

原 著

熱性けいれんの発現機序に関する基礎的・臨床的研究
—特にバゾプレッシン, ソマトスタチン,
GABA の関与について—

東京女子医大小児科学教室 (主任: 福山幸夫教授)

ナガキ サチ子
永 木 幸 子

(受付 平成4年8月19日)

**Experimental and Clinical Study of Pathogenesis of Febrile Convulsions:
The Role of Vasopressin, Somatostatin and GABA**

Sachiko NAGAKIDepartment of Pediatrics (Director: Prof. Yukio FUKUYAMA)
Tokyo Women's Medical College

In order to further elucidate the possible role of arginine-vasopressin (AVP), somatostatin (SRIF) and γ -aminobutyric acid (GABA) in the pathogenesis of epileptic disorders in childhood, we studied and compared:

1) the change in immunoreactive AVP (IR-AVP), immunoreactive SRIF (IR-SRIF) and GABA in rat brain before and after ultra-red light (UR) induced febrile convulsion (FC), and 2) the changes in IR-AVP concentration in plasma and cerebrospinal fluid (CSF) and IR-SRIF in CSF of patients presenting with FC.

The results were as follows:

1) Of 35 rats (male Wistar, 16 days old) irradiated UR, 29 developed generalized seizures. The 6 rats which did not develop generalized seizures by 3 min after UR irradiation, were killed by microwave irradiation. Rats with generalized seizures were killed at time of initiation of seizures and at 2, 6, 24 and 48 h after seizures. Non-irradiated rats served as controls. Excised brain was dissected into 4 regions (amygdala, hypothalamus, cortex and hippocampus) and IR-AVP and IR-SRIF concentration were measured. IR-AVP concentration in hypothalamus increased at 3 min after UR and decreased at 2 h and 6 h after the seizures. IR-SRIF concentration increased in cortex and hippocampus at 3 min and upon seizure initiation. GABA concentration increased in all regions at 2 h and 6 h after seizures.

2) IR-AVP concentration in plasma of patients with FC was significantly increased compared to that in patients with a history of FC (i.e. had an episode of FC over a month ago), patients with fever alone or in patients with epilepsy. IR-SRIF concentration in CSF of patients with FC were higher than that of patients with epilepsy.

These results suggest that AVP, SRIF and GABA may be involved in the pathogenesis of FC.

緒 言

最近, ペプチドの中樞神経作用についての報告が増加しており, けいれんと関与している可能性

のあるペプチドの報告も見られるようになった¹⁾. 熱性けいれんモデル動物においては, アルギニン・バゾプレッシン (AVP) が関与している可

能性が示唆されている^{2)~4)}。

AVPは、9個のアミノ酸から成るペプチドで、視床下部の視索上核と室傍核の大細胞性ニューロンで産生され、下垂体後葉へ向かう神経線維によって神経分泌され、その生理作用を発揮している⁵⁾。一方、室傍核内側の小細胞性ニューロンで産生されたAVPは、正中隆起に至る線維を經由して門脈へ流入し、前葉ホルモンの分泌を調節している⁶⁾。これらの他に、AVPのニューロンは、扁桃核、海馬、中隔核にも線維を出すのみならず、視床下部もこれら辺縁系より神経線維を受け取り、いわゆる視床下部一辺縁系回路を形成している^{6)~9)}。

これらが、AVPの抗利尿作用、血圧上昇作用のみならず、体温調節作用¹⁰⁾、行動異常を伴うけいれん惹起作用¹¹⁾、学習・記憶作用¹²⁾等を持つと示唆されるゆえんである。

一方、ソマトスタチン(SRIF)は、14個のアミノ酸から成るペプチドで、下垂体前葉からの成長ホルモン分泌を抑制する物質として発見されたが、その後、視床下部のみならず脳全体に広範囲に分布し、多彩な中枢作用を発揮することが報告され¹⁾、神経伝達物質、神経修飾物質としての可能性が示唆されている。

今までに加藤、樋口らは、SRIFとけいれんとの関連について、聴原性てんかんラット脳内SRIFが高値であること¹³⁾、キンドリングの完成したラットで脳内SRIFの高値を認め¹⁴⁾、逆に脳内SRIFを枯渇させるチステアミンを投与すると、キンドリングけいれんが抑制される¹⁵⁾、抗けいれん剤は、脳内SRIFを減少させ¹⁶⁾、キンドリングけいれんに対する抗けいれん剤の作用と平行して脳内SRIFが変化する¹⁷⁾ことを報告した。これらの知見は、SRIFがけいれん発現に何らかの積極的な役割を果たしている可能性を強く示唆する。

本研究では熱性けいれんモデル幼若ラットを作製し、ラット脳内AVP、SRIF、 γ -アミノ酪酸(GABA)のけいれん発現後の変化を継時的に検討した。さらに、上記の熱性けいれんモデルラットの知見もふまえ、臨床的に熱性けいれん患者の血中AVP、髄液中AVP、SRIF濃度の変化を検討

したので、合わせて報告する。

対象および方法

1. 熱性けいれんモデル幼若ラット作製

Wistar系雄ラット、体重22~31(平均27)g、生後16日齢を用いた。29匹のラットに30cmの高さから250Wの赤外線をけいれんが発現するまで照射し、けいれん発現までの時間、けいれん発現時の直腸温を測定した。けいれん発現直後、2、6、24、48時間後の5点においてマイクロウェーブ照射し、脳を固定、断頭したのち、Glowinskiらの変法¹⁶⁾¹⁸⁾に従い4部位(扁桃核、視床下部、大脳皮質、海馬)に分割した。抽出は各脳部位を0.1N酢酸中で超音波破碎後、10分間煮沸し、遠心後上清を-80℃で保存した。対照は、同一日齢同腹仔ラットを無処置、同時刻に屠殺した群、さらに赤外線の影響を見るために、赤外線照射3分で、けいれんが発現する前に照射を中止した群を別に比較の対照とした。

2. ペプチドとGABAの測定

SRIFはすでに述べたラジオイムノアッセイ¹⁹⁾に従い、AVPは標品(ペプチド研究所)をlactoperoxidase法により、ヨード化した標識抗原を用い、ポリエチレングリコールにてB/F分離するラジオイムノアッセイで測定した。測定値は、それぞれアルギニン・バゾプレッシン様免疫活性(IR-AVP)、ソマトスタチン様免疫活性(IR-SRIF)で表した。抗ソマトスタチン抗血清は、ソマトスタチン-28(SRIF-28)と50%交叉した。抗バゾプレッシン抗血清は、自治医大内分泌代謝科齊藤寿一教授より提供いただいた。GABAは、岡田らの酵素法¹⁹⁾により測定した。IR-AVP、IR-SRIF、GABA含量は、対照(無処置)群を100として、各時点におけるそれぞれの含量を%で表わした。

3. 熱性けいれん患児血中IR-AVP

母親に研究の目的について十分説明した上で、採血の同意を得た以下の各群の患児を対象とした。A群:熱性けいれん患児19例。B群:熱性けいれんの既往があるが、採血時に発熱を有さない患児11例。C群:熱性けいれんの既往があり、かつ採血時に発熱を有する患児8例。D群:熱性けい

れんの既往はなく、発熱のみの患児13例。E群：てんかん患児7例、F群：発熱を有さない健康児(対照群)20例。血液はEDTA含有の試験管へ採取し、遠心後血漿を -80°C で保存した。ここに示したA群熱性けいれんは、福山の分類²⁰⁾では、単純型15例、複合型4例である。熱性けいれんの既往とは、血液採取までに、1カ月以上熱性けいれんを発現していないこととした。発熱は 38°C 以上と定義した。A群～F群の平均年齢は、A群：2歳9カ月、B群：4歳6カ月、C群：3歳11カ月、D群：1歳8カ月、E群：9歳11カ月、F群：5歳2カ月である。採血は午前9：00～午後5：00の間に臥位にて肘静脈より施行した。A群は、1例(けいれん後12時間)を除いてけいれん後3.5時間以内に採血した。F群での午前と午後との血中IR-AVP値に有意差は見られなかった。血漿はSep-pakC18カラムで分離抽出した上で、三菱油化製AVP-RIAキットで測定した²¹⁾。

4. 熱性けいれん患児髄液中のIR-AVP

対象は、中枢神経疾患を疑い、かつ腰椎穿刺の承諾を得た28例である。内訳は、a群：熱性けいれん患児10例、b群：髄膜炎患児6例、c群：てんかん患児5例、d群：発熱のみの患児7例である。ここに示したa群熱性けいれんは、福山の分類では単純型9例、複合型1例である。b群髄膜炎は、全例無菌性髄膜炎である。c群てんかんは、複雑部分発作2例、全身強直性間代性けいれん2例、点頭てんかん1例である。a群～d群の平均年齢は、a群：2歳9カ月、b群：5歳1カ月、c群：4歳11カ月、d群：1歳9カ月である。腰椎穿刺施行は、午後0：00～午後5：00であった。a群は、1例(けいれん後6時間)を除いて、けいれん発現後1.5時間以内に採取した。髄液は、最初の1～3mlを一般検査、続く4ml目を検体として採取した。髄液中のIR-AVPは、血漿と同様にSep-pak C18カラムで分離抽出し、三菱油化AVP-RIAキットで測定した。また、髄液中のIR-AVP測定に関する基礎検討を行った。始めにプールした髄液をSep-pak C18カラムを用いて分離抽出後、濃縮した上で段階的に希釈した検体の容量反応曲線を求めた。更に上記と同様の方法で抽出・濃縮した髄液を、Se-

phadex G-25カラム(1.5×75cm)にかけて1.0N酢酸にて溶出させ、各画分について三菱油化AVP-RIAキットで測定した。

5. 熱性けいれん患児髄液中のIR-SRIF

対象は、中枢神経疾患を疑い、かつ腰椎穿刺の承諾を得た42例である。内訳は、I群：熱性けいれん患児11例、II群：てんかん患児10例、III群：髄膜・脳炎患児12例、IV群：非けいれん患児9例である。ここに示したI群熱性けいれんは、福山の分類では、全例単純型である。II群てんかん患児は、レンノックス・ガスター症候群5例、部分発作3例、ミオクローヌス発作1例、一側優位発作1例である。IV群非けいれん患児は、原因不明の精神遅滞5例、先天奇形症候群1例、川崎病1例、肺炎1例、球後視神経炎1例である。I群～IV群の平均年齢は、I群：1歳6カ月、II群：5歳8カ月、III群：3歳4カ月、IV群：5歳2カ月である。髄液は、最初の1～3mlを一般検査、続く4～6ml目を検体として採取した。髄液中のIR-SRIFは、CSF1mlにアセトン2ml、次いでジエチルエーテル4mlで除蛋白抽出し、水層を減圧乾固後、少量の緩衝液で再溶解し、ラジオイムノアッセイにより測定した。また、髄液中にIR-SRIF測定に関する基礎検討を行った。はじめにプールした髄液をアセトン、ジエチルエーテルで抽出後、濃縮した上で段階的に希釈した検体の容量反応曲線を求めた。さらに上記と同様の方法でプールした髄液をSephadex G-50カラム(1.5×80cm)にかけて、1.0N酢酸にて溶出させ、各画分についてラジオイムノアッセイでIR-SRIFを測定した。

測定された血中IR-AVP、髄液中IR-AVP、IR-SRIF値は、それぞれ各群における平均値および標準誤差を求めた。有意差検定は、一元分散分析に基づく多重比較法(Duncan法)で行った。

結 果

1. 熱性けいれんモデルラット脳内IR-AVP、IR-SRIF、GABA濃度

全例にけいれん発作(全身けいれん)が発現した。ラットの赤外線照射前の直腸温は、平均 36.2°C 、けいれん発現時の直腸温は平均 43.6°C 、けいれん発現までに要した時間は平均6.0分、ラッ

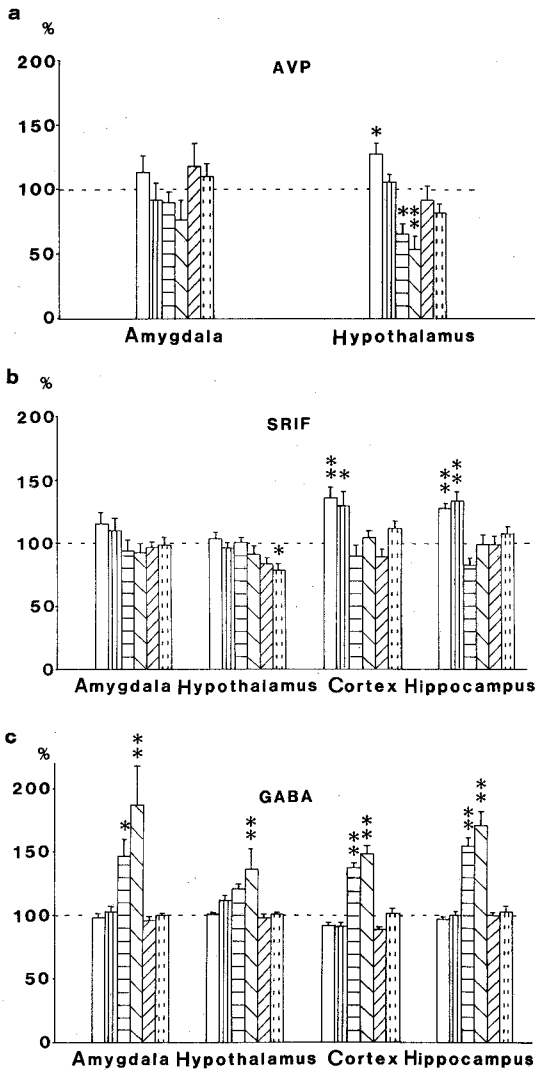


Fig. 1 a: Immunoreactive arginine vasopressin (IR-AVP) content in rat brain
Each bar denotes mean per cent value as in control.
□ 3min, ▨ 0, ▩ 2h, ▪ 6h, ▫ 12h, ▬ 24 h; *p<0.05, **p<0.01.
b: Immunoreactive somatostatin (IR-SRIF) content in rat brain
Each bar denotes mean per cent value in control.
□ 3min, ▨ 0, ▩ 2h, ▪ 6h, ▫ 12h, ▬ 24 h; *p<0.05, **p<0.01.
c: γ -aminobutyric acid (GABA) content in rat brain
Each bar denotes mean per cent value in control.
□ 3min, ▨ 0, ▩ 2h, ▪ 6h, ▫ 12h, ▬ 24 h; *p<0.05, **p<0.01.

ト体温上昇は1分間平均1.25℃であった。脳内 IR-AVP, IR-SRIF, GABA 含量について検討した結果を Fig. 1 に示す。脳内 IR-AVP の含量については、ラット脳内では扁桃核と視床下部以外では、ほとんど測定不能の低レベルを示したために、上記の2部位について検討した。視床下部において、赤外線照射のみで有意の増加がみられた。けいれん発現2時間後の群、6時間後の群で逆に有意の減少がみられた。扁桃核においては、各群ともに有意の変化はみられなかった。脳内 IR-SRIF は、大脳皮質、海馬において、赤外線照射のみの群、けいれん直後の群において、有意の増加がみられた。ただし、視床下部においては、けいれん発現48時間後の群で有意の増加がみられた。GABA は、赤外線照射のみの群、けいれん直後の群では変化がみられず、けいれん発現2時間後の群、6時間後の群において全部位で有意の増加がみられた。

2. 熱性けいれん患児血中 IR-AVP 濃度

Fig. 2 に A 群～F 群の血中 IR-AVP 値を示した。A 群熱性けいれん患児末梢血中 IR-AVP 濃度

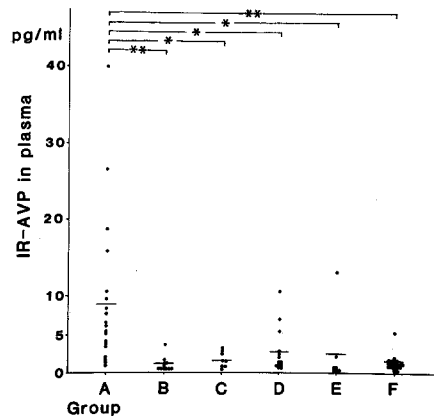


Fig. 2 Immunoreactive arginine vasopressin (IR-AVP) content in human plasma
A: febrile convulsion 9.3±2.2pg/ml (M. ±S.E.M.), B: history of febrile convulsion, fever (-) 1.0±0.3pg/ml, C: history of febrile convulsion, fever (+) 1.7±0.3pg/ml, D: fever only 2.8±0.8 pg/ml, E: epilepsy 2.7±1.7pg/ml, F: fever (-) (control) 1.3±0.2pg/ml, *p<0.05, **p<0.01.

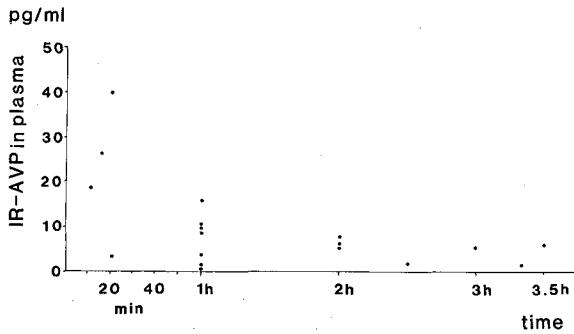


Fig. 3 Immunoreactive arginine vasopressin (IR-AVP) content in plasma of patients with febrile convulsions at varied time points after the occurrence of a seizure

は、他のすべての群に比較して有意に高値であった。D群発熱のみの患児血中IR-AVP濃度は、F群健康児血中IR-AVP濃度と比較して高い傾向を呈したが、有意差はみられなかった。A群熱性けいれん患児において、けいれんから採血までの時間と血中IR-AVP濃度との間には負の相関が認められた (Fig. 3)。すなわち、けいれん直後に血中IR-AVPは高く、以後漸減する傾向にあった。

3. 熱性けいれん患児髄液中IR-AVP濃度

a群：熱性けいれん患児，b群：髄膜炎患児，c群：てんかん患児，d群：発熱のみの患児髄液中のIR-AVP値はそれぞれ， 0.32 ± 0.04 ， 0.38 ± 0.06 ， 0.46 ± 0.04 ， 0.40 ± 0.12 pg/mlで，各群間には有意差はみられなかった。髄液中IR-AVP測定に関する基礎検討では，段階に希釈した検体の用量反応曲線は標準曲線とよい平行関係を呈した。

一方，Sephadex G-25カラムにおいては，合成AVPの溶出位置に一致する大きなピークを認めた (Fig. 4)。髄液中IR-AVPの濃度勾配については採取した最初の1~3ml目とそれに続く4ml目の間に有意差を認めなかった。

4. 熱性けいれん患児髄液中IR-SRIF濃度

Fig. 5にみられるように，I群熱性けいれん患児髄液中IR-SRIF濃度は，II群てんかん患児髄液中IR-SRIF濃度と比較して有意な高値を認めた。髄液中IR-SRIF値は，熱性けいれん群で高値を呈

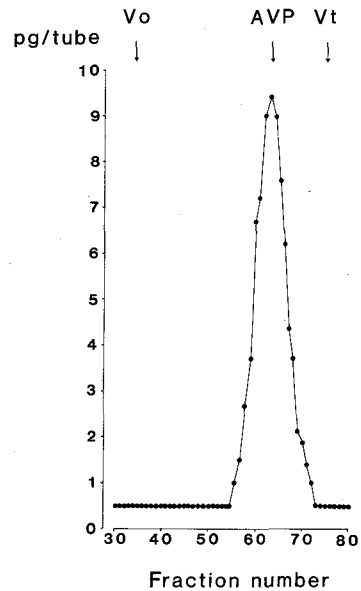


Fig. 4 The gel-filtration profiles of human cerebrospinal fluid (CSF)

Pooled human CSF extracts applied onto a Sephadex G-25column (1.5×75cm) eluted with 1N acetic acid. The column was calibrated with Blue Dextran (Vo), synthetic arginine vasopressin (AVP) and methylene-blue (Vt).

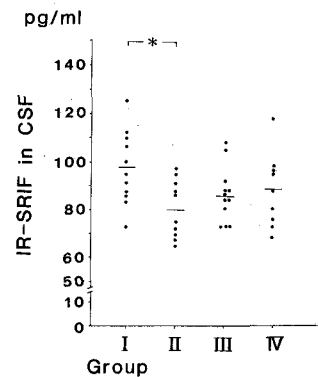


Fig. 5 Immunoreactive somatostatin (IR-SRIF) content in human cerebrospinal fluid (CSF)

I: febrile convulsion 97.4 ± 4.4 pg/ml (M. \pm S.E. M.), II: epilepsy 80.8 ± 3.6 pg/ml, III: meningitis/encephalitis 85.5 ± 3.2 pg/ml, IV: non-convulsive disorders 87.7 ± 4.9 pg/ml, * $p < 0.05$.

したが，髄液採取時の平均年齢が1歳6カ月と他疾患群に比較して低い傾向を呈したので，髄液中

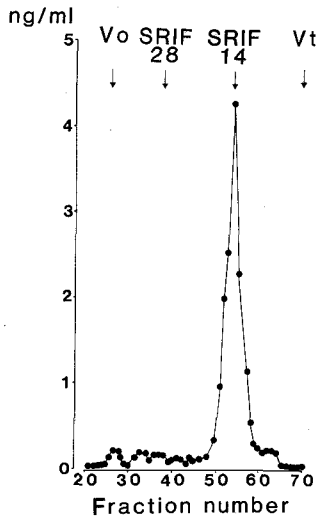


Fig. 6 The gel-filtration profiles of human cerebrospinal fluid (CSF). Pooled human CSF extracts applied onto a Sephadex G-50 column (1.5×80cm) eluted with 1N acetic acid. The column was calibrated with Blue Dextran (Vo), synthetic somatostatin 28 (SRIF28), synthetic somatostatin 14 (SRIF14) and methyleneblue (Vt).

IR-SRIF 値と年齢の相関を Spearman の順位相関により検討したが、相関は認めなかった。髄液中 IR-SRIF 測定に関する基礎検討では、段階的に希釈した検体の用量反応曲線は、標準曲線と良い平行関係を呈した。

一方、Sephadex G-50 カラムにおいては、合成 SRIF-14 の溶出画分に一致する大きなピークを認めた。これに対して SRIF-28 の溶出画分にはピークを認めなかった (Fig. 6)。髄液中 IR-SRIF の濃度勾配は採取した最初の 1~3ml 目とそれに続く 4 ml 目の間に有意差を認めなかった。

考 案

1. 熱性けいれんモデルについての基礎検討

AVP の中枢神経作用についての報告が種々なされているが、体温調節作用もそのひとつであり、AVP は体温降下作用を有するといわれている¹⁰⁾²²⁾。本研究の結果は、視床下部において、高体温でけいれん準備状態にあるときに IR-AVP は有意に増加し、一方けいれん発現 2, 6 時間後では、有意に減少するというものであった。ラット

体温は、けいれん発現の時点で赤外線照射を中止するために、室温では数分以内に照射前の体温に戻り、その数分後にはさらに照射前より低体温を呈した。今回見られた脳内 IR-AVP の変化は、この赤外線照射により一時的に体温が上昇し、続いて低体温となる現象と対応している可能性がある。本研究で幼若ラットにけいれんを発現させた時と同様な環境下において、Forsling らは、仔ブタを高体温環境下におくと体温は上昇し、血中 IR-AVP は上昇すると報告している²²⁾。また、Kasting らも同様の報告をしている³⁾。一方、AVP 線維の視床下部より中隔核への投射が知られている²³⁾。この中隔核では、高体温環境下におくことにより、内因性 AVP 分泌の亢進が認められている。さらに、AVP の中隔核への注入は発熱物質投与による体温上昇を抑えることが知られている¹⁰⁾。すなわち、高体温になると中隔核で AVP 分泌が亢進し、それによって体温を維持するホメオスタシスが働いている。高体温、高体温環境下において視床下部の AVP の分泌が亢進し、末梢のみならず中隔核においても分泌が亢進する。中隔核においては、亢進した AVP が、体温を低下させ、一方、視床下部においては、分泌が亢進したために一時的に枯渇状態を呈しているのかも知れない。

AVP とけいれんとの関係についての報告も多い。AVP の脳室内投与により、けいれん発現あるいは epileptic discharge を伴った異常行動が出現する¹¹⁾²⁴⁾。内因性 AVP の放出刺激である出血や高張性食塩水を負荷すると、AVP 脳室内投与によるけいれん発現が促進される²⁵⁾。AVP の遺伝的な欠損ラット (Brattleboro rat)、あるいは抗 AVP 抗体を前投与したラットでは、熱によるけいれん閾値が高くなる³⁾。Brattleboro rat の扁桃核キンドリングではキンドリング形成が遅れる²⁶⁾。以上の知見は、キンドリングを含め、けいれんと AVP との密接な関与を証明するものであり、AVP がけいれん促進性に働く可能性を示唆しているものと思われる。扁桃核キンドリングが完成したラットの視床下部では IR-AVP の有意の減少がみられ²⁷⁾、一方、血中 IR-AVP は増加していたとの報告がある²⁸⁾。今回の本研究結果にお

いて、ラット視床下部に IR-AVP の変化がみられたことは、体温調節作用のみならず、AVP がけいれん発現にも何らかの関与をしていることを示唆するものかもしれない。しかし、部分発作発現機序に深い関わりのある扁桃核には大きな変化はみられなかった。

本研究の熱性けいれんモデルラットは、高温環境下において体温が上昇し、脳内あるいは末梢での AVP 分泌の亢進が起り、けいれんを惹起させる可能性を示唆している。なお、ストレスの影響について Greenwood らは、ラットで、競走や水泳の身体的ストレスの負荷では、血中 AVP の増加を伴わないので、扁桃核キンドリングラットにおけるけいれん発現直後の血中 IR-AVP の増加は、けいれんという身体的ストレスによるものではないとしている²⁸⁾。

SRIF とけいれん発現との関与を示唆している報告がある^{13)~15)}。今回の熱性けいれんモデルラットにおいて、大脳皮質、海馬でけいれん準備状態、けいれん発現時に有意の上昇がみられたことは、けいれん感受性の高い状態において脳内 IR-SRIF が増加するという知見と一致するものである¹³⁾¹⁴⁾。最近、扁桃核キンドリングラットにおける脳内 SRIF メッセンジャー RNA の増加が報告されており、この脳内 IR-SRIF 上昇は、SRIF の合成の増加によるものであることも示唆されている²⁹⁾。

GABA は抑制性の神経伝達物質として知られている。動物では、脳内 GABA 濃度を低下させると、異常な興奮状態となり、けいれんを発現し易くなることが知られている³⁰⁾。しかし、実験てんかんモデル動物で脳内 GABA 濃度を測定した結果は、減少³¹⁾、不変³²⁾、増加³³⁾と必ずしも一定した知見が得られていない。今回の研究結果は、けいれん直後では GABA 濃度に変化はないが、けいれん数時間後に有意の増加が扁桃核、視床下部、大脳皮質、海馬でみられた。このことは、熱性けいれん患児髄液中の GABA 濃度に変化がみられたとの報告³⁴⁾と考え合わせると興味深い。

2. 熱性けいれん患児についての臨床的検討

本研究で熱性けいれん患児血中 IR-AVP は、他

群に比較して有意の増加を呈した。特に、発熱のみの患児に比較して有意の血中 AVP の増加を呈し、他方、発熱のみの患児血中 IR-AVP は、平熱の健康児の値と有意差がなかった。さらに、熱性けいれん既往を有する患児の血中 IR-AVP が、発熱の有無においても有意な変化を呈さなかったことは、AVP がけいれんの発現に、より直接的に関与している可能性を示唆した。ただし、体温上昇の程度、採血までの発熱持続時間が関係する可能性はあるが、熱性けいれん患児の採血時の体温は平均 38.97℃、発熱のみの患児のそれは、平均 38.94℃であり、全く差はみられなかった。

全身性強直間代性けいれん患児において、けいれん直後(10分以内)に IR-AVP の増加が報告されている³⁵⁾。今回の熱性けいれん患児の採血は、けいれん発現より、ほとんどが 3.5 時間以内に施行された。すなわち採血のタイミングが問題になる可能性がある。同一患児で採血を繰り返しての検討ではないが、本研究では、熱性けいれん発現より採血までの時間と血中 IR-AVP との間には、負の相関が見られた。これらのことから、熱性けいれん患児の血中 IR-AVP の増加は一過性であり、発熱よりもけいれん発現後比較的早期の状態と関与している可能性が示唆された。Aminoff らは、ヒト全身強直間代性けいれん直後の血中 IR-AVP の増加は、成長ホルモンの分泌を伴っていないので、けいれんに反応する非特異的なストレスによって生じたものではないとしている³⁶⁾。また、今回のてんかん患児においては、1 例をのぞいて抗けいれん剤を服用する前に採血しており、抗けいれん剤と血中 IR-AVP の関係はほとんどないものと思われる。

髄液中の AVP は、中枢神経由来と考えられ³⁷⁾、具体的には視床下部から第 3 脳室への神経線維から由来する可能性が考えられている³⁸⁾³⁹⁾。今回の研究結果は、熱性けいれん患児 CSF 中の IR-AVP は他の群と比較して有意差を認めず、むしろ減少している傾向を呈した。これは、熱性けいれんモデルラットのけいれん 2~6 時間後の視床下部 IR-AVP の有意の減少と対応している可能性があり、さらに例数、条件を考慮して検討すべ

きと考えている。

抗けいれん剤（カルバマゼピン）の治療を受けている患児の髄液中 IR-SRIF は減少するとの報告がある⁴⁰⁾。Pitkänen らは、抗けいれん剤の治療を受けているにもかかわらず、頻回にけいれん発作を反復するてんかん患児の髄液中の IR-SRIF は、中枢性疾患を疑わせない対照群と比較して有意の低値を呈し、抗けいれん剤の治療を受けていない初発のけいれん患児の髄液中 IR-SRIF は、対照群と比較して有意な変化を呈さなかったと報告している⁴¹⁾。今回の研究結果では、てんかん患児10例中2例にカルバマゼピンの治療がなされている。熱性けいれん患児 CSF 中 IR-SRIF は、てんかん患児 CSF 中 IR-SRIF と比較して有意の増加を認めた。しかし、非けいれん群との間には有意差が認められなかった。けいれん群、髄膜・脳炎群においても大部分はけいれん発現当日に髄液を採取しているが、これらの両群と非けいれん群の間にも有意差が認められなかった。これらのことより、髄液中の IR-SRIF 変化は、けいれん発現に直接関与している可能性は少ないと思われた。

結 論

1) 熱性けいれんモデルラットを作製し、ラット脳内 IR-AVP, IR-SRIF, GABA を検討した。IR-AVP は視床下部、IR-SRIF は大脳皮質、海馬、GABA は脳各部位において有意の変化が認められた。

2) 熱性けいれん患児血中 IR-AVP, 髄液中 IR-AVP, IR-SRIF を検討した。熱性けいれん患児血中 IR-AVP は、熱性けいれん既往の患児、発熱のみの患児、てんかん患児、健康児のそれと比較して有意の高値を呈した。この IR-AVP の変化は、けいれん発現後比較的早期の状態と関与している可能性を示唆した。また、熱性けいれん患児髄液中 IR-SRIF は、てんかん患児のそれと比較して有意の変化が認められた。

3) 以上のごとく、熱性けいれんモデルラットにおいて、脳内 AVP, SRIF, GABA 含量が変動した。一方、熱性けいれん患児において、痙攣直後に血中 AVP レベルの上昇、髄液中 SRIF の高値を示した。両者の結果を直ちに関連づけることに

は慎重を要するが、一部の变化はよく対応したものであり、本研究に用いた熱性けいれんモデルラットは、熱性痙攣の発現の物質的背景を探る上で、一定の意義を有するものと考えられた。

稿を終えるにあたり、御教授、御校閲を賜りました福山幸夫教授、ならびに本研究にあたり終始直接御指導、御助言を賜りました滋賀医大精神科加藤進昌助教授に心より感謝申し上げます。また、本研究に御協力いただきました当教室および至誠会第二病院の諸先生方に感謝いたします。

文 献

- 1) **Bajorek JG, Lee RJ, Lamax P:** Neuropeptides: anticonvulsant and convulsant mechanisms in epileptic model systems and in humans. *In* Basic Mechanisms of the Epilepsies: Neuropeptides in Epilepsy (Delgado-Escueta AV, Ward AA, Woodbury DM et al, eds) pp485-500, Raven Press, New York (1986)
- 2) **Kasting NW, Veale WL, Cooper KE:** Convulsive and hypothermic effects of vasopressin in the brain of the rat. *Canad J Physiol Pharmacol* 58: 316-319, 1980
- 3) **Kasting NW, Veale WL, Cooper KE et al:** Vasopressin may mediate febrile convulsions. *Brain Res* 213: 327-333, 1981
- 4) **Veale WL, Cooper KE, Ruwe WD:** Vasopressin: Its role in antipyresis and febrile convulsions. *Brain Res Bull* 12: 161-165, 1984
- 5) **Robinson AG:** Regulation and pathophysiology of posterior pituitary function. *In* Clinical Neuroendocrinology (Collu R, Brown GM, Loon GV eds) pp65-90, Blackwell Scientific Publications, Boston (1988)
- 6) **Hamamura M, Shibuki K, Yagi K:** Amygdalar inputs to ADH-secreting supraoptic neurons in rats. *Exp Brain Res* 48: 420-428, 1982
- 7) **Oldfield BJ, Hou-Yu A, Silverman AJ:** A combined electron microscopic HRP and immunocytochemical study of the limbic projections to rat hypothalamic nuclei containing vasopressin and oxytocin neurons. *J Comp Neurol* 231: 221-231, 1985
- 8) **Sawchenko PE, Swanson LW:** The organization and biochemical specificity of afferent projections to the paraventricular and supraoptic nuclei. *Prog Brain Res* 60: 19-29, 1983
- 9) **Silverman AJ, Oldfield BJ:** Synaptic input to vasopressin neurons of the paraventricular

- nucleus (PVN). Peptides 45 : 149-150, 1984
- 10) **Cooper KE, Kasting NW, Lederis K et al :** Evidence supporting a role for endogenous vasopressin in natural suppression of fever in sheep. *J Physiol* 295 : 33-45, 1979
 - 11) **Abood LG, Knapp R, Mitchell T et al :** Chemical requirements of vasopressins of barrel rotation convulsions and reversal by oxytocin. *J Neurosci Res* 5 : 191-199, 1980
 - 12) **de Weid D :** Peptides and behavior. *Life Sci* 20 : 195-204, 1977
 - 13) **Kato N, Sundmark JC, von Middlesworth L et al :** Immunoreactive somatostatin and β -endorphin content in the brain of mature rats after neonatal exposure to propylthiouracil. *Endocrinology* 110 : 1851-1855, 1982
 - 14) **Kato N, Higuchi T, Frisen HG et al :** Changes in immunoreactive somatostatin and beta-endorphin content in rat brain after amygdaloid kindling. *Life Sci* 3 : 2415-2422, 1982
 - 15) **Higuchi T, Sikand GS, Kato N et al :** Profound suppression of kindled seizures by cysteamine: possible role of somatostatin to kindled seizures. *Brain Res* 288 : 359-362, 1983
 - 16) **Nagaki S, Kato N, Minatogawa Y et al :** Effects of anticonvulsants and gamma-aminobutyric acid (GABA)-mimetic drugs on immunoreactive somatostatin and GABA contents in the rat brain. *Life Sci* 46 : 1587-1595, 1990
 - 17) **Higuchi T, Yamazaki O, Takazawa A et al :** Effects of carbamazepine and valproic acid on brain immunoreactive somatostatin and γ -aminobutyric acid in amygdaloid-kindled rats. *Eur J Pharmacol* 125 : 169-175, 1986
 - 18) **Glowinski J, Iversen LL :** Regional studies of catecholamines in the rat brain. *J Neurochem* 13 : 655-669, 1966
 - 19) **Okada Y, Taniguchi H, Shimada C :** High concentration of GABA and high glutamate decarboxylase activity in rat pancreatic islets and human insulinoma. *Science* 194 : 620, 1976
 - 20) 福山幸夫 : 小児のてんかん境界領域—とくに熱性けいれんおよびいわゆる乳児けいれんについて. *精神医学* 5 : 211-222, 1963
 - 21) 大磯ユタカ, 岩崎泰正, 高槻健介ほか : 高感度ラジオイムノアッセイ・キットによる血中バゾプレッシン測定の基礎的, 臨床的検討. *ホルモンと臨* 34 : 955-958, 1986
 - 22) **Forsling ML, Ingram DL, Stanier NW :** Effects of various ambient temperatures and heating and cooling the hypothalamus and cervical spinal cord on antidiuretic hormone secretion and urinary osmolality in pigs. *J Physiol* 257 : 673-686, 1976
 - 23) **Sofroniew MV, Weindl A :** Projections from the parvocellular vasopressin and neurophysin-containing neurons of the supra-chiasmatic nucleus. *Am J Anat* 153 : 391-430, 1978
 - 24) **Kruse H, von Wimersa Greidanus TB, de Weid D :** Barrel rotation induced by vasopressin and related peptides in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 7 : 311-313, 1977
 - 25) **Burnard DM, Pittman QJ, Veale WL :** Increased motor disturbances in response to arginine vasopressin following hemorrhage or hypertonic saline; evidence for central AVP release in rats. *Brain Res* 273 : 59-65, 1983
 - 26) **Gillis BJ, Cain DP :** Amygdala and pyriform cortex kindling in vasopressin deficient rats (Brattleboro stain). *Brain Res* 271 : 375-378, 1983
 - 27) 山崎 治, 樋口輝彦, 高沢 彰ほか : 抗てんかん薬のキンドリングけいれん抑制効果と脳内ソマトスタチン, バゾプレッシンの変化. *精神薬療基金研年報* 16 : 52-57, 1985
 - 28) **Greenwood RS, Meeker RB, Hayward JN :** Amygdala kindling elevates plasma vasopressin. *Brain Res* 538 : 9-14, 1991
 - 29) **Sinoda H, Schwartz jP, Nadi NS :** Amygdaloid kindling of rats increases pre-prosomatostatin mRNA and somatostatin without affecting glutamic acid decarboxylase (GAD) mRNA or GAD. *Molec Brain Res* 5 : 243-246, 1989
 - 30) **Wood JD :** The role of γ -aminobutyric acid in the mechanism of seizures. *Prog Neurobiol* 5 : 77-95, 1975
 - 31) **Koyama I :** Amino acids in the cobalt-induced epileptogenic and non-epileptogenic cat's cortex. *Canad J Physiol Pharmacol* 50 : 740-752, 1972
 - 32) **Hansen S :** Brain amino acids in baboons with light induced epilepsy. *Brain Res* 50 : 480-483, 1973
 - 33) **King IJ, Lao L :** Brain amino acids during convulsions. *J Neurochem* 22 : 307-309, 1974
 - 34) **Löscher W, Rating D, Siemes H :** GABA in cerebrospinal fluid of children with febrile convulsions. *Epilepsia* 22 : 697-702, 1981
 - 35) **Smith JE, Williams K, Burkett S et al :** Oxytocin and vasopressin responses to ECT.

- Psychiatr Res 32 : 201-202, 1989
- 36) **Aminoff MJ, Simon RP, Wiedemann E**: The hormonal responses to generalized tonic-clonic seizures. *Brain* 107 : 569-578, 1984
- 37) **Luerssen TG, Robertson GT**: Cerebrospinal fluid vasopressin and vasotossin in health and disease. *In Neurobiology of Cerebrospinal Fluid 1* (Wood JH ed) pp613-623, Plenum, New York (1980)
- 38) **Zimmerman E, Robinson AG**: Hypothalamic neurons secreting vasopressin and neurophysin. *Kidney Int* 10 : 12-24, 1976
- 39) **Jenkins JS, Mather HM, Ang V**: Vasopressin in human cerebrospinal fluid. *J Clin Endocrinol Metab* 50 : 364-367, 1980
- 40) **Rubinow DR, Post RM, Gold PW et al**: Effects of carbamazepine on cerebrospinal fluid somatostatin. *Psychopharmacology* 85 : 210-213, 1985
- 41) **Pitkänen A, Lepola U, Ylinen A et al**: Somatostatin and β -endorphin levels in cerebrospinal fluid of nonmedicated and medicated patients with epileptic seizures. *Neuropeptides* 13 : 9-15, 1989
-