

サルにおける側頭葉てんかんの実験的研究

真 柳 佳 昭・A. Earl Walker*

Experimental Studies on Temporal Lobe Epilepsy in the Monkey

YOSHIAKI MAYANAGI AND A. EARL WALKER*

*Neurosurgery, Tokyo Metropolitan Police Hospital and University of Tokyo***Division of Neurosurgery, The Johns Hopkins University*

Summary

In 12 rhesus monkeys the injection of alumina cream into the temporal cortex, amygdala or hippocampus induced seizures after a latent periods of six weeks to three months. Clinically the attacks are characterized by an arrest of movement, staring, unresponsiveness to most stimuli, wandering conjugate eye movements, automatisms, twitching of the contralateral ear and less commonly vocalization, chewing, hiccoughing, vomiting, adverse head movements and twitching of the face. The spiking from the amygdala and hippocampus, which usually fire together, propagates to the temporal cortex and multiple subcortical structures including the hypothalamus, anterior perforated space, anteromedial thalamus, cingulate gyrus, putamen, globus pallidus, subthalamus and mesencephalic reticular formation: from the temporal cortex to the amygdala and hippocampus, and secondarily to the diencephalic structures. There is a fairly consistent sequence of preferential propagation. Although spiking occurs in the temporal cortex, amygdala and hippocampus at different times, no specific structural correlation with clinical manifestations could be established. The interictal spikes tended to remain within the temporal lobe, and were influenced by sleep. Generalization of the seizures usually occurs from progressive involvement of more and more subcortical and cortical structures.

Key words: alumina cream, amygdala, experimental epilepsy, hippocampus, temporal cortex, temporal lobe seizure

I はじめに

側頭葉てんかんは日常臨床で取扱われるもっとも重要なてんかん型の1つであるが、その病態生理に関してはいまだ不明の点も多い。それは、主として、実験動物にヒトの側頭葉てんかんに類似の状態を作ることの困難に基因したと思われる。本研究は、アルミナ・クリーム法¹⁾⁵⁾⁶⁾を用いて、サルの側頭葉に安定したしかも活動的な慢性てんかん焦点を作ることとを目的とした。側頭葉のいかなる部位が発作の生成に本質的に関与するかをみるために、側頭葉外側皮質に焦点をもつ群と側頭葉内側深部構造に焦点をもつ群が作られ、この両群について、焦点の形成過程、棘波の性質、発作波の伝播様式、発作に伴う症状、などが比較検討された⁷⁾。

II 方 法

21匹の成猿 (Macaca mulatta, 体重3.5—5.6kg) を用いた。Pentobarbitalによる全身麻酔下に動物を定位脳手術装置に固定し、無菌的に電極の留置とアルミナクリームの注入を行なった。大脳表面用電極は、stainless steel製の小ネジを頭蓋骨に装着した。深部電極は、テフロン絶縁の直径100 μ stainless steel 線の先端を300 μ 露出させ、その2本を1 mm 間隔で固定し、双極電極とした。これを2—3対束ねて、目標点間の距離だけ離して接着剤で固定し、同一のトラックで2—3カ所より脳波記録ができるように調整した。深部電極は、22ゲージの注射針を通して挿入し、注射針を抜去して、脳内へ留置した。深部構造の指標は、Olzewski脳図譜¹³⁾と、経験¹⁵⁾¹⁶⁾

東京警察病院・東京大学、脳神経外科

*Neurosurgery, Tokyo Metropolitan Police Hospital and University of Tokyo.*** Division of Neurosurgery, The Johns Hopkins University, Baltimore.*

により定めた。電極の導線は50チャンネルのソケットにハンダ付けし、即硬レジンで絶縁、頭蓋骨に固定した。アルミナクリームは市販の Amphojel の水分を蒸発させ適当な粘度になったものを滅菌し、目標点に定位的に約 0.2 ml 注入した。動物は観察用の檻で飼育し、交互に monkey chair に移し、脳波記録と発作の誘発を行なった。記録は、手術後から全経過を通じて平均週 1 回以上行なった。脳波記録には、16チャンネル Gibson 製、8チャンネル Grass 製脳波計と 5チャンネル Grass 製ポリグラフを組合わせて用い、各記録計に、同時に10秒ごとに信号を送って記録を同期させた。発作の誘発には、10% Metrazol (pentylentetrazol) 2 ml を静脈内注射した。この量では、てんかん焦点形成以前には、脳波的にも臨床的にも発作を誘発しない。発作の臨床症状と脳波記録は、映画に同時記録し、後にその相対関係を分析した。焦点活動のもっとも活発な時期に、急性実験を行ない、発作に伴う大脳表面の直流電位変動⁹⁾ または、焦点周辺の単一神経細胞発射を記録した後、動物を sacrifice した。脳は10%ホルマリンにて固定し、セロイジン包埋後、25 μ の厚さで連続切片とし、8枚ごとに交互に、Nissl 法とWeil 法にて染色し、電極の位置とアルミナクリームの注入部位を検索した。

III 結 果

12匹に焦点性棘波の出現をみた (Fig. 1)。側頭葉外側皮質焦点群、内側深部構造焦点群、それぞれ6匹であった。前者のうち2匹 (M 4, M 6) は sporadic spike に

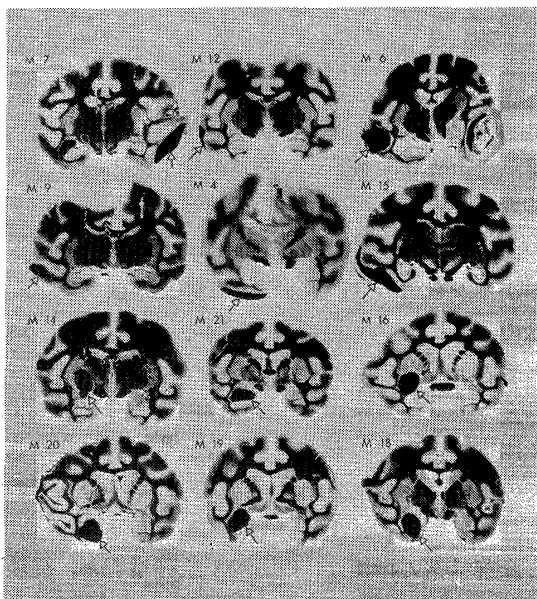


Fig. 1 Brain sections of 12 monkeys, showing the locations of injected alumina cream (arrows), which developed epileptogenic foci

止まったが、残りの10匹は、脳波的にも臨床的にもてんかん発作を呈した。外側焦点群では2匹 (M 6, M 9) に gyrus temporalis medius に限局性のアルミナクリーム巣がみられたが、他の4例では、大部分のアルミナクリームはクモ膜下腔へ流出していた。内側焦点群のうち2例 (M14, M16) では、putamen と amygdala にまたがった巣を作っていたが、脳波的には amygdala 発作を示した。他の4例では amygdala 中心に卵形の極めて限局性の巣が認められた。不成功例の原因としては、サルを長く生かせえなかったこと、不正確な注入、アルミナクリームの量不足が考えられた。アルミナクリームの初回注入量が 0.1 ml 以下であった3例では、2例で sporadic spike がみられたに過ぎず再注入を必要とした。残りの9例では初回から0.2 ml以上注入され、1例は再注入を要したが (M15)、結局全例にてんかん発作がみられ、そのうち4例 (M12, M19, M20, M21) は自然発作であった。

焦点形成過程：アルミナクリーム注入部位には、その直後より限局性徐波が著明であった。数週間のうちに、徐波はしだいに減弱し、速波成分が回復してくるが、平均37日目 (最短24日—最長76日) の脳波記録にその部位に初めて spike の出現をみた。この時期では、Metrazol により spike の増加はみられるが、発作は誘発されなかった。側頭葉の spike はしだいに頻度と振幅を増してゆき、平均102.5日目 (63—169日) に初めて脳波的に焦点性発作が出現した。ひとたび焦点性発作が現われると、Metrazol により常に発作を再現することができた。さらに、平均168日目 (90—235日) 後では、Metrazol 誘発により、焦点性発作は、時に全般化 (generalization) に移行するようになった。以上のごとく、アルミナクリーム注入後、約1カ月で focal spike、約3カ月で focal seizure、約5カ月で generalization への移行という焦点形成過程については、両群とも同様であり、両者間に有意の差を認めなかった。

散発性棘波：発作間歇期にみられる側頭葉の sporadic spike は、焦点周辺に限局する傾向を示した (Fig. 2)。外側焦点群の6例中3例は側頭葉外側皮質に限局し、2例で同側 amygdala へ、1例で反対側の側頭葉皮質へ伝播した。内側焦点群の6例では、5例で、amygdala と hippocampus 双方に同期的あるいは個別に spike がみられ、1例は hippocampus のみにみられた。Amygdala の spike は4例で側頭葉前極へ伝播したのに対し、hippocampus より発する spike は外側には、伝わりにくく、2例で側頭葉皮質後方へ伝播したに過ぎないが、hypothalamus と thalamus の前内方へは時に伝播を示し

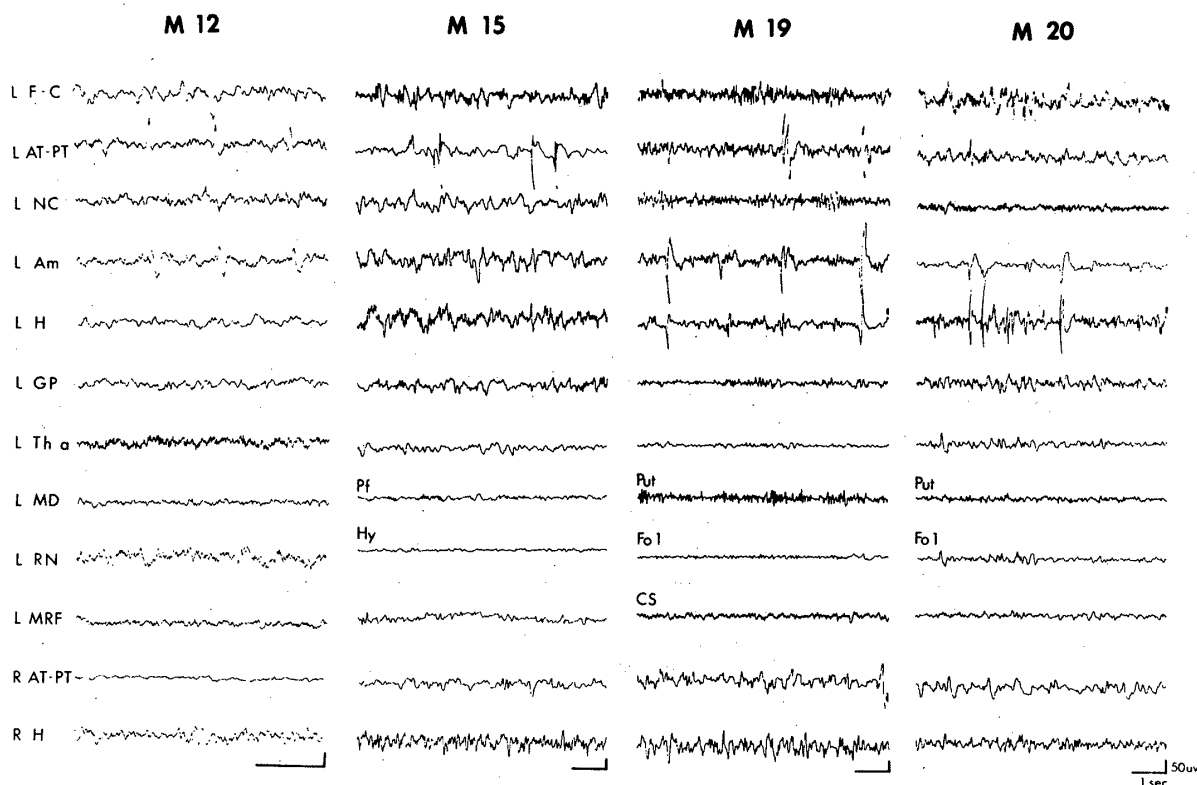


Fig. 2 A series of tracings to show the propagation of sporadic spiking from the temporal tip (M 12), from the second temporal convolution (M 15), the amygdala (M 19) and the hippocampus (M 20). The following abbreviations are used in this and other figures: AC anterior commissure, Am amygdala, APS anterior perforated space, AT anterior temporal cortex, C central cortex, CG cingulate gyrus, CL nucleus centralis lateralis, Coli colliculus inferior, CS colliculus superior, EG electrooculogram, EKG electrocardiogram, EMG electromyogram, F frontal cortex, Fo 1 H1 field of Forel, GP globus pallidus, H hippocampus, HG hippocampal gyrus, Hy hypothalamus, IC internal capsule, MD nucleus medialis dorsalis, MRF mesencephalic reticular formation, NC nucleus caudatus, Pf nucleus parafascicularis, PT posterior temporal cortex, Put putamen, RN nucleus ruber, Sb nucleus subthalamicus, The thalamus (VA nucleus), VA nucleus ventralis anterior, VI nucleus ventralis inferior, VL nucleus ventralis lateralis

た。

散発性棘波は睡眠の影響を受ける。78回の終夜自然睡眠記録の結果、比較的浅い徐波睡眠期に全例 spike の増加をみたが、深い徐波睡眠期と REM 睡眠期では焦点の位置により異なった傾向を示した⁹⁾。

発作の実例： 典型的な側頭葉てんかん発作を呈した 1 例 (M21) を示す。Fig. 3 のごとく、アルミナクリームは、左 amygdala に 0.3 ml 注入され、その一部は、側脳室へ流出し hippocampus を圧迫していた。39 日目に初めて hippocampus に限局性棘波が出現し、66 日目に Metrazol により発作が誘発された。Fig. 4 は発作時の脳波所見と症状を示すポリグラフである。Metrazol 注入後 5 秒で、amygdala と hippocampal gyrus に同時に連続性 spike が出現し 4 秒後に同期的 spike に成長した。この時期(A)に、サルはすべての運動を停止し、眼球も正中位に固定され (E G に示す)、外部よりの刺激に無反応

となった。この状態が約 5 秒続いた後、眼球は左右へゆっくりとした共同運動を始め、上肢に短い automatism がみられた(B)。発作の後半では、焦点の spike は 13 HZ に速まり、subthalamus, anterior commissure, 対側の hippocampus などに伝播を示した。同側側頭葉皮質にも不規則な spike が出現した。サルの状態は、呼吸の抑制が著明になり(C)、発声をくり返し、mastication を伴う四肢の automatism を示した(D)。脳波的に発作の停止は各部位で同期的に起った。停止後約 5 秒は、無動、無反応の状態を続けたが、急に解放されたように自然の状態に戻った。Fig. 5 は同じサルで別の発作にみられた左手の automatism, mastication を示したものである。

発作波の伝播： 発作間歇期の sporadic spike は主として側頭葉内に限局する傾向をもつが、発作時の spike は側頭葉外へも広く伝播する。伝播の速度と範囲は、発作によりさまざまであり、Fig. 4 のごとく、限局性の遅

M 21

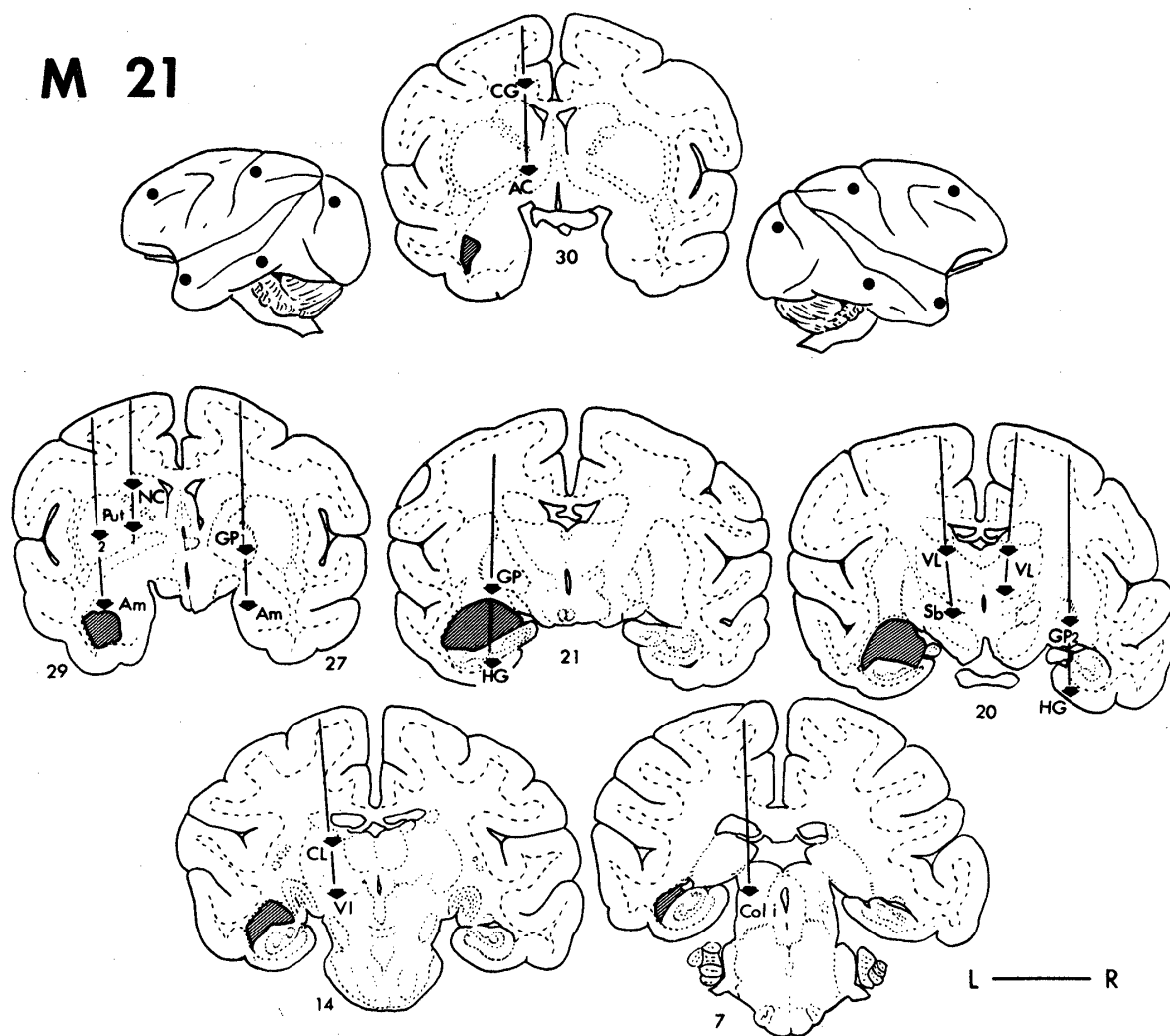


Fig. 3 Sketches to show the site of alum application (cross hatched) and electrode positions both cortical and subcortical (M 21)

い伝播を示すこともあれば、Fig. 6のごとく、発作の初期から広範な伝播を示す場合もある。しかし、一度発作が確立すると、同一のサルでは、大略一定の型をくり返すようになる。

10匹のサルで112回の側頭葉発作について、発作波の伝播様式を脳波的に詳細に分析した。この結果を内側焦点群と外側焦点群とに分けて示す (Fig. 7, 8)。側頭葉内の伝播に関しては両群で相違はなく、temporal neocortex, amygdala, hippocampusは、そのいずれから発作波が始まっても、ほとんど全例で、この三者に発射がみられる。しかし、側頭葉外への伝播に関しては、焦点の位置により、著しい差がみられる。Amygdala,あるいは、hippocampus, またはその両者から同時に発作が始まると、同側 temporal neocortex の他に、hypothalamus, thalamus の前内側部, 内髄板, anterior perforated space,

cingulate gyrus などの諸構造へ、70%以上で発作波の伝播が記録され、しかも発作の初期から早い伝播 (early propagation) を示すことが多い。大脳基底核群の putamen, globus pallidus, nucleus subthalamicus などにも約50%で伝わるが、これらは遅い伝播 (late propagation) であることが多い。他方、temporal neocortex より生ずる発作は、比較的限局性の伝播を示す。早い伝播は、対側 temporal neocortex, 同側の amygdala と hippocampus にみられるが、間脳への伝播は、約50%でみられるにすぎず、しかも遅い伝播が多い。焦点と反対側への伝播はほとんど側頭葉構造のみに限られる。

焦点の移動は同側では起る。3例の amygdala 焦点が1—2カ月の後、1例で hippocampus へ、2例で temporal neocortex へ移動した。しかし、平均7カ月の観察期間中、反対側側頭葉より始まる発作は一度も記録

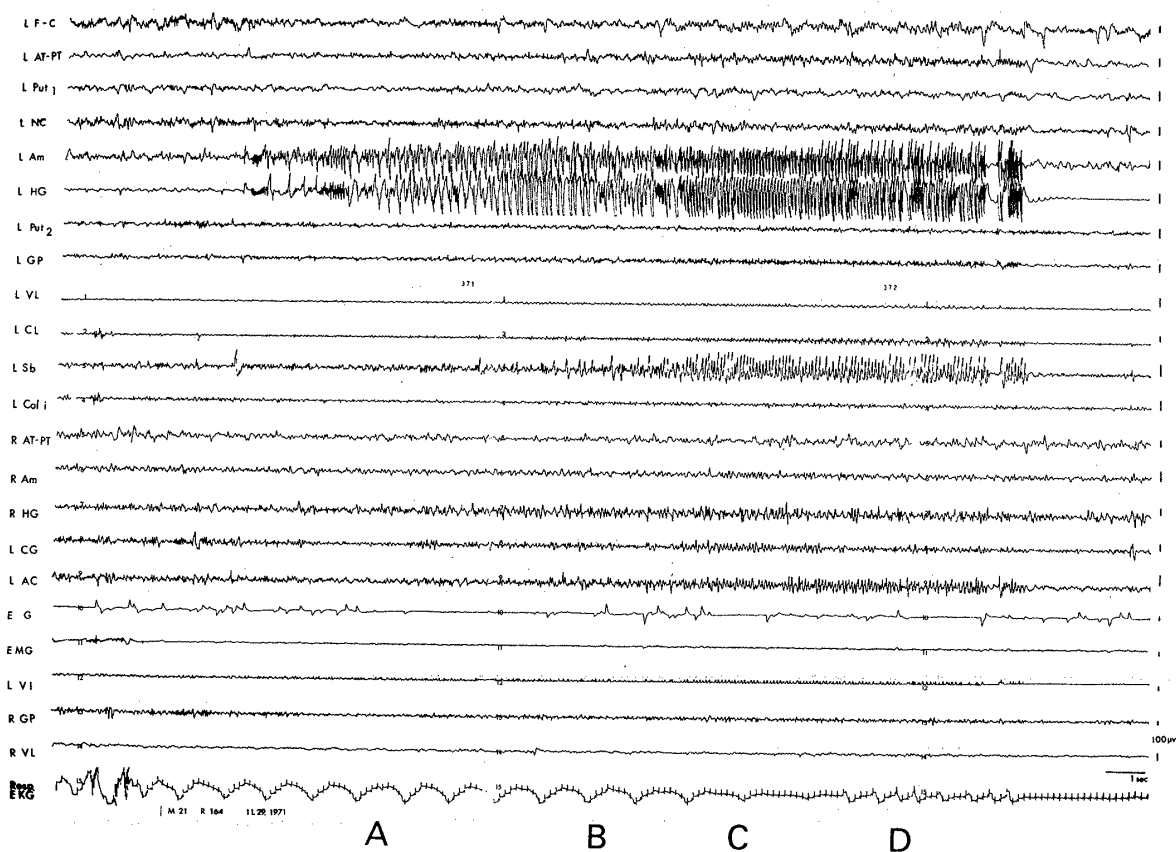


Fig. 4 A series of tracings to show a focal Metrazol induced seizure (M 21), clinically characterized by akinesia and staring (A), conjugate eye movement and short automatism (B), respiratory arrest (C) and loud vocalization, chewing and movement of the extremities (D)

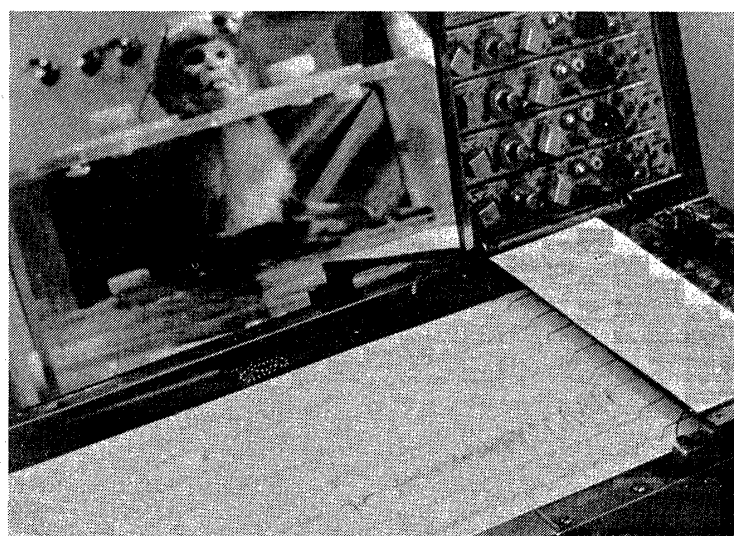


Fig. 5 A photograph to show mastication and abnormal movement of the left upper extremity during a focal Metrazol-induced seizure in the same monkey (M 21). A mirror was placed on the EEG machine. Copied from a cine-photograph

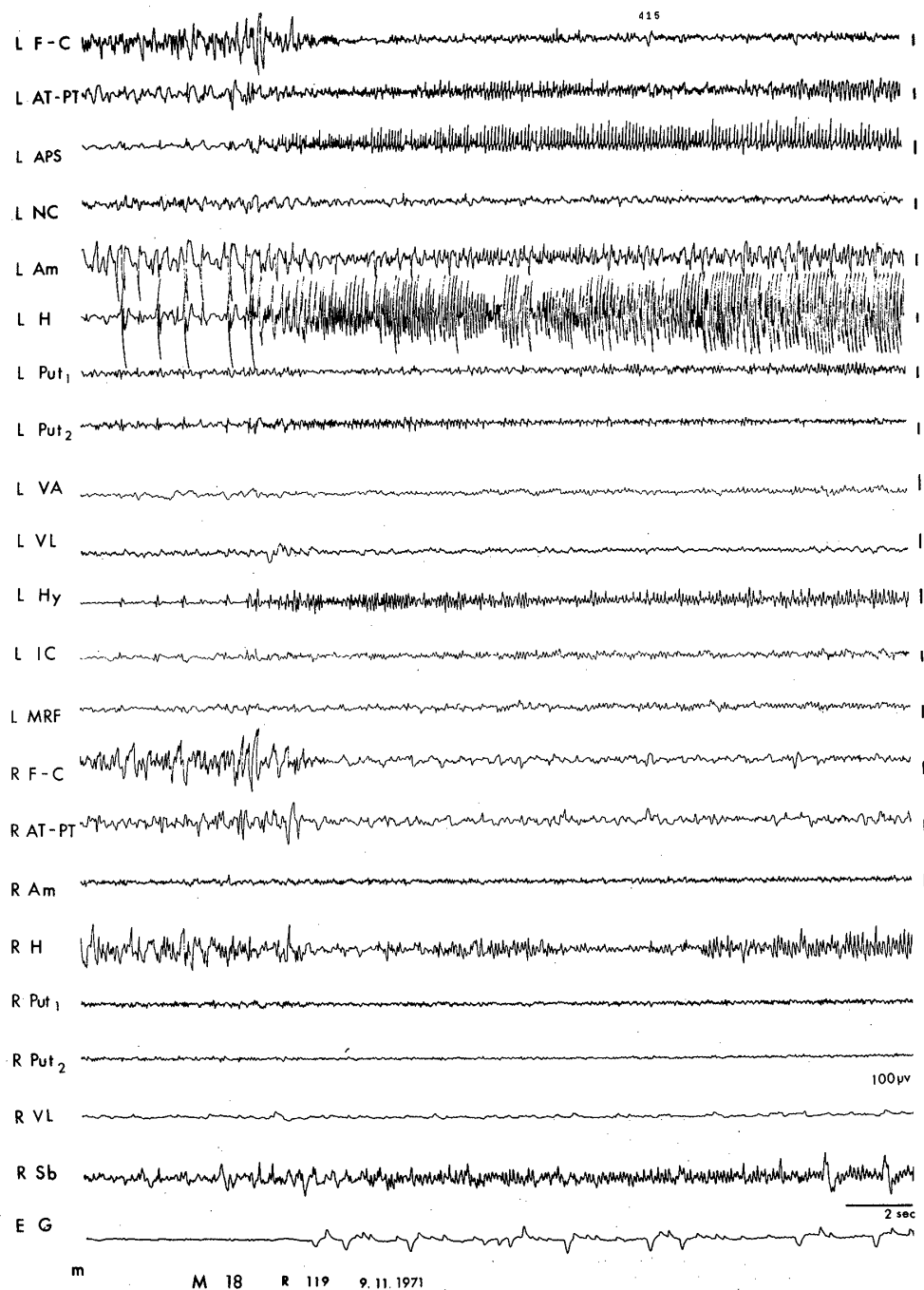


Fig. 6 EEG tracing to show early propagation of a hippocampal seizure (M 18)

されえなかった。

発作時の症状： 発作に際して観察される症状はさまざま多彩であり、さまざまな組合せで現われるが、その基本的パターンは共通である。Metrazol 誘発による発作は、全身筋肉の一過性の攣縮が始まることが多い。続いて短い四肢の automatism, 眼球運動, mastication がみられた後、無動状態に入り眼球も正中位で固定する。外界からの刺激には無反応となる。数秒から数十秒この状態が続いたのち、ゆっくりとした左右共同眼球運動、

mastication, 嘔吐, 発声, 四肢の automatism などが加わってくる。発作が長く続くと呼吸抑制が著明になる。時に頭部体幹の焦点と反対側への回転, 逃避運動, 耳介の異常運動, または、焦点と反対側の顔面筋の攣縮がみられる。顔面筋攣縮は, generalization へ移行する最初の兆候であることが多い。脳波的に発作が停止した後、数秒して動物は急に解放されたように、周囲を見まわし、自然の運動と反応を回復する。その時、排尿, 排便がみられる。Metrazol を用いない自然発作の場合には、

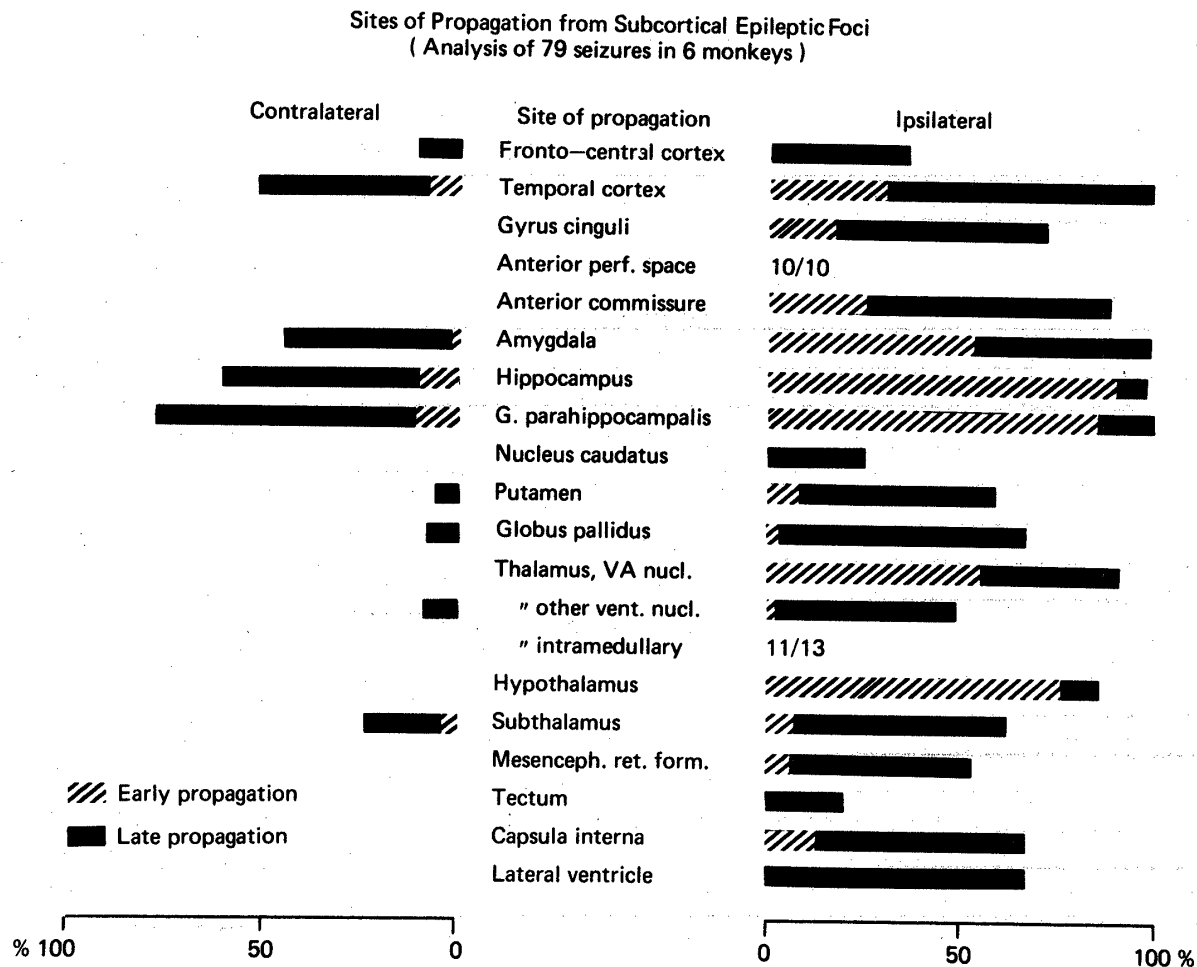


Fig. 7 Graphs to show the sites and timing of propagation from subcortical foci. When the numbers are small, the figures are given in ratios

初めの全身攣縮はなく、ただちに無動状態に入ることもある。あれば、四肢、眼球、口唇などの短い動きから始まることもある。

意識水準は厳密に判定することはできなかったが、発作中に眼瞼下垂はみられず、体幹の筋緊張も維持されていて倒れることはない。瞳孔は眼球運動に従って変化するが、散瞳または縮瞳を持続することはない。脈搏と血圧は約半数の発作で変化なく、4分の1ずつで、増加・上昇または減少・下降を示した。脈搏と血圧の変化は、発作前と発作中のサルの状態の変化、すなわち、運動・興奮の要素の増減と相関する。全身痙攣発作へ進行するときには焦点反対側の顔面筋の攣縮が現われ、上肢そして下肢へと進展し、ついに全身の強直性間代性発作に至る。その時は、明らかに、意識消失、筋弛緩、散瞳を呈する。

IV 考 察

側頭葉を構成する主要三構造、すなわち、neocortex、

amygdala、hippocampus のいずれに焦点があっても、側頭葉てんかん発作は成立する。

この三構造は、発作の形成に互いに密接な関連を保ち、発作波がそのいずれから生じても90%以上の発作で三構造すべてに発作波の出現をみる。しかし、側頭葉外への伝播に関しては、発作波が外側皮質焦点から生じた場合と、内側深部構造、すなわち、amygdala、hippocampus 焦点から生じた場合とでは著しい相違がみられる。この相違は焦点から側頭葉外の諸構造へ至る神経線維連絡の相違に基づくものと考えられる。Amygdala と hippocampus の発作で、間脳の構造へ早い伝播がみられるのは、stria terminalis、fornix が重要な役割を演じているためと考えられ、これらが、neocortex への投射とともに、第一次投射を形成していると理解される。つぎに、大脳基底核の putamen、globus pallidus、nucleus caudatus、nucleus subthalamicus 等への投射が重要である。外側皮質焦点からは、同側の amygdala と hippocampus への投射が第一と考えられ、間脳へは、そこか

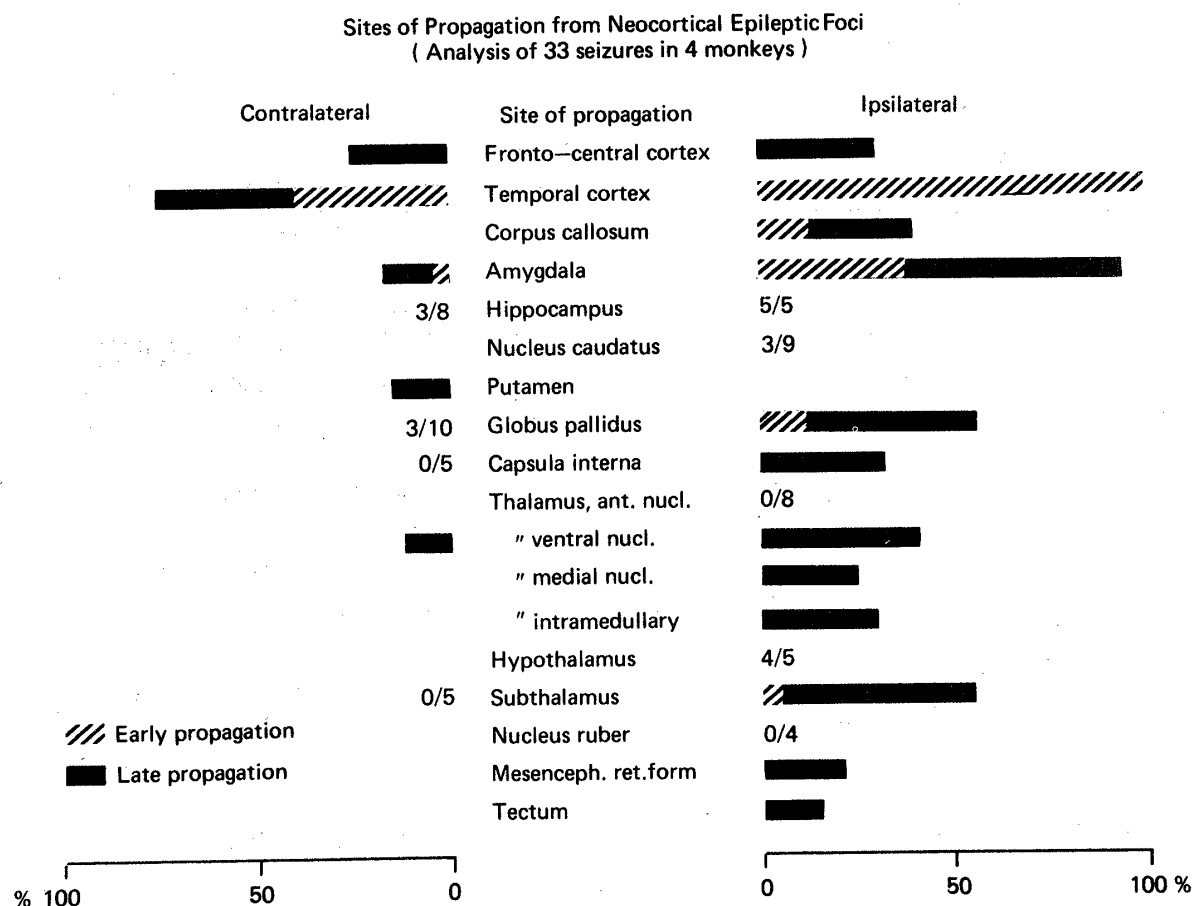


Fig. 8 Graphs to show the sites and timing of propagation from neocortical foci

ら、二次的に伝播するため、遅い伝播の形をとるものと解釈される。反対側側頭葉構造への伝播は、anterior commissure, psalterium 等を介するのであろう。これら慢性側頭葉焦点よりの発作波の伝播様式は、急性実験による結果と原則的に一致する¹⁵⁾¹⁶⁾。以上のような分析により、てんかん発作波は焦点から周辺へと波紋のように拡大してゆくのではなく、焦点の位置に特有な伝播様式をもつといういわゆる preferential pathway という概念は、側頭葉てんかんでも成立つことが明らかになった。

伝播様式の相違にもかかわらず、発作に際して観察される諸症状には、外側焦点群と内側焦点群とで共通の点が多い。わずかに、前者において、注視、耳介の異常運動が多くみられるのに対し、後者では、mastication、嘔吐、発声、頭部体幹の回転、呼吸の抑制が高率にみられるというに過ぎない。四肢の automatism、無動無反応、眼球運動などは、両群で同様の頻度で観察される。脳波的な発作の進展と、症状の出現を時間的に対比させてみると、個々の症状の出現を、脳の一構造、または、システムの発作波の出現に帰することは困難であった。

側頭葉焦点性発作の全般化 generalization は、ヒトの側頭葉てんかんと同様、この実験でもまれであった。

特に内側焦点群の発作において、thalamus 内側部、hypothalamus などへ早期から激しい伝播がみられるのにかかわらず、容易に全般化しないことは注目すべきである。脳波的に分析すると、全般化は、ある1つの構造、または1つのシステムの発射が引金となって、左右同期的に起るという機構をとらず、前述のごとく、焦点より発作波が第一次、第二次の投射によりしだいに拡大し、発射を示す皮質、および皮質下構造が増してゆく一種の連鎖反応の結果として起るということができる。焦点反対側の顔面筋の攣縮が上下肢へ順次波及してゆくという臨床的観察もまた、脳波的分析を裏づけるものである。

実験的に慢性てんかん焦点を作る方法として、アルミナクリーム法は、1942年 Kopeloffら⁹⁾により紹介された。ネコの側頭葉への応用は、マルセーユ学派により試みられ³⁾¹²⁾、よい成績をあげたのであるが、発作が容易に全般化して、けいれん重積症に至りやすいこと、脳波的に diffuse な変化を示すことなど、ヒトの側頭葉てんかんのモデルとして不適当な点も多い。サル側頭葉への応用に関しては、側頭葉皮質⁴⁾、amygdala²⁾ への注入で不成功だったという報告があり、側頭葉前極¹⁷⁾ への注入後、1週間で異常行動を呈したが長期的な観察はできな

かったという報告もある。これらの困難は、本実験にみられるごとく、アルミナ法によるサルの側頭葉焦点形成がネコに比して、また、サルの大脳皮質の他の部位に比して⁶⁾、きわめて遅いという事実に基づいていると考えられる。Morrellら (1956)¹¹⁾ の2匹のサルにおける amygdala 焦点性発作の臨床観察、および Stamm と Pribram (1961)¹⁴⁾ の脳波的観察は本研究の結果と符合する。また、アルミナクリーム巢の病理組織学的所見は、Maymanら (1965)¹⁰⁾ の報告と原則的に一致する。

V 結 論

アルミナクリーム法により、サルの側頭葉に、限局性の慢性てんかん焦点が作られる。側頭葉てんかん発作の発生は、焦点が temporal neocortex, amygdala, hippocampus のいずれにあっても可能である。発作波の伝播様式は、焦点の位置により異なるが、観察される症状には、共通点が多い。この実験モデルは、ヒトの側頭葉てんかんの病態生理研究のために、良い方法である。

本研究は NIH 研究費により Johns Hopkins 大学で行なわれた。Hans Berger 生誕 100 年記念シンポジウム (Edinburgh, 1973), 第 5 回国際脳神経外科学会総会 (東京, 1973), および第 34 回日本脳神経外科学会総会 (名古屋, 1975) にて発表された。

文 献

- 1) Faeth, W. H., Walker, A. E., Kaplan, A. D. & Warner, W. A.: Threshold studies on production of experimental epilepsy with alumina cream. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 88: 329-331, 1955
- 2) Faeth, W. H. & Walker, A. E.: Studies on effect of the injection of alumina (aluminium oxide) cream into the basal ganglia. *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago), 78: 562-567, 1957
- 3) Gastaut, H., Naquet, R., Meyer, A., Cavanagh, J. B. & Beck, E.: Experimental psychomotor epilepsy in the cat: electroclinical and anatomopathological correlations. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 18: 270-293, 1959
- 4) Huertas, J. & Forster, F. M.: Temporal lobe seizures in the monkey. *Neurology* (Minneapolis), 5: 329-332, 1955
- 5) Kopeloff, L. M., Barrera, S. E. & Kopeloff, N.: Recurrent convulsive seizures in animals produced by immunologic and chemical means.

- Am. J. Psychiat.*, 98: 881-902, 1942
- 6) Kopeloff, N., Chusid, J. G. & Kopeloff, L. M.: Epilepsy produced in macaca mulatta with commercial aluminium hydroxide. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 6: 303-306, 1954
- 7) Mayanagi, Y. & Walker, A. E.: Experimental temporal lobe epilepsy. *Brain*, 97: 423-446, 1974
- 8) Mayanagi, Y. & Walker, A. E.: DC potentials of temporal lobe seizures in the monkey. *J. Neurol.*, 209: 199-215, 1975
- 9) Mayanagi, Y.: The influence of natural sleep on focal spiking in experimental temporal lobe epilepsy in the monkey. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* (in press)
- 10) Mayman, C. D., Manlapaz, J. S., Ballantine, Jr., H. T. & Richardson, Jr., E. P.: A neuropathological study of experimental epileptogenic lesions in the cat. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 24: 502-511, 1965
- 11) Morrell, F., Roberts, L. & Jasper, H.: Effect of focal epileptogenic lesions and their ablation upon conditioned electrical responses of the brain in the monkey. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 8: 217-237, 1956
- 12) Naquet, R., Alvim-Costa, C. & Toga, M.: Étude clinique, électroencéphalographique et anatomopathologique de l'épilepsie (psychomotrice) induite chez le chat par injection de crème d'alumine. A propos d'une nouvelle série expérimentale. *Rev. Neurol. (Paris)*, 103: 216-217, 1960
- 13) Olzewski, J.: The thalamus of the macaca mulatta: An atlas for use with the stereotaxic instrument. Krager, New York, 1952
- 14) Stamm, J. S. & Pribram, K. H.: Effects of epileptogenic lesions of inferotemporal cortex on learning and retention in monkeys. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 54: 614-618, 1961
- 15) Udvarhelyi, G. B. & Walker, A. E.: Dissemination of acute focal seizures in the monkey, 1. from cortical foci. *Arch. Neurol.*, 12: 333-356, 1965
- 16) Walker, A. E. & Udvarhelyi, G. B.: Dissemination of acute focal seizures in the monkey, 2. from subcortical foci. *Arch. Neurol.*, 12: 357-380, 1965
- 17) Youmans, J. R.: Experimental production of seizures in the macaque by temporal lobe lesions. *Neurology* (Minneapolis), 6: 179-186, 1956