
原 著

てんかん患者と健常成人の視覚性誘発電位 (VEP) の差異

小山 匡, 中山 浩, 大蔵 雅夫, 生田 琢己, 河村 一郎

徳島大学医学部神経精神医学教室 (主任: 生田琢己教授)

(平成9年11月28日受付)

てんかん患者164 (男99, 女65) 名と健常者200 (男女各100) 名を対象とし, 単極および双極の2記録誘導から解析時間1024msecで記録したVEPを, 男女別, 記録誘導別に検討し, 両被験者群間でのVEP成分潜時と振幅の平均値の有意差を共分散分析で年齢の影響を除いて検定し, また薬物の影響を検討して, 以下の結果を得た。

1. 成分潜時は各誘導において男女ともてんかん群で概ね長く, 短潜時成分P3, N3成分では有意に長かった。てんかん群の男性では女性に比べ有意に潜時の長い成分が多かった。
2. 頂点間振幅は, 短潜時成分ではてんかん群で大きかったが, 長潜時成分では最大頂点間振幅を含め, てんかん群の方が男女とも小さい傾向がみられた。てんかん群の男性では女性に比べ有意に振幅の小さい成分が多かった。
3. それゆえ, てんかん患者では, 脳幹部から外側膝状体に至る経路に機能的異常の存在が推測された。

てんかん患者にはてんかん発作以外にも特徴的な性格障害や知能障害, 精神病様挿間症等の精神障害を伴うことがある。社会生活上も種々の制約を受けていることがある。大脳誘発電位 (Cerebral evoked potential, 以下EP) は知覚刺激に対する大脳の電氣的反応をとらえたもので知覚, 認知等の情報処理機能に関連する病態生理学的特徴を検出できる可能性を持つものとされている。てんかん患者のEPについてはいくつもの報告があるが, 多数の被験者を対象として, 臨床類型に細分せず概括的なてんかんの疾患概念に基づく全てのてんかん患者と健常者のEPとを, 男女別に比較検討して, てんかん患者一般に共通するEPの健常者との差異を性別を考慮して求めた研究はない。

本研究では当教室の組織的なEP研究の一環として, 男99, 女65, 計164名のてんかん患者と, 男女各100, 計

200名の健常者から記録された解析時間1024msecまでのVisual evoked potential (以下VEP) を, 男女別, 記録誘導別に検討し, component analysisによっててんかん患者と健常者との間でのVEP成分潜時と振幅の差異を統計的に比較検討した。

研究対象

研究対象はてんかん患者群 (以下てんかん群) と健常成人対照群 (以下健常群) とに分けられる。てんかん群は男性99名 (年齢; 9~78歳, 35.9±13.1歳), 女性65名 (年齢; 12~77歳, 36.0±15.0歳) であり, 当科の外來および入院患者として診療継続されており, 全員ICD-10のG40.0からG40.4の診断基準を満たしていた。各患者の脳波検査に際して, あらかじめ検査方法と目的について十分に説明し同意を得た上で, 脳波とともにVEPを記録した。健常群は医学生, 看護学生を中心とする成人男女各100名 (年齢; 男性20~34歳, 25.4±3.1歳, 女性19~36歳, 21.6±2.6歳) であり, 精神疾患等の既往や向精神薬物の使用者ではなく, 脳波は正常であった。なお, てんかん患者および健常者の全被験者とも視力, 聴力, 触覚, 痛覚の障害はなかった。

研究方法**1 記録方法**

各被験者の頭皮上に10-20国際電極法に準拠して記録電極を装着した後, 24~25℃に保たれたshield roomの中の記録用椅子に約70°後傾して仰臥させ, 安静閉眼状態で単発閃光を照射してVEPを含む脳波を記録した。単発閃光の強度は遮音しRetinograph MSP-2R (日本光電) のXENON管から発せられた, 0.6jouleのenergyの閃光で, 被験者の閉眼した両眼瞼上30cmの距離から照射した。閃光刺激の間隔は5秒間で, 閃光刺激の2秒後に音刺激, その2秒後に弱い右正中神経刺激を与え, さらにその1秒後に閃光刺激を与えるという刺激のサイ

クルを繰り返し、被験者の覚醒水準を一定に保つように脳波で監視しながら VEP, Auditory evoked potential (以下 AEP) および Somatosensory evoked potential (以下 SEP) を EEG とともに同時並行記録した。

VEP の記録誘導は、当教室で至適誘導として選ばれた第2誘導 (O1→A1+2) および第5誘導 (O1→Cz)¹⁾を用いた。

VEP を含む脳波は、前記両記録誘導から誘導され、脳波計 EEG-6518 を用い、時定数0.1秒、高域 filter100Hz で、hum 除去機構を作動させずに増幅し、光刺激と同期する trigger pulse とともに Data Recorder RX-50L で録磁した。

2 DATA 処理方法

録磁された VEP を含む脳波を artifact の混入部位をさけて、光刺激と同期する trigger pulse を用いて再生しながら、加算平均装置 (ATAC-210, 1024address×2²⁰bit) で、解析時間1024msec にて100回加算平均を行って、個々の VEP を記録し、PANAFACOM U-1100 によって digital data として Floppy Disk に録磁し、後で汎用 Computer 等で処理した。個々の VEP 波形は全て、記録機器系の状態を含む脳外の諸条件による基線の偏りや傾斜 (trend) を、最小二乗法により基線からの各瞬時値の二乗和が最小になるように修正した。

2.1 群平均 VEP

各被験者の VEP から、その data 処理過程が主観に影響されることのない群平均 VEP (Group-mean VEP)²⁾ を、各誘導毎に、それぞれ健常群 (男性)、てんかん群 (男性)、健常群 (女性)、てんかん群 (女性) について求めた。

2.1.1 群平均 VEP の成分の特定

まず健常群 (男性) の第2誘導の群平均 VEP を Computer の CRT 画面上に表示して、視察により P1~8, N1~8 の成分を特定し、それらの潜時と振幅を求めて、第2誘導における群平均 VEP の基準とした。次にそれを基準として、健常群 (男性) の第5誘導の群平均 VEP の各成分を特定し、第5誘導における群平均 VEP の基準とした。同様にして、両誘導別に男性てんかん群、女性てんかん群の AEP の各成分を特定し、それらの潜時と振幅を求めた。健常群 (男性) の群平均 VEP を基準としててんかん群 (男性) の群平均 VEP の各成分を特定し、それらの data を記録した。同様に女性について群平均 VEP の各成分を特定、記録した。ただし、頂点が明らかでなく特定し難い成分についてはあえて特

定せず欠損値とした。

2.1.2 各群平均 VEP の成分の解析

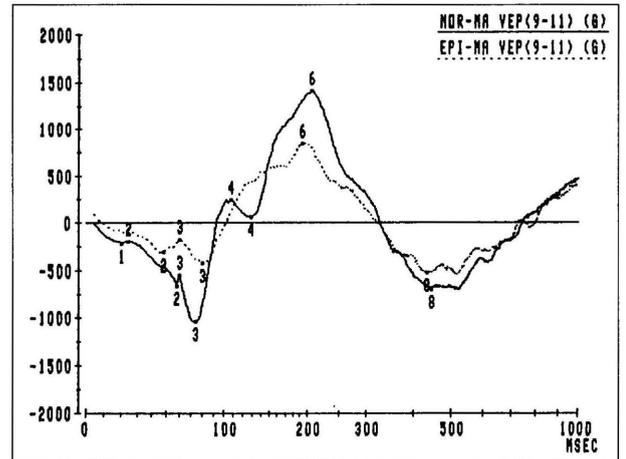
2.1.1 で特定した各成分について潜時と頂点間振幅を求め、各誘導毎に、健常群 (男性) とてんかん群 (男性) の差異を比較検討した。同様に女性について比較検討した。

2.2 各被験者の VEP

2.2.1 各被験者の VEP の成分の特定およびその解析

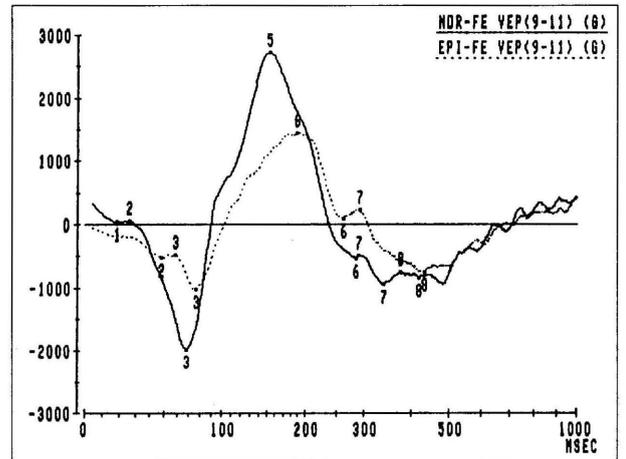
第2および第5誘導別、男女別に、健常群の群平均 VEP を基準として、各被験者の当該記録誘導からの

図1 健常者 (実線) およびてんかん患者 (点線) の第2記録誘導群平均 VEP (男性)



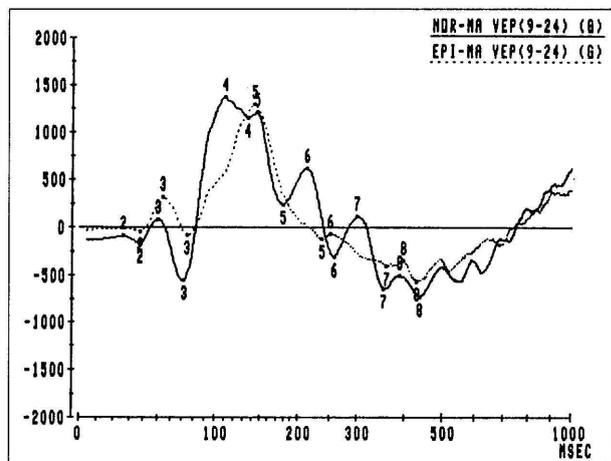
縦軸は基線からの振幅で、VEPを100回加算した値 (50µV=12870) 横軸 (時間軸) は対数目盛

図2 健常者 (実線) およびてんかん患者 (点線) の第2記録誘導群平均 VEP (女性)



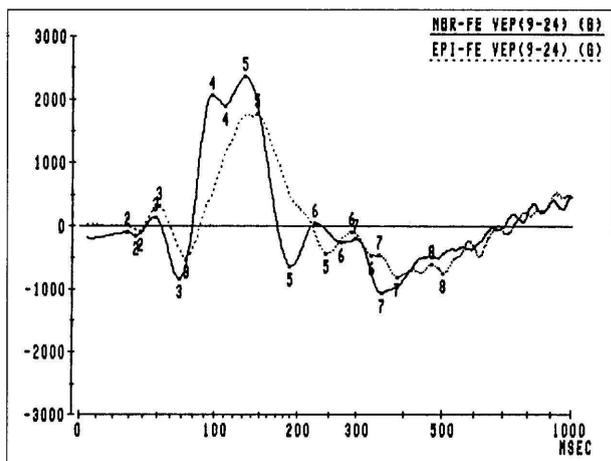
縦軸は基線からの振幅で、VEPを100回加算した値 (50µV=12870) 横軸 (時間軸) は対数目盛

図3 健常者 (実線) およびてんかん患者 (点線) の第5記録誘導群平均 VEP (男性)



縦軸は基線からの振幅で、VEPを100回加算した値 (50 μ V = 12870) 横軸 (時間軸) は対数目盛

図4 健常者 (実線) およびてんかん患者 (点線) の第5記録誘導群平均 VEP (女性)



縦軸は基線からの振幅で、VEPを100回加算した値 (50 μ V = 12870) 横軸 (時間軸) は対数目盛

VEPの各成分を特定し、その潜時と頂点間振幅を求め、dataを記録した。本研究では健常群とてんかん群の平均年齢に差があるため共分散分析の手法を用いて年齢の影響を除いて、男女別、両誘導別に、健常群とてんかん群の差異を検定した。

2・2・2 薬物の影響についての検討

共分散分析を用いて carbamazepine, phenobarbital, sodium valproate, diphenylhydantoin の服用群、非服用群の間で各成分の潜時および頂点間振幅の差の検定を行った。

研究結果

1 群平均 VEP (図1~4)

1・1 群平均 VEP (男性)

健常群の第2誘導から記録された群平均 VEP は著明な N3 (最大陰性峰), P6 (最大陽性峰), N8 を含む概ね3相性の輪郭を呈し, P1~8, N1~8成分が特定され N3-P6が最大頂点間振幅であった。

てんかん群の第2誘導から記録された群平均 VEP も著明な N3, P6 (最大陽性峰), N8 (最大陰性峰) を含む概ね3相性の輪郭を呈したが、健常群で小さいながら認められた P4, N4が欠如していた。

健常群の第5誘導から記録された群平均 VEP は著明な N3, P4 (最大陽性峰), N8 (最大陰性峰) を含む概ね3相性の輪郭を呈し, P1~8, N1~8成分が特定された。

てんかん群の第5誘導から記録された群平均 VEP は著明な N3, P5 (最大陽性峰), N8 (最大陰性峰) を含む概ね3相性の輪郭を呈し, P1~8, N1~8成分が特定されたが、健常群に認められた著明な P4 や P6, N6, P7, N7の起伏が不明確であった。

1・2 群平均 VEP (女性)

健常群の第2誘導から記録された群平均 VEP は著明な N3 (最大陰性峰), P5 (最大陽性峰), N8 を含む概ね3相性の輪郭を呈し, P1~8, N1~8成分が特定され N3-P5が最大頂点間振幅であった。

てんかん群の第2誘導から記録された群平均 VEP もほぼ同様な波形を呈した。

健常群の第5誘導から記録された群平均 VEP は著明な N3, P5 (最大陽性峰), N7 (最大陰性峰) を含む概ね3相性の輪郭を呈し, P1~8, N1~8成分が特定された。

てんかん群の第5誘導から記録された群平均 VEP もほぼ同様な波形を呈した。

2 各被験者の VEP

健常群およびてんかん群の各被験者の各誘導から記録された VEP は、個人差はあるものの、いずれも基本的には各当該記録誘導からの群平均 VEP に類似した波形を呈しており、P1~8, N1~8の成分を特定できた。両群の年齢の分布に違いがあることから共分散分析により補正し検定を行った (表1, 2)。

表1 健常者およびてんかん患者のVEP各成分平均潜時

| | 第2誘導 | | | | | | 第5誘導 | | | | | |
|----|-------|---------|------|--------|---------|------|-------|---------|------|--------|---------|------|
| | MALE | | | FEMALE | | | MALE | | | FEMALE | | |
| | NOR | EPI/NOR | drug | NOR | EPI/NOR | drug | NOR | EPI/NOR | drug | NOR | EPI/NOR | drug |
| P1 | 16.7 | 100 | d | 15.6 | 107 | d | 16.6 | 98 | | 14.8 | 56 | |
| N1 | 22.6 | 112 | | 22.2 | 118 | | 22.4 | 98 | | 20.9 | 95 | |
| P2 | 30.2 | 115** | | 30.0 | 109 | | 28.9 | 106 | | 29.2 | 105 | |
| N2 | 44.7 | 104 | v | 43.4 | 105 | | 37.2 | 107* | | 37.3 | 105 | |
| P3 | 53.1 | 114** | | 50.6 | 110* | v | 50.4 | 110** | | 48.6 | 104 | |
| N3 | 73.1 | 114** | | 70.4 | 109* | | 70.5 | 107** | | 68.5 | 102 | |
| P4 | 106.8 | 103 | | 100.4 | 105 | | 99.8 | 98 | | 96.8 | 99 | |
| N4 | 126.2 | 104 | | 115.2 | 106* | | 113.8 | 102 | | 111.8 | 101 | d |
| P5 | 155.2 | 101 | b | 152.0 | 103 | | 136.4 | 106* | d | 135.0 | 104 | |
| N5 | 187.2 | 100 | c | 187.6 | 98 | | 189.0 | 102 | | 189.0 | 104* | |
| P6 | 212.7 | 103 | | 212.1 | 100 | | 229.4 | 99 | | 227.3 | 103 | |
| N6 | 265.9 | 102 | c | 264.7 | 101 | v | 271.2 | 99 | c | 265.4 | 103 | |
| P7 | 297.2 | 103 | c | 296.8 | 101 | | 305.9 | 100 | | 298.8 | 107** | |
| N7 | 347.9 | 106** | | 340.3 | 101 | | 351.5 | 101 | | 347.3 | 107** | |
| P8 | 382.3 | 109** | c | 379.5 | 102 | | 391.4 | 102 | | 387.1 | 107** | |
| N8 | 429.1 | 109** | c | 422.8 | 104* | | 435.0 | 103 | | 426.2 | 108** | |

全被験者の両記録誘導から記録されたVEP各成分の健常者(NOR)平均潜時(msec)と年齢の影響を除いた後のてんかん患者(EPI)の値の健常者値(NOR)に対する比(%)の平均,およびその比の検定の結果。(右添えの印は * : P<0.05 ** : P<0.01) drug : 各抗てんかん薬の服用群と非服用群の間の検定。記号は各薬物服用の服用群と非服用群の間に有意差(P<0.05)のある成分潜時。c: carbamazepine, b: phenobarbital, v: valproic acid, d: diphenylhydantoin

表2 健常者およびてんかん患者のVEP各成分平均頂点間振幅

| | 第2誘導 | | | | | | 第5誘導 | | | | | |
|-------|--------|---------|------|--------|---------|------|--------|---------|------|--------|---------|------|
| | MALE | | | FEMALE | | | MALE | | | FEMALE | | |
| | NOR | EPI/NOR | drug |
| P1-N1 | 215.5 | 147** | c | 255.9 | 128 | | 121.5 | 163* | | 127.9 | 194 | |
| N1-P2 | 202.4 | 159** | b | 248.0 | 89 | | 124.0 | 184** | | 209.1 | 162 | v |
| P2-N2 | 591.4 | 96 | | 1016. | 69 | | 251.9 | 121* | | 325.6 | 123 | |
| N2-P3 | 353.5 | 223** | | 395.3 | 162 | | 731.4 | 117* | | 657.7 | 153 | v |
| P3-N3 | 1525.2 | 80* | | 1775.4 | 90 | | 1508.2 | 72** | | 1497.9 | 118 | |
| N3-P4 | 2834.8 | 63** | | 3613.7 | 74 | v | 2920.0 | 49** | | 3634.2 | 72 | |
| P4-N4 | 8529 | 154* | | 949.9 | 109 | | 831.4 | 120 | | 1119.1 | 115 | |
| N4-P5 | 1525.9 | 95 | | 2828.8 | 89 | | 1291.5 | 145 | | 1301.5 | 194 | d |
| P5-N5 | 1323.4 | 83 | | 2318.6 | 79 | | 3664.8 | 72** | | 3785.6 | 109 | vv |
| N5-P6 | 1212.9 | 99 | | 1150.6 | 133 | b | 1997.5 | 74 | | 2038.4 | 105 | vv |
| P6-N6 | 2120.7 | 87 | | 3019.2 | 90 | | 1698.7 | 112 | | 2023.8 | 111 | |
| N6-P7 | 985.8 | 121* | | 1359.8 | 87 | | 1427.6 | 102 | | 1859.1 | 101 | |
| P7-N7 | 1794.0 | 97 | | 2000.2 | 106 | v | 1936.8 | 74 | | 2530.7 | 88 | |
| N7-P8 | 1111.3 | 101 | | 1766.2 | 79 | b | 1352.0 | 91 | v | 2015.5 | 87 | v |
| P8-N8 | 1358.7 | 95 | b | 1684.4 | 86 | | 1345.8 | 101 | | 1701.6 | 95 | |

全被験者の両記録誘導から記録されたVEP各成分の健常者(NOR)の平均頂点間振幅(振幅は50μV=12870)と年齢の影響を除いた後のてんかん患者(EPI)の値の健常者値(NOR)に対する比(%)の平均,およびその比の検定の結果(右添えの印は * : P<0.05 ** : P<0.01)。drug : 各抗てんかん薬の服用群と非服用群の間の検定。記号は各薬物服用の服用群と非服用群の間に有意差(P<0.05)のある頂点間振幅。英字1つはP<0.05, 英字2つはP<0.01。c: carbamazepine, b: phenobarbital, v: valproic acid, d: diphenylhydantoin

2・1・1 各被験者のVEP(男性)の成分潜時の差異の検定

第2誘導では健常群とてんかん群の比較において, てんかん群の方が長い傾向が顕著であり, 特にP2, P3, N3, N7, P8, N8で有意に長かった。その他の成分では有意な差がみられなかった。

第5誘導でもてんかん群が長いものが多く, 特にN2, P3, N3, P5にて有意に長かった。

2・1・2 各被験者のVEP(男性)の頂点間振幅の差異の検定

第2誘導では健常群とてんかん群の比較においてP3より潜時の短い早期成分ではてんかん群が大きい傾向にあり, P1-N1, N1-P2, N2-P3, P4-N4, N6-

P7ではてんかん群が有意に大きくP3-N3, N3-P4, N3-P6では有意に小さかった。

第5誘導ではP3より潜時の短い成分ではてんかん群の方が大きいものが多くP1-N1, N1-P2, P2-N2, N2-P3ではてんかん群が有意に大きく, P3-N3, N3-P4, P5-N5, N3-P5, P5-N7では有意に小さかった。

2・2・1 各被験者のVEP(女性)の成分潜時の差異の検定

第2誘導では健常群とてんかん群の比較において, てんかん群が有意に長いものが多くP3, N3, N4, N8で有意に長かった。

第5誘導でも, 特に後期成分において, てんかん群が長いものが多くN5, P7, N7, P8, N8にて有意に長かった。

2・2・2 各被験者のVEP(女性)の頂点間振幅の差異の検定

第2誘導, 第5誘導もてんかん群で頂点間振幅が大きい傾向がみられたが, 有意な差ではなかった。

2・3 薬物の影響

男性群および女性群のいずれについても, てんかん群において carbamazepine, phenobarbital, sodium valproate, diphenylhydantoin のそれぞれの服用群, 非服用群の間では, 上記の2・1・1, 2・1・2, 2・2・1および2・2・2に記載した健常群とてんかん群の間で有意差の認められた主要な成分の潜時および頂点間振幅には, 有意差は認められなかった。

考 察

VEPの起源について, 潜時90msec以内の第1次反応

(早期成分)は、特殊感覚路を上行し第1次視覚野(有線野, Brodman17野)に特異的に惹起された反応³⁾とされる。網膜に始まる視覚刺激の伝達路は、膝状体系、非膝状体系の2種に分類され、前者が大半を占める。通常の視覚に関与するといわれる膝状体系は網膜神経節β細胞、視神経、視索、外側膝状体、視放線(または外側膝状体鳥距溝路)、第1次視覚野の経路を通り、視覚性定位及び注意のメカニズムに関与するといわれている。非膝状体系は網膜神経節α細胞、視神経、視索、上丘、視床枕、視覚連合野(Brodman18, 19野)および頭頂葉連合野(Brodman5, 7野)の各部位を通り大脳皮質に到達するとされている^{4,5)}。長潜時成分については、潜時90~250msecの第2次反応(後期成分)は、興奮が後頭葉から頭頂葉に向かい伝達していく過程であり、潜時250msec以降はいわゆる photic after discharge であるとされている³⁾。photic after discharge は一般に光刺激により中断された脳波のα波が再生される現象であるとされ⁶⁾、その発生機序は外側膝状体の興奮サイクルの周期的抑制であり、VEP上では短潜時成分のP3, N3が photic after discharge の precursor であるといわれている⁷⁾。すなわち VEP の P3, N3 は外側膝状体電位を反映しているものと考えられる。

一般的に短潜時成分はきわめて安定した波形であり、中~長潜時成分は意識レベル、睡眠、薬剤等の影響を受けやすく不安定とされている。また、長潜時になるにつれ、より広範な領域の大脳皮質の反応を反映することから、他の感覚系 EP にも共通な非特異的の反応を示しやすいと考えられる。

群平均 VEP の頂点潜時ではてんかん群の方が長い傾向がみられ男性より女性でより顕著であった。群平均 VEP の頂点間振幅は、早期成分ではあまり差がなかったが、後期成分以降ではてんかん群の方が男女とも小さい傾向がみられた。各被験者の VEP の潜時では共分散分析の手法を用いて年齢の影響を除いた結果、潜時では男性女性とも著明な延長傾向がみられたが、男性の方に有意な成分が多かった。頂点間振幅は男性では P3-N3, N3-P4 (第5誘導では P5-N5 も) で小さくなっていったが、その他の特に早期成分では増大していた。それに対して女性では第2誘導の N3-P4 で減少傾向がみられた以外有意な差はみられず、男女の差が際だっていた。てんかん群において P3 および N3 潜時が有意に長かったことは、P3 および N3 成分が外側膝状体電位を反映していると考えられることから同部位の機能に健常

者と比べて差異があると考えられる。同部位は脳幹部からノルアドレナリン、アセチルコリン、セロトニン系の繊維が入力していること⁸⁾を考え併せると、脳幹部から外側膝状体に至る経路に健常者と比べて機能的異常が存在するのではないかと推測される。

てんかんと EP の関係については、brainstem AEP において、てんかん群に全ての成分の潜時の延長が認められたとする報告⁹⁾、新たに診断された未治療のてんかん患者の brainstem AEP は健常群と変わらなかったが、VEP の component P100 の潜時は延長していたとする報告¹⁰⁾、progressive myoclonus epilepsy に対する cortical SEP の研究で、短潜時成分である N19, P22 や N30 で明らかな潜時の延長がみられたが、P22-N30 振幅については軽症群では増大したが重症群では再び小さくなった。また健常群において、身長と N19-P22 潜時の間に明らかな関係があったという報告¹¹⁾、primary generalized epilepsy の患者において VEP の P2, N3 および SEP の P22 の潜時の著明な延長がみられ、また partial epilepsy の患者の VEP の N3 の潜時が著明に延長していたという報告¹²⁾、auditory event-related potentials の P300 を比較した研究において5~20歳のてんかん患者では健常群に比べ明らかに P300 の平均潜時が延長していた。symptomatic partial epilepsy の子供は P300 潜時が延長しており年齢に伴う短縮は認められない。5~12歳の idiopathic partial epilepsy の P300 潜時は健常な子供とほとんど変わらないが、13~15歳の idiopathic partial epilepsy では P300 潜時が著明に延長していた。idiopathic generalized epilepsy の P300 潜時は symptomatic partial epilepsy と idiopathic partial epilepsy の間の値であった。このことより発育や認識機能の障害はてんかんの種類によって異なるとする報告¹³⁾等、いくつもの報告がみられるがてんかん群の各成分の潜時の延長をその特徴とするものが多く、本研究の結果と一致する。振幅減少および潜時延長が抑制を、振幅増大および潜時短縮が興奮をあらわすという従来の図式から考えると、てんかん患者には一般的に、視覚等の感覚刺激に対する情報処理機能の低下(インパルスの伝導遅延、認知機能の低下等)が存在するのではないかと思われる。

また pattern reversal VEP の研究で、てんかん発作の頻度が多い方が明らかに異常な VEP を示しやすいという報告¹⁴⁾、てんかん患者の magnetic motor EP による研究において発作の頻度が高いものに central motor conduction time の著明な短縮がみられる。てんかんの

持続やてんかんの焦点の位置やてんかん発作の type は motor EP に影響を及ぼさなかったと言う報告¹⁵⁾等、条件によっては潜時の短縮があるとする報告や、発作の頻度が影響するとの主張も認められる。

本研究の結果には、てんかん患者が服用している複数種類の抗てんかん薬の影響を考慮しなければならない。抗てんかん薬とEPの関係については、長期的な diphenylhydantoin (以下PHT), carbamazepine (以下CBZ), sodium valproate (以下VPA) の単剤投与を行ったてんかん患者の brainstem AEP において、I-III, I-V 頂点間振幅の延長はVPAとCBZのみで統計的に有意であった。てんかんの罹病期間や治療期間、発作の頻度や薬物の血中濃度はI-V頂点間振幅に関係なかったという報告¹⁶⁾、複雑部分発作を持つてんかん患者にCBZの単剤投与を行った結果統計的に有意なSEP潜時の延長と、pattern-VEPの頂点潜時の延長がみられたとする報告¹⁰⁾小児のてんかんの event-related AEP (P300) において phenobarbital (以下PB) 投与群では潜時が延長したが、CBZとVPA投与群では変化がなかった。P300振幅はPB, CBZ, VPAとも著明に減少したが、その三者の間では明らかな差はなかったとする報告¹⁷⁾、新たに診断されたてんかん患者にPHTもしくはCBZを治療的血中濃度で単剤投与して brainstem AEP を調べた結果、両者とも潜時の延長を認めたとする報告⁹⁾、女性の子てんかん患者にPHTおよびCBZの単剤投与を行ったところ、brainstem AEPのV波の絶対潜時、I-IIIおよびI-Vの頂点間潜時が延長したという報告¹⁸⁾、てんかんの小児に対してCBZもしくはPHTの単剤投与を行った結果 event-related potential (P300) の潜時は両者とも半数以上で延長した。PHTによるP300潜時の延長は血中濃度が $30\mu\text{g}/\text{ml}$ を越えると急速に出現した。VPA投与例では全例でP300の潜時は変化がみられなかったとする報告¹⁹⁾、未治療のてんかん患者にCBZもしくはVPAの単剤治療を行った結果、CBZではSEPやbrainstem AEPのcentral conduction timeの延長がみられ、その延長はCBZの血中レベルと関係があったがVPAではほとんど変化がなかったという報告²⁰⁾、新たに診断されたてんかん患者にPHT, CBZ, PBの単剤投与をしたところ、SEPの単潜時成分(initial component N20)の潜時や振幅の変化はなかったという報告²¹⁾、小児のてんかん患者のbrainstem AEPにおいてCBZは第I, III, V波の潜時を延長させ、聴覚路に抑制的な影響を及ぼすと思われるのに対してVPAはbrainstem AEP

を変化させなかったとする報告²²⁾、小児のてんかん患者のVEPにおいて、1年間のCBZおよびVPA使用ではVEPの振幅に変化はみられなかったが、VEPのP100潜時はCBZによる1年間の治療の後、著明な延長を示したという報告²³⁾、小児のてんかん患者でPBの血中濃度が高い場合VEPのP2潜時はほとんどの例で異常に延長し、PBの血中濃度が下がるに従いP2潜時も短縮した。そしてこのP2潜時とPBの血中濃度の関係はbrainstem AEPにおいても同様に認められたとする報告²⁴⁾、PHTもしくはCBZにて治療を受けたてんかん患者のSEPについて、PHT投与群はproximal conduction time (N9~N13)が延長したのに対し、CBZ投与群ではcentral conduction time (N13~N20)の延長がみられた。またその両者にperipheral conduction time延長がみられたがそのうちCBZ投与群の変化のみ統計的に有意であったとする報告²⁵⁾、てんかん患者のmagnetic motor EPによる研究において、central motor conduction timeは抗けいれん薬の減量により短縮し、多剤治療により延長するという報告¹⁵⁾等があり、CBZが潜時を延長させるという報告が最も多いが、その他PHT, PBでも潜時は延長し、それに対しVPAは潜時に影響を与えないという報告が多かった。

また一方Partial epilepsyの患者のauditory event-related potential (P300)の研究で $16\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 未満のCBZ単剤投与の影響は無視しうると判断した報告¹³⁾、新たに診断されたてんかん患者にPHTもしくはCBZを治療的血中濃度で単剤投与してbrainstem AEPを調べた結果、両者とも潜時の延長がみられたがPHTによるcentral conduction time (I-V)の延長は年齢と関係があったとする報告⁹⁾、新たに診断されたてんかん患者にPHTもしくはCBZを治療的血中濃度で単剤投与してbrainstem VEPを調べた結果、P100潜時の延長と振幅の増大をみたが、それは主にてんかん発作のcontrolが不良な例でみられたとする報告²⁵⁾、長期間治療的血中濃度のCBZで治療を受けたてんかん患者のSEPsは健常群と比べて著明な変化がなかったとする報告²⁵⁾、小児のgeneralized epilepsyに対しVPA, CBZで治療を行った結果、完全に発作が抑制された例ではpattern-reversal VEPの形態学的変化がなくpattern-reversal VEPの異常は抗てんかん薬を投与してもcontrolが不良であった例に最もよくみられたとする報告²⁷⁾などもあり単純に論ずることは困難である。

てんかん群について、代表的な抗てんかん薬である

carbamazepine, phenobarbital, sodium valproate および diphenylhydantoin の服薬群と非服薬群の間で共分散分析を用いて検定したが、健常群とてんかん群の間で有意差の認められた主要な成分の潜時および頂点間振幅には有意差は認められなかった。このことから健常群とてんかん群との間の差異は薬物の影響によるものではないと考えられた。

またてんかんにも臨床発作類型、てんかん焦点部位など、いろいろな分類に分けられるが、いずれも共通して痙攣準備性が高いという共通の素因を持っているのではないかと考えられる。そしてそれらのてんかん分類が行われていても、従来の概括的な“てんかん”という疾患概念は存在しており、発作型、てんかん焦点の部位、発作頻度、器質的脳障害の有無などにかかわらずてんかんの臨床診断は行われてきた。本研究では、全てんかん患者と健常被験者との間で VEP に有意な差異が確認された。そのことは発作型、てんかん焦点の部位、発作頻度、器質的脳障害の有無などの違いを越えて、てんかん患者に特徴的な電気生理学的病態生理を反映しているものと考えた。今後、さらに臨床発作型、てんかん焦点の部位、発作頻度、器質的脳障害の有無などに関連して、VEP の研究をすすめるべきと考えている。

結 論

てんかん患者164 (男99, 女65) 名と健常者200 (男女各100) 名を対象とし、単極および双極の2記録誘導から解析時間1024msec で記録した VEP を、男女別、記録誘導別に検討し、両被験者群間での VEP 成分潜時と振幅の平均値の有意差を共分散分析で年齢の影響を除いて検定し、以下の結論を得た。

1. 潜時は各誘導において男女ともてんかん群の方が概ね長く、短潜時成分 P3, N3 では有意であった。この傾向は群平均 VEP および各被験者の VEP にて認められた。男性の方に有意に潜時の長い成分が多かった。

2. 頂点間振幅は短潜時成分ではてんかん群で大きかったが、長潜時成分では最大頂点間振幅を含め、てんかん群の方が男女とも小さい傾向がみられた。男性の方に有意に振幅が小さい成分が多かった。

3. 健常群とてんかん群の間で有意差の認められた主要な成分の潜時および頂点間振幅については、代表的な4種の抗てんかん薬の服用群と非服用群の間での有意差は認められなかった。

以上のことから、てんかん患者では、脳幹部から外側

膝状体に至る経路に機能的異常の存在が推測された。多数のてんかん症例を、臨床類型に細分せず一括して健常者と比較検討し、VEP の有意な差異を認めた。

文 献

- 1) 斎藤孝一, 絵内利啓: VEP の選択的記録のための10-20電極法による電極配置. 四国医誌, 41: 263-277, 1985
- 2) Ikuta, T., Furuta, N., Kondo, K., Ohe, S.: The waveform of the group mean SEP of normal human subjects. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 49: 441-444, 1980
- 3) Ciganek, L.: The EEG response (evoked potential) to light stimulus in man. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 13: 165, 1961
- 4) 筒井純: 視覚誘発電位のトポグラフィー. 臨床脳波, 29: 445-449, 1987
- 5) Nieuwenhyus, R., Voogd, J., van Huijzen, Chr.: The human central nervous system. A synopsis and atlas. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1988; 水野 昇, 岩堀 修明, 中村泰尚 (訳): 図説中枢神経系, 医学書院, 東京, 1991, pp. 171-175
- 6) Peacock Jr., S.M.: Averaged "after activity" and the alpha regeneration cycle. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 28: 287-295, 1970
- 7) Shearer, D.E., Freming, D.E.: The photically evoked after discharge: A model for the study of drugs useful in the treatment of petit mal epilepsy. *Epilepsia*, 17: 429-435, 1976
- 8) 水野有武: 視覚路における神経伝達物質. 神経眼科, 7: 161-169, 1990
- 9) Rodin, E., Chayasirisobhon, S., Klutke, G.: Brainstem auditory evoked potential recording in patients with epilepsy. *Clin. Electroencephalogr.*, 13: 154-161, 1982
- 10) Rysz, A., Gajkowski, K.: Effect of PHE and CBZ on EPs in patients with newly diagnosed epilepsy. part II. Brainstem AEPs. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 30: 971-979, 1996
- 11) Mervaala, E., Partanen, J.V., Keranen, T., Penttila, M., et al.: Prolonged cortical somatosensory evoked potential latencies in progressive myoclonus

- epilepsy. *J. Neurol. Sci.*, **64** : 131-135, 1984
- 12) Mervaala, E., Keranen, T., Penttila, M., Partanen, J.V., et al. : Pattern-reversal VEP and cortical SEP latency prolongations in epilepsy. *Epilepsia*, **26** : 441-445, 1985
 - 13) Naganuma, Y., Konishi, T., Hongou, K., Murakami, M., et al. : P300 latencies in epileptic children : the differences among various epileptic syndromes. *No-To-Hattatsu*, **23** : 259-264, 1991
 - 14) Donath, V. : Pattern reversal VEP in epilepsy (a prognostical tool ?). *Homeost. Health Dis.*, **33** : 34-38, 1991
 - 15) Hufnagel, A., Elger, C.E., Marx, W., Ising, A. : Magnetic motor-evoked potentials in epilepsy : effects of the disease and of anticonvulsant medication. *Ann. Neurol.*, **28** : 680-686, 1990
 - 16) Medaglini, S., Filippi, M., Smirne, S., Ferini, et al. : Effects of long-lasting antiepileptic therapy on brainstem AEPs. **19** : 104-7, 1988
 - 17) Chen, Y.J., Kang, W.M., So, W.C. : Comparison of antiepileptic drugs on cognitive function in newly diagnosed epileptic children. *Epilepsia*, **37** : 81-86, 1996
 - 18) Panjwani, U., Singh, S.H., sel, Vamurthy, W., Gupta, H.L., et al. : Brainstem auditory evoked potentials in epileptics on different anti-epileptic drugs. *Indian-J-Physiol-Pharmacol.*, **40** (1) : 29-34, 1996
 - 19) Enoki, H., Sanada, S., Oka, E., Ohtahara, S. : Effects of high-dose antiepileptic drugs on event-related potentials in epileptic children. *Epilepsy Res.*, **25** : 59-64, 1996
 - 20) Mervaala, E., Keranen, T., Tiihonen, P., Riekkinen, P. : The effects of CBZ and SV on SEPs and BAEPs. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **68** : 475-8, 1987
 - 21) Borah, N.C., Matheshwari, M.C. : Effect of antiepileptic drugs on short-latency SEPs. *Acta Neurol. Scand.*, **71** : 331-333, 1985
 - 22) Yuksel, A., Senocak, K., Sozuer, D., Keskin, G., et al. : Effects of carbamazepine and valproate on brainstem auditory evoked potentials in epileptic children. *Childs Nerv. Syst.*, **11** : 474-477, 1995
 - 23) Yuksel, A., Sarslan, O., Devranoglu, K., Dirican, A., et al. : Effects of carbamazepine and valproate on visual evoked potentials in epileptic children. *Acta Paediatr. Jpn.*, **37** : 358-361, 1995
 - 24) Brinciotti, M. : Effects of chronic high serum levels of phenobarbital on evoked potentials in epileptic children. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **92** : 11-16, 1994
 - 25) Rysz, A. : Effect of monotherapy with phenytoin or carbamazepine on somatosensory evoked potentials in patients with newly diagnosed epilepsy. *Pol. Tyg. Lek.*, **49** : 79-81, 1994
 - 26) Carenini, L., Bottacchi, E., Camerlingo, M., D'Alessandro, M.G., et al. : SEPs and peripheral nerve conduction velocities in patients on long-term CBZ therapy. *Riv. Neurol.*, **58** : 231-234, 1988
 - 27) Martinovic, Z., Ristanovic, D., Dokic, Ristanovic, D., et al. : Pattern-reversal VEPs recorded in children with generalized epilepsy. *Clin Electroencephalogr.*, **21** : 233-243, 1990

The differences in VEP (Visual Evoked Potentials) between epileptics and normal subjects

Kyo Koyama, Hiroshi Nakayama, Masao Okura, Takumi Ikuta and Ichiro Kawamura

Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, The University of Tokushima, Tokushima

(Director : Prof. Takumi Ikuta)

SUMMARY

The differences between epileptics and healthy subjects on the visual evoked potential (VEP) were studied. VEPs were recorded through the two derivations (2 ch : O 1→A 1+2, 5 ch : O 1→Cz). The differences in the latencies and interpeak amplitudes were compared and tested statistically, respectively for each sex, with special reference to the drugs been administered.

1. The latencies of VEP components in epileptics were longer than those in healthy subjects, in both sexes.
2. Interpeak amplitudes of VEP components in epileptics were smaller than those in healthy subjects, especially in late components, in both sexes.
3. These tendencies were more marked in males than in females.
4. In epileptics, between the subjects being administered each drug (CBZ, PB, VPA or PHT) or not, significant differences in latencies and intrerpeak amplitudes were not confirmed, with the components in which significant differences in latencies and amplitudes between epileptics and healthy subjects were found.

We verified the significant differences in VEPs between epileptics and healthy subjects, which suggested the dysfunction in epileptics in its brain stem and lateral geniculate body, even not considering the seizure types nor epileptic focus sites.

Keywords : VEP, epileptics, antiepileptics, sexes