NICU 入院児の ABR 異常発生率の検討

— Risk factor との関係 —

藺田 史子¹⁾・北奥 恵之¹⁾・喜多野郁夫¹⁾
 太田 和博²⁾・松永 喬¹⁾・西久保敏也³⁾
 南潤 芳³⁾・瓜生 マキ³⁾・辻 祥雅³⁾

Auditory Brainstem Responses in the Neonatal Intensive Care Unit; Results of Risk Factor Evaluation

Fumiko Sonoda, Yoshiyuki Kitaoku, Ikuo Kitano, Takashi Matsunaga
 Toshiya Nishikubo, Kaoru Nabuchi, Maki Uryu and Yoshimasa Tsuji
 (Nara Medical University)

Kazuhiro Ohta
 (Nara Prefectural Mimuro Hospital)

Auditory brainstem responses were recorded in 67 high risk infants in the neonatal intensive care unit of Nara Medical University Hospital to determine initial failure rate and to evaluate risk factors. The latencies of wave I, III, V, the I-V interpeak latency (I-V IPL) and threshold were measured. Recordings were abnormal defined prolongation of the latencies over 1SD of those of the normal infants and threshold over 50 dBnHL.

Of our NICU population, 16.4% showed prolongation of wave I, III or V, 15.6% showed prolongation of I-V IPL, 23.9% showed elevation of threshold. Risk factor evaluation revealed a high (22.7-57.1%) incidence of ABR abnormalities in subgroups with risk such as with severe infections, congenital anomalies or congenital metabolic diseases. Subgroups with risk such as low birth weight, respiratory disturbance, with hyperbilirubinemia or with intracranial hemorrhage showed a relatively low (0-25.0%) incidence of ABR abnormalities.

Key words: NICU, ABR, risk factors

はじめに
 NICU (neonatal intensive care unit) で管理さ
 れるハイリスク新生児の難聴の発生頻度は2-4

%と一般の1,000人に1人という発生頻度と比
 べ高率であるといわれ¹⁾, その早期発見のため
 に NICU の新生児には聴性脳幹反応 (ABR) の

1) 奈良県立医科大学耳鼻咽喉科学教室 (主任: 松永 喬教授)
 2) 奈良県立三室病院耳鼻咽喉科
 3) 奈良県立医科大学新生児病室

スクリーニングを行うことが有用であるといわれている^{2, 3)}。また ABR の各波潜時は成熟にともない短縮し、閾値も小さくなる。このことから ABR は乳幼児の神経学的発達検査としても応用され、ハイリスク新生児の神経学的な予後判定にも使われている。我々は今回、奈良県立医科大学の NICU に入院した新生児の ABR を行い、その異常の発生頻度及び各 risk factor と ABR 異常発生率との関係について検討した。

対象及び方法

1988年7月から1989年4月の10ヶ月間に奈良県立医科大学付属病院 NICU に入院した新生児67名に ABR を行った。これらの新生児は在胎週数25-42 w 平均 34 w, 生下時体重 770-3742 g 平均 1999 g で低出生体重、呼吸障害や高ビリルビン血症、先天奇形などを伴ったハイリスクの早期産および満期産児である。早期産児はそれ自体 risk factor であるため、低出生体重である他にリスクのない早期産児及び耳鼻科の一般外来で ABR を行った2歳未満の乳幼児、計13名25耳のデータを正常乳幼児例として用い、正常閾を設定した。この正常閾に対し NICU 入院児の ABR 異常の頻度と各 risk factor と ABR 異常発生率の関係を調べた。

原則としてトリクロール 0.7-1 ml/kg を投与し睡眠下で記録した。電極は脳波用皿電極を用い、前頭部の正中を陽極、検耳の乳様突起部を陰極とし反対側の乳様突起部を接地した。音刺激、加算、記録は三栄測器 7S12 を用いて行った。刺激音は受話器を通して 4 kHz の click を、刺激間隔 9.5 Hz、交互位相、片耳刺激で与えマスキングは行わなかった。測定フィルタは 6 ~ 50 kHz、解析時間は 20 msec で1000回加算し、80 dBnHL から10 dB ずつ音圧を下げ閾値まで記録した。記録の途中で体動が多くなり記録不能となった場合を除いて原則として両側の記録を行った。80 dBnHL での I, III, V 波潜時、I-V 波間潜時（以降 I-V IPL）を測定し、これらの潜時および閾値について検討した。記録はほとんど NICU を退院する間際の全身状

態の安定した時期、受胎後週数（在胎週数+生後週数 PCW postconceptional week）34-52 w の時期に耳鼻科外来の防音室で行い、状態の悪く移動できない者のみ新生児室のコットないしは保育器内で行った。入院中に検査のできなかった一部は退院後に検査した。

検討した risk factor は低出生体重、子宮内発育遅延 (IUGR intrauterine growth retardation)、呼吸障害（無呼吸発作、新生児一過性多呼吸、RDS (respiratory distress syndrome) などの呼吸障害のうち挿管して呼吸管理したものを呼吸障害ありとした）、脳室内出血（脳室拡大を伴う程度異常を脳室内出血ありとした）、高ビリルビン血症（交換輸血したかまたは光線療法を3日以上行ったものを高ビリルビン血症ありとした）、髄膜炎等の重症感染症、先天奇形または先天代謝異常についてである。

結 果

1) 正常乳幼児例の ABR

正常例として用いた27耳について修正年齢（在胎期間+生後期間）を横軸にとり、各波潜時を縦軸にとって2次回帰曲線を描いた。この回帰曲線について ± 1 SD の領域を図のスクリーンで示し、+1 SD 以上を潜時延長とした（図1~4）。I, III, V 波潜時は成熟と共に短縮し、I 波よりも V 波の変化が大きく潜時の遅い波ほど変化が大きかった。それに伴い I-V IPL も短縮した。変化の度合いは生後6ヶ月までが著しくその後はゆるやかとなった。閾値についても同様に修正年齢を横軸に、閾値を縦軸にとって2次回帰曲線を描いた（図5）。閾値も成熟にともないやや下がる傾向がみられたが潜時の変化と比べると変化が少なかった。50 dBnHL 以上を閾値上昇とした。

2) ハイリスク新生児例の ABR 異常発生率と risk factor との関係（表1）

両側の記録ができたものでは少なくとも一側が正常閾であれば正常とした。NICU 入院児全体で、I, III, V 波いずれかの潜時延長を認めたのは11名16.4% で、閾値上昇は16名23.9%、

図1 ABR I波潜時と修正年齢の関係

図2 ABR III波潜時と修正年齢の関係

図3 ABR V波潜時と修正年齢の関係

図4 ABR I-V IPL と修正年齢の関係

潜時閾値両方の異常は 8 名 12.5% にみられた.

I, V 波の両方が同定でき I-V IPL を測定できたものは 64 名で, そのうち延長は 10 名 15.6%

にみられた.

① 低出生体重との関係

1000 g 未満の極小未熟児は 10 名, 1000 g 以

図 5 ABR 閾値と修正年齢の関係

表 1 各 Risk Factor と ABR I, III, V 波潜時, I-V 波間潜時および閾値の異常出現率 (latency) (IPL) (threshold)

異常の頻度 Risk Factor	n	異 常 率		n	異 常 率 IPL (%)
		latency (%)	threshold (%)		
全 体	67	16.4	23.9	64	15.6
生下時体重 (g)					
<1000	10	10.0	10.0	9	11.1
1000 ≤ <1500	13	7.7	38.5	13	0.0
1500 ≤ <2500	24	12.5	12.5	24	20.8
2500 ≤	20	30.0	35.0	18	22.2
IUGR	10	10.0	10.0	9	22.2
呼 吸 障 害	40	17.5	25.0	38	13.2
高 ビ 血 症	26	15.4	23.1	24	12.5
脳室内出血	2	0.0	0.0	2	0.0
感 染 症	7	28.6	57.1	7	42.9
先天奇形 代謝異常等	22	22.7	31.8	20	25.0

上 1500 g 未満は13名, 1500 g 以上 2500 g 未満は24名, 2500 g 以上の成熟児は20名で NICU 入院児67名中に占めるそれぞれの割合は14.9%, 19.4%, 35.8%, 29.9% であった. ABR 異常の出現率は, 1000 g 未満の極小未熟児で潜時の遅れが10.0%, 閾値上昇が10.0%, I-VIPL の延長が11.1%, 1000 g 以上 1500 g 未満で潜時の延長が7.7%, 閾値上昇が38.5%, I-VIPL の延長が0%に, 1500 g 以上 2500 g 未満で潜時延長が12.5%, 閾値上昇が12.5%, I-VIPL の延長が20.8%に, 2500 g 以上の成熟児では潜時の延長が30.0%, 閾値上昇が35.0%, I-VIPL の延長が22.2%にみられた. 在胎週数に比して体重の軽い子宮内発育遅延を示したものは10名であったが, そのうち潜時延長は10.0%, 閾値上昇は10.0%, I-VIPL の延長は22.2%にみられた.

② 呼吸障害との関係

呼吸障害ありは40名, NICU 入院児全体の59.7%にみられたがそのうち潜時の延長は17.5%, 閾値上昇は25.0%, I-VIPL の延長は13.2%にみられた. 5分後の Apgar Score が5以下は4名で, うち1名は潜時, 閾値, I-VIPL とも異常を認めた.

③ 高ビリルビン血症との関係

高ビリルビン血症は26名, 全体の38.8%にみられ, そのうち15.4%に潜時延長, 23.1%に閾値上昇, 12.5%に I-VIPL 延長を認めた.

④ 脳室内出血との関係

脳室内出血ありは2名にみられたがいずれも ABR 異常を示さなかった.

⑤ 感染症との関係

髄膜炎3名, 敗血症等は4名で重症感染症は全部で7名, NICU 全体の10.9%であり, そのうち28.6%が潜時の延長を, 57.1%が閾値の上昇, 42.9%が I-VIPL の延長を示した.

⑥ 先天奇形, 代謝異常との関係

ヘルニア, 心奇形, 頭部の異常, アミノ酸の代謝障害など種々の奇形, 代謝異常は22名, 全体の32.8%にみられそのうち22.7%が潜時延長

を, 31.8%が閾値上昇, 25.0%が I-VIPL 延長を示した.

考 察

ABR は聴覚学的, 神経学的検査として広く応用されている. 特に乳幼児に用いる場合他覚的聴力検査及び神経学的発達検査として有用である. ABR は発達にともない変化し, 受胎後26-30 w から出現し各波潜時は成熟と共に短縮し2-3歳で成人値に近づくといわれる. また潜時の短縮は早い成分ほど早く成人の値に近づき, 遅い成分ほど生後にその変化が大きく現れるとされる⁴⁻⁹⁾. これは神経生理学上脳幹における聴神経系の髄鞘化が出生時までに上オリブ核まで完成し, それより上位の髄鞘化は1歳頃までに完成するという所見を反映しているとされる¹⁰⁾.

今回我々の結果でも, 年齢と共に潜時が短縮し, その変化はV波に最も著明に現れた. 生後6ヶ月までの変化が大きくその後の潜時の短縮はやや緩やかになると思われた. I-VIPL の変化も同様に生後6ヶ月までの変化が大きかった. 米山らの報告でも, 遅い反応成分は受胎後週数27-36 w 以降58-70 w まで急速に発達するとされる¹¹⁾.

NICU 入院児全体の ABR 異常の頻度は潜時の延長は16.4%に, 中枢伝導時間を示すと思われる I-VIPL の延長は15.6%に, 閾値の上昇は23.9%にみられた. この異常群については follow して難聴または神経学的な異常がどの程度出現するかを調べ正常閾の定め方が妥当であったかどうか検討する必要がある. 他のスクリーニングの報告ではそれぞれのスクリーニングの基準のとり方により差があるが異常の割合は12-20%で^{2, 3)}, 我々の異常率はほぼ妥当と考える.

新生児の ABR に関して ABR 異常をきたす risk factor については高ビリルビン血症, 呼吸障害, 頭蓋内出血, 神経系の奇形等がいわれている¹²⁾. 一方, 新生児聴力スクリーニングに関して難聴になる可能性の高い high risk factor

として①家族に遺伝性難聴があるもの②胎生期に風疹, その他の非細菌性感染③耳鼻咽喉科領域に奇形④1500 g 以下の低出生体重⑤高ビリルビン血症⑥酸血症を伴った asphyxia の 6 項目があげられている¹³⁾. そこで今回は低出生体重, 呼吸障害, 高ビリルビン血症, 脳室内出血, 重症感染症, 先天性奇形及び代謝異常の 6 項目の risk factor に関して ABR 異常との関係を調べた.

低出生体重に関しては 1500 g 以下の低出生体重では 40% に ABR 異常がみられ, follow up で 28% は難聴であったとする報告と¹⁴⁾, appropriate for date と small for date の新生児で同じ修正年齢で比べると ABR に差がないとする報告がある¹⁵⁾. 今回の結果では 1000 g 以下の極小症未熟児でも ABR 異常は高率ではなく, 子宮内発育遅延の新生児でも ABR 異常率は高くなった. 従って低出生体重はそれほど高率に ABR 異常を起こさないと考えられた.

呼吸障害, 脳室内出血, 高ビリルビン血症に関しては, 富田らは胎児仮死群で正常群との間に差がなかったとしており¹⁶⁾, 石田らは新生児仮死, 高ビリルビン血症では差がないが無呼吸発作のある群では受胎後 38 w までは正常群より潜時の遅れがあるとしている¹⁷⁾. また中澤らはこれらの risk factor を持つものは 60-80% と高率に異常を認めるとしており¹⁸⁾, ABR 異常率については様々の報告がある. ABR 異常頻度の違いについては各 risk factor の程度の差及び ABR 実施の時期に問題があると思われる. 早産児は成熟児と比べ呼吸の未熟性など種々の未熟性をともない, 異常値も成熟児と同等の数値では評価できない. そこで我々は今回, 無呼吸発作, 新生児一過性多呼吸, RDS などの呼吸障害については挿管を要する程度のものを呼吸障害ありとするなど軽度の異常は risk ありとして扱わなかった. また ABR 実施の時期は退院間際の状態の落ち着いたなるべく遅い時期とし取り込みをなるべく少なくした. 高ビリルビン血症は ABR の異常をきたすとされるが,

その変化は可逆性で状態が改善すれば ABR も正常に復するとされる^{19, 20)}. 中澤らの報告は生後 4 日以内といった早い時期に ABR を行い, こういった一過性の ABR の異常をとらえている可能性がある. 今回我々の検討では呼吸障害, 高ビリルビン血症, 脳室内出血の ABR 異常は高率ではなかったが, この成績はより永続的な今後に障害を残すかという予後を反映していると考ええる.

髄膜炎は難聴や神経学的な後遺症を残すことがあり, 頭頸部領域の奇形は難聴の high risk factor である. 今回の検討でも髄膜炎をはじめとする重篤な感染症では潜時の延長が 28.6%, IPL の延長が 42.9%, 閾値の上昇が 57.1% と ABR の異常が高率であった. また奇形のうち頭頸部領域の奇形は 4 名であったが奇形や代謝障害のあるものの潜時の延長は 22.7%, IPL の延長は 25.0%, 閾値の上昇は 31.8% と ABR 異常は高率であった.

今回我々の risk factor の検討では低出生体重, 呼吸障害, 高ビリルビン血症, 脳内出血は適切な管理がなされた場合はそれほど後に神経学的な異常を残さないのではないかと推察された. それに比べ, 髄膜炎や重篤な感染症, 先天奇形, 先天代謝異常などは高率な異常を認め risk factor として重要と思われた. 先天奇形は頭頸部の異常でなくても高率に異常を認めた.

結 語

1988 年 7 月～1989 年 4 月の 10 ヶ月間に奈良県立医科大学 NICU に入院した新生児 67 名の ABR を行い, risk factor との検討で以下の結論を得た.

1) I, III, V 波いずれかの潜時の延長は 16.4% に, I-V 波間潜時の延長は 15.6% に, 閾値の上昇は 23.9% にみられた.

2) 低出生体重, 呼吸障害, 高ビリルビン血症, 脳内出血の ABR 異常の頻度は高率ではなかった.

3) 髄膜炎をはじめとする重篤な感染症および先天奇形, 先天代謝異常の ABR 異常は高率

であった。

4) 低出生体重, 呼吸障害, 高ビリルビン血症, 脳内出血に比べ, 重篤な感染症および先天奇形, 先天代謝異常の方が risk factor として最重要と思われた。

本論文の要旨は第34回日本聴覚医学会で発表した。検査に当たり多大のご協力を頂いた甲斐照美さんに深謝する。

参考文献

- 1) Stein L, Ozdamar O, Kraus N, et al : Follow-up of infants screened by auditory brainstem response in the neonatal intensive care unit. *J Pediatr* **103** : 447~453, 1983.
- 2) Despland PA and Galambos R : The auditory brainstem response (ABR) is a useful diagnostic tool in the intensive care nursery. *Pediatr Res* **14** : 154~158, 1980.
- 3) Shannon DA, Felix JK, Krumholz A, et al : Hearing screening of high-risk newborns with brainstem auditory evoked potentials : A follow up study. *Pediatr* **73** : 22~26, 1984.
- 4) Hecox K and Galambos R : Brainstem evoked response in human infants and adults. *Arch Otolaryngol* **99**:30~33, 1974.
- 5) Salamy A and McKean CM : Postnatal development of human brainstem potentials during the first year of life. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **40** : 418~426, 1976.
- 6) Stockard JJ, Stockard JE and Sharbraugh FW : Nonpathologic factors influencing brainstem auditory evoked potentials. *Am J Electroencephalogr Technol* **18** : 177~209, 1978.
- 7) 加我君孝, 田中美郷 : 乳幼児の発達と聴性脳幹反応および聴性行動反応の変化. 脳と発達 **10** : 284~290, 1978.
- 8) Starr A, Amlie RN, Martin WH, et al : Development of auditory function in newborn infant revealed by auditory brainstem potentials. *Pediatr* **60** : 831~839, 1977.
- 9) 安原昭博, 山田あいこ, 木下 洋, 他 : 新生児における電気生理学的診断. 脳と発達 **16** : 132~137, 1984.
- 10) 加我君孝 : 小児神経学的応用 (鈴木淳一監修). ABR マニュアル. 124~133頁, 篠原出版, 東京, 1984.
- 11) 米山花子, 米山秀彦, 中村 敬 : ABR からみた聴覚伝導路の発達について. 第3報 低出生体重における ABR 各波潜時並びにピーク間潜時の経時的变化. *Audiology Jpn* **29** : 732~739, 1986.
- 12) 加我牧子 : 小児科と ABR. *JOHNS* **5** : 363~372, 1989.
- 13) 大西信治郎 : 新生児聴力スクリーニング (鈴木篤郎監修). 聴性脳幹反応. 231~133頁, メジカルビュー社, 東京, 1985.
- 14) Duara S, Suter CM, Bessard KK, et al : Neonatal screening with auditory brainstem responses; results of follow-up audiometry and risk factor evaluation. *J Pediatr* **108** : 276~281, 1986.
- 15) 加我君孝 : 小児神経疾患. 周生期 (鈴木篤郎監修). 聴性脳幹反応. 285~287頁, メジカルビュー社, 東京, 1985.
- 16) 富田 豊, 阿部勝利, 森 忠三 : 正常新生児およびハイリスク新生児における聴性脳幹反応 (BAERs) の出生直後の変化. 脳と発達 **16** : 279~284, 1984.
- 17) 石田正人 : 早産児の ABR 潜時. *Audiology Jpn* **27** : 44~50, 1984.
- 18) 中澤聡子, 河合伸二, 片山裕之, 他 : ハイリスク新生児の新生児期における聴性脳幹反応と児の予後に関する検討. 日本新生児学会誌 **23** : 402~407, 1987.
- 19) Perlman M, Fainmesser P, Sohmer H, et al : Auditory nerve-brainstem evoked responses in hyperbilirubinemic neonates. *Pediatr* **72** : 658~664, 1983.
- 20) Nakamura H, Takada S, Shimabuku R, et al : Auditory nerve and brainstem responses in newborn infants with hyperbilirubinemia. *Pediatr* **75** : 703~708, 1985.

(別刷請求先 : 藺田史子
〒634 橿原市四条町840
奈良県立医科大学耳鼻咽喉科学教室)