

博士論文

ウェーブレット相互相関解析を用いた
脳波におけるてんかん性異常波の
特徴抽出

2019年3月

兵庫県立大学大学院 応用情報科学研究科
応用情報科学専攻

山口 梢

要旨

脳波活動は、統計学的性質が時間とともに変化する非線形・非定常過程といえる。この非線形・非定常的変動の定量化を目的に、様々な解析法を用いて脳波研究が進められており、脳疾患や多様な精神疾患の病態メカニズムの解明において有用な情報を提供している。脳波研究が最も効力を発揮する分野のひとつがてんかんである。てんかん性異常波は、発作時だけでなく、発作間欠期に出現する。また、てんかん性異常波は、単発で出現するものや、数秒持続ものがあり、持続時間に違いがある。この異常波の持続時間が長期になると、てんかん発作を生じることがある。さらに続く場合、重積状態となって、昏睡状態を引き起こすことがある。そこで、異常波出現を予知することにより、てんかん診断における定量的評価の補助につながると考えられる。

本博士論文では、てんかん性異常波について、信号処理学的解析手法を用いて、異常波出現中、及びその前後の脳波を定量的に調べ、てんかん性異常波発生メカニズムの解明を目的として行った研究について記した。

第1章では、研究の背景及び目的、既存の研究について記述している。

第2章では、てんかん性異常波と、出現前の正常時の脳波(背景脳波)に着目し、発生機序を解明するために、精神疾患患者に現れるてんかん性異常波出現時の脳内の部位間関連性の特徴を詳しく調べるた。てんかん性異常波出現前、出現中、終了後の脳波について、ウェーブレット相互相関解析を用いてウェーブレット相互相関係数(wavelet-crosscorrelation coefficients: WCC)を求め、定量的に解析した。被検者はてんかん性異常波に起因すると思われる精神疾患を持つ患者9人とした。脳波は、異常波出現前4秒間、異常波出現中2秒間、異常波終了後4秒間を対象とし、これらを、異常波出現前4-2秒間:(A)、異常波出現前2-0秒間:(B)、異常波出現中2秒間:(C)、異常波終了後0-2秒間:(D)、異常波終了後2-4秒間:(E)の、2秒毎5セグメントに分けた。解析した周波数帯域は、シータ1帯域(4-5 Hz)、シータ2帯域(6-7 Hz)、アルファ1帯域(8-10 Hz 未満)、及びアルファ2帯域(11-3 Hz)の4帯域とし、全被検者における全電極間の平均WCC値を、セグメント間で比較し、検討した。さらに、各帯域での時間変化を知るために、5つの領域(外側矢状方向、内側矢状方向、中心矢状方向、外側冠状方向、内側冠状方向)におけるWCC値を抽出し、部位間関連性をマップにプロットした。セグメント間の比較には、一元配置分散分析(one-way ANOVA)、多重比較にBonferroni法を用いた。全被検者における全電極間のWCC値の比較より、シータ1帯域、及びシータ2帯域では、異常波出現中(C)の部位間関連性が高値を示した。これは、異常波出現中に、通常ではみられない細胞間の異常な関連性が形成されていることを示している可能性が考えられた。さらに、領域別に検討した結果より、シータ1及びシータ2帯域では、異常波出現直前で、前頭-後頭部及び、頭頂-側頭部間で異常波出現前0-2秒間に、既に関連性が高値を示していることがわかった。これは、異常波出現前の前兆とも

いえる異常波類似の状態を経て異常波が出現されることとつながると考えられる。このことより、シータ波帯域において、異常波を認めない異常波出現前の脳波の部位間関連性が増加した場合、その後 2 秒以内に異常波が出現する可能性があるとして予測できることが示唆された。

第 3 章では、てんかん性異常波の持続時間の違いに着目し、異常波の持続時間の特徴的なパターンを抽出するために、異常波出現中、及びその前後の脳波の経時的变化を、ウェーブレット相互相関解析を用いて脳内の部位間関連性、及び情報伝播を調べ、定量的に解析した。被検者は、視察脳波にてんかん性異常波がみられるてんかん患者 12 人とした。脳波は、異常波出現前、異常波出現中、異常波終了後の 3 区間を 1 エポックとし、本研究では、異常波の持続時間によって 2 つのグループに分類した。てんかん性異常波の持続時間が 2 秒以上 3 秒未満の脳波を **Short Run** とし、てんかん性異常波の持続時間が 3 秒以上の脳波を **Long Run** と定義した。解析時間は 2 秒間で行い、それぞれを 2 秒間毎のセグメントに分けた。**Short Run** では、異常波出現前 10 秒間(A、B、C、D、E)、異常波出現中 2 秒間(F)、異常波終了後 10 秒間(G、H、I、J、K)の計 22 秒間 11 セグメントとした。**Long Run** では、異常波出現前 10 秒間(A'、B'、C'、D'、E')、異常波出現中 10 秒間(F'、G'、H'、I'、J')、異常波終了後 10 秒間(K'、L'、M'、N'、O')の計 30 秒間 15 セグメントとした。解析周波数帯域は、4-13 Hz を 1 Hz 台毎に区切り、平均値を算出した 10 周波数帯域を対象とした。19 電極間の全ての組合せにおける平均ウェーブレット相互相関係数(wavelet-crosscorrelation coefficients: WCC)値及び、平均の時間差(time-lag: LAG)値を帯域別に算出し、全被検者における全電極間の平均 WCC 値を、**Short Run** 及び **Long Run** 別に、セグメント間の比較を行った。さらに、異常波の持続時間の特徴的なパターンを知るために、前頭部(F3、F4)の 2 電極、頭頂部(P3、P4)の 2 電極、側頭部(T3、T4)の 2 電極、及び後頭部(O1、O2)の 2 電極を中心とし、他電極との組合せの平均 WCC 値及び、平均の LAG 値を抽出した。抽出した WCC 値は、セグメント間で比較し、平均 WCC 値、及び平均 LAG 値は、マップにプロットした。全被検者における全電極間の平均 WCC 値の比較結果より、**Short Run** 及び **Long Run** の、異常波出現開始時の関連性が、異常波出現前及び異常波終了後と比較して高値を示した。これは、異常波の持続時間の違いに関わらず、異常波開始時に、通常ではみられない細胞間の異常な関連性が形成されていることを示している可能性が考えられた。電極別に検討した結果より、**Short Run** では、側頭部及び後頭部において、異常波出現前 0-2 秒間より、視察脳波では一見正常に見えるが、既に異常な部位間関連性及び情報伝播が形成されていることがわかった。これは、異常波に類似した現象が異常波出現直前に既に現れていることを示していると考えられた。**Long Run** では、側頭部において、異常波出現前 2-4 秒間、異常波終了後 2-4 秒間で、異常波出現時と類似の部位間関連性及び情報伝播がみられた。このような部位間関連性及び情報伝播の増加は、異常波類似の状態であり、異常波出現前、及び異常波終了後でも出現していると考えられた。以上のことから、ウェ

ウェーブレット相互相関解析を利用し、脳波の周波数成分の関連性及び情報伝播を求めることにより、視察脳波では変化が分からなかった微細な脳波活動の変化を抽出し、異常波の潜在的な準備状態を可視化することができた。本手法を用いて周波数成分の関連性及び情報伝播を求めることによって、持続時間の違うてんかん性異常波の出現の予測も捉えることが可能であると示唆された。

最後に、第4章では、第2章と第3章までで得られた主要な知見をまとめて、本論文の総括とした。

これらの一連の研究から得られた知見は、てんかん性異常波出現中及び出現前後の脳波活動の特徴を捉えたことである。特にウェーブレット相互相関解析を用いて、部位間関連性を算出し、てんかん性異常波出現の予知に関する指標を見出すことができたことは本博士論文の成果である。

***Feature extraction of epileptiform discharges on
electroencephalography using a wavelet-crosscorrelation analysis***
Kozue Yamaguchi

Electroencephalography (EEG) activity is a nonlinear/nonstationary process, during which statistical features change with time. Aiming to quantify the nonlinear/nonstationary changes, EEG studies have used various analysis methods and elucidated the pathological mechanisms underlying brain disease and various mental disorders. Epilepsy is a disorder that is characterized by the appearance of epileptiform discharges in EEG. Although studies on epilepsy have been conducted, the mechanism of how epileptiform discharges appear on EEG remains unclear. Epileptiform discharges appear not only at the burst, but also interictal. In addition, epileptic abnormal waves can appear in a single burst or last for several seconds, with a difference in duration. If the duration of the epileptiform discharge becomes long, epileptic seizures may occur. If it continues further, it may result in a status epilepticus, causing a comatose state. Therefore, by predicting the appearance of epileptiform discharges, it is considered helpful for quantitative evaluation of epilepsy diagnosis.

This doctoral dissertation presents the study that aimed to quantitatively examine EEG before, during the epileptiform discharges, and after the epileptiform discharges by using a signal processing method, and clarifying the mechanism of the epileptiform discharges.

Chapter 1 presents the background and objectives of the study and the preceding study.

Chapter 2 presents the study that examines the features of interregional relationships in the brain during the epileptiform discharges in detail in patients with mental disorders. Wavelet-crosscorrelation coefficients (WCC) were obtained by a quantitative method called wavelet-crosscorrelation analysis. The subjects included nine patients with mental disorders that were considered to be caused by epileptiform discharges. The EEG that were analyzed in the study included those for a period of four seconds prior to the epileptiform discharges, those for a period of two seconds during the epileptiform discharges, and those for a period of four seconds after the end of epileptiform discharges. They were divided into five segments, each with a two-second period: a period from 4–2 seconds prior to the appearance of epileptiform discharges (A), a period from 2–0 seconds prior to the appearance (B), a period of two seconds during the appearance (C), a period from 0–2 seconds after the end of the epileptiform discharges (D), and a period from 2–4 seconds after the end (E). The EEG were analyzed in four frequency bands: theta 1 (4–5 Hz), theta 2 (6–7 Hz), alpha 1 (8–10 Hz), and alpha 2 (11–3 Hz). The mean WCC values between all electrodes were compared between segments in all subjects. In addition, to obtain the changes over time in each frequency band, WCC values in five regions (lateral sagittal, medial sagittal, midsagittal, lateral coronal, and medial coronal directions) were

extracted and interregional relationships were plotted on a map. To compare between segments, one-way analysis of variance was used, and for multiple comparison, bonferroni corrections were employed. A comparison of WCC values between all electrodes in all subjects showed high interregional relationships during the appearance of epileptiform discharges (C) in the theta 1 and 2 bands, which suggest an abnormal intercellular relationship during the appearance of epileptiform discharges. In addition, analysis by region showed that in the theta 1 and 2 bands, the relationship was already high between the front and occipital regions, as well as between the temporal and parietal regions, immediately (a period of 0–2 seconds) prior to the appearance of epileptiform discharges. This finding was considered to be related to the fact that epileptiform discharges appear following a situation that is similar to epileptiform discharges, which may be an indication prior to the appearance of epileptiform discharges. The results suggest that in the theta band, the increase in the interregional relationship of WCC that show no abnormalities allows one to predict a possible appearance of epileptiform discharges within two seconds.

Chapter 3 presents a study, where, to extract characteristic patterns in different durations of epileptiform discharges, interregional relationships and information propagation in the brain were examined by wavelet–crosscorrelation analysis. In addition, changes in EEGs over time during, before, and after the appearance of epileptiform discharges were quantitatively analyzed. The subjects included 12 patients with epilepsy, in whom epileptiform discharges were observed by visual inspection. Three sections (prior to and during the appearance of epileptiform discharges and after the end of epileptiform discharges) were considered to be one epoch, and in this study, EEGs were classified into two types, according to the duration of epileptiform discharges: short run ($2 \text{ seconds} \leq \text{duration} < 3 \text{ seconds}$) and long run ($\text{duration} \geq 3 \text{ seconds}$). Each duration was divided into two-second segments, and each two-second segment was analyzed. The short runs included 11 segments and a 22-second total period: a period of 10 seconds prior to the appearance of epileptiform discharges (A, B, C, D, and E), a period of two seconds during the epileptiform discharges (F), and a period of 10 seconds after epileptiform discharges (G, H, I, J, and K). The long run included 15 segments for a total period of 30-seconds: a period of 10 seconds prior to the appearance of epileptiform discharges (A', B', C', D', and E'), a period of 10 seconds during the epileptiform discharges (F', G', H', I', and J'), and a period of 10 seconds after epileptiform discharges (K', L', M', N', and O'). The mean values were calculated for 10 frequencies every 1 Hz, ranging from 4–13 Hz. The mean WCC values for all 19 electrode combinations and mean time–lag (LAG) values were calculated for each band, and the mean WCC values between all electrodes in all subjects were compared between segments for each short run and long run. In addition, to obtain characteristic patterns of the durations of epileptiform discharges, the mean WCC values and mean LAG values of the electrode combinations in the frontal region (F3 or F4), parietal region (P3 or P4), temporal

region (T3 or T4), or occipital region (O1 or O2), with all other electrodes were extracted. The extracted WCC values were compared between segments, and the mean WCC and LAG values were plotted on a map. A comparison of the mean WCC values between all electrodes in all subjects showed a higher relationship at the onset of the appearance of epileptiform discharges compared to before the epileptiform discharges and after the end of epileptiform discharges in both short run and long run groups. This result may indicate that regardless of the difference in the duration of epileptiform discharges, an unusual intercellular abnormal relationship is formed at the onset of epileptiform discharges. An analysis by electrode position showed that in the short run, an abnormal interregional relationship and information propagation were formed after a period of 0–2 seconds prior to the appearance of epileptiform discharges in the temporal and occipital regions, although the EEG appears normal by visual inspection. This result indicates that a phenomenon similar to epileptiform discharges has already occurred immediately before the appearance of epileptiform discharges. A similar state was not observed after the end of epileptiform discharges. In the long run, during a period of 2–4 seconds after the appearance of epileptiform discharges, and 2–4 seconds after the end of epileptiform discharges, an interregional relationship and information propagation could be seen similar to those observed during the appearance of epileptiform discharges in the temporal region. The state that was similar to epileptiform discharges was considered to occur before the appearance of an epileptiform discharges as well as after the end of epileptiform discharges. Therefore, in the case where the epileptiform discharges did not end within two seconds, the state was considered to be in preparation for the potential occurrence of epileptiform discharges. Taken together, obtaining the relationships of EEG frequency components and information propagation using wavelet–crosscorrelation analysis allowed the extraction and visualization of small changes in brain activity that had not been detectable by visual inspection. Furthermore, this technique allows the identification of a state that occurs in preparation for the potential occurrence of epileptiform discharges.

Lastly, Chapter 4 presents a summary of this dissertation, in which the major findings that were stated in Chapters 2 and 3 are summarized.

From our series of studies, the features of EEG activity before, during, and after the appearance of epileptiform discharges were measured. In particular, the interregional relationships that were calculated using wavelet–crosscorrelation analysis and the occurrence of epileptiform discharges that were identified demonstrate the value of this dissertation.

目 次

第 1 章 はじめに	1
1.1 背景.....	1
1.2 てんかん.....	1
1.2.1 てんかんと臨床脳波	2
1.2.2 てんかんの分類	3
1.2.3 てんかんの原因と治療.....	5
1.2.4 てんかん性異常波の研究	8
1.3 目的.....	8
第 2 章 ウェーブレット相互相関解析を用いた てんかん性異常波を含む脳波 の帯域別領域別 部位間関連性	10
2.1 背景と目的	10
2.2 方法.....	11
2.2.1 対象と脳波測定	11
2.2.2 解析方法.....	12
2.2.3 解析プロトコル	16
2.2.4 多重比較における過誤の検討	18
2.3 結果.....	19
2.3.1 被検者情報	19
2.3.2 視察脳波	20
2.3.3 ウェーブレットスケログラム	21
2.3.4 帯域別の WCC 値の脳内マップ.....	23
2.3.5 帯域別の WCC 値	24
2.3.6 領域別帯域別の WCC 値の脳内マップ	26
2.3.7 領域別帯域別の WCC 値.....	37
2.3.8 領域別帯域別の WCC 値の左右比較.....	42
2.4 考察.....	48
2.4.1 精神症状.....	48
2.4.2 帯域別の WCC 値	49
2.4.3 領域別帯域別の WCC 値.....	49
2.4.4 ウェーブレット相互相関解析	50
2.5 結論.....	50
第 3 章 てんかん性異常波の持続時間の違いに おけるウェーブレット相互相 関解析を用いた 脳波の部位間関連性及び情報伝播の可視化	51

3.1 背景と目的	51
3.2 方法.....	51
3.2.1 対象	51
3.2.2 脳波測定プロトコル	52
3.2.3 解析プロトコル	53
3.3 結果.....	54
3.3.1 被検者情報	54
3.3.2 視察脳波	55
3.3.3 ウェーブレットスケログラム	56
3.3.4 帯域別の WCC 値	60
3.3.5 帯域別の中心 2 電極別における平均 WCC と平均 LAG の 脳内マップ	68
3.3.6 帯域別電極別の WCC 値.....	76
3.4 考察.....	81
3.4.1 てんかんと精神症状	81
3.4.2 てんかんと脳波	82
3.4.3 異常波出現中及びその前後の部位間関連性と情報伝播	83
3.5 結論.....	84
第 4 章 総括.....	85
謝 辞	88
参考文献	89
学位論文の基礎となる学術論文目録.....	94
その他の学術論文目録	95

第1章 はじめに

1.1 背景

近年、精神疾患の患者数は増加の一途を辿っている^[1]。厚生労働省の調査によると、平成26年における我が国の精神疾患患者数は、約392万人と言われており、うつ病、統合失調症、神経症性障害、認知症、てんかんなどが上位に挙げられる^[1]。精神疾患の原因は様々であるが、本人の性格や環境によるストレスなど心理的影響から発症する心因性、脳への直接的・生理的影響から発症する外因性、脳の器質的な問題によって発症する内因性などの分類があり、これらの原因が相互に影響しあって精神疾患を引き起こしていることがある^[2]。そのため、精神疾患の評価には、専門家による問診などの診断の他に、脳波(electroencephalography: EEG)、コンピュータ断層撮影(computerized tomography: CT)、磁気共鳴画像(magnetic resonance imaging: MRI)などの生体検査を用いて評価を行うことがある。特に頭皮上脳波は簡易性、非侵襲性の理由よりてんかんや脳腫瘍、その他精神疾患の診断や脳機能評価の有効な手段として臨床的に用いられている^[3-4]。実際に、精神疾患患者において、脳波の異常が観測されることが報告されている^[5]。

脳波活動は、統計学的性質が時間とともに変化する非線形・非定常過程といえる。この非線形・非定常的変動の定量化を目的に、様々な解析法を用いて脳波研究が進められており、脳疾患や多様な精神疾患の病態メカニズムの解明において有用な情報を提供している。脳波研究が最も効力を発揮する分野のひとつがてんかんである。てんかんは、慢性・反復性・同調性の過剰な電氣的発射が神経組織に発作的に起こる脳障害で、その症状は発作だけでなく、多彩な精神・神経症状などを伴うことがある^[6-7]。これらの症状に関連する、正常時の脳波から突発的、または非突発的に出現する波はてんかん性異常波と呼ばれている。てんかんの病態生理は神経細胞の電氣的発射であり、脳波検査を用いてその異常を直接検出することができる^[8]。てんかん性異常波は、正常時の背景脳波から際立った過渡的、一過性の現象として、一連の同一周期の波あるいは異周期の波の混合が、突発的に出現し、突発的に消失する突発性異常が主体である^[4]。てんかんとてんかん性異常波の間に関連が存在すると広く考えられているため、脳波は重要なてんかん補助診断検査として活用されている。

1.2 てんかん

てんかん(epilepsy)は、1973年に世界保健機構(world health organization: WHO)に「種々の病因によって起こる慢性の脳障害で、大脳ニューロンの過剰な発射の結果起こる反復性発作(てんかん発作: epileptic seizure)を主徴とし、種々の臨床症及び検査所見を伴うもの」と定義された^[1-3,9]。これは、国際抗てんかん連盟(international league against epilepsy:

ILAE)によるてんかんの定義にも継承されており、2005年には、「てんかんは、てんかん発作を生じさせる持続的な病態と、これによる神経生物学的・認知的・心理学的・社会的な帰結を特徴とする脳障害であり、てんかんを定義するには少なくとも1回のてんかん発作の発現が必要である。一方てんかん発作とは、脳の異常に過度な、あるいは同期的なニューロン活動に起因する一過性の特徴・症状の発現である」と提唱され、今日におけるてんかん及びてんかん発作の明確な定義となっている^[10]。

臨床脳波学の誕生以降、脳波を用いた研究で、てんかんの解剖学的・生理学的側面は大きな進歩を見せている。てんかん発作の臨床的及び脳波学的な分類は、臨床脳波学の進歩とともに、解剖学的・生理学的側面より修正を繰り返しながら提案されており、現在におけるてんかん分類の基礎となっている。2014年にはてんかんの操作的(実用的)な定義が提案されており、2017年には手術のための発作波の分類及び用語の位置づけが報告されている^[11-12]。これらは、臨床医と患者の考え方に合致し、治療上の意思決定を支援する上でより臨床実践的な側面を持っている。このようにてんかんは、臨床脳波学の発展及び、それに伴う研究成果の報告と発見ともに進歩してきたといっても過言ではない。

1.2.1 てんかんと臨床脳波

1.3.1.1 脳波

脳波(Electroencephalography: EEG)は時々刻々と変化する脳の神経細胞の自発的電気活動を頭皮上の電極から記録したもので、脳に直接刺激あるいは負荷をかける必要がないため、極めて安全な検査法である^[3-4]。

脳波活動は、統計学的性質が時間とともに変化する非線形・非定常過程といえる。この非線形・非定常的変動の定量化を目的に、様々な解析法を用いて脳波研究が進められており、脳疾患や多様な精神疾患の病態メカニズムの解明において有用な情報を提供している。

1.3.1.2 臨床脳波の歴史

脳波が臨床に応用され始めたのは、1929年、ドイツのベルガー(H. Berger)が脳波の論文を初めて発表した以降の1930年代である^[1-2,4]。その後臨床脳波は、ギブス夫妻(F.A. Gibbs & E.L. Gibbs)や、レノックス(W.G. Lennox)らによっててんかん発作特有の脳波が発見されるなど、世界中に広がりを見せた。さらにジャスパー(H. Jasper)とペンフィールド(W. Penfield)により、てんかん手術のための局所麻酔による開頭手術の最中に、直接患者の大脳皮質から脳波を記録することが実用化され、脳機能の局在化も体系化された^[13]。脳波が研究面だけでなく、てんかんや脳腫瘍、精神疾患の診断や脳機能評価などの診断の有力な手段として役立つことがわかって以来、脳波検査はX線検査や心電図

検査と同様に、臨床検査の一つとして確立されている。さらに、早期診断時に得られた脳波所見によって、その後の CT や MRI などの形態学的検査に進むかどうかの判断材料になる。一般的に、形態学的検査よりも、脳波や脳磁図(Magnetoencephalography: MEG)などの機能学的検査で、より早い時期に異常が見られ始めると言われている^[14]。

1.3.1.3 てんかん性異常波

臨床脳波が最も貢献した疾患はてんかんである^[3-4]。正常時の脳波は小さなさざ波のような波が記録されるが、てんかん患者の脳波には、棘波や鋭波など、通常みられない異常脳波が現れる。てんかんと異常脳波の間にはなんらかの因果関係があると広く考えられており、MRI や CT 検査等、他の脳画像検査が登場した現在でも、脳波は重要なてんかん補助診察検査として活躍している。

異常脳波は、出現様式に従って、非突発性(non-paroxysmal)と突発性(間欠性)(paroxysmal)に分類され、出現部位によって全般性(generalized)と局在性(regional)に分類される。ここで示す突発性(間欠性)とは、「持続的な基礎律動の異常でなく、正常時の背景脳波から際立った過渡性、一過性の減少として、同一周期あるいは異周期の波の混合が突発的に出現し、突発的に消失する」と意味する。てんかん患者において認められる異常波は、突発性異常波が主体であり、空間的には全般性も局在性も存在する。

てんかん性異常波には、発作間欠時に出現する異常波と、発作に関連し出現する異常波(発作波)の2つが存在する^[3-4]。てんかん患者の初回脳波検査で発作波が認められるのは29-55%にすぎず、脳波記録を繰り返すことで認められるようになる^[15]。異常波の代表的な波形としては、棘波(spike)、鋭波(sharp wave)、多棘波(polyspikes, multiple spikes)、速律波(rapid rhythm)、棘徐波複合(spike and slow wave complex)、バースト・サプレッション(burst-suppression)、突発律動波(rhythmic activity)などがあげられる。発作波は、間欠期のてんかん性異常波の持続時間が長くなって生じる場合と、間欠期とは全く異なる部位から出現する場合がある。発作が起こる時にはいくつかの神経細胞が同時に電気を出すために大きな電流が流れ、それが視察脳波に現れるといわれている^[1]。

1.2.2 てんかんの分類

てんかんの分類は、正確なてんかんの診断及び、治療と予後の経過の見通しに意味を持つため非常に重要である。てんかんの分類は、国際抗てんかん連盟(international league against epilepsy: ILAE)が1981年に発表した「てんかん発作型分類」^[16]と1989年に発表した「てんかん、てんかん症候群及び関連発作性疾患の分類」^[17]が用いられている。これらに加え、2010年に改訂版のてんかん発作型の国際分類が発表された^[18-19]。また、「てんかん、てんかん症候群及び関連発作性疾患の分類」は、1989年版が現在も使用されている。焦点性てんかん発作(部分性てんかん発作)の概念は、一側大脳半球に限られる

ネットワーク内に起始するものを指し、全般性てんかん発作の概念は、両側大脳半球の広いネットワーク内のある部分に発生し、このネットワーク全域が急速に発作に巻き込まれるものを指す。改定された国際分類の部分性てんかん発作を表 1.1 に示し、全般性てんかん発作を表 1.2 に示し、未分類てんかん発作を表 1.3 に示す。

表 1.1 部分性てんかん発作^[4]

1	局在性			
	I.	新皮質(性)		
		i.	部分拡散を伴わないもの	
			1)	部分間代発作
			2)	部分ミオクロニー発作
			3)	抑制運動発作
			4)	要素性間隔症状を伴う部分感覚発作
		5)	失語発作	
		ii.	部分拡散を伴うもの	
			1)	ジャクソン・マーチ発作
			2)	経験性症状を伴う部分感覚発作
3)	抑制運動発作			
II.	海馬・海馬傍回(性)			
2	同側への伝播を伴うもの			
	I.	新皮質領域(半球皮質性発作を含む)		
	II.	辺縁系領域(笑い発作を含む)		
3	対側への伝播を伴うもの			
	I.	新皮質領域(運動亢進発作)		
	II.	辺縁系領域(自動症を伴う、または伴わない認知障害性 [精神運動] 発作)		
4	二次性全般化			
	I.	強直間代発作		
	II.	欠神発作		
	III.	てんかん性スパズム		

表 1.2 全般性てんかん発作^[4]

1	欠神発作	
	I.	定型欠神発作
	II.	非定型欠神発作
	III.	ミオクロニー欠神発作
2	ミオクロニー発作	
	I.	ミオクロニー発作
	II.	ミオクロニー失立発作
	III.	眼瞼ミオクロニー
3	強直または間代を呈する発作	
	I.	強直間代発作
	II.	間代発作
	III.	強直発作
4	てんかん性スパズム	
5	脱力発作	

表 1.3 未分類てんかん発作^[4]

1	新生児発作
---	-------

1.2.3 てんかんの原因と治療

1.3.3.1 原因

てんかんの原因は、多岐にわたる^[3,20-21]。脳腫瘍や頭部外傷後遺症、脳卒中など、脳への何らかの障害によりおこることが知られているが、今もなお原因不明のてんかんも存在する。脳損傷という明らかな原因がある場合は、「症候性てんかん」と呼ばれ、原因不明の場合は「突発性てんかん」と呼ばれる。

1.3.3.2 治療

精神神経疾患では、その経過を追って経時的に脳波検査を行うことが大切である^[3,18]。とくにてんかんの場合、脳波は病勢の消長の判断基準となり得ることがあり、また抗てんかん薬の薬量の調節などに必要不可欠である。

てんかん患者に対する治療法としては、表 1.1—1.3 で記述した発作分類を基本として治療が選択されているが、殆どは抗てんかん薬による内科的治療が一般的である^[22-23]。2011年の我が国において、使用可能である主な抗てんかん薬は、フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン、スルチアム、エトサクシミド、ニトラゼパム、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム、ゾニサミド、ピラセタム、クロバザム、

レベチラセタム等があげられる。抗てんかん薬の作用機序は、電位依存性イオンチャネル阻害、GABA 作動性神経増強およびグルタミン酸作動性神経抑制のいずれか或いは複数を有し、神経細胞およびその神経伝達系の過剰な興奮を抑制すると考えられている。てんかんの薬物治療は発作の抑制を最大の目標とする。最初は単剤療法を数剤試み、その発作が十分コントロールできない場合は、多剤併用療法が推奨される。

多剤併用療法でも、発作が十分コントロールできない難治てんかん患者においては、外科治療を行うことが適切な治療法となることがある^[24-26]。

外科治療において、特に重要なのは、切除範囲を決定することである。どの部分が異常範囲なのかを知り、同時に機能的に重要な部位を温存し、正しく切除を行なうことが必要不可欠である。発作発現の有無や脳機能の範囲を決定するために、脳皮質に電気刺激(localizing stimulation: LS)を与え、範囲を決定する。電気刺激は心臓不整脈、振戦、てんかんなどの急性および慢性の病状を治療及び停止するために使用されているが、この電気刺激に対して反応して脳波上てんかん発作波様の後発射(afterdischarge: AD)を発生する可能性があり、まれに臨床発作に発展することがある。

AD とは、皮質電極における焦点の発見、確認のために、通常の脳波検査に使用する賦活法の他に、運動、感覚、言語の領域を局在化するために行われる電気刺激によって誘発される脳波上てんかん発作波様である。AD は自発的なてんかん様活動の波形に類似しており、ときにてんかん発作そのものを引き起こすこともある。皮膚に強い電気刺激を与えると、正常な部分でも AD を生じるが、てんかん原焦点の領域では AD を惹起する閾値が低く、AD の持続時間が長いことが多い。AD の出現と同時に、患者が通常示す発作の前兆や焦点性運動現象が発現するならば、確実性をもってその部位が焦点であると決定づけることができ、治療のための切除術などにも役立つ^[27]。

先行研究では、短時間の電気刺激(brief pulses of electrical stimulation: BPS)を与えることで、AD が抑制されたことが報告されている^[10-11]。BPS は AD の相対的な時間や治療時間等に依存されず、すべての部位で有効である。また BPS は、LS 後すぐに始まる AD をほぼ停止できるといわれている。このように電気刺激は、長期てんかんを含む慢性疾患の治療に使用されており、今後の汎用性に期待が高まっている。

さらに最新の治療法として、迷走神経刺激法などが報告されている^[3,18]。体内に埋め込んだ装置から伸びた電線を迷走神経の核に巻き付け、予め設定しておいた間隔で電気パルスを加えるという方法である。しかしながら、迷走神経刺激法が各疾患にどのように効果を与えるのか、個々の患者にどんなパターンの刺激を加えるのが最適かを見極める方法など、課題も挙げられる^[28]。

1.3.3.3 てんかんに併発する精神疾患

てんかんは様々な精神障害を合併することが知られており、精神症状の出現頻度は、20-50%とばらつきがあると報告されている^[29-32]。てんかんに見られる精神障害は、脳

器質性発作そのものとしての精神障害、挿間性精神障害、慢性持続性精神障害あるいはてんかん精神病に分けることができる。また、抗てんかん薬により、精神症状をもたらすことも知られている。精神症状の主な発現要因として、脳血管障害や脳腫瘍、頭部外傷など脳器質性障害によって起こるもの、てんかん性発作発射が大脳皮質、皮質下構造における時間的空間的機能亢進または抑制のさまざまなパターンをもたらすことによって起こるもの、てんかん発作そのものによって起こるもの、抗てんかん薬によって起こるもの、解離性障害やストレス関連性障害など心因によって起こるものなどが挙げられる。しかし、実際にはこれらの要因が複雑に絡み合い神経症状を形成するといわれている。また、精神疾患症状は、てんかんの二次障害であるともいわれている。幼少期等で失敗や、大きな不安を経験した結果、メンタル面への影響を与えるとも考えられている。

てんかんと併存する精神科領域は極めて多岐にわたる^[33]。発作周辺期の精神症状では、精神発作や意識障害を基盤とした多彩な症状が起こり、発作間欠期の精神症状では、粘着性の性格気質をはじめ、統合失調症、気分障害、不安障害など、多彩な病態が起こる。次節 1.3.3.4-1.3.3.6 に臨床上遭遇することが多い発作間欠期の精神障害を示す^[3]。

1.3.3.4 性格変化

てんかん患者では、粘着性、爆発性など、性格変化が指摘されている^[33]。パーソナリティに関する議論がなされているのは、若年性ミオクロニーてんかんと側頭葉てんかんである。若年性ミオクロニーてんかんでは、陽気で社会的であるが、移り気で刹那的であり、信頼性に乏しいという特徴が見られやすい。側頭葉てんかんでは、粘着性、爆発性、迂遠、易刺激性などがみられ、些細なことに対する強い情動的反応が見られやすい。人格障害と言い得るほどの性格変化が生ずるのは、ごくわずかであるが、自我親和的な粘着性や攻撃性の亢進などは、臨床として記憶に残るものである。

1.3.3.5 統合失調症様精神病

幻聴や被害妄想など、統合失調症に類似した精神障害を生じる。これは、慢性持続する例もあり、てんかん併存率は3-9%と報告されている^[34]。

1.3.3.6 気分・不安障害

てんかんでは、合併する精神症状の中で、抑うつ状態が最も多いといわれている^[35]。てんかん全体の中では10-30%の頻度でみられ、側頭葉てんかんで比較的頻度が高いとされる。てんかんでみられる抑うつ状態は、脱力感、不安、不機嫌、攻撃性など、気分が状況依存的に変化するなど、典型的なうつ病の病像とは異なる病態が含まれている。これらは抗てんかん薬での治療で改善するといわれている。

不安障害は、うつ状態との合併例も多く、慢性的な不安や緊張、種々の自律神経症状を呈する。全般性不安障害の併存率は10–40%といわれるが、不安障害とてんかんとの間には明らかな関連性は未だ明確化はされていない^[33]。

1.2.4 てんかん性異常波の研究

てんかん性異常波の研究は古くから行われており、国際抗てんかん連盟(The International League Against Epilepsy: ILAE)によるてんかんの国際分類の基礎をなす発作型の国際分類^[9]では、脳波所見が一つの柱となっている^[15,36]。てんかん性異常波を検討することによって、発作発生源の位置同定や、てんかん焦点の局在化及び発作波の伝播情報、異常波形態及び周波数動態の観測などが可能となる。さらに、臨床的てんかんの病態把握および診断や治療方針などに用いることができ、脳の病態メカニズムの解明において有用な情報を提供しうる^[7,25-26,37]。

先行研究では、てんかん性異常波出現直前の脳波において、最大振幅部位で、様々な周波数成分が増加し、これは、てんかん原性病変が異常波発生のみならず、閉眼時の基本成分である、アルファ波発生機構にも影響を及ぼしていると報告している^[38]。さらに、ウェーブレット相互相関解析を用いた研究では、多焦点でかつ異なる周波数成分を持つてんかん性異常波の、情報伝播及び関連性を捉え、異常波出現中の部位間関連性が高値を示し、アルファ波帯域で、異常波出現直前の部位間関連性が低値を示しており、前兆ともいえる異常波類似の状態を捉えたことを報告している^[39-42]。これらの知見より、異常波出現時には、通常ではみられない、特徴的な状態が生じており、出現直前には、異常波出現時と類似の状態が生じており、その状態を経て異常波が出現すると考えられている。また、てんかん性異常を局在性活動としてではなくネットワークとして理解しようとする考えがある^[3]。脳波などのデータにおいて、神経ネットワークのダイナミックな関連性を、各種の線形あるいは非線形分析により探求しようとするものである。これまでの研究では、発作発生時に脳機能ネットワークが変化することが報告されており、脳全体に特徴的な情報のフローパターンが存在することが示されている^[43-44]。さらに、発作時のニューロンネットワークは、発作間欠期と比較してよりランダムなネットワークに変化することが報告されている^[45]。ランダムネットワークの増加は、発作の数秒前よりみられることがあり、このランダムネットワークが増加することによって発作を引き起こす可能性があることが報告されている^[46-49]。

1.3 目的

てんかん性異常波は、発作時だけでなく、発作間欠期に出現する。てんかん発作は、いつ出現するか予測が難しく、ごく普通にしていた人が突然常軌を逸脱するということ

が多く、周囲の人に予測しがたい意外性と共に、恐怖を抱かせることがある^[4]。また、てんかん性異常波は、単発で出現するものや、数秒持続ものがあり、持続時間に違いがある。この異常波の持続時間が長期になると、てんかん発作を生じることがある^[4]。さらに続く場合、重積状態となって、昏睡状態を引き起こすことがある^[14]。そこで、異常波出現を予知することにより、てんかん診断における定量的評価の補助につながると考えられる。しかしながら、てんかん性異常波の研究は既に行われているが、てんかん性異常波の発生機序には未だ不明な点が多い。

本博士論文では、てんかん性異常波について、信号処理学的解析手法を用いて、異常波出現中、及びその前後の脳波を定量的に調べ、てんかん性異常波発生のメカニズムの解明を目的とした。

第1の視点として、てんかん性異常波と、出現前の正常時の脳波(背景脳波)に着目し、発生機序を解明しようとした。視察脳波では観察することができない、異常波出現前の脳波活動を調べることで、予兆ともいえる何らかの変化を捉えることが可能だと考えられる。

第2の視点として、てんかん性異常波の持続時間の違いにおける、異常波出現前、及びその前後の脳波活動に着目した。異常波の持続時間が異なると、脳の病態が異なると考えられる。

これらの変化を知ることは、てんかん性異常波発生及び、それに起因する精神疾患症状のメカニズムを知ることにつながる。また、臨床症状の状態把握や評価及び、脳障害の早期発見の手助けにも繋がると考えられる。

第2章 ウェーブレット相互相関解析を用いた てんかん性異常波を含む脳波の帯域別領域別 部位間関連性

2.1 背景と目的

てんかん性異常波は、てんかん患者の脳波にみられるが、てんかんを主訴としない精神疾患の脳波上にもみられることがある^[3-4]。てんかん性異常波出現前の脳内の活動には、予兆とも言える何らかの変化が起っている可能性があるが、視察脳波では捉えにくい。

てんかん性異常波とてんかん性異常波出現前の脳波に関連する研究は既に行われており、水野らは、ウェーブレット変換を用いた研究^[33,50]やパワースペクトルのエントロピーを用いた研究^[38]などから、異常波の振幅が高い部位で、様々な周波数成分の増加がみられたこと、異常波出現前の背景脳波活動に特異な変化がみられたこと、定常性が変化しやすいこと、さらに、背景脳波より突如出現すると考えられているてんかん性異常波が、“前兆”ともいえる異常波類似の状態を経て出現することを報告してきた。さらに、ウェーブレット相互相関解析を用いた研究では、多焦点でかつ異なる周波数成分を持つてんかん性異常波の、情報伝播及び関連性を捉えたことを報告した^[40-41]。難治性てんかん患者におけるてんかん後発射の研究においては、ウェーブレット相互相関解析を用いて、短時間の電気刺激が、脳機能を知るための皮質電気刺激に誘発されて発生したてんかん後発射を終了させるかどうかを予測するのに役立つことを報告した^[51]。

このように、てんかん性異常波と背景脳波に関連する研究は既に行われているが、異常波出現前、出現中、及び異常波終了後の脳内の経時的な部位間関連性の変化は未だ不明な点が多い。

そこで本章では、精神疾患患者に現れるてんかん性異常波出現時の脳内の部位間関連性の特徴を詳しく調べるために、異常波出現前、異常波出現中、異常波終了後の脳波について、ウェーブレット相互相関解析(wavelet-crosscorrelation analysis)を用いてウェーブレット相互相関係数(wavelet-crosscorrelation coefficients: WCC)を求め、定量的に解析した。

2.2 方法

2.2.1 対象と脳波測定

被検者は、脳波上にてんかん性異常波がみられるクリニックの外来患者を対象とした。これらの患者の頭皮上脳波(electroencephalography: EEG)を測定した。本研究では、てんかん性異常波に起因すると思われる精神疾患を持つ患者9人について調べた。

脳波測定は国際標準電極配置法(10-20法)に基づき、安静閉眼時の脳波を測定した。国際標準電極配置法の図を下記に示す。

使用した脳波計は日本光電社製で、サンプリング周波数は500 Hzとし、ローパスフィルタは50 Hz、ハイパスフィルタは0.5 Hzに設定した。脳波測定を行う際に、被検者にインフォームド・コンセントを実施し、書面により同意を得た。本研究は、松本クリニックの倫理委員会によって承認された。

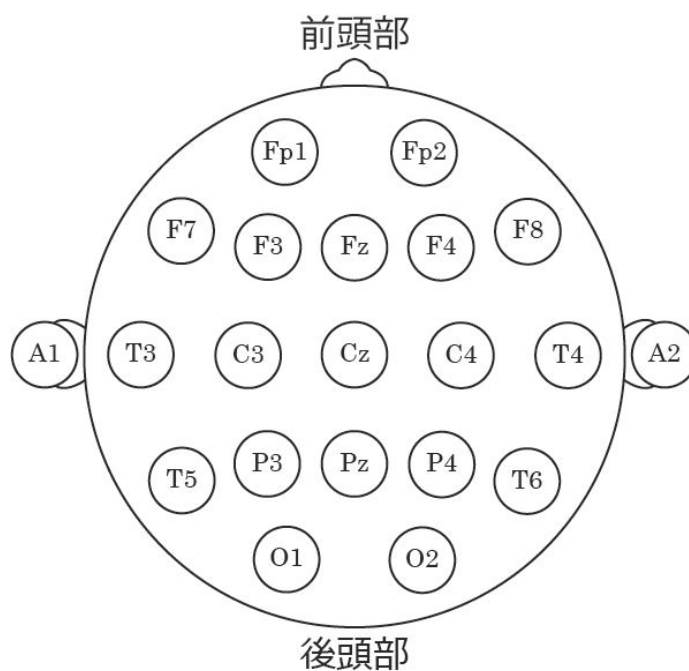


図 2.1 国際標準電極配置法

2.2.2 解析方法

脳波活動は、統計学的性質が時々刻々と変化する非線形・非定常過程である^[4]。脳波には様々な解析方法があり、周波数、振幅、波形、位相などいくつかの事項を調べる事ができる。周波数解析では、高速フーリエ変換や、ウェーブレット変換などがあげられ、振幅解析では、加算平均法などがあげられる。その他にも、ある時刻における時系列の値を過去の値に線形結合する部分と、それでは表現できない部分として白色時系列を加えて推定する自己回帰モデル解析や、ばらつきをみる主成分、及び独立成分分析、脳波上の不規則性を推定するエントロピー解析、脳をネットワークだと考え、2つの時系列信号間の一致性(相同性)の程度を推定する相互相関解析、特定の脳領域が他のどの領域と相互結合の様相をしているかの程度を定量化するグラフ理論解析など、様々な解析方法が生み出され、脳波研究の進歩に貢献している。次節に脳波解析方法の一例を示す。

2.2.2.1 フーリエ変換

フーリエ変換は周波数成分解析方法の一つである。脳波は電極間の電気活動の空間的加算をほかの部位との比較で記録された電位差の電気的信号で表される。そのため、脳波を測定すると様々な周波数を持った波形が表示される。この波形が、どの周波数を持ち、どんな性質があるのかを数式的に示す方法がフーリエ変換である^[52]。すべての電気的信号は正弦波の足し合わせで表現することができる。しかし、周波数成分にだけ着目したフーリエ変換では、同じ周期を繰り返す信号でなければ使用することができない。言い換えれば、てんかん脳波のような、突発性のある発作波の解析には向かない。

2.2.2.2 ウェーブレット変換

ウェーブレット変換は時間情報を失うことなく広範な周波数でのスペクトル解析を行なうことが可能な方法である^[53]。短時間フーリエ変換等、ある与えられた時間波形の周波数スペクトル時間変化を観察する方法があり、これらの方法を用いれば、周波数成分の時間変化を観察することは可能である。しかしながら、信号によって窓関数を周波数ごとに決定しなければならず、解析周波数が狭くなる、などという欠点がある。ウェーブレット変換は、解析を行なう信号に対して、マザー・ウェーブレット $\varphi(x)$ (基本ウェーブレット)と呼ばれる小さな波を平行移動、伸縮させることで、時間情報を保持した状態での周波数解析が可能である。よって、フーリエ変換の欠点を補うことができる。

マザー・ウェーブレットは、許容条件(アドミッシブル条件)を満たしていればどのような関数であってもマザー・ウェーブレットとして利用可能である。許容条件 C_φ は式2.1で表される。ある関数がマザー・ウェーブレットとなるためには、その関数は振動的でなければならず、ゼロへの早い減衰を持たなければならない。さらに、ウェーブレ

ットは積分するとゼロにならない。このすべての条件を満たすことで、マザー・ウェーブレットとなることができる。

$$C_\varphi = \int_{-\infty}^{\infty} \frac{|\hat{\varphi}(\omega)|^2}{|\omega|} d\omega < \infty \quad (2.1)$$

ここで、 ω は周波数を示す。この条件さえ満たしていれば、変換対象とする信号や解析方法などに合わせて独自に関数を作成することも可能である。しかし、一般的には、これまで考案されてきたマザー・ウェーブレットの中から選択する場合が多い。

本研究では、マザー・ウェーブレットの短時間フーリエ変換の欠点を回避して考案された、ガウス窓を用いた Gabor 変換を使用している。

ウェーブレット変換は、式 2.2 で計算される。 a がマザー・ウェーブレットの伸縮を変化させる拡大縮小のスケーリングパラメータ、 b がマザー・ウェーブレットを平行移動させるシフトパラメータである。 x は時間を示す。これらを元の信号 $f(x)$ 上を移動させることで時間周波数解析を行なうことができる。

$$(W_\varphi f)(b, a) = \int_{-\infty}^{\infty} \frac{1}{\sqrt{|a|}} \overline{\varphi\left(\frac{x-b}{a}\right)}(x) dx \quad (2.2)$$

変換された係数 a 、 b は二次元平面上にマッピングされる。これは、ウェーブレット変換による信号のエネルギー(パワー)分布であり、Rioul らにより、スケログラム(ウェーブレットスケログラム)と名付けられ、 $|S(a, b)|^2$ で表される^[54-55]。

また、逆ウェーブレット変換を利用すると、元の信号 $f(x)$ を復元することができる。逆ウェーブレット変換は、式 2.3 で計算される。

$$f(x) = \frac{1}{C_\varphi} \iint_{\mathbb{R}^2} (W_\varphi f)(b, a) \frac{1}{\sqrt{|a|}} \varphi\left(\frac{x-b}{a}\right) \frac{dad b}{a^2} \quad (2.3)$$

フーリエ変換やウェーブレット変換において、時刻の不確定さと周波数の不確定さの間に式 2.4 の関係がある^[56]。 Δt は時間分解能を示し、 Δf は周波数分解能を示す。時間分解能をあげようとするすると周波数分解能は低くなり、逆に周波数分解能を上げようとするすると時間分解能は低下してしまう。このような時間と周波数の局在性のトレードオフの関係を不確定原理という。

$$\Delta t \times \Delta f \geq \frac{1}{2} \quad (2.4)$$

また、周波数分解能 Δf とは式 2.5 に示すように、脳波を測定する上での最小周波数単位である。ここで、 T は測定時間を示す。脳波解析においてデータの重複は避けなければならない。この周波数分解能以下の周波数を持つデータは、他のデータとの周波数が近すぎて、データが重複になってしまう。そのため、周波数分解能以下のデータを採用しないようにしなければならない。

$$\Delta f = \frac{1}{T} \quad (2.5)$$

短時間フーリエ変換では、周波数分解能、時間分解能が一定であり、信号に応じて最適な窓幅を決める必要があるが、ウェーブレット変換では、低い周波数では周波数分解能が高く、高い周波数では、時間分解能が高いという性質を持つ。つまり、時間と周波数の分解能を同時に高くすることはできない。

2.2.2.3 相互相関解析

相互相関解析とは、2つの時系列信号の類似度を評価することで、信号間の関係(同期している、片方が遅れている、無関係である等)を検討する方法である。

2つの信号を $x(t)$ 、 $y(t)$ とすると、時間間隔 τ における相互相関解析関数 $C_{xy}(\tau)$ は、式 2.6 のように表される^[27]。ここで T は測定期間を示し、 τ は x と y の間の時間差(time-lag)を示す。脳波において、電極間で相互相関解析を行なうことで、部位間の脳波の伝播速度や伝播方向を抽出することが可能である。しかし、互相関解析では時間情報が失われるという欠点がある。また、機能的結合を間接的に推定する方法であるため、結果の解釈には曖昧性が残る可能性が指摘されている^[55]。

$$C_{xy}(\tau) = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{2T} \int_{-T}^T x(t)y(t+\tau)dt \quad (2.6)$$

2.2.2.4 コヒーレンス解析

コヒーレンス解析は、2つの信号間の相関具合を周波数ごとに解析する手法である。コヒーレンスは0から1までの値を取り、0の場合全く相関関係がなく、1の場合完全な相関関係がある。電極間の相関を調べるためにコヒーレンス解析を用いた研究例がいくつか報告されており、脳波解析にコヒーレンスを用いることの有効性が示されている^[3,57-58]。

コヒーレンス値は2組の時系列データ間のクロススペクトル密度と、それぞれの時系列データのパワースペクトル密度によって求められる。信号 $x(t)$ のパワースペクトル密度 $S_{xx}(f)$ は式 2.7 より求まる。

$$S_{xx}(f) = \int_{-\infty}^{\infty} R_{xx}(\tau) e^{-j2\pi f\tau} d\tau \quad (2.7)$$

また、信号 $x(t)$ 、信号 $y(t)$ 間のクロススペクトル密度 $S_{xy}(f)$ は式 2.8 より求まる。

$$S_{xy}(f) = \int_{-\infty}^{\infty} R_{xy}(\tau) e^{-j2\pi f\tau} d\tau \quad (2.8)$$

$G(f)$ を片側スペクトル、 $S(f)$ を両側スペクトルとすると、実際のスペクトルは $f > 0$ となるので式 2.9 となる。

$$G(f) = 2S(f) = 2 \int_{-\infty}^{\infty} R(\tau) e^{-j2\pi f\tau} d\tau \quad (2.9)$$

上記の式よりコヒーレンス値 $\gamma_{xy}^2(f)$ は式 2.10 にて求められる。ここで、 G_{xy} はクロススペクトル、 G_{xx} 、 G_{yy} はそれぞれ、 x 、 y のパワースペクトルを示す。

$$\gamma_{xy}^2(f) = \frac{|G_{xy}(f)|^2}{G_{xx}(f)G_{yy}(f)}, \quad 0 \leq \gamma_{xy}^2(f) \leq 1 \quad (2.10)$$

2.2.2.5 ウェーブレット相互相関解析

本研究では、脳波の状態変化を定量化する方法としてウェーブレット相互相関解析 (wavelet-crosscorrelation analysis) を用いた値を求めた。

ウェーブレット相互相関解析とは、時間情報を保持したまま部位間の類似性を求める解析方法である^[40-41, 51]。脳波解析において広範囲な周波数帯域で経時的に解析を行なうことが可能で、脳波活動において脳波の時間的変化は重要な意味がある。そこで、ウェーブレット変換と相互相関解析を組合せ利用することで、脳波の伝播が部位間、時間間でどのように行われているのかを知ることで脳内活動の一端を経時的に抽出することが可能である。ウェーブレット変換と相互相関解析の特性を利用することで、周波数成分の相関を分離し、2つの信号間の各周波数成分の類似性を求め、時間差を算出することができる。ウェーブレット相互相関解析の定義式は以下に示す通りである。

ある2つの信号 $x(t)$ 、 $y(t)$ をウェーブレット変換すると、 $Wf_x(b, a)$ 、 $Wf_y(b, a)$ となり、この時のウェーブレット相互相関関数 $WC_{x,y}(a, \tau)$ は式 2.11 のように定義される。

$$WC_{x,y}(a, \tau) = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{2T} \int_{-T}^T \overline{Wf_x(b, a)} Wf_y(b + \tau) db \quad (2.11)$$

τ は時間差、 $\overline{Wf_x(b, a)}$ は複素共役を示す。これに対して、 $WC_{x,y}(a, \tau)$ の実部 $\Re WC_{x,y}(a, \tau)$ を正規化したものをウェーブレット相互相関係数(wavelet-crosscorrelation coefficients: WCC) $WR_{x,y}(a, \tau)$ と呼び、式 2.12 で定義される。

$$WR_{x,y}(a, \tau) = \frac{\Re W(a, \tau)}{\sqrt{\Re WC_x(a, 0) \Re WC_y(a, 0)}} \quad (2.12)$$

任意の電極間において算出される WCC 値により、脳内の部位間での周波数帯域毎の関連性を知ることができる。WCC 値は、0 から 1 までの値をとり、求めた WCC 値が 1 に近いほど関連性が高く、0 に近いほど関連性が低いことを示す。

さらに各周波数成分において、WCC 値が最大の値を示すときの時間差(time-lag: LAG) $\tau_{\max x,y,a}$ は、式 2.13 で示される。

$$\tau_{\max x,y,a} = \arg \max WR_{x,y}(a, \tau), \quad (-L_f \leq \tau \leq L_f) \quad (2.13)$$

ここで、各周波数成分に相当する波形長の半分となる値を、周波数 f ごとに L_f [msec] とした。時間差は正負で表されるので、電極間の波形の伝播方向も知ることが可能である。つまり、LAG 値が正のとき波形は電極 x から電極 y へ伝播し、LAG 値が負のとき波形は電極 y から電極 x へ伝播したことが分かる。これらの値は、周波数 f ごとに求めることが可能である。また、研究に使用するにあたり、各パラメーターは私的に決めたのではなく、客観的に後から決めることができることがこの解析のメリットであるといえる。

2.2.3 解析プロトコル

本研究では、各患者について 19 電極間の全ての組合せ(171 通り)における関連性(WCC 値)を求めた。WCC 値の算出は 2 秒ずつ行い、電極間の WCC 値及び、ウェーブレットスケログラム(ウェーブレットスペクトル)を求めた。ウェーブレットスケログラムはパワースペクトル値の 10%以上を採用とし、WCC 値を有効とするための閾値は 0.3 以上と設定した。解析帯域はシータ 1 帯域(4-6 Hz 未満)、シータ 2 帯域(6-8 Hz 未満)とアルファ 1 帯域(8-10 Hz 未満)、アルファ 2 帯域(10-13 Hz 未満)の 4 周波数帯域とした。解析した脳波は、異常波出現前 4 秒間、異常波出現中 2 秒間、異常波終了後の 4 秒間の計 10 秒間行った。これらを、図 2.2 に示すとおり、各 2 秒間の 5 つのセグメント(A)異常波出現前 4-2 秒間、(B)異常波出現前 2-0 秒間、(C)異常波出現中 2 秒間、(D)異常波終了後 0-2 秒間、(E)異常波終了後 2-4 秒間に分けた。

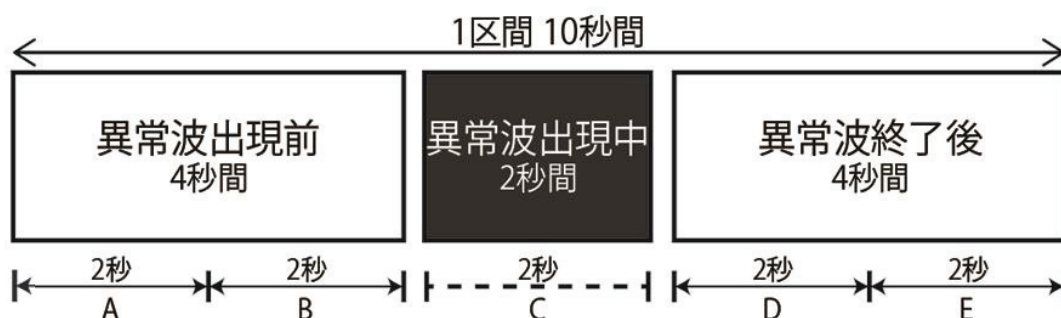


図 2.2 解析プロトコル

WCC 値の算出には、Matlab R 2016a を用いて作成した独自のプログラムを使用した。全患者の電極間の WCC 値を帯域別、セグメント別に、マップにプロットした。マップの作成には Tcl/Tk を使用した。その後、帯域別に全ての患者の全電極間の WCC 値をセグメント間で、一元配置分散分析(one-way ANOVA)と多重比較に Bonferroni 法を用いて比較した。

次に、5つの領域を抽出し、領域ごとに全患者の電極間の WCC 値を帯域別、セグメント別にマップにプロットした。その後、全患者について帯域別に、領域電極間の WCC 値をセグメント間で比較した。セグメント間の比較には、一元配置分散分析、多重比較に Bonferroni 法を用いた。

領域は図 2.3 に示す通り、次の 5 つに設定した。

- ①外側矢状方向：両側の外側の縦方向、F7-T3、T3-T5、F8-T4、T4-T6。
- ②内側矢状方向：両側の内側の縦方向の電極間、Fp1-F3、F3-C3、C3-P3、P3-O1、Fp2-F4、F4-C4、C4-P4、P4-O2。
- ③中心矢状方向：中心の縦方向 Fz-Cz、Cz-Pz。
- ④外側冠状方向：両側の外側の横方向 F7-F3、T3-C3、T5-P3、F4-F8、C4-T4、P4-T6。
- ⑤内側冠状方向：両側の内側の横方向 Fp1-Fp2、F3-Fz、C3-Cz、P3-Pz、Fz-F4、Cz-C4、Pz-P4、O1-O2。

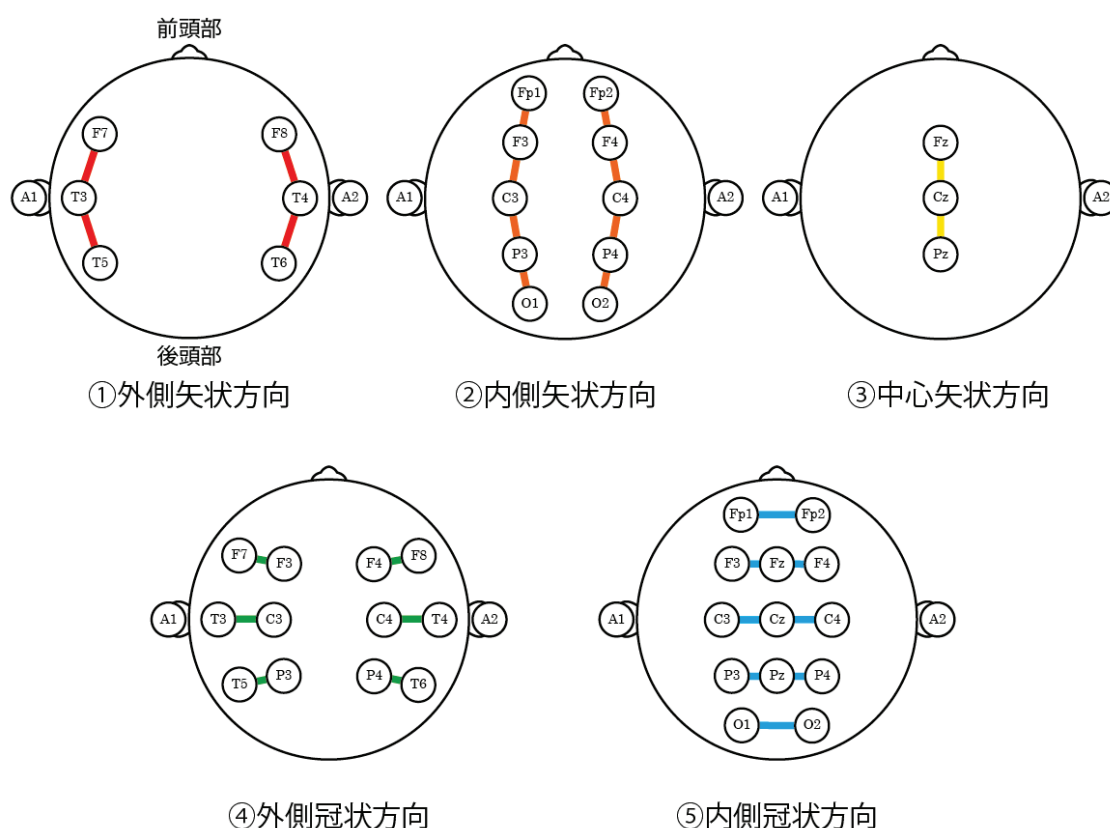


図 2.3 5つの領域

その後、領域別のセグメント毎の電極における左右差を検討するために、両側 t 検定を用いた。また、左右毎の平均 WCC 値のセグメント間の比較を、一元配置分散分析、多重比較に Bonferroni 法を用いて行った。左右の検討を行った領域は、外側矢状方向(右: F7-T3、T3-T5。左: F8-T4、T4-T6。)、内側矢状方向(右: Fp1-F3、F3-C3、C3-P3、P3-O1。左: Fp2-F4、F4-C4、C4-P4、P4-O2。)、外側冠状方向(右: F7-F3、T3-C3、T5-P3。左: F4-F8、C4-T4、P4-T6。)、及び内側冠状方向(右: F3-Fz、P3-Pz、C3-Cz。左: Fz-F4、Pz-P4、Cz-C4。)の4領域とし、内側冠状方向では、電極 Fp1-Fp2 及び O1-O2 間の WCC 値は除外した。

2.2.4 多重比較における過誤の検討

統計解析において、多重比較など検定を繰り返し行くと、帰無仮説が棄却される可能性(familywise error rate: FWER)が増加することが知られている^[59-60]。

FWER を調整する方法として、統計量に基づいた方法とこれらの統計量から算出された p 値を調整する方法がある。統計量を用いた方法としては、F 統計量を用いた Fisher's least significant difference(Fisher's LSD)法等があり、p 値を調整する方法としては、

Bonferroni 法や Holm 法が知られている。後者は、統計量に依存しないため汎用性が高いことが知られている。

Bonferroni 法は非常に保守的な検定として知られている。検定数が N 個の場合、有意水準を α とすると Bonferroni 法は有意水準を α/N とする。したがって、 N 数が増加するほど、第 2 種の過誤である偽陰性(false negative)の可能性が増加するとされている。

偽陰性を起こす可能性を小さくするため、棄却された全ての帰無仮説のうち、偽陽性(False positive)が含まれている確率(false discovery rate=FDR)を調整する方法の 1 つに Benjamini and Hochberg の方法(BH 法)がある。これは、1995 年に Benjamini と Hochberg によって提案された方法^[61]で、前もって与えられた m 個の帰無仮説を同時に検定するとき、 m_0 個の帰無仮説が真、 m_1 個の帰無仮説が偽とする($m=m_0+m_1$ となる)。このとき、 R は検定によって棄却される帰無仮説の数を表す変動数とする。真の帰無仮説が棄却されたときを V とすると、 R 個の棄却された帰無仮説のうち誤って棄却された過誤の割合は、確率変数 $Q=V/R$ と示される。ただし、 $R=0$ のとき、 $Q=0$ と定義される。このとき、 Q に対して検定全体で期待値を取った $Q_e(\text{FDR})$ は式 2.14 で示される。

$$Q_e = E(Q) = E\left(\frac{V}{R}\right) \quad (2.14)$$

本研究では、多重比較における過誤を考慮するために、Benjamini and Hochberg の方法(BH 法)を用いて多重比較を行った^[59]。

2.3 結果

2.3.1 被検者情報

表 2.1 に 9 人の患者の年齢、性別、初診時病名、てんかん発作の有無、抗てんかん薬の有無、解析区間数を示す。

被検者は 9 人で、男性 3 人、女性 6 人であった。年齢範囲は 25–77 歳で、平均年齢 45.78 ± 16.49 歳であった。被検者は精神・神経疾患を患っており、初診時病名は表 2.1 の通りである。その後、被検者 9 人のうち、7 人はてんかん発作がみられることが分かり、抗てんかん薬が投与されていた。患者の脳波検査時にはてんかん発作はみられなかったため、てんかん発作波はみられなかった。しかし、脳波所見では、発作間欠時に突発律動波(interictal paroxysmal rhythmic activity)が認められた。

表 2.1 患者情報

患者番号	年齢 [歳]	性別	初診時病名	てんかん発作 の有無	抗てんかん薬の 服用の有無	解析区間 数[個]
#1	32	男	抑うつ状態	無	無	25
#2	61	女	てんかん	有	有	10
#3	52	女	統合失調症	有	有	20
#4	25	女	うつ病	有	有	25
#5	59	男	統合失調症	有	有	10
#6	34	男	神経症	有	有	15
#7	77	女	うつ病	無	無	20
#8	39	女	抑うつ状態	有	有	25
#9	33	女	統合失調症	有	有	10

2.3.2 視察脳波

図 2.4 に解析を行った患者#6 の異常波出現前 4 秒間、異常波出現中 2 秒間、および異常波終了後 4 秒間の 1 症例での F3、F4、C3、C4、P3、P4、O1、O2、T3、及び T4 の脳波を示す。縦軸が電極、横軸が時間[sec]を示す。

異常波出現前の脳波は、異常波終了後の脳波と同様に、閉眼時の背景脳波の主成分であるアルファ波成分で占められており、視察での変化はみられなかった。異常波出現中は 4-8 Hz の間欠性突発律動波がみられた。

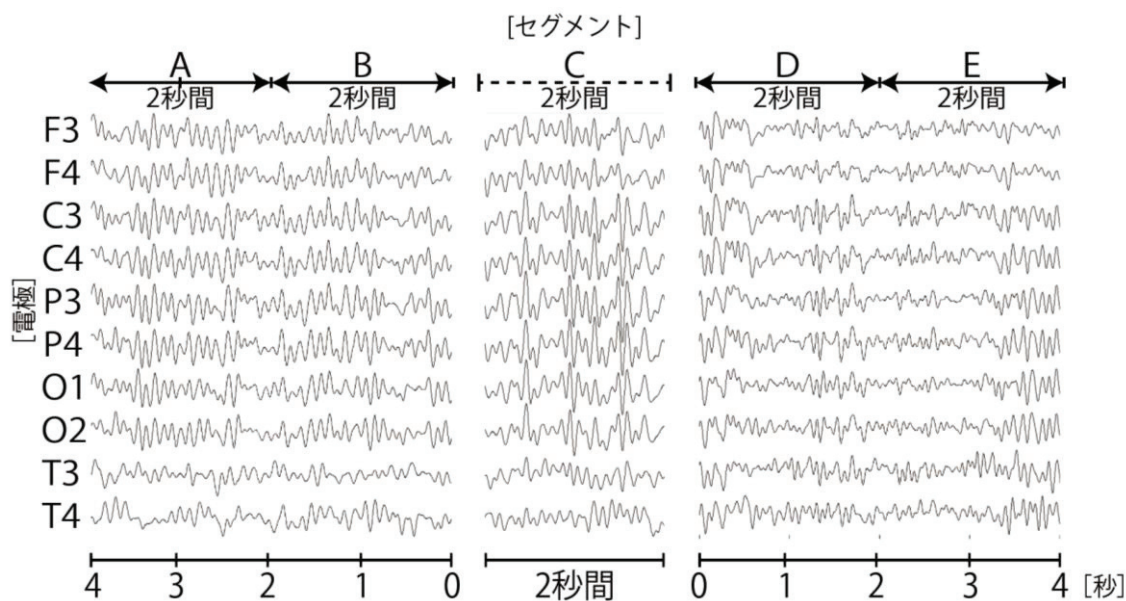


図 2.4 患者#6 の脳波

2.3.3 ウェーブレットスケログラム

図 2.5 に患者#3 の前頭部(F3、F4)、中心部(C3、C4)、頭頂部(P3、P4)、後頭部(O1、O2)、及び側頭部(T3、T4)の電極におけるウェーブレットスケログラム(ウェーブレットスペクトル)を示す。縦軸は周波数[Hz]を示し、横軸は時間[秒]を示す。各電極で最大スペクトル値は異なり、範囲は 4.00 Hz から 15.15 Hz までの 93 スケール内である。赤色に近づけば近づくほどスペクトル値は高値を示し、青色に近づけば近づくほどスペクトル値は低値を示す。

シータ波帯域では、O1 以外の全ての電極で、異常波出現中にスペクトル値が高値を示した。アルファ波帯域では、O1、及び O2 で、異常波出現前 0-4 秒間のスペクトル値が、異常波出現前 2-4 秒間のスペクトル値と比較して低値を示していた。

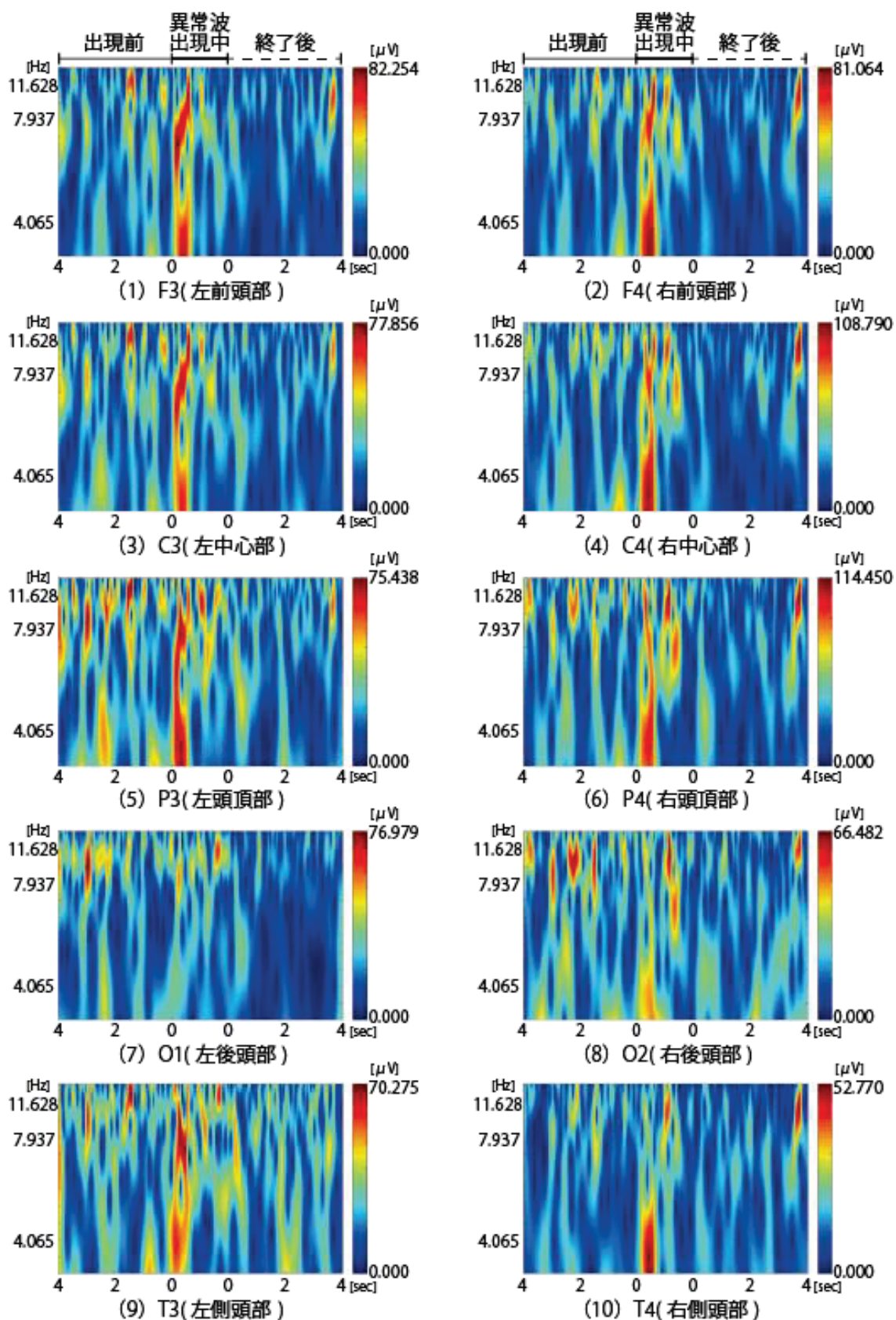


図 2.5 ウェーブレットスケログラム(患者#3)

2.3.4 帯域別の WCC 値の脳内マップ

図 2.6 に、シータ波帯域における、全患者の電極間の平均 WCC 値を、セグメント別に、マップにプロットした図を示す。図 2.6(1)にシータ 1 帯域(4-6 Hz 未満)を示し、図 2.6(2)にシータ 2 帯域(6-8 Hz 未満)を示す。図の○は電極を示し、電極間の線の色は WCC 値の高低を示しており、赤色は WCC 値が 0.90 以上 1.00 以下を示し、緑色は WCC 値が 0.85 以上 0.90 未満を示し、青色は WCC 値が 0.80 以上 0.85 未満を示す。(A)から(E)はセグメントを示しており、(A)、(B)：異常波出現前、(C)：異常波出現中、(D)、(E)：異常波終了後を示す。

シータ 1 帯域及び、シータ 2 帯域の異常波出現中(C)の電極間の WCC 値は、異常波出現前(A、B)及び異常波終了後(D、E)の WCC 値と比較して関連性が高値を示した。図 2.7 に、アルファ波帯域における、全患者の電極間の平均 WCC 値を、セグメント別に、マップにプロットした図を示す。図 2.7(1)にアルファ 1 帯域(8-10 Hz 未満)を示し、図 2.7(2)にアルファ 2 帯域(10-13 Hz 未満)を示す。

アルファ 1 帯域及び、アルファ 2 帯域では、電極間の WCC 値で、異常波出現前、出現中、終了後で大きな差は見られなかった。

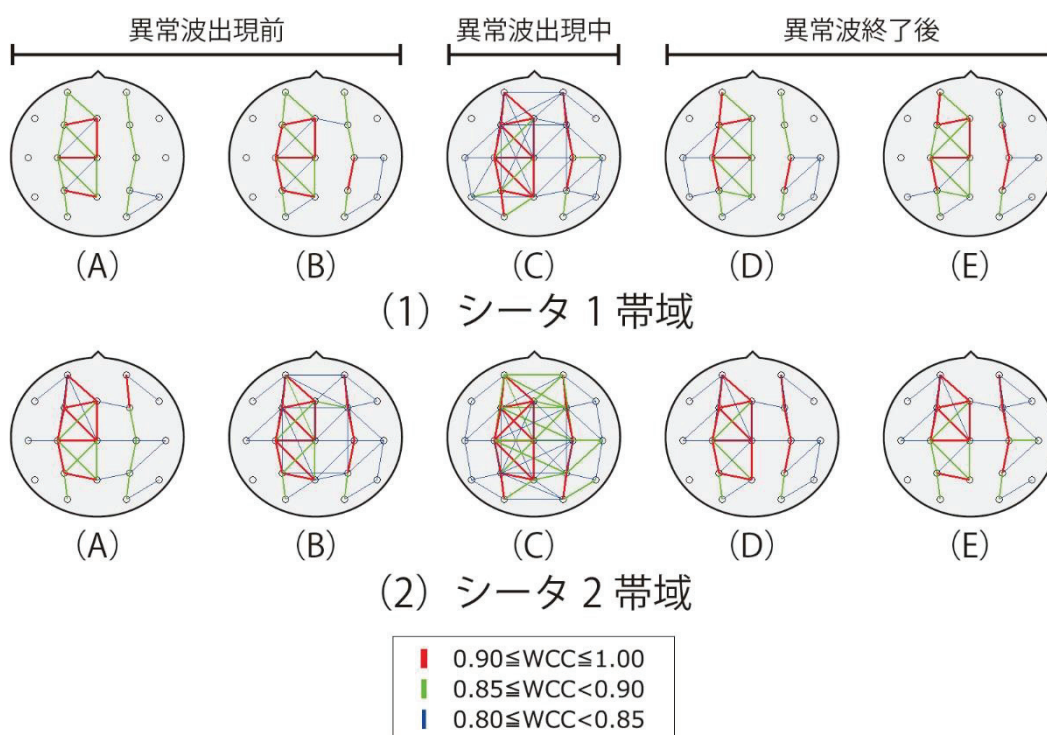


図 2.6 シータ波帯域の平均 WCC 値の脳内マップ

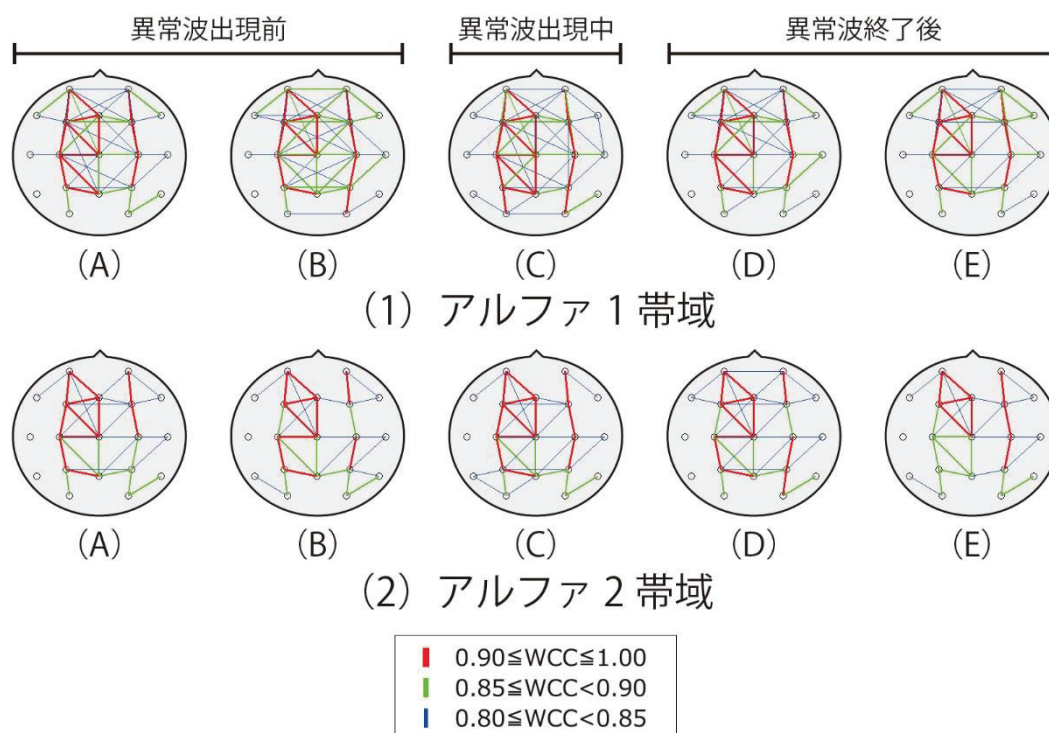


図 2.7 アルファ波帯域の平均 WCC 値の脳内マップ

2.3.5 帯域別の WCC 値

2.3.5.1 Bonferroni 法による多重比較

図 2.8 に、全患者のシータ波帯域における電極間の平均 WCC 値を、セグメント間において、一元配置分散分析及び、Bonferroni 法による多重比較を用いて比較した結果を示す。縦軸は WCC 値を示し、1.00 に近づくほど関連性が高いことを示す。横軸はセグメントを示し、濃淡はセグメントの状態を示す(白(異常波出現前: A、B)、黒(異常波出現中: C)、灰色(異常波終了後: D、E))。

図 2.8(1)にシータ 1 帯域(4–6 Hz 未満)を示し、図 2.8(2)にシータ 2 帯域(6–8 Hz 未満)を示す。シータ 1 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差があることが分かった($F(4, 850)=13.12, p<0.001$)。シータ 2 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差があることが分かった($F(4, 850)=12.26, p<0.001$)。

Bonferroni 法を用いて、多重比較を行ったところ、シータ 1 帯域及び、シータ 2 帯域の異常波出現中(C)の電極間の平均 WCC 値は、異常波出現前(A、B)及び異常波終了後(D、E)の平均 WCC 値と比較して、有意に高値を示した。

図 2.9 に、全患者のアルファ波帯域における電極間の平均 WCC 値を、セグメント間において、一元配置分散分析及び、Bonferroni 法による多重比較を用いて比較した結果を示す。図 2.9(1)にアルファ 1 帯域(8–10 Hz 未満)を示し、図 2.9(b)にアルファ 2 帯域

(10-13 Hz 未満)を示す。アルファ 1 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意な差は見られなかった($F(4, 850)=2.09, p=0.08$)。アルファ 2 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意な差は見られなかった($F(4, 850)=1.77, p=0.13$)。

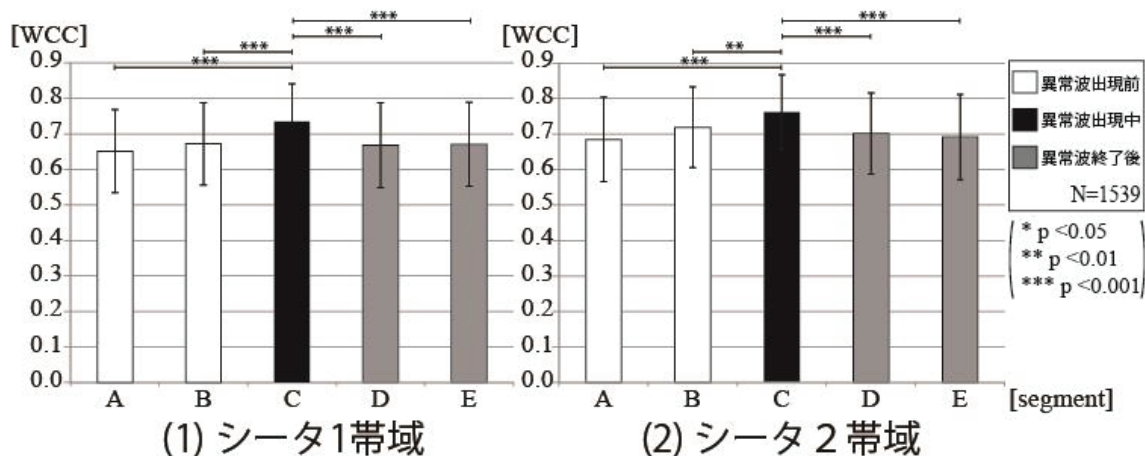


図 2.8 シータ波帯域の全電極間の平均 WCC 値

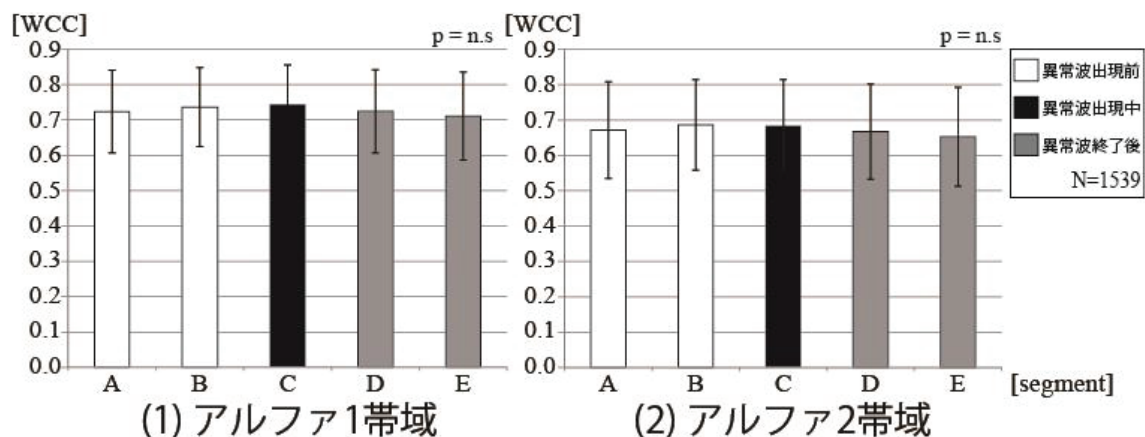


図 2.9 アルファ波帯域の全電極間の平均 WCC 値

2.3.5.2 Benjamini and Hochberg 法による多重比較

多重比較における過誤を考慮するために、FDR を制御する Benjamini and Hochberg の方法(BH 法)を用いて多重比較を行った。q 値を求めるための p 値算出には、両側 t 検定を用いた。q 値の有意水準は 5%とした。()内の q 値は、比較したセグメントの結果の順番毎に記載している。

表 2.2 に全患者の帯域別における電極間の平均 WCC 値を、セグメント間の、BH 法を用いて多重比較した結果を示す。表の SG は 2 つのセグメント間を示しており、表 2

列目に t 検定の結果を、3 列目に BH 法の結果を示す。黄色のハイライトはセグメント間に有意差があることを示す。

シータ 1 帯域では、異常波出現中(C)の WCC 値は、異常波出現前(A、B)及び異常波終了後(D、E)の WCC 値と比較して有意に差があることがわかった(いずれも $q < 0.001$)。

シータ 2 帯域では、異常波出現中(A)の WCC 値は、異常波出現前(B)の WCC 値と比較して有意に差があることがわかった($q < 0.05$)。異常波出現中(C)の WCC 値は、異常波出現前(A、B)及び異常波終了後(D、E)の WCC 値と比較して有意に差があることがわかった(いずれも $q < 0.001$)。

アルファ 1 及びアルファ 2 帯域では、いずれのセグメント間で有意な差は見られなかった。

表 2.2 帯域別における電極間の平均 WCC 値(BH 法)

(1)シータ 1 帯域

SG	A-B	A-C	A-D	A-E	B-C	B-D	B-E	C-D	C-E	D-E
t 値	0.101	1.0×10^3	0.177	0.123	1.0×10^3	0.790	0.932	1.0×10^3	1.0×10^3	0.857
q 値	0.202	1.0×10^3	0.253	0.205	1.0×10^3	0.932	0.932	1.0×10^3	1.0×10^3	0.932

(2)シータ 2 帯域

SG	A-B	A-C	A-D	A-E	B-C	B-D	B-E	C-D	C-E	D-E
t 値	0.007	1.0×10^3	0.185	0.588	1.0×10^3	0.159	0.033	1.0×10^3	1.0×10^3	0.442
q 値	0.014	1.0×10^3	0.232	0.588	1.0×10^3	0.227	0.054	1.0×10^3	1.0×10^3	0.492

(3)アルファ 1 帯域

SG	A-B	A-C	A-D	A-E	B-C	B-D	B-E	C-D	C-E	D-E
t 値	0.311	0.091	0.959	0.331	0.489	0.339	0.049	0.103	0.009	0.309
q 値	0.432	0.257	0.959	0.423	0.543	0.423	0.244	0.257	0.087	0.423

(4)アルファ 2 帯域

SG	A-B	A-C	A-D	A-E	B-C	B-D	B-E	C-D	C-E	D-E
t 値	0.310	0.404	0.754	0.201	0.859	0.179	0.002	0.246	0.033	0.328
q 値	0.468	0.505	0.838	0.468	0.859	0.468	0.167	0.468	0.167	0.468

※SG はセグメントを示す

2.3.6 領域別帯域別の WCC 値の脳内マップ

図 2.10、2.11、2.12、2.13 及び 2.14 に、5 つの領域を抽出し、領域ごとに全患者の電極間の平均 WCC 値を帯域別、セグメント別にマップにプロットした結果を示す。電極

間の線の色は WCC 値の高低を示しており、赤色は関連性が高値を示し、青色は関連性が低値を示し、緑色は関連性の値が中間であることを示す。図中の線の色に対応する WCC 値の範囲は、各帯域での時間変化を知るために、シータ帯域、アルファ帯域で異なる色分けの基準を用いた。

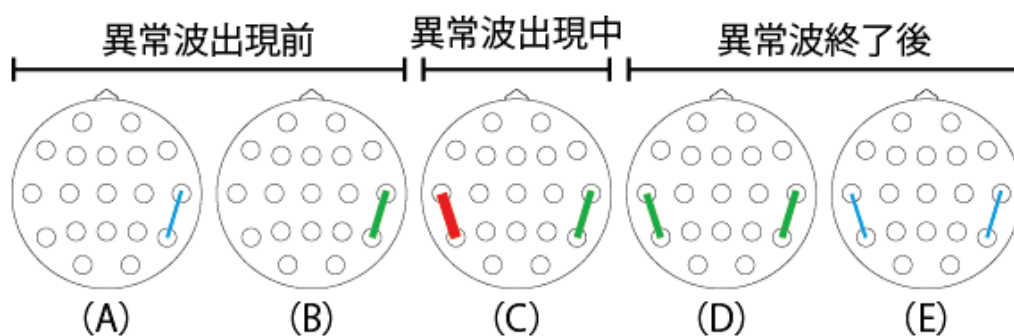
2.3.6.1 外側矢状方向

図 2.10 に外側矢状方向の結果を示す。図 2.10(1)に示す通り、シータ 1 帯域では、異常波出現中(C)、の電極 T3-T5 間で関連性が高値を示した。

図 2.10(2)に示す通り、シータ 2 帯域では、異常波出現中(C)の電極 T3-T5 間、及び電極 T4-T6 間で関連性が高値を示した。

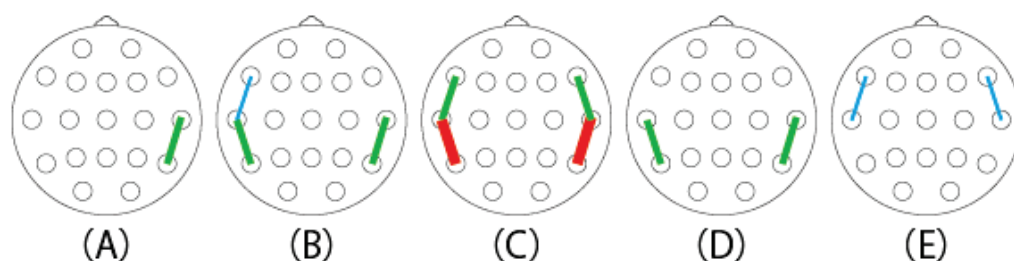
図 2.10(3)に示す通り、アルファ 1 帯域では、異常波出現中(C)の電極 F7-T3 間、及び電極 F8-T4 間で関連性が高値を示した。

図 2.10(4)に示す通り、アルファ 2 帯域では、異常波出現前(A、B)の電極 T3-T5 間で関連性が高値を示した。



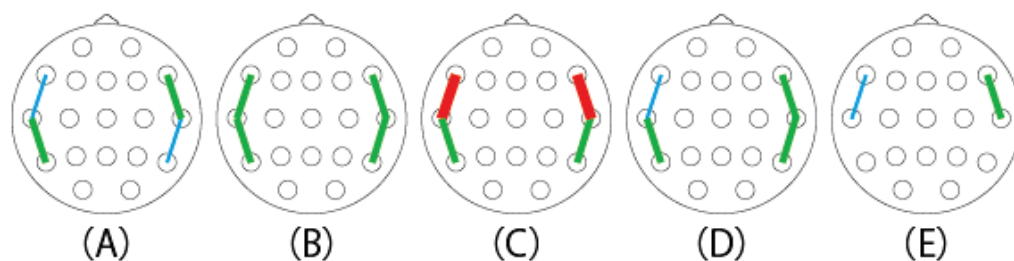
(1) シータ 1 帯域

| : $0.77 \leq WCC < 0.80$ | : $0.80 \leq WCC < 0.83$ | : $0.83 \leq WCC < 1.00$



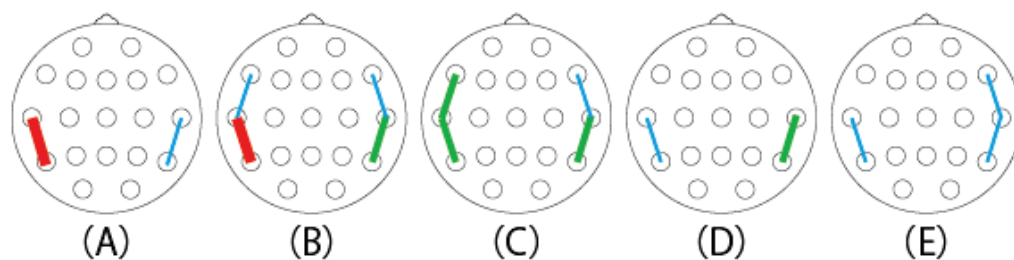
(2) シータ 2 帯域

| : $0.75 \leq WCC < 0.78$ | : $0.78 \leq WCC < 0.81$ | : $0.81 \leq WCC < 1.00$



(3) アルファ 1 帯域

| : $0.73 \leq WCC < 0.76$ | : $0.76 \leq WCC < 0.79$ | : $0.79 \leq WCC < 1.00$



(4) アルファ 2 帯域

| : $0.73 \leq WCC < 0.76$ | : $0.76 \leq WCC < 0.79$ | : $0.79 \leq WCC < 1.00$

図 2.10 外側矢状方向

2.3.6.2 内側矢状方向

図 2.11 に内側矢状方向の結果を示す。図 2.11(1)に示す通り、シータ 1 帯域では、異常波出現前(B)、異常波終了後(D)の電極 C4-P4 間で関連性が高値を示した。異常波出現中(C)の電極 Fp1-F3 間、電極 Fp2-F4 間、電極 F3-C3 間、電極 F4-C4 間、電極 C3-P3 間、及び電極 C4-P4 間で関連性が高値を示した。異常波終了後(E)の電極 Fp1-F3 間、及び電極 C4-P4 間で関連性が高値を示した。

図 2.11(2)に示す通り、シータ 2 帯域では、異常波出現前(B)、異常波終了後(D、E)の電極 Fp1-F3 間で関連性が高値を示した。異常波出現中(C)の電極 Fp1-F3 間、及び電極 Fp2-F4 間で関連性が高値を示した。

図 2.11(3)に示す通り、アルファ 1 帯域では、異常波出現中(C)の電極 Fp1-F3 間で関連性が高値を示した。異常波終了後(E)の電極 Fp2-F4 間で関連性が高値を示した。

図 2.11(4)に示す通り、アルファ 2 帯域では、異常波出現前(A、B)、及び異常波終了後(E)の電極 Fp1-F3 間で関連性が高値を示した。異常波出現中(C)の電極 Fp1-F3 間、及び電極 Fp2-F4 間で関連性が高値を示した。

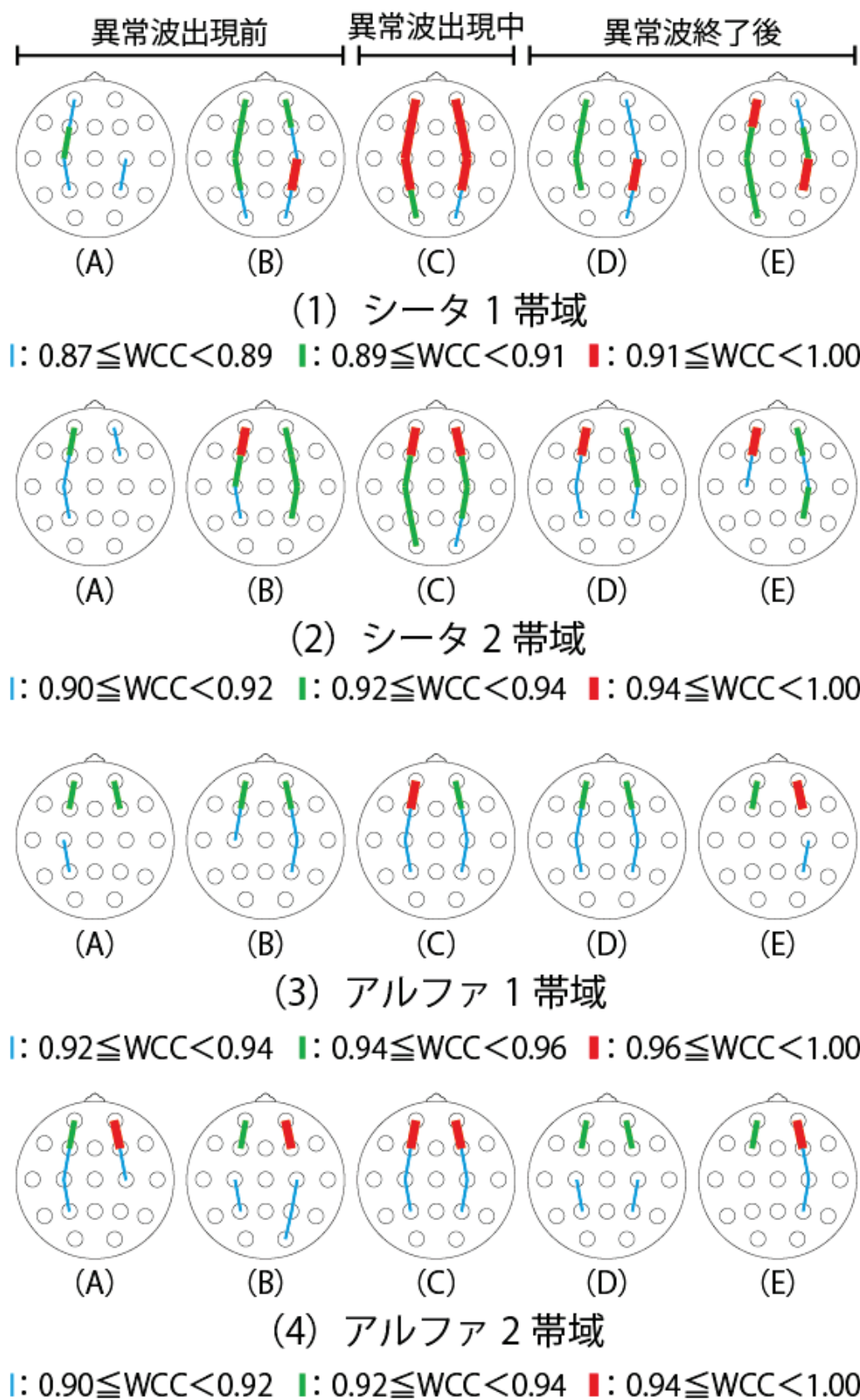


図 2.11 内側矢状方向

2.3.6.3 中心矢状方向

図 2.12 に中心矢状方向の結果を示す。図 2.12(1)に示す通り、シータ 1 帯域では、異常波出現前(B)、異常波終了後(E)の電極 Fz-Cz 間で関連性が高値を示した。異常波出現中(C)の電極 Fz-Cz 間、及び電極 Cz-Pz で関連性が高値を示した。

図 2.12(2)に示す通り、シータ 2 帯域では、異常波出現前(A、B)、異常波出現中(C)、異常波終了後(D、E)の電極 Fz-Cz 間で関連性が高値を示した。

図 2.12(3)に示す通り、アルファ 1 帯域では、異常波出現前(A、B)、異常波出現中(C)、異常波終了後(D、E)の電極 Fz-Cz 間で関連性が高値を示した。

図 2.12(4)に示す通り、アルファ 2 帯域では、異常波出現前(A、B)、異常波出現中(C)、異常波終了後(D、E)の電極 Fz-Cz 間で関連性が高値を示した。

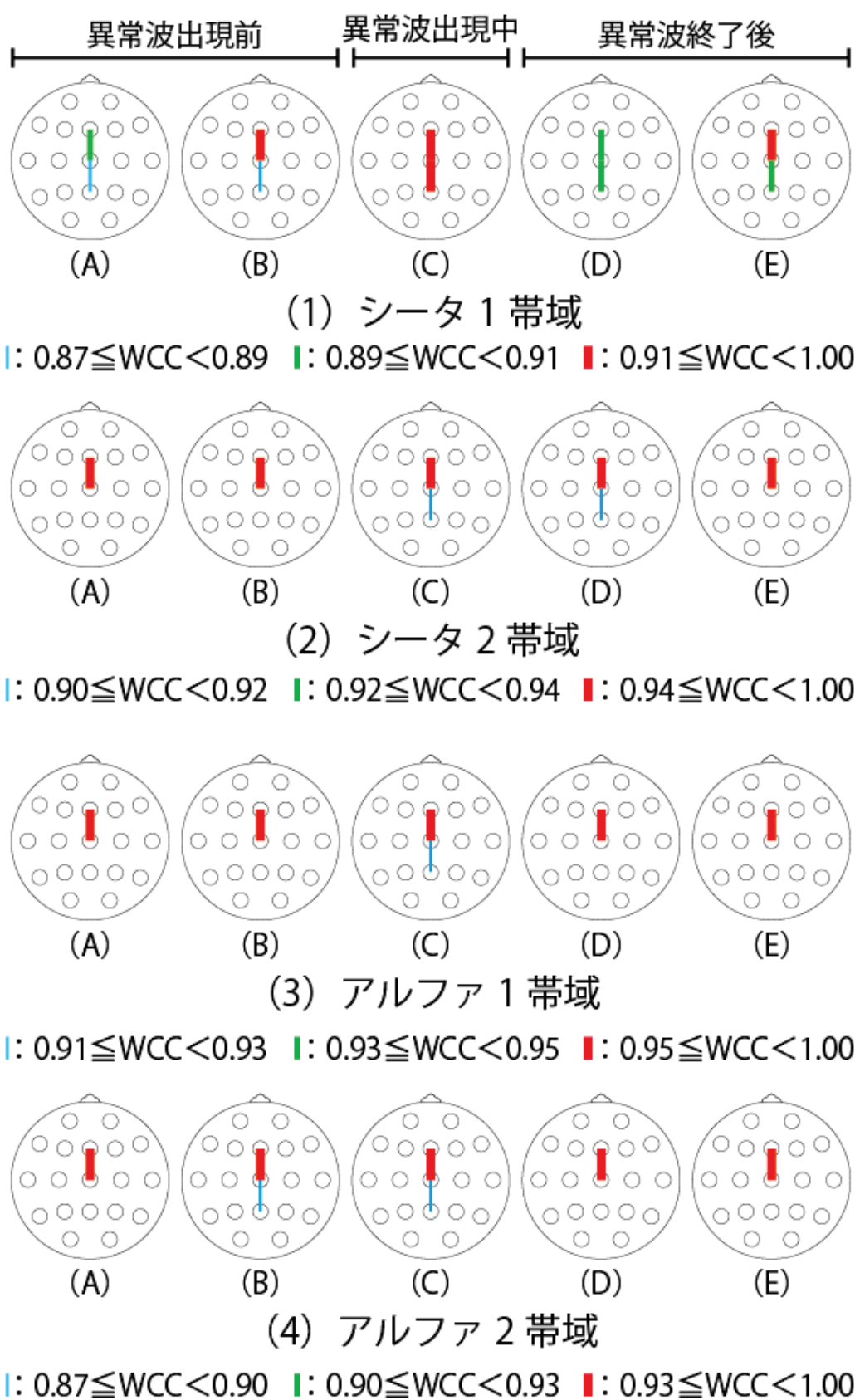


図 2.12 中心矢状方向

2.3.6.4 外側冠状方向

図 2.13 に外側冠状方向の結果を示す。図 2.13(1)に示す通り、シータ 1 帯域では、異常波出現中(C)の電極 T3-C3 間、電極 C4-T4 間、電極 T5-P3 間、及び電極 P4-T6 間で関連性が高値を示した。異常波終了後(E)の電極 C4-T4 間で関連性が高値を示した。

図 2.13(2)に示す通り、シータ 2 帯域では、異常波出現前(B)、及び異常波終了後(E)の電極 C4-T4 間で関連性が高値を示した。異常波出現中(C)の電極 T3-C3 間、電極 C4-T4 間、及び電極 P4-T6 間で関連性が高値を示した。

図 2.13(3)に示すとおり、アルファ 1 帯域では、異常波出現中(C)、及び異常波終了後(E)の電極 C4-T4 間で関連性が高値を示した。

図 2.13(4)に示すとおり、アルファ 2 帯域では、異常波出現前(A、B)の電極 F4-F8 間で関連性が高値を示した。

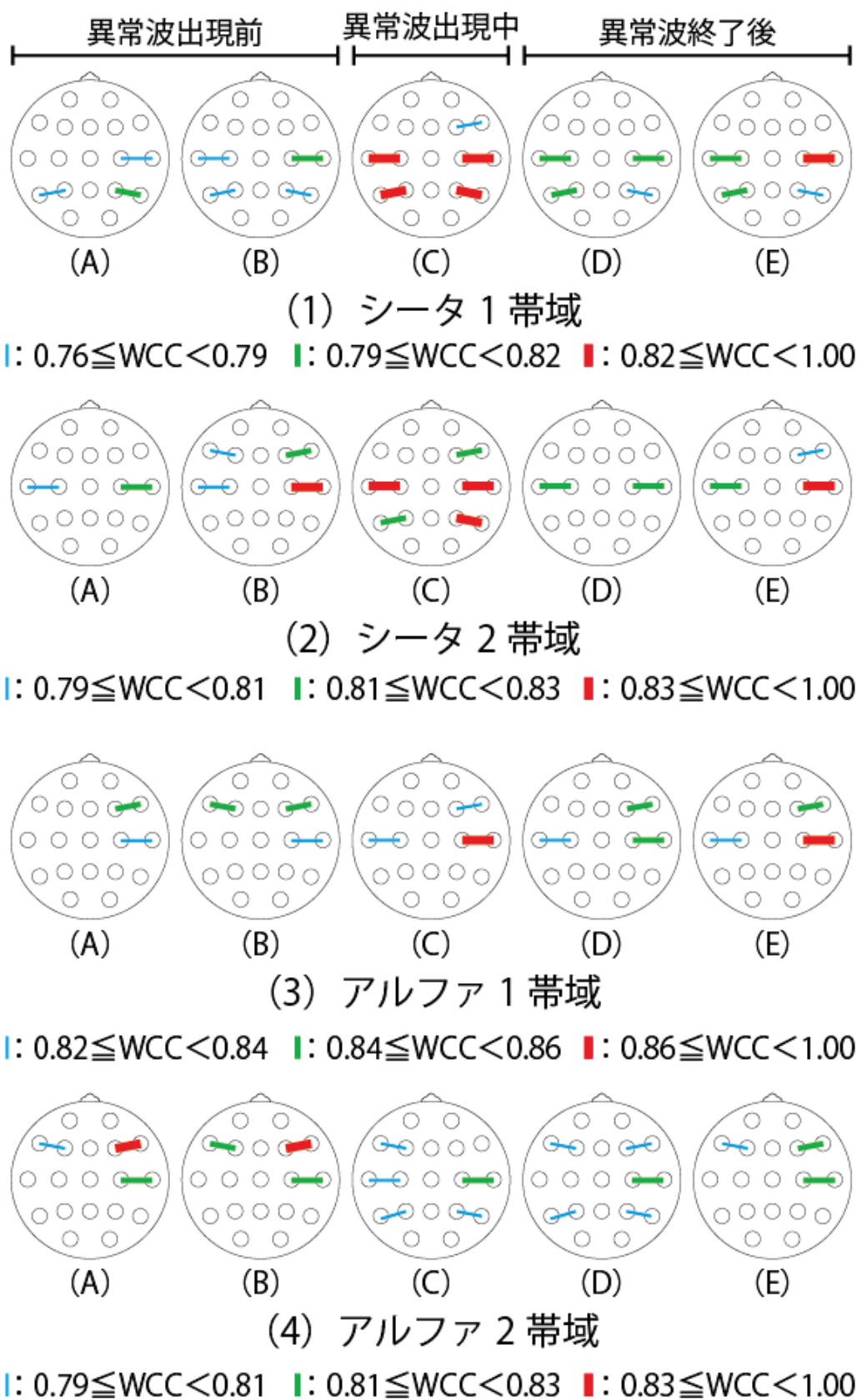


図 2.13 外側冠状方向

2.3.6.5 内側冠状方向

図 2.14 に内側矢状方向の結果を示す。図 2.11(1)に示すとおり、シータ 1 帯域では、異常波出現中(C)の電極 F3-Fz 間、電極 C3-Cz 間、及び P3-Pz 間で関連性が高値を示した。

図 2.14(2)に示すとおり、シータ 2 帯域では、異常波出現中(C)の電極 F3-Fz 間で関連性が高値を示した。

図 2.14(3)に示すとおり、アルファ 1 帯域では、異常波出現中(C)、異常波終了後(D)の電極 F3-Fz 間で関連性が高値を示した。

図 2.14(4)に示すとおり、アルファ 2 帯域では、異常波出現前(A)、異常波出現中(C)の電極 F3-Fz 間で関連性が高値を示した。

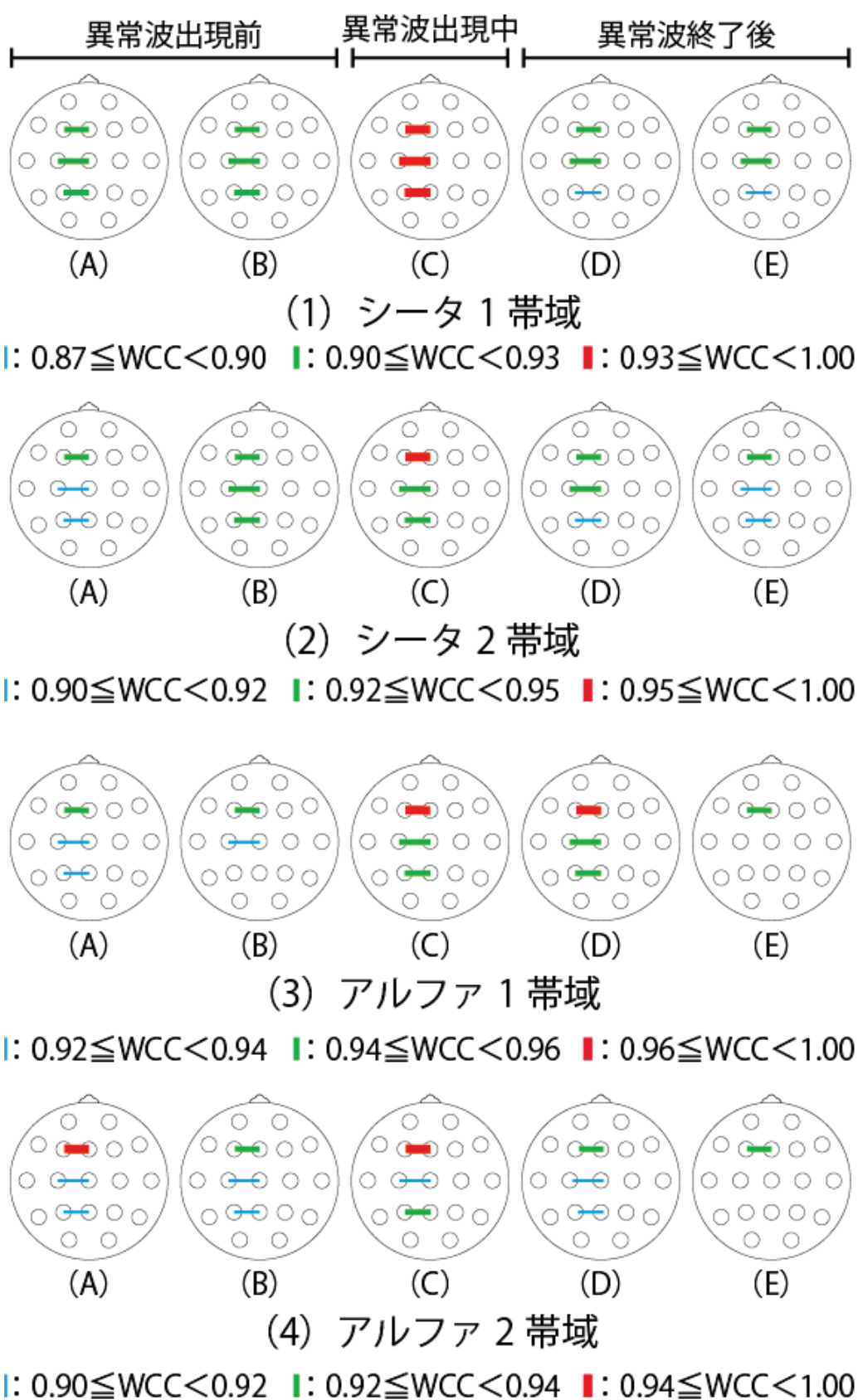


図 2.14 内側冠状方向

2.3.7 領域別帯域別の WCC 値

図 2.15、2.16、2.17、2.18、及び図 2.19 に、全患者について帯域別に、領域電極間の平均 WCC 値をセグメント間で比較した結果を示す。縦軸は WCC 値を示し、1.00 に近づくほど関連性が高いことを示す。横軸はセグメントを示し、濃淡はセグメントの状態を示す(白(異常波出現前 : A、B)、黒(異常波出現中 : C)、灰色(異常波終了後 : D、E))。(1)にシータ 1 帯域(4-6 Hz 未満)を示し、(2)にシータ 2 帯域(6-8 Hz 未満)を示す。(3)にアルファ 1 帯域(8-10 Hz 未満)を示し、(4)にアルファ 2 帯域(10-13 Hz 未満)を示す。

2.3.7.1 外側矢状方向

図 2.15 に外側矢状方向の結果を示す。シータ 1 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差があることが分かった($F(4, 614)=2.43, p<0.05$)。シータ 2 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差があることが分かった($F(4, 611)=3.10, p <0.05$)。アルファ 1 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差はみられなかった($F(4, 613)=1.23, p=0.30$)。アルファ 2 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差はみられなかった($F(4, 613)=1.31, p=0.27$)。

Bonferonni 法を用いて多重比較を行ったところ、図 2.15(1)に示す通り、異常波出現中(C)の WCC 値は、異常波出現前(A)の WCC 値と比較して有意に高値を示した($p<0.05$)。

図 2.15(2)に示す通り、異常波出現中(C)の WCC 値は、異常波出現前(A)の WCC 値と比較して有意に高値を示した($p<0.05$)。

図 2.15(3)、及び(4)に示す通り、外側矢状方向のアルファ 1 帯域、及びアルファ 2 帯域の WCC 値は、セグメント間に有意な差はみられなかった。

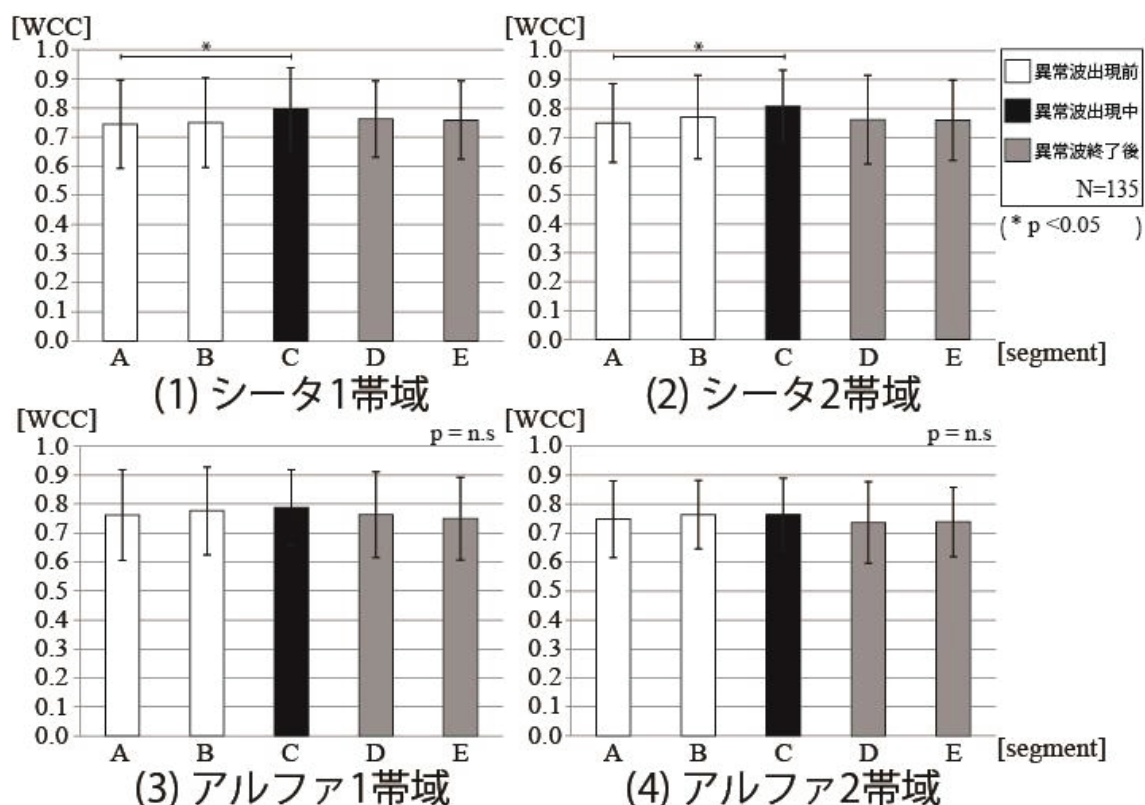


図 2.15 外側矢状方向

2.3.7.2 内側矢状方向

図 2.16 に内側矢状方向の結果を示す。シータ 1 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差があることが分かった($F(4, 1235)=9.59, p<0.001$)。シータ 2 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差があることが分かった($F(4, 1235)=10.93, p<0.001$)。アルファ 1 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差があることが分かった($F(4, 1235)=4.58, p<0.01$)。アルファ 2 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差はみられなかった($F(4, 1235)=2.54, p=0.38$)。

Bonferroni 法を用いて多重比較を行ったところ、図 2.16(1)に示す通り、シータ 1 帯域では、異常波出現前(A)の WCC 値と比較して、異常波出現前(B)、及び異常波出現中(C)、及び異常波終了後(E)の WCC 値は有意に高値を示した(それぞれ順番に、 $p<0.05, p<0.001, p<0.01$)。異常波出現前(B)の WCC 値と比較して、異常波出現中(C)の WCC 値は高値を示した($p<0.05$)。異常波出現中(C)の WCC 値は異常波終了後(D、E)の WCC 値と比較して有意に高値を示した(それぞれ順番に、 $p<0.01, p<0.05$)。

図 2.16(2)に示す通り、シータ 2 帯域では、異常波出現前(A)の WCC 値と比較して、異常波出現前(B)、異常波出現中(C)の WCC 値は有意に高値を示した(それぞれ順番に、 $p<0.05, p<0.001$)。異常波出現前(B)の WCC 値と比較して、異常波出現中(C)の WCC 値

は有意に高値を示した($p < 0.05$)。異常波出現中(C)の WCC 値は異常波終了後(D、E)の WCC 値と比較して有意に高値を示した(それぞれ順番に、 $p < 0.01$, $p < 0.001$)。

図 2.16(3)に示す通り、アルファ 1 帯域では、異常波出現中(C)の WCC 値は、異常波出現前(A)、及び異常波終了後(E)の WCC 値と比較して有意に高値を示した(それぞれ順番に、 $p < 0.01$, $p < 0.05$)。

図 2.16(4)に示す通り、アルファ 2 帯域では、セグメント間に有意な差はみられなかった。

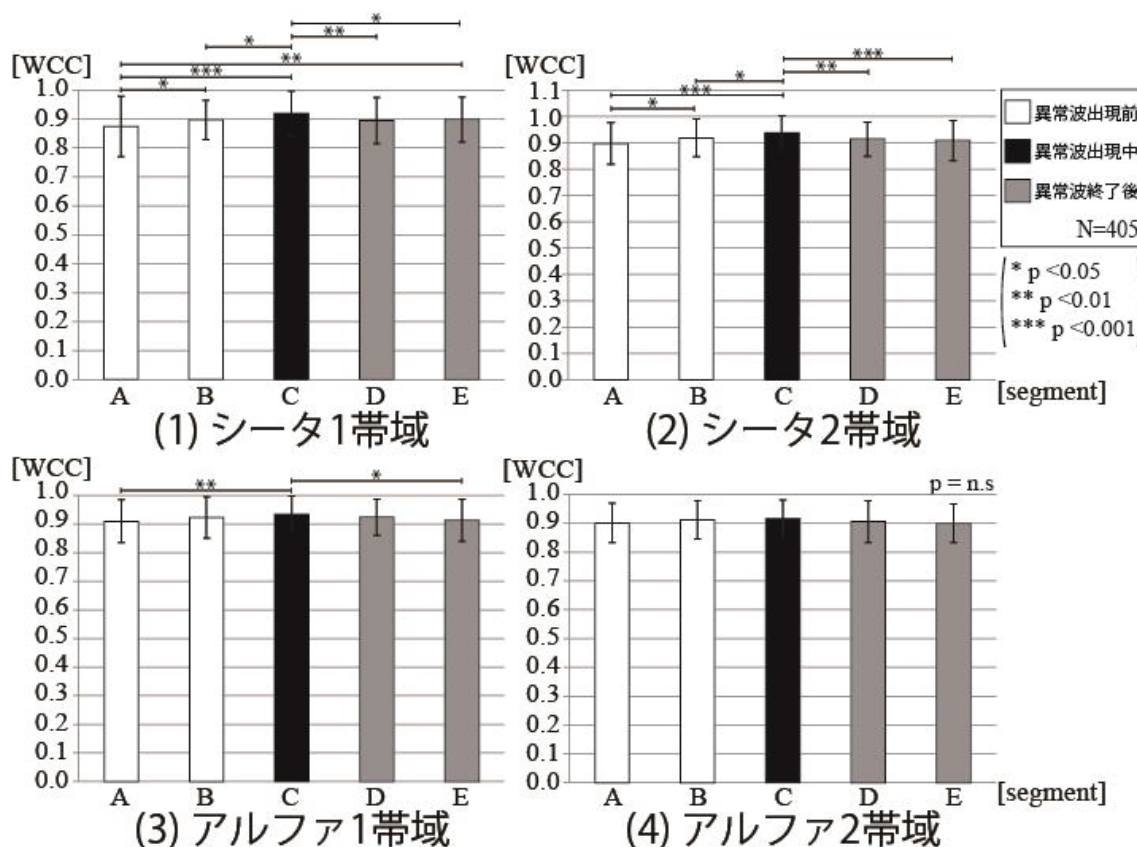


図 2.16 内側矢状方向

2.3.7.3 中心矢状方向

図 2.17 に中心矢状方向の結果を示す。シータ 1 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差があることが分かった($F(4, 305)=3.74$, $p < 0.01$)。シータ 2 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差はみられなかった($F(4, 05)=1.70$, $p=0.15$)。アルファ 1 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差はみられなかった($F(4, 305)=1.05$, $p = 0.38$)。アルファ 2 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差はみられなかった($F(4, 305)=0.76$, $p = 0.55$)。

Bonferonni 法を用いて多重比較を行ったところ、図 2.17(1)に示す通り、シータ 1 帯域では、異常波出現中(C)の WCC 値は、異常波出現前(A)、異常波終了後(D)の WCC 値と比較して有意に高値を示した(それぞれ順番に、 $p<0.01$, $p<0.05$)。

図 2.17(2)、(3)、及び(4)に示す通り、シータ 2 帯域、アルファ 1 帯域、及びアルファ 2 帯域では、セグメント間に有意な差はみられなかった。

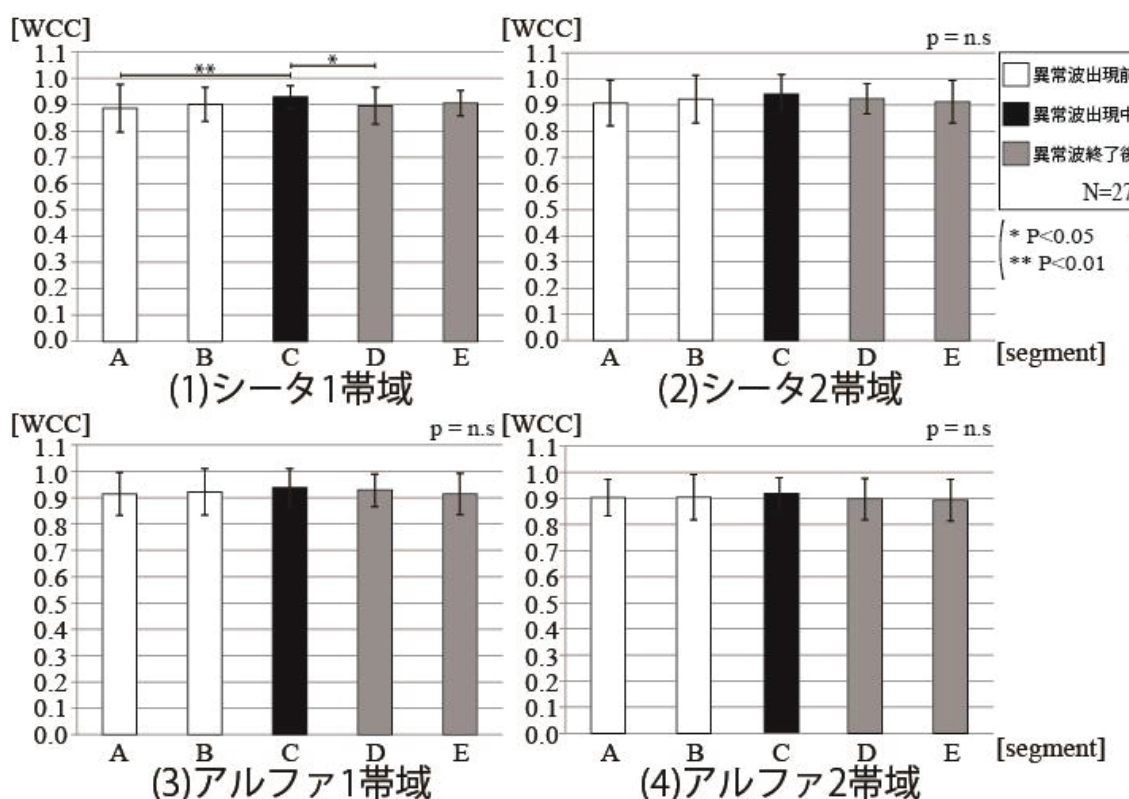


図 2.17 中心矢状方向

2.3.7.4 外側冠状方向

図 2.18 に外側冠状方向の結果を示す。シータ 1 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差があることが分かった($F(4, 924)=6.09$, $p<0.001$)。シータ 2 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差があることが分かった($F(4, 924)=3.10$, $p<0.05$)。アルファ 1 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差はみられなかった($F(4, 923)=0.46$, $p=1.00$)。アルファ 2 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差はみられなかった($F(4, 923)=0.43$, $p=0.79$)。

Bonferonni 法を用いて多重比較を行ったところ、図 2.18(1)に示す通り、シータ 1 帯域では、異常波出現中(C)の WCC 値は、異常波出現前(A、B)、及び異常波終了後(D)の WCC 値と比較して有意に高値を示した(それぞれ順番に、 $p<0.001$, $p<0.05$, $p<0.05$)。

図 2.18(2)に示す通り、シータ 2 帯域では、異常波出現中(C)の WCC 値は、異常波出現前(A)の WCC 値と比較して有意に高値を示した($p<0.01$)。

図 2.18(3)、及び図 2.18(4)に示す通り、アルファ 1 帯域、及びアルファ 2 帯域では、セグメント間に有意な差はみられなかった。

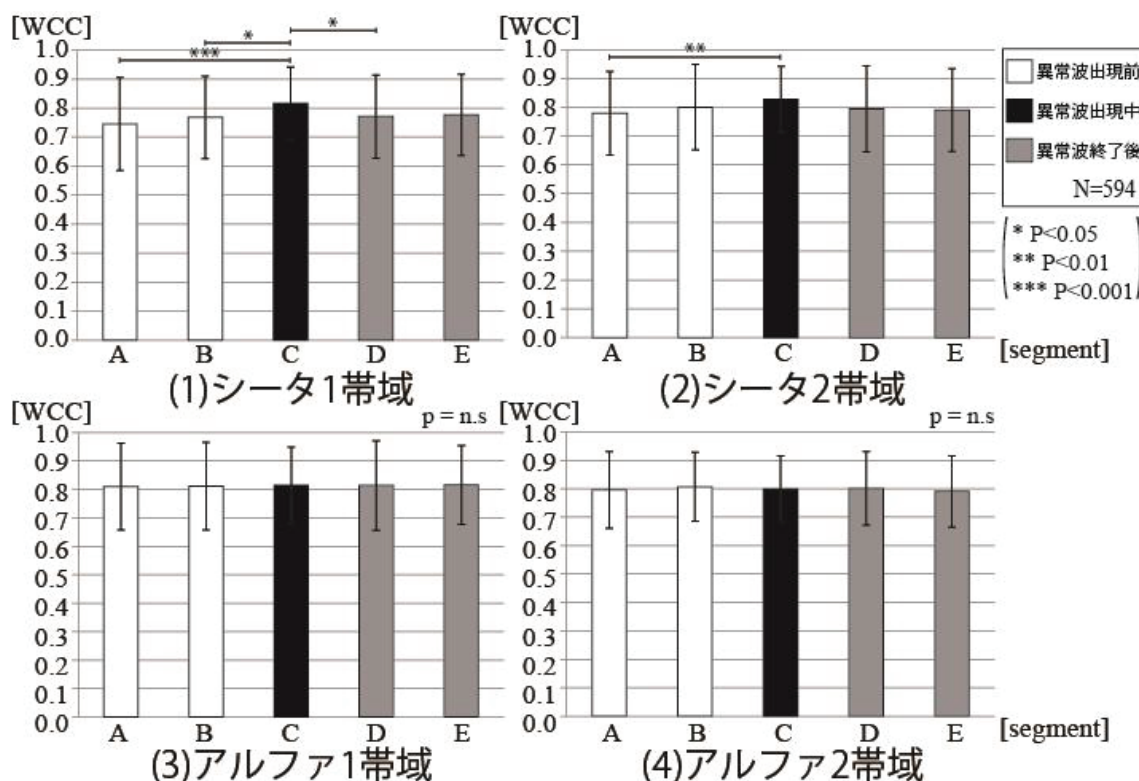


図 2.18 外側冠状方向

2.3.7.5 内側冠状方向

図 2.19 に内側冠状方向の結果を示す。シータ 1 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差があることが分かった($F(4, 1234)=10.01, p<0.001$)。シータ 2 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差があることが分かった($F(4, 1235)=10.90, p<0.001$)。アルファ 1 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差はみられなかった($F(4, 1235)=0.61, p=0.66$)。アルファ 2 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差はみられなかった($F(4, 1233)=1.04, p=0.38$)。

Bonferonni 法を用いて多重比較を行ったところ、図 2.19(1)に示す通り、シータ 1 帯域では、異常波出現中(C)の WCC 値は、異常波出現前(A、B)、及び異常波終了後(D、E)の WCC 値と比較して有意に高値を示した(それぞれ順番に、 $p<0.001, p<0.01, p<0.001, p<0.001$)。図 2.19(2)に示す通り、シータ 2 帯域では、異常波出現中(C)の WCC 値は、異

常波出現前(A)、及び異常波終了後(D、E)の WCC 値と比較して有意に高値を示した(いずれも $p < 0.001$)。

図 2.19(3)、及び(4)に示す通り、アルファ 1 帯域、及びアルファ 2 帯域では、セグメント間に有意な差はみられなかった。

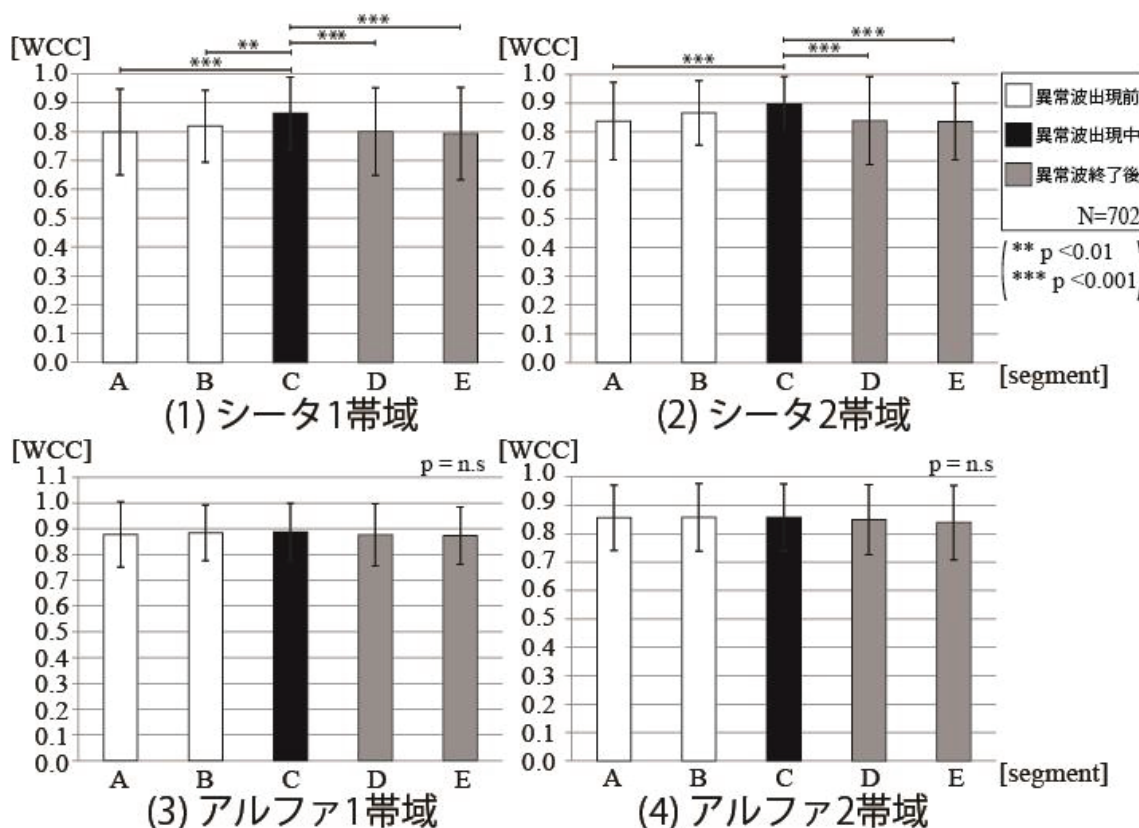


図 2.19 内側冠状方向

2.3.8 領域別帯域別の WCC 値の左右比較

図 2.20、2.21、2.22、及び図 2.23 に、全患者について帯域別に、領域電極間の平均 WCC 値をセグメント間で左半球側、右半球別に、及び左半球側、右半球間で比較した結果を示す。縦軸は WCC 値を示し、1.0 に近づくほど関連性が高いことを示す。横軸はセグメントを示す。(1)にシータ 1 帯域(4-6 Hz 未満)を示し、(2)にシータ 2 帯域(6-8 Hz 未満)を示す。(3)にアルファ 1 帯域(8-10 Hz 未満)を示し、(4)にアルファ 2 帯域(10-13 Hz 未満)を示す。グラフの濃淡は左右の半球の電極を示し、白色は左半球側の電極における平均 WCC 値を示し、黒色は右半球の電極における平均 WCC 値を示す。左右の半球間の比較には両側 t 検定を用い、左右の半球のセグメント間の比較には一元配置分散分析、多重比較に Bonferonni 法を用いた。

2.3.8.1 外側矢状方向

図 2.20 に外側矢状方向の結果を示す。外側矢状方向のシータ 1 帯域、シータ 2 帯域、アルファ 1 帯域、及びアルファ 2 帯域の WCC 値は、左半球側、右半球別、及び左半球側、右半球間のセグメント間に有意な差はみられなかった。

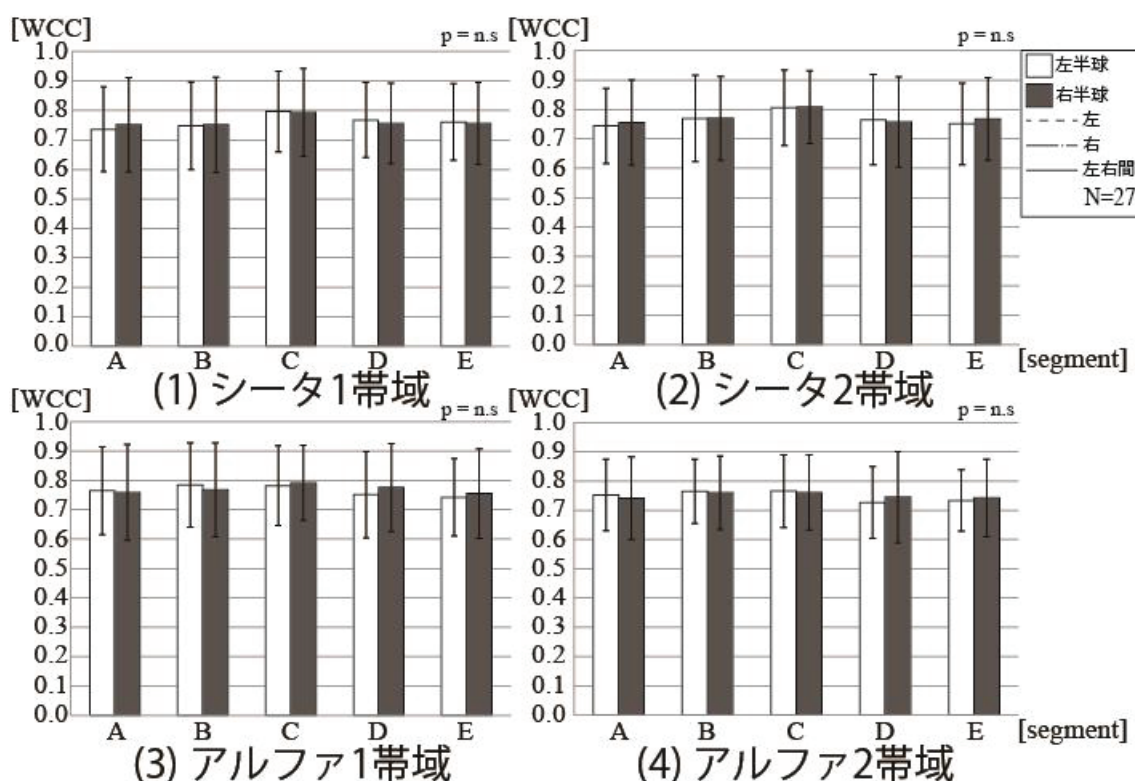


図 2.20 外側矢状方向の左右比較

2.3.8.2 内側矢状方向

図 2.21 に内側矢状方向の結果を示す。全ての帯域で、左半球側、右半球における WCC 値の比較を行うために両側 t 検定を用いたが、セグメント毎で有意な差は見られなかった。

左半球側、及び右半球間の電極間におけるセグメント間の比較では、左半球側電極のシータ 1 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差があることが分かった($F(4, 615)=5.78, p<0.001$)。右半球側電極のシータ 1 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差があることが分かった($F(4, 615)=4.53, p<0.001$)。左半球側電極のシータ 2 帯域の分散分析の結果セグメント間に有意差があることが分かった($F(4, 615)=5.41, p<0.05$)。右半球側電極のシータ 2 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差があることが分かった($F(4, 615)=6.24, p<0.001$)。左半球側電極のアルファ 1 帯域の分散分析の結果、セグ

メント間に有意差があることが分かった($F(4, 615)=2.30, p<0.05$)。右半球側電極のアルファ 1 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差があることが分かった($F(4, 615)=3.07, p<0.05$)。左半球側電極のアルファ 2 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差はみられないことがわかった($F(4, 615)=1.43, p=0.22$)。右半球側電極のアルファ 2 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差はみられないことがわかった($F(4, 615)=1.29, p=0.27$)。

Bonferonni 法を用いて多重比較を行ったところ、図 2.21(1)に示す通り、シータ 1 帯域の左半球側の電極では、異常波出現中(C)の WCC 値と比較して、異常波出現前(A、B)、及び異常波終了後(D)の WCC 値は有意に低値を示した(それぞれ順番に、 $p<0.01, p<0.05, p<0.05$)。右半球側の電極では、異常波出現前(A)の WCC 値は、異常波出現中(C)の WCC 値と比較して有意に低値を示した($p<0.001$)。

図 2.21(2)に示す通り、シータ 2 帯域の左半球側の電極では、異常波出現中(C)の WCC 値と比較して、異常波出現前(A)、及び異常波終了後(D、E)の WCC 値は有意に低値を示した(それぞれ順番に、 $p<0.001, p<0.05, p<0.01$)。右半球側の電極では、異常波出現前(A)の WCC 値と比較して、異常波出現前(B)、及び異常波出現中(C)の WCC 値は有意に高値を示した(それぞれ順番に、 $p<0.05, p<0.001$)。

図 2.21(3)に示す通り、アルファ 1 帯域の左半球側の電極では、異常波出現中(C)の WCC 値は、異常波終了後(E)の WCC 値と比較して有意に高値を示した($p<0.001$)。右半球側の電極では、異常波出現前(A)の WCC 値と比較して、異常波出現中(C)の WCC 値は有意に高値を示した($p<0.001$)。

図 2.21(4)に示す通り、アルファ 2 帯域では、セグメント間、及び左右間に有意な差はみられなかった。

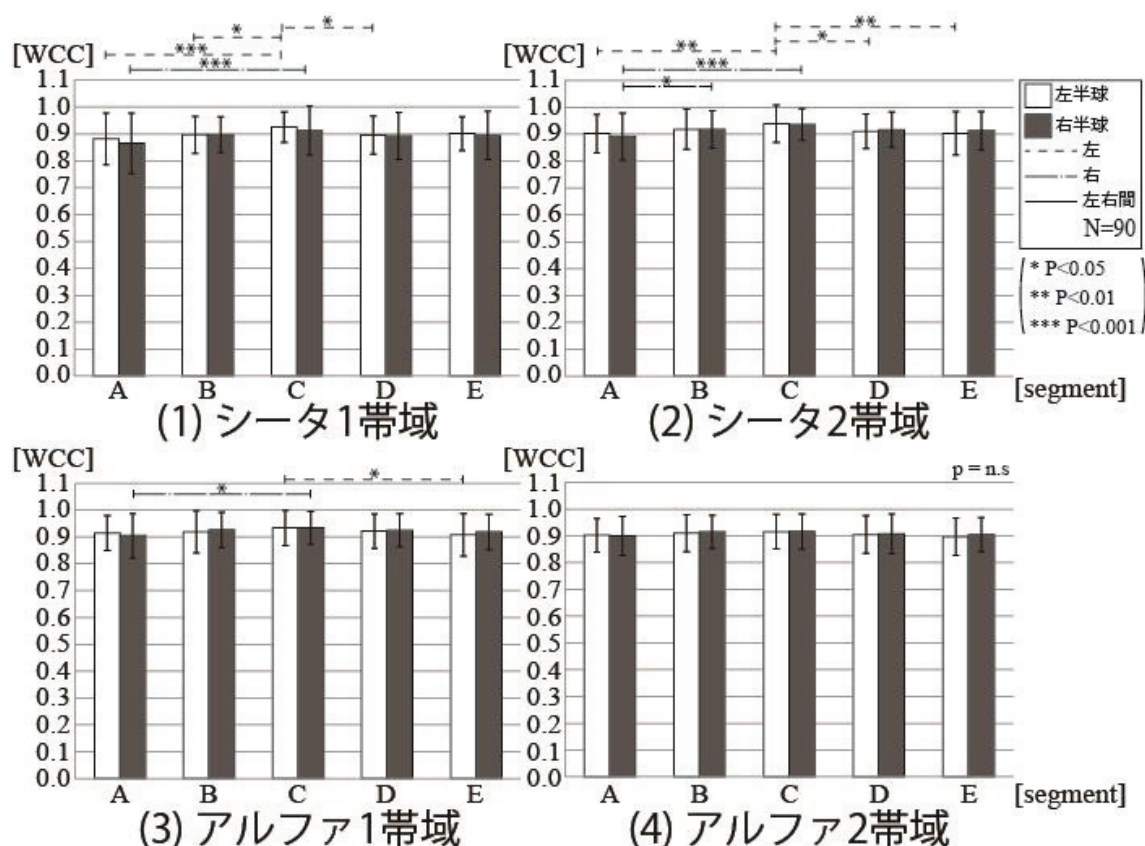


図 2.21 内側矢状方向の左右比較

2.3.8.3 外側冠状方向

図 2.22 に外側冠状方向の結果を示す。全ての帯域で、左半球側、右半球における WCC 値の比較を行うために両側 t 検定を用いたが、セグメント毎で有意な差は見られなかった。

左半球側、及び右半球側の電極間のセグメント間の比較では、左半球側電極のシータ 1 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差があることが分かった($F(4, 460)=2.77$, $p<0.05$)。右半球側電極のシータ 1 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差があることが分かった($F(4, 459)=3.63$, $p<0.01$)。左半球側電極のシータ 2 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差はみられないことがわかった($F(4, 459)=1.30$, $p=0.27$)。右半球側電極のシータ 2 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差はみられないことがわかった($F(4, 460)=2.24$, $p=0.06$)。左半球側電極のアルファ 1 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差はみられないことがわかった($F(4, 458)=0.03$, $p=1.00$)。右半球側電極のアルファ 1 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差はみられないことがわかった($F(4, 460)=0.09$, $p=0.99$)。左半球側電極のアルファ 2 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差はみられないことがわかった($F(4, 459)=0.24$, $p=0.92$)。右半球側電極のアルファ 2

帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差はみられないことがわかった($F(4, 459)=0.58, p=0.68$)。

Bonferonni 法を用いて多重比較を行ったところ、図 2.22(1)に示す通り、シータ 1 帯域の左半球側、及び右半球側の電極では、異常波出現前(A)の WCC 値と比較して、異常波出現中(C)の WCC 値は有意に高値を示した(それぞれ順番に、 $p<0.05, p<0.01$)。

図 2.22(2)、(3)、及び(4)に示す通り、シータ 2 帯域、アルファ 1 帯域、及びアルファ 2 帯域では、セグメント間に有意な差はみられなかった。

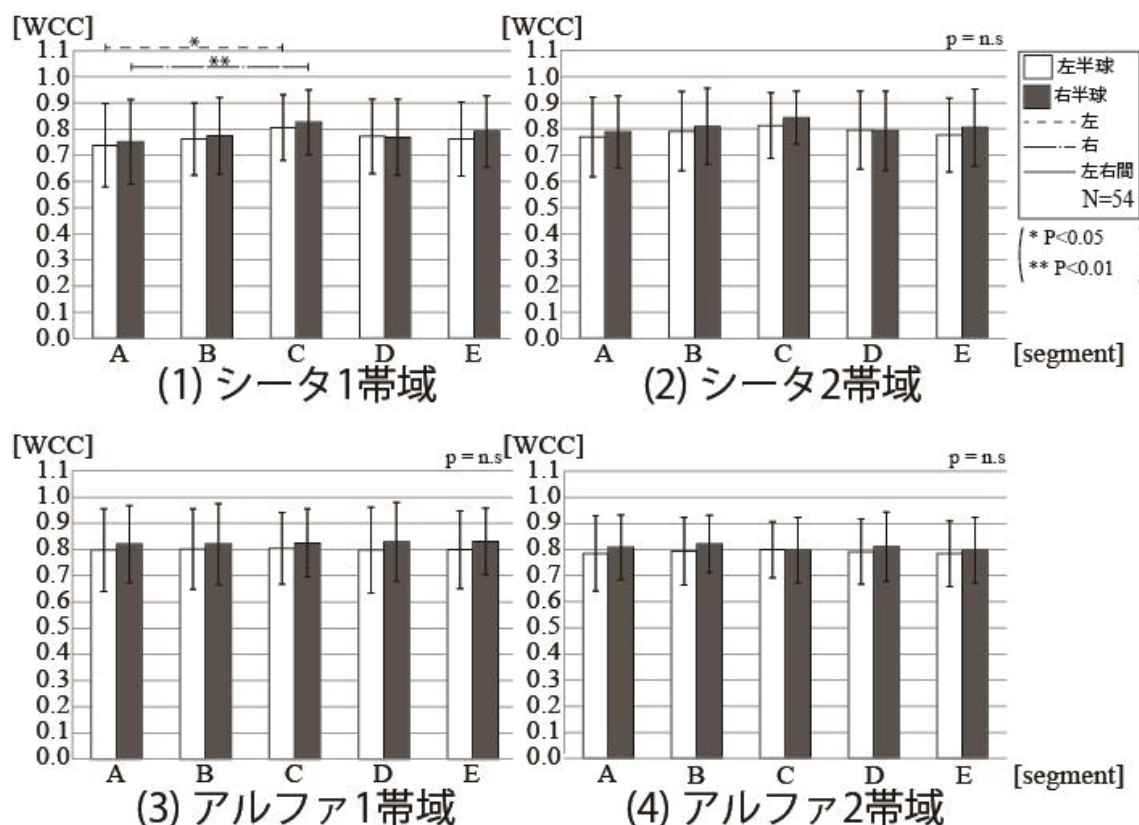


図 2.22 外側冠状方向の左右比較

2.3.8.4 内側冠状方向

図 2.23 に内側冠状方向の結果を示す。左半球側、右半球側における WCC 値の比較を行うために両側 t 検定を用いたところ、全ての帯域、及び全てのセグメントにおいて、左半球側電極の WCC 値は右半球側電極の WCC 値と比較して有意に高値を示した ($p<0.001$)。

左半球側、及び右半球側の電極間のセグメント間の比較では、左半球側電極のシータ 1 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差があることが分かった($F(4, 460)=2.82, p<0.05$)。右半球側電極のシータ 1 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差がある

ことが分かった($F(4, 460)=7.54, p<0.001$)。左半球側電極のシータ 2 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差があることが分かった($F(4, 460)=2.46, p<0.05$)。右半球側電極のシータ 2 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差があることが分かった($F(4, 460)=7.05, p<0.001$)。左半球側電極のアルファ 1 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差があることが分かった($F(4, 460)=7.54, p<0.001$)。右半球側電極のアルファ 1 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差はみられないことがわかった($F(4, 460)=1.28, p=0.28$)。左半球側電極のアルファ 2 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差はみられないことがわかった($F(4, 460)=0.24, p=0.92$)。右半球側電極のアルファ 2 帯域の分散分析の結果、セグメント間に有意差はみられないことがわかった($F(4, 460)=0.39, p=0.82$)。

Bonferonni 法を用いて多重比較を行ったところ、図 2.23(1)に示す通り、シータ 1 帯域の左半球側の電極では、異常波出現中(A)の WCC 値と比較して、異常波出現中(C)の WCC 値は有意に高値を示した($p<0.05$)。右半球側の電極では、異常波出現中(C)の WCC 値は、異常波出現前(A)、及び異常波終了後(D, E)の WCC 値と比較して有意に高値を示した(それぞれ順番に、 $p<0.001, p<0.01, p<0.001$)。

図 2.23(2)に示す通り、シータ 2 帯域の左半球側の電極では、有意な差はみられなかった。右半球側の電極では、異常波出現中(C)の WCC 値は、異常波出現前(A)、及び異常波終了後(D, E)の WCC 値と比較して有意に高値を示した(それぞれ順番に、 $p<0.001, p<0.01, p<0.001$)。

図 2.23(3)、(4)に示す通り、アルファ 1 帯域、及びアルファ 2 帯域の左別のセグメント間の比較では、有意な差はみられなかった。

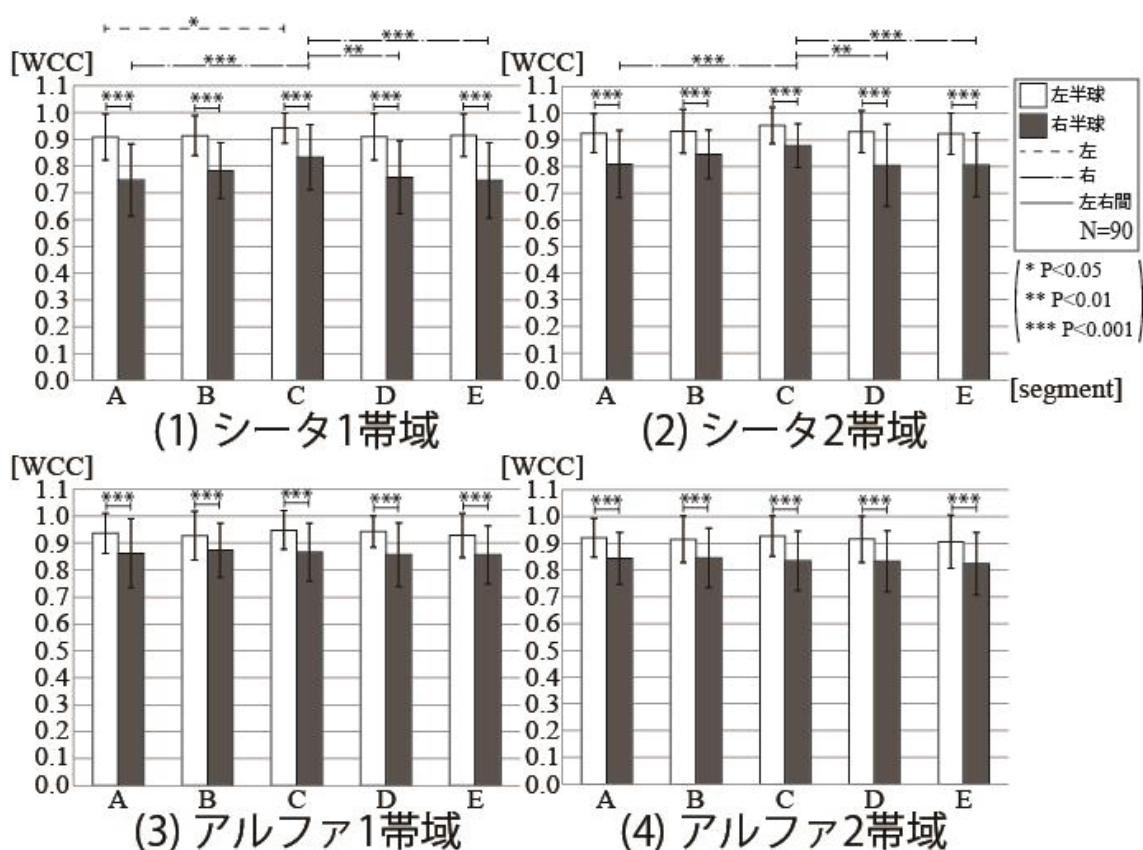


図 2.23 内側矢状方向の左右比較

2.4 考察

2.4.1 精神症状

てんかん発作は、脳の微細な障害によって引き起こされる^[3-4]。ニューロンやグリアの活動性・神経回路網の発生や神経細胞間の形成のパターン・受容体、チャネルの性質・脳の代謝や神経細胞間のネットワークの異常などの生物学的側面の異常がみられ、様々な精神症状の原因となると同時に、脳波異常としても観察される可能性が指摘されている^[52,62]。これらの精神障害は、てんかん発作に由来する精神症状の場合と、てんかんに由来しないが精神症状が併発している場合がある^[29,33]。我が国のてんかん患者における23%に精神疾患が認められ、その内訳は神経症性障害8%、統合失調症7%、気分(感情)障害1%などと報告されている^[29-31]。また、中でも抑うつ状態と不安状態が多く見られ、欧米の報告によれば、てんかんではうつ病が高率にみられる。

てんかんは、その経過を追って継続的に脳波検査を行うことが大切である^[4]。本研究での被検者は9人の内、初診時の主病名は統合失調症3人、神経症1人、抑うつ状態2

人、うつ病2人であった。しかし、全ての被検者には脳波検査で間欠性突発律動波がみられた。これらの患者の精神症状はてんかん発作に由来するものか、またはてんかんに併発する精神障害に由来するもののいずれかであると考えられる。また、9例中7例で、抗てんかん薬を処方することによって症状が改善した。これは、てんかんそのものが改善したことによる精神の安定と同時に、抗てんかん薬による情動安定作用や興奮鎮静作用によるものの可能性がある。

2.4.2 帯域別の WCC 値

異常波は脳波上に急激な変化をもたらすだけでなく、異常波出現前、終了後の背景脳波に影響を及ぼしている可能性がある^[7,26]。今回の結果では、視察脳波では、異常波出現前、異常波終了後に明らかな変化はみられなかった。全電極間の WCC 値の比較で、シータ1帯域、及びシータ2帯域では、異常波出現中(C)の部位間関連性が高値を示した。これは、異常波出現中に、通常ではみられない細胞間の異常な関連性が形成されていることを示している可能性が考えられる。

2.4.3 領域別帯域別の WCC 値

領域別に検討した結果より、シータ1帯域、及びシータ2帯域では、内側矢状方向、外側冠状方向、及び内側冠状方向で、異常波出現前(A)と比較して異常波出現前(B)、異常波出現中(C)の部位間関連性が高値を示した。異常波出現直前で、前頭-後頭部及び、頭頂-側頭部間で異常波出現前2-0秒間に、関連性が既に高値を示していることがわかった。これは、異常波出現前の前兆ともいえる異常波類似の状態を経て異常波が出現されることとつながると考えられる^[40]。さらに、シータ1帯域、及びシータ2帯域の内側矢状方向、及び外側冠状では、異常波終了後2-4秒間で関連性が高値を示した。これは、前頭-後頭部及び、側頭-頭頂部間で、異常波類似の状態が出現していると考えられる。このことより、異常波出現前、視察脳波では一見正常な脳波に見えるが、内側矢状方向、外側冠状方向、及び内側冠状方向で既に異常波類似の状態が出現していることが示唆された。

アルファ2帯域では、外側矢状方向、及び外側冠状方向で、異常波出現前(A、B)の関連性が高値を示した。視察では、一見正常な脳波に見えるが、脳内の正常な部位間関連性が、てんかん性異常波出現で減少していることがわかった。

左右の電極におけるセグメント間の検討結果では、シータ1帯域、及びシータ2帯域の左半球側及び、右半球側電極のセグメント間比較で、内側矢状方向、外側冠状方向、内側冠状方向の異常波出現中(C)の WCC 値は異常波出現前(A)と比較して有意に高値を

示した。これは、全電極間の WCC 値比較と同様に、異常波出現中に、通常ではみられない細胞間の異常な関連性が形成されていることを示している可能性が考えられる。

また、左右間の比較の結果では、内側冠状方向において、左半球側の電極間の WCC 値は、右半球側の電極間の WCC 値と比較して有意に高値を示した。このことより、前頭—後頭部において、左半球側でより異常な関連性が形成されていることが考えられた。

2.4.4 ウェーブレット相互相関解析

ウェーブレット相互相関解析の最大の特徴は、2つの信号の様々な周波数成分の相関分布を、時間情報を失うことなく取り出すことができる点である^[41]。このことより、本解析手法は、本症例のようなてんかん性異常波のみならず、種々の病状による突発的な異常波の解析にも用いることができると考えられる。本稿では、全患者の異常波パターンは全領域に異常波がみられる間欠性突発律動波だった。そのため、背景疾患によらない異常脳波活動の広がり方の共通のパターンを、平均値を算出することによって調べた。しかしながら、平均値を採用することによって、症例毎の特徴的なパターンは失われることを留意しなければならない。それは、症例毎に異常脳波活動の発生部位や、領域間の脳波の相関が異なる可能性が考えられるためである。

2.5 結論

本研究の結果より、シータ波帯域において、異常波を認めない脳波の部位間関連性が増加した場合、その後2秒以内に異常波が出現する可能性があるとして予測できることが示唆された。これらのことより、ウェーブレット相互相関解析の領域別・帯域別の解析は、各症例における病態の特徴的な異常波出現のパターンを知るのに有効な手法であるといえる。

第3章 てんかん性異常波の持続時間の違いにおけるウェーブレット相互相関解析を用いた脳波の部位間関連性及び情報伝播の可視化

3.1 背景と目的

てんかん性異常波は、発作時だけでなく、発作間欠期に出現する。てんかん性異常波が、短時間に散発性にみられるものや、発作波が、長時間持続する発作重積状態などがあり、持続時間に違いがある^[3]。この異常波の持続が長期になると、てんかん発作を生じることがある^[4]。さらに続く場合、重積状態となって、昏睡状態を引き起こすことがある^[4]。よって、異常波の持続時間が異なると、脳の病態が異なると考えられる。

このことより、てんかん性異常波出現前、異常波出現中、異常波終了後の脳波活動には、異常波の持続時間によって異なる何らかの変化が起っている可能性があると考えられる。このようなてんかん性異常波を検討することによって、発作発生源の位置同定や、てんかん焦点の局在化及び発作波の伝播情報、異常波形態及び周波数動態の観測などが可能となると考えられる。

第2章の研究結果より、異常波出現中の部位間関連性が高値を示し、シータ波帯域では、異常波出現直前の部位間関連性が低値を示しており、前兆ともいえる異常波類似の状態を捉えることができた^[42]。

本章では、てんかん性異常波の持続時間の違いにおける脳の病態の特徴的なパターンを抽出するために、精神疾患を併発したてんかん患者の異常波出現前、異常波出現中、異常波終了後の脳波の経時的変化を、ウェーブレット相互相関解析を用いて、脳内の部位間関連性及び情報伝播を調べ、定量的に解析した。

3.2 方法

3.2.1 対象

対象は脳波上にてんかん性異常波がみられ、てんかんと診断された精神科クリニックの12人の外来患者とした。対象者の中には、精神疾患を併発しているものも含まれた。脳波測定を行う際に、被検者にインフォームド・コンセントを実施し、書面により同意を得た。本研究は、松本クリニックの倫理委員会によって承認された。

3.2.2 脳波測定プロトコル

脳波計には、EEG 9100(日本光電社製)を用い、国際標準電極配置法(10-20法)に基づき、両耳朶を基準電極として、19電極より安静閉眼時の脳波を測定した。脳波は、てんかん性異常波出現中、及びその前後を測定した。サンプリング周波数は500 Hzとし、Infinite Impulse Response(IIR: 無限インパルス応答)バンドパスフィルタを用いて、ローパスフィルタは50 Hz、ハイパスフィルタは0.5 Hzに設定した。

図3.1に測定プロトコルを示す。脳波は、異常波出現前、異常波出現中、異常波終了後の3区間を1エポックとし、本研究では、異常波の持続時間によって、2つのグループに分類した。

てんかん性異常波の持続時間が2秒以上3秒未満の脳波をShort Runとし、てんかん性異常波の持続時間が3秒以上の脳波をLong Runとした。解析時間は、それぞれを2秒間毎のセグメントに分けた。

図3.1(1)に示すとおり、Short Runでは、解析区間を、異常波出現前10秒間(A、B、C、D、E)、異常波出現中2秒間(F)、異常波終了後10秒間(G、H、I、J、K)の計22秒間11セグメントとした。

図3.1(2)に示すとおり、Long Runでは、解析区間を、異常波出現前10秒間(A'、B'、C'、D'、E')、異常波出現中10秒間(F'、G'、H'、I'、J')、異常波終了後10秒間(K'、L'、M'、N'、O')の計30秒間15セグメントとした。

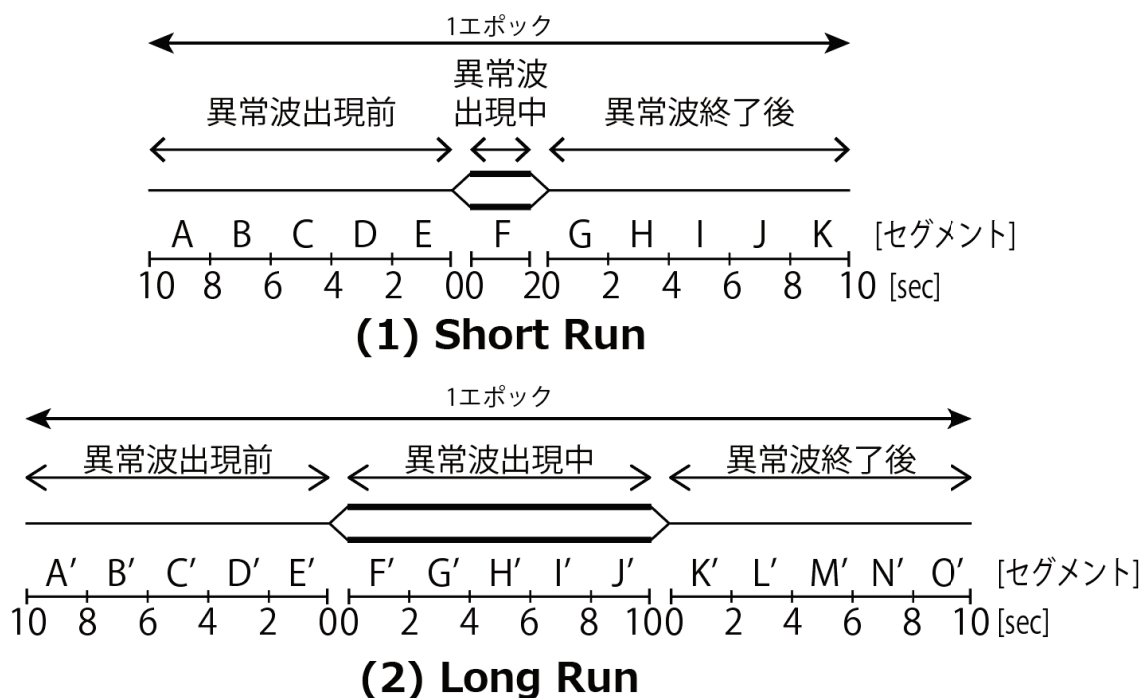


図 3.1 測定プロトコル

3.2.3 解析プロトコル

脳波の部位間関連性及び、時間差を求めるために、ウェーブレット相互相関解析(wavelet-crosscorrelation analysis)を用いた。解析方法は、第2章 ウェーブレット相互相関解析を用いたてんかん性異常波を含む脳波の帯域別領域別部位間関連性の、2.2.2 解析方法の2.2.2.5 ウェーブレット相互相関解析の手順と同様である。

本研究では各患者について、19電極間の全ての組合せ(${}_{19}C_2 = 171$ 組合せ)における関連性(wavelet-crosscorrelation coefficients: WCC)及び時間差(time-lag: LAG)を求めた。WCC値及びLAG値の算出には、Matlab R2016を用いて独自に作成したプログラムを使用した。解析は2秒ずつ行い、電極毎のウェーブレットスケログラム(ウェーブレットスペクトル)と、各セグメントの電極間の最大のWCC値及びLAG値を求めた。この時、ウェーブレットスケログラムはパワースペクトル値の10%以上を採用し、WCC値の閾値は0.3以上に設定した。さらに、ある2つの電極間でのWCC値が0.75以上の時のみ、その部位間での2つの波形のLAG値を採用した。解析帯域は、4–13 Hzを1 Hz台毎に区切って平均値を算出した10帯域を対象とし、本研究では、6.024–6.944 Hzの12個のウェーブレットスケールにおける値を平均した6 Hz台と、8.065–8.929 Hzの7個のウェーブレットスケールにおける値を平均した8 Hz台の2周波数帯域を対象とした。

3.2.3.1 全被検者の全電極間での平均WCC値の比較

Short Run 及び Long Run 別に、19電極間の全ての組合せにおけるWCC値を帯域別に算出し、全ての被検者における同電極間の組合せのWCC値を、周波数帯域毎に平均し、6 Hz台と8 Hz台の平均WCC値を算出した。これらのWCC値について、セグメント間の比較を行った。データ数は、電極の全ての組合せ数である171個となった。比較には、一元配置分散分析(one-way ANOVA)と、多重比較にBonferroni法を用いた。また、多重比較における過誤を考慮するために、FDRを制御するBenjamini and Hochbergの方法(BH法)を用いて多重比較を行った^[51]。

3.2.3.2 脳波部位別の電極と他電極間での平均WCC値及び平均LAG値

前頭部、頭頂部、側頭部及び後頭部の関連性、及び情報伝播の変化を知るために、全被検者の6 Hz台及び8 Hz台の平均WCC値及び平均LAG値を、前頭部のF3とF4の2電極、頭頂部のP3とP4の2電極、側頭部のT3とT4の2電極及び、後頭部のO1とO2の2電極を中心とし、他電極との組合せを脳内マップにプロットした。図3.2に電極を示す。

全被検者について、前頭部のF3とF4の2電極、頭頂部のP3とP4の2電極、側頭部のT3とT4の2電極及び、後頭部のO1とO2の2電極を中心とし、他電極との組合せの平均WCC値をセグメント間で比較した。比較には、一元配置分散分析(one-way

ANOVA)、多重比較に Bonferroni 法を用いた。また、多重比較における過誤を考慮するために、FDR を制御する Benjamini and Hochberg の方法(BH 法)を用いて多重比較を行った^[51]。

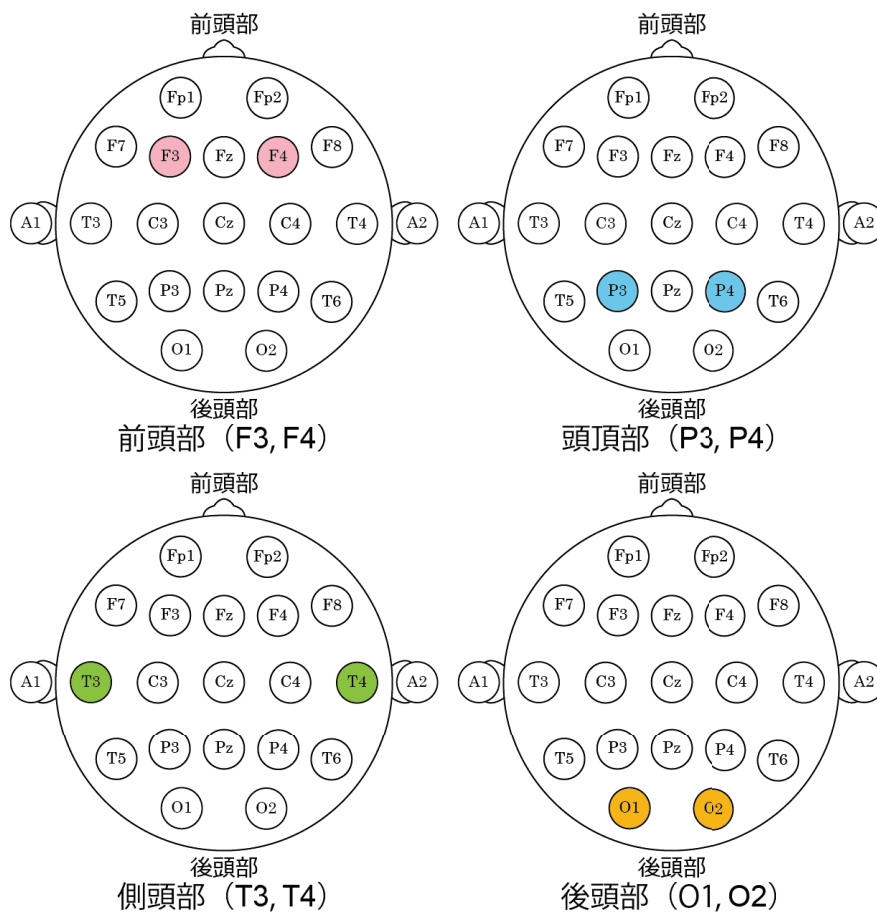


図 3.2 中心 2 電極

3.3 結果

3.3.1 被検者情報

被検者は 12 人で、男性 3 人、女性 9 人であった。年齢は 26–78 歳で、平均 48.1 ± 14.97 歳であった。被検者 12 人の初診時病名は、てんかんが 3 人、抑うつ状態が 3 人、統合失調症が 3 人、うつ病が 2 人、神経症 1 人であった。その後の脳波検査により、脳波異常が認められ、全ての患者は、てんかんまたは精神疾患を併発したてんかんと診断された。投薬としてエチゾラム、バルプロ酸ナトリウム等が投与されており、12 人中 8 人で、抗てんかん薬を処方することによって症状が改善した。また、12 人中 4 人の患者

は、MRI(magnetic resonance imaging)・MRA(magnetic resonance angiography)検査を行った結果、脳内に異常はみられなかった。全ての患者には、明らかなたんかん発作はみられなかったが、脳波所見で発作間欠期に広汎性の突発律動波(paroxysmal rhythmic activity)が認められた。

3.3.2 視察脳波

全被検者の脳波より、異常波の見られる31エポックを抽出し、Short Run及びLong Runに分類した。異常波の持続時間が2秒以上3秒未満のShort Runは、被検者12人中11人にみられ、エポック数は21個となった。異常波の持続時間が3秒以上のLong Runは、被検者12人中6人にみられ、エポック数は10個となった。解析に用いた異常波は、全領域にみられる間欠性突発律動波とし、目視にて抽出を行った。

図3.3に実際に解析を行ったLong Runの脳波の一例を示す。縦軸に電極を示し、横軸に時間を示す。異常波出現中の脳波は、4-7 Hzの間欠性突発律動波がみられ、異常波出現前及び異常波終了後の脳波は、アルファ波成分で占められていることが分かる。

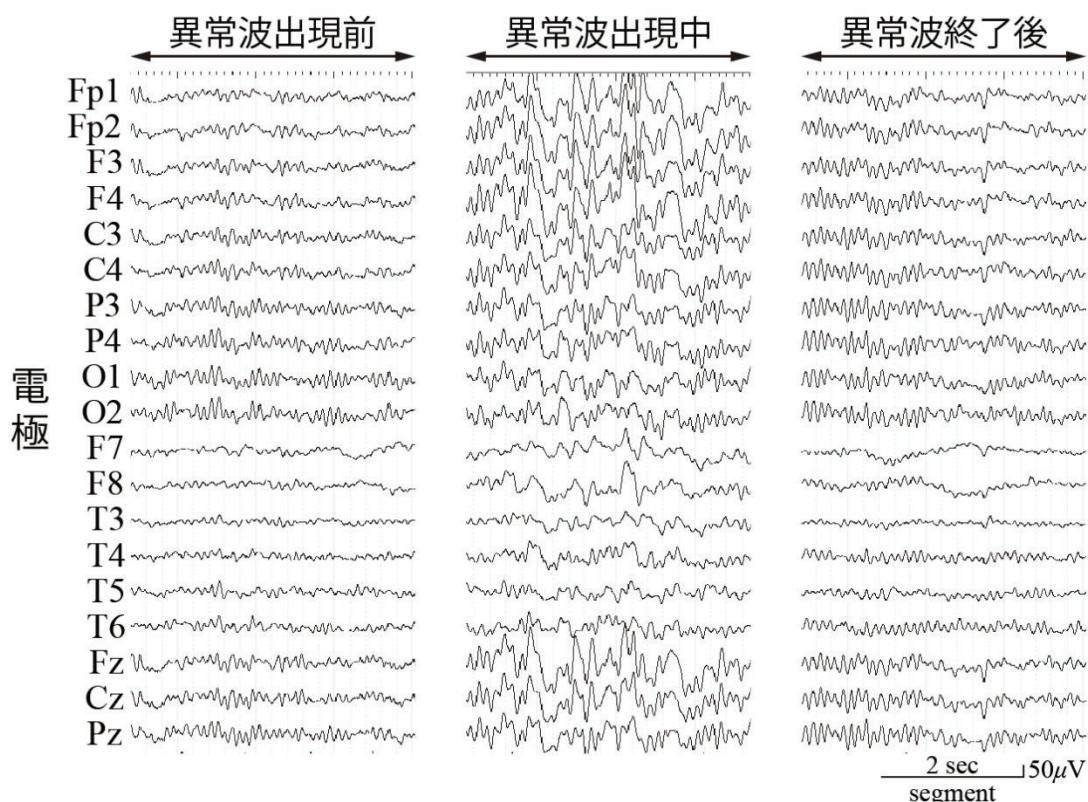


図 3.3 Long Run の異常波出現前、出現中、終了後の脳波の1例

3.3.3 ウェーブレットスケログラム

図 3.4 に Short Run の異常波出現前、出現中、終了後のウェーブレットスケログラム(スペクトル)の 1 例を示し、図 3.5 に Long Run の異常波出現前、出現中、終了後のウェーブレットスケログラムの一例を示す。縦軸は周波数[Hz]を示し、横軸は時間[秒]を示す。各電極で最大スペクトル値は異なり、範囲は 4 Hz から 15.152 Hz までの 93 スケール内である。赤色に近づけば近づくほどスペクトル値は高値を示し、青色に近づけば近づくほどスペクトル値は低値を示す。(1)に前頭部(F3、F4)を、(2)に頭頂部(P3、P4)を、(3)に側頭部(T3、T4)を、(4)に後頭部(O1、O2)を示す。

3.3.3.1 Short Run

図 3.4(1)に示す通り、Short Run の電極 F3、F4 では、7-11 Hz の間で、異常波出現前 6-8 秒間のパワースペクトルが高値を示した。4-8 Hz の間で、異常波出現中のパワースペクトルが高値を示した。7-9 Hz の間で、異常波終了後 2-4 秒間のパワースペクトルが高値を示した。

図 3.4(2)に示す通り、電極 P3 では、8-12 Hz の間で、異常波出現前 6-8 秒間のパワースペクトルが高値を示した。4-8 Hz の間で、異常波出現中のパワースペクトルが高値を示した。電極 P4 では、8-12 Hz の間で、異常波出現前 6-8 秒間、2-4 秒間、異常波出現中 2 秒間、異常波終了後 2-4 秒間のパワースペクトルが高値を示した。また、異常波出現中 2 秒間の 5-7 Hz で、パワースペクトル値が高値を示した。

図 3.4(3)に示す通り、電極 T3、T4 では、4-7 Hz の間で、異常波出現中のパワースペクトル値が高値を示した。

図 3.4(4)に示す通り、電極 O1、O2 では、7.5-12 Hz の間で、異常波出現前 6-8 秒間、異常波出現中 2 秒間、異常波終了後 8-10 秒間のパワースペクトル値が高値を示した。

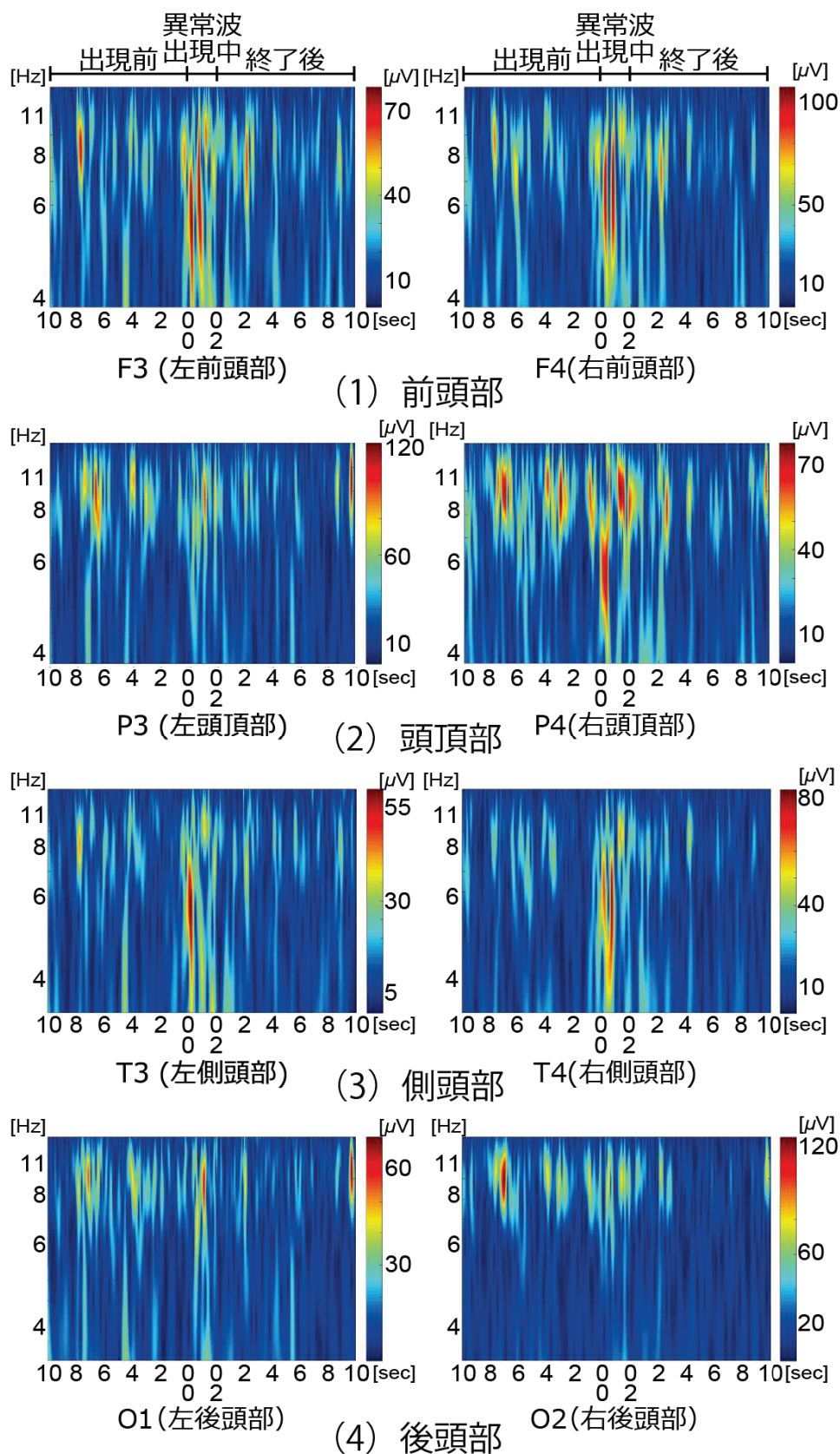


図 3.4 Short Run のウェーブレットスケログラムの 1 例

3.3.3.2 Long Run

図 3.5(1)に示す通り、Long Run の電極 F3、F4 では、5–10 Hz の間で、異常波出現異常波出現中 0–2 秒間、4–6 秒間のパワースペクトルが高値を示した。8–11 Hz の間で、異常波出現中 6–8 秒間のパワースペクトルが高値を示した。

図 3.5(2)に示す通り、Long Run の電極 P3 では、6–11 Hz の間で、異常波出現中 0–2 秒間、8–10 秒間のパワースペクトルが高値を示した。また、電極 P4 でも、異常波出現中 8–10 秒間のパワースペクトルが高値を示した。

図 3.5(3)に示す通り、Long Run の電極 T3 では、6–8 Hz の間で、異常波出現中 0–4 秒間のパワースペクトル値が高値を示した。電極 T4 では、4–8 Hz の間で、異常波出現中 0–2 秒間のパワースペクトル値が高値を示した。

図 3.5(4)に示す通り、Long Run の電極 O1、O2 では、5–12 Hz の間で、異常波出現中 0–2 秒間のパワースペクトル値が高値を示し、7–11 Hz の間で、異常波出現中 6–10 秒間のパワースペクトル値が高値を示した。

3.3.3.1 で示した Short Run 及び、3.3.3.2 で示した Long Run のウェーブレットスケログラムの結果より、本研究では、どの電極でもパワースペクトル値が高値を示した 6 Hz 台と 8 Hz 台の結果を示す。

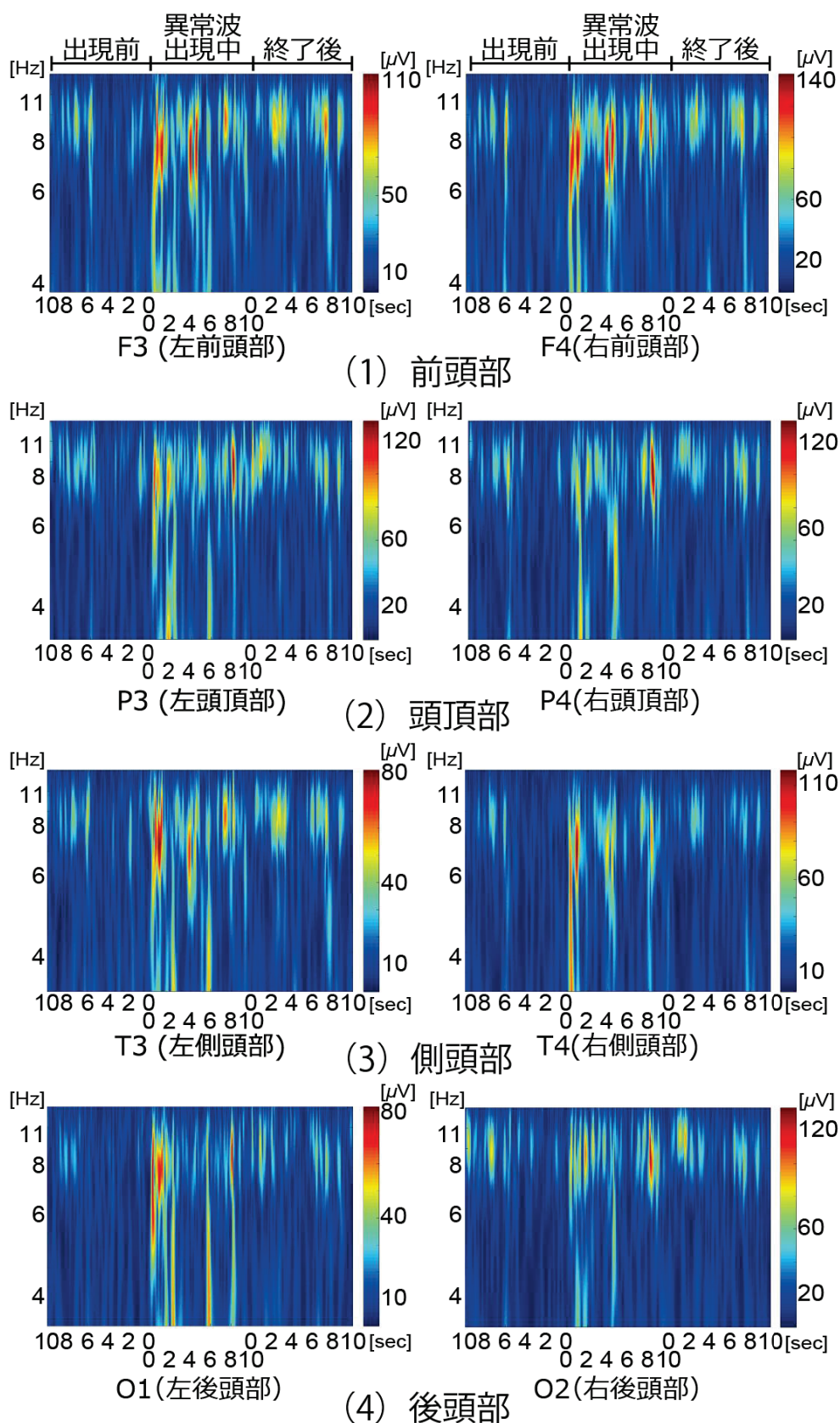


図 3.5 Long Run のウェーブレットスケログラムの一例

3.3.4 帯域別の WCC 値

3.3.4.1 Bonferroni 法による多重比較

図 3.6 に全被検者の同電極間(N=171)における平均 WCC 値を、セグメント間の一元配置分散分析及び Bonferroni 法による多重比較を用いて比較した結果を示す。縦軸は平均 WCC 値を示し、1.0 に近づくほど関連性が高いことを示す。横軸はセグメントを示し、図の濃淡はセグメントの状態(白：異常波出現前、黒：異常波出現中、灰色：異常波終了後)を示す。有意差のバーに示されている(・)印は、このセグメントを基準として有意差を求めていることを示す。(1)は Short Run を示し、セグメント A、B、C、D、E は異常波出現前を示し、セグメント F は異常波出現中を示し、G、H、I、J、K は、異常波終了後を示す。(2)は Long Run を示し、セグメント A'、B'、C'、D'、E' は異常波出現前を示し、セグメント F'、G'、H'、I'、J' は異常波出現中を示し、セグメント K'、L'、M'、N'、O' は異常波終了後を示す。

全被検者における 6 Hz 台の Short Run の分散分析の結果、セグメント間に有意差があることが分かった($F(10, 1870)=7.54, p<0.001$)。6 Hz 台の Long Run の分散分析の結果、セグメント間に有意差があることが分かった($F(14, 2550)=7.91, p<0.001$)。8 Hz 台の Short Run の分散分析の結果、セグメント間に有意差があることが分かった($F(10, 1870)=4.50, p<0.001$)。8 Hz 台の Long Run の分散分析の結果、セグメント間に有意差があることが分かった($F(14, 2550)=4.91, p<0.001$)。

Bonferroni 法を用いて多重比較を行ったところ、図 3.6(1)に示す通り、全被検者における 6 Hz 台の Short Run では、異常波出現中(F)の WCC 値が異常波出現前(A、B、C、D、E)及び異常波終了後(G、H、I、J、K)の WCC 値と比較して有意に高値を示した(セグメント E は $p<0.01$, E 以外は $p<0.001$)。Long Run では、異常波出現前(A')の WCC 値と比較して、異常波出現前(D')、異常波出現中(F'、G'、H'、J')、異常波終了後(L')の WCC 値は有意に高値を示した(セグメント J は $p<0.01$, J 以外は $p<0.001$)。異常波出現前(B')の WCC 値と比較して、異常波出現中(F'、G'、H')、異常波終了後(L')の WCC 値は有意に高値を示した(それぞれ順番に、 $p<0.01$, $p<0.001$, $p<0.05$, $p<0.01$)。異常波出現前(C')の WCC 値と比較して、異常波出現中(F'、G'、H')、異常波終了後(L')の WCC 値は有意に高値を示した(それぞれ順番に、 $p<0.01$, $p<0.001$, $p<0.05$, $p<0.01$)。異常波出現前(D')の WCC 値は異常波出現前(E')の WCC 値と比較して有意に高値を示した($p<0.05$)。異常波出現前(E')の WCC 値と比較して、異常波出現中(F'、G'、H'、J')、異常波終了後(L')の WCC 値は有意に高値を示した(セグメント J' は $p<0.01$, J' 以外は $p<0.001$)。異常波出現中(F')の WCC 値は異常波終了後(K')の WCC 値と比較して有意に高値を示した($p<0.05$)。異常波出現中(G')の WCC 値は、異常波出現前(D')、異常波出現中(I')、異常波終了後(K'、M'、N'、O')と比較して有意に高値を示した(それぞれ順番に、 $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.01$, $p<0.05$, $p<0.001$)。

図 3.6(2)に示す通り、全被検者における 8 Hz 台の Short Run では、異常波出現前(A)の WCC 値と比較して、異常波出現前(E)、異常波出現中(F)の WCC 値は有意に高値を示した(いずれも $p < 0.05$)。同様に、異常波出現前(C)、及び異常波終了後(K)の WCC 値と比較して、異常波出現前(E)、異常波出現中(F)の WCC 値は有意に高値を示した(いずれも $p < 0.001$)。Long Run では、異常波出現前(A')の WCC 値と比較して、異常波終了後(L'、N')の WCC 値は有意に高値を示した(それぞれ順番に、 $p < 0.01$, $p < 0.05$)。異常波出現前(C'、D')の WCC 値と比較して、異常波終了後(L')の WCC 値は有意に高値を示した(それぞれ順番に、 $p < 0.05$, $p < 0.01$)。異常波出現前(E')の WCC 値と比較して、異常波出現中(F'、G'、J')及び異常波終了後(K'、L'、N'、O')の WCC 値は有意に高値を示した(それぞれ順番に、 $p < 0.05$, $p < 0.05$, $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.05$)。

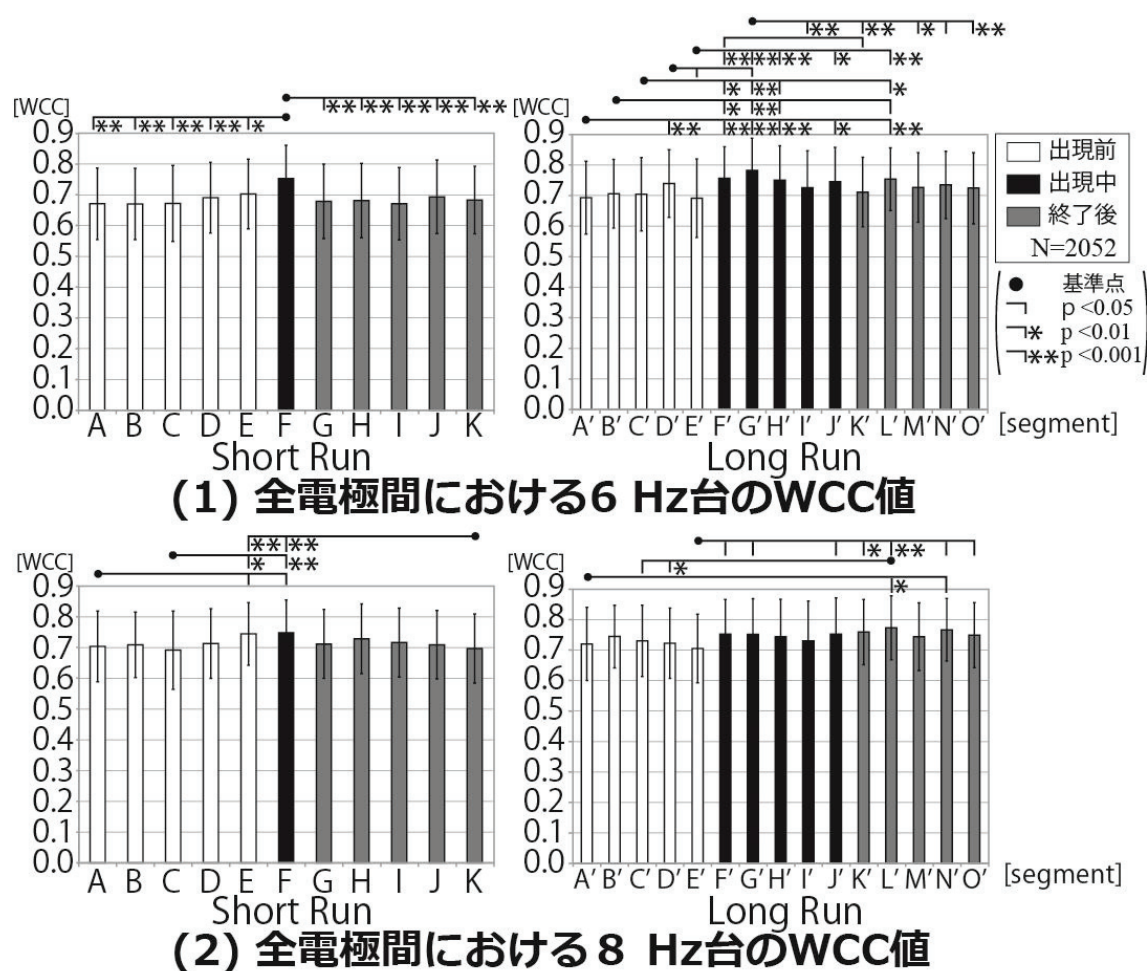


図 3.6 帯域別の全被検者の全電極間の平均 WCC 値

3.3.4.2 Benjamini and Hochberg 法による多重比較

多重比較における過誤を考慮するために、FDR を制御する BH 法を用いて多重比較を行った。6 Hz 台、及び 8Hz 台の Short Run、及び Long Run における、全被検者の電極間の平均 WCC 値を、セグメント間の BH 法を用いて多重比較した結果を示す。q 値を求めるための p 値算出には、両側 t 検定を用いた。q 値の有意水準は 5%とした。()内の q 値は、比較したセグメントの結果の順番毎に記載している。

6 Hz 台の全被検者の電極間の平均 WCC 値を、セグメント間で比較した結果を表 3.1 及び表 3.2 に示す。表の SG は二つのセグメント間を示しており、表二列目に t 検定の結果を、三列目に BH 法の結果を示す。黄色のハイライトはセグメント間に有意差があることを示す。()内の q 値は、比較したセグメントの結果の順番毎に記載している。

表 3.1 に示す通り、Short Run では、異常波出現前(A、B)の WCC 値は、異常波出現前(E)及び異常波出現中(F)の WCC 値と比較して有意に差があることがわかった($q < 0.05$, $q < 0.001$)。異常波出現前(C、D)の WCC 値は、異常波出現中(F)の WCC 値と比較して有意に差があることがわかった(いずれも $q < 0.001$)。異常波出現前(E)の WCC 値は、異常波出現中(F)及び異常波終了後(I)の WCC 値と比較して有意に差があることがわかった($q < 0.001$, $q < 0.05$)。異常波出現中(F)の WCC 値は、異常波終了後(G、H、I、J、K)の WCC 値と比較して有意に差があることがわかった($q < 0.001$)。

表 3.2 に示す通り、Long Run では、異常波出現前(A')の WCC 値は、異常波出現前(D、E)、異常波出現中(F、G、H、I、J)、及び異常波終了後(L、M、N、O)の WCC 値と比較して有意に差があることがわかった(セグメント I'、M'、O' : $q < 0.05$, セグメント D'、N' : $q < 0.01$, その他セグメント : $q < 0.001$)。異常波出現前(B'、C')の WCC 値は、異常波出現中(D')、異常波出現中(F'、G'、H'、J')及び異常波終了後(L'、N')の WCC 値と比較して有意に差があることがわかった(セグメント D'、N' : $q < 0.05$, セグメント H'、J' : $q < 0.01$, その他セグメント : $q < 0.001$)。異常波出現前(D')の WCC 値は、異常波出現中(E')、異常波出現中(G')及び異常波終了後(K')の WCC 値と比較して有意に差があることがわかった($q < 0.01$, $q < 0.01$, $q < 0.05$)。異常波出現前(E')の WCC 値は、異常波出現中(F'、G'、H'、I'、J')及び異常波終了後(L'、M'、N'、O')の WCC 値と比較して有意に差があることがわかった(セグメント I'、M'、O' : $q < 0.05$, セグメント N' : $q < 0.01$, その他セグメント : $q < 0.001$)。異常波出現中(F')の WCC 値は、異常波出現中(G'、I')及び異常波終了後(K'、M'、O')の WCC 値と比較して有意に差があることがわかった(セグメント K' : $q < 0.01$, その他セグメント : $q < 0.05$)。異常波出現中(G')の WCC 値は、異常波出現中(H'、I'、J')及び異常波終了後(K'、L'、M'、N'、O')の WCC 値と比較して有意に差があることがわかった(セグメント H'、L' : $q < 0.05$, セグメント J' : $q < 0.01$, その他セグメント : $q < 0.001$)。異常波出現中(H')の WCC 値は、異常波終了後(K')の WCC 値と比較して有意に差があることがわかった($q < 0.01$)。異常波出現中(I')の WCC 値は、異常波終了後(L')の WCC 値と比較して有意に差があることがわかった($q < 0.05$)。異常波出現中(J')の WCC 値は、異常

波終了後(K')の WCC 値と比較して有意に差があることがわかった($q < 0.05$)。異常波終了後(K')の WCC 値は、異常波終了後(L')の WCC 値と比較して有意に差があることがわかった($q < 0.01$)。異常波終了後(L')の WCC 値は、異常波終了後(M')の WCC 値と比較して有意に差があることがわかった($q < 0.05$)。異常波終了後(L')の WCC 値は、異常波終了後(O')の WCC 値と比較して有意に差があることがわかった($q < 0.05$)。

表 3.1 6Hz 台における Short Run の電極間の平均 WCC 値(BH 法)

SG	A-B	A-C	A-D	A-E	A-F	A-G	A-H	A-I	A-J	A-K
t 値	0.968	0.927	0.110	0.011	1.0×10^3	0.528	0.414	0.992	0.075	0.314
q 値	0.986	0.986	0.264	0.050	1.0×10^3	0.671	0.629	0.992	0.242	0.604
SG	B-C	B-D	B-E	B-F	B-G	B-H	B-I	B-J	B-K	C-D
t 値	0.896	0.100	0.009	1.0×10^3	0.501	0.391	0.960	0.068	0.293	0.145
q 値	0.985	0.264	0.047	1.0×10^3	0.671	0.629	0.986	0.234	0.597	0.320
SG	C-E	C-F	C-G	C-H	C-I	C-J	C-K	D-E	D-F	D-G
t 値	0.017	1.0×10^3	0.601	0.482	0.935	0.102	0.379	0.339	1.0×10^3	0.352
q 値	0.068	1.0×10^3	0.734	0.663	0.986	0.264	0.629	0.604	1.0×10^3	0.604
SG	D-H	D-I	D-J	D-K	E-F	E-G	E-H	E-I	E-J	E-K
t 値	0.457	0.115	0.828	0.527	1.0×10^3	0.062	0.094	0.012	0.473	0.107
q 値	0.662	0.264	0.969	0.671	1.0×10^3	0.228	0.264	0.050	0.663	0.264
SG	F-G	F-H	F-I	F-J	F-K	G-H	G-I	G-J	G-K	H-I
t 値	1.0×10^3	1.0×10^3	1.0×10^3	1.0×10^3	1.0×10^3	0.855	0.537	0.261	0.736	0.423
q 値	1.0×10^3	1.0×10^3	1.0×10^3	1.0×10^3	1.0×10^3	0.980	0.671	0.552	0.881	0.629
SG	H-J	H-K	I-J	I-K	J-K	※SG はセグメントを示す				
t 値	0.885	0.079	0.323	0.401	0.885					
q 値	0.985	0.242	0.604	0.629	0.985					

表 3.2 6Hz 台における Long Run の電極間の平均 WCC 値(BH 法)

SG	A'-B'	A'-C'	A'-D'	A'-E'	A'-F'	A'-G'	A'-H'	A'-I'	A'-J'	A'-K'
t 値	0.309	0.401	1.0×10 ³	0.881	1.0×10 ³	1.0×10 ³	1.0×10 ³	0.012	1.0×10 ³	0.144
q 値	0.390	0.476	0.001	0.898	1.0×10 ³	1.0×10 ³	1.0×10 ³	0.028	1.0×10 ³	0.207
SG	A'-L'	A'-M'	A'-N'	A'-O'	B'-C'	B'-D'	B'-E'	B'-F'	B'-G'	B'-H'
t 値	1.0×10 ³	0.009	0.001	0.015	0.880	0.006	0.258	1.0×10 ³	1.0×10 ³	1.0×10 ³
q 値	1.0×10 ³	0.022	0.003	0.031	0.898	0.018	0.343	1.0×10 ³	1.0×10 ³	0.001
SG	B'-I'	B'-J'	B'-K'	B'-L'	B'-M'	B'-N'	B'-O'	C'-D'	C'-E'	C'-F'
t 値	0.113	0.001	0.643	1.0×10 ³	0.093	0.018	0.137	0.005	0.338	1.0×10 ³
q 値	0.177	0.004	0.703	1.0×10 ³	0.153	0.036	0.200	0.016	0.417	1.0×10 ³
SG	C'-G'	C'-H'	C'-I'	C'-J'	C'-K'	C'-L'	C'-M'	C'-N'	C'-O'	D'-E'
t 値	1.0×10 ³	1.0×10 ³	0.093	0.001	0.549	1.0×10 ³	0.076	0.015	0.113	1.0×10 ³
q 値	1.0×10 ³	0.001	0.153	0.004	0.620	1.0×10 ³	0.131	0.031	0.177	0.001
SG	D'-F'	D'-G'	D'-H'	D'-I'	D'-J'	D'-K'	D'-L'	D'-M'	D'-N'	D'-O'
t 値	0.132	1.0×10 ³	0.337	0.295	0.603	0.024	0.202	0.305	0.709	0.232
q 値	0.196	0.001	0.417	0.387	0.674	0.045	0.283	0.390	0.760	0.316
SG	E'-F'	E'-G'	E'-H'	E'-I'	E'-J'	E'-K'	E'-L'	E'-M'	E'-N'	E'-O'
t 値	1.0×10 ³	1.0×10 ³	1.0×10 ³	0.010	1.0×10 ³	0.120	1.0×10 ³	0.007	0.001	0.013
q 値	1.0×10 ³	1.0×10 ³	1.0×10 ³	0.026	1.0×10 ³	0.185	1.0×10 ³	0.020	0.003	0.029
SG	F'-G'	F'-H'	F'-I'	F'-J'	F'-K'	F'-L'	F'-M'	F'-N'	F'-O'	G'-H'
t 値	0.020	0.617	0.012	0.341	1.0×10 ³	0.812	0.011	0.059	0.007	0.007
q 値	0.040	0.682	0.028	0.417	0.001	0.852	0.027	0.103	0.019	0.018
SG	G'-I'	G'-J'	G'-K'	G'-L'	G'-M'	G'-N'	G'-O'	H'-I'	H'-J'	H'-K'
t 値	1.0×10 ³	0.002	1.0×10 ³	0.010	1.0×10 ³	1.0×10 ³	1.0×10 ³	0.051	0.663	0.001
q 値	1.0×10 ³	0.005	1.0×10 ³	0.026	1.0×10 ³	1.0×10 ³	1.0×10 ³	0.092	0.718	0.005
SG	H'-L'	H'-M'	H'-N'	H'-O'	I'-J'	I'-K'	I'-L'	I'-M'	I'-N'	I'-O'
t 値	0.786	0.050	0.183	0.034	0.125	0.257	0.022	0.961	0.488	0.901
q 値	0.833	0.092	0.260	0.064	0.190	0.343	0.043	0.961	0.564	0.910
SG	J'-K'	J'-L'	J'-M'	J'-N'	J'-O'	K'-L'	K'-M'	K'-N'	K'-O'	L'-M'
t 値	0.006	0.468	0.127	0.374	0.091	1.0×10 ³	0.224	0.058	0.305	0.021
q 値	0.018	0.546	0.190	0.451	0.153	0.001	0.310	0.103	0.390	0.042
SG	L'-N'	L'-O'	M'-N'	M'-O'	N'-O'	※SG はセグメントを示す				
t 値	0.096	0.014	0.508	0.859	0.404					
q 値	0.156	0.030	0.580	0.894	0.476					

8 Hz 台の Short Run の全被検者の電極間の平均 WCC 値を、セグメント間で比較した結果表 3.3 及び表 3.4 に示す。

表 3.3 に示す通り、Short Run では、異常波出現前(A)の WCC 値は、異常波出現前(E)及び異常波出現中(F)の WCC 値と比較して有意に差があることがわかった(いずれも $q < 0.01$)。異常波出現前(B)の WCC 値は、異常波出現前(E)及び異常波出現中(F)の WCC 値と比較して有意に差があることがわかった($q < 0.05$, $q < 0.01$)。異常波出現前(C)の WCC 値は、異常波出現前(E)、異常波出現中(F)、及び異常波終了後(H)の WCC 値と比較して有意に差があることがわかった($q < 0.01$, $q < 0.01$, $q < 0.05$)。異常波出現前(D)の WCC 値は、異常波出現前(E)及び異常波出現中(F)の WCC 値と比較して有意に差があることがわかった(いずれも $q < 0.05$)。異常波出現前(E)の WCC 値は、異常波終了後(G、J、K)の WCC 値と比較して有意に差があることがわかった($q < 0.05$, $q < 0.05$, $q < 0.01$)。異常波出現中(F)の WCC 値は、異常波終了後(G、I、J、K)の WCC 値と比較して有意に差があることがわかった($q < 0.05$, $q < 0.05$, $q < 0.01$, $q < 0.01$)。異常波終了後(H)の WCC 値は、異常波終了後(K)の WCC 値と比較して有意に差があることがわかった($q < 0.05$)。

表 3.4 に示す通り、Long Run では、異常波出現前(A')の WCC 値は、異常波出現中(F')及び異常波終了後(K'、N'、L')の WCC 値と比較して有意に差があることがわかった($q < 0.05$, $q < 0.05$, $q < 0.001$, $q < 0.01$)。異常波出現前(B')の WCC 値は、異常波出現前(E')の WCC 値と比較して有意に差があることがわかった($q < 0.01$)。異常波出現前(C')の WCC 値は、異常波終了後(L'、N')の WCC 値と比較して有意に差があることがわかった($q < 0.01$, $q < 0.05$)。異常波出現前(D')の WCC 値は、異常波終了後(K'、L'、N')の WCC 値と比較して有意に差があることがわかった($q < 0.05$, $q < 0.01$, $q < 0.01$)。異常波出現前(E')の WCC 値は、異常波出現中(F'、G'、H'、J')及び異常波終了後(K'、L'、M'、N'、O')の WCC 値と比較して有意に差があることがわかった(セグメント H'、M' : $q < 0.05$, セグメント F'、G'、J'、O' : $q < 0.01$, その他セグメント : $q < 0.001$)。異常波出現中(I')の WCC 値は、異常波終了後(L'、N')の WCC 値と比較して有意に差があることがわかった($q < 0.01$, $q < 0.05$)。

表 3.3 8Hz 台における Short Run の電極間の平均 WCC 値(BH 法)

SG	A-B	A-C	A-D	A-E	A-F	A-G	A-H	A-I	A-J	A-K
t 値	0.658	0.368	0.441	0.001	1.0×10^3	0.505	0.045	0.306	0.649	0.588
q 値	0.804	0.533	0.622	0.006	0.003	0.695	0.129	0.469	0.804	0.752
SG	B-C	B-D	B-E	B-F	B-G	B-H	B-I	B-J	B-K	C-D
t 値	0.178	0.724	0.002	0.001	0.807	0.101	0.538	0.982	0.312	0.102
q 値	0.328	0.820	0.012	0.006	0.854	0.248	0.721	0.982	0.469	0.248
SG	C-E	C-F	C-G	C-H	C-I	C-J	C-K	D-E	D-F	D-G
t 値	1.0×10^3	1.0×10^3	0.124	0.005	0.060	0.179	0.691	0.008	0.004	0.914
q 値	0.001	0.001	0.262	0.022	0.166	0.328	0.820	0.028	0.017	0.931
SG	D-H	D-I	D-J	D-K	E-F	E-G	E-H	E-I	E-J	E-K
t 値	0.211	0.800	0.746	0.185	0.742	0.006	0.180	0.017	0.003	1.0×10^3
q 値	0.362	0.854	0.820	0.328	0.820	0.022	0.328	0.051	0.013	0.001
SG	F-G	F-H	F-I	F-J	F-K	G-H	G-I	G-J	G-K	H-I
t 値	0.002	0.104	0.008	0.001	1.0×10^3	0.172	0.717	0.828	0.221	0.315
q 値	0.013	0.248	0.028	0.008	0.001	0.328	0.820	0.859	0.369	0.469
SG	H-J	H-K	I-J	I-K	J-K	※SG はセグメントを示す				
t 値	0.113	0.010	0.561	0.113	0.311					
q 値	0.248	0.033	0.734	0.248	0.469					

表 3.4 8Hz 台における Long Run の電極間の平均 WCC 値(BH 法)

SG	A'-B'	A'-C'	A'-D'	A'-E'	A'-F'	A'-G'	A'-H'	A'-I'	A'-J'	A'-K'
t 値	0.045	0.444	0.869	0.237	0.010	0.014	0.065	0.441	0.013	0.002
q 値	0.134	0.622	0.931	0.374	0.048	0.056	0.162	0.622	0.056	0.010
SG	A'-L'	A'-M'	A'-N'	A'-O'	B'-C'	B'-D'	B'-E'	B'-F'	B'-G'	B'-H'
t 値	1.0×10 ³	0.054	1.0×10 ³	0.018	0.225	0.061	0.001	0.469	0.540	0.998
q 値	1.0×10 ³	0.146	0.002	0.065	0.374	0.155	0.007	0.649	0.656	0.998
SG	B'-I'	B'-J'	B'-K'	B'-L'	B'-M'	B'-N'	B'-O'	C'-D'	C'-E'	C'-F'
t 値	0.275	0.503	0.193	0.011	0.987	0.046	0.671	0.540	0.048	0.067
q 値	0.413	0.656	0.344	0.053	0.998	0.134	0.757	0.656	0.136	0.162
SG	C'-G'	C'-H'	C'-I'	C'-J'	C'-K'	C'-L'	C'-M'	C'-N'	C'-O'	D'-E'
t 値	0.086	0.266	0.964	0.079	0.016	1.0×10 ³	0.248	0.002	0.112	0.169
q 値	0.184	0.405	0.998	0.176	0.064	0.003	0.383	0.013	0.218	0.305
SG	D'-F'	D'-G'	D'-H'	D'-I'	D'-J'	D'-K'	D'-L'	D'-M'	D'-N'	D'-O'
t 値	0.013	0.019	0.086	0.532	0.017	0.002	1.0×10 ³	0.073	1.0×10 ³	0.025
q 値	0.056	0.067	0.184	0.656	0.065	0.013	0.001	0.170	0.002	0.082
SG	E'-F'	E'-G'	E'-H'	E'-I'	E'-J'	E'-K'	E'-L'	E'-M'	E'-N'	E'-O'
t 値	1.0×10 ³	1.0×10 ³	0.002	0.056	1.0×10 ³	1.0×10 ³	1.0×10 ³	0.001	1.0×10 ³	1.0×10 ³
q 値	0.002	0.002	0.013	0.146	0.002	1.0×10 ³	1.0×10 ³	0.010	1.0×10 ³	0.002
SG	F'-G'	F'-H'	F'-I'	F'-J'	F'-K'	F'-L'	F'-M'	F'-N'	F'-O'	G'-H'
t 値	0.925	0.507	0.092	0.973	0.597	0.088	0.476	0.239	0.759	0.572
q 値	0.982	0.656	0.185	0.998	0.688	0.184	0.649	0.374	0.839	0.675
SG	G'-I'	G'-J'	G'-K'	G'-L'	G'-M'	G'-N'	G'-O'	H'-I'	H'-J'	H'-K'
t 値	0.115	0.953	0.538	0.076	0.544	0.209	0.837	0.313	0.537	0.235
q 値	0.219	0.998	0.656	0.173	0.656	0.360	0.906	0.457	0.656	0.374
SG	H'-L'	H'-M'	H'-N'	H'-O'	I'-J'	I'-K'	I'-L'	I'-M'	I'-N'	I'-O'
t 値	0.021	0.990	0.070	0.697	0.105	0.027	0.001	0.297	0.005	0.148
q 値	0.070	0.998	0.166	0.779	0.209	0.086	0.007	0.440	0.025	0.272
SG	J'-K'	J'-L'	J'-M'	J'-N'	J'-O'	K'-L'	K'-M'	K'-N'	K'-O'	L'-M'
t 値	0.582	0.090	0.508	0.237	0.791	0.226	0.205	0.509	0.388	0.014
q 値	0.679	0.184	0.656	0.374	0.865	0.374	0.359	0.656	0.559	0.056
SG	L'-N'	L'-O'	M'-N'	M'-O'	N'-O'	※SG はセグメントを示す				
t 値	0.570	0.037	0.053	0.671	0.124					
q 値	0.675	0.115	0.146	0.757	0.232					

3.3.5 帯域別の中心2電極別における平均WCCと平均LAGの

脳内マップ

図3.7、3.8、3.9、及び図3.10に全被検者における帯域別電極別の平均WCC値及び平均LAG値を、脳内マップにプロットした結果を示す。電極間の矢印の線の太さはWCC値の高低を示しており、線が太ければ関連性が高いことを示し、線が中間の太さでは関連性の値が中間で、線が細ければ関連性が低いことを示す。図中の矢印の太さに対応するWCC値の範囲は、各帯域での時間変化を知るために、電極別で異なる基準を用いた。また、矢印の向きは伝播の方向を示しており、矢印の色はLAG値の大小を示す。矢印が青色なら時間差の値が大きく、矢印が緑色なら時間差の値は中間で、矢印が赤色なら時間差の値が小さく、矢印が黄色なら時間差はゼロである。図中の矢印の色に対応するLAG値の範囲は、各帯域での時間変化を知るために、電極別で異なる基準を用いた。(1)はShort Runの結果を示す。セグメントA、B、C、D、Eは異常波出現前を示し、セグメントFは異常波出現中を示し、G、H、I、J、Kは、異常波終了後を示す。(2)はLong Runの結果を示す。セグメントA'、B'、C'、D'、E'は異常波出現前を示し、セグメントF'、G'、H'、I'、J'は異常波出現中を示し、セグメントK'、L'、M'、N'、O'は異常波終了後を示す。

3.3.5.1 前頭部

図3.7に全被検者の6 Hz台における、前頭部のF3とF4の2電極を中心として、他電極との組合せ(35組合せ)を抽出し、全被検者の電極間の平均WCC値及び平均LAG値をプロットした結果を示す。

図3.7(1)に示す通り、Short Runでは、異常波出現中(F)で、同側半球全体及び対側半球への情報伝播がみられた。異常波出現前(A、B、C、D、E)及び異常波終了後(G、H、I、J、K)では、対側半球の情報伝播はみられなかった。

図3.7(2)に示す通り、Long Runでは、異常波出現中(F'、G'、H'、I'、J')で、対側半球への情報伝播がみられた。最も多くみられたのは異常波出現中(G')で、異常波終了後(L')も同様の活動がみられた。

前頭部 (F3, F4) 6 Hz台

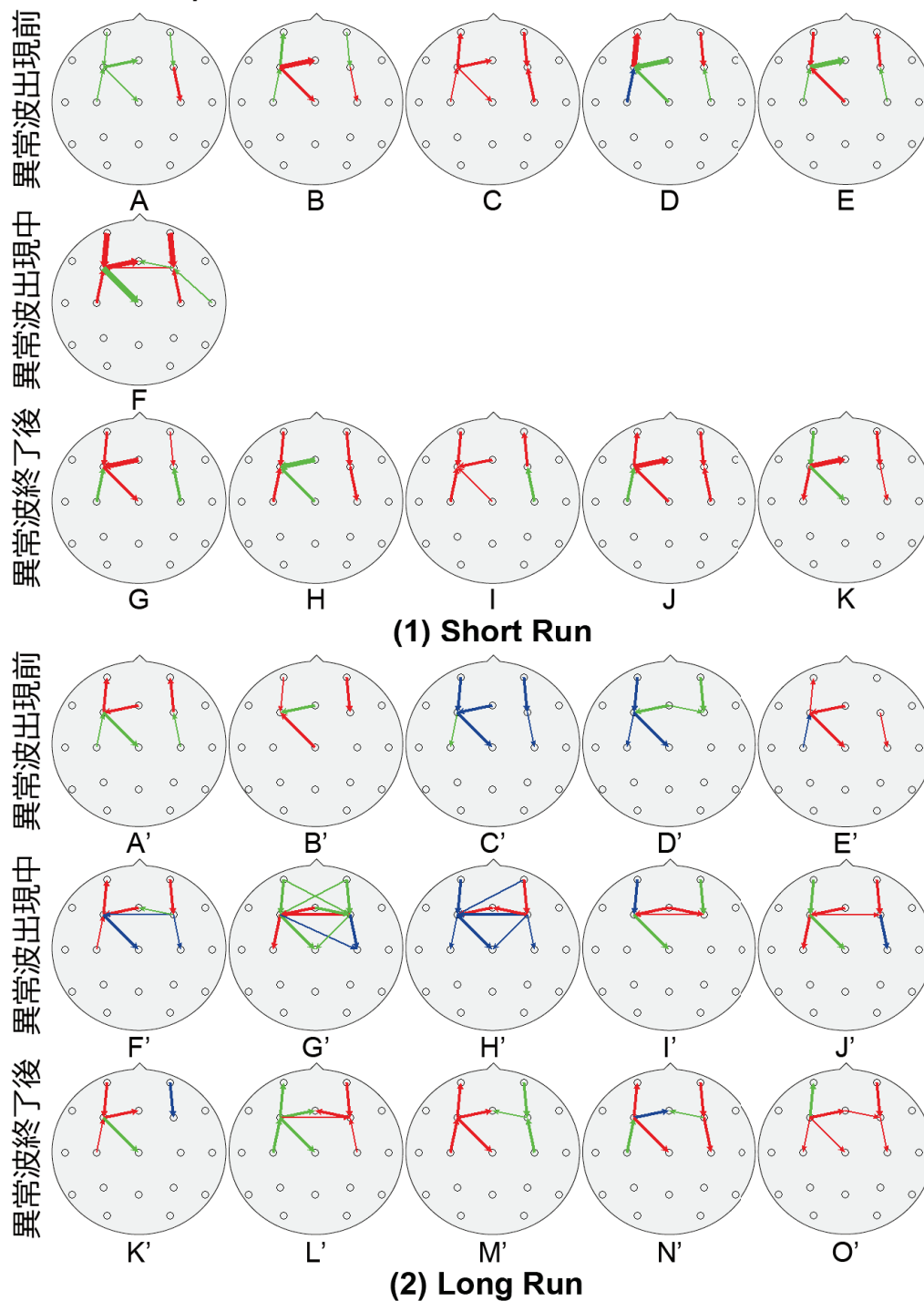


図 3.7 6 Hz 台の前頭部を中心とした電極間の WCC と LAG のマップ

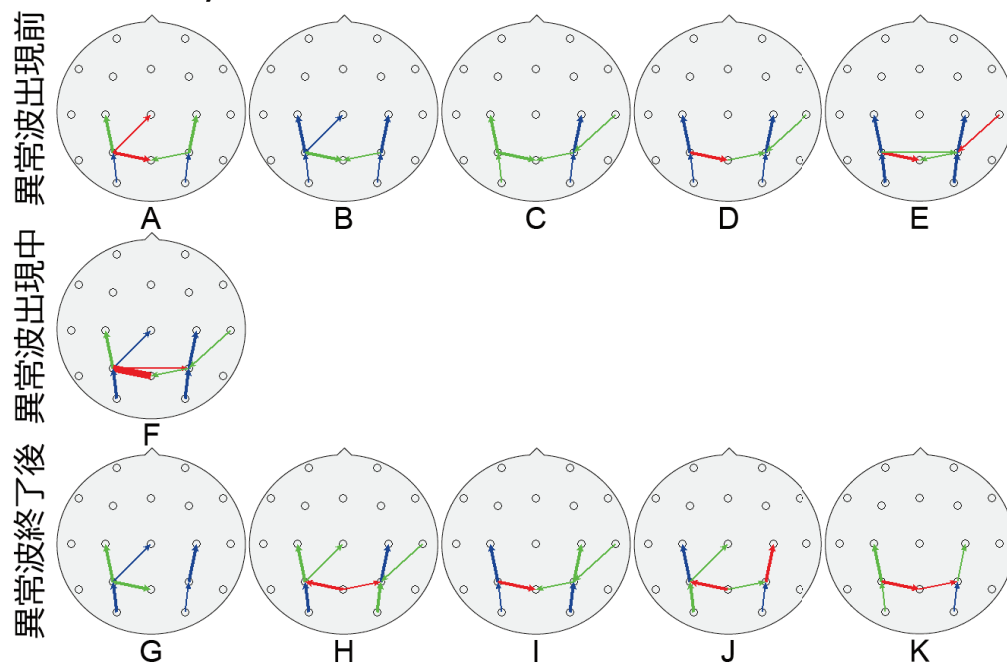
3.3.5.2 頭頂部

図 3.8 に全被検者の 8 Hz 台における、頭頂部の P3 と P4 の 2 電極を中心として、他電極との組合せ(35 組合せ)を抽出し、全被検者の電極間の平均 WCC 値及び平均 LAG 値をプロットした結果を示す。

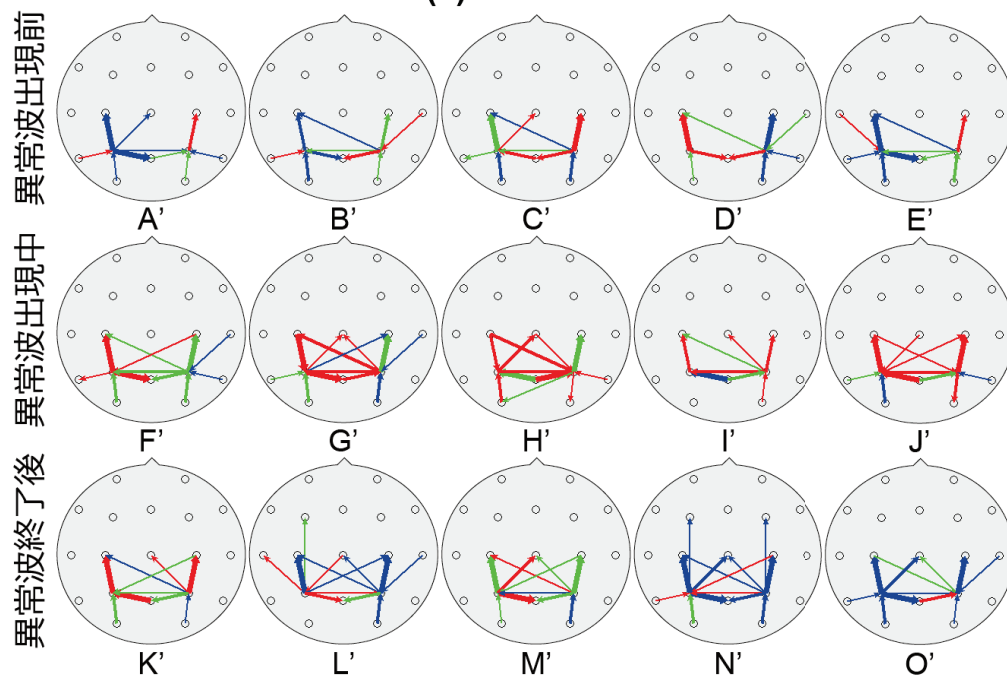
図 3.8(1)に示す通り、**Short Run** では、異常波出現前(E)及び異常波出現中(F)で、対側半球への情報伝播がみられた。異常波終了後(G)では、対側半球の情報伝播はみられなかった。

図 3.8(2)に示す通り、**Long Run** では、全てのセグメントで、頭頂部から同側半球全体への情報伝播がみられた。異常波出現中(F'、G'、H'、I'、J')では、同側半球全体への情報伝播に加え、対側半球への情報伝播がみられた。

頭頂部 (P3, P4) 8 Hz台



(1) Short Run



(2) Long Run

閾値設定	↑: $0.83 \leq \text{WCC値} < 0.90$	↑: $0.88 \leq \text{WCC値} < 0.93$	↑: $0.93 \leq \text{WCC値} \leq 1.00$	↑: LAG値=0.00
	↑: $0.00 < \text{LAG値} < 1.00$	↑: $1.00 \leq \text{LAG値} < 2.00$	↑: $2.00 \leq \text{LAG値}$ [msec]	

図 3.8 8 Hz 台の頭頂部を中心とした電極間の WCC と LAG のマップ

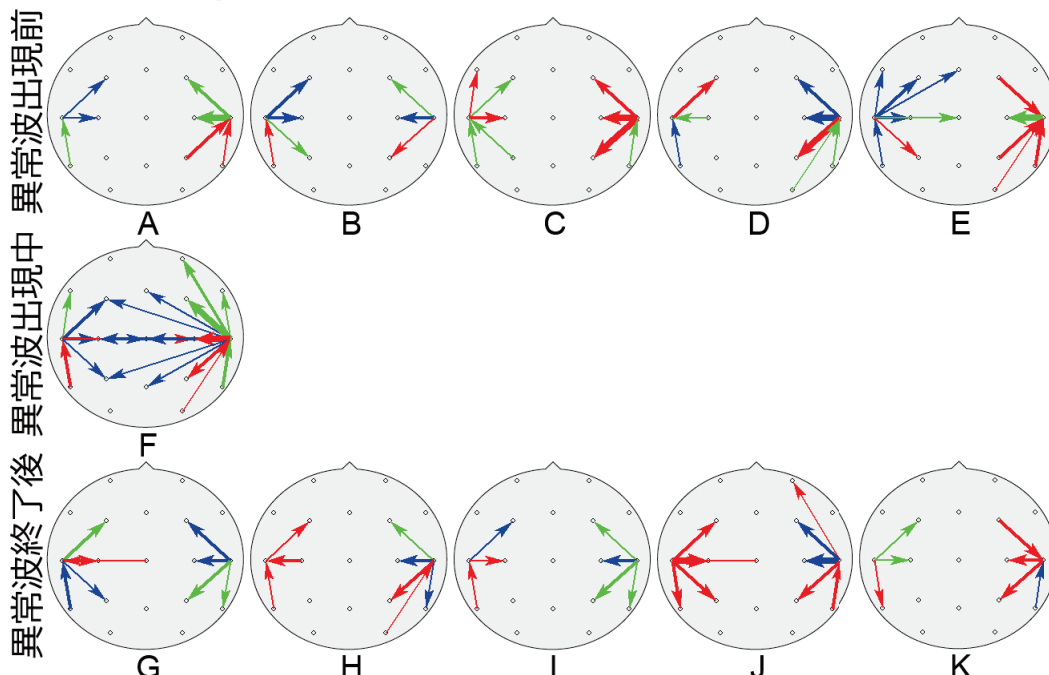
3.3.5.3 側頭部

図 3.9 に全被検者の 6 Hz 台における、側頭部の T3 と T4 の 2 電極を中心として、他電極との組合せ(35 組合せ)を抽出し、全被検者の電極間の平均 WCC 値及び平均 LAG 値をプロットした結果を示す。

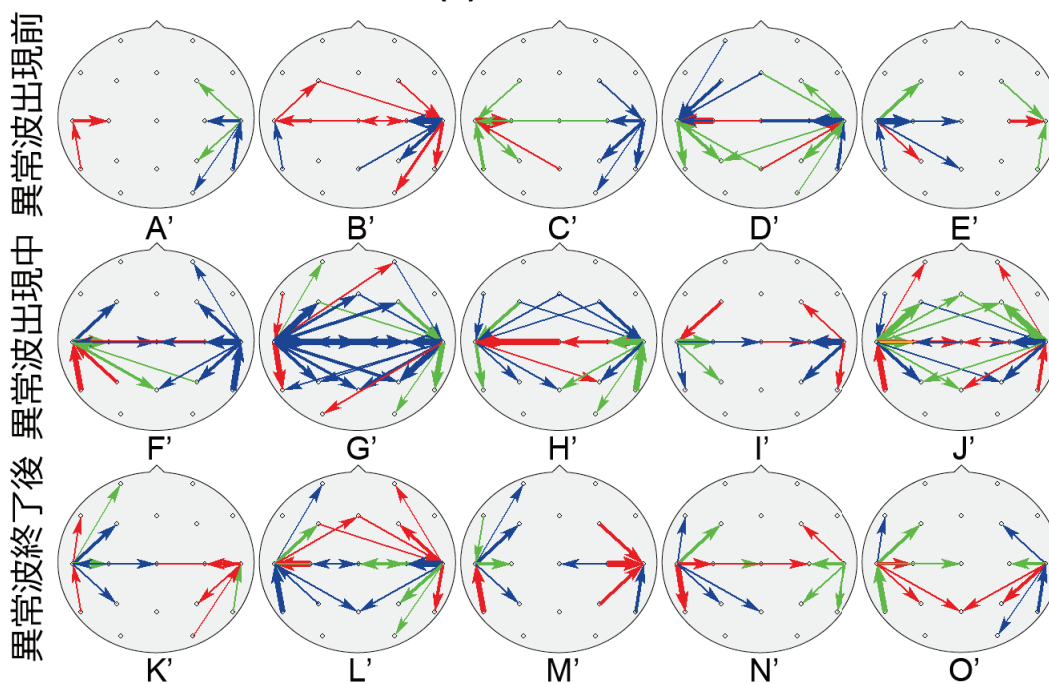
図 3.9(1)に示す通り、Short Run では、異常波出現中(F)で、右半球側頭部から同側半球全体及び対側半球への情報伝播が多くみられた。常波出現前(E)では、左半球側頭部から左半球側内及び中心部への情報伝播がみられた。異常波出現前(A、B、C、D)及び異常波終了後(G、H、I、J、K)では、対側半球の情報伝播はみられなかった。

図 3.9(2)に示す通り、Long Run では、異常波出現中(F'、G'、H'、J')で、両側頭部から同側半球及び対側半球への情報伝播が多くみられた。最も多くみられたのは異常波出現中(G')で、異常波出現前(D')、及び異常波終了後(L')も同様の活動がみられた。一方、異常波出現前(E')、異常波終了後(K')では、このような伝播傾向はみられなかった。

側頭部 (T3, T4) 6 Hz台



(1) Short Run



(2) Long Run

閾値設定	↑: LAG値=0.00
↑: $0.75 \leq \text{WCC値} < 0.80$	↑: $0.00 < \text{LAG値} < 1.00$
↑: $0.80 \leq \text{WCC値} < 0.85$	↑: $1.00 \leq \text{LAG値} < 2.00$
↑: $0.85 \leq \text{WCC値} \leq 1.00$	↑: $2.00 \leq \text{LAG値}$ [msec]

図 3.9 6 Hz 台の側頭部を中心とした電極間の WCC と LAG のマップ

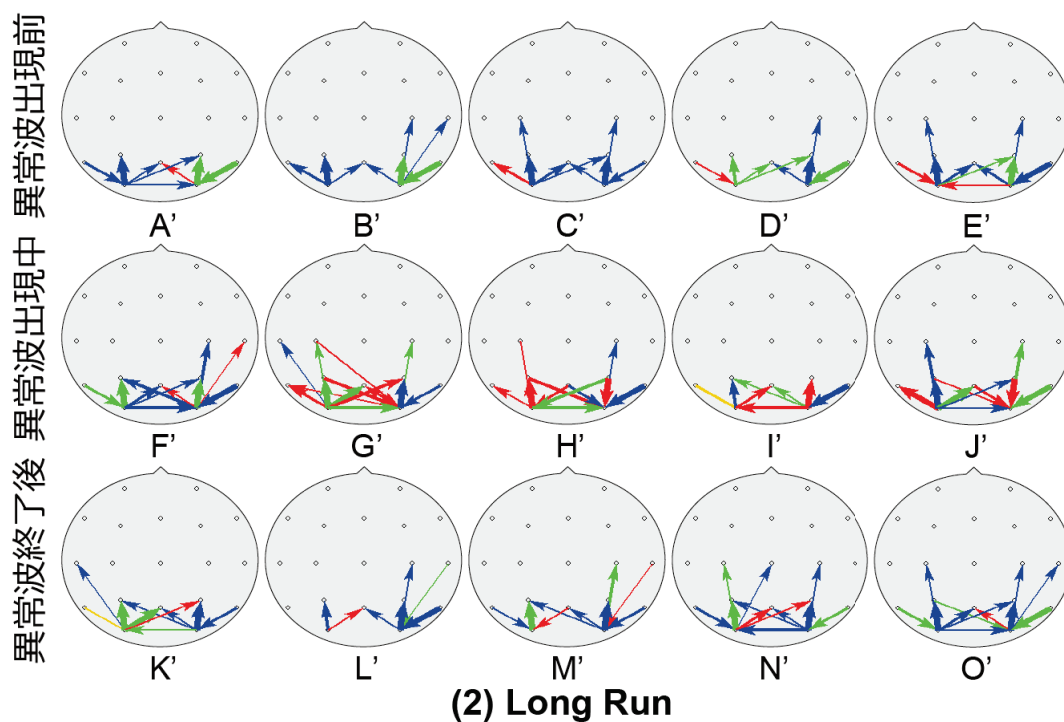
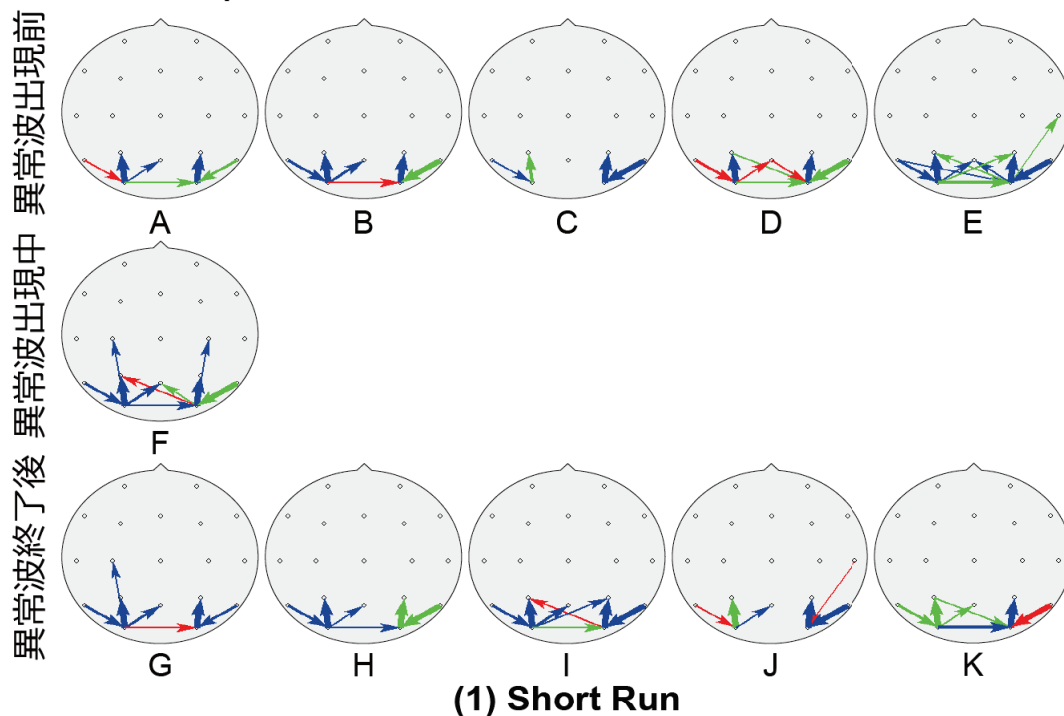
3.3.5.4 後頭部

図 3.10 に全被検者の 8 Hz 台における、後頭部の O1 と O2 の電極を中心として、他電極との組合せ(35 組合せ)を抽出し、全被検者の電極間の平均 WCC 値及び平均 LAG 値を、帯域別にプロットした結果を示す。

図 3.10(1)に示す通り、Short Run では、全てのセグメントで、後頭部から前方向への情報伝播がみられた。異常波出現前(E)及び異常波出現中(F)では、後頭部から前方向への情報伝播に加え、対側半球への情報伝播がみられた。

図 3.10(2)に示す通り、Long Run では、全てのセグメントで、後頭部から前方向への情報伝播がみられた。異常波出現前(E')、異常波出現中(F'、G'、H'、I'、J')及び、異常波終了後(O')では、後頭部から前方向への情報伝播に加え、対側半球への情報伝播がみられた。

後頭部 (O1, O2) 8 Hz台



閾値設定	↑: LAG値=0.00
↑: $0.75 \leq \text{WCC値} < 0.80$	↑: $0.00 < \text{LAG値} < 1.00$
↑: $0.80 \leq \text{WCC値} < 0.85$	↑: $1.00 \leq \text{LAG値} < 2.00$
↑: $0.85 \leq \text{WCC値} \leq 1.00$	↑: $2.00 \leq \text{LAG値}$ [msec]

図 3.10 8 Hz 台の後頭部を中心とした電極間の WCC と LAG のマップ

3.3.6 帯域別電極別の WCC 値

図 3.11、3.12、3.13、及び図 3.14 に、6 Hz 台、及び 8Hz 台の Short Run、及び Long Run における、全被検者の電極間の平均 WCC 値を、セグメント間の一元配置分散分析及び Bonferroni 法による多重比較を用いて比較した結果を示す。縦軸は平均 WCC 値を示し、1.0 に近づくほど関連性が高いことを示す。横軸はセグメントを示し、図の濃淡はセグメントの状態(白：異常波出現前、黒：異常波出現中、灰色：異常波終了後)を示す。有意差のバーに示されている(・)印は、このセグメントを基準として有意差を求めていることを示す。(1)は、前頭部(F3、F4)を示し、(2)は、頭頂部(P3、P4)を示し、(3)は、側頭部(T3、T4)を示し、(4)は、後頭部(O1、O2)を示す。Short Run は、セグメント A、B、C、D、E は異常波出現前を示し、セグメント F は異常波出現中を示し、G、H、I、J、K は、異常波終了後を示す。Long Run は、セグメント A'、B'、C'、D'、E' は異常波出現前を示し、セグメント F'、G'、H'、I'、J' は異常波出現中を示し、セグメント K'、L'、M'、N'、O' は異常波終了後を示す。

3.3.6.1 6 Hz 台 Short Run

図 3.11 に、前頭部の F3 と F4 の 2 電極、頭頂部の P3 と P4 の 2 電極、側頭部の T3 と T4 の 2 電極、及び後頭部の O1 と O2 の 2 電極を中心として、他電極との組合せ(35 組合せ)を抽出し、全被検者の電極間の平均 WCC 値を、セグメント間の一元配置分散分析及び Bonferroni 法による多重比較を用いて比較した 6 Hz 台の Short Run の結果を示す。

前頭部の F3 と F4 の 2 電極を中心とした WCC 値の分散分析の結果、セグメント間に有意差があることが分かった($F(10, 374)=1.83, p<0.05$)。頭頂部の P3 と P4 の 2 電極を中心とした WCC 値の分散分析の結果、セグメント間に有意差があることが分かった($F(10, 374)=3.31, p<0.001$)。側頭部の T3 と T4 の 2 電極を中心とした WCC 値の分散分析の結果、セグメント間に有意差があることが分かった($F(10, 374)=2.50, p<0.01$)。後頭部の O1 と O2 の 2 電極を中心とした WCC 値の分散分析の結果、セグメント間に有意差があることが分かった($F(10, 374)=2.34, p<0.05$)。

Bonferonni 法を用いて多重比較を行ったところ、図 3.11(1)に示す通り、全被検者の前頭部(F3、F4)の平均 WCC 値の比較結果では、異常波出現中(F)の WCC 値と比較して、異常波出現前(B、C)の WCC 値は有意に低値を示した($p<0.05$)。

図 3.11(2)に示す通り、全被検者の頭頂部(P3、P4)の平均 WCC 値の比較結果では、異常波出現中(F)の WCC 値と比較して、異常波出現前(B、C、D、E)及び、異常波終了後(H、I、J、K)の WCC 値は有意に低値を示した(それぞれ順番に、 $p<0.01, p<0.01, p<0.01, p<0.05, p<0.01, p<0.001, p<0.05, p<0.01$)。

図 3.11(3)に示す通り、全被検者の側頭部(T3、T4)の平均 WCC 値の比較結果では、異常波出現中(F)の WCC 値と比較して、異常波出現前(A、B)の WCC 値は有意に低値を示した(それぞれ順番に、 $p<0.01$, $p<0.05$)。

図 3.11(4)に示す通り、全被検者の後頭部(O1、O2)の、平均 WCC 値の比較結果では、異常波出現中(F)の WCC 値と比較して、異常波出現前(A、B、C)及び、異常波終了後(H、I、K)の WCC 値は有意に低値を示した(セグメント B、C は $p<0.01$ 、それ以外は $p<0.05$)。

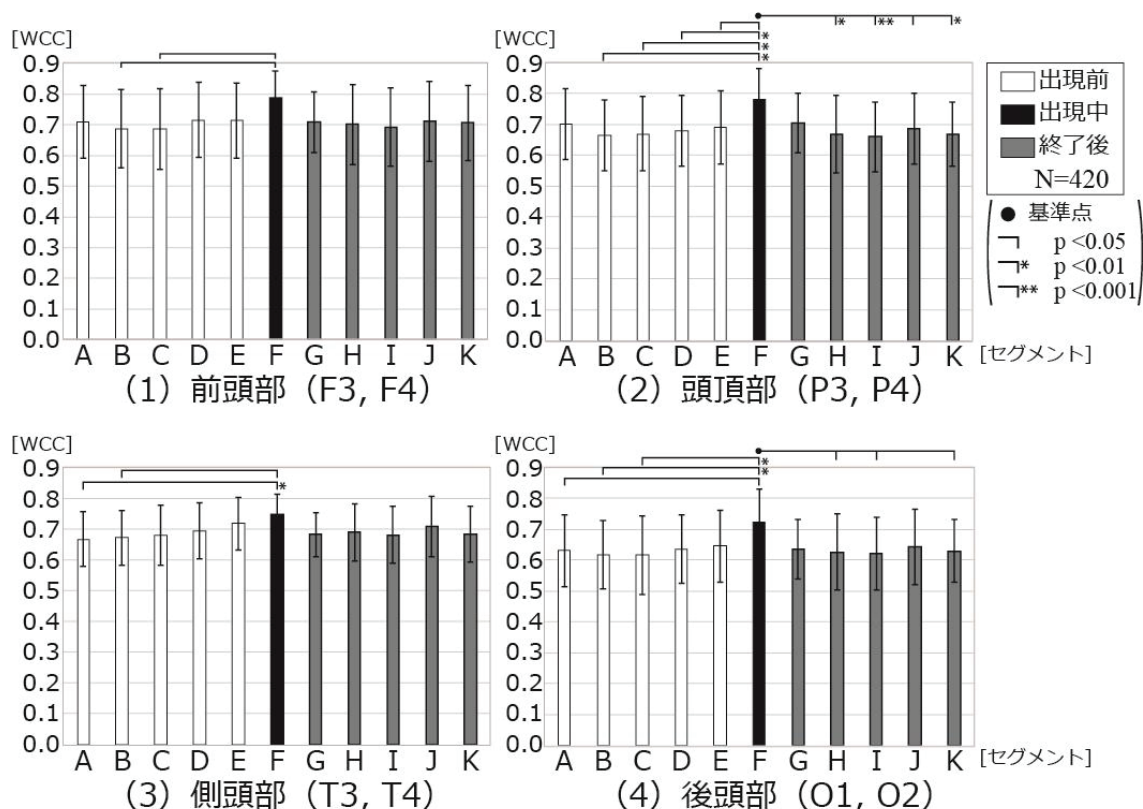


図 3.11 全被検者の 6 Hz 台の前頭部、頭頂部、側頭部及び後頭部の 2 電極を中心とした組合せにおける Short Run の平均 WCC 値

3.3.6.2 8 Hz 台 Short Run

図 3.12 に、前頭部の F3 と F4 の 2 電極、頭頂部の P3 と P4 の 2 電極、側頭部の T3 と T4 の 2 電極、及び後頭部の O1 と O2 を中心として、他電極との組合せ(35 組合せ)を抽出し、全被検者の電極間の平均 WCC 値を、セグメント間の一元配置分散分析及び Bonferroni 法による多重比較を用いて比較した 8 Hz 台の Short Run の結果を示す。

前頭部の F3 と F4 の 2 電極を中心とした WCC 値の分散分析の結果、セグメント間に有意差はないことが分かった($F(10, 374)=1.08$, $p=0.38$)。頭頂部の P3 と P4 の 2 電極を中心とした WCC 値の分散分析の結果、セグメント間に有意差があることが分かった($F(10, 374)=2.66$, $p<0.001$)。側頭部の T3 と T4 の 2 電極を中心とした WCC 値の分散分析

の結果、セグメント間に有意差があることが分かった($F(10, 374)=2.62, p<0.01$)。後頭部の O1 と O2 の 2 電極を中心とした WCC 値の分散分析の結果、セグメント間に有意差があることが分かった($F(10, 374)=1.52, p<0.05$)。

Bonferonni 法を用いて多重比較を行ったところ、図 3.12(1)に示す通り、全被検者の前頭部(F3、F4)の平均 WCC 値の比較結果では、セグメント間に有意な差はみられなかった。

図 3.12(2)に示す通り、全被検者の頭頂部(P3、P4)の平均 WCC 値の比較結果では、異常波出現中(F)の WCC 値と比較して、異常波出現前(C、D)及び異常波終了後(K)の WCC 値は有意に低値を示した(それぞれ順番に、 $p<0.01, p<0.05, p<0.05$)。

図 3.12(3)に示す通り、全被検者の側頭部(T3、T4)の平均 WCC 値の比較結果では、異常波出現前(A)の WCC 値と比較して、異常波出現前(E)及び、異常波出現中(F)の WCC 値は有意に高値を示した(いずれも $p<0.05$)。

図 3.12(4)に示す通り、全被検者の後頭部(O1、O2)の平均 WCC 値の比較結果では、異常波出現前(C)の WCC 値と比較して、異常波出現中(F)の WCC 値は有意に高値を示した($p<0.05$)。

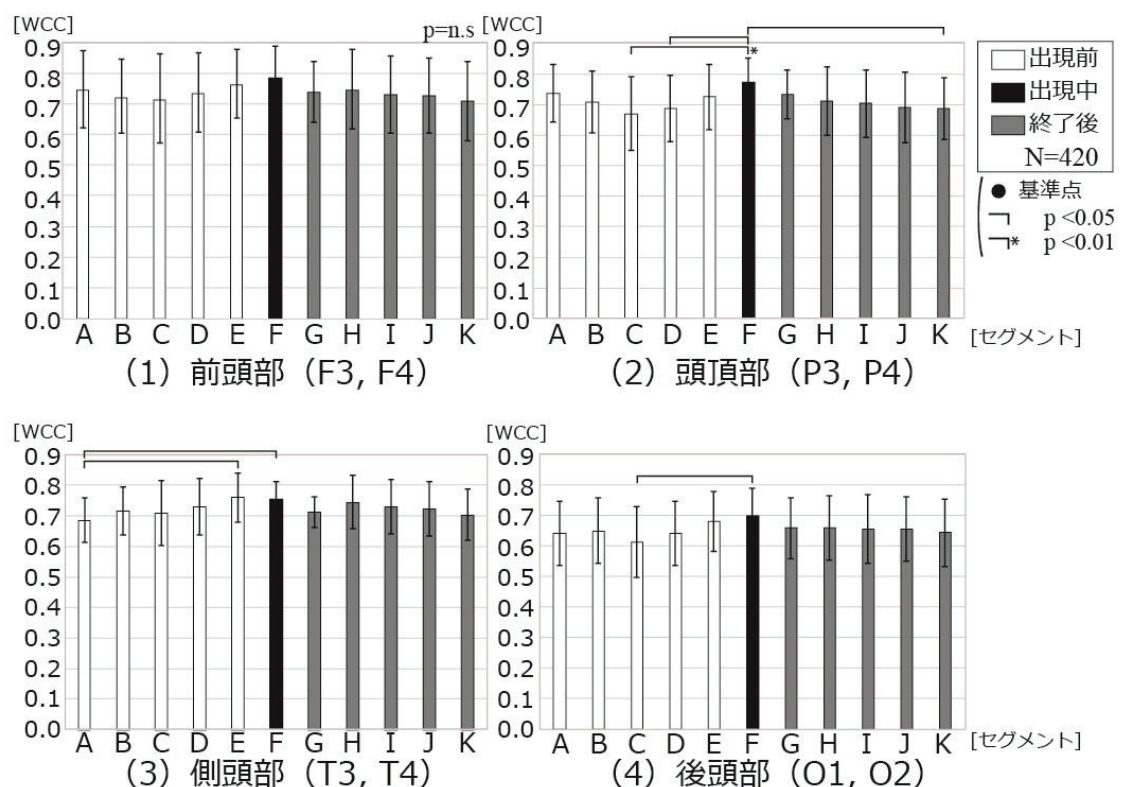


図 3.5 全被検者の 8 Hz 台の前頭部、頭頂部、側頭部及び後頭部の 2 電極を中心とした組合せにおける Short Run の平均 WCC 値

3.3.6.3 6 Hz 台 Long Run

図 3.13 に、前頭部の F3 と F4 の 2 電極、頭頂部の P3 と P4 の 2 電極、側頭部の T3 と T4 の 2 電極、及び後頭部の O1 と O2 の 2 電極を中心として、他電極との組合せ(35 組合せ)を抽出し、全被検者の電極間の平均 WCC 値を、セグメント間の一元配置分散分析及び Bonferroni 法による多重比較を用いて比較した 6 Hz 台の Long Run の結果を示す。

前頭部の F3 と F4 の 2 電極を中心とした WCC 値の分散分析の結果、セグメント間に有意差はないことが分かった($F(14, 510)=1.48, p=0.11$)。頭頂部の P3 と P4 の 2 電極を中心とした WCC 値の分散分析の結果、セグメント間に有意差はないことが分かった($F(14, 510)=1.73, p=0.06$)。頭部の T3 と T4 の 2 電極を中心とした WCC 値の分散分析の結果、セグメント間に有意差があることが分かった($F(14, 510)=4.16, p<0.001$)。後頭部の O1 と O2 の 2 電極を中心とした WCC 値の分散分析の結果、セグメント間に有意差はないことが分かった($F(14, 510)=1.34, p=0.65$)。

Bonferonni 法を用いて多重比較を行ったところ、図 3.13(1)に示す通り、全被検者の前頭部(F3、F4)の平均 WCC 値の比較結果では、セグメント間に有意な差はみられなかった。

図 3.13(2)に示す通り、全被検者の頭頂部(P3、P4)の平均 WCC 値の比較結果では、セグメント間に有意な差はみられなかった。

図 3.13(3)に示す通り、全被検者の側頭部(T3、T4)の平均 WCC 値の比較結果では、異常波出現前(A')の WCC 値と比較して、異常波出現中(G'、J')の WCC 値は有意に高値を示した(それぞれ順番に、 $p<0.001, p<0.01$)。異常波出現前(B'、C'、E')の WCC 値と比較して、異常波出現中(G')の WCC 値は有意に高値を示した(それぞれ順番に、 $p<0.05, p<0.05, p<0.001$)。異常波出現中(G')の WCC 値と比較して、異常波終了後(K'、O')の WCC 値は有意に低値を示した(それぞれ順番に、 $p<0.01, p<0.001$)。異常波出現中(J')の WCC 値と比較して、異常波終了後(K')の WCC 値は有意に低値を示した($p<0.05$)。

図 3.13(4)に示す通り、全被検者の後頭部(O1、O2)の平均 WCC 値の比較結果では、セグメント間に有意な差はみられなかった。

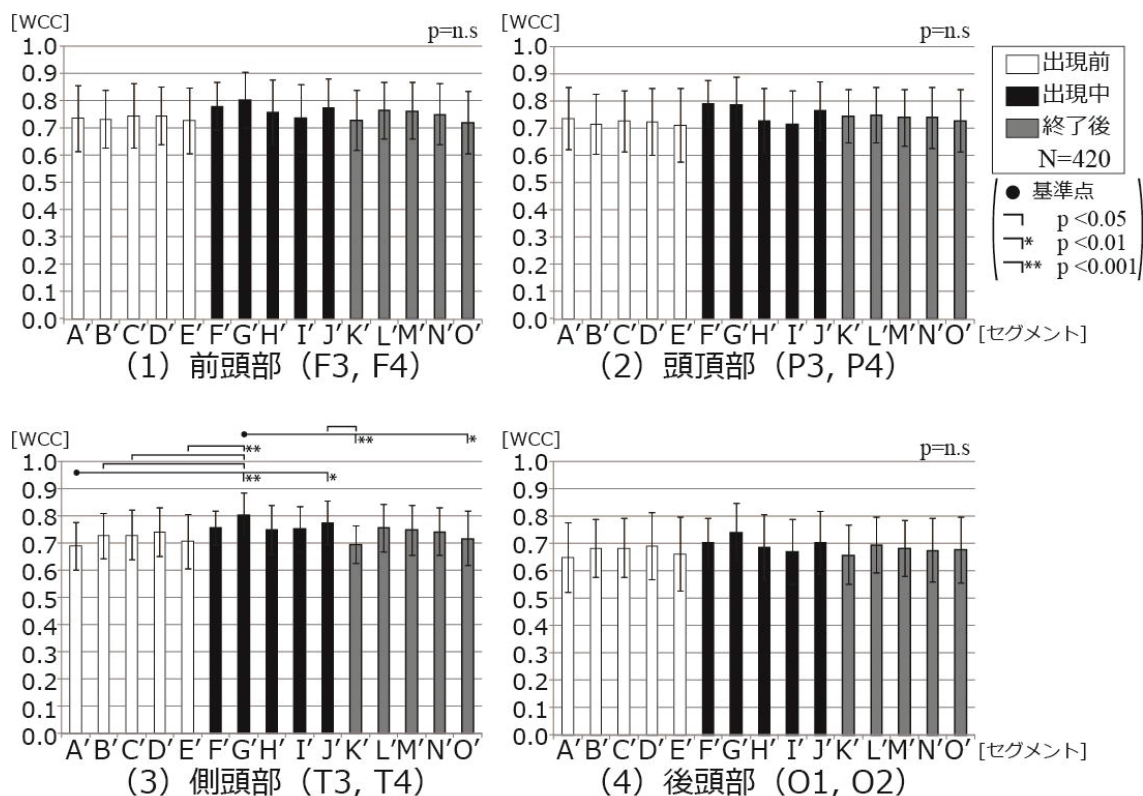


図 3.13 全被検者の 6 Hz 台の前頭部、頭頂部、側頭部及び後頭部の 2 電極を中心とした組合せにおける Long Run の平均 WCC 値

3.3.6.4 8 Hz 台 Long Run

図 3.14 に、前頭部の F3 と F4 の 2 電極、頭頂部の P3 と P4 の 2 電極、側頭部の T3 と T4 の 2 電極、及び後頭部の O1 と O2 の 2 電極を中心として、他電極との組合せ(35 組合せ)を抽出し、全被検者の電極間の平均 WCC 値を、セグメント間の一元配置分散分析及び Bonferroni 法による多重比較を用いて比較した 8 Hz 台の Long Run の結果を示す。

前頭部の F3 と F4 の 2 電極を中心とした WCC 値の分散分析の結果、セグメント間に有意差はないことが分かった($F(14, 510)=1.36, p=0.17$)。頭頂部の P3 と P4 の 2 電極を中心とした WCC 値の分散分析の結果、セグメント間に有意差があることが分かった($F(14, 510)=2.43, p<0.05$)。側頭部の T3 と T4 の 2 電極を中心とした WCC 値の分散分析の結果、セグメント間に有意差があることが分かった($F(14, 510)=1.77, p<0.05$)。後頭部の O1 と O2 の 2 電極を中心とした WCC 値の分散分析の結果、セグメント間に有意差はないことが分かった($F(14, 510)=0.87, p=0.08$)。

Bonferroni 法を用いて多重比較を行ったところ、図 3.14(1)に示す通り、全被検者の前頭部(F3, F4)の平均 WCC 値の比較結果では、セグメント間に有意な差はみられなかった。

図 3.14(2)に示す通り、全被検者の頭頂部(P3、P4)の平均 WCC 値の比較結果では、異常波出現中(I')の WCC 値と比較して、異常波終了後(K')の WCC 値は有意に高値を示した($p < 0.05$)。

図 3.14(3)に示す通り、全被検者の側頭部(T3、T4)の平均 WCC 値の比較結果では、異常波出現前(E')の WCC 値と比較して、異常波終了後(L')の WCC 値は有意に高値を示した($p < 0.05$)。

図 3.14(4)に示す通り、全被検者の後頭部(O1、O2)の平均 WCC 値の比較結果では、セグメント間に有意な差はみられなかった。

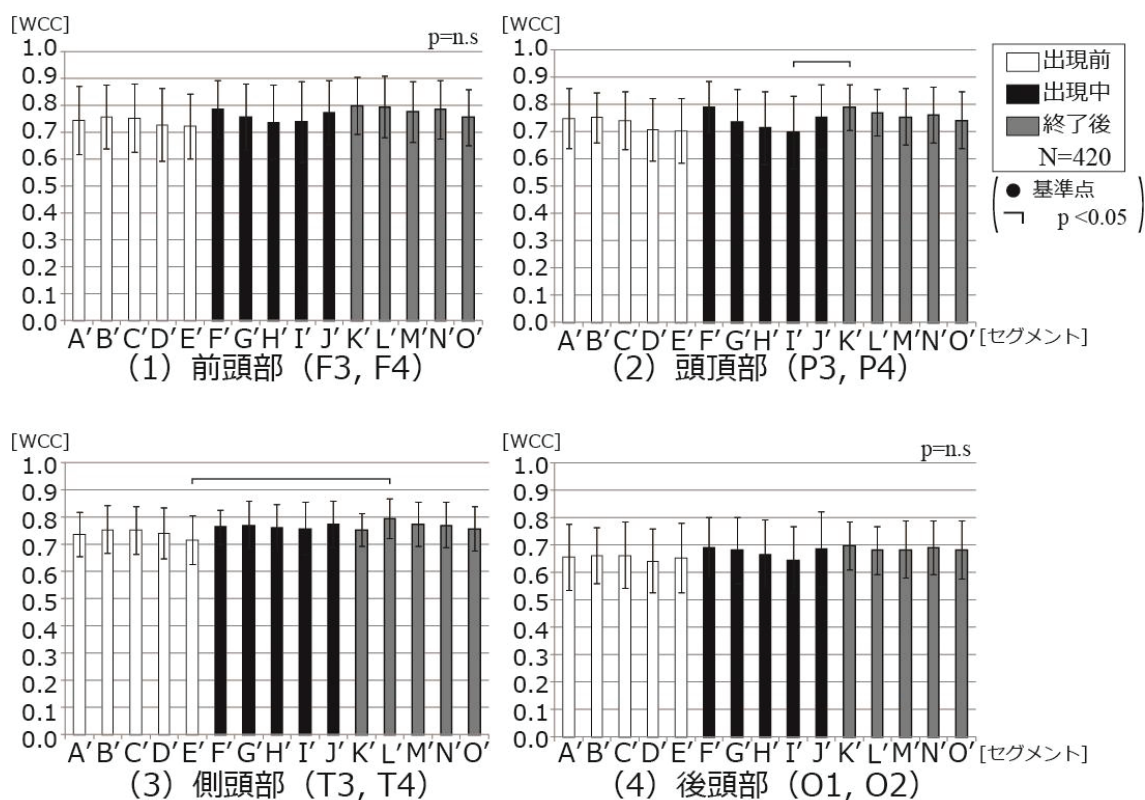


図 3.14 全被検者の 8 Hz 台の前頭部、頭頂部、側頭部及び後頭部の 2 電極を中心とした組合せにおける Long Run の平均 WCC 値

3.4 考察

3.4.1 てんかんと精神症状

てんかんは基礎疾患や脳器質性障害、てんかんの発作症状などが複雑に絡み合い脳に影響を与え、疾患を引き起こすといわれている^[4,33,62]。てんかんに伴う精神症状は、発作時以外にも、発作直前及び直後、発作間欠期にも出現する。発作直前に出現する精神

症状は、不機嫌状態、抑うつ気分、不安などがあげられ、これらの症状群はてんかん性不機嫌症と呼ばれている^[24,31,63]。この症状が出現している時、頭皮上脳波は正常であるが、脳の皮質下構造では発作発射が頻発している可能性がある。また、てんかん性不機嫌症は、発作間欠期にもみられることもある。これは、発作と関連しないさまざまな精神・行動の障害が持続してみられている可能性がある^[64]。発作時精神症状は、発作性恐怖のように、てんかん発作そのものが精神症状を呈することがある。これは、パニック発作などの精神疾患と誤診されることも多いため、てんかんに伴う精神症状は、その症状だけでなく、てんかん発作と時間的關係も考慮する必要がある^[8,62]。

本研究で対象とした被検者は、てんかんまたは精神疾患を併発したてんかん患者であった。初診時にてんかんと診断されなかった患者は、潜在的にてんかん病変を持っていたが、明らかな臨床症状として、てんかん発作がみられなかったために、併発していた精神障害が症状として前景にみられていたと考えられる。これらの精神症状は、てんかん性の精神障害に由来するものか、てんかんに併発する精神障害に由来するものである可能性がある。

3.4.2 てんかんと脳波

てんかん患者の脳波所見は、抗てんかん薬の選択、容量の決定、効果判定等、治療方針としての参考とされ、また治療の継続や終了の決定においても、重要な指標となる^[15]。未治療のてんかん患者において、1剤目の抗てんかん薬治療によって、全体の47%の患者で発作が抑制されることが報告されている^[65]。また、てんかん症状は改善しても脳波異常は残ることがある。このようなてんかん性異常波は、てんかん発作を再発現させるような脳機能失調が潜在していることを示している可能性があり、また、患者自身には自覚のない軽度のてんかん発作が生じている可能性がある^[3-4]。

本研究の対象者において、抗てんかん薬を処方することによって精神症状が改善した患者は、てんかんそのものが改善したことによる精神の安定と同時に、抗てんかん薬による精神安定作用によるものである可能性がある。また、被検者の内の4人は、初診時の検査の一つとして、MRI・MRA 検査を行ったが、異常はみられなかった。しかし、全ての患者の視察脳波において、てんかん性異常波がみられた。脳疾患では、一般的にCTやMRIなどの形態学的検査においてよりも、脳波や脳磁図などの機能的検査において、より早い時期に異常がみられはじめることが指摘されている^[14,40]。本研究の対象者からも、同様のことがいえると考えられる。

3.4.3 異常波出現中及びその前後の部位間関連性と情報伝播

てんかん発作は、脳の微細な障害によって引き起こされる^[4]。この発作には、細胞膜に発現するイオンチャンネルや受容体が深く関与すると考えられている^[66]。てんかん性異常波出現直前に、意識レベルの変動がみられ、その直後に異常波が出現しうることが指摘されており、脳のニューロンやグリア細胞等の神経細胞間において、興奮性過程と抑制性過程が不均衡な状態となり、抑制性過程が減少し、興奮性過程が優位となり、異常波が出現しうることが指摘されている^[3,67-68]。細胞外のカリウムの過剰な増加は、急速なニューロンからの放電を中止すると報告されている^[43]。急速なてんかん性異常波出現前の脳波は、より不安定な動きをしており、異常波への発達は興奮性と抑制性の均衡が崩れるだけでなく、バランスの不安定な状態を経て起こると考えられている^[3-4,38]。このように、ニューロンやグリア細胞の活動性、チャンネル性質の変化、脳内の神経細胞間や神経回路網の形成パターンやネットワークの異常など、ミクロな生物学的側面の異常がみられ、精神症状の原因となると同時に、脳波異常としても観測される可能性が指摘されている^[3-4,67]。

今回の結果より、**Short Run** 及び **Long Run** では、異常波出現開始時の関連性が異常波出現前及び異常波終了後と比較して高値を示した。これは、異常波の持続時間の違いに関わらず、異常波開始時に、通常ではみられない細胞間の異常な関連性が形成されていることを示している可能性が考えられる。

側頭部及び後頭部で検討した結果より、**Short Run** では、側頭部及び後頭部において、異常波出現直前と異常波出現中の部位間関連性が高値を示した。また、情報伝播の広がりが、半球内に留まらず、対側半球へも多くみられた。側頭部及び後頭部において、異常波出現前 0-2 秒間より、視察脳波では一見正常に見えるが、既に異常な部位間関連性及び情報伝播が形成されていることがわかった。これは、異常波に類似した現象が異常波出現直前に既に現れていることを示していると考えられる。**Long Run** では、側頭部において、異常波出現中の部位間関連性が高値を示し、情報伝播が半球内、及び対側半球へも広がっていることがわかった。さらに、異常波出現前 2-4 秒間、異常波終了後 2-4 秒間でも類似の状態がみられた。後頭部においても、異常波終了後にも広範囲に、情報伝播が半球内、及び対側半球へも広がっていることがわかった。このことより、異常波類似の状態が異常波出現前だけでなく、終了後にも出現していると考えられる。本研究の結果は、異常波出現前の前兆ともいえる異常波類似の状態を経て異常波が出現するという先行研究を、支持する見解だと考えることができる^[12,15,62]。本研究の先行研究との相違点は、異常波の持続時間が長い場合では、終了後にも異常波出現中と類似の状態が出現しているということが、新たに分かった点であり、この点が本研究の新規性である。

上記より、Short Run の場合、異常波出現 2 秒前から既に抑制性過程が減少し、興奮性過程が高まり、異常波出現を引き起こしたと考えられる。Short Run の異常波終了後は、すぐに抑制性過程が優位となり、興奮性過程は減少したため、安静状態に戻ったと考えられる。一方、Long Run では、側頭部において、異常波出現前 2-4 秒間で興奮性過程が高まり、異常波類似の状態になったが、異常波出現前 0-2 秒間で抑制性過程が高まり一旦、異常波出現が抑制されたと考えられる。その後、0-2 秒間で興奮性過程が優位となり、異常波が出現したと考えられる。Long Run の異常波終了後には、2-4 秒後に再び興奮性過程が高まって異常波類似の状態を引き起こしている。このような部位間関連性及び情報伝播の増加は、異常波類似の状態であり、異常波出現の準備状態であるとされる。以上のことより、異常波の持続時間の違いは、異常脳波の出現前および終了後に脳内で生じる抑制過程と興奮過程の均衡が関与する可能性が示唆される。

3.5 結論

本研究では、ウェーブレット相互相関解析を利用し、脳波の周波数成分の関連性及び情報伝播を求めることにより、視察脳波では変化が分からなかった微細な脳波活動の変化を抽出し、異常波の潜在的な準備状態を可視化することができた。

具体的には、異常波の持続時間が長い場合、異常波出現直前 0-2 秒間に、部位間関連性及び情報伝播の低下と、異常波終了 2-4 秒後に部位間関連性及び情報伝播の増加が認められた。部位間関連性の増加が見られる時、側頭部における 6 Hz 帯域の情報伝播は、通常ではみられなかった半球内及び対側半球への広がりがみられた。異常波の持続時間の違いは、異常脳波の出現前および終了後に脳内で生じる抑制過程と興奮過程の均衡が関与する可能性が示唆された。さらに、本手法を用いて周波数成分の関連性及び情報伝播を求めることによって、持続時間の違うてんかん性異常波の出現の予測も捉えることが可能であると示唆された。

第4章 総括

てんかん性異常波出現前、異常波出現中、異常波終了後の脳波活動には、何らかの変化が起っている可能性がある。本博士論文では、てんかん性異常波について、信号処理学的解析手法を用いて、異常波出現中、及びその前後の脳波を定量的に調べ、てんかん性異常波発生のメカニズムの解明を目的とした。

第2章では、精神疾患患者に現れるてんかん性異常波出現時の脳内の部位間関連性の特徴を詳しく調べるために、てんかん性異常波出現前、出現中、終了後の脳波について、ウェーブレット相互相関解析を用いてウェーブレット相互相関係数を求めた。

その結果、全電極間の WCC 値の比較で、シータ 1 帯域、及びシータ 2 帯域では、異常波出現中(C)の部位間関連性が高値を示した。これは、異常波出現中に、異常波出現前の正常時ではみられない細胞間の異常な関連性が形成されていることを示している可能性が考えられた。領域別に検討した結果では、シータ 1 帯域、及びシータ 2 帯域では、内側矢状方向、外側冠状方向、及び内側冠状方向で、異常波出現前(A)と比較して異常波出現前(B)、異常波出現中(C)の部位間関連性が高値を示した。異常波出現直前で、前頭-後頭部及び、頭頂-側頭部間で異常波出現前 2-0 秒間に、関連性が既に高値を示していることがわかった。これは、異常波出現前の前兆ともいえる異常波類似の状態を経て異常波が出現されることとつながると考えられた。さらに、シータ 1 帯域、及びシータ 2 帯域の内側矢状方向、及び外側冠状では、異常波終了後 2-4 秒間で関連性が高値を示した。これは、前頭-後頭部及び、側頭-頭頂部間で、異常波類似の状態が出現していると考えられた。このことより、異常波出現前、視察脳波では一見正常な脳波に見えるが、内側矢状方向、外側冠状方向、及び内側冠状方向で既に異常波類似の状態が出現していることが示唆された。アルファ 2 帯域では、外側矢状方向、及び外側冠状方向で、異常波出現前(A、B)の関連性が高値を示した。視察では、一見正常な脳波に見えるが、脳内の正常な部位間関連性が、てんかん性異常波出現で減少していることがわかった。左右の電極におけるセグメント間の検討結果では、シータ 1 帯域、及びシータ 2 帯域の左半球側及び、右半球側電極のセグメント間比較で、内側矢状方向、外側冠状方向、内側冠状方向の異常波出現中(C)の WCC 値は異常波出現前(A)と比較して有意に高値を示した。これは、全電極間の WCC 値比較と同様に、異常波出現中に、通常ではみられない細胞間の異常な関連性が形成されていることを示している可能性が考えられる。また、左半球、右半球間の比較の結果では、内側冠状方向において、左半球側の電極間の WCC 値は、右半球側の電極間の WCC 値と比較して有意に高値を示した。このことより、前頭-後頭部において、左半球側でより異常な関連性が形成されていることが考えられた。以上の事から、てんかん患者において、シータ波帯域で異常波を認めない脳波の部位間関連性が増加した場合、その後 2 秒以内に異常波が出現する可能性があるとして予測できることが示唆された。

第3章では、てんかん性異常波の持続時間の違いにおける特徴的なパターンを抽出するために、てんかん患者の異常波出現前、異常波出現中、異常波終了後の脳波の経時的变化を、ウェーブレット相互相関解析を用いて脳内の部位間関連性及び情報伝播を調べ、定量的に解析した。

その結果、異常波の持続時間に関係なく、異常波出現開始時の関連性が異常波出現前及び異常波終了後と比較して高値を示した。脳の領域別で検討した結果より、側頭部及び後頭部では、異常波の持続時間が短い場合、異常波出現直前と異常波出現中の部位間関連性が高値を示した。また、情報伝播の広がり、半球内に留まらず、対側半球へも多くみられた。側頭部及び後頭部において、異常波出現前0-2秒間より、視察脳波では一見正常にみえるが、既に異常な部位間関連性及び情報伝播が形成されていることがわかった。これは、異常波に類似した現象が異常波出現直前に既に現れていることを示していると考えられた。異常波の持続時間が長い場合では、側頭部において、異常波出現中の部位間関連性が高値を示し、情報伝播が半球内、及び対側半球へも広がっていることがわかった。さらに、異常波出現前2-4秒間、異常波終了後2-4秒間でも類似の状態がみられた。後頭部においても、異常波終了後にも広範囲に、情報伝播が半球内、及び対側半球へも広がっていることがわかった。このことより、異常波類似の状態が異常波出現前だけでなく、終了後にも出現していると考えられた。以上の事から、異常波の持続時間が短い場合は、異常波出現2秒前から既に抑制性過程が減少し、興奮性過程が高まり、異常波出現を引き起こしたと考えられた。異常波の持続時間が長い場合は、異常波終了2-4秒後に再び興奮性過程が高まって、異常波類似の状態を引き起こしており、潜在的な異常波出現の準備状態であると考えられた。このことより、異常波の持続時間の違いは、異常波出現前及び異常波終了後の脳内で、抑制性過程と興奮性過程の均衡が異なるために生じている可能性が示唆された。ウェーブレット相互相関解析を利用し、脳波の周波数成分の関連性及び情報伝播を求めることにより、視察脳波では変化が分からなかった微細な脳波活動の変化を抽出し、異常波の潜在的な準備状態を可視化することができた。本手法を用いて周波数成分の関連性及び情報伝播を求めることによって、持続時間の違うてんかん性異常波の出現の予測も捉えることが可能であると示唆された。

一連の研究結果より、てんかん性異常波と、出現前の正常時の脳波(背景脳波)に着目し、発生機序を調べたところ、異常波出現前の視察脳波では、異常を観察することができなかったが、脳内の部位間関連性を調べると、すでに異常波類似の状態を観察することができた。さらに、てんかん性異常波の持続時間の違いにおける、異常波出現前、及びその前後の脳波活動に着目し調べたところ、異常波の持続時間が長い場合には、異常波出現前だけでなく、異常波終了後にも、異常波類似の状態を捉えることができ、潜在的な異常波出現の準備状態を観察することができた。ウェーブレット相互相関解析を利用し、脳波の周波数成分の関連性及び情報伝播を求めることにより、視察脳波では変化

が分からなかった微細な脳波活動の変化を抽出し、可視化することによって、異常波出現前の潜在的な異常波出現準備状態を捉えることが可能であると考えられた。このことより、これまでの視察脳波では発見することができなかった、てんかん性異常波出現前の異常状態を早期発見できる可能性があるとし唆される。将来の研究では、てんかん性異常波の発生を予知するために、異常波における部位間関連性の更なる解明を行う必要がある。脳波における部位間の繋がりが把握できれば、てんかん性異常波発生のメカニズムの解明につながり、てんかん治療の定量的評価の補助に使用できると考えられる。

これらの一連の研究から得られた知見は、てんかん性異常波出現中及び出現前後の脳波活動の特徴を捉えたことである。特にウェーブレット相互相関解析を用いて、部位間関連性を算出し、てんかん性異常波出現の予知に関する指標を見出すことができたことは本博士論文の成果である。

謝辞

本論文は筆者が兵庫県立大学大学院 応用情報科学研究科 応用情報科学専攻 ヘルスケア情報科学コース 医療福祉情報学領域 博士後期課程に在籍中の研究成果をまとめたものである。同専攻教授 水野(松本)由子 先生には指導教員として本研究を実施する機会を与えていただき、その遂行にあたって終始ご指導をいただき、深く感謝する。また、同専攻教授 竹村匡正 先生、並びに同専攻准教授 原口亮 先生には、副査としてご助言をいただくと共に報告会や勉強会においても有意義なご指導をいただき、深く感謝する。そして、第2章、及び第3章の研究にて FDR を制御するための q 値を算出するプログラムを作成していただいた、同大学大学院 高信頼情報科学コース教授 申吉浩 先生に深く感謝する。また、平均値を算出するプログラムの作成に貢献して頂いた、元水野研究室博士前期課程猪口祐次氏に感謝する。一緒に研究活動を行った元水野研究室博士後期課程佐久間俊氏、水野研究室博士後期課程2年生カーペルス・スティーブン氏、博士前期課程2年生小林昌平氏に感謝する。

参考文献

- [1] 厚生労働省：患者調査 厚生労働省障害保健福祉部作成 参考資料.
http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12201000-Shakaiengokyokushougai-hokenfukushibu-Kikakuka/0000108755_12.pdf [アクセス日：2017/9/30].
- [2] 公益社団法人 日本精神保健福祉士協会：精神疾患ってなんだろう？.
<http://www.japsw.or.jp/ugoki/hokokusyo/20110219-kenri/15-16.pdf> [アクセス日：2017/9/30].
- [3] 兼本浩祐, 丸栄一, 小国弘量, 他：臨床てんかん学. 東京, 医学書院, 2015.
- [4] 大熊輝雄：臨床脳波 第5版. 東京, 医学書院, 1990.
- [5] P. L. Nunez, R. Srinivasan: *Electric Fields of the Brain: The Neurophysics of EEG* Second edition. New York, Oxford University Press, 2006.
- [6] 公益社団法人日本てんかん協会：てんかんとは.
<http://www.jea-net.jp/tenkan/tenkantoha.html>. [アクセス日：2017/9/30].
- [7] E. Niedermeyer, F. H. Lopes-da-Silva: *Electroencephalography Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields* 4th Edition. Baltimore, Williams & Wilkins, 1999.
- [8] 西田拓司：てんかんの診断・治療はどのように行われるのか. 総合病院精神医学, Vol. 26, No. 1, pp. 2-10, 2014.
- [9] H. Gastaut, 世界保健機構国際てんかん用語委員会, 和田豊治：てんかん辞典. 東京, 金原出版, 1974.
- [10] The international league against epilepsy: International League Against Epilepsy. <https://www.ilae.org/> [アクセス日：2017/11/10].
- [11] R. S. Fisher, C. Acevedo, A. Arzimanoglou, et al.: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, Vol. 55, No. 4, pp. 475-482, 2014.
- [12] R. S. Fisher, J. H. Cross, J. A. French, et al.: Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, Vol. 58, No. 4, pp. 522-530, 2017.
- [13] W. Penfield, H. Jasper: Epilepsy and Functional Anatomy of the Human Brain. *Science*, Vol, 119, pp. 645-646, 1954.
- [14] 谷口豪, 澤田欣吾, 渡辺雅子, 他：総合病院精神科臨床における脳波の役割—脳波所見は治療方針を激的に変えることがある—. 総合病院精神医学, Vol. 26, No. 1, pp. 11-20, 2014.
- [15] 岡鉦次：てんかんの脳波, てんかん研究, Vol. 18, No. 2, pp. 103-113, 2000.

- [16] Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*, Vol. 22, pp. 489-501, 1981.
- [17] Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, Vol. 30, No. 4, pp. 389-399, 1989.
- [18] 日本神経学会: てんかん治療ガイドライン. 東京, 医学書院, 2010.
- [19] A. T. Berg, S. F. Berkovic, M. J. Brodie, et al.: てんかん発作およびてんかんを体系化するための用語. *Epilepsia*, Vol. 51, No. 4, pp. 676-685, 2010.
- [20] 大塚頌子, 赤松直樹, 加藤天美, 他: 日本におけるてんかんの実態 日本のてんかん患者数の推定. *Journal of the Japan Epilepsy Society*, Vol. 27, Vol. 3, pp. 408-411, 2010.
- [21] 松本理器, 坂本光弘, 池田昭夫: てんかんと自己免疫. *BRAIN and NERVE*, Vol. 69, No. 10, pp. 1115-24, 2017.
- [22] 井上有史: 成人てんかんの精神医学的合併症に関する診断・治療ガイドライン. てんかん研究, Vol. 24, No. 2, pp. 74-77, 2006.
- [23] 石井豊, 田中岳: 新規抗てんかん薬レベチラセタム(イーケプラ®錠)の薬理作用と臨床成績. *日薬理誌*, Vol. 137, pp. 95-102, 2011.
- [24] H. W. Lee, W. S. Webber, N. Crone, et al.: When Is Electrical Cortical Stimulation More Likely To Produce Afterdischarges?. *Clinical Neurophysiology*, Vol. 121, No. 1, pp.14-20, 2010.
- [25] R. P. Lesser, S. H. Kim, L. Beyderman, et al.: Brief bursts of pulse stimulation terminate afterdischarges caused by cortical stimulation. *Neurology*, Vol. 53, No. 9, pp. 2073-2081, 1999.
- [26] H. O. Luders: *Epilepsy Surgery*, New York, Raven Press, 1990.
- [27] A. Walker, R. Lichtenstein, C. Marshall: A critical analysis of electrocorticography in temporal lobe epilepsy. *Archives of neurology*, Vol. 2, No. 2, pp. 172-182, 1960.
- [28] *Scientific American: MEDICAL & BIOTECH* Electroceuticals Nerve-stimulating therapies could soon replace drugs for many chronic conditions. <https://www.scientificamerican.com/article/electroceuticals/> [アクセス日: 2019/2/20].
- [29] 千葉茂: てんかんにみられる精神症状とその治療. *精神医学*, Vol. 3, No. 5, pp. 469-477, 2011.
- [30] 原広一郎, 松浦雅人: てんかんの精神医学的側面とその治療. *最新精神医学*, Vol. 1, pp. 325-330, 2006.

- [31] M. Matsuura, Y. Oana, M. Kato, et al.: A multicenter study on the prevalence of psychiatric disorders among new referrals for epilepsy in Japan. *Epilepsia*, Vol. 44, pp. 107-114, 2003.
- [32] T. Takahashi, R. Cho, T. Murata, et al.: Age-related variation in EEG complexity to photic stimulation: a multiscale entropy analysis. *Clinical Neurophysiology*, Vol. 120, pp. 476-483, 2009.
- [33] 兼本浩祐, 大島智弘: てんかんに伴う精神症状・行動障害の治療. *BRAIN and NERVE*, Vol. 63, No. 4, pp. 371-377, 2011.
- [34] M. J. Clancy, M. C. Clarke, D. J. Connor, et al.: The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*, Vol. 14, pp. 75, 2014.
- [35] A. Kanner, S. C. Schachter: *Psychiatric Controversies in Epilepsy*. Boston, Academic Press, 2008.
- [36] The international league against epilepsy: Guidelines Definition & Classification. <https://www.ilae.org/guidelines/definition-and-classification> [アクセス日 : 2017/9/30].
- [37] I. Zibrandtsen, P. Kidmose, C. Christensen, et al.: Ear-EEG detects ictal and interictal abnormalities in focal and generalized epilepsy – A comparison with scalp EEG monitoring. *Clinical Neurophysiology*, Vpl. 128, No. 1, pp. 2454-2461, 2017.
- [38] 松本由子, 井上健, 篠崎和弘, 他: てんかん性異常波出現前の背景脳波における不規則性変化. *臨床脳波*, Vol. 37, pp. 678-682, 1995.
- [39] Y. Mizuno-Matsumoto, T. Inouye, S. Tamura, “Occurrences of electroencephalographic (EEG) patterns that resemble epileptiform discharges in background EEG in epileptic patients. *International Journal of Neuroscience*, Vol. 91, No. 1-2, pp. 69-84, 1997.
- [40] 水野(松本)由子, 田村進一, 佐藤嘉伸, 他: 脳磁図におけるウェーブレット相互相関解析法を用いたてんかん性異常波伝播解析. *Medical Imaging Technology*, Vol. 18, No. 1, pp. 61-70, 2000.
- [41] Y. Mizuno-Matsumoto, S. Ukai, R. Ishii, et al.: Wavelet-crosscorrelation analysis: Non-stationary analysis of neurophysiological signals. *Brain Topography*, Vol.17, pp. 237-252, 2005.
- [42] 山口梢, 辻義弘, S. M. A. Carpels, 他: ウェーブレット相互相関解析を用いたてんかん性異常波を含む脳波の帯域別領域別部位間関連性,” *日本感性工学会論文誌*, Vol. 16, No. 2, pp. 245-252, 2017.

- [43] G. Motamedi, R. Lesser, D. Miglioretti, et al.: Optimizing parameters for terminating cortical afterdischarges with pulse stimulation. *Epilepsia*, Vol. 43, No. 8, pp. 836–846, 2002.
- [44] S. Burns, S. Santaniello, R. B. Yaffe: Network dynamics of the brain and influence of the epileptic seizure onset zone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vo. 111, No. 49, pp. 5321-5330, 2014.
- [45] S. Ponten, F. Bartolomei, C. Stam: Small-world networks and epilepsy: Graph theoretical analysis of intracerebrally recorded mesial temporal lobe seizures. *Clinical Neurophysiology*, Vol. 118, No. 4, pp. 918-927, 2007.
- [46] E. Diessen, W. Otte, K. Braun, et al.: Does sleep deprivation alter functional EEG networks in children with focal epilepsy?. *Frontiers in Systems Neuroscience*, Vol. 8, No. 67, pp. 1-11, 2014.
- [47] A. Ikeda, W. Taki, T. Kunieda, et al.: Focal ictal direct current shifts in human epilepsy as studied by subdural and scalp recording, *Brain*. Vol. 122, No. 5, pp. 827-838, 1999.
- [48] H. Imamura, R. Matsumoto, M. Inouchi, et al.: Ictal wideband ECoG: direct comparison between ictal slow shifts and high frequency oscillations. *Clinical Neurophysiology*, Vol. 122, No. 8, pp. 1500-1504, 2011.
- [49] T. Takahashi: Complexity of spontaneous brain activity in mental disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, Vol. 45, pp. 258-266, 2013.
- [50] 田村進一, 水野(松本)由子, 井上健, 他: ウェーブレット解析を用いたてんかん性異常波出現前の脳波変化. *臨床脳波*, Vol. 39, pp. 679-683, 1997.
- [51] Y. Mizuno–Matsumoto, G. Motamedi, W. Webber, et al.: Wavelet–crosscorrelation analysis can help predict whether bursts of pulse stimulation will terminate afterdischarges. *Clinical Neurophysiology*, Vol. 113, pp. 33–42, 2002.
- [52] 鶴紀子: 臨床脳波と脳波解析. 東京, 新興医学出版社, 2000.
- [53] R. K. ヤング: ウェーブレット 信号処理とシステム推定への応答. 東京, トップラン, 1997.
- [54] O. Rioul, P. Flandrin: Time-scale energy distributions: a general class extending wavelet transforms. *IEEE Transactions on Signal Processing*, Vol. 40, pp. 1746-1757, 1992.
- [55] 水野(松本)由子, 井上健, 田村進一: 脳波の非定常解析 1. ウェーブレット解析. *臨床脳波*, Vol. 39, No. 4, pp. 253-257, 1997.

- [56] 菊池久和: ウェーブレットのそもそも. 東京, エレクトロニクス, 1994.
- [57] 水野(松本)由子, 岡崎耕三, 加藤天美, 他: 皮質脳波の位相差解析によるてんかん焦点の同定および発作波伝播の可視化. 脳と神経, Vol. 49, pp. 59-64, 1997.
- [58] P. L. Nunezab, R. Srinivasanbc, A. F. Westdorpapad, et al.: EEG coherency: I. Statistics, reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, Vol. 103, No. 5, pp. 499-515, 1999.
- [59] 松田眞一: FDR の概説とそれを制御する多重検定法の比較. 計量生物学, Vol. 29, No. 2, pp. 125-139, 2008.
- [60] 大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学 腎臓内科: Clinical Journal Club 1. 多重比較. <http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/kid/clinicaljournalclub1.html> [アクセス日: 2017/11/10].
- [61] Y. Benjamini, Y. Hochberg: Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B*, Vol. 57, No. 1, pp.298-300, 1995.
- [62] H. Kosaka, T. Murata, T. Takahashi, et al.: A patient with partial seizures manifested as panic attacks and auditory hallucination. *Epilepsy & Seizure*, Vol. 2, No. 1, pp. 28-33, 2009.
- [63] 川崎 淳: 第5章 てんかんに伴う精神症状・てんかんを主要な兆候の1つとする脳疾患 5. てんかん性不機嫌症. *精神科治療学*, Vol. 21, pp. 342-343, 2006.
- [64] 松浦雅人: 成人てんかんの精神医学的合併症に関する診断・治療ガイドライン. 日本てんかん学会 てんかん研究, Vol. 24, No. 2, pp. 74-77, 2006.
- [65] P. Kwan, M. Brodie: Early identification of refractory epilepsy. *The New England Journal of Medicine*, Vol. 342, No. 5, pp. 314-319, 2000.
- [66] 杉浦嘉泰, 宇川義一: てんかんとイオンチャネル. *臨床神経学*, Vol. 57, No.1, pp. 1-8, 2017.
- [67] 大野幸宏, 金星匡人: 11 : グリア細胞. てんかん研究, Vol. 34, No. 1, pp. 51-56, 2016.
- [68] J. Bruce, N. Hanh, L. Steven: Adaptive Electric Field Control of Epileptic Seizures. *Neuroscience*, Vol. 21, No. 2, pp. 590-600, 2001.

学位論文の基礎となる学術論文目録

学術論文誌(査読あり)

1. 山口梢, 辻義弘, Steven M. A. Carpels, 林伶馬, 猪口祐次, 水野(松本)由子: ウェーブレット相互相関解析を用いたてんかん性異常波を含む脳波の帯域別領域別部位間関連性. 日本感性工学会論文誌, Vol. 16, No. 2, pp. 245-252, 2017. **技術研究賞受賞**
2. 山口梢, 猪口祐次, 佐久間俊, Steven M. A Carpels, 水野(松本)由子: てんかん性異常波の持続時間の違いにおけるウェーブレット相互相関解析を用いた脳波の部位間関連性及び情報伝播の可視化. 電気学会論文誌 C, Vol. 138, No. 8, pp. 1045-1053, 2018.

International Conference Papers

1. Yamaguchi Kozue, Mizuno-Matsumoto Yuko: Coherence analysis of electroencephalography in mental illness. 8th International Workshop on Biosignal Interpretation (BSI2016), International House Osaka, Osaka, Nov. 1-3, 2016 (USB).

国内学会、研究会発表論文

1. 山口梢, 水野(松本)由子, W. R.S. Webber, R. P. Lesser: てんかん後発射のコヒーレンス解析. 第44回日本臨床神経生理学会学術大会, 福岡, 11月19日-21日, 臨床神経生理学, Vol. 42, No. 5, p. 311, 2014.
2. 山口梢, 黄猛, 辻義弘, 水野(松本)由子, W. R.S. Webber, R. P. Lesser: てんかん後発射における異なる条件間のコヒーレンス値比較. 第45回日本臨床神経生理学会学術大会, 大阪, 11月5-7日, 臨床神経生理学, Vol. 43, No. 5, p. 449, 2015.
3. 山口梢, 水野(松本)由子: 情動障害に関連した異常脳波のウェーブレット相互相関解析. 第11回日本感性工学会春季大会, 兵庫, 3月26-27日, 2016 (USB).
4. 山口梢, 辻義弘, S. M. A. Carpels, 林伶馬, 猪口祐次, 水野(松本)由子: ウェーブレット相互相関解析を用いたてんかん性異常波を含む脳波の帯域別領域別部位間関連性. 第12回日本感性工学会春季大会, 大阪, 3月29-30日, 2017 (USB).
5. 山口梢, S. M. A. Carpels, 猪口祐次, 水野(松本)由子: てんかん性異常波出現時における脳波の経時的部位間関連性変化. ジョイント研究会, 兵庫, 6月6日, 2017(査読なし).

その他の学術論文目録

International Conference Papers

1. Steven M. A. Carpels, Yamaguchi Kozue, Mizuno-Matsumoto Yuko: Features of diffuse alpha pattern in electroencephalography. 8th International Workshop on Biosignal Interpretation (BSI2016), International House Osaka, Osaka, Nov. 1-3, 2016 (USB).

国内学会、研究会発表論文

1. 飯尾祐加, 水野(松本)由子, 佐久間俊, 山口梢, 能勢圭子, 鈴木江三子: 生理学的指標を用いた若年女性の冷えの定量的評価. 第45回日本臨床神経生理学会学術大会, 大阪, 11月5-7日, 臨床神経生理学, Vol. 43, No. 5, p. 427, 2015.
2. 岡島恵子, 藤堂敦, 佐久間俊, 山口梢, 水野(松本)由子: 脈波振幅値解析による交代制勤務後の自律神経機能の変化. 第45回日本臨床神経生理学会学術大会, 大阪, 11月5-7日, 臨床神経生理学, Vol. 43, No. 5, p. 425, 2015.
3. 辻義弘, 山口梢, 佐久間俊, 杉本憲彦, 藤堂敦, 鈴木尚之, 人見泰正, 水野(松本)由子: Approximate entropy を用いた透析患者の除水速度の違いによる自律神経活動の評価. 第45回日本臨床神経生理学会学術大会, 大阪, 11月5-7日, 臨床神経生理学, Vol. 43, No. 5, p. 425, 2015.
4. 黄猛, 山口梢, 佐久間俊, 白羽, 水野(松本)由子, W. R. S. Webber, R. P. Lesser: ウェーブレット相互相関解析を用いたてんかん後発射抑制時の時間差評価. 第45回日本臨床神経生理学会学術大会, 大阪, 11月5-7日, 臨床神経生理学, Vol. 43, No. 5, p. 449, 2015.
5. 奥谷研, 佐久間俊, 山口梢, 水野(松本)由子: 脈波解析の定量的評価を用いた作業療法介入の有用性. 第11回日本感性工学会春季大会, 兵庫, 3月26-27日, 2016 (USB).
6. 林伶馬, 山口梢, 佐久間俊, 水野(松本)由子: Power spectral analysis of abnormal EEG in patients with mental disorders, 精神疾患患者における異常脳波のパワースペクトル解析. SICE ライフエンジニアリング部門シンポジウム(第31回生体・生理工学シンポジウム), 大阪国際交流センター, 大阪, 11月3-5日, pp. 214-215, 2016.

その他の発表

1. 山口梢: ウェーブレット相互相関解析を用いたてんかん性異常波出現前から出現後における脳波の経時的変化, ポストドクター・キャリア開発事業 公立3大学産業牽引型ドクター育成プログラム「インタラクティブ・マッチング～企業と博士人材の交流会～」, 大阪, 12月2日, 2016.