

早産児の新生児期における聴性脳幹反応と3歳時の発達との関連：概要報告

—Association Between Neonatal Auditory Brainstem Response and Neurodevelopment at 3 Years in Preterm Infants: A Preliminary Summary Report—

高井あかり¹, 長谷川龍志¹, 中田美津子², 金谷彩加¹, 瑞木匡¹, 戸澤雄紀¹,
中村高志³, 手良向聰², 家原知子¹.

¹ 京都府立医科大学大学院医学研究科小児科学, ² 京都府立医科大学大学院医学研究科生物統計学,

³ 京都府立医科大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

＜要　旨＞

本研究では、34週未満で出生した早産児を対象として、新生児期に実施された聴性脳幹反応(auditory brainstem response, ABR)の所見と、幼児期の発達指標との関連を検討した。これまでの解析により、臨床的に聴力異常のない早産児において、I-V波間頂潜時(interpeak latency, IPL)と、後年の言語発達指標との間の関連が示唆された。本結果は、早産児の新生児期における聴覚経路の成熟度と、後の言語発達との関連を示唆するものであり、言語発達にリスクを抱える児の予測において、早期マーカーとしてのABR活用の可能性が考えられる。

＜キーワード＞ 早産児、聴性脳幹反応(ABR)、言語発達、早期予見

【はじめに】

近年の周産期医療の進歩により、早産児の生存率は大きく改善しており、重篤な神経障害の発生頻度は減少している。一方で、早産児に特有の発達上の課題、とくに神経発達症は、医学的・教育的支援の現場において重要な関心事項となっている。早産児は、正期産児に比べて認知の遅れを呈しやすく、教育的支援を要する割合が高いことに加え(Pierrat et al., 2021; Twilhaar et al., 2018)、自閉スペクトラム症(ASD)や注意欠如・多動症(ADHD)などの神経発達症のリスクも有意に高いことが報告されている(Franz et al., 2018; Laverty et al., 2021)。

新生児集中治療室(NICU)からの退院後、早産児は外来でフォローアップを受けることが一般的であるが、重度の神経後遺症がない場合には、独立歩行の獲得後にフォローアップが終了する

ことも多い。しかしながら、ASDやADHDなどの神経発達症は、一般に4歳頃になって初めて明らかになることも多く、早産児は新生児期から医療受診があるにもかかわらず、神経発達症の特徴が明らかになる以前の段階で支援が途切れてしまうことが少なくない。療育などによる早期の介入がその後の認知予後を改善する可能性が示されていることからも、早期のリスク同定が極めて重要な課題である。

聴性脳幹反応(auditory brainstem response: ABR)は、音刺激に対する蝸牛神経および脳幹の神経活動を評価する非侵襲的な電気生理学的検査であり、従来は純音聴力検査の出来ない乳児や新生児などの聴力スクリーニングの目的で用いられてきた。近年、ABRの従来の用途を超えて、波形の特徴が神経発達症や早産児における中枢神経機能の指標となりうる可能性が注目されて

いる。ASD や言語障害、ADHD の児において、ABR の成分の差異が報告されており(Chinn et al., 2022; Claesdotter-Hybbinette et al., 2015; Cohen et al., 2013; Delgado et al., 2023; Fujikawa-Brooks et al., 2010; Geva et al., 2017, 2013; Miron et al., 2016; Talge et al., 2021 他)、脳幹聴覚経路の神経伝導や伝達における差異が、発達と関連することが示唆されている。

早産児を含む新生児においては、I-V 間あるいは III-V 間の波間潜時 (interpeak latency : IPL) の延長と、様々な神経発達予後不良のリスク因子との関連が報告されており、新生児期の ABR が予後予測の指標となる可能性については以前から議論されている。しかしながら、ABR 所見とその後の神経発達との関連を縦断的に検討した先行研究は限られている。

本研究では、正常聴力を有する早産児を対象とし、新生児期の ABR と 3 歳時の発達指数 (developmental quotient : DQ) との関連を縦断的に検討した。早産児の新生児期の ABR と後の発達との関連が明らかになれば、現在の新生児診療における ABR の普及状況より、早産児集団における発達リスクの早期予見、早期介入による予後の改善に貢献できる可能性がある。

【方法】

倫理的配慮

本研究は京都府立医科大学医学倫理審査委員会の承認を受けて実施した（承認番号：ERB-C-3285）。研究に関する情報（目的・内容・個人情報の取扱い等）は、ウェブサイト上で公開し、対象児（その保護者）にオプトアウトの機会を設けた。対象者の個人情報は仮名加工したうえで厳重に保管し、解析や結果の公開に際して個人

が特定されることのないよう十分配慮した。

対象

2008 年 1 月から 2015 年 12 月の間に、在胎 34 週未満で出生し、本学 NICU に入院した早産児 229 例を対象候補とした。このうち、修正在胎週数 36～42 週における ABR 検査を受けなかつた 15 例、および 3 歳時の神経発達評価を受けなかつた 84 例を除外し、130 例が初期の解析対象となつた。3 歳時の神経発達評価は、34 週未満の児または極低出生体重児に対して本施設では標準的に実施している。

このうち、ABR 検査において 30 dB での V 波の反応が認められなかつた 10 例は、明らかな聴力障害を有すると判断し除外した。さらに、聴力障害のリスク因子を有する児として、先天奇形 38 例、アミノグリコシド系抗菌薬の投与歴を有する 1 例、先天性サイトメガロウイルス感染症 1 例を除外した。また、新生児期に死亡した 18 例も除外対象とした。研究対象期間内の 2012 年に、ABR 測定機器の更新が行われたが、更新後の機器による検査結果は装置特性や検査者の技術差による影響が大きく、再現性に乏しい傾向が認められた。このため、機器更新後に ABR 検査を受けた 17 例も解析から除外した。

以上の選定基準をすべて適用した結果、最終的に 45 例を本研究の解析対象とした。

臨床情報の収集

対象者の臨床データは、診療録から後ろ向きに取得された。収集された情報は、在胎週数 (GA)、出生体重 (BW)、修正在胎週数 (PMA)、性別、光線療法の施行期間、人工呼吸器管理期間、および以下のようないわゆる臨床状態の有無が含まれた：気管

支肺異形成症 (BPD)、脳室内出血 (IVH)、壊死性腸炎 (NEC)、脳室周囲白質軟化症 (PVL)、呼吸窮迫症候群 (RDS)、未熟児網膜症 (ROP)、けいれん、感染症、治療を要した動脈管開存症 (PDA)、在宅酸素療法の使用、および手術歴、である。これらの情報について、対象患者背景として、発達の遅れの有無によって集団を群別し、群間比較し背景を評価した。

聴性脳幹反応 (ABR) 測定

ABR 検査は、修正週数が 36~42 週の時期（正期産相当時期）に、睡眠誘導薬（トリクロホスナトリウム）を用いて睡眠下で実施した。クリック刺激は 100~30 dB の範囲でヘッドホンから提示し、各児の反応に応じて強度を調整した。各耳について 2,000 回刺激を繰り返し加算平均処理により波形を抽出した。測定には NEC 社製 Synax ER1100 (NEC Corporation, Tokyo, Japan) を使用した。

電極は、左右乳様突起部、頭頂 (Cz)、および前額部中央 (Fpz) に配置した。検査は、言語聴覚士 1 名および耳鼻咽喉科医 1~2 名によって実施された。波形の判読においては、I 波、III 波、V 波を同定し、それぞれの絶対潜時および I-III IPL・III-V IPL I-V IPL を測定した。

聴力障害の判定基準は、30 dB 刺激に対する V 波の反応が消失していることと定義した。波形が不明瞭な場合には、同一強度で複数回測定し、再現性を確認した。

本研究においては、I-V IPL を予測因子として用いた。これは、I-V IPL が先行研究において神経発達予後との関連が示唆されている指標であり、本研究の対象群間でも有意な差が認められたためである。本研究では右耳の測定データを用い

て解析を行った。

神経発達評価

神経発達評価は新版 K 式心理発達検査 2001(新版 K 式 2001) を用いた。新版 K 式では、発達指數 (developmental quotient : DQ) を、「全領域」および 3 つの領域：「姿勢・運動 (P-M)」「認知・適応 (C-A)」「言語・社会 (L-S)」について算出している。発達水準は、正常 ($DQ \geq 85$)、境界域 ($70 \leq DQ < 85$)、遅れ ($DQ < 70$) の 3 群に分類し、本研究では境界域を含む $DQ < 85$ を「神経発達の遅れ」として解析を行った。これは、境界域の児が実際には集団生活において困難を示すことが稀ではないためである。

統計解析

背景因子の記述統計として、 $DQ < 85$ の群（発達遅滞群）と $DQ \geq 85$ の群（正常群）の患者背景を比較するために、Fisher の正確確率検定または Mann-Whitney の U 検定を用い。ABR 各指標については Mann-Whitney の U 検定で群間差を検定した。I-V IPL と各 DQ スコアとの関連は、Spearman の順位相関係数で評価した。統計解析は JMP Pro 18.1.1 および SAS 9.4 TS Level 1M8 (SAS Institute, Cary, NC, USA) で実施し、有意水準は両側 $p < 0.05$ とした。

【結果】

対象者の臨床的背景の群間比較 ($DQ < 85$: 発達遅滞群 18 名 vs $85 \leq DQ$: 正常発達群 27 名) では、収集した背景因子のうち、有意差が認められたのは性別のみで、発達遅滞群では正常発達群と比較して男児が多かった（男児数：発達遅滞群 14 名 (77.8%)、正常発達群 7 名 (22.2%)、 $p <$

0.001)。

ABR 各成分に関しては、I・III・V 波潜時は全体として発達遅滞群で長い傾向を示したが、統計的に有意な差は認められなかった。一方、IPL に着目すると、III-V IPL (中央値(ms)[最小(ms), 最大(ms)]: 発達遅滞群 2.42 [1.78, 2.86] vs 正常発達群 2.16[1.42, 2.66], $p = 0.02$) および I-V IPL (発達遅滞群 5.03 [4.40, 5.54] vs 正常発達群 4.76 [3.94, 5.62], $p = 0.03$)において、発達遅滞群では正常発達群と比較して有意な IPL 延長が認められた。

ABR 所見と神経発達との関連をさらに検討するため、I-V IPL と DQ との関係について、Spearman の順位相関係数を用いて解析を行った結果、3 歳時点の L-S DQ との間に、有意な負の相関が認められた (相関係数 $rs = -0.32$, $p = 0.03$)。その他の DQ 各領域についても、統計的有意差は得られなかったものの、いずれも I-V IPL との間に一貫して負の傾向を示した。

【考察】

本研究では、臨床的に正常な聴覚を有すると判断された早産児において、新生児期に測定された ABR の I-V IPL が、3 歳時点の LS-DQ と有意な負の相関を示すことが明らかとなった。本結果は、近年の先行研究とも一致しており、たとえば、Amin ら (2014) は在胎 35 週時点で測定した I-VIPL の延長が 3 歳時の言語発達の低下と関連することを示し、Antinmaa ら (2020) は修正月齢 2.5 か月以下での I-V IPL の延長が 1 歳時の理解語彙の少なさと関連すると報告している (Amin et al., 2014; Antinmaa et al., 2020)。

I-V IPL の延長は、脳幹における聴覚伝導経路の髓鞘化の遅れを主に反映していると推測され

る。早産時期 (22 週～36 週) は、脳幹神経系の発生途上の時期であり、神経細胞の分化成熟、軸索伸長、髓鞘化、等の発生が劇的に進行する (Moore & Linthicum, 2007)。この発生段階の時期に、早産に伴った低酸素・虚血・炎症等の刺激が起こることによって、神経系の発生に影響が起ることが推測される。先行研究では、早産児を含む新生児において、I-V IPL あるいは III-V IPL の延長が、早産や仮死、高ビリルビン血症、気管支肺異形成 (BPD)、無呼吸などの周産期要因と関連して報告してきた (Bao & Wong, 1998; Borenstein-Levin et al., 2022; Ze D. Jiang et al., 2003; Ze Dong Jiang et al., 2007; Salamy & Eldredge, 1994; Stipdonk et al., 2016)。本研究を含む近年の複数の研究により、新生児期の I-V IPL の延長は後年の発達と関連することが示唆され、脳幹レベルの聴覚伝導の成熟度が、より高次の言語発達に影響を及ぼす可能性が考えられる。

現在、ABR は新生児聴覚スクリーニングとして、新生児医療において広く導入されており、臨床現場で比較的容易に実施可能な検査であることから、将来的な神経発達リスクの早期把握に資する客観的な指標として、臨床的にも有用性が期待される。

なお、本報告は、進行中の研究の一部成果をまとめたものであり、解析の全体像および詳細な考察については、現在、査読付き学術誌への投稿を準備中である。

【参考文献】

- Amin, S. B., Vogler-Elias, D., Orlando, M., & Wang, H. (2014). Auditory neural myelination is associated with early childhood language development in

- premature infants. *Early Human Development*, 90(10), 673–678.
- Antinmaa, J., Lapinleimu, H., Salonen, J., Stolt, S., Kaljonen, A., & Jääskeläinen, S. (2020). Neonatal brainstem auditory function associates with early receptive language development in preterm children. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 109(7), 1387–1393.
- Bao, X., & Wong, V. (1998). Brainstem auditory-evoked potential evaluation in children with meningitis. *Pediatric Neurology*, 19(2), 109–112.
- Borenstein-Levin, L., Taha, R., Riskin, A., Hafner, H., Cohen-Vaizer, A., Gordin, A., Littner, Y., Dinur, G., Hochwald, O., & Kugelman, A. (2022). Effects of neurodevelopmental risk factors on brainstem maturation in premature infants. *Pediatric Research*, 92(1), 168–173.
- Chinn, L. K., Zhukova, M. A., Kroeger, R. J., Ledesma, L. M., Cavitt, J. E., & Grigorenko, E. L. (2022). Auditory brainstem response deficits in learning disorders and developmental language disorder: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 12(1), 20124.
- Claesdotter-Hybbinette, E., Safdarzadeh-Haghghi, M., Råstam, M., & Lindvall, M. (2015). Abnormal brainstem auditory response in young females with ADHD. *Psychiatry Research*, 229(3), 750–754.
- Cohen, I. L., Gardner, J. M., Karmel, B. Z., Phan, H. T. T., Kittler, P., Gomez, T. R., Gonzalez, M. G., Lennon, E. M., Parab, S., & Barone, A. (2013). Neonatal brainstem function and 4-month arousal-modulated attention are jointly associated with autism. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 6(1), 11–22.
- Delgado, C. F., Simpson, E. A., Zeng, G., Delgado, R. E., & Miron, O. (2023). Newborn Auditory Brainstem Responses in Children with Developmental Disabilities. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 53(2), 776–788.
- Franz, A. P., Bolat, G. U., Bolat, H., Matijasevich, A., Santos, I. S., Silveira, R. C., Procianoy, R. S., Rohde, L. A., & Moreira-Maia, C. R. (2018).

- Attention-deficit/hyperactivity disorder and very preterm/very low birth weight: A meta-analysis. *Pediatrics*, 141(1), e20171645.
- Fujikawa-Brooks, S., Isenberg, A. L., Osann, K., Spence, M. A., & Gage, N. M. (2010). The effect of rate stress on the auditory brainstem response in autism: a preliminary report. *International Journal of Audiology*, 49(2), 129–140.
- Geva, R., Dital, A., Ramon, D., Yarmolovsky, J., Gidron, M., & Kuint, J. (2017). Brainstem as a developmental gateway to social attention. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 58(12), 1351–1359.
- Geva, R., Sopher, K., Kurtzman, L., Galili, G., Feldman, R., & Kuint, J. (2013). Neonatal brainstem dysfunction risks infant social engagement. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 8(2), 158–164.
- Jiang, Ze D., Brosi, D. M., Wang, J., Xu, X., Chen, G. Q., Shao, X. M., & Wilkinson, A. R. (2003). Time course of brainstem pathophysiology during first month in term infants after perinatal asphyxia, revealed by MLS BAER latencies and intervals. *Pediatric Research*, 54(5), 680–687.
- Jiang, Ze Dong, Chen, C., Liu, T. T., & Wilkinson, A. R. (2007). Changes in brainstem auditory evoked response latencies in term neonates with hyperbilirubinemia. *Pediatric Neurology*, 37(1), 35–41.
- Laverty, C., Surtees, A., O'Sullivan, R., Sutherland, D., Jones, C., & Richards, C. (2021). The prevalence and profile of autism in individuals born preterm: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 13(1), 41.
- Miron, O., Ari-Even Roth, D., Gabis, L. V., Henkin, Y., Shefer, S., Dinstein, I., & Geva, R. (2016). Prolonged Auditory Brainstem Responses in Infants With Autism. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 9(6), 689–695.
- Moore, J. K., & Linthicum, F. H., Jr. (2007). The human auditory system: a timeline of development. *International Journal of Audiology*, 46(9), 460–478.
- Pierrat, V., Marchand-Martin, L., Marret, S., Arnaud, C., Benhammou, V., Cambonie,

- G., Debillon, T., Dufour, M.-N., Gire, C., Goffinet, F., Kaminski, M., Lapillonne, A., Morgan, A. S., Rozé, J.-C., Twilhaar, S., Charles, M.-A., Ancel, P.-Y., & EPIPAGE-2 writing group. (2021). Neurodevelopmental outcomes at age 5 among children born preterm: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 373, n741.
- Salamy, A., & Eldredge, L. (1994). Risk for ABR abnormalities in the nursery. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 92(5), 392–395.
- Stipdonk, L. W., Weisglas-Kuperus, N., Franken, M.-C. J., Nasserinejad, K., Dudink, J., & Goedegebure, A. (2016). Auditory brainstem maturation in normal-hearing infants born preterm: a meta-analysis. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 58(10), 1009–1015.
- Talge, N. M., Adkins, M., Kileny, P. R., & Frownfelter, I. (2021). Click-evoked auditory brainstem responses and autism spectrum disorder: a meta-analytic investigation of disorder specificity. *Pediatric Research*, 92(1), 40–46.
- Twilhaar, E. S., de Kieviet, J. F., Aarnoudse-Moens, C. S., van Elburg, R. M., & Oosterlaan, J. (2018). Academic performance of children born preterm: a meta-analysis and meta-regression. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 103(4), F322–F330.