

平成 29 年 8 月 31 日現在

機関番号：83801

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462209

研究課題名(和文)SCSの抗てんかん作用

研究課題名(英文)The anti-epileptic effect of spinal cord stimulation in kainic acid induced epilepsy rat model

研究代表者

近藤 聡彦 (KONDO, AKIHIKO)

独立行政法人国立病院機構(静岡・てんかん神経医療センター臨床研究部)・その他部局等・その他

研究者番号：20721137

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：ラットの脊髄刺激(SCS:spinal cord stimulation)による抗てんかん作用の検討のため、上位脊髄の硬膜外に電極を留置し、留置翌日より1日1時間のSCSを1週間継続した。刺激強度は運動誘発閾値の80%に設定し、刺激周波数は2,10,15,25,50,100,200の7種類に設定した。SCSを行った群と対照群のラットの腹腔内にカイニン酸(12mg/kg)を投与して癲癇を誘発し、投与後6時間以内の癲癇発作の重症度を判定した。その結果、いずれの刺激条件でも重症度を抑える傾向にあったが、統計学的には200Hzで刺激した群のみが対照群と比較して有意差を持って抗てんかん作用を示した。

研究成果の概要(英文)：Male Fischer 344 rats received SCS(spinal cord stimulation) with an epidural electrode at C1-2 level for one week. After SCS, the rats were injected with KA (12mg/kg, i.p.).The behavior was monitored for 6 h following KA injection and assigned a score for seizure stage using Racine scale. As a result, SCS with a frequency of 200Hz significantly reduced seizure severity in Kainic acid induced epilepsy rats model. The result suggests that SCS with high frequency exerts anticonvulsant effects.

研究分野：てんかん

キーワード：てんかん 脊髄刺激

### 1. 研究開始当初の背景

てんかんは繰り返し起こる突然の多様な発作症候を呈する慢性の神経疾患で、日本では約 100 万人の患者数が推定されており、決して稀な疾患ではない。てんかんには薬物療法が有効で、多くの患者が支障なく通常の社会生活を送ることが可能である。しかし、てんかん患者の約 3 割は薬物治療に抵抗性を示す、いわゆる難治性てんかんとされる。そのうち、発作焦点切除術に代表される根治を目的とした外科治療によって、発作消失が期待できる割合は患者全体の数%にすぎない。切除外科の適応外となった難治例では、発作の軽減を目的とした緩和術が考慮される場合もある。本邦では迷走神経刺激療法(VNS)が施行可能であるが、手術を受けた半数の患者で術後に発作頻度が半減するまでの緩和効果が期待できるに過ぎないのが実情である。その他の刺激療法としては、欧米では海馬などの発作焦点あるいは視床に対する脳深部刺激療法なども行われているが、抗てんかん作用についての神経生理学的機序は完全には解明されておらず、またその有効性も確立されるには至っていない。

一方で脊髄刺激療法 (Spinal Cord Stimulation:SCS)は、1965 年に Melzack と Wall により提唱された gate control theory に基づき、疼痛コントロール目的に 1967 年に末期癌患者に初めて施行された。その鎮痛機序に関してはいまだに完全に解明されていないが、現在提唱されている機序は 1) 脊髄後索刺激が順行性に上脊髄性に中枢へ投射し、視床などに直接作用する、2) 逆行性に伝導し、脊髄後核内の異常な過敏性を抑制する、の 2 つである。

先述の VNS は双極電極を用いて頸部迷走神経を刺激する治療法であるが、VNS 施行例では大脳皮質のみならず視床でも脳血流変化がみられ、視床を介した広範な大脳皮質活動の修飾が抗てんかん作用の機序のひとつ

として想定されている。SCS も同様のメカニズムによって抗てんかん作用をもたらす可能性があるが、この点に関する研究はこれまで少なく、その機序についても不明な点が多い。

### 2. 研究の目的

薬剤誘発てんかんモデルラットの急性期における SCS の抗てんかん作用を検討することを本研究の目的とした。

### 3. 研究の方法

まず全身麻酔下に Fischer344 ラットの頸椎(C1 の下半分と C2)の椎弓切除を行い、脊髄硬膜表面を露出して、コントロール群はそのまま閉創を行った。一方 SCS 群では脊髄硬膜表面に銀玉電極を留置して骨セメントで固定したのちに閉創した。SCS 群に対しては引き続き、留置翌日より 1 日 1 時間の SCS を 1 週間継続した。刺激条件については単極刺激で、pulse width は 100 $\mu$ sec で一定とし、刺激強度を運動誘発閾値の 80% に設定した。刺激頻度による効果の違いを検証するために刺激周波数を 2、10、15、25、50、100、200Hz の 7 種類とし、コントロール群と合わせて全 8 群とした (2Hz-SCS 群:n=6、10Hz-SCS 群:n=6、15Hz-SCS 群:n=6、25Hz-SCS 群:n=6、50Hz-SCS 群:n=8、100Hz-SCS 群:n=6、200Hz-SCS 群:n=7、コントロール群:n=16)。SCS 開始から 1 週間後に全群のラットの腹腔内にカイニン酸 (12mg/kg) を投与しててんかん発作を誘発し、投与後 6 時間までの急性期のてんかん発作の重症度を評価した。判定には Racine classification(Racine et al., 1972)を使用した。てんかん発作が遷延する場合には動物愛護の観点からジアゼパムの投与により鎮痙を図り、体重減少が認められる場合には補液を行って体重維持に努めた。

#### 4. 研究成果

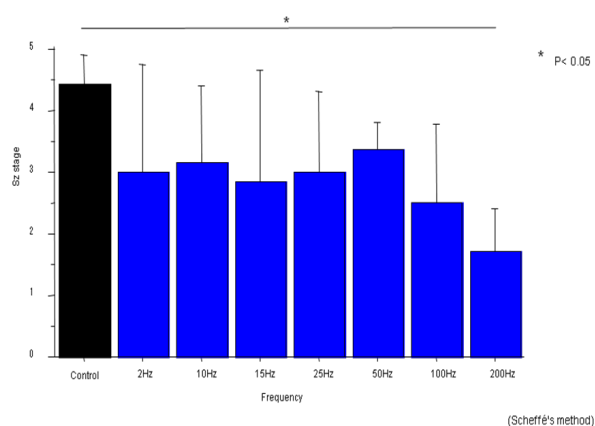
コントロール群のてんかん発作の重症度 (seizure stage) の平均は 4.4 であった。SCS 群では 2Hz-SCS 群は 3.0、10Hz-SCS 群は 3.2、15Hz-SCS 群は 2.8、25Hz-SCS 群は 3.0、50Hz-SCS 群は 3.4、100Hz-SCS 群は 2.5、200Hz-SCS 群は 1.7 であった。いずれの刺激条件でも発作の重症度を抑える傾向にあったが、200Hz で刺激した群のみが対照群と比較して統計学的に有意差を持って抗てんかん作用を示した(p=0.0014)。以上の結果より、カイニン酸による薬物誘発てんかんモデルラットの急性期において、SCS は行動学的にてんかん発作症状の改善効果があることが示唆された。

これまでカイニン酸によるてんかん誘発モデルにおける SCS の抗てんかん作用に関する報告はなく、他の薬剤 (Pentylentetrazole) を用いた過去の動物実験では高周波による脊髄刺激が間接的に視床を刺激することで抗てんかん作用をもたらすという機序が推察されている (Jiao J et al, Neuromodulation. 2016)。実際に臨床の場でも痙縮に対する治療目的に SCS を受けた患者で欠神発作や強直・間代発作などが抑制されたという報告もある(Waltz J et al, Appl Neurophysiol. 1981)。SCS は迷走神経刺激術や視床に対する脳深部刺激療法などに比べて、手技的に簡便で侵襲度が低く、本研究の結果からは難治性てんかんに対する緩和術として治療選択肢の一つとなり得る可能性がある。

なお VNS の抗てんかん作用は長期漸増的に発揮されるとされており、中枢神経系において分子細胞レベルでの変化が誘発されている可能性も推察されている。ラットでは BrdU 陽性細胞数や BDNF (brain-derived neurotrophic factor) 陽性細胞数の増加に加え、DCX 陽性ニューロン樹状突起の形態学的

複雑性の長期的増大などが確認されている (Biggio F et al, Int J Neuropsychopharmacol 2009)。SCS においても長期漸増的な抗てんかん作用について考慮すべきであり、今後は慢性期モデルでの SCS の治療効果についても検討を加え、併せて脳波解析や組織学的評価も行い、その機序を明らかにする。

	Control (n=16)	2Hz (n=6)	10Hz (n=6)	15Hz (n=6)	25Hz (n=6)	50Hz (n=8)	100Hz (n=6)	200Hz (n=7)
Stage I	0	2	1	2	1	0	2	3
Stage II	1	0	0	1	0	0	0	3
Stage III	1	1	2	0	4	5	3	1
Stage IV	4	2	3	2	0	3	1	0
Stage V	10	1	0	1	1	0	0	0
Average of Sz stage	4.4	3.0	3.2	2.8	3.0	3.4	2.5	1.7



#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 件)

〔学会発表〕(計 2件)

近藤聡彦 てんかんラットモデルに対する脊髄刺激の抗てんかん作用 日本脳神経外科学会 第75回学術総会 2016年10月1日 福岡

Pritsana Punyawai The effect of spinal cord stimulation in kainic acid induced epilepsy rat model 第50回日本てんかん学会学術集会 2016年10月7日 静岡

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：

番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況（計 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

近藤 聡彦 (KONDO, Akihiko)

独立行政法人国立病院機構静岡てんかん・  
神経医療センター 臨床研究部・その他部局  
等・その他

研究者番号：20721137

##### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：

##### (4) 研究協力者

( )