原著

左右半球間の棘波頂点の時間の遅れ

—マイクロコンピュータによる直接計測—

Interhemispheric Peak Delay of Spikes

—A Method for Direct Measurement Using Micro-computer—

渡辺 裕 貴* 渡辺 雅 子 三 原 忠 紘
八 木 和 一 清 野 昌 一

要旨：左右半球間の棘波頂点の時間の遅れ (interhemispheric peak delay: IHPD) を、マイクロコンピュータを用いてデジタル的に msec 単位で計測し、ヒストグラム、平均値、標準偏差値としてあらわし、その生理学的意義について検討した。棘波頂点の遅れの測定には特発性全般てんかん (idiopathic generalized epilepsy: IGE) 13名、症候性全般てんかん (symptomatic generalized epilepsy: SGE) 15名の欠神発作時脳波の棘・徐波複合を用いた。

SGE 群と IGE 群の IHPD の平均値 (IHPD absolute mean: IHPD-ABS) は、生理学的あるいは統計学的に有意な差を示さなかった。しかし、IHPD の標準偏差 (IHPD standard deviation: IHPD-SD) をみると、SGE 群では IGE 群よりも大きいばらつきを示し、その群差は統計学的に有意であった。

棘波頂点の遅れを論じる場合には、平均値のみならずそのばらつきを検討することが必要であり、その意味で直接計測法がすぐれている。また SGE 群の欠神発作時の半球間の棘波頂点の時間の遅れのばらつきは、発作放電の伝播経路の状態が IGE 群に比べてより不安定でかつ多様であることを示唆していると考えられた。

てんかん研究 1990 ; 8 : 151-158

Key Words: interhemispheric peak delay, spike, absence, generalized epilepsy, computer-assisted analysis

(受付: 1990年6月8日, 受理: 1990年7月2日)

はじめに

てんかん性棘徐波放電が左右対称性にほぼ同期して出現している場合これを視察的にみると、棘波頂点は左右半球の同名部位でほとんど時間差がないように見えるが、頂点の時間のわずかな遅れないしはずれを計測すると、半球間の伝播様態を知る所見が得られる。従来オシロスコープを用い

て行われていた左右同名部位の間の時間の遅れを、マイクロコンピュータを用いて直接計測し、統計学的処理を行い、欠神発作時の棘・徐波複合の棘波頂点の左右半球間の遅れを特発群と症候群について比較検討した。

I. 対象および脳波記録法

対象は、特発性全般てんかん (idiopathic gen-

* 国立療養所静岡東病院 (てんかんセンター)

〒420 静岡市漆山 886)

Yutaka Watanabe, Masako Watanabe, Tadahiro Mihara, Kazuichi Yagi, Masakazu Seino
National Epilepsy Center, Shizuoka Higashi Hospital

eralized epilepsy: IGE) 13例(男性7名, 女性6名, 平均年齢17.2歳)と症候性全般てんかん(symptomatic generalized epilepsy: SGE) 15例(男性10名, 女性5名, 平均年齢13.1歳)である。欠神発作時の脳波を10/20法に基づき, 同側耳朶を基準電極としてF3, F4, C3, C4, P3, P4, T3, T4の8部位から導出し, 脳波計で増幅した後, 8チャンネルのデータレコーダー(SONY: A-49)に保存した。この際, 検者が欠神発作の起始, 経過と終了を音声で同じテープに録音し, 再生時に処理対象が発作時脳波であることを確認した。記録終了後, マイクロコンピュータ(NEC: PC9801 VM2)と内蔵型A/Dコンバーター(Microscience: ADC1298 BPC-16)を用いて, off-lineで1度の処理につき28秒間のデータを2 msecのsampling intervalでデジタル変換し, データ処理を行った。このデータ処理のためのプログラムはすべて著者(Y.W.)が作成した。

II. 脳波解析法

Fig. 1に脳波解析プログラムのflow chartを示す。最初に脳波信号を12 bit A/D converterを用いてデジタル化し, コンピューターの記憶容量限度まで取りこむ。取り込みを終了すると, 概略の取り込み波形がCRT上に表示されるので, オペレーターはそこから棘波の検出に用いる基準チャンネルと基準レベルを設定する。それをもとにプログラムは棘波を自動的に検出し, 検出棘波とその周辺の数100 msecの波形をCRTに拡大表示する。このとき他のチャンネルの脳波も記録時と同じモニターで表示する。同時に他のチャンネルについても, 検出した棘波の頂点に最も近接した時点に出現する棘波を探しだし, その頂点と推定される場所を矢印で示す。

オペレーターは, コンピューターが推定した棘波頂点(複数)が正しいか否かを検討し, もし正しければ時間の遅れを計測し, その結果をフロッピーディスクに保存する。もしアーチファクトのために波形が乱れているなどの理由で検出データが不適切であれば, データ棄却の指示をコンピューターに与える。データは良好であるが頂点の検出位置が不適切な場合は, 手動またはコンピュー

ターの助けを用いてそれらの頂点を示す矢印を適切な位置に移動させた後, 計測とデータ保存を行わせる。コンピューターは指示を実行した後, 必要に応じてデータがなくなるまでつぎつぎと棘波検出を行う。この操作を各症例の全導出部位について, 各々10組の棘波のデータが得られるまで繰り返す。

データ収集終了後, 別に作成した統計解析用のプログラムを用いて, 各チャンネル間の時間の遅れのヒストグラムを作成し, 統計処理を行った。左右同名部位間の棘波の時間の遅れ(interhemispheric peak delay: IHPD)については, 左側の先行を+, 右側の先行を-として符号付きの平均値と標準偏差(IHPD standard deviation: IHPD-SD)をもとめ, また平均値の絶対値をその症例の左右時間の遅れの値(IHPD absolute mean: IHPD-ABS)とした。各症例ごとに得られたこの2つの値についてIGE群とSGE群の欠神発作時脳波について比較検討した。2群間のデータの差の検定には, Student's t-test(両側検定)を用いた。

III. 欠神発作時脳波の解析結果

この研究の対象としたIGE群とSGE群の代表的な欠神発作時の脳波をFig. 2に示す。IGE群の発作は定型欠神, SGE群の発作は非定型欠神発作であって, 視察的にはIGE群の脳波は規則的ではほぼ単一の棘徐波複合のリズムを形成しているが, SGE群のそれは不規則で遅いリズムを形成し, 一つ一つの棘波の周波数は定型欠神群に比べて遅い様子がみとれた。

コンピューターを用いて棘波頂点の時間の遅れを計測し, ヒストグラムで検討した。IGE群のIHPDはほぼ全症例4カ所の記録部位とともに, 棘波出現の先行側が左右いずれかの半球に片寄ることはなく, 時間差0 msecを中心としてはほぼ左右対称に近い分布を示し, さらにその広がりほぼ数 msecの範囲に入っていた(Fig. 3)。SGE群では, 分布の中心は4カ所の記録部位とも時間差0 msecであったが, IHPDの分布のばらつきが大きく, その広がりほぼ10 msecを超えていた(Fig. 4)。IGE群, SGE群のいずれにおいても,

Fig. 1 Flow chart of measurement of the interhemispheric peak delay

各記録部位の IHPD が完全に一定した値を示す症例はみられなかった。

IGE 群の全症例について 10 組の棘波から求めた IHPD の平均値 (IHPD-ABS) は, F3-F4 間 1.6 msec, C3-C4 間 1.1 msec, P3-P4 間 1.2 msec, T3-T4 間 2.8 msec であり, SGE 群ではそれぞれ 2.2 msec, 1.5 msec, 2.0 msec, 3.2 msec であった。両群ともに, C3-C4 間の IHPD-ABS

が最も小さく, 次に P3-P4 間, F3-F4 間, T3-T4 間の順であった (Table 1)。また全体として SGE 群の IHPD-ABS の方がやや大きい, 統計学的に有意な差はなかった。

これに対して, 各症例における IHPD のばらつきをみると, IGE 群と SGE 群の間に差がみられ, SGE 群のばらつきは IGE 群に比較して大きかった。各症例の IHPD のばらつきの程度を,

Fig. 2 Ictal EEGs during absence seizures of patient with IGE or SGE

Upper: An ictal EEG during a typical absence seizure of IGE.

Apparently bilateral, synchronous and symmetrical spike-and-waves form a well-organized continuous rhythm.

Lower: An ictal EEG during an atypical absence seizure of SGE.

Irregular and slower spike-and-waves, though almost bilateral, synchronous and symmetrical, form an obviously less rhythmic burst.

IGE: idiopathic generalized epilepsy

SGE: symptomatic generalized epilepsy

Fig. 3 The distribution histogram of IHPDs during typical absences of IGE

Vertical axis denotes the number of count, where ten measurements are conducted in each case. The IHPDs distribute densely at around 0 msec.

Fig. 4 The distribution histogram IHPDs during atypical absences of SGE

Vertical axis denotes the number of count, where ten measurements are conducted in each case.

The IHPDs distribute at around 0 msec, however, they scatter more widely than in typical absences.

Table 1 Comparison of interhemispheric mean peak delay (msec) of spikes during absence seizures in IGE and SGE

	F3-F4	C3-C4	P3-P4	T3-T4
IGE (N=13)	1.6±1.3 (0.1~3.9)	1.1±0.8 (0.0~2.4)	1.2±1.3 (0.0~4.7)	2.8±2.9 (0.2~11.7)
SGE (N=15)	2.2±2.0 (0.1~7.1)	1.5±1.0 (0.1~3.6)	2.0±2.2 (0.0~9.2)	3.2±2.4 (0.3~8.7)
SGE/IGE	1.38	1.36	1.67	1.14

IGE: idiopathic generalized epilepsy

SGE: symptomatic generalized epilepsy

10組の棘波の IHPD の標準偏差 (IHPD-SD) を指標として検討した (Table 2)。この結果, IHPD-SD) の各群の平均値は, IGE 群では, F3-F4 間 2.5 msec, C3-C4 間 2.7 msec, P3-P4 間 3.4 msec, T3-T4 間 4.6 msec であり, SGE 群ではそれぞれ 4.6 msec, 5.2 msec, 5.0 msec, 6.6 msec であった。また, F3-F4 間と C3-C4 間の IHPD-SD をみると, SGE 群では IGE 群に比べて 1.8 ~ 1.9 倍と大きく, その群差は統計学的に有意で

あった (F3-F4 間は $P < 0.01$, C3-C4 間は $P < 0.05$: t-test)。

IV. 考 察

1. 本解析法の有用性について

棘波頂点の微小な時間的遅れないしずれを直接測定するには, 従来はオシロスコープを用いて高速掃引を行い, 写真撮影により検討する方法が用いられていた^{8, 12)}。マイクロコンピュータと

Table 2 Comparison of standard deviations of interhemispheric peak delay (msec) of spikes during absence seizures in IGE and SGE

	F3-F4	C3-C4	P3-P4	T3-T4
IGE (N=13)	2.5±1.0 (1.1~4.6)	2.7±1.4 (0.8~5.0)	3.4±2.3 (1.1~10.0)	4.6±3.1 (0.2~11.7)
SGE (N=15)	4.6±2.4** (1.9~10.4)	5.2±3.5* (1.4~16.1)	5.0±2.1 (1.7~9.2)	6.6±2.9 (2.3~12.8)
SGE/IGE	1.84	1.93	1.47	1.43

** : P<0.01 * : P<0.05 (student's t-test)

IGE: idiopathic generalized epilepsy

SGE: symptomatic generalized epilepsy

A/D コンバーターの組み合わせによる時間差の測定は、オシロスコープを用いる方法と比べて、(1) ただちに結果を確認できる、(2) 1度に長時間のデータをコンピューターに取り込んだ後に処理するので、目的とする部分を表示させるのが容易である、(3) 振幅と時間軸がそれぞれ別個に拡大・縮小が可能のために、オシロスコープでみられる時間軸の拡大に伴う頂点の平坦化、それに伴う不明瞭化が避けられる、(4) 頂点検出がデジタルで論理的に実行されるため、得られる結果がより正確である、(5) データの保存や2次処理が可能である、の長所がある。

コンピューターを用いて、2つのチャンネル間の脳波の時間差を測定する方法には、今回われわれが報告した時間差の基本統計量¹⁰⁾の他に、平均加算法⁴⁾、相互相関関数⁶⁾、コヒーレンス関数^{3,7,9)}の解析法がある。棘波頂点の遅れの解析に用いられる後3者のコンピューター解析に共通した短所は、時間のずれを平均値でしかみていないという点にある。今回の結果では、棘・徐波複合のうちの棘波の左右半球間の時間の遅れは、SDに示されるある「ゆらぎ」をもって変動していた。従来のオシロスコープによる高速掃引法において、5~20msecのIHPDがみられる事実は指摘されていたが^{5,11)}、デジタル的に厳密に調べることで、より、IHPD-SDの分布がIHPD-ABSの分布と異なっていることが明らかにされた。このパラメーターを用いることによって、IGE(定型欠神)とSGE(非定型欠神)の間に統計学的に有意な差があることが示された。このことは、ゆらぎ自身が、欠神発作の発現にかかわる病態生理学的機序を反

映しているものと見なされる。中枢神経系は同一の外来刺激に対し、その時々内部状態の違いにより異なる反応を起こすことから、平均値よりもゆらぎの大きさにより重要な意味が見出される場合がある。この点において、ある時間内の事象を平均化して検討する従来の解析法は十分とはいえず、頂点のずれを一つ一つの棘波について計測し、ヒストグラムや基本統計量を調べるという筆者らの方法がより有用であると考えられた。

2. IGE と SGE における欠神発作時の全般性棘・徐波複合 IHPD の比較

以上に述べたように IGE と SGE の欠神発作時の IHPD-ABS は、それぞれ 1.1~2.8 msec と、1.5~3.2 msec の範囲であった。この事実はいずれの群においても、棘・徐波複合の棘波の伝播様態について、神経生理学的に意味ある差はない可能性を示しているものといえよう。すなわち、左右どちらかの半球皮質に生じた棘波が、対側皮質同名部位に伝播し、そこで二次的にさらに棘波が発生したと考えるには、IHPD-ABS (Table 1) のみならず個々の IHPD (Fig. 3, 4) は、あまりにも小さい値である^{1~3)}。また、両群間の IHPD の大きさに統計学的な差はなかったことより、IHPD の大きさ (IHPD-ABS) に、群差があるとは考えられない。

しかし、IHPD のゆらぎの大きさ (IHPD-SD) は、IGE 群では 2.5~4.6 msec、SGE 群では 4.6~6.6 msec と大きな差があり、特に F3-F4 間と C3-C4 間では、両群間の差は統計学的に有意であった (Table 2)。SGE 群の欠神発作時の IHPD のゆらぎが IGE 群のそれにくらべて大きい理由

を模式的に考えると、

①てんかん性発作放電の発生源が複数個あると想定し、個々の欠神発作ごとに発生源が変動する。

②発作放電の発生源は一定だが、SGEでは伝播経路の状態が不安定で、1回の発作の中でも伝播経路が変化する。

③両群とも異常活動の発生源や伝播経路は同じであるが、最終表出部位である皮質の異常活動に差異があり、electroclinicalな差が現われる。

という3通りの考え方ができるであろう。

①の仮説では、個々の発作ごとの脳波像の差は説明できるが、本研究結果に見られた1回の欠神発作内における棘波頂点の遅れのばらつきを説明することはできない。③の考えは、IGEとSGEの欠神発作のelectroclinicalな差を皮質の異常活動の量的な差に求めるものであるが、もしそうであるならば、2群の欠神発作時の脳波の違いは振幅に最もよくあらわれ、波形自体も相似するはずである。しかし、定型欠神と非定型欠神の発作時脳波像は全く異なる^{13,14)}。したがって、非定型欠神の棘波のIHPDが定型欠神に比べてより不安定であったという結果を説明するには、SGEではIGEに比べ発作放電の伝播経路がより不安定で多様であるという②の仮定を支持せざるをえないであろう。

文 献

- Asanuma, H., Okuda, O. (1962) Effect of transcallosal volleys on pyramidal tract cell activity of cat. *J Neurophysiol* **25**, 198-208.
- Baba, H., Wada, J.A. (1987) Transcallosal response (TCR) in the chronic photosensitive baboon preparation, Papiopapio. I. Premotor cortical stimulation, recovery cycle and neurotropic drug effect. *Electroencephal Clin Neurophysiol* **67**, 556-563.
- Brazier, M.A.B. (1972) Spread of seizure discharges in epilepsy: Anatomical and electrophysiological consideration. *Exp Neurol* **36**, 263-272.
- Cavazza, B., Ferrillo, F., Rosadini, G., Sannita, W. (1974) A computer analysis of human interictal epileptic spikes. In: Harris, P., Mandsley, C. (eds.), *Epilepsy (proceedings of the Hans Berger Centenary Symposium)*, 65-73, Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Cohn, R. (1954) Spike-dome complex in the human electroencephalogram. *Arch Neurol Psychiat* **71**, 699-706.
- Cohn, R., Leader, H.S. (1967) Synchronization characteristics of paroxysmal EEG activity. *Electroencephal Clin Neurophysiol* **22**, 421-428.
- Gotman, Y. (1981) Interhemispheric relations during bilateral spike-and-wave activity. *Epilepsia* **22**, 453-466.
- Jasper, H., Droogleeveer-Fortuyn, J. (1947) Experimental studies on the functional anatomy of petit mal epilepsy. *Res Publ Assoc Nerv Ment Dis* **62**, 272-298.
- Kobayashi, K., Murakami, N., Yoshinaga, H. et al. (1988) Nonconvulsive status epilepticus with continuous diffuse spike-and-wave discharges during sleep in childhood. *Jpn J Psychiatr Neurol* **42**, 509-514.
- Lüders, H., Daube, J., Johnson, J., Klass, D.W. (1980) Computer analysis of generalized spike-and-wave complexes. *Epilepsia* **21**, 183.
- Penfield, W.P., Jasper, H. (1954) *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. Little Brown & Co, Boston.
- Scarpelezos, S., Malliance, S., Papouslias, E. (1973) Synchrony and symmetry of ictal and interictal discharges in petit mal. *Electroencephal Clin Neurophysiol* **34**, 751-752.
- Yagi, K., Morikawa, T., Miyakosi, M., Kakegawa, N., Osawa, T., Seino, M. (1980) Analytic study of epileptic absence seizure and effect of sodium valproate. In *Epilepsy, a clinical and experimental research*, Majkowski, M. (ed.), Basel, Karger R.G. 137-141, Monographs in Neurosciences vol. 5 (series editor Cohen M.M.)
- Yagi, K., Seino, M., Fujiwara, T. (1982) Typical and atypical epileptic absence seizures. In: *Advances in Epileptology: XIIIth Epilepsy International Symposium*, H. Akimoto et al. (eds.). 49-53, Raven Press, New York.

Summary

Interhemispheric Peak Delay of Spikes

—A Method for Direct Measurement Using Micro-computer—

Yutaka Watanabe, Masako Watanabe, Tadahiro Mihara,
Kazuichi Yagi, Masakazu Seino

The interhemispheric peak delay (IHPD) of spikes in bilateral spike-and-wave discharges recorded during absence seizures were quantified in a millisecond order by the use of micro-computer, and the physiological significance of the IHPDs was evaluated by their spatiotemporal distribution on histogram, mean values and standard deviations. Thirteen patients with idiopathic generalized epilepsy (IGE) and 15 with symptomatic generalized epilepsy (SGE) were subjected to this study. The IHPD indicated by absolute mean (IHPD-ABS) revealed neither physiologically meaningful nor statistically significant group differences between IGE and SGE. Whereas, the standard deviations (IHPD-SD) were obviously larger in SGE than in IGE, differences of which was statistically significant.

In discussing the physiological significance of IHPD, it became evident that not only mean values but the scatterness expressed as standard deviations should be taken into consideration. In this regard, the direct measurement method the authors proposed is deemed superior to other conventionally used methods. The results that the IHPD-SDs were obviously larger in SGE compared with those in IGE suggest the unstable dysfunctional states involved in the intracerebral propagating pathways in SGE.

J. Jpn. Epil. Soc. 1990 ; 8 : 151-158

(received: June 8, 1990, accepted: July 2, 1990)