

実験的痙攣ネコにおける脳電気活動におよぼす エンフルレンの影響

京都大学医学部麻酔学教室（指導：森 健次郎教授）

浦 部 伸 方

〔原稿受付：昭和53年1月10日〕

Effects of Enflurane on the Brain Electrical Activities of Experimental Seizures in Cats

NOBUKATA URABE

Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. Dr. KENJIRO MORI)

Enflurane, an inhalation anesthetic, has been reported to induce EEG seizure and myoclonic activities in man and animals. It is suggested that the use of enflurane should be avoided in epileptic patients, although there is no distinct evidence that enflurane provokes the spike activities in them.

In this study, the CNS effects of enflurane were studied by the use of three types of experimental seizure model in cats.

The intracortical application of benzylpenicillin was followed by the appearance of continuous high-frequency spike discharge and sporadic spikes. As inhaling concentration of enflurane increased, continuous discharges were gradually shortened and were abolished completely by 3% enflurane. The frequency of sporadic spikes increased concomitantly with the shortening of ictal period.

Mean duration of seizures by intravenous bicuculline 0.2mg/kg was approximately 30% and 20% of control at 1.5 and 4.0 percent enflurane, respectively.

In the amygdaloid-kindling model, seizures showed biphasic response to enflurane. By low concentration there developed after-discharges lasting 10-20 sec in the dorsal hippocampus, but never spread to the cerebral cortex. On the contrary, at high concentration enflurane seemed to facilitate the discharge to involve the cortex and other areas in spite of depressed activation of the reticular multi-unit activity.

These data indicate that enflurane has anticonvulsive effect against experimental seizure models.

Key words: Enflurane, Anti-convulsant, Penicillin-induced seizure, Bicuculline, Amygdaloid-kindling.

索引語：エンフルレン、抗痙攣薬、ペニシリン誘発痙攣、ビククリン、扁桃核燃えあがり現象。

Present address: Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan.

結 言

Enflurane の深麻酔 (吸入濃度 3-4%) はヒトおよび動物で、脳波の大振幅棘波と、筋のクローヌスを誘発する^{3,5,8,10,11,17)} この大振幅棘波は自発性にも現われるが、光・音・触および末梢の電気刺激によっても誘発され、皮質体性知覚誘発電位 (SER) はすべての成分の増大が認められている^{6,19,20)} ネコでは末梢に反復刺激を与えると、間代性あるいは間代性-強直性-間代性痙攣を伴った脳波の発作が現われ^{9,10)}、ヒトでは自発性に全身痙攣と発作脳波が現われる。以上の事実から、enflurane はてんかん患者には用いない方がよいとする考えがある^{2,14)}。しかし、てんかん患者に用いて、実際に発作を誘発したという報告は見当らない。

本研究は、ネコを用い化学的刺激 (ペニシリンおよびビククリン) あるいは電気刺激 (扁桃核燃えあがり現象) によっておこる実験的てんかんモデルに対する enflurane の浅麻酔 (非痙攣濃度) および深麻酔 (痙攣誘発濃度) の作用を検討し、てんかん患者に用いる際の危険性の有無を明らかにすることを目的とする。

方 法

1. てんかんモデル

1) ペニシリン誘発痙攣

5匹の成熟ネコ (体重 3.4-4.0 kg) を用い、急性条件下で実験を行った。ハローセン (0.25-0.5%)—笑気 (50-70%)—酸素の麻酔下に気管内挿管を行い、皮質前S状回を露出し、27ゲージ皮内注射針を用いて、約5000単位のペニシリンGを皮質内に注入した。皮質脳波に棘波が現われていることを確かめた後、alcuronium を追加静注し、吸入気を室内空気に切り換えた。30-60分後、棘波の連続から成る発作発射の安定して発現していることを確かめたのち、enflurane 麻酔の作用を検討した。

2) ビククリン誘発痙攣

5匹のネコ (体重 2.7-4.3 kg) を用い、慢性条件下で実験を行った。すなわち、alcuronium で非動化ののち、ビククリン 0.2 mg/kg を静注し、このときの脳電気活動上の発作に対する enflurane 吸入の効果を検討した。

3) 扁桃核燃えあがり痙攣

4匹のネコ (体重 3.4-4.2 kg) を用い、慢性条件下

に実験を行った。同側扁桃核に 1.5 mm 間隔で2対の電極を刺入し、この電極植込み手術より1-2週後から燃えあがり現象の作成を行った。その作成のために、1対の扁桃核電極に持続 8 msec, 60 Hz, 1秒間の矩形波刺激を与えた。刺激初日の電流量は初回 50 μ A から開始し、15分間に 50 μ A ずつ増加させながら、扁桃核に後発射の発現する最小電流量を決定した。第2日からこの電流量で1日1回の刺激を与え、後発射の海馬および大脳皮質への全汎化と、行動上の静止、咀嚼運動および全身痙攣の発現が少くとも5日間観察されたところで、燃えあがり現象の完成とみなした。Enflurane の効果はこの「燃えあがり現象」ネコを用い、alcuronium 5 mg 静注のもとに気管内挿管をし、次いで enflurane を吸入させ実験を行った。

2. 脳内電極と脳電気活動の記録

大脳皮質の電極は径 2 mm のステンレス製ネジを用いた。このネジを頭蓋骨内にねじ込み、硬膜に達するまで進めた。ただし、ペニシリン誘発モデルでは、次に述べる皮質下用電極を誘発焦点内に刺入した。

皮質下電極には、エポキシライト樹脂絶縁のステンレス鋼線 (直径 0.2 mm) 2本を用いた。この鋼線をセメダインで接着し、先端を 0.5-1 mm ずらせて切断し、断面のみ絶縁を剥離し電極とした。

脳電気活動の誘導には、Snider と Niemer¹⁵⁾ の脳座標図を用い、扁桃核 (A11, L12, H5.5)、背側海馬 (A2, L8, H8)、および大脳皮質 (前頭-頭頂誘導) から脳波を記録し、中脳網様体 (A2, L3, H-2) からは多ニューロン活動を記録した¹⁴⁾。

脳波活動は Nihon Kohden 社製 Multipurpose Polygraph を用い、10 mm/sec の紙送り速度で記録し、中脳網様体多ニューロン活動は三栄測器社製 Biophysigraph 180 system および Rectigraph-8K を用いて増幅、10 mm/分の紙送り速度で記録した。

3. Enflurane の効果の検討

ペニシリン誘発痙攣には 1%, 2%, 3% の enflurane をそれぞれ10分間ずつ吸入させ、皮質焦点の活動を経時的に記録した。

ビククリン誘発痙攣および扁桃核燃えあがり現象については、1.5% enflurane を15分間吸入 (浅麻酔) 後および痙攣濃度である 4% の濃度で15分間以上の吸入後でかつ散発性棘波と平坦脳波をくり返す深度 (深麻酔) においてそれぞれの痙攣誘発効果を観察した。

結 果

1. ペニシリン誘発痙攣に対する効果

ペニシリンを皮質運動野へ注入すると、5例中4例に低振幅速波を背景脳波にして、高振幅棘波の連続性高頻度発射と散発性発射とが現われた(図1, 対照). 残りの1例では散発性発射は出現せず、連続性高頻度発射のみであった.

Enfluraneにより、連続性高頻度発射の持続時間は著しく減少した. この作用は用量依存性であり(図1, 浅麻酔, 深麻酔), enflurane 濃度を上げると抑制効果も増大し、3%の吸入濃度では連続性棘波は完全に消失した. 吸入濃度を4%, 5%と上昇させた例でも自発性発作発射は現われなかったが、このとき連続的に触刺激を与えると、enflurane による高頻度棘波の発作波が現われ enflurane の痙攣閾濃度であることが確認された. Enflurane 吸入をやめ空気吸入に切り換えると、1-20分後に再び連続性棘波発射が現われた(図2).

Enflurane 吸入によって、連続性高頻度発射は減少ないし消失するが、散発性高振幅棘波の発現頻度は逆に増加した(図1, 深麻酔). この頻度を移動平均法で検討したところ、対照(enflurane 吸入前)から5発/分以下であった3例では吸入濃度が3%のとき発射頻度は最高となり、その値は18-29発/分であった. 対照

値が20発/分であった1例では、吸入濃度1%で4発/分に減少し、以後 enflurane 吸入中止後2分まで発射頻度は増加を続けた. 連続性高頻度発射のみを示した1例では、吸入濃度2%において散発性棘波が出現し、3%で20発/分まで増加した.

Enflurane 吸入中止により2分以内に、5例中4例において散発性棘波の発現頻度は一過性に増加し、次いで減少した.

2. ビククリン誘発痙攣に対する効果(図3)

ビククリン 0.2mg/kg の静注により、平均持続時間110秒(29-212秒)の高振幅高頻度棘波から成る発作波が現われた. この発作波は中脳網様体のニューロン発射の増大を伴っており、その活動は発作発現前値の1.9-3倍になった. Enflurane 吸入によりこの発作は用量依存的に抑制された. すなわち、浅麻酔時は平均持続時間は33秒(対照の約30%)に、中脳網様体多ニューロン活動の賦活は対照の72%に抑制され、深麻酔(痙攣濃度)では発作の平均持続時間は21秒(対照の約20%)に、中脳網様体活動の賦活は対照の63%に更に低下した.

3. 扁桃核燃えあがり現象に対する効果(図4)

Alcuronium 非動化・無麻酔の対照時の発作発射は平均持続時間75秒で、刺激後海馬および扁桃核に高振幅高頻度棘波から成る後発射が現われ、次いで皮質へ

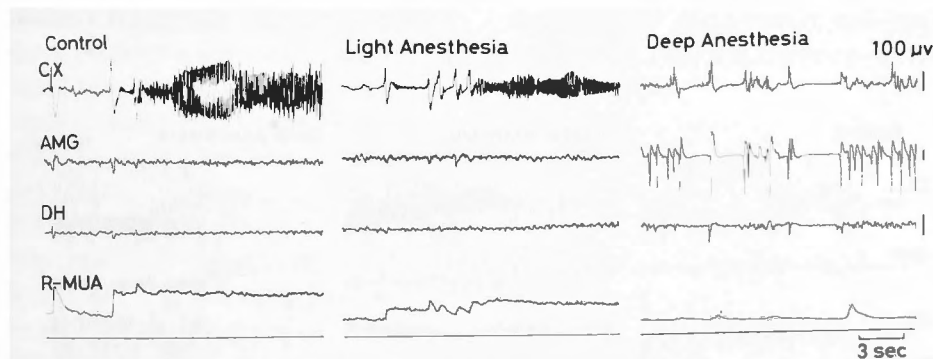


図1 ペニシリン誘発痙攣脳波に対する enflurane の効果

CX: 大脳皮質, AMG: 扁桃核, DH: 背側海馬, R-MUA: 中脳網様体多ニューロン活動. 左から順に, Control: 無麻酔(対照), Light Anesthesia: 1% enflurane (浅麻酔), Deep Anesthesia: 3% enflurane (深麻酔). なお, 最下段の基線は入力を短絡したときの R-MUA の水準である.

対照: 皮質では散発性棘波につづいて高頻度連続棘波が発生し、このとき同時に R-MUA の著しい増大を伴う. 高頻度棘波は皮質に局限している. 浅麻酔: 高頻度棘波は減弱し、R-MUA の水準および発作に伴う賦活も低下する. 深麻酔: 皮質の高頻度棘波は完全に消失し、代って散発性棘波の頻度が増す. 特に扁桃核で単発性ないし群発性棘波が新たに出現する. R-MUA は浅麻酔よりもさらに低下する.

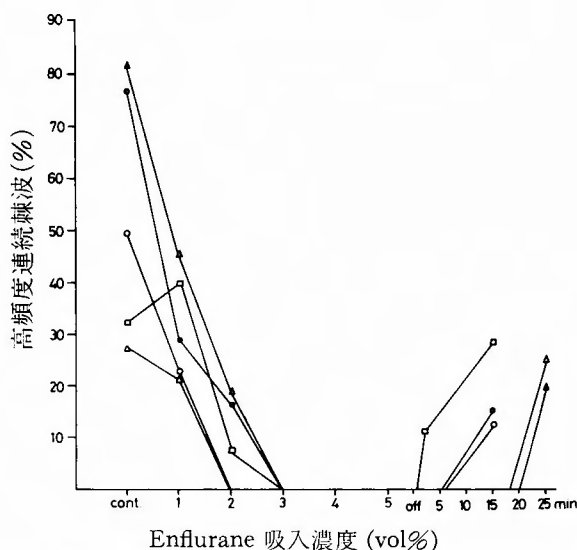


図2 高頻度連続棘波に対する enflurane 吸入濃度の影響
縦軸は発作波にしろ連続棘波の時間をパーセントで示す。連続性棘波は enflurane 濃度に依存して減少し、3%以上の濃度では完全に消失する。 enflurane 吸入をやめると再び連続棘波が出現する。

も汎化する発作発射に発展した。この間、中脳網様体のニューロン発射は促進され、発作波発現前値の1.4-2.4倍に増大した。

低濃度 enflurane 吸入中は扁桃核刺激により、海馬に10-20秒続く後発射(二次焦点)が現われたが、1例を除いて皮質への汎化は抑制された。このとき、中脳網様体多ニューロン活動の増大も著しく抑制された

(対照の約15%)。

高濃度 enflurane 吸入においては、持続10-20秒の発作波が現われた。そして、この時、中脳網様体多ニューロン活動の水準は低濃度 enflurane のときより更に低下した。しかし、その活性化の程度は対照の47%に抑制はうけているが、低濃度吸入時(対照の15%)よりは大きい。

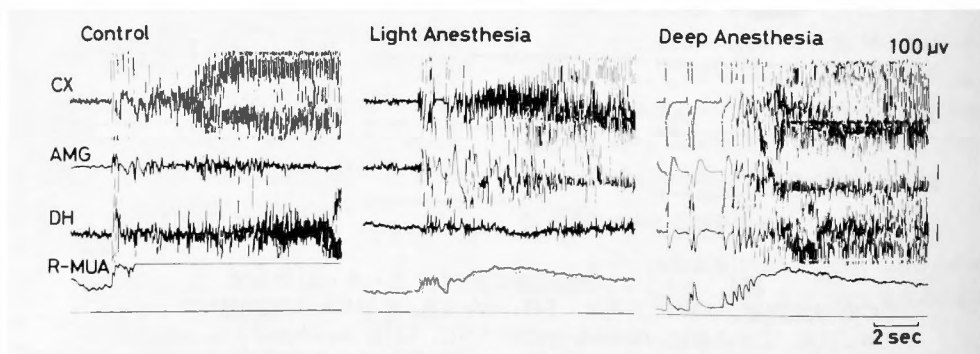


図3 ピククリン誘発痙攣脳波に対する enflurane の効果
図中の略号は図1に同じ。

対照：散発性棘波はすべての誘導にみられるが、扁桃核ではその頻度は少ない。連続性高頻度棘波の出現は、皮質で最も早く次いで海馬で、扁桃核で最もおこれる。R-MUA は著明に増大する。浅麻酔：高頻度棘波は皮質、扁桃核、背側海馬の順に出現した。深麻酔：高濃度 enflurane そのものによる散発棘波にひきつづき全誘導で同時に高頻度棘波が出現する。R-MUA は浅麻酔よりさらに抑制される。

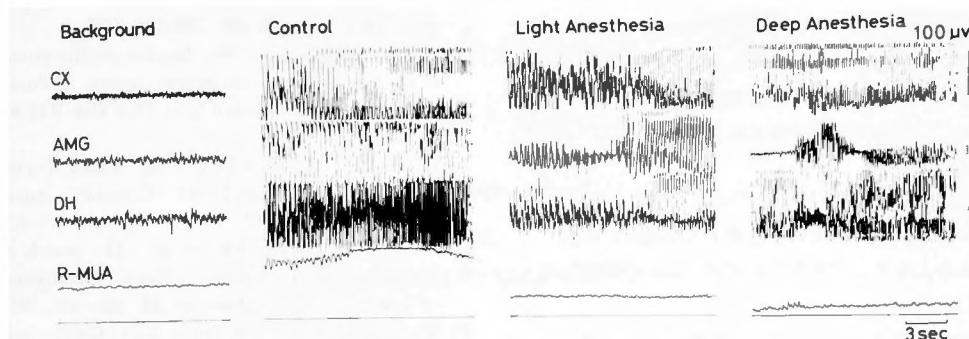


図4 扁桃核燃えあがり現象に対する enflurane の効果

Background: 非動化・無麻酔時の自発性脳電気活動. その他の略号は図1に同じ.
 対照: 扁桃核刺激にやゝおくれで海馬に後発射が現われ、ついで皮質にも高振幅の連続棘波が発生する. 図は発作極期を示す. 浅麻酔: 発作は短縮し、図の中間にもあるように連続棘波は減弱し、R-MUAも対照よりも低下する. 深麻酔: 扁桃核棘波の減弱している間は海馬に著明な連続性棘波の発射がみられる. 皮質脳波はすべて高頻度棘波から成る.

考 察

以上の結果から、enfluraneは癲癇を誘発しない浅麻酔のみならず、癲癇誘発濃度を用いた深麻酔においても、本報告で用いた3種のてんかんモデルの発作を抑制することが明らかにされた。しかし、その抑制は一樣ではなかった。ペニシリン誘発発作およびビククリン誘発発作に対しては enflurane の抑制作用は用量依存性であった。すなわち、ペニシリン誘発発作は高濃度 enflurane で完全な抑制を、ビククリン誘発発作は低濃度よりも高濃度でより強い抑制をうけた。

扁桃核燃えあがり現象に対しては、enflurane は2相性作用を示し、低濃度では完全に近い抑制がみられたが、高濃度を用いた癲癇誘発麻酔深度では発作の一部回復が認められた。この高濃度 enflurane によって回復した発作波の持続時間は対照に較べて著しく短縮していたが、対照とは異り、扁桃核刺激直後から海馬（二次焦点）のみでなく、皮質でも高振幅波が現われ enflurane が汎化を促進したことを示した。しかし、この際の中脳網様体ニューロン活動の賦活は、無麻酔対照時に較べれば、著しく抑制されており、発作に伴う中枢神経活動の賦活の程度は全体としては抑制されていることが示された。

てんかん患者に enflurane を実際に用いた報告例をみると、それらの患者はすべて抗てんかん薬による治療を受けている患者ではあるが、特に癲癇誘発作用に対する感受性が高かったとする報告は見当たらない。Opitz ら¹³⁾は種々の型のてんかん患者に脳波を記録し

つつ enflurane を与え、halothane と比較したところ、作用は halothane と同様で、すでに存在する発作焦点を賦活することはなかったとし、癲癇性脳疾患を有する患者に enflurane が安全に使用されうると結論している。しかし、彼らの用いた enflurane の濃度は0.34-0.87%の非癲癇誘発濃度であり、これのみから患者の発作焦点の賦活を否定しきることはできない。むしろ、癲癇濃度を投与した際の症状を正常者と比較しなければ結論は得られないであろう。

一方、Niejadlik と Galindo¹²⁾ および Flemming ら⁴⁾は、側頭葉てんかん患者で脳内直接導出法により発作焦点の脳波を記録した。そして、無麻酔では明確でない焦点は、enflurane を投与すると IMAC 前後の極めて浅い深度で賦活されて明確な棘波を発生し、その発射頻度も増えることを報告した。また、Niejadlik と Galindo¹²⁾ は、この enflurane による焦点の賦活は浅い麻酔に限られており、麻酔が更に深くなると消失したと述べられている。Lebowitz ら⁷⁾は2名の側頭葉てんかん患者を含む250名の麻酔に enflurane を単独で用いた結果を報告し、そのうち7名に癲癇様の筋運動を認めているが、enflurane が側頭葉てんかん患者の発作を誘発し易いかなにかについては結論を得ていない。

Triner ら¹⁶⁾はマウスを用い、isoniazide, picrotoxin および strychnine による癲癇に対する enflurane および halothane の効果を検討し、両者が GABA 拮抗薬である picrotoxin あるいは GABA 合成阻害薬である isoniazide による誘発癲癇を抑制し、小脳内 c-GMP の増量を抑制することから、GABA 作動性ニューロ

ンによる抗痙攣作用を有することを報告している。しかし、この研究でも enflurane 濃度は起き上り反射を抑制する1.01%であり、痙攣誘発濃度を用いた実験は行われていないので結論を得るには到っていないと考えられる。

今回の研究は一部 Triner ら¹⁶⁾ のマウスの結果を再現しているが、同時に痙攣を誘発する深麻酔においても、てんかんモデルの発作を抑制することを確認したことになる。

てんかんは臨床像により種々に分類されている。しかも、個々の病型の抗てんかん薬に対する感受性は一樣ではない¹⁾。このことは、てんかんは個々の病型によって、その神経化学的諸性質が異っていることを示している。本研究においても、皮質のペニシリン誘発痙攣とビククリン誘発痙攣は enflurane に対し同じ反応を示したが、側頭葉てんかんのモデルとされている扁桃核燃えあがり現象は異った反応を示した。異ったモデルを用いれば、異った結果の得られる可能性がある。したがって、本研究のみですべてのてんかんに対し発作の発現を enflurane が抑制するとは言いきることはできない。しかし、上に述べた3種のてんかんモデルの発作を抑制したことから、enflurane は非痙攣誘発性の低濃度のみでなく、痙攣誘発性の高濃度においても、他の抗てんかん薬(例えば、diazepam, phenobarbital, phenytoin など)と共通の抗痙攣誘発作用を有すると結論される。

稿を終るにあたり、終始御懇篤な御指導、御校閲をいただいた京都大学医学部麻酔学教室 森 健次郎教授に心から謝意を表します。

また、本研究にあたっては御協力をいただいた京大病院手術部大島英治助手に深く感謝します。

文 献

- 1) Aird RB, Woodburg DW: The management of epilepsy. Amer Lecture Series. Springfield, Charles C Thomas, 1974.
- 2) Black GW: Enflurane. Br J Anaesth **51**: 627-640, 1979.
- 3) deJong RH, Heavner EH: Correlation of the Ethrane electroencephalogram with motor activity in cats. Anesthesiology **35**: 474-481, 1971.
- 4) Flemming DC, Fitzpatrick J, et al: Diagnostic activation of epileptogenic foci by enflurane. Anesthesiology **52**: 431-433, 1980.
- 5) Joas TA, Stevens WC, et al: Electroencephalographic seizure activity in dogs during anaesthesia. Br J Anaesth **43**: 739-745, 1971.
- 6) Julien JM, Kavan EM: Electrographic studies of a new volatile anesthetic agent: enflurane (Ethrane). J Pharmacol Exp Ther **183**: 393-403, 1972.
- 7) Lebowitz MH, Blitt CD, et al: Clinical investigation of compound 347 (Ethrane). Anesth Analg **49**: 1-10, 1970.
- 8) Linde HW, Lamb VE, et al: The search for better anesthetic agents: Clinical investigation of Ethrane. Anesthesiology **32**: 555-559, 1970.
- 9) Michenfelder JD, Cucchiara RF: Canine cerebral oxygen consumption during enflurane anesthesia and its modification during induced seizures. Anesthesiology **40**: 575-580, 1974.
- 10) Mori K: Excitation and depression of CNS electrical activities induced by general anesthetics. In "Proceedings of 5th World Congress of Anaesthesiology." Amsterdam: Excerpta Medica, 1973, p. 40.
- 11) Mori K, Winters WD: Neural background of sleep and anesthesia. Intern Anesth Clin **13**: 67-108, 1975.
- 12) Niejadlik K, Galindo A: Electroencephalographic seizure activity during enflurane anesthesia. Anesth Analg **54**: 722-724, 1975.
- 13) Opitz A, Oberwetter WD: Enflurane or halothane anaesthesia for patients with cerebral convulsive disorders? Acta Anaesth Scand suppl **71**: 43-47, 1979.
- 14) Rosen I, Söderberg M: Electroencephalographic activity in children under enflurane anesthesia. Acta Anaesth Scand **19**: 361-369, 1975.
- 15) Snider PS, Niemer WT: A stereotaxic atlas of the cat brain. University of Chicago Press, Chicago, 1961.
- 16) Triner L, Vulliemmoz Y, et al: Anticonvulsant effect of halothane and enflurane. Anesthesiology **51**: S8, 1079.
- 17) Virtue RW, Lund LO, et al: Difluoromethyl 1,1,2-trifluoro-2-chloroethyl ether as an anesthetic agent: Results with dogs, and a preliminary note on observations with man. Can Anaesth Soc. J **13**: 233-241, 1966.
- 18) Wada JA: Pharmacological prophylaxis in the kindling model of epilepsy. Arch Neurol **34**: 389-395, 1977.
- 19) Yeoman RR, Moreno L, et al: Enflurane effects on acoustic and photic evoked responses. Neuropharmacology **19**: 481-489, 1980.
- 20) 淀井芳子, 森健次郎, 他: 体性知覚誘発電位の研究 I. Enflurane. 麻酔 **25**: 410, 昭51.