

カテコールアミン代謝に関する 基礎的ならびに臨床的研究

第 II 編

てんかんのカテコールアミン代謝に関する 基礎的ならびに臨床的研究

岡山大学医学部脳代謝研究施設病態生化学部門（主任：高坂睦年教授）

岸 川 秀 実

〔昭和50年3月18日受稿〕

第1章 緒 言

痙攣発作機序に関する生化学的研究は、アミノ酸、アセチルコリンあるいは生体アミンのような化学的伝達物質候補の代謝面より、あるいはエネルギー代謝の面よりなど多方面からなされてきた。生体アミン特にカテコールアミン代謝の面より追求され始めたのは、1950年代に入ってからである。すなわち、1954年に Chen¹⁾ はマウスに reserpine を投与して脳内 monoamine を枯渇させると、pentetrazol 痙攣や電気刺激痙攣の閾値低下がおこると報告して、脳内 monoamine と痙攣発作との関連性を最初に指摘した。ついで、1959年に Prockop²⁾ が monoamine oxidase 阻害剤をラットに投与すると脳内 monoamine の増加とともに電気刺激痙攣が抑制されることを報告している。さらに1970年代に入り1971年 Boggan and Seiden³⁾ はマウスに reserpine を投与すると audiogenic seizure は増強し L-3,4-dihydroxyphenylalanine (以下 L-DOPA と略す) 投与によって減弱すること、および seizure を起こす感受性が亢まったとき、脳内のカテコールアミンを測定すると dopamine および norepinephrine 値が低下していることを報告しており、脳内のカテコールアミンの代謝と発作機序とが関係しているかに関心が持たれるようになった。

他方1970年代に入ってからてんかんの病因をカテコールアミン代謝の面より臨床生化学的立場から研究する試みがなされるに至った⁴⁾が、未だ究明の手がかりを得るに至っていない。その原因の1つとして生体

試料の微量分析法における技術的な困難さがあげられる。しかし最近、ガスクロマトグラフィー法、⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾ アイソトープ・トレーサー法⁹⁾ など新しい高感度の方法が開発されつつある。

さて、生理学的ないしは生化学的にてんかんの病態および病因を追求する場合、直接てんかん患者について検索するのは困難な点が多く、多くの研究者はてんかん発作のうちでも痙攣発作という症状に焦点をあわせて実験痙攣¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾ について研究をすすめてきた。この領域におけるカテコールアミン代謝に関する研究は前述のような報告¹¹⁾²¹⁾ はあるが、それ以上に系統的な追求がなされていない。

本研究では、てんかん患者の血清および髄液など体液中のカテコールアミンおよびその類縁物質を新しく改良および工夫したガスクロマトグラフィー (ECD) 法で微量定量分析した。また髄液および尿中で、dopamine の最終代謝物であるホモバニリン酸 (HVA) 濃度も併せて測定し、また monoamine oxidase (MAO) 活性も測定して、てんかん患者の病態および病因をカテコールアミン代謝の面より動的に究明しようと試みた。また同時にネコ脳皮質にペニシリンによる痙攣焦点を作り電気生理学的にカテコールアミン類の効果を検討して、カテコールアミンの生理活性の検索を行った。

第2章 方 法

第1節 臨床検査

1) 対象患者

62例のてんかん患者について検査した。男性38例、女性24例で年齢は2～55才（平均24.2才）であった。

てんかん患者の病型分類は, Lennox's syndrome 12例, centrencephalic epilepsy 48例, focal cortical epilepsy 1例およびtemporal lobe epilepsy 1例であった(表1参照). 罹患年数は, 1週間~13

表1

1. 62 patients (male : 38, female : 24)
2. 2-55 years old (average : 24.2 ys)
3. Types
• Lennox's syndrome-----12 patients (male : 5, female : 7, 2-11 ys)
• centrencephalic epilepsy-----48 patients (male : 31, female : 17, 13-55 ys)
• focal cortical epilepsy-----1 patient (female : 1, 13 ys)
• temporal lobe epilepsy-----1 patient (male : 1, 23 ys)

年間であった. 重症度については, Lennox's syndrome の患者は全例, 種々の薬物療法にも全く奏効せず1日に数十回の発作(主として tonic spasms, tonic seizure)をきたした重症例であった. また focal cortical epilepsy および temporal lobe epilepsy の各々1例の患者についても薬物療法のコントロールができなかった増悪傾向のある例であった. centrencephalic epilepsy の患者については, 30例(約63%)は, 2~3週間以内に全身痙攣発作および意識消失発作のあった薬物療法のコントロールができない増悪傾向例で, 10例(約21%)は, 3ヶ月以内に全身痙攣発作または意識消失発作のあった症例で, 残り8例(約16%)は, 脳波上で異常を認めるも6ヶ月以内に全身痙攣発作または意識消失発作を起こさなかった症例であった. なお診断基準に当っては, Lennox's syndrome については, 大田原¹⁵⁾らの基準に従い, centrencephalic epilepsy の診断は脳波検査および臨床症状上, 痙攣発作および意識消失発作の二点について考慮した. focal cortical epilepsy および temporal lobe epilepsy は脳波検査および臨床症状を基準とした.

2) 試料の採集法

採血は原則として空腹安静の状態で午前9~10時に肘正中静脈より行った. 採血量は7~10mlであった.

髄液の採集も原則として空腹安静の状態で午前9時30分~10時に腰椎穿刺によって行った. なお Lennox's syndrome の症例では, 定位的脳手術による

Forel-H野破壊術¹⁷⁾のとき脳室写を行う際, 脳室より採集した髄液も併せて検査した.

尿は朝8時から翌朝8時までの24時間尿を1日量とした. 各試料の採集法および保存法は, 第1編¹⁹⁾で詳述した.

3) 測定法

血液および髄液中のカテコールアミン類の測定はガスクロマトグラフィー (ECD)法によって行った. その詳細は第1編の測定法の項¹⁹⁾で記した.

髄液中のホモバニリン酸 (HVA) の測定は, Curzon ら²⁰⁾の方法に従って行った.

尿中の HVA の測定は Sato²¹⁾の方法に従って行った.

血清の monoamine oxidase (MAO) 活性は McEwen らの原法²²⁾および伊藤らの変法²³⁾で測定した.

第2節 動物実験

てんかん痙攣の実験的モデルとして著者は, ネコの皮質内にペニシリンを注射してペニシリン皮質焦点を作成し脳波学的に発作放電を検討した.

1) ペニシリン皮質焦点の作成法

成熟ネコ(体重2.5~3kg)をエーテル麻酔またはネブタールによる軽度麻酔下に気管内挿管を施しサクシン (succinylcholine chloride) またはガラミン (gallamine triethiodide) で非動化し, 東大式脳固定装置に固定し, 調節呼吸のもとに実験を開始した. まず左前頭一頭頂一側頭部開頭術を行い, 硬膜を切開し, 上シルビアン領野を中心に大脳皮質表面を露出し, 生理食塩水に溶かしたペニシリン(4万単位/生食1ml) 400単位を microsyringe で中上シルビアン領野 (middle suprasylvian) の皮質内(皮質表面より1~2mm下)に注射しペニシリン皮質焦点を作成した. ペニシリン焦点を中心に脳表に電極を置き皮質脳波を, また右頭蓋骨に打ちこんだピス電極によって脳表より脳波を記録した.

2) 薬物の投与法

まずペニシリン皮質焦点に対するカテコールアミン類の効果を調べるために, カテコールアミン類の 10^{-5} ~ 10^{-3} M濃度の溶液に綿片(4mm×4mm)を浸して, それをペニシリン焦点の脳表に局所的 (topical) に作用させ, 脳波記録によりスパイク放電との関係を調べた. tyramine, octopamine および synephrine については, 大槽内に注入を行い, スパイク放電に及ぼす影響を検討した.

L-DOPA は, 局所的投与のほか股静脈より静脈内注射を行い, 静注による影響をも調べた.

ペニシリンスパイク放電に及ぼすカテコールアミンの効果判定は、1分間当たりの両側同期したスパイク数を計算し、数の増減で増強または抑制効果を判定した。

第3章 実験成績

第1節 てんかん患者における検査成績

1) てんかん患者の血清中カテコールアミン

てんかん患者28例について検査した。病型は、Lennox's syndrome 1例および centrencephalic

epilepsy 27例であった。28例中23例は diphenylhydantoin, phenobarbital を中心として抗てんかん剤の投与を受けていた。残り5例は、薬物の投与を全く受けていなく2週間以内に意識消失発作または全身痙攣発作をきたしたことがある未治療例であった。測定結果の詳細を表2に示す。dopamine (DA), epinephrine (E), norepinephrine (NE)のカテコールアミンの他に DOPA, tyramine および octopamine についても分析を行った。これらの結果を表3にまとめた。このさい中枢神経系疾患および精神

表2 Catecholamine level in serum of epileptics

Cases	Age	Sex	Type	Medication	Catecholamine level ng/ml				
					DOPA	DA	E	NE	others
1. R. U.	8	f	Lennox's syndrome	+	27.5	1.3	0.2	0	
2. S. N.	13	f	centrencephalic epilepsy	+	21.2	3.2	trace	trace	3.2 (Oct)
3. K. K.	19	f	centrencephalic epilepsy	-	trace	0.6	0.4	trace	9.6(Tyram)
4. Y. S.	19	m	centrencephalic epilepsy	+	0.1	2.1	0.6	0	
5. T. S.	19	f	centrencephalic epilepsy	+	6.4	0.7	1.7	7.8	6.4(Tyram)
6. N. N.	20	m	centrencephalic epilepsy	+	0	0.5	0.1	2.1	
7. I. O.	24	m	centrencephalic epilepsy	+	0	0.1	0.6	3.8	
8. Y. T.	24	m	centrencephalic epilepsy	+	0	1.5	0.3	3.8	
9. K. T.	25	m	centrencephalic epilepsy	+	0	0.8	trace	0.9	28.9(Tyram)
10. S. Y.	27	m	centrencephalic epilepsy	-	0	1.0	0.8	0.4	
11. K. M.	29	m	centrencephalic epilepsy	+	0	1.3	0.1	6.8	
12. S. T.	29	m	centrencephalic epilepsy	+	0	1.0	1.7	9.6	
13. K. T.	31	m	centrencephalic epilepsy	+	44.0	0.8	0	2.5	
14. A. F.	32	f	centrencephalic epilepsy	-	0	0.8	trace	trace	7.9(Tyram)
15. K. N.	33	f	centrencephalic epilepsy	+	0	0.4	0.2	1.5	11.2(Tyram)
16. S. F.	33	f	centrencephalic epilepsy	+	28.9	3.5	trace	7.5	
17. T. T.	35	m	centrencephalic epilepsy	+	0.1	0.1	1.6	4.2	
18. S. A.	36	f	centrencephalic epilepsy	+	0	trace	trace	0.6	3.5(Tyram) 7.9(Oct)
19. K. Y.	37	m	centrencephalic epilepsy	+	0.5	0	0	0	
20. M. W.	37	m	centrencephalic epilepsy	-	0	0.7	5.0	5.7	
21. S. T.	37	f	centrencephalic epilepsy	+	0.8	trace	3.3	trace	
22. Y. M.	39	m	centrencephalic epilepsy	+	0	1.1	0.3	8.3	22.5(Tyram)
23. E. K.	41	m	centrencephalic epilepsy	+	15.4	1.0	0.2	5.1	
24. T. U.	41	f	centrencephalic epilepsy	+	3.6	4.7	1.0	0	
25. K. K.	47	f	centrencephalic epilepsy	-	0	0	0.4	0.6	
26. K. I.	49	m	centrencephalic epilepsy	+	16.3	0.3	trace	3.0	
27. S. T.	52	f	centrencephalic epilepsy	+	9.3	0.5	0.3	1.0	
28. T. M.	52	f	centrencephalic epilepsy	+	0	5.0	0.6	1.4	

DOPA: 3, 4-dihydroxyphenylalanine DA: dopamine E: epinephrine
NE: norepinephrine Tyram: tyramine Oct: octopamine

表3 Catecholamine level in serum of epileptics

		mean value \pm SEM (ng/ml)			
		DOPA	dopamine	norepinephrine	epinephrine
control group	n = 20	trace	1.16 \pm 0.06	1.69 \pm 0.20	0.77 \pm 0.09
epileptics	n = 28	6.22 \pm 2.16	1.18 \pm 0.23	2.77 \pm 0.57 ^{**}	0.72 \pm 0.20
medication (+)	n = 23	7.56 \pm 2.38	1.30 \pm 0.30	3.08 \pm 0.64 ^{***}	0.57 \pm 0.29
(-)	n = 5	0	0.62 \pm 0.16 ^{***}	1.36 \pm 1.12	1.35 \pm 1.16 [*]

*0.2 < P < 0.3 **0.1 < P < 0.2 ***0.05 < P < 0.1 ****0.001 < P < 0.005

科領域の疾患に罹患したことの無い健康な20例(男性11例, 女性9例, 年齢24~60才(平均33.8才))を正常対照群とした。

まず, DOPA 値の変化をみると, てんかん患者群で薬物療法を施行している例のうち約50%にDOPAの検出を認めた。正常対照群および薬物の投与を受けていないてんかん患者の症例では, DOPAの検出を認めなかった。

dopamine 値の変動は, 薬物療法を受けていない5例に有意の低下を認めた他は, てんかん患者群全体としては正常対照群に比較しても有意の差を示さなかった。

norepinephrine 値は, 薬物療法を施行中の患者において有意に上昇を認めた。

epinephrine 値は, 薬物の投与を受けていない未治療の5例に上昇傾向を認めた。

なお, てんかん患者の血清中より tyramine を7例(25%)に, octopamine を2例(7%)に検出した。

2) てんかん患者の髄液中カテコールアミン

てんかん患者のうち髄液の採集が可能であった27例について髄液中のカテコールアミン類の定量分析を行った。症例は, Lennox's syndrome 11例, centrencephalic epilepsy 14例, focal cortical epilepsy 1例および temporal lobe epilepsy 1例であった。この際, 19例は薬物療法を受けているが, それらは diphenylhydantoin, phenobarbital, minor tranquilizer (diazepam, nitrazepamなど)などの薬物による。なお Lennox's syndrome の症例については全例過去に ACTH を中心としたホルモン剤の投与を受けていた。薬物療法を受けていない症例は, 2~3週間以内に痙攣発作および意識消失発作をきたした未治療例であった。測定結果の詳細を表4に示す。個々の測定結果を統計学的に処理し表5にまとめた。対照群は, 中枢神経系疾患およ

び精神神経科領域の疾患のない虫垂炎(38例)および下肢骨折(2例)の患者40例(男性23例, 女性17例, 年齢10~55才(平均33才))について協力を依頼し手術前の腰椎麻酔時における腰椎穿刺のとき, 髄液を採集し定量分析したものである¹⁹⁾

まず DOPA 値は, てんかん患者群では薬物療法の有無にかかわらず低下を示している。また病型別では temporal lobe epilepsy の1例を除いて全例に低下を認めた。

dopamine 値は, てんかん患者群では薬物療法の有無および病型にかかわらず有意に低下している。しかし, 薬物療法を受けている例は, これを受けていない例と比較すると低下傾向が著しいことがわかった。focal cortical epilepsy および temporal lobe epilepsy の各々1例では全く dopamine を検出しなかった。

norepinephrine 値は, てんかん患者全体について上昇傾向を認め, 薬物の投与を受けていない例では有意に上昇を認めた。病型別では, Lennox's syndrome で低下を, centrencephalic epilepsy では逆に上昇を認めた。focal cortical epilepsy および temporal lobe epilepsy の各1例では, それぞれ上昇および低下を示した。

カテコールアミン類縁物質についての測定結果を表6にまとめたが, これによるとてんかん患者群では対照群に検出されない octopamine および tyramine を各々10例(約37%)に認めた。

その他表4の case 7 (Lennox's syndrome)において, 髄液中に epinephrine を, case 12 (focal cortical epilepsy) に synephrine を検出した。

以上てんかん患者では, DOPA および dopamine の有意の低下を認め, 対象群に検出されない octopamine, tyramine および synephrine を比較的多くの症例に検出した。個々の症例では, case 2, 16 および24のように DOPA, dopamine および nore-

表4 Catecholamine level in CSF of epileptics

Cases	Age	Sex	Type	Medication	DOPA	Catecholamine level (ng/ml)				Others
						DA	NE	Oct	Tyram	
1. T. S.	2	F	Lennox's syndrome	+	0.2	2.0	14.0	119	30	
2. A. I.	2	F	Lennox's syndrome	+	0	0	0	3	0	
3. M. I.	3	F	Lennox's syndrome	+	0.5	2.0	7.0	70	0	
4. Y. K.	3	F	Lennox's syndrome	+	0	3.5	8.8	0.9	1.2	
5. R. T.	5	M	Lennox's syndrome	+	0	0	2.1	0	22.4	
6. N. O.	6	M	Lennox's syndrome	+	1.4	4.4	0.8	0	6.6	
7. M. E.	6	M	Lennox's syndrome	+	1.0	1.0	0.7	0	0.1	E1.07
8. J. T.	7	M	Lennox's syndrome	+	0.1	2.0	trace	0	0	
9. M. Y.	9	M	Lennox's syndrome	+	0.5	8.0	trace	4.0	0	
10. K. I.	10	F	Lennox's syndrome	+	0	2.0	trace	0	15.0	
11. T. O.	11	F	Lennox's syndrome	+	0	1.5	2.2	0	0	
12. Y. K.	13	M	focal cortical epilepsy	+	0	0	10.0	0	0	synephrine 3.0
13. S. M.	14	F	Centrencephalic	+	0	1.7	5.4	1.0	0	
14. H. K.	16	M	Centrencephalic	+	1.4	2.8	5.7	122.2	0	
15. T. O.	18	M	Centrencephalic	-	0	4.9	3.0	0	20.9	
16. A. N.	18	M	Centrencephalic	-	0	0	trace	152.7	2.8	
17. Y. S.	19	M	Centrencephalic	+	0	2.0	10.0	0	1.3	
18. N. N.	20	M	Centrencephalic	+	0	3.0	10.0	0	0	
19. K. N.	23	M	Temporal lobe epilepsy	+	2.4	0	1.4	43.0	3.3	
20. S. T.	29	M	Centrencephalic	-	0	4.0	11.0	0	0	
21. M. N.	30	M	Centrencephalic	-	0.6	5.0	16.0	0	0	
22. K. Y.	37	M	Centrencephalic	-	0	4.0	7.0	0	0	
23. S. T.	37	F	Centrencephalic	+	0	0.5	5.0	0	0	
24. T. U.	41	F	Centrencephalic	+	0	0	0	0	20.0	
25. K. K.	47	F	Centrencephalic	-	0	1.1	1.1	0	0	
26. N. T.	54	F	Centrencephalic	-	0	3.0	11.0	0	0	
27. Y. M.	55	M	Centrencephalic	-	0.3	3.0	15.0	2.0	0	

DOPA: 3,4-dihydroxyphenylalanine DA: dopamine NE: norepinephrine E: epinephrine
 Oct: octopamine Tyram: tyramine Centrencephalic: centrencephalic epilepsy

表5 Catecholamine level in cerebrospinal fluid of epileptics

		mean value \pm SEM (ng/ml)		
		DOPA	dopamine	norepinephrine
control group	n=40	1.03 \pm 0.10	7.70 \pm 0.51	4.61 \pm 0.39
epileptics	n=27	0.31 \pm 0.10 ^{*****}	2.27 \pm 0.38 ^{*****}	5.45 \pm 0.99 [*]
medication (+)	n=19	0.39 \pm 0.15 ^{*****}	1.19 \pm 0.43 ^{*****}	4.37 \pm 1.02 [*]
(-)	n=8	0.11 \pm 0.07 ^{*****}	3.13 \pm 0.62 ^{*****}	8.01 \pm 2.18 ^{***}
-types-				
Lennox's syndrome	n=11	0.34 \pm 0.14 ^{****}	2.40 \pm 0.68 ^{*****}	3.24 \pm 1.40 ^{**}
centrencephalic epilepsy	n=14	0.16 \pm 0.10 ^{*****}	2.50 \pm 0.44 ^{*****}	7.16 \pm 1.38 ^{***}
focal cortical epilepsy	n=1	0	0	10.0
temporal lobe epilepsy	n=1	2.4	0	1.4

*0.3 <P <0.4 **0.05 <P <0.1 ***0.01 <P <0.02 ****0.001 <P <0.005
*****P <0.001

表6 Octopamine and tyramine in cerebrospinal fluid of epileptics

	Octopamine	Tyramine	
control group	(-)	(-)	n=40
epileptics			
total	10 cases	10 cases	n=27
medication (-)	2 cases	2 cases	n=8

pinephrine の著明な低下 (0~trace) を認めた症例もあった。

3) てんかん患者髄液中のホモバニリン酸 (HVA) てんかん患者で比較的多量に髄液の採集が可能であった7例 (Lennox's syndrome 6例および centrencephalic epilepsy 1例) について髄液中 HVA 値を測定した。これらの症例はすべて定位的脳手術によって Forel-H 野破壊術を行ったもので、髄液の採集は術前における気脳写 (PEG) あるいは、術中の脳室写 (PVG) 時における腰椎穿刺あるいは側脳室穿刺の際に行った。その詳細および測定結果を

表7に示した。

これらの結果を統計的に処理し表8にまとめたが、てんかん患者群では明らかに HVA の低下が認められた。すなわち、脳室の髄液の場合、対照群に比較して、有意に ($p < 0.001$, $n=5$) 低下を認め、腰椎穿刺により採集した髄液の場合も、平均値で55%の低下であった。このさい、脳室の髄液 (表の ventricle) 中 HVA の対照値は、Chase ら²⁴⁾の報告を参考にした。腰椎穿刺により採集した髄液 (表の lumbar) の対照群は、虫垂炎の手術前に腰椎麻酔の際採集したものである。

4) てんかん患者の尿中ホモバニリン酸 (HVA) てんかん患者11例について尿中 HVA 値を測定した。その結果を表9に示す。これらの患者は2週間以内に意識消失および痙攣発作を呈した未治療の2例 (case 5, 10) を除いて、残りの症例は慢性例 (罹患年数2~10年) で比較的よくコントロールされていた症例である。

検査結果として尿中 HVA 値は、対照群に比較し

表7 Homovanillic acid (HVA) level in CSF of epileptics

Cases	Age	Sex	Type	Medication	CSF	HVA level (ng/ml)
1. A. I.	2	f	Lennox's syndrome	+	ventricle	35
2. M. I.	3	f	Lennox's syndrome	+	ventricle	74
3. T. S.	6	m	Lennox's syndrome	+	lumbar	10
4. M. E.	6	m	Lennox's syndrome	+	ventricle	188
5. J. T.	7	m	Lennox's syndrome	+	ventricle	156
6. M. Y.	9	f	Lennox's syndrome	+	lumbar	25
7. K. W.	13	f	Centrencephalic	+	ventricle	58
					lumbar	6

表8 Homovanillic acid (HVA) level in CSF of epileptics

	CSF	mean ± S. D. ng/ml
control group	ventricle	352 ± 54 (n=11)*
	lumbar	30 ± 3 (n=7)
epileptics	ventricle	102 ± 66 (n=5)
	lumbar	14 (25, 10, 6) (n=3)

*Chase et al (1973)

表9 Urine HVA level in normal control group

Cases	Sex	Age	HVA level (mg/day)
1. S. Y.	m	22	2.86
2. I. Y.	m	25	7.90
3. H. K.	m	30	3.20
4. M. O.	f	33	2.46
5. T. K.	m	31	2.50
6. K. K.	m	36	4.86
7. Y. I.	f	54	3.31
8. K. K.	f	69	3.31
9. K. M.	f	71	1.55
10. S. I.	m	74	3.70

mean value ± SEM 3.56 ± 0.55

Urine HVA level in epileptics

Cases	Sex	Age	Type	HVA level (mg/day)
1. T. S.	m	6	Lennox's syndrome	3.22
2. A. N.	m	13	centrencephalic	5.72
3. H. W.	f	13	centrencephalic	4.38
4. Y. S.	m	17	centrencephalic	15.16
5. K. K.	f	19	centrencephalic	3.75
6. K. A.	m	31	centrencephalic	4.93
7. S. K.	f	32	centrencephalic	2.14
8. T. T.	m	35	centrencephalic	3.83
9. M. S.	m	42	centrencephalic	12.88
10. K. K.	f	47	centrencephalic	46.00
11. H. K.	m	49	centrencephalic	5.37

mean value ± SEM 9.76 ± 3.82 *
*0.1 < p < 0.2

表10 Monoamine oxidase (MAO) activity in serum of epileptics

	(μmol/ml/hr)		
	male	female	total
control group	32.6 ± 6.2 (12)	34.0 ± 9.0 (7)	33.1 ± 7.4 (19)
epileptics	25.4 ± 5.0 (22)	28.3 ± 6.5 (7)	26.1 ± 5.4* (29)
medication (-)	28.1 (28.1, 28.1)		28.1 (2)

* p < 0.001

て高値 (n=11, 0.1 < p < 0.2) を示すことがわかったが、それらの測定値は上下の変動が著しかった。

5) てんかん患者血清中の monoamine oxidase (MAO) 活性

血清中カテコールアミンを測定した症例を中心に29例(男性22例, 女性7例, 薬物療法施行中27例, 未治療2例)について血清中 MAO 活性の測定を行った。それらの結果を表10に示す。血清中 MAO 活性は、てんかん患者例では対照群に比べて有意に低下している。なお未治療の2例でも対照群に比べ低下を示した。

6) てんかん患者についての検査結果の小括

てんかん患者体液中のカテコールアミンおよびその類縁物質を定量分析した結果、つぎのことが明らかになった。

①てんかん患者では、髄液中のカテコールアミン類のうち、DOPA および dopamine が有意に低下を示している。

②てんかん患者の髄液中では、dopamine の最終代謝物であるホモバニリン酸 (HVA) が有意に低下を示している。

③てんかん患者の髄液中には、対照群には検出されない tyramine, octopamine および synephrine が検出された。

④末梢における血中のカテコールアミン類および MAO 活性の変動を検討したが、てんかん患者は nor-epinephrine が有意に上昇し、MAO 活性は低下している。

⑤尿中 HVA 値は上昇を認めたが、測定値の変動が著しかった。

第2節 動物実験

ネコにペニシリン皮質焦点を作成し、これに対する種々の薬物投与の影響を調べた。

1) ペニシリン皮質焦点に対する L-DOPA の効果
ペニシリンを中上シルビアン領野の皮質内に注入すると20~25分後には、図1に示すように両側同期性の律動的なスパイク放電(3.0~3.3秒に1回)が

出現した。

10^{-3} M L-DOPA をペニシリン焦点の大脳皮質表面に局所投与を行って13~14分すると、ペニシリンスパイクの著しい抑制を認めた(図2)。代表例の1例をグラフ的に図3に示す(縦軸に1分間当たりのスパイク数を、横軸にL-DOPAを投与してからの経過時間を示す)。この例では、投与16分後よりペニシリンスパイクの完全な抑制をきたした。その後よりL-DOPAを浸した綿片を取り除き脳表の薬物を生理食塩水で完全に洗い流すと、約2分後より再びスパイクの発現を認め、約8分間でL-DOPA投与前の状態に戻った。

また、L-DOPA 50 mgを股静脈より静脈注射をしペニシリンスパイクに対する効果を調べたが、その結果は図4に示すごとくである。この図で縦軸は、L-DOPA静脈注射前のペニシリンスパイク数(平均20/1分間)を100%とし、注射後の経過時間を横軸に示してある。この図に示されるごとく、L-DOPAは注射約7分位より著明な抑制作用を示し、13分で

完全にペニシリンスパイクの消失を認めた。そのさい背景活動には殆んど変化がみられなかった。また、スパイク放電の消失時の脳波は局所投与の場合と同様の形態を呈した(図2参照)。

2) ペニシリン皮質焦点に対する dopamine の効果

10^{-3} ~ 10^{-5} M dopamine (dopamine hydrochloride)生理食塩水溶液のペニシリンスパイク放電に対する効果を検討した。その結果を図5に示す。いずれの濃度の場合も局所投与後3分以内に抑制効果を示し、 10^{-5} M濃度ではスパイク数の約35%、 10^{-4} M濃度では約55%の減少を認め、 10^{-3} M濃度ではスパイク放電は完全に消失した。抑制が最高に達した時、生理食塩水で薬物を洗い流すと直ちに薬物投与前の状態に復した。なおL-DOPA投与の場合と同様に、背景活動の変化、大脳皮質表面の肉眼的変化および心電図の変化などは認められなかった。

3) ペニシリン皮質焦点に対する norepinephrine の効果

図-1

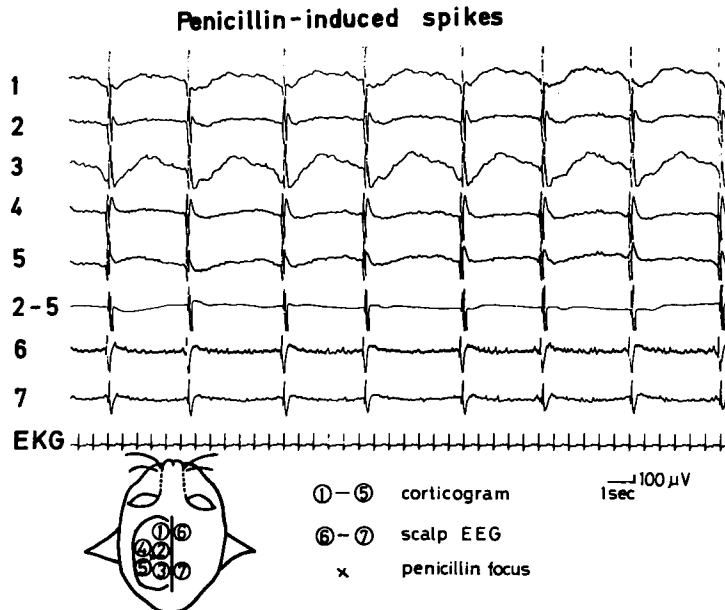


図-2

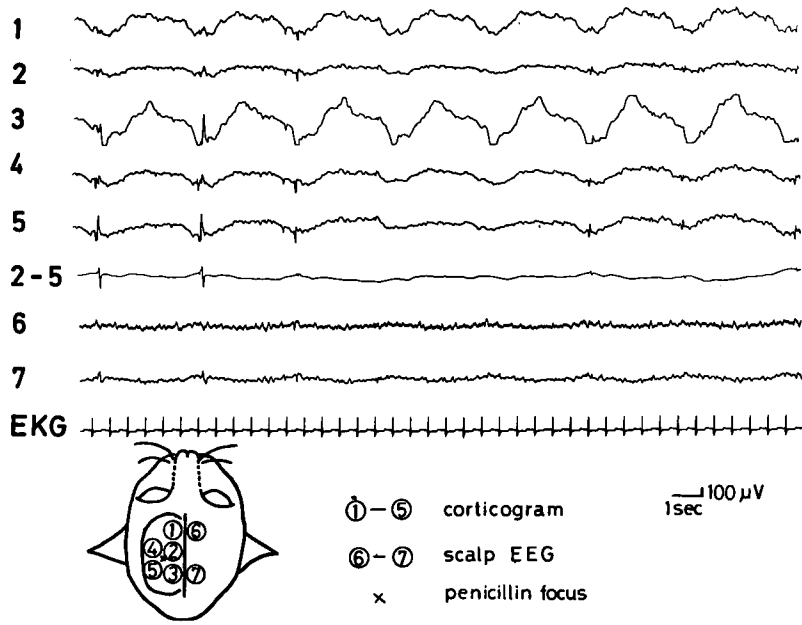


図-3

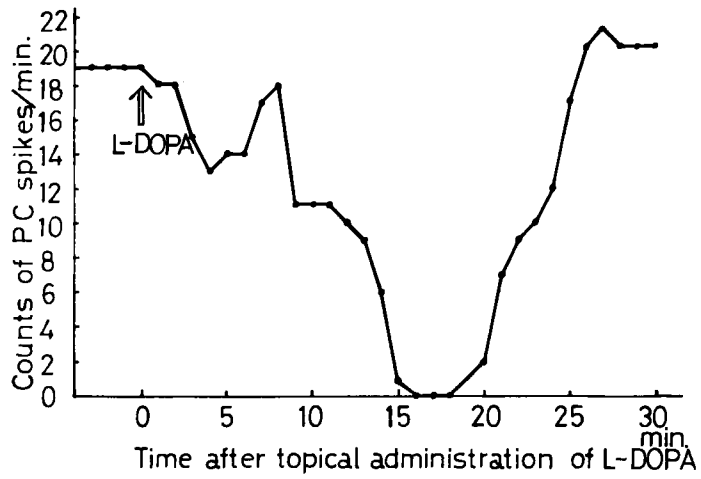


図-4

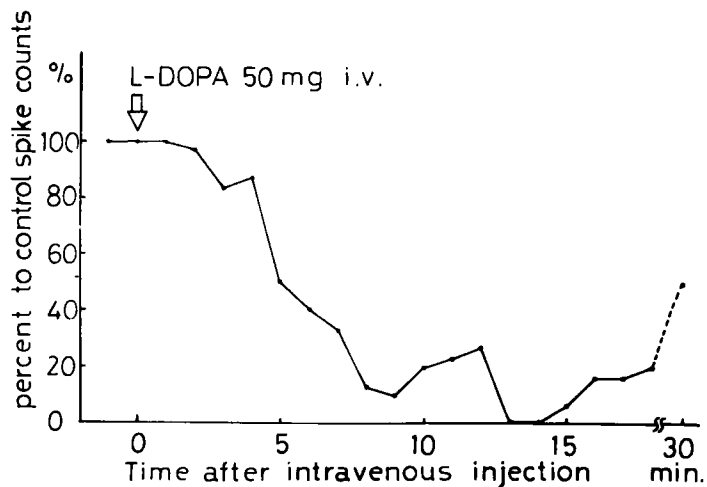
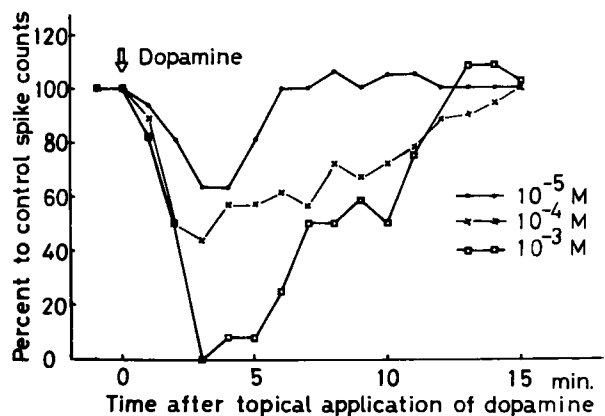


図-5



10^{-3} M norepinephrine (DL型) 生理食塩水溶液のペニシリンスパイク放電におよぼす効果を検討した。その結果を図6に示す。5匹のネコに同様な実験を行ったが、ペニシリンスパイク数には有意の変化を示さなかった。L-norepinephrine (L-norepinephrine bitartrate) についても実験を行ったが、顕著な効果は認められなかった。

4) ペニシリン皮質焦点に対する tyramine, octopamine および synephrine の効果

対照実験としてまず、tyramine, octopamine (DL-octopamine hydrochloride) および synephrine (DL-

synephrine) を各々生理食塩水に溶かし 10^{-3} ~ 10^{-5} M の溶液とし、ペニシリン焦点を作成する前に、各々単独で局所投与を行ったが、脳波上の変化は認められなかった。また 1 ~ 10 mg を各々単独で、大槽内に注入したが脳波上では特に変化は認められないことを確かめた。

ところが、ペニシリン焦点を作成した後、大槽内にこれらの薬物の注入を行うと、octopamine によってスパイク数の増加をきたした。図7は、ペニシリン焦点を作成30分後スパイク数が一定(1分間当たり22~23個)になったところで octopamine 6 mg

図-6

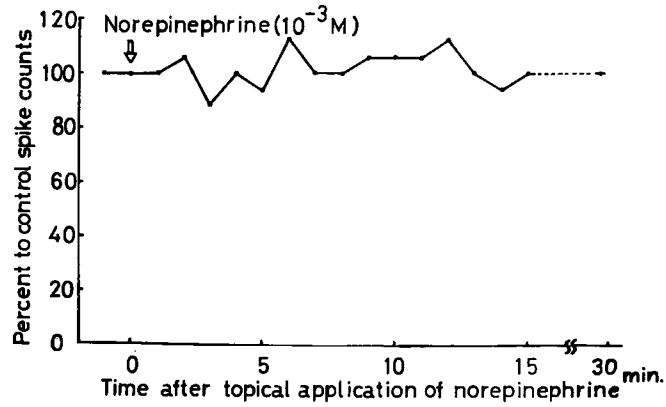
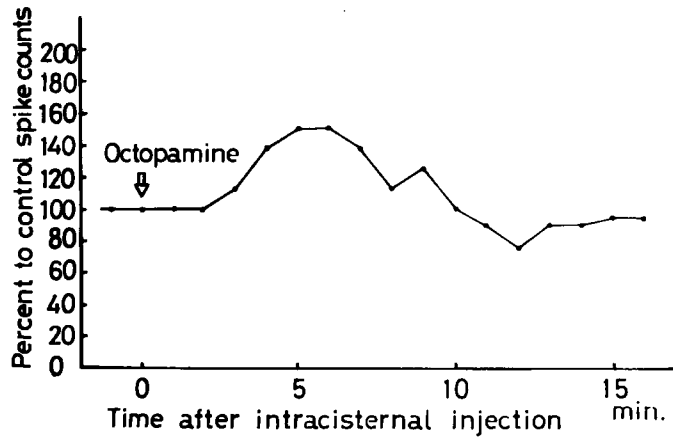


図-7



を大槽内に注入した結果を示す。注入5~10分後にスパイク数は最高約50%の増加を示した。また octopamine 注入によって、ペニシリンスパイク放電とは独立したスパイク放電を示す例を観察した(図8の最下段脳波の↑印。↑印はペニシリンスパイク放電を示す)。なお tyramine および synephrine の大槽内注入により、ペニシリンスパイク数はやゝ増加の傾向をみるも、有意ではなかった。

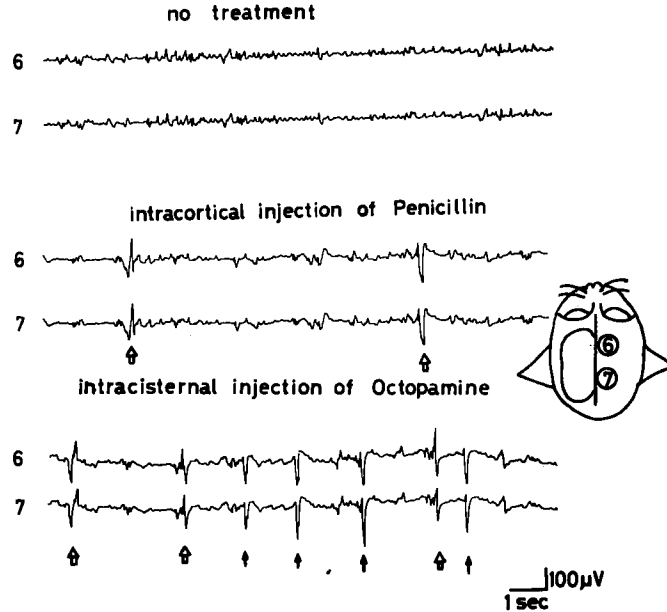
大脳皮質への局所投与では、ペニシリンスパイク放電に対しては、tyramine, octopamine および synephrine とともに殆んど効果を示さなかった。

5) 動物実験結果の小括

ネコのペニシリン皮質焦点に対するカテコールアミンおよびその類縁物質の効果の検討を行い、つぎのことを明らかにした。

- ①ペニシリン皮質焦点に対して dopamine が直接抑制的に作用した。
- ②ペニシリン皮質焦点に対して norepinephrine は、有意な変化を示さなかった。
- ③ペニシリン皮質焦点を作成後 octopamine を大槽内に注入するとスパイク放電の増加とともに異常スパイク放電の出現をみた。

図-8



第4章 考 按

臨床的研究では、てんかん患者62例について体液中のカテコールアミンおよびその類縁物質の定量分析を行い、てんかんの病因とカテコールアミン代謝との関係について検索を行った。

髄液中のカテコールアミンの測定に関しては、1973年 Papavasiliou ら²⁹⁾が Parkinsonism の患者に L-DOPA あるいは L-DOPA と末梢性脱炭酸酵素抑制剤との併用投与を行ったのち、それら患者の髄液中の DOPA および dopamine を蛍光法によって測定したという報告はあるが、著者はガスクロマトグラフィー (ECD) 法で髄液中のカテコールアミンおよびその類縁物質を系統的に測定することに成功した。このさい、てんかん患者の髄液中のカテコールアミン類を測定したけれども、てんかん患者についてこのような検索は他に見当たらない。すなわち、これまで直接カテコールアミンを測定せず、その代謝物である HVA, vanillylmandelic acid (VMA) および 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) などの変化を測定して、間接的にカテコールアミン代謝を論じている。これは、カテコールアミン自体を測定する技術的困難に起因していたと思われるが、代謝機構を論じるには、やはりカテコールアミン自

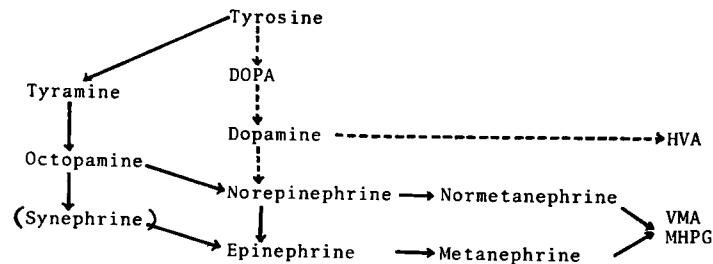
体およびその代謝物全般にわたって検討するのが好ましい。

さて、てんかん患者で髄液中のカテコールアミン類および代謝物の定量分析を行った結果、DOPA および dopamine の有意の減少を認めたことは注目に値する。一方 norepinephrine は増加傾向を呈し、Lennox's syndrome の1例には、epinephrine が検出された。

以上の結果から、てんかん患者においては tyrosine より DOPA を經由して dopamine に至る代謝経路の抑制が起こっているか、tyrosine より dopamine への代謝回転 (酵素活性を含めて考える) が異常に亢進しているかの何れかの原因が考えられる。しかし、そのさい tyramine, octopamine および synephrine が同時に検出されることから考えれば、tyrosine→DOPA→dopamine→norepinephrine への代謝が阻害され、その代償として tyrosine→tyramine→octopamine→norepinephrine または、tyrosine→tyramine→octopamine→synephrine→epinephrine へと代謝される shunt pathway が発達しているものと考えられる (図9参照)。実際、正常人にみられる主経路である tyrosine→DOPA→dopamine のうちで、dopamine の最終産物である HVA を測定してもてんかん患者では、対照群に比較し

図-9

Possible metabolic pathway of catecholamines in epileptics



て有意に低下していた。Barolinら²⁶⁾(1967)は、centrencephalic epilepsyの患者8例中6例に髄液中のHVA値の減少を認めた。またPapeschi⁴⁾ら(1972)も同様にtemporal lobe epilepsyでHVAの減少を報告し、間接的にdopamineの減少を指摘した。

一方、末梢血のカテコールアミン類の変化は、てんかん患者で薬物療法を受けている症例には血清中にDOPAを検出し、薬物療法を受けていない症例ではDOPAを認めず、併せてdopamine値の有意の低下を認めた。血清中norepinephrineは、薬物療法を受けている症例においては、正常対照群および薬物療法を受けていない症例と比較して有意に高値を示した。一方、てんかん患者の血清中MAO活性が対照群に比べて有意に低いという成績は、これらの患者の大多数が薬物投与を受けているので薬物投与による二次的結果かも知れない。このように、中枢神経疾患および精神科領域の疾患を生化学的に検討する場合、末梢血における変化は、薬物療法の有無によって左右されると考えられるので留意すべき問題と考えられる。

尿中のHVA値変動に関しても検討を行ない、統計的には有意に高値を認めたが、個々の症例では正常対照群と比較して変動が著しかった。尿中のHVA値変動に関する報告は、Parkinsonism、クローム親和細胞腫および神経芽細胞腫については比較的よくなされているが²⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾てんかん患者の尿中HVA値変動については情報不足である。

次に、てんかん患者の臨床生化学的検査成績に係り、ネコについて生理学的検索を試みた。

まず、ネコの大脳皮質内にペニシリン焦点を作成し、スパイク放電におよぼす各種カテコールアミン

類の効果を検討した。ペニシリンに痙攣発現作用のあることは、Walkerら¹¹⁾(1945)によって最初報告されたが、脳波上観察される律動性のある両側同期性スパイク放電は、実験結果の効果判定に好都合なことから広く実験痙攣のモデルとして用いられている。ペニシリンの神経系におよぼす影響についての研究は、生理学的には神経細胞のレベルまで³⁰⁾³¹⁾組織学的には、ペニシリン焦点の構造変化の電顕的観察³²⁾までに至っているが、ペニシリン痙攣発作の生化学的作用機序は解明されていない。

dopamineの前駆物質であるL-DOPAを投与すると約15~20分間でスパイク放電を抑制し、dopamineを投与すると数分以内にさらに強力な抑制作用を示した。この事実、L-DOPAの作用はL-DOPAが脳組織内でdopamineに代謝されてdopamineとなって作用することを示唆する。また、dopamineを投与して強力に抑制作用を呈するまでに数分間を要するのは、ペニシリン焦点が皮質表面より1.5~2mm下にあるために、そこに到達するまでに若干の時間を要するものと推定される。

dopamineは神経伝達物質候補で脳内では特に尾状核、被殻、淡蒼球、視床下部、下丘および松果体に多量に存在している³³⁾が、これらの部位より含量の少ない大脳皮質に対しては、ほとんど関心が寄せられなかった。Ungerstedt³⁴⁾(1971)が報告しているように大脳皮質における神経終末はノルアドレナリン性であると一般には信じられてきた。しかし、最近Thierry³⁵⁾ら(1973)が大脳皮質にもdopaminergic neuronが存在することを証明した。従って、L-DOPAを静脈内注射したり、あるいは大脳皮質にdopamineを局所投与すると大脳皮質のペニシリン焦点を抑制するのは、単にdopamineが大脳皮質のレ

ベルで作用しているのみならず dopaminergic neuron の分布している脳深層部にも影響をおよぼしていることが示唆される。

norepinephrine はペニシリン皮質焦点に明らかな効果を示さなかったが、この事実はてんかん患者の髄液中の norepinephrine 値も、ほとんど変動を認めなかったという検査成績とよく相関している。

octopamine を大槽内より注入するとペニシリンスパイク数を増加し、異常スパイク放電の出現する例を認めたが、てんかん患者の髄液中に octopamine が検出されたことを考え合せると興味深い。octopamine は Espamer³⁶⁾ (1948) によって最初タコ (*octopus vulgaris*) の唾液腺中に発見され、その後、Kakimoto and Armstrong³⁷⁾ (1960) によって哺乳動物の種々の組織にも存在することが確認されたほか、Pisano ら³⁸⁾ (1961) および Kakimoto ら³⁹⁾ (1962) によってヒトの尿中にも検出されている。しかし、中枢神経系における生理および薬理作用は現在のところ明らかでないが、Juorio ら⁴⁰⁾ (1974) はタコ組織中の octopamine の測定を行い神経機構に關与する物質であろうと考察している。また、竹内⁴¹⁾ (1974) は巨大アフリカマイマイの食道下神経節中に自発発火を呈する 1 個の巨大神経細胞 (periodically oscillating neuron) を同定し、これに octopamine を作用させると弱い興奮作用のあることを報告している。このように octopamine は脳内での痙攣発作機構にも何らかの關与があるものと推定される。

ペニシリン焦点を作成したネコの大脳皮質のカテコールアミンを分析すると、焦点組織にスパイク放電が限局している間は焦点側の dopamine は、対側の大脳皮質より低下していることを認めた。また、焦点側の皮質組織中に octopamine を検出した。^{42) 43)} このように、焦点組織のカテコールアミン類の分析によっても、てんかん発作発現に対するカテコールアミンの關与を明らかにすることができた。

第 5 章 結 語

てんかん患者 62 例 (男性 38 例, 女性 24 例, Lenn-

ox's syndrome 12 例, centrencephalic epilepsy 48 例, focal cortical epilepsy 1 例, temporal lobe epilepsy 1 例) について血清, 尿および髄液中のカテコールアミンおよびその代謝産物を定量分析し、てんかんをカテコールアミンの代謝異常という生化学的立場から検索を行うとともに併せて、ネコのペニシリン焦点に対するカテコールアミンおよびその類縁物質の効果を検討しつぎの成績をえた。

① てんかん患者では、髄液中のカテコールアミンのうち DOPA および dopamine の有意な低下が認められている。

② てんかん患者の髄液中には、ホモバニリン酸 (HVA) の有意な低下が認められた。

③ てんかん患者の髄液中には、対照群には検出されない tyramine, octopamine および synephrine が検出された。

④ てんかん患者の血中 norepinephrine は有意に上昇し、MAO 活性は低下を示した。

⑤ てんかん患者の尿中 HVA の上昇を認めた。

⑥ ペニシリン皮質焦点に対して dopamine は抑制的に作用した。

⑦ ペニシリン皮質焦点を作成後 octopamine を大槽内に注入するとスパイク放電の増加とともに異常スパイク放電の出現を認めた。

本論文の要旨は、第 15 回日本神経学会総会 (1974 年 5 月 横浜)、第 47 回日本生化学会大会 (1974 年 10 月 岡山) および第 4 回日本脳波、筋電図学会学術大会 (1974 年 11 月 大阪) で口演発表した。

稿を終わるに臨み、御指導、御校閲を賜った岡山大学医学部脳代謝研究施設病態生化学部門高坂睦年教授、同機能生化学部門森昭胤教授、ならびに御校閲を賜った岡山大学医学部脳神経外科学教室西本詮教授に深く感謝の意を表します。また、本研究に多大の暖かい御援助を頂いた岡山大学医学部脳代謝研究施設病態生化学部門小林清史講師および教室の皆様にも深く感謝の意を表します。

文 献

- 1) Chen, G., Ensor, C.R. and Bohner, B.: A facilitation action of reserpine on the central nervous system. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **86**: 507-510, 1954.
- 2) Prockop, D.J., Shore, P.A. and Brodie, B.B.: Anticonvulsant properties of monoamine oxidase inhibitors. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **80**: 643-650, 1959.
- 3) Boggan, W.O. and Seiden, L.S.: Dopa reversal of reserpine enhancement of audiogenic seizure susceptibility in mice. *Physiol. Behav.*, **6**: 215-217, 1971.
- 4) Papeschi, R., Molina-Negro, P., Sourkes, T.L. and Erba G.: The concentration of homovanillic and 5-hydroxyindoleacetic acids in ventricular and lumbar CSF. *Neurology*, **22**: 1151-1159, 1972.
- 5) Kawai, S. and Tamura, Z.: Gas chromatography of catecholamines as their trifluoroacetates. *Chem. Pharm. Bull.*, **16**: 699-701, 1968.
- 6) Bertani, L.M., Dziedzic, S.W., Clark, D.D. and Gitlow, S.E.: A gas-liquid chromatographic method for the separation and quantitation of normetanephrine and metanephrine in human urine. *Clin. Chim. Acta*, **30**: 227-233, 1970.
- 7) Imai, K., Sugiura, M. and Tamura, Z.: Catecholamines in rat tissues and serum determined by gas chromatographic method. *Chem. Pharm. Bull.*, **19**: 409-411, 1971.
- 8) Wong, K.P. and Sandler, M.: A gas chromatographic method for measuring DOPA decarboxylase activity in tissues. *Clin. Chim. Acta*, **50**: 119-128, 1974.
- 9) Palkovits, M., Brownstein, M., Saavedra, J.M. and Axelrod, J.: Norepinephrine and dopamine content of hypothalamic nuclei of the rat. *Brain Res.*, **77**: 137-149, 1974.
- 10) Kopeloff, L.M., Barrera, S.E. and Lopeloff, N.: Recurrent convulsive seizures in animals produced by immunologic and chemical means. *Amer. J. Psychiat.*, **98**: 881-902, 1942.
- 11) Walker, A.E., Johnson, H.C. and Kollros, J.J.: Penicillin convulsions. The convulsive effects of penicillin applied to the cerebral cortex of monkey and man. *Surg. Gynec. Obstet.*, **81**: 692-701, 1945.
- 12) Goodman, L.S., Grewal, M.S., Brown, W.C. and Swinyard, E.A.: Comparison of maximal seizures evoked by pentylenetetrazol (Metrazol) and electroshock in mice, and their modification by anticonvulsants. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, **108**: 168-176, 1953.
- 13) Bignami, A. and Palladini, G.: Experimentally produced cerebral status spongiosus and continuous pseudorhythmic electroencephalographic discharges with a membrane-ATPase inhibitor in the rat. *Nature (Lond.)*, **209**: 413-414, 1966.
- 14) Koenig, H., Spehlmann, R. and Jacobson, S.: Encephalopathy and convulsive disorder produced by actinomycin D. Epileptogenesis is through interference with RNA synthesis. *Tran. Amer. Neurol. Ass.*, **91**: 273-274, 1966.
- 15) 大田原俊輔, 岡 鉄次, 伴 鶴一, 山磨康子, 井上英雄: Lennox 症候群の臨床脳波学的研究. *脳と発達*, **2**: 376-383, 1970.
- 16) 大田原俊輔, 岡 鉄次, 伴 鶴一, 山磨康子, 井上英雄: Lennox 症候群の脳波に関する研究. *臨床神経*, **10**: 617-625, 1970.
- 17) Jinnai, D. and Nishimoto, A.: Stereotaxic destruction of Forel-H for the treatment of epilepsy. *Neurochirurgia*, **6**: 164-176, 1963.
- 18) Jinnai, D. and Mukawa, J.: Forel-H-tomy for the treatment of epilepsy. *Confin. neurol.*, **32**: 307-316, 1970.

- 19) 岸川秀実：カテコールアミン代謝に関する基礎的ならびに臨床的研究。第I編 ガスクロマトグラフィー (ECD) 法による組織、血液、尿および髄液中のカテコールアミン類の測定法についての研究。岡山医誌, **87** : 451-462, 1975.
- 20) Curzon, G., Godwin-Austen, R. B., Tomlinson, E. B. and Kantamaneni, B. D.: The cerebrospinal fluid homovanillic acid concentration in patients with Parkinsonism treated with L-dopa. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, **33** : 1-6, 1970.
- 21) Sato, T. L.: The quantitative determination of 3-methoxy-4-hydroxyphenylacetic acid(HVA) in urine. *J. Lab. Clin. Med.*, **66** : 517-525, 1965.
- 22) McEwen, C. M., Jr. and Cohen, J. D.: An amine oxidase in normal human. *J. Lab. Clin. Med.*, **62** : 766-776, 1963.
- 23) 伊藤憲一, 中野博, 星加博司, 山本泰朗: 血清モノアミン・オキシダーゼ (MAO). *日本臨床*, **31** : 1851-1861, 1973.
- 24) Chase, T. N., Gordon, E. K. and Ng, L. K. Y.: Norepinephrine metabolism in the central nervous system of man: Studies using 3-methoxy-4-hydroxyphenylethylene glycol levels in cerebrospinal fluid. *J. Neurochem.*, **21** : 581-587, 1973.
- 25) Papavasiliou, P. S., Cotzias, G. C. and Lawrence, W. H.: Levodopa and dopamine in cerebrospinal fluid. *Neurology*, **23** : 756-759, 1973.
- 26) Barolin, G. S. und Hornykiewicz: Zur diagnostischen Wertigkeit der Homovanillinsäure in Liquor cerebrospinalis. *Wien. Klin. Wschr.*, **79** : 815-818, 1967.
- 27) Willimas, C. M. and Greer, M.: Gas chromatography of urinary vanilmandelic acid in pheochromocytoma. *Clin. Chim. Acta*, **11** : 495-500, 1965.
- 28) Hinterberger, H. and Bartholomew, R. J.: Catecholamines and their acidic metabolites in urine and in tumor tissue in neuroblastoma, ganglioneuroma and pheochromocytoma. *Clin. Chim. Acta*, **23** : 169-175, 1969.
- 29) Weil-Malherbe, H. and Van Buren, J. M.: The excretion of dopamine and dopamine metabolites in Parkinson's disease and the effect of diet thereon. *J. Lab. Clin. Med.*, **74** : 305-318, 1969.
- 30) Prince, D.: Electrophysiology of "epileptic" neurones: spike generation. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **26** : 476-487, 1969.
- 31) Walsh, G. O.: Penicillin iontophoresis in neocortex of cat: effects on the spontaneous and induced activity of single neurons. *Epilepsia*, **12** : 1-11, 1971.
- 32) Okada, K., Ayala, G. F. and Sung, J. H.: Ultrastructure of penicillin-induced epileptogenic lesion of the cerebral cortex in cats. *J. Neuropath. exp. Neurol.*, **30** : 337-353, 1971.
- 33) 岸本英爾, 永井克子, 塚田裕三: アミンプレカーサー投与による猿脳内アミン代謝の研究. *神経化学*, **11** : 13-16, 1972.
- 34) Ungerstedt, U.: Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiol. Scand.*, Suppl. **367** : 1-48, 1971.
- 35) Thierry, A. M., Stinus, L., Blanc, G. and Glowinski, J.: Some evidence for the existence of dopaminergic neurons in the rat cortex. *Brain Res.*, **50** : 230-234, 1973.
- 36) Erspamer, U.: Active substances in the posterior salivary glands of octopamine. *Acta Pharmacol.*, **4** : 213-223, 1948.
- 37) Kakimoto, Y. and Armstrong, M. D.: Identification of octopamine in animals treated with monoamine oxidase inhibitors. *Fed. Proc.*, **19** : 295, 1960.
- 38) Pisano, J. J., Oates, J. A., Karman, Jr. A., Sjoerdsma, A. and Udenfriend, S.: Identification of p-hydroxy-2-(methylaminomethyl) benzyl alcohol (synephrine) in human urine. *J. Biol.*

- Chem., **236** : 898—901, 1961.
- 39) Kakimoto, Y. and Armstrong, M. D.: On the identification of octopamine in mammals. *J. Biol. Chem.*, **237** : 422—427, 1962.
- 40) Juorio, A. V. and Molinoff, P. B.: The normal occurrence of octopamine in neural tissues of the octopus and other cephalopods. *J. Neurochem.*, **22** : 271—280, 1974.
- 41) 竹内 宏：神経細胞の化学受容——軟体動物巨大神経細胞による——. *臨床生理*, **4** : 516—532, 1974.
- 42) 白壁武博：ネコ大脳皮質におけるペニシリン焦点のカテコールアミン代謝について. (未発表データ)
- 43) 岸川秀実, 小林清史, 高坂睦年, 森昭胤：痙攣発作とカテコールアミン代謝. *生化学*, **46** : 715, 1974.

Experimental and clinical studies on the catecholamine metabolism

2. Experimental and clinical studies on the catecholamine metabolism in epilepsy.

by

Hidemi KISHIKAWA

Institute for Neurobiology, Okayama University Medical School.

(Director: Prof. Mutsutoshi Kohsaka)

Catecholamine and its metabolites level in cerebrospinal fluid (CSF), serum and urine of the 62 patients with epilepsy (38 males and 24 females, 12 cases of Lennox's syndrome, 48 cases of centrencephalic epilepsy, one case of focal cortical epilepsy and one case of temporal lobe epilepsy) were determined by gas chromatographic method (using an Electron Capture Detector) and fluorometric method. Studies on the epilepsy was performed with a special reference to catecholamine metabolism. As the results,

1) 3, 4-dihydroxyphenylalanine (DOPA) and dopamine in CSF of the epileptics were significantly lower than in the control group.

2) Homovanillic acid (HVA: end-product of dopamine) in CSF of the epileptics was also significantly lower than in the control group.

3) In epileptics tyramine, octopamine and synephrine were detected in CSF.

4) It is speculated in epileptics that the suppression of the pathway from tyrosine to dopamine may act to enhance the side pathway from tyrosine to tyramine followed by octopamine, synephrine and epinephrine.

5) Serum DOPA levels of epileptics being treated with anticonvulsants were abnormal in about half of the cases.

6) Serum MAO activity of epileptics was significantly lower than in the control group.

7) HVA in urine of epileptics tended to increase, but its level was changeable.

Based on these clinical studies of epileptics, a penicillin focus was made on the cortex of cats. And effects of the catecholamines to penicillin focus were electroencephalographically examined.

8) Penicillin spikes were strongly inhibited by topical application of dopamine.

9) When octopamine was injected into cisterna magna after the appearance of penicillin spikes, spike frequency increased and abnormal spike discharges were observed.