

## 早産児の睡眠—覚醒リズムの確立と社会性の発達

—振幅統合型脳波 (aEEG) による睡眠解析と自閉症スペクトラム障害の関連—

永井幸代、野村 (遠藤) 香代

所属：名古屋第二赤十字病院 小児科

### <要 旨>

<目的>早産児の睡眠覚醒リズムの確立 (以後睡眠の成熟とする) とその後の社会性の発達の関連について検討した。<対象>2016年7月より2017年1月までに在胎30週未満で出生し当院NICUに入院した17名中、2017年5月までに2回のaEEG (amplitude-integrated electroencephalography:振幅統合型脳波) 検査および新生児行動評価(NBAS)ができた6名を対象とし報告した。<方法>修正在胎 (以後PMA) 32-34週と、38-40週における睡眠の成熟をaEEGにより測定分析した。aEEGの波形の成熟、およびビデオおよびEEG波形の解析による静睡眠(QS)と動睡眠(AS)の比率、discontinuity (振幅 $30\mu\text{V}$ 以下が5秒以上継続した部分) の静睡眠(QS)と動睡眠(AS)中の割合(%)を算出した。これらの結果とPMA38-41週ごろの新生児行動評価 (NBAS)、出生時情報およびNICU入院後の治療経過との関連性について検討した。

<結果>6症例のaEEGの波形は、修正在胎に対して未熟な傾向が見られた。ビデオおよびEEG解析ができた5例では、在胎週数が進むとともに睡眠中のASの比率が下がりQSの比率が上がる症例が3例、その傾向が見られない症例が2例、discontinuityは在胎週数が進むと低下する成熟傾向が見られたものは4例であった。NBAS結果は個人差が見られた。aEEGの結果と、NICUでの治療経過では睡眠の成熟傾向が様々な指標で見られにくかったcase01で出生在胎週数が低く、人工呼吸管理期間など治療も困難な状況であった。<考察>6例の睡眠の成熟はaEEG波形でもビデオとEEG分析でも差異がある可能性が示唆された。今後症例数を増やすとともに、aEEGによる睡眠成熟と周産期要因やその後の社会性の発達を2歳ごろまで追跡して関連を調査する必要があると考える。

### <キーワード>

振幅統合型脳波 (aEEG)、睡眠発達、早産児、自閉症スペクトラム障害

## 【はじめに】

低出生体重児における自閉スペクトラム障害 (ASD) の有病率は、一般有病率 1-2% をはるかに超える結果であり、さらに出生在胎 23-24 週では 15%, 出生在胎 25-26 週では 6.5%, 出生在胎 27 週では 3.4%と、在胎週数が高くなるほど有病率が低くなることが示されている。出生在胎 27 週未満の早産児は ASD 等の発達障害のリスクが、正期産児よりも高いと言われている(1)。27 週以下の早産児の調査では、10 歳の時点での ASD の有病率は、7.1%というデータもある(2)。

また、ASD をもつ小児は乳幼児期に睡眠障害を呈するものも多く 50-80%とされており、特に入眠困難、夜間覚醒、睡眠随伴症、サーカディアンリズム障害が多いと報告されている(3)。日本の幼児の保護者への質問紙研究でも定型発達児 31% に対し ASD をもつ小児は 43%が睡眠の問題があるとされている(4)。睡眠と自閉症スペクトラム障害には関連がある可能性が推察される結果である。なお、睡眠時 aEEG による正期産および早産児の乳幼児期の発達的变化に関しては、様々な研究者によって基準値、評価基準などが出されており、いわゆる静睡眠 (quiet sleep : QS と略す、non-REM 睡眠)、動睡眠 (active sleep : AS と略す、REM 睡眠) の周期が安定して出現するの

は在胎 36 週ごろからという報告がされている(5-10)。ASD をもつ小児の睡眠脳波に関しては、幼児期以降の研究で、総睡眠時間が短い、睡眠潜在時間が長い、睡眠効率が悪いという報告がされている(11, 12)。しかし乳児期の脳波および aEEG による睡眠評価と ASD 児との関連に着目した縦断研究の報告はない。

以上より「早産児の乳幼児早期の睡眠環境、睡眠リズムの改善により、ASD 症状の軽減の可能性はあるか？」という臨床疑問に答えるべく、その第一歩として、乳幼児早期の睡眠覚醒リズムの確立つまり睡眠の成熟と ASD 発症の関連を検討することとした。早産児を対象に出生から予定日を基準とする修正 2 歳ごろまで縦断的に評価し、睡眠の成熟と相互作用やコミュニケーションなどの社会性の発達との関連、自閉症スペクトラム障害の有無について検討する。なお本論文中では、研究の途中経過として睡眠の成熟と NICU での治療経過、PMA41 週ごろの新生児行動評価までの結果を報告する。

## 【対象】

2016 年 7 月より 2017 年 1 月までに在胎 30 週未満で出生し当院 NICU に入院した 17 名中、除外項目に該当する 4 名を除く 13 名の両親に研究説明を行い、同意を得た 11 名 (同意率 85%) に研究

を開始した。その後、1名死亡、1名は両側中等度難聴と判明し、3名は aEEG 機器の不具合などで研究から除外となった。結果として 2017 年 5 月までに aEEG を 2 回施行できた 6 名について報告する。6 名の出生時情報と NICU での治療経過を表 1、2 に示す。除外項目は頭蓋内出血 III 度以上など、後遺症の可能性が高い脳神経疾患、染色体異常を含む先天性疾患、重篤な視覚・聴覚障害とした。

表 1. aEEG 2 回施行・分析できた 6 例

	性別	SGA	Apgar score 5分6点以下	在胎	出生体重(g)	aEEG実施PMA(生後日数)	
						1回目	2回目
case01	女	なし	あり	22w6d	483	34w6d (84d)	38w5d (112d)
case02	男	あり	なし	29w4d	922	34w0d (31d)	39w0d (66d)
case03	女	なし	なし	27w0d	829	34w0d (50d)	38w4d (81d)
case04	男	なし	なし	29w5d	1495	34w6d (36d)	38w2d (60d)
case05	男	あり	なし	28w2d	714	34w6d (46d)	38w3d (71d)
case06	女	なし	なし	26w6d	893	33w3d (46d)	38w5d (84d)

SGA (small for gestational age) : 在胎週数相当の体重の10パーセンタイル以下の体重  
PMA (postmenstrual age) : 出生在胎と出生後の日数を足したものを修正在胎ともいう

表 2. NICUでの治療状況

	挿管期間 (日)	酸素投与 期間(日)	呼吸補助 期間(日)	栄養 100ml/kg/d	未熟児網膜 症治療	脳画像MRI
case01	31	79	109	23	なし	異常なし
case02	1	3	59	17	なし	異常なし
case03	13	94	94	11	なし	両側脳室後角 下角広い
case04	4	17	43	9	なし	脳室内出血1度
case05	7	47	72	13	なし	異常なし
case06	8	8	65	13	なし	WNL異常なし

## 【方法】

PMA32-34 週と、38-40 週における睡眠覚醒リズムを aEEG により測定分析した(Nicolet One™、IMI 株式会社)。aEEG による測定は、15時から23時の間に連続6時間行った。aEEGの電極は国際10-20法に基づき、児の前頭部 F3, F4 および眼球

運動測定のため右眼球右下縁付近、左眼球左上縁付近に貼付けた。aEEG とは、脳波の振幅変化を最大限クローズアップするように単純化されたグラフである。EEG 成分のうち 2-15Hz の周波数成分を抽出し、基準線で折り返しーの成分の符号を反転し、折り返した波形の頂点を緩やかに結ぶ処理を行い、15 秒間の脳波データの最大振幅値および最小振幅値をそれぞれ上端および下端とする縦線一本で表示し重ねていったものが aEEG トレースである。縦軸は振幅( $\mu V$ )で 0-10 を整数、10-100 は対数で表示する。横軸は時間目盛りで基本的に 1 時間 6 c m である。装着する電極数が少なくてもよいことに加え、EEG 情報が圧縮されて把握しやすいため、ベッドサイドで、簡易に脳機能を連続モニタリングできるため、脳機能評価や新生児けいれんの早期発見に利用されている。

今回の研究では aEEG 波形での成熟度の評価(評価 A:Soubasi V. らのもの、B:Zhang D. らのもの C:Helström-Westas L. らによるもの)、およびビデオと EEG 分析による全睡眠中における QS と AS の比率、discontinuity (振幅  $30 \mu V$  以下が 5 秒以上継続した部分) の平均持続時間、QS, AS における discontinuity の%を検討した。この discontinuity は EEG の成熟指標となると報告されている(13)。PMA38-41 週ごろ、NBAS を行った。

NBAS は Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale の略で、1973 年に T Berry Brazelton 博士によって開発された新生児の神経行動発達の評価で、新生児小児科分野および発達心理学分野の臨床・研究に広く利用されているものである。今回は NBAS のスコアを 7 つのクラスター採点法のうち 6 つ(方位反応、状態の幅、状態の調整、自律系の安定性、運動、反射)について検討した。

**【結果】**

図 1、2 に 6 例の第 1 回目 (PMA34 週ごろ) と第 2 回目 (PMA8 週ごろ) の aEEG の波形を示す。

図 1. 34 週ごろの aEEG 波形

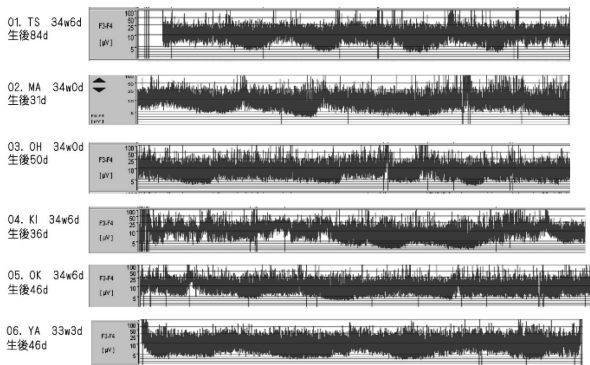
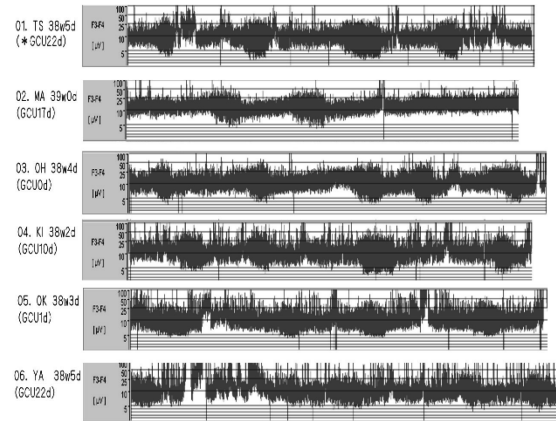


図 2. 38 週ごろの aEEG 波形

(\*)

N I C U 病棟から光の日内変動の大きい G C U 病棟に移動してからの日数)



成熟過程の評価 A、B、C で行った (表 3-6)。

表 3. 指標 A の定義

(PMA 3 4 週でトータルスコア 1 0 点前後)

	Continuity	Sleep-wake cycling	Amplitude of the lower border	Bandwidth
0 点		absence of cycling	severe depressed (<3µV)	low span≦15µV and low voltage (5µV)
1 点	discontinuous low-voltage pattern minimal amplitude <3µV, maximal amplitude 15-30µV	wave first appear	somewhat depressed (3-5µV)	high span>20µV or moderate span(15-20µV) and low voltage(5µV)
2 点	discontinuous high-voltage pattern minimal amplitude 3-5µV, maximal amplitude 20-40µV	not definite, somewhat cyclig	elevated (>5µV)	high span>20µV and high voltage(>5µV)
3 点	continuous pattern, minimal amplitude>5µV, maximal amplitude20-40µV	definite cycling but interrupted		moderate span(15-20µV) and high voltage(>5µV)
4 点		definite cycling not interrupted		low span(<15µV) and high voltage(>5µV)
5 点		regular mature cycling		

表 4. 指標 A による得点内容

(34 週ごろ (1 回目) → 38 週ごろ (2 回目))

	Continuity	Sleep-wake cycling	Amplitude of the lower border	Bandwidth	合計
case 01	2 → 2	3 → 5	1 → 1	1 → 1	7 → 9
case02	2 → 3	2 → 5	1 → 2	1 → 3	6 → 13
case03	1 → 2	2 → 5	0 → 1	1 → 3	4 → 9
case04	1 → 2	3 → 5	0 → 1	1 → 1	5 → 9
case05	2 → 2	2 → 4	1 → 1	1 → 1	6 → 8
case06	1 → 2	2 → 4	0 → 1	1 → 1	4 → 8

Soubasi V(2009)らの指標・定義に従って得点化を行った (PMA34週ごろで10-13点)

表 5. 指標 B, C の定義

指標 B			
PMA	upper margin $\mu V$ in QS (median, 25th-75th percentile)	lower margin $\mu V$ in QS (median, 25th-75th percentile)	
30-34w	28(24-35)	2.3(2.1-2.8)	
34-36w	24(20-30)	3.6(3.1-4.5)	
36-38w	33(26-39)	5.5(3.4-8.0)	
38-40w	29(24-34)	9.3(6.6-10.0)	

指標 C			
PMA	Minimum amplitude ( $\mu V$ )	Maximum amplitude ( $\mu V$ )	dominating background pattern
30-31w	2-6	20-30	QS不明瞭
32-33w	2-6	20-30	QSのcontinuous, discontinuous 相が明確
34-35w	3-7	15-25	QSのcontinuous, discontinuous 相が明確
36-37w	4-8	17-35	QSのcontinuous, discontinuous 相が明確
38w以上	7-8	15-25	QSのcontinuous, discontinuous 相が明確

表 6. 指標 A, B, C による成熟度

	スコア得点		相当 P M A (w)			
	指標 A-1	指標 A-2	指標 B-1	指標 B-2	指標 C-1	指標 C-2
case 01	7	9	34-35	34-35	34-35	34-35
case02	6	13	34-35	36-37	32-33	36-37
case03	4	9	34-35	36-37	32-33	36-37
case04	5	9	30-33	34-35	32-33	34-35
case05	6	8	34-35	36-37	34-35	36-37
case06	4	8	34-35	36-37	32-33	36-37

薄いグレーは1段階の遅れ、濃いグレーは2段階の遅れ  
 指標 A : Soubasi V(Continuity, Sleep-wake cycling, Amplitude of lower border, Bandwidth)  
 指標 B : Zhang D(Upper Margin, Lower Margin in QS)  
 指標 C : Helström-Westas L(Minimum amplitude, Maximum amplitude)

指標 A では PMA34 週、38 週に、指標 B, C では PMA38 週の波形で特に未熟性が見られる症例が多かった。

5 例のビデオおよび EEG による解析(表 7)では、PMA34 週から 38 週にかけて AS の比率が下がり QS の比率が上がるというパターンが 3 例に見られた(case03, 05, 06)。その逆のパターンが 2 例に見られた(case01, 02)。discontinuity 指標の睡眠中の比率は、case01 以外の 4 例では、AS、QS どちらにおいても PMA34 週から 38 週にかけて低下する、また、全例で PMA34 週、38 週ともに AS より QS において discontinuity の比率が高い結果であった。

表 7. aEEG の video/EEG 判読・解析

	aEEG	体動・呼吸などの有無データ	睡眠中の AS 比率	睡眠中の QS 比率	AS中の discontinuity	QS中の discontinuity
case01	1回目	8.0%	47.60%	52.40%	12.0%	27.0%
	2回目	25.0%	65.90%	35.10%	40.5%	60.0%
case02	1回目	20.9%	39.70%	60.30%	30.3%	52.2%
	2回目	25.8%	71.40%	28.60%	23.3%	29.9%
case03	1回目	15.3%	55.50%	44.50%	41.5%	74.1%
	2回目	23.8%	40.60%	59.40%	36.5%	46.4%
case04	1回目	39.5%	67.10%	32.90%	13.5%	40.2%
	2回目		記録なし			記録なし
case05	1回目	12.6%	55.50%	44.50%	23.9%	39.5%
	2回目	36.0%	40.60%	59.40%	22.0%	32.7%
case06	1回目	21.9%	56.30%	43.80%	47.5%	71.8%
	2回目	20.9%	52.80%	47.20%	26.2%	35.2%

グレーの部分は、これまで報告されている傾向と異なる成熟経過を示すもの  
 discontinuity: aEEGの元波形EEG上、30  $\mu V$ 以下で5秒以上持続すること  
 AS:同睡眠 QS:静睡眠  
 aEEG1回目はPMA32-34wで施行、aEEG2回目はPMA38-40wで施行

また、PMA38 週ごろの NBAS のクラスター採点法のスコアは(表 8)、やりとり(4 例のみ施行)と自己調整能力では case01 が最も低いスコアであった。運動では case01 が反射では case05 が最も低いスコアであった。

表 8. 新生児行動評価 (NBAS) の結果

	やりとり	自己調整能力			運動		
		状態の転(1-5)	状態の調整(1-9)	自律系の安定性(1-9)	合計	運動(1-7.6)	反射(1-6)多いほど悪い
case01	NA (活気乏しい)	3.8	2.0	6.3	12.1	2.8	2
case02	3.5 (過敏・激しい)	4.8	3.3	6.3	14.3	5.6	1
case03	2.6 (過敏・激しい・マイペース)	2.5	1.8	3.7	7.9	3.8	0
case04	6.9 (活気乏しい)	4.5	4.8	7.3	16.6	5.6	2
case05	3.4 (過敏・激しい)	4.3	3.0	4.7	11.9	3.4	4
case06	NA (活気乏しい・マイペース)	4.5	2.5	5.7	12.7	4.5	1

\* 得点が高い方が新生児行動として好ましい・成熟度が高い(反射のみは数値が高いほど神経学的異常の可能性が高い)  
 \* NA : 活気が乏しいか眠ってしまい施行できず

aEEG の成熟の傾向と出生時情報、NICU での治療経過を検討したところ、aEEG 成熟が不良である可能性が示唆された case01 は、出生在胎週数が最も低く、人工呼吸器期間、酸素投与期間、栄養増量までにかかる日数などが長く、NICU での治療状況も困難なタイプであったことがわかった。

**【考察】** 早産児の睡眠パターンについては、① 在胎 30 週ごろまでは非連続な AS、QS の活動があるが、在胎 36 週ごろより AS、QS の睡眠サイクル



が確立すること、②在胎 28-30 週まではほとんどが AS であるが徐々に QS と覚醒時間が増加し AS が減少し、在胎 40-42 週ごろに AS と QS の時間がほぼ等しくなりその後 QS の比率が高くなっていくとなどが複数の研究者から報告されている(8, 14)。前述した aEEG 波形の早産児の睡眠成熟に関して在胎 26 週ごろから 44 週ごろまでの睡眠脳波パターンの基準値によれば、aEEG においては、PMA が大きくなるにつれ、①最小振幅（トレースグラフの下縁：Lower margin）が上昇し、最小振幅が  $5\mu\text{V}$  以下になる割合(%)が減る、②サインカーブ様の周期性が明確になる、③睡眠における QS の比率が徐々に増し AS の比率が徐々に減るという傾向がみられるということが複数の研究で示されている(5-8, 10)。我々の 6 症例は、睡眠の成熟が進む傾向は見られたが、全体的に上記指標に当てはめると、PMA より未熟であるものがほとんどであった。また、ビデオと EEG の解析ができた 5 例の AS、QS の比率では、先に述べたような、在胎が進むにつれ AS 減少、QS 増加という傾向を示すものが 3 例とそうでないものが 2 例であった。通常の AS、QS 成熟パターンを示さない 2 例中 1 例は discontinuity 比率が在胎とともに下がる傾向も見られなかった。aEEG 波形とビデオ・EEG 解析結果でもっとも未熟性が疑われた症例(case01)は、出生在胎週数が最も低く新生児

仮死を認め NICU 入院中の治療経過も不良であった。

これまで睡眠の質と発達に関して、早産児の修正在胎 32 週と 36 週の夜間睡眠時間が短く、夜間活動時間が長いと生後 6 か月時の精神発達が良いとし、退院後の養育環境要因よりも、早期の睡眠覚醒の状態が生後 6 か月の精神発達を予測できるとする報告がある。この研究では、72 時間連続で睡眠覚醒をモニターしているが、actigraph を使っているため正確な AS、QS の判定ができていないが、総合的睡眠時間が短い方が発達が良好であったという見解は興味深い(15)。我々の研究では連続 6 時間のモニターなので、総睡眠時間は算出できないが、QS、AS、覚醒の割合の PMA による推移とその後の社会性発達との関連を検討すべきと考える。また修正 42 週から約一年間に、安定持続して眠れる時間の長い児が 1 歳での発達知能検査のスコアが高い(Anders 1985)という報告もある。この研究は QS、AS の時間、比率なども指標として検討しているがそれらは予測因子として抽出されなかった(16)。

今回、われわれの研究は 6 例のみの検討であり、統計学的検討も行っていないため結果は慎重に判断すべきと考える。今後症例数を増やすとともに、上記のような報告との比較を行うとともに、

睡眠と出生時情報、NICU での治療経過、その後の社会性発達との関連について検討していくことが重要と考える。

【謝辞】 aEEG 実施に関する指導、aEEG, EEG の解析を行っていただいた玉川大学脳科学研究所、准教授の佐治量哉先生に深謝いたします。

#### 【参考文献】

1. Kuzniewicz MW, Wi S, Qian Y, Walsh EM, Armstrong MA, Croen LA. Prevalence and neonatal factors associated with autism spectrum disorders in preterm infants. *The Journal of pediatrics*. 2014;164(1):20-5.
2. Joseph RM, O'Shea TM, Allred EN, Heeren T, Hirtz D, Paneth N, et al. Prevalence and associated features of autism spectrum disorder in extremely low gestational age newborns at age 10 years. *Autism research : official journal of the International Society for Autism Research*. 2017;10(2):224-32.
3. Singh K, Zimmerman AW. Sleep in Autism Spectrum Disorder and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Seminars in pediatric neurology*. 2015;22(2):113-25.
4. Hirata I, Mohri I, Kato-Nishimura K, Tachibana M, Kuwada A, Kagitani-Shimono K, et al. Sleep problems are more frequent and associated with problematic behaviors in preschoolers with autism spectrum disorder. *Research in developmental disabilities*. 2016;49-50:86-99.
5. Soubasi V, Mitsakis K, Nakas CT, Petridou S, Sarafidis K, Griva M, et al. The influence of extrauterine life on the aEEG maturation in normal preterm infants. *Early human development*. 2009;85(12):761-5.
6. Zhang D, Liu Y, Hou X, Zhou C, Luo Y, Ye D, et al. Reference values for amplitude-integrated EEGs in infants from preterm to 3.5 months of age. *Pediatrics*. 2011;127(5):e1280-7.
7. Hellström-Westas L, Rosén I, De Vries L, Greisen G. Amplitude-integrated EEG classification and interpretation in preterm and term infants. *NeoReviews*. 2006;7(2):e76-e87.
8. Hoppenbrouwers T, Hodgman JE, Rybine D, Fabrikant G, Corwin M, Crowell D, et al. Sleep architecture in term and preterm infants beyond the neonatal period: the influence of gestational age, steroids, and ventilatory support. *Sleep*. 2005;28(11):1428-36.
9. Burdjalov VF, Baumgart S, Spitzer AR. Cerebral function monitoring: a new scoring system for the evaluation of brain maturation in neonates. *Pediatrics*. 2003;112(4):855-61.
10. Niemarkt HJ, Andriessen P, Peters CH, Pasman JW, Blanco CE, Zimmermann LJ, et al. Quantitative analysis of amplitude-integrated electroencephalogram patterns in stable preterm infants, with normal neurological development at one year. *Neonatology*. 2010;97(2):175-82.
11. Kotagal S, Broomall E. Sleep in children with autism spectrum disorder. *Pediatric neurology*. 2012;47(4):242-51.
12. Elrod MG, Hood BS. Sleep differences among children with autism spectrum disorders and typically developing peers: a meta-analysis. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*. 2015;36(3):166-77.
13. Saji R, Hirasawa K, Ito M, Kusuda S, Konishi Y, Taga G. Probability distributions of the electroencephalogram envelope of preterm infants. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2015;126(6):1132-40.
14. Graven SN, Browne JV. Sleep and brain development: the critical role of sleep in fetal and early neonatal brain development. *Newborn and Infant Nursing Reviews*. 2008;8(4):173-9.
15. Gertner S, Greenbaum CW, Sadeh A, Dolfin Z, Sirota L, Ben-Nun Y. Sleep-wake patterns in preterm infants and 6 month's home environment: implications for early cognitive development. *Early human development*. 2002;68(2):93-102.
16. Anders TF, Keener MA, Kraemer H. Sleep-wake state organization, neonatal assessment and development in premature infants during the first year of life. II. *Sleep*. 1985;8(3):193-206.