

Cardiazol賦活による犬の脳波

誌名	日本獣医師会雑誌 = Journal of the Japan Veterinary Medical Association
ISSN	04466454
著者	鈴木, 實 七條, 喜一郎 竹内, 崇
巻/号	44巻5号
掲載ページ	p. 496-501
発行年月	1991年5月

Cardiazol 賦活による犬の脳波

鈴木 實 七條喜一郎 竹内 崇

鳥取大学農学部 (鳥取市湖山町南 4-101, 〒680)

(平成 2 年 10 月 12 日受付・平成 2 年 12 月 12 日受理)

Cardiazol Activated Electroencephalogram in Dogs

MINORU SUZUKI, KIITIRO SITIZYO and TAKASHI TAKEUCHI (Faculty of
Agriculture, Tottori University, Koyama-cho, Tottori 680)

SUMMARY

Cardiazol activated electroencephalograms (EEG) were recorded from four normal dogs. The relationship between clinical features and the appearance of signs of electroencephalographic abnormality was investigated. The EEG seizures were a mixture of spikes, slow waves, and spike-and-slow-wave complexes in the early stage of Cardiazol activation. Following this spike-and-slow-wave complex phase, the EEG revealed persistent and generalized spikes (grand mal phase) and thereafter revealed an inactive phase (resting phase). Clinical manifestations of the seizures consisted of tonic flexion, tonic extension, and clonic convulsion. These motor seizures were in association with changes in the EEG seizures. A typical change in activities of the brain was observed by power spectral analysis. It was concluded that cardiazol activation was a useful technique for reproducing epileptic seizures, and that the activated EEG examination was also useful for clinical diagnosis in epileptic dogs.

—Key Words: Cardiazol activation, dog, electroencephalogram, epileptic seizure.

-----*J. Jpn. Vet. Med. Assoc.*, 44, 496~501 (1991)

要 約

犬の脳波を臨床に応用するための基礎的研究の一環として、中枢神経興奮薬である 1,5-pentylentetrazol (東京化成工業, Cardiazol) 賦活による脳波について検討した。Cardiazol 賦活の初期には、棘波、徐波、棘・徐波複合の混在する発作波が出現した。これに続いて、持続性の棘波 (大発作期) が全導出に出現し、その後、電気的無活動の状態 (放電休止期) となった。Cardiazol 賦活によってみられた運動発作は、屈曲相、強直相、間代相の各痙攣発作であった。これらの運動発作は脳波発作との関連がみられた。脳波の power spectrum 分析では、Cardiazol 投与後 total power は急激に増加し、暫時高値を維持した後、急激に減少して投与前の値に復する経過をとった。周波数成分比および平均周波数においてもそれぞれ一定の経過をとる傾向が認められた。以上のことから、Cardiazol 賦活は犬のてんかん様発作を再現する手段として有用であり、てんかん様症状のみられる犬の臨床診断に賦活脳波を応用するうえで、痙攣発作時の脳波パターンの参考になるとと思われる。

—キーワード: Cardiazol 賦活, 犬, 脳波, てんかん発作.

犬の臨床脳波に関する総説、報告等^{1-5, 7-11, 13-16, 20, 21)}多くみられるが、電極の種類、電極数、電極装着部位、電極の組合せ等、研究者によってその導出記録方法が統一されていない。著者らは、犬の臨床脳波に関する基礎的研究の一環として、表面脳波 EEG (頭皮上脳波 scalp electroencephalogram, scalp EEG) と皮質脳波 (electrocorticogram, ECoG) およびそれらの単極導出法と双極導出法については、すでに報告した^{17, 18)}。前報で述べたように、動物覚醒時の EEG 導出記録は、体動、頭皮の動き、筋電図等、artifact の混入する要因が多い。それによって、犬 EEG の臨床的応用に際して無麻酔で安定した EEG の記録波形が得難い場合には、麻

酔下の EEG を導出記録することによって artifact の少ない、比較的正確な大脳情報が得られるのではないかと推論した¹⁸⁾。

本報では臨床脳波検査の必須手技の一つである脳波の賦活 (activation) を試みた。すなわち、薬物による脳波賦活法として 1,5-pentylentetrazol (東京化成工業, Cardiazol) 適用時の EEG を導出記録し、その波形、周波数成分ならびに total power について検索した。

材料および方法

実験動物および導出方法

実験動物は、一般検査で異常のない、体重 10.5 ~

14.5 kg の雑種成犬雄 4 頭を供試した。

探査電極 (LF, RF, LO, RO, V) および基準電極 (N) の装着部位、電極の組合せおよび電極の極性、EEG の導出記録方法 (単極導出, 双極導出) 等は前報^{17,18)}と同様の方法で行った。導出にあっても前報と同様に被検動物をシールド室内に置き、記録は脳波計 (三栄測器製, 1 A 52 型) を用いて時定数 0.3 sec, 校正 5 mm/50 μ V, 紙送り速度 30 mm/sec で行い、同時に磁気テープレコーダー (SONY, FRC-1402 N) にも収録した。EEG 導出のための電極はワニグテクリップを使用した。

EEG 記録に際しては、心電図 (ECG) および呼吸曲線 (RES) も脳波記録紙上に同時記録した。ECG は標準肢誘導第 II 導出とし、導出電極はワニグテクリップを使用した。呼吸曲線は胸囲型変換器 (transducer) を用い、吸息期が上向きとなるように記録した。心電図および呼吸曲線の時定数はともに 1.5 sec とした。

実験操作

中枢神経興奮薬による脳波の賦活実験は次に述べる順序にしたがって行った。すなわち、犬を腹臥位に保定し、頭部を剪毛の後、十分に清拭した。また、電極装着部位の皮下に局所麻酔薬 1% lidocaine hydrochloride (藤沢薬品工業, Xylocaine) を注射し、頭皮を飽和食塩水で浸潤させた後、電極を装着した。

電極の装着を終えた犬に筋弛緩薬 suxamethonium chloride (山之内製薬, Succin) を体重 1 kg 当たり 20 mg を橈側皮静脈 (cephalic vein) より投与し、動物を不動化すると同時に Y 字型気管カニューレを挿入し人工呼吸を施した。人工呼吸は改良型動物人工呼吸器 (夏目製作所製, KN-50-II 型) を用いて行った。血中 O_2 および CO_2 濃度は計測していないが、換気頻度および換気量は薬物投与前における各動物の呼吸数および胸郭運動の大きさとほぼ同程度になるように調節した。これらの前処置を施した犬は、3 分間の control EEG を導出記録した後、中枢神経興奮薬 (Cardiazol) を体重 1 kg 当たり 20 mg の割合で橈側皮静脈に投与し、投与開始から 8 分間の EEG を記録した。

また、痙攣現象の推移の指標を得るために、無拘束、覚醒状態の犬の橈側皮静脈内に、Cardiazol を体重 1 kg 当たり 20 mg の割合で注射し、屈曲性痙攣、強直性痙攣および間代性痙攣について、投与開始直後からのそれぞれの痙攣発生時間と終了時間を測定した。

分析方法

Cardiazol 投与時の EEG は、周波数、周波数成分比について分析した。分析は signal processor (三栄測器製, シグナルプロセッサ 7 T 08) を使用して行った。磁気テープに収録した EEG は高速フーリエ変換法 (fast fourier transform, FFT) により処理し、power spectrum, energy の百分率組成 (percent power), 平均周波数および total power を算出し、その結果を typutor (カシオ計算機, MODEL-550 型) に記録した。平均周波数は 1 Hz から 30 Hz までの power spectrum の加重平均とした。周波数成分比は、周波数を 1.0 ~ 3.5 Hz, 3.5 ~ 7.5 Hz および 7.5 ~ 30.0 Hz の 3 段階の周波数帯域に分け、各帯域の power の energy を百分率変換して求めた。Total power は 1.0 Hz から 30.0 Hz までの power spectrum の総和とした。1 例についての 1 回の data 取り込み時間は 8.8 sec ($4 \times 3.9 \times 10^{-3} \times 512$ sec) とし、30 回 (約 5 分) 行った。

これらの分析は Cardiazol 投与開始直後から約 5 分間の双極導出 8 channel の EEG について行った。

成 績

Cardiazol 投与によって起こる痙攣現象

Cardiazol 投与によって犬は次のような 3 種の痙攣現象を発現経過した。すなわち、投与後平均約 11 sec で犬は四肢を屈曲し、背彎姿勢をとり、肩部から腰部にかけて振戦 (tremor) がみられた (屈曲相, tonic flexion)。次いで、犬は速やかに四肢を伸展し、後弓反張の姿勢を示した (強直相, tonic extension)。その後、痙攣は間歇的な四肢痙攣を示す間代性痙攣に移行 (間代相, clonic convulsion) した後、消失した。これらの各痙攣相の発生時間および持続時間を 4 頭の犬について測定し、その平均値および標準偏差を表 1 に示した。各痙攣相とも、発生時間、終了時間および持続時間においてバラツキがみられた。

Cardiazol 投与時の EEG

犬に Cardiazol を投与すると EEG は著明に高振幅、高周波数となり、てんかん様発作波 (epileptic seizure discharge) が認められた。このような大発作波は、実験に使用した全 4 例の犬の EEG に共通した定型的な EEG pattern であった。

図 1-a に投与前 (Succin 投与・人工呼吸, 以下同様) の EEG の 1 例を示したが、この図にみられるよう

表 1 Cardiazol 投与による痙攣各相の開始時間および持続時間

	屈曲性痙攣	強直性痙攣	間代性痙攣	痙攣終了
開始時間	11.1 \pm 6.7	21.0 \pm 6.7	43.3 \pm 10.6	135.3 \pm 20.6
持続時間	10.1 \pm 7.0	22.5 \pm 6.5	91.8 \pm 26.3	

Mean \pm S.D. n = 4 (sec)

Cardiazol 賦活による犬の脳波

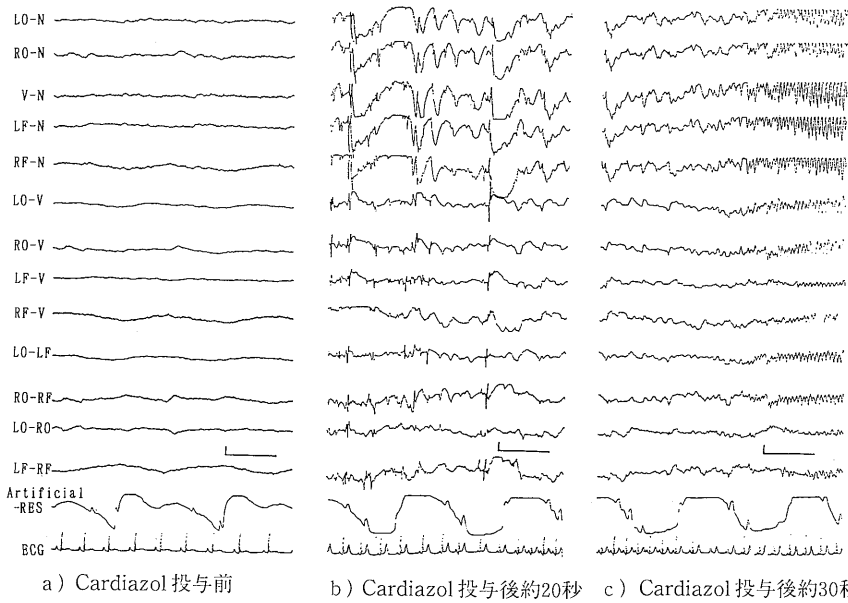


図1 Cardiazol 賦活による EEG の経時的変化 calibration marks は $50\mu V$, 1 sec

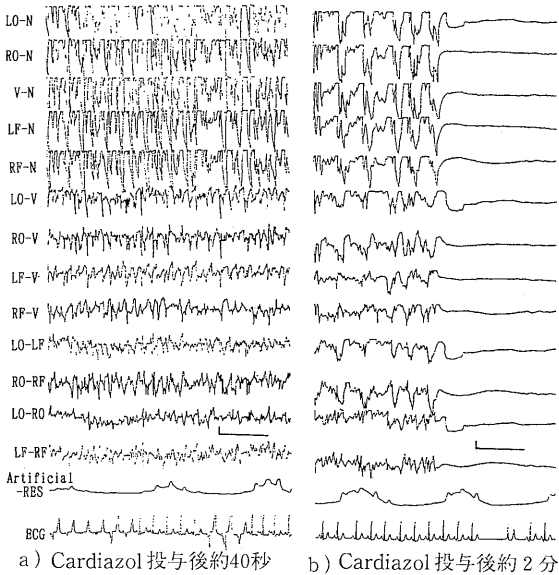


図2 Cardiazol 賦活による EEG の経時的変化 calibration marks は $50\mu V$, 1 sec

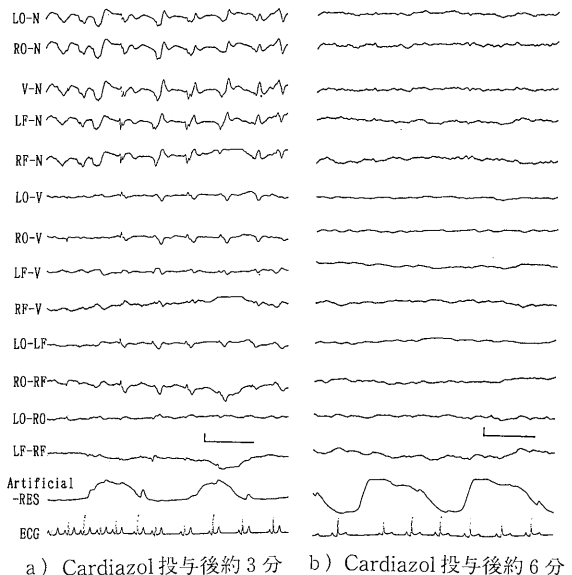


図3 Cardiazol 賦活による EEG の経時的変化 calibration marks は $50\mu V$, 1 sec

に低電位 EEG (low voltage EEG) の pattern であった。これに対して、Cardiazol 投与後約 30 sec の EEG は図 1-b にみられるように不規則な棘波、徐波および棘波と徐波の複合した棘・徐波複合 (spike-and-slow-wave complex) が間歇的に出現した。このような棘波、徐波および棘・徐波複合の pattern は時間の経過とともに振幅が増大し、かつ律動性の棘波が出現した (図 1-c)。投与後約 40 sec を経過すると図 2-a にみられるように、

Cardiazol 投与によって生じた律動性の高振幅棘波は高周波数で連続的に発生し、出現の初期には振幅の暫増、暫減を繰り返しつつ推移した。その後、次第に律動性を減じ、周波数の減少と振幅の増大を示した後、すべての導出で律動性棘波が消失した (図 2-b)。

律動性棘波の消失に引き続いて電位変化がみられないかまたは低振幅の紡錘波が現れる時期があり、その後、棘波および徐波の群発がみられる時期 (図 3-a)、低振

表2 Cardiazol投与による脳波各相の開始時間および持続時間

	棘・徐波複合	大発作波	放電休止期	放電休止期の終了
開始時間	17.4±4.3	23.5±3.3	123.5±18.0	137.2±17.4
持続時間	6.2±2.6	99.9±19.7	12.3±3.2	

Mean ± S.D. n = 4 (sec)

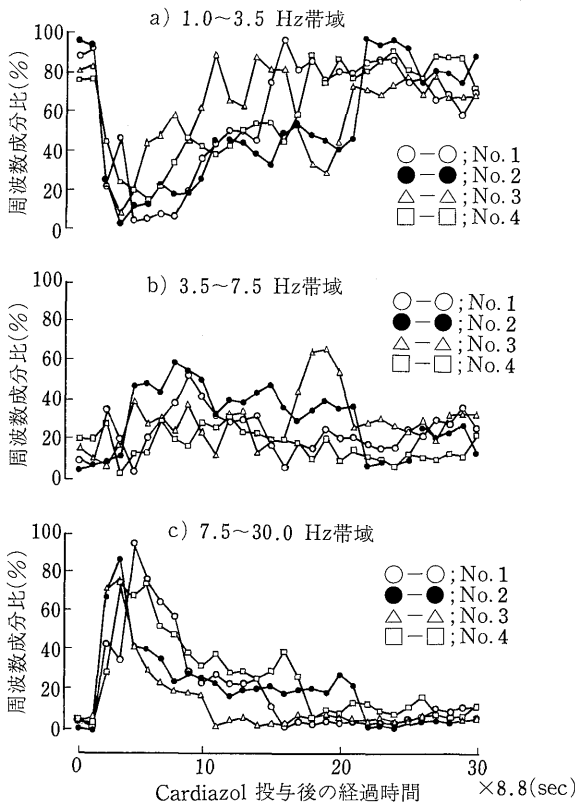


図4 Cardiazol賦活によるEEG周波数成分比の経時的変化

幅徐波が優勢となる時期を通過し、Cardiazol投与前のEEG pattern とほぼ同様の低振幅で高周波数の、いわゆる覚醒脳波に回復した(図3-b)。

上述したようなCardiazol投与によって起こるEEG pattern 変化の時期を棘・徐波複合期 (spike-and-slow-wave complex phase), 律動性棘波期 (grand mal phase) および放電休止期 (resting phase) に分け、Cardiazol投与開始からの各期の発生時間および持続時間を測定し、その平均値および標準偏差を表2に示した。前述した痙攣現象各相の発生時間および持続時間と同様にEEG patternの各相の開始時間も個体によるバラツキがみられた。

また、Cardiazol投与時のEEG変化が痙攣現象とどのように対応するかをみるために、各痙攣相とEEGにみられる発作波各期の発現および終了時間とを比較検討

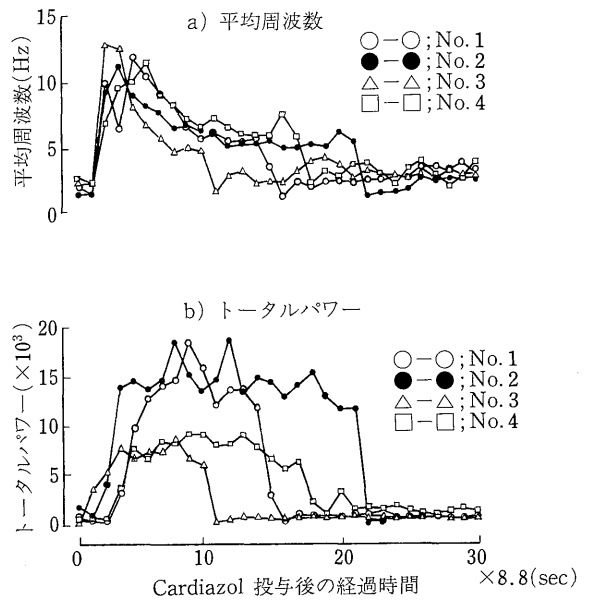


図5 Cardiazol賦活によるEEGの平均周波数およびトータルパワーの経時的変化

した。

屈曲性痙攣はCardiazol投与開始から平均11.1 secで発現するが、EEGに棘波、徐波および棘・徐波複合等の発作波が認められるのは投与開始より平均17.4 secにおいてであった。強直性痙攣は投与開始後、平均21.0 sec後に発現し、EEGにおいても律動性棘波が投与開始後、平均23.5 secで発現し、両者ともほぼ同時期に発現することが認められた。間代性痙攣はCardiazol投与開始後、平均43.3 secに発現し、135.3 secで終了した。Cardiazol投与開始後、平均23.5 secで発現したEEGの律動性棘波期は平均99.9 secの持続の後に終了するとともに、放電休止期に移行し、投与開始より平均137.2 sec後に放電休止期が終了した。このように間代性痙攣はEEGにおける放電休止期の終了とはほぼ同時期に終了することが認められた。

Cardiazol投与前のcontrol EEGについての周波数成分比、平均周波数およびtotal powerを求めた結果、周波数成分比ではEEG導出記録中をとおして比較的変動が少なく、1.5~3.5 Hz帯域(δ波)は約80~90%、3.5~7.5 Hz帯域(θ波)は約10~15%、7.5~30.0 Hz帯域(α波およびβ波)は約5%であった。また、

平均周波数は約 1.5～2.5 Hz であり、total power とともに安定した経過であった。

いっぽう、Cardiazol を投与した犬の EEG の LO-V の導出における周波数成分比、平均周波数および total power の変動を図 4 および図 5 に示した。Cardiazol 投与後の周波数成分比では 1.5～3.5 Hz 帯域成分が投与後約 17～35 sec の間に 10% 以下に減少した後、緩やかに増加して約 90 sec 後約 50% に達し、さらにその後は約 90% を最大として高値を維持した。3.5～7.5 Hz 帯域成分は投与後 40～60% まで増加した後緩やかに減少して約 10～30% の値で推移した。7.5～30.0 Hz 帯域成分は投与後から急増して約 70～90% に達した後、暫減して約 20～40% となり、その後約 1～10% まで減少した（図 4）。また、平均周波数は Cardiazol 投与後急激に増加し約 11～13 Hz に達したが、その後 5～7 Hz に暫減した後さらに減少し、約 1～3 Hz で推移した。

Total power においても、Cardiazol 投与後急激に増加し、暫時この状態が保たれた後、急激に減少して投与前の値に戻ったまま推移した（図 5）。他の双極導出においても、ほぼ同様の結果であり、Cardiazol 投与後の周波数成分比、平均周波数および total power の変動はそれぞれ一定の経過をとった。

EEG の周波数成分比、平均周波数および total power と 3 相の痙攣現象との関連についてみると、3.5 Hz 以下の成分比の減少、7.5 Hz 以上の成分比の増加、平均周波数および total power の増加した時期は痙攣の強直相にほぼ対応していた。また、引き続いて現れる 3.5 Hz 以下の成分比の増加、3.5 Hz 以上の成分比および平均周波数の減少する時期は痙攣の間代相に相当し、total power の高い時期は強直相および間代相に対応していた。

考 察

Cardiazol 投与による EEG 変化と痙攣現象との関係

人の EEG における発作波と痙攣現象との関係については、てんかん大発作では EEG pattern と痙攣現象に対応がみられるといわれている¹⁹⁾。すなわち、Bemegride 静注による賦活 EEG では痙攣発作の開始直前に徐波、棘波あるいは不規則な棘・徐波複合が EEG にみられ、EEG の律動性棘波は強直性痙攣に、その後の周期的に中断される律動性棘波は間代性痙攣にそれぞれ対応し、最後の棘波とともに間代性痙攣が終了するのに伴って EEG は放電休止期となることが知られている。

本実験では Cardiazol 投与によって起こる痙攣現象の発現が EEG における発作波の発生よりやや早期に起こること、間代性痙攣に対応して周期的に中断される律動性棘波がみられなかったこと、および、間代性痙攣の終

了よりやや早期に EEG の発作波が消失し、放電休止期の終了とはほぼ同時に間代性痙攣が終了するという点では、先人が述べた Bemegride による人の賦活 EEG における知見¹⁹⁾との間に差異がみられた。

これらの差異は、先人の報告が人の Bemegride 賦活であるのに対し、今回賦活に用いた薬物は Cardiazol であること、また、本実験では EEG と痙攣現象を別に記録した際に動物の拘束状態がそれぞれ異なっていたこと等が原因と思われる。今後、EEG と痙攣現象の同時記録あるいは皮質脳波、深部脳波との比較等さらに詳細な検討が必要である。

Cardiazol 投与による EEG 変化

犬の中樞神経系疾患のうち、非器質的異常の臨床診断のためには脳波検査が重要かつ有効な手段である。賦活法は、安静時の記録では不明であるか、軽度にしかならない脳波異常を発現させ、あるいは顕著に出現させるための操作であり、EEG から異常を検出する際に用いられる方法である¹²⁾。

動物臨床では賦活法を用いた臨床報告は比較的少ない^{7, 11, 15, 16)}。薬物を使用した賦活法では chlorpromazine を用いた HOLLIDAY ら⁷⁾、REDMAN ら¹⁶⁾の報告、pentetrazol を用いた REDMAN ら¹⁵⁾の報告あるいは Bemegride を用いた小林ら¹¹⁾の報告等がある。そのなかで、REDMAN らおよび HOLLIDAY らは賦活薬と光刺激の組合せ法を行っている。これら先人の報告ではいずれも EEG に発作波の発現あるいは増強が認められ、賦活法の有効性が述べられている^{7, 11, 15, 16)}。同様に REDDING and KNECHT¹³⁾は、pentylentetrazol あるいは bemegride を用いた賦活法は発作波を発現させ、異常の局在部位を知るうえで有効な手段であると述べている。また、KLEMM and HALL⁸⁾は、tiopental と pentobarbital の混合液投与による麻酔下の EEG では無麻酔での EEG に比べてさらに高率に異常波が出現したと報告し、Fox⁵⁾も pentobarbital 麻酔によって棘波の発生頻度が上昇したと報告している。

本実験における Cardiazol 投与による EEG は不規則な棘波、徐波および棘・徐波複合がすべての導出に発現し、やがて律動性棘波へ移行した。この EEG pattern の経過は GASTAUT and FISCHER-WILLIAMS⁶⁾が述べた正常猫における strychnine と Cardiazol 投与による EEG pattern の変化とほぼ同様であった。

時実ら¹⁹⁾は、人の Bemegride 静注による強直期には全導出に高電位の律動性棘波または鋭波が 6～10 Hz の頻度で現れ、次第に振幅を増すとともに周波数を減じ、4～5 Hz 程度になると述べている。実験成績の項ですでに述べたように、本実験では律動性棘波の発生初期には平均周波数が 11～13 Hz と高周波であったものが時間の経過とともに減少し、末期では 5～7 Hz となった。

これは、初期には α 、 β および θ 成分が優勢であるのに対し、末期には δ 成分が増加するためと考えられる。このように平均周波数の推移は時実ら¹⁹⁾が述べた人における Bemegride 投与例とほぼ一致したが、律動性棘波期に振幅の増大は認められず total power にも増加傾向はみられなかった。

また、本実験において律動性棘波期が終了した後、EEG に電位変動のほとんどみられない放電休止期が認められたが、この期間における EEG の各周波数成分比は Cardiazol 投与前の値に近似する数値であった。放電休止期以後、EEG には徐波および棘波が散発的に出現したが、周波数成分比、平均周波数および total power は Cardiazol 投与前の値を維持していたことから EEG は放電休止期の終了を境として、Cardiazol 投与前の状態にほぼ回復したと考えられた。

以上のように、犬に Cardiazol を投与することによって汎発性てんかんにおける大発作時の EEG⁸⁾ と類似した発作波がみられた。

また、power spectrum 分析の結果、各周波数成分比がそれぞれ一定した経過を示すことが認められた。本実験で得られた成績は、痙攣症状のみられる犬の臨床診断に賦活脳波を応用するうえで、痙攣発作時の EEG pattern の参考になるものと考えられる。

引用文献

- 1) BREITSCHWERDT E. B., BREAZILE J. E. and BROADHURST J. J.: *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 15, 37~50 (1979).
- 2) CROFT P. G.: *J. Small Anim. Pract.*, 3, 205~213 (1962).
- 3) CROFT P. G.: *Vet. Rec.*, 77, 438~445 (1965).
- 4) CUNNINGHAM J. G.: *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 158, 589~597 (1971).
- 5) FOX M. W.: *J. Small Anim. Pract.*, 8, 703~708 (1967).
- 6) GASTAUT H. and FISCHER-WILLIAMS M.: *The Physiopathology of Epileptic Seizures, In Handbook of Physiology, Section I: Neurophysiology*, MAGOUN H. W. ed., 329~363, American Physiological Society, Washington, D.C. (1963).
- 7) HOLLIDAY T. A., CUNNINGHAM J. G. and GUTNICK M. J.: *Epilepsia*, 11, 281~292 (1970).
- 8) KLEMM W. R. and HALL C. L.: *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 157, 1640~1655 (1970).
- 9) KLEMM W. R. and HALL C. L.: *Am. J. Vet. Res.*, 33, 2011~2025 (1972).
- 10) 小林正紀, 大野勝利, 葛野 浩: 獣畜新報, 656, 150~152 (1976).
- 11) 小林正紀, 大野勝利, 葛野 浩: 獣畜新報, 669, 223~227 (1977).
- 12) 大熊輝雄: 臨床脳波学, 第3版(第4刷), 7~67, 医学書院, 東京(1986).
- 13) REDDING R. W. and KNECHT C. E.: *Atlas of Electroencephalography in the Dog and Cat*, 1~387, Praeger Pub., New York (1984).
- 14) REDDING R. W.: *Canine Electroencephalography in Canine Neurology*, 3rd ed., Hoerlein B. F. ed., 150~206, W. B. Saunders Co., Philadelphia (1978).
- 15) REDMAN H. C., HOGAN J. E. and WILSON G. L.: *Am. J. Vet. Res.*, 33, 677~685 (1972).
- 16) REDMAN H. C., WILSON G. L. and HOGAN J. E.: *Am. J. Vet. Res.*, 34, 929~936 (1973).
- 17) 鈴木 實, 豊澤敬一郎, 七條喜一郎, ほか: 鳥大農研報, 37, 26~37 (1985).
- 18) 鈴木 實, 豊澤敬一郎, 七條喜一郎, ほか: 鳥大農研報, 37, 38~49 (1985).
- 19) 時実利彦, 藤森聞一, 島藺安雄, ほか: 新脳波入門, 第2版, 261~285, 南山堂, 東京(1970).
- 20) 徳力幹彦: 日獣会誌, 42, 679~686 (1989).
- 21) UZUKA Y., NAKAHATA K., TAKEDA Y., et al.: *Jpn. J. Vet. Sci.*, 51, 1055~1058 (1989).