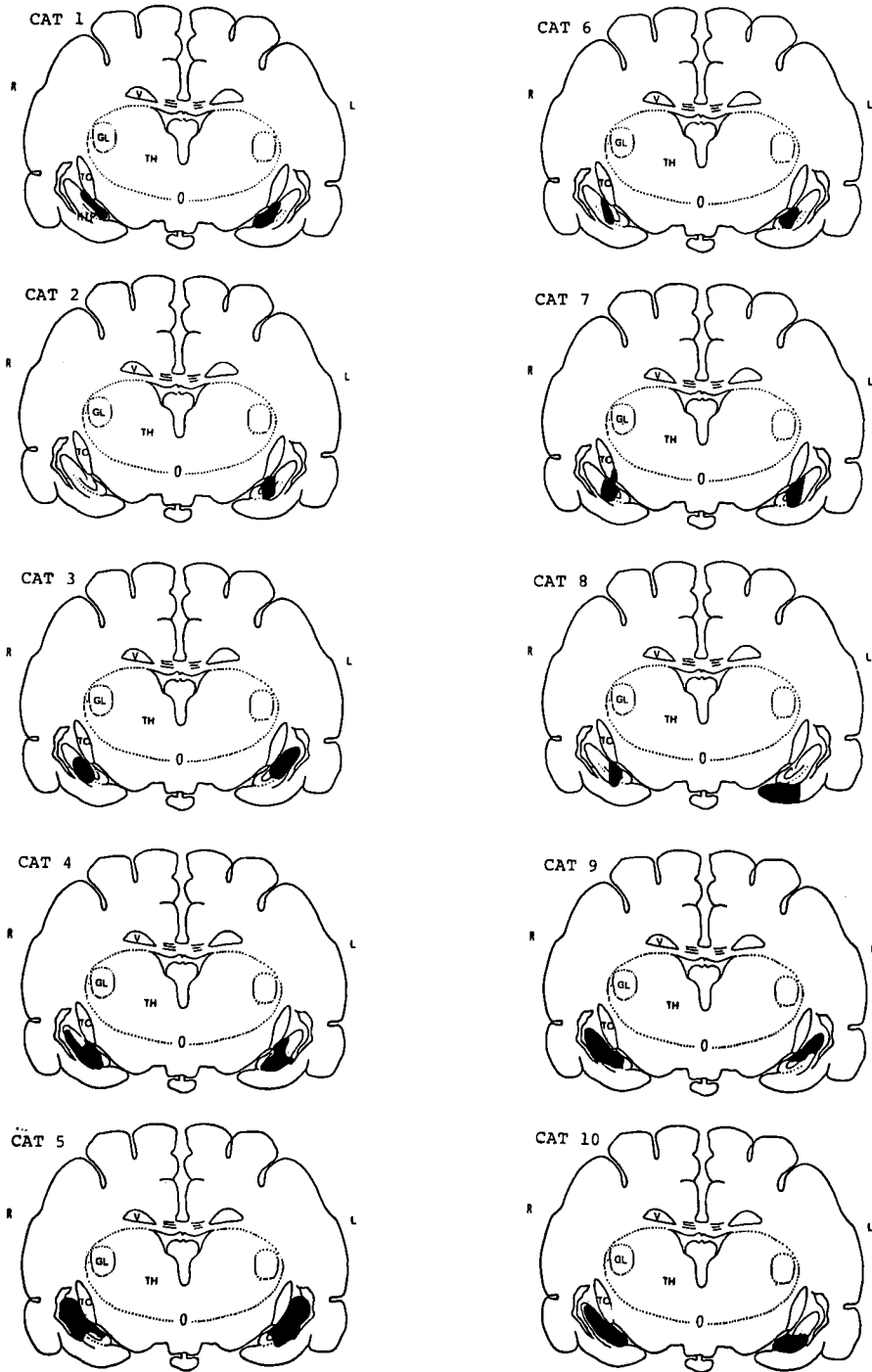


図 1. 海馬破壊範囲

腹側海馬の黒く塗りつぶされた部分が破壊範囲である。

HIP: 海馬, V: 脳室, TH: 視床,

GL: 外側膝状体, TC: 視索

間通電した。この通電条件は、脳に5mm×5mm×5mmの電気凝固による破壊を作る予備実験結果によるものである。電極は直径0.9mmの絶縁ステンレス鋼線の先端5mmの絶縁を除去したものを使用した。破壊後 gliosis が完成するまでを3週間とし、この回復期間において、破壊後の実験を開始した。

#### 6：刺激電極位置と海馬破壊部位の確認

実験を終了したネコは、pentobarbital 麻酔下にて開胸し、上行性大動脈から生理食塩水500

mlと10%ホルマリン液500mlを注入し、脳の灌流固定を行なった。そしてパラフィン包埋の上、ミクロトームで10μずつ刻み、Hematoxylin-Eosin 染色、Bodian 染色、Klüver-Barrela 染色を行ない、組織学的に、刺激電極の位置と破壊の部位及び範囲を確認した(図1)。

7：扁桃核キンドリング前または後における海馬破壊実験

実験1では、一側の扁桃核キンドリングを形成したあとで、両側の腹側海馬を破壊した(海

表1. 扁桃核キンドリング

a：実験1群, b：実験2群, G.C.：全身けいれん,

※：2次側刺激21日目で死亡。

| a.           | Cat No.        | 1       | 2          | 3         | 4        | 5          | 平均±SD      | 対照群(n=5) |
|--------------|----------------|---------|------------|-----------|----------|------------|------------|----------|
| 一次側キンドリング    | 後発射閾値(μA)      | 600     | 200        | 500       | 400      | 400        | 420±148    | 290±102  |
|              | 初回反応           | 0       | 1          | 0         | 1        | 1          | 0-1        | 0-2      |
|              | 初回後発射持続時間(sec) | 2.5     | 9.0        | 2.5       | 6.0      | 3.5        | 4.7±2.8    | 6.2±1.9  |
|              | 全身痙攣までの刺激回数    | 36      | 26         | 44        | 26       | 15         | 29.4±11    | 23.4±6.6 |
|              | G.C.の持続時間(sec) | 77.6±98 | 69.6±22.7  | 91.8±22.7 | 96.7±8.7 | 82.8±16.9  | 83.7±10.8  | 82±21    |
|              | 最終電気痙攣閾値(μA)   | 300     | 100        | 200       | 350      | 300        | 250±100    | 160±89   |
| 海一馬次側破壊再後の刺激 | 後発射閾値(μA)      | 200     | 200        | 100       | 200      | 200        | 180±44.7   | /        |
|              | 最終電気痙攣閾値(μA)   | 300     | 200        | 200       | 350      | 300        | 270±67     |          |
|              | G.C.までの刺激回数    | 1       | 1          | 1         | 1        | 1          | 1          |          |
|              | G.C.の持続時間(sec) | 78      | 56         | 137       | 297      | 99         | 113.4±105  |          |
| 二次側キンドリング    | 後発射閾値(μA)      | 200     | 500        | 400       | 800      | 300        | 440±230    | 140±55   |
|              | 初回反応           | 0       | 1          | 1         | 1        | 1          | 0-1        | 5-6      |
|              | G.C.までの刺激回数    | 53      | 18         | 8         | 46       | 20         | 29±19.4    | 1.8±1.8  |
|              | G.C.の持続時間(sec) | 86±15.5 | 143.2±11.6 | 116.4±9.1 | 172±68   | 127.8±13.9 | 121.6±18.6 | 134.6±18 |

| b.        | Cat No.        | 6          | 7        | 8         | 9        | 10       | 平均         | 対照群(n=5) |
|-----------|----------------|------------|----------|-----------|----------|----------|------------|----------|
| 一次側キンドリング | 後発射閾値(μA)      | 200        | 200      | 200       | 200      | 500      | 260±134    | 290±102  |
|           | 初回反応           | 0          | 2        | 1         | 1        | 0        | 0-2        | 0-2      |
|           | 初回後発射持続時間(sec) | 1          | 18       | 9.5       | 3        | 5        | 7.3±6.7    | 6.2±1.9  |
|           | G.C.までの刺激回数    | 57         | 26       | 28        | 30       | 40       | 36.2±13    | 23.4±6.6 |
|           | G.C.の持続時間(sec) | 108.6±30.6 | 71.4±6.7 | 70.6±12.9 | 64±7.5   | 83.8±8.9 | 79.6±17.6  | 82±21    |
|           | 最終電気痙攣閾値(μA)   | 200        | 100      | 100       | 200      | 300      | 180±83     | 160±89   |
| 二次側キンドリング | 後発射閾値(μA)      | 400        | 200      | 100       | 400      | 600      | 340±195    | 140±55   |
|           | 初回反応           | 1          | 5        | 2         | 2        | 1        | 1-5        | 5-6      |
|           | G.C.までの刺激回数    | 45         | 10       | 17        | 9        | 20<      | 20.2±14.0  | 1.8±1.8  |
|           | G.C.の持続時間(sec) | 113.3±16.3 | 132.6±88 | 157.2±58  | 117.2±58 | ※        | 135.6±20.1 | 134.6±18 |

馬破壊群 1 : N = 5)。3 週間の回復期間において、あらかじめキンドリングを FET 刺激強度で再刺激し、すでに完成していた二次全汎化けいれんへの影響を検討した。ついで反対側の扁桃核キンドリングを開始した。これと平行して、一側の扁桃核キンドリング形成後、海馬破壊を行なわなかったネコ(対照群 : N = 5)にも、海馬破壊群における二次脳部位キンドリングと比較して転移現象を検討した。

実験 2 では、前もって両側腹側海馬を破壊したもの(海馬破壊群 2 : N = 5)と破壊しなかったもの(対照群 : N = 5)について、一次側扁桃核キンドリングと二次側への転移現象に及ぼす影響を検討した。

### 実験成績

実験 I : キンドリング形成後の海馬破壊

#### 1. 全身けいれんに及ぼす影響

##### 1) 全身けいれん誘発閾値 (FET)

海馬破壊後に FET を測定し、破壊前に定めた FET と比較した(表 1-a)。その結果、5 匹中 4 匹において、FET より 100~150  $\mu$ A 低い刺激値で後発射が出現しており、この時、後発射は出現するが全身けいれんには至っていない。このことは、一般的にキンドリング完成時にみられる all or none type の反応、すなわち、ある刺激強度では全身けいれんがおこるが、それを下回るとてんかん様反応は全くおこらないという現象がみられなかったことを意味する。全身けいれんに至る FET は、5 匹中 4 匹について不変であり、残る 1 匹では 100  $\mu$ A の上昇を認めた。この 1 匹の場合も、扁桃核キンドリングに用いた AD 閾値で刺激すると、全身けいれんが誘発された。

##### 2) 全身けいれん及びけいれん時後発射の変化

対象群の全身けいれんは、扁桃核刺激後に Stage 1 の一側性顔面搐搦から始まり、次々とマーチを描いて推移して左右対称性の強直性・間代性全身けいれんに発展し、脳波上も両側半球に高振幅の後発射が出現した。一方、海馬破壊群では、Stage 5 から 6 に至る発作症状の発展が対照群と異なっていた。5 匹中 4 匹におい

て、左右対称性の強直性間代性全身けいれんに発展せず、前後肢を左右交互につばって、とびあがるような強直性けいれんや、四肢をもがくような間代性けいれんに終始した。また、後発射は、破壊前の両側対称性同期性後発射(図 2-a)とは異なり、高振幅棘徐波複合の出現後も、断続的に途切れ、部分的な低振幅化もみられ、同期性のくずれた部分も認められた(図 2-b)。全身けいれん及びけいれん時の後発射の持続時間は、5 匹中 4 匹においては有意な変化はみられず、残る 1 匹において持続時間の顕著な延長がみられた(表 1-a)。

#### 2. 転移現象に及ぼす影響

二次脳部位における扁桃核キンドリングを海馬破壊群と対照群で比較した。

##### 1) キンドリングの形成

AD 閾値は、両群間に差を認めなかった(表 1-a)。キンドリング形成の速さ、つまり全身けいれんをきたすまでに要した刺激回数は、対照群で 1.8 回、海馬破壊群で平均 2.9 回を要し、海馬破壊群に著明な遅延を認めた(表 1-a)。

海馬破壊群にみられた発作症状の進展の特徴は、いったん発展した発作 Stage からより低い発作 Stage への後退が頻繁にみられたことである(図 3)。5 匹全例に平均 3.8 回(3-6 回)みられたが、これは一次側キンドリングでは 5 匹中 2 匹に各 1 回みられたにすぎない。対照群の二次側キンドリングでは平均 1.8 回で全身けいれんに発展しており、こうした発作段階の後退はみられなかった。

キンドリング中の AD 伝播では、刺激側(二次側)から反対側(一次側)への AD 伝播が遅れる傾向にあった。特に反対側(一次側)海馬への AD 伝播が、反対側他部位より遅れる傾向が 5 匹中 3 匹に認められた(図 4)。

##### 2) 形成された全身けいれんについて

全身けいれんは、海馬破壊後の一次側再刺激時の発作像と同様の非対称性・非同期性の全身けいれんを示した。Stage 6 出現後も発作像は安定せず、cat 1 では 53 回目の刺激時に Stage 6  $\rightarrow$  2 へ、cat 3 では 16 回目刺激時に Stage 6  $\rightarrow$  3 へ、cat 4 では 9 回目刺激時に Stage 6  $\rightarrow$  4 へと、Stage の後退が認められた。

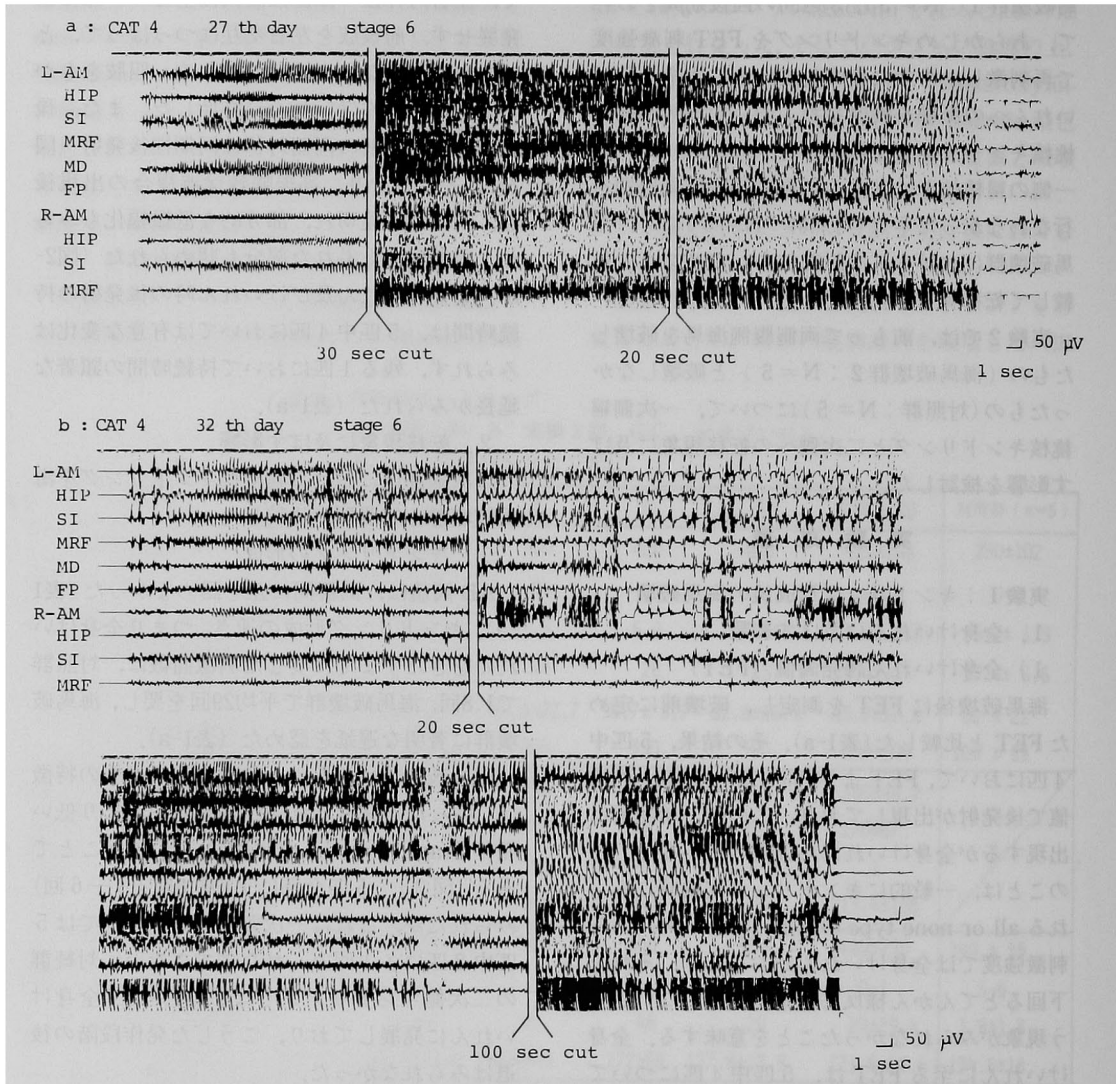


図2. 実験1群, 腹側海馬破壊前及び破壊後の後発射.

a: 海馬破壊前. 両側対称性同期性後発射がみられる.

b: 海馬破壊後. 後発射の断続的な途切れ, 部分的な低振幅化, 同期性のくずれがみられる.

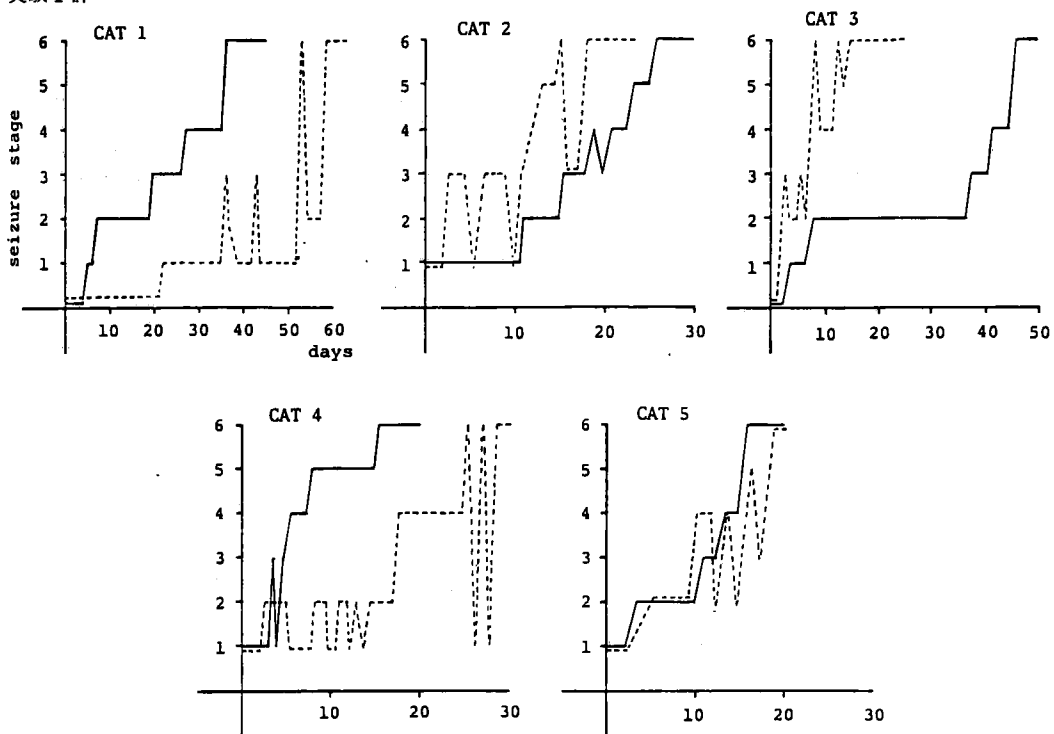
AM: 扁桃核, HIP: 海馬, SI: 無名質, MRF: 中脳網様体, MD: 視床背内側核, FP: 前頭一頭頂部皮質, GP: 淡蒼球, GC: 全身けいれん.

以下図2から図9まで略号は同じ.

後発射は, 一次側の破壊後の再刺激時と同様に, 高振幅棘徐波出現後も断続的に途切れ, 部分的に同期性もくずれ, 1部誘導では突然の低振幅化がみられ, 特に海馬では脳波が平坦化した後, 再び高振幅棘徐波が出現するなどの不安定な後発射を示した(図5).

以上の主な成績を要約すると, 一側の扁桃核キンドリング形成後に腹側海馬を破壊すると, ①全身けいれん誘発閾値は低下せず, 不変がむしろ上昇し, ②二次側扁桃核への転移現象が強い抑制を受け, ③二次側キンドリングで形成される全身けいれんも左右非対称で, 容易に部分

実験1群



実験2群

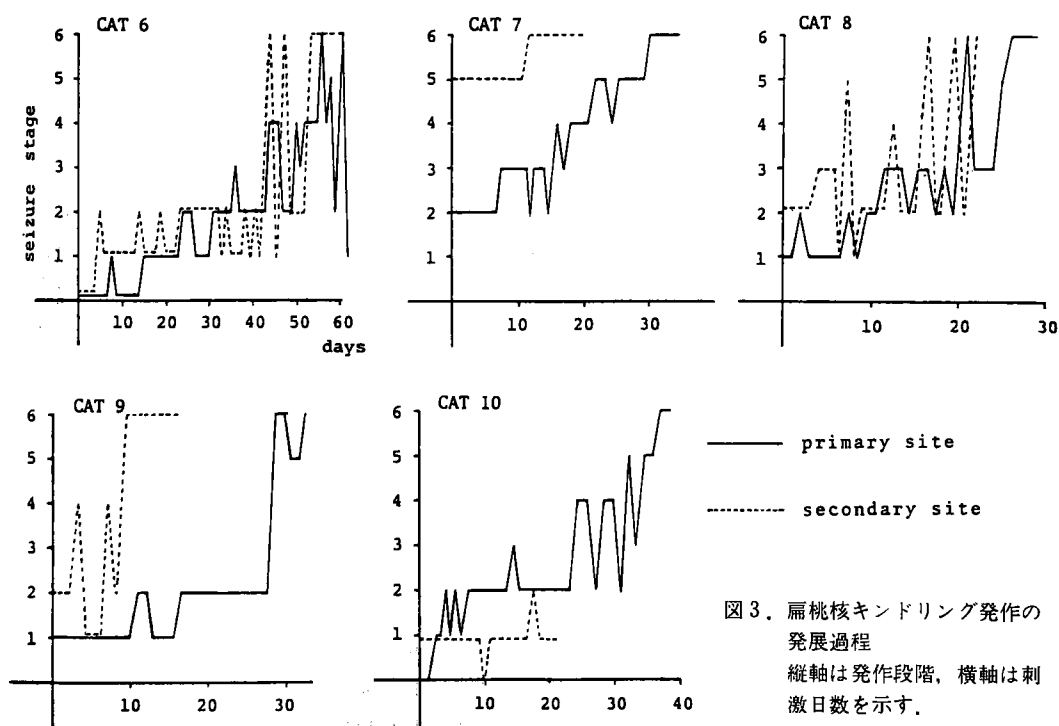


図3. 扁桃核キンドリング発作の  
 発展過程  
 縦軸は発作段階、横軸は刺  
 激日数を示す。

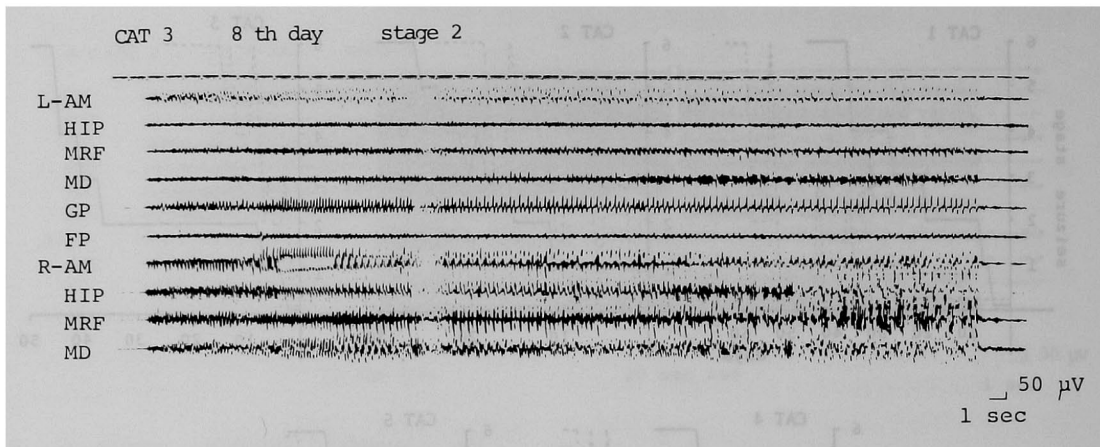


図4. 実験1群, 海馬破壊後の二次側刺激時の後発射伝播.

二次側(右側)扁桃核刺激により, 二次側には後発射が伝播しているが, 一次側(左側)の海馬, 前頭一頭頂部皮質には, 後発射が伝播していない.

発作に移行し, ④その際の後発射では, 左右同期性・対称性が一部くずれ, 高振幅棘徐波が平坦化するなどの不安定さを示すの4点である.

#### 実験II. キンドリング形成前の海馬破壊

##### 1. 扁桃核キンドリングに及ぼす影響

###### 1) 初回の後発射と発作症状

海馬破壊の扁桃核AD閾値に及ぼす影響をみると, 海馬破壊群で平均 $260\mu\text{A}$  ( $200\sim 600\mu\text{A}$ ), 対照群で平均 $290\mu\text{A}$  ( $200\sim 500\mu\text{A}$ )であり有意差は認められなかった. 初回に誘発された後発射の持続時間も, 海馬破壊群で平均 $7.3\pm 6.7$ 秒( $1\sim 18$ 秒), 対照群で平均 $6.2\pm 1.9$ 秒( $3\sim 8$ 秒)で有意差は認めなかった. 初回の後発射出現時にみられた発作症状は, 両群ともにStage 2以下であり差を認めなかった.

###### 2) 扁桃核キンドリング形成の速さ

扁桃核キンドリングにおいて, 初回の全身けいれんを起こすのに必要とした反復刺激回数を指標に, キンドリング形成の速さを比較した. 海馬破壊群では平均 $36.2\pm 13$ 回, 対照群では $23.4\pm 6$ 回であり, 両群間に有意差は認められなかったが, 海馬破壊群に遅延傾向が認められた(表1-b).

###### 3) キンドリング中にみられた発作症状の推移

すでに述べたように, I群の一次側キンドリングでは, 一旦発展した発作段階が再び低次の

段階に戻るの, 5匹中2匹に各1回であった(図3). II群の海馬破壊後の一次側キンドリングでは, 5匹全例に認められ平均5回(2~8回)認められた. キンドリング中にみられた持続時間の変化は, 両群間には差をみなかったが, 海馬破壊群における上述した発作段階の減弱時には, 前日の刺激時には全身けいれんが生じ, 後発射も高振幅棘徐波複合が全汎性に出現しているが(図6-a), 24時間後の刺激時には発作段階はStage 1に減弱し, 後発射は刺激側のみに局限していた(図6-b).

##### 2. 全身けいれんにみられた差異

キンドリングが形成され, 最終的に発展した全身けいれんは, 対照群ではすべて左右対称性の全身間代性のけいれんをきたしたが, 海馬破壊群の5匹中4匹では左右非対称性の間代性けいれんを呈した.

全身けいれん時の後発射は, 実験I群の破壊後の一次側再刺激時と同様の, 高振幅棘徐波の断続, 部分的な低振幅化と同期性の乱れが認められた(図7).

また全身けいれん時の持続時間は, 海馬破壊群では平均80秒であり, 対照群の平均82秒と同程度であった(表1-b). なお全身けいれんを誘発する刺激強度(FET)には両群間で差を認めなかった(表1-b).

##### 3. 転移現象に及ぼす影響



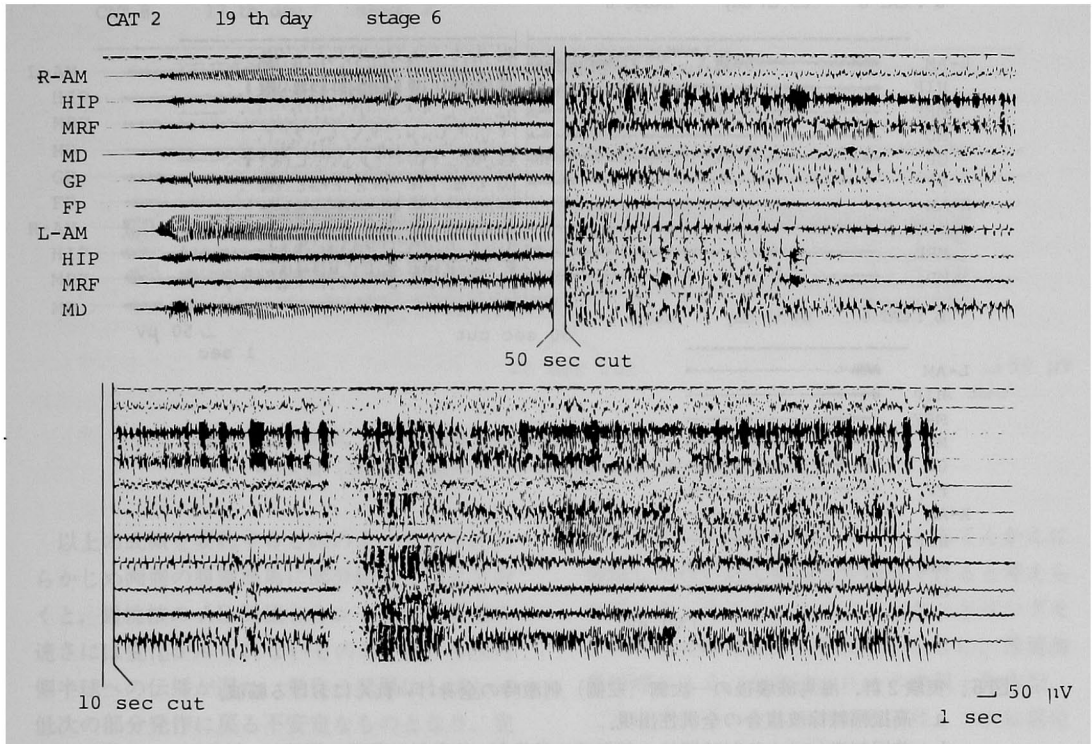


図5. 実験1群, 海馬破壊後の二次側刺激時の全身けいれんにおける脳波。

後発射の断続的な途切れ, 同期性のくずれ, 突然の低振幅化, 海馬で一度平坦化した後再び高振幅後発射が出現するなどの脳波像がみられる。

海馬破壊後に一侧の扁桃核でキンドリングを形成したあと, 反対側の扁桃核 (二次脳部位) の刺激を行なった。その成績を対照群の二次脳部位キンドリングの成績と比較した。まず二次脳部位キンドリングで初回の全身けいれんが起ころまでに必要とした刺激回数をみると, 海馬破壊群では $20 \pm 14$ 回 (9~45回) であり (表1-b), 対照群の $1.8 \pm 1.8$ 回に比べ有意な遅延を認めた。

次に発作の発展経過をみると, 対照群では初回刺激時に Stage 4 以上の発作症状を示したが, 海馬破壊群では5匹中4匹が Stage 2 以下にとどまり, その発作段階がしばらく続いたあと突然 Stage 6 の全身けいれんへと発展した (図3)。cat 6 では45回目の刺激で Stage 1 から6に, cat 8 では17回目の刺激時に Stage 2 から6へと, cat 9 では9回目刺激時に Stage 2 から6へと, 初期の発作段階から突然に

Stage 6 に至った。また5匹中4匹では一旦全身けいれんに発展したあと, Stage 4 以下の部分発作症状へと減弱する経過をたどり, その出現の不安定性という点でも対照群と異っていた。一方二次側キンドリングにおけるADとその伝播様式についてみると, 対照群が初回から全例に, 両側扁桃核を含む広範な脳部位にADが出現したの 비해, 海馬破壊群では刺激した二次脳部位に限局し, 反対側半球に固有な発射頻度のAD, すなわち自己維持性放電が出現しにくい傾向がみられた (図8)。二次側扁桃核の刺激で, 一次側扁桃核へ自己維持性放電がみられたのは, cat 6 で30回目の刺激時, cat 8 で10回, cat 10 で17回目の反復刺激後のことであった。また4匹中3匹 (cat 6, 9, 10) では, 一次側の扁桃核にADが伝播しているにもかかわらず同側への海馬への伝播がみられないという現象がしばしばみられた。

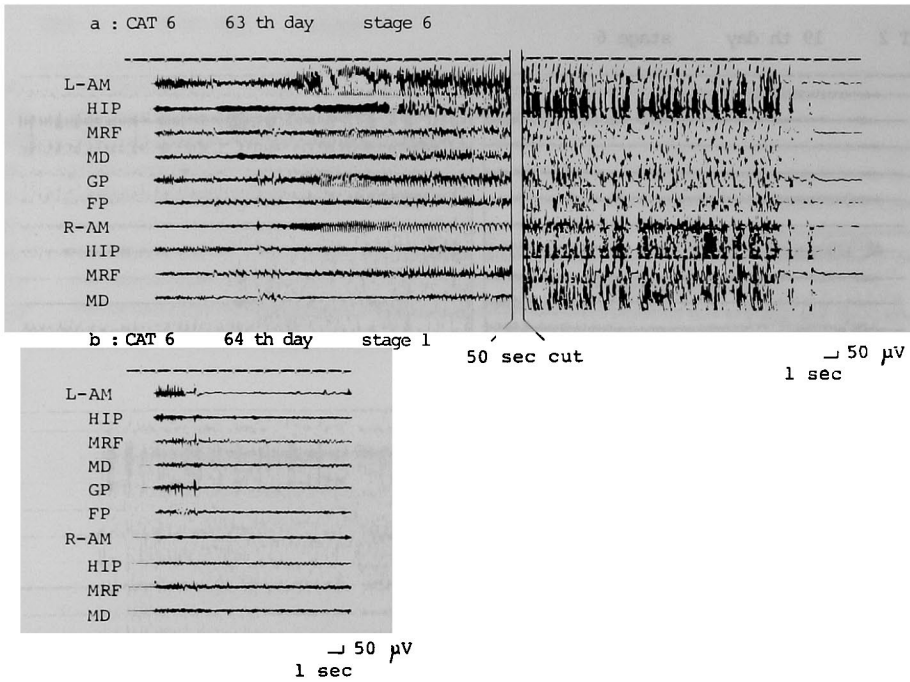


図6. 実験2群, 海馬破壊後の一次側(左側)刺激時の全身けいれんにおける脳波。  
 a: 高振幅棘徐波複合の全汎性出現。  
 b: 前回刺激(a)より24時間後の刺激時の後発射。後発射は著明に短縮し, 刺激側のみに限局している。

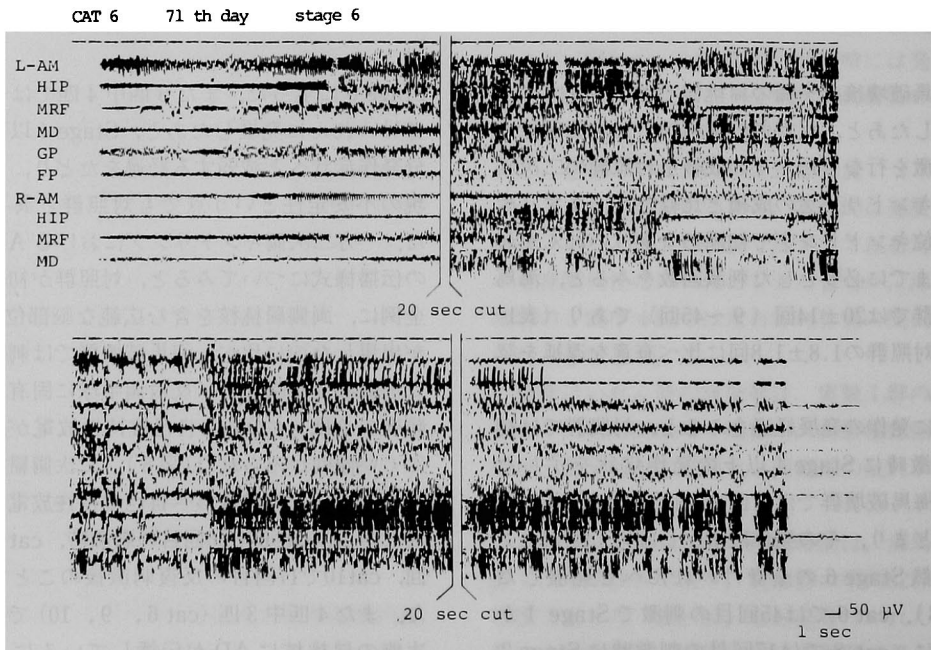


図7. 実験2群, 一次側刺激による全身けいれん時の脳波。  
 高振幅棘徐波の断続, 部分的な低振幅化, 同期性の乱れがみられる。

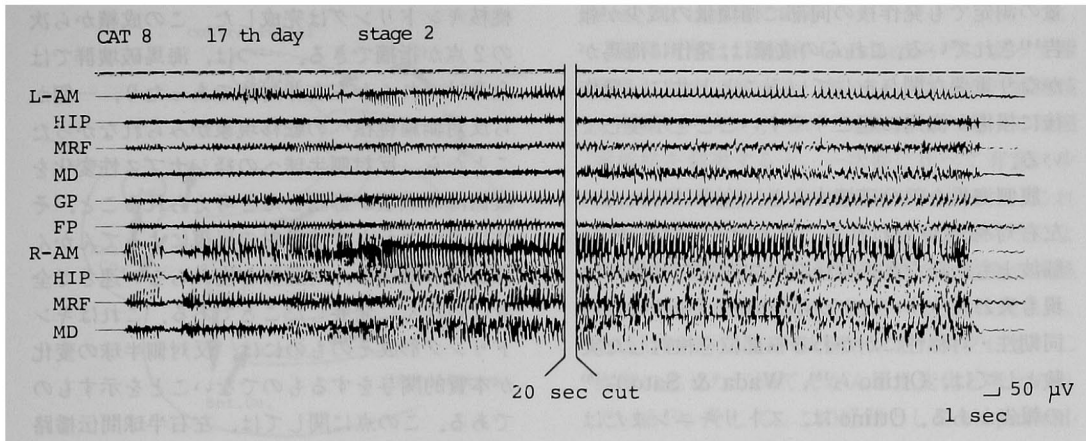


図8. 実験2群, 二次側刺激時の後発射。  
二次側(右側)に限局して, 自己維持性放電が長期に出現している。

以上の成績を要約すると次のようである。あらかじめ両側の腹側海馬に部分破壊を加えておくと, 扁桃核のAD閾値とキンドリング形成の速さには変化がみられないものの, ADの反対側半球への伝播が遅れ, 発作の発展はしばしば低次の部分発作に戻る不安定なものとなり, 完成した全身けいれんも左右対称性同期性を失いやすいものとなった。その時の後発射は, 全汎性の高振幅棘徐波複合が出現するが, 断続的で, 一時的な低振幅化や同期性の欠如が認められた。最も明瞭な変化は, 転移現象の形成が著しく弱められることであり, とくに二次脳部位側にADが限局する時期が長く続くことである。

### 考 察

キンドリング現象とは, 後発射の反復出現によるてんかん性反応の増強であり, いったん全身けいれんに至ると1年間の刺激休止期間をおいたあとで再刺激しても全身けいれんがおり, もはや初回刺激時にみられた限局性てんかん性反応にはもどらない。また転移現象で明らかかなように, キンドリングによる脳の機能変化は後発射を誘発した脳局所にとどまるものではなくて, 反対側半球にわたる広汎な経シナプス性の機能変化<sup>12)</sup>である。キンドリングが形成されると, 年余にわたる自発性のてんかん性放電だけでなく, 同一発作型の自発てんかん発作が起こることも観察されており, その長期持続性

の経シナプス性変化により, ヒトのてんかんに類似したけいれん準備性が構成されると考えられている。そこで, このようなキンドリングモデルを用いた今回の実験成績をもとに, 腹側海馬破壊による, 全身けいれんの発現と発作型, 二次全汎化けいれんへの発展過程, 二次脳部位へのてんかん原性機能変化に及ぼす変化について考察したい。

#### 1. 全身けいれんの発現及び発作型と腹側海馬破壊

今回の成績は, 両側腹側海馬を部分破壊しても, 全身けいれん誘発閾値は不変もしくは上昇し, 低下することはないことを示している。これは同部の破壊による機能脱落が発作の発現因子には成り得ないことを物語るものであり, 自発てんかん発作の発現も皆無であった。この成績をただちに, てんかん患者脳のアンモン角硬化に結びつけることはできないが, 少なくともアンモン角の細胞脱落がてんかんの原因であるとの見解を支持するものではない。カイニン酸の扁桃核内注入などで発作重積をおこすと, 海馬に細胞脱落をきたすとの報告<sup>9)</sup>があり, それが重積の原因か結果かという論議もみられるが, 今回の成績は発作重積の原因とする見方を否定する方向のものである。最近のDeoxyglucoseを用いたてんかん発作時の成績<sup>13)</sup>では, 海馬にglucose代謝の過剰な亢進が認められ, <sup>123</sup>I-isopropylidoamphetamineを用いた脳血液

量の測定でも発作後の同部に循環量の減少が報告<sup>14)</sup>されている。これらの成績は、発作に海馬がかなり重要な関与をしていることと共に、発作後に損傷が海馬に起こりやすいことを示唆している。

腹側海馬を部分破壊すると、全身けいれんの左右対称性が失われることが示された。また脳波上も活発な高振幅後発射の左右対称性の出現も失われやすいことが示された。発作の左右同期性・対称性にかかわる脳部位を検討した実験としては、Ottino ら<sup>15)</sup>、Wada & Sato ら<sup>16)</sup>の報告がある。Ottino は、ストリキニンまたはペニシリン焦点を持つネコのけいれんモデルにおいて、脳梁あるいは前交連、視床間橋と視床下部の間などの正中離断により、発作波が一過性に左右同期性を失い、やがて再び左右同期性を示すとしている。そして中脳蓋、中脳被蓋の正中離断により左右同期性の持続的な消失がおきると述べている。Wada & Sato らはキンドリングモデルを用いて行い、Ottino らと同様の成績を報告している。そして、単に発作波の左右同期性だけでなく、臨床発作の左右対称性も検討しており、二次全汎化けいれんが、脳梁・前交連・視床前野・視床下部の正中離断で左右非対称となり、一側の中脳網様体の破壊で hemiconvulsion に変化したと述べている<sup>17)</sup>。また McCaughran ら<sup>18)</sup>は、ラット脳の正中離断が、左右対称性の全身けいれんを hemiconvulsion に変化させたと述べている。

このように発作の左右対称性に左右半球間の伝播路があるが、脳弓を介した海馬系の伝播がかなり重要であり、脳梁・前交連・視床・中脳網様体といった主要伝導路が保たれていても、腹側海馬の部分破壊で発作が非対称的になることが示された。この機序については、のちに考察したい。

## 2. 扁桃核発作の二次全汎化と腹側海馬

対照群では、これまでの報告と同様に、後発射がキンドリングにより二次全汎化し、やがては左右対称の全身けいれんに発展した。一方、実験 2 で示されたように、あらかじめ腹側海馬を破壊した群でも、対照群と同様のキンドリング発展経過をたどって全身けいれんに達し、扁

扁桃核キンドリングは完成した。この成績から次の 2 点が指摘できる。一つは、海馬破壊群では全身けいれんが左右非対称であったり、一側から反対側扁桃核への転移現象がみられなかったことから、反対側半球への経シナプス性変化を腹側海馬破壊が抑制したと考えられること、それにもかかわらず後発射の反復によるてんかん性反応の増強は、対照群と変わらない速さで全身けいれんに発展したことである。これはキンドリング形成そのものには、反対側半球の変化が本質的関与をするものでないことを示すものである。この点に関しては、左右半球間伝播路を正中離断した動物<sup>19)</sup>や、一側半球を剔除したネコ<sup>19)</sup>でキンドリングがみられたというこれまでの報告と一致しており、一側半球内の変化でキンドリングは起こりうることを示唆するものである。

他の一つは、あらかじめ腹側海馬を破壊しておくこと、完成した発作が左右非対称になりやすいことである。扁桃核キンドリングの進展にともない、他の脳部位との機能的な関連がどのように変化するかが、転移現象や誘発電位を用いて検討されてきた。そのうち海馬系の変化をとりあげてみると、Stage 2～3 にかけて扁桃核から嗅内領皮質への誘発電位と、嗅内領皮質から腹側海馬歯状回への誘発電位が、その振幅を増すことが報告<sup>20)</sup>されている。また大脳辺縁系の発作発射の伝播路として、Collins らは、嗅内領皮質→海馬歯状回→アンモン角→海馬交連→反対側アンモン角→大脳辺縁系の他の脳部位へと伝播する経路を記載している(図 9)。従って上述した誘発電位の成績は、この伝播路が扁桃核キンドリングで次第に促進され、扁桃核との機能的関連が増す方向に変化することを示している。今回腹側海馬を破壊したことは、このような海馬系の伝播路の一部を破壊したことになる。また、腹側だけの部分破壊で二次全汎化けいれんに影響が与えられたのは、Erul ら<sup>22)</sup>の誘発電位を用いてネコ海馬の投射を調べた実験や、Wyss<sup>23)</sup>の Autoradiography を用いて内嗅領と海馬との連絡を調べた実験より、海馬の中でも特に腹側海馬が扁桃核や内嗅領、側頭葉などと線維連絡が密であることが確かめられてお

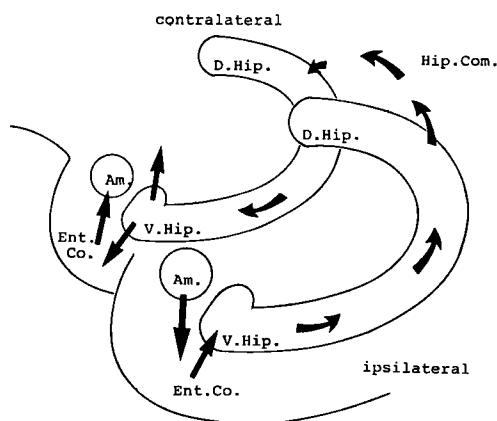


図9. 一次側扁桃核刺激時の発作発射の伝播経路  
Am: 扁桃核, V. Hip.: 腹側海馬, D. Hip.: 背側海馬, Ent. Co.: 内嗅領皮質, Hip. Com.: 海馬交連.

り、発作発射の海馬系伝播路の海馬での入口になっているためと考えられる。扁桃核キンドリングの完成前、あるいは後の、いずれの破壊でも全身けいれんが非対称となったことから、この系が扁桃核発作の二次全汎化けいれんにおける左右対称性に重要な関与をし、あらかじめこの系が遮断されても、他の左右半球間伝播路で機能的代償がきかないことを示唆している。またこの海馬系伝播路の変化が、キンドリングにおけるけいれん準備形式には関与をしないことも、さきに述べたとおりである。

### 3. 反対側扁桃核への二次てんかん原性変化(転移現象)

今回、腹側海馬をあらかじめ破壊しても、あるいは扁桃核キンドリング完成後に破壊しても、共通してみられた注目すべき変化は転移現象の抑制であった。この転移現象の抑制が単なる脳侵襲による非特異的な変化ではないことは、佐藤ら<sup>24)</sup>のネコ側坐核に同様の電気凝固破壊を行なった実験で、転移現象はみられたことより明らかである。そして、この転移現象の抑制より、キンドリングの進展に伴って一次側扁桃核から反対側同部へ機能変化が及び、そこに全身けいれんの起りやすさを形成するのに海馬系の左右半球間の伝播路の変化が重要なことがわかる。この変化が経シナプス性の機能変化で

あることは確実である。

転移現象は、1969年 Goddard ら<sup>25)</sup>によって報告されたのに始まる。彼らは、ラットの扁桃核を刺激してキンドリングを形成し、次いで対側扁桃核を刺激すると、一次側に比べて有意に少ない刺激で全身けいれんが生じたこと述べ、これを転移現象と呼んだ。ネコでも Wake ら<sup>26)</sup>により同様の実験が行なわれ、一侧から他側の扁桃核への転移現象が認められている。転移現象は、前述したように、一次側キンドリングにより二次側に生じた二次てんかん原性変化と考えられている<sup>27)</sup>。そして、この経路として corpus callosum と中脳網様体が考えられている。Wada ら<sup>28)</sup>は、ネコで一次側扁桃核キンドリング形成後に forebrain commissure を切断し、その後の二次側扁桃核キンドリングにおいて遅延がみられたと報告している。そして転移現象には anterior corpus callosum がより重要であると述べている。しかし今回の実験結果は海馬交連を介する海馬伝播路が転移現象に重要であることを示すものといえよう。

転移現象は一侧の扁桃核から対側の扁桃核に起きるのみではなく、一侧の扁桃核から両側海馬、一侧の海馬から両側の扁桃核、一側中隔野から両側海馬などに生じることが知られており、大脳辺縁系内での反対側への二次てんかん原性変化が証明されている。今回の実験成績は、こうした二次てんかん原性機能変化が反対側に及ぶのに前述したように海馬系伝播路が重要であり、その部を腹側海馬破壊で遮断しても他の左右半球間伝播路で代償されないことを示唆している。今後、扁桃核キンドリングに伴う海馬の機能変化の生理学的・生化学的機序が明らかにできれば、てんかんに伴う大脳辺縁系の障害を予防する手段も可能なものとなろう。

### 要 約

扁桃核キンドリングネコを用いて、腹側海馬破壊が扁桃核キンドリングと転移現象に与える影響を検討した。実験1では、扁桃核キンドリング形成後に腹側海馬を破壊し、すでに形成されていた全身けいれんと反対側扁桃核への転移現象に与える影響を調べた。実験2では、前も

って腹側海馬破壊を行い、扁桃核キンドリングと転移現象の形成に与える影響を調べた。成績を要約すると次のとおりである。

1) 実験1では、すでに形成されていた扁桃核発作において全身けいれんの左右対称性が失われ、脳波上も高振幅後発射の左右対称性同期性が失われた。また形成されていたと思われる対側扁桃核刺激での転移現象が認められなかった。

2) 実験2では、キンドリング形成の速さに遅延傾向がみられ、発作症状の推移においても発作像の後退がしばしばみられた。形成された全身けいれん発作も、左右非対称性で、脳波上も高振幅後発射の非対称性・断続化・低振幅化などが認められた。対側扁桃核における転移現

象は形成されなかった。

以上より腹側海馬は、扁桃核発作のけいれん及び脳波の対称性、安定性に重要な役割をもっており、また対側扁桃核への転移現象の形成・維持に重要な役割を果たしていると考えられる。

この稿を終えるに臨み、御指導と御校閲を賜った大月三郎教授に深謝致します。本研究の遂行にあたり、終始懇切な御指導と御鞭撻を賜った佐藤光源助教授に感謝申し上げます。また実験に御協力をいただいた森分 隆氏に心より御礼申し上げます。

なお、本論文の要旨は、第17回日本てんかん学会にて発表した。

## 文 献

1. Sommer, W.: Erkrankung des Ammonshorns als aetiologisches Moment der Epilepsie. *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* 10, 631—675, 1880.
2. Pfleger, L.: Beobachtung über Schrumpfung und Sclerose des Ammonshorns bei Epilepsie. *Allg. Z. Psychiatr.* 36, 359—365, 1880.
3. Spielmeyer, W.: Die Pathogenese des epileptischen Krampfes. *Z. Gesamte. Neurol. Psychiatry* 109, 501—520, 1927.
4. Meldrum, B. and Brierley, J.B.: Neuronal loss and gliosis in the hippocampus following repetitive epileptic seizures induced in adolescent baboons by allylglycine. *Brain Res.* 48, 361—365, 1972.
5. Ben-Ari, Y., Lagowska, I., Tremblay, F. and le Gal la Salle, G.: A new model of focal status epilepticus intra-amygdaloid application of kainic acid elicits repetitive secundarily generalized convulsive seizures. *Brain Res.* 163, 176—179, 1979.
6. Earle, K.M., Baldwin, M. and Penfield, W.: Incisural scierosis and temporal lobe seizures produced by hippocampal herniation at birth. *Arch. Neurol. Psychiatry.* 69, 27—42, 1953.
7. Brown, W.J.: Structural substrates of seizures foci in the human temporal lobe. University of California, *Los Angeles Forum Med. Sci.* 17, 339—374, 1973.
8. Green, J.D.: The hippocampus. In *Handbook of Physiology*, Section 1: Neurophysiology, ed J. Field, H.W. Magoun, V.E. Hall Vol 2, American Phisioligical Society, Washington DC. pp.1373—1389, 1960.
9. 真柳佳昭：側頭葉てんかんの深部脳波記録—慢性実験と臨床応用—。神経進歩, 27, 669—679, 1983.
10. Jasper, H.H. and Ajmone-Marsan, C.: *A Stereotaxic Atlas of the Diencephalon of the Cat.* The National Research Council of Canada, Ottawa, 1954.
11. Wada, J.A. and Sato, M.: Generalized convulsive seizures induced by daily electrical stimulation of the amygdala in cats. *Neurology* 24, 565—574, 1974.
12. Racine, R.J.: Modification of seizure activity by electrical stimulation: II, Motor seizure. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 32, 281—294, 1972.

13. Ackermann, R., Finch, D., Babb, T. and Engel, J.: Increased glucose metabolism during long duration recurrent inhibition of hippocampal pyramidal cells. *J. Neurosci.* 4, 251—264, 1984.
14. Ackermann, R., Chugani, T., Finch, D., Babb, T., Lear, J. and Engel, J.: Autoradiographic studies of stimulation-induced changes in rat hippocampal metabolism and blood flow. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 3, (suppl. 1) 1983.
15. Ottino, C.A., Meglio, M., Rossi, G.F. and Tarcero, E.: An experimental study of the structures mediating bilateral synchrony of epileptic discharges of cortical origin. *Epilepsia* 12, 299—311, 1971.
16. Wada, J.A. and Sato, M.: The generalized convulsive seizures state induced by daily electrical stimulation of the amygdala in split brain cats. *Epilepsia* 16, 693—697, 1975.
17. Wada, J.A. and Sato, M.: Effects of unilateral lesion in the midbrain reticular formation on kindled amygdaloid convulsion in cats. *Epilepsia* 16, 693—697, 1975.
18. McCaughran, J.A., Corcoran, M.E. and Wada, J.A.: Role of the forebrain commissure in amygdaloid kindling in rat. *Epilepsia* 19, 19—33, 1978.
19. 住吉秋次, 小口 徹, 三浦貞則: 脳半球摘除ネコの kindling について. 精神経誌, 85, 117—120, 1983.
20. 小沢信幸, 宇野正威: 扁桃核キンドリングにおける神経系の可塑性とてんかん原性. 厚生省心身障害研究, 発達神経学的にみた自閉症の予防と治療に関する研究. 昭和59年度研究総括報告書, 83—89, 1984.
21. Collins, R., Tearse, R. and Lothmal, E.: Functional anatomy of Limbic Seizures: Focal discharges from medial Entorhinal Cortex in Rat. *Brain Res.* 280, 25—40, 1983.
22. Elul, R.: Regional differences in the hippocampus of the cat. II, Projections of the dorsal and ventral hippocampus. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 16, 489—502, 1964.
23. Wyss, J.: An autoradiographic study of the efferent connections of the entorhinal cortex in the rat. *J. Comp. Neurol.* 199, 495—512, 1981.
24. Sato, M.: Mesolimbic system and amygdaloid kindling. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* (Suppl.) 36, 249—256, 1982.
25. Goddard, G.V., McIntyre, D.C. and Leech, C.K.: A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp. Neurol.* 25, 295—330, 1969.
26. Wake, A. and Wada, J.A.: Transfer and interference in amygdaloid kindling in cats. *Can. J. Neurol. Sci.* 3, 5—11, 1977.
27. 佐藤光源: “燃えあがり効果”(kindling Effect)を用いたてんかんの実験的研究—II. 「転移現象」(Transference Phenomenon)による海馬発作の二次てんかん原性の検討. 精神経誌, 77, 509—522, 1975.
28. Wada, J.A., Nakashima, T. and Kaneko, Y.: Forebrain bisection and feline amygdaloid kindling. *Epilepsia* 23, 521—530, 1982.

**The effects of bilateral ventral hippocampal lesions  
on amygdaloid kindling in cats**

**Takeshi NAKATSU**

**Department of Neuropsychiatry, Okayama University Medical School**

**(Director: Prof. S. Otsuki)**

The clinical relevance of Ammon's horn sclerosis in epilepsy has not been fully elucidated. This study was designed to examine the effects of bilateral ventral hippocampal lesions (Ammon's horn+dentate gyrus) on the minimal electroconvulsive threshold (ECT) intensity, kindling rates and transference phenomenon in cats kindled from the amygdala (AM). Ten adult cats were used. In the first experiment, lesions were made electrolytically in the bilateral hippocampi after completion of the primary site (PS) kindling from the left AM. Subsequently, the right AM (secondary site: SS) was kindled. In the second experiment, the hippocampal lesion was made prior to the PS-kindling which was followed by the SS-kindling.

In the first experiment, the ECT intensity was unchanged by the hippocampal lesions after PS-kindling. The seizure pattern and EEG pattern in the generalized convulsion were changed to show an asymmetrical, asynchronous pattern by the lesions. Facilitation of SS-kindling following the PS-kindling (positive transfer) was diminished by the lesions. In the second experiment, the formation of hippocampal lesions prior to the kindling retarded the PS kindling rates slightly. The seizure pattern and EEG pattern of the generalized convulsion was asymmetrical and asynchronous. In addition, positive transfer from PS to SS was blocked by the lesions.

These results indicate that the ventral hippocampal formation and hippocampal commissure may be critical brain sites for the establishment of the transference phenomenon that reflects secondary epileptogenic changes in the brain.