



聴覚誘発反応と視覚誘発反応よりみた正常新生児ならびに乳児の正常脳発達過程に関する研究

和田，博子

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

1976-03-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲0151

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1000151>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・本籍 和田博子 (大阪府)
 学位の種類 医学博士
 学位記番号 医博い第149号
 学位授与の要件 学位規則第5条第1項該当
 学位授与の日付 昭和51年3月31日
 学位論文題目 聴覚誘発反応と視覚誘発反応よりみた正常新生児
 ならびに乳児の正常脳発達過程に関する研究

審査委員 主査教授 松尾 保
 教授 埴 功 教授 黒丸 正四郎

論文内容の要旨

新生児期並びに乳児期における脳の発達には、脳波学的には脳波の形態の変化や、聴覚誘発反応 (Auditory evoked response・以下AERと略す) 並びに視覚誘発反応 (Visual evoked response・以下VERと略す) を中心に臨床的研究が行われてきた。

著者は、新生児期並びに乳児期における脳の発達過程を、大脳誘発反応の面より追求するため、正常新生児並びに乳児についてAER・VERの面から検索した。

他方、脳に明らかな器質的障害を認めた脳障害児にも、同様にAER・VERの検索を行い、これら大脳誘発反応を同年令の正常児のAER・VERと比較検討し、脳障害児の早期発見に役立てんとするものであります。

I 対象並びに方法

昭和47年以後神戸大学医学部に入院した、在胎29週の未熟児から5ヶ月の乳児にいたるまで、計53名についてAER並びにVERを解析した。これらの児は、未熟児産ということを除いて周生期障害を認めず、神経学的にも異常を認めなかった症例である。

他方、脳血管写・気脳写等の検査で、脳に器質的障害を認める脳障害児16名と、Down's syndrome 2名の計18名についても、AER並びにVERの検索を行い、正常児のAER・VERと比較検討した。

AER・VERの検査は、半暗室で比較的雑音の少ない遮閉室で、8素子の双極誘導の脳波・呼吸運動・オトガイ筋の筋電図並びに心電図をポリグラフ的に記録観察した。音並びに光刺激は、生体の条件を一定に保つため、新生児では脳波上 Tracé alternant パターンの認められる静睡眠期に、乳児では高振幅徐波の連続する深睡眠期に行った。

音刺激は、 $800\frac{c}{s}$ で20 msec持続の音を3秒毎に90dbの音圧レベルで聞かせ、 $C_3-O_1 \cdot C_4-O_2$ の双極誘導の脳波をSONYのデーターレコーダーPFM-15で記録した。この双極誘導の脳波を $3\frac{c}{s}$ 以下の徐波を除去するフィルターを通したのち、日本光電ATAC-201を用いて、刺激開始より1秒間の脳波を順に50回ずつ加算し、得られた大脳誘発反応を横河のX-YレコーダーPRO-12で記録してAERとした。

光刺激は、 $0.72J \cdot 10\mu sec$ 持続の単発刺激を、 $800LX$ の明るさで3秒毎に与え、 $C_3-O_1 \cdot C_4-O_2$ の双極誘導の脳波をAERと同様の処理を行いVERとした。

AER・VERともに、反応潜時は刺激開始時点より、各ピークの頂点までの時間とし、振幅は2つのピーク間の距離とした。

II 成 績

AER・VERともに2ないし6個のピークを有する反応波としてみられ、陽性のピークを始めより順に $P_1 \cdot P_2 \cdot P_3$ とし、 P_1 につづく陰性のピークを N_1 とし、順に $N_2 \cdot N_3$ とした。

1 正常児におけるAER

全部で92個のAERが得られ、明確な誘発反応の出現率は80%であったが、200回刺激に対して一度も誘発反応の認められない症例はなかった。

各ピーク潜時は、表1に示すごとく、週令の増加に伴って、短縮する傾向がみとめられ、ピーク $P_1 \cdot N_1 \cdot P_2$ については有意水準0.001でピーク N_2 は有意水準0.01で、在胎週数と各ピーク潜時との間には、有意の負の相関が認められた。

$N_1 - P_2 \cdot P_2 - N_2$ いずれの振幅も、在胎37週をさかいに $10\mu V$ をこえるようになり、1つの段階的発達を認めるも、在胎37週以後は週令の変化にともなう一定の変化は認められなかった。

誘発反応の形態は、上述の様な潜時や振幅の変化の年令の増加につれて（特に在胎40週以後）、ピーク P_3 の出現率が高くなることより、次第に明瞭な成人の反応波形に近づいていった（図1）。

2 正常児におけるVER

全部で92個とVERが得られ、明確な誘発反応の出現率は84%であったが、200回刺激に対して一度も誘発反応の認められない症例はなかった。

各ピーク潜時は、表2に示すごとく、週令の増加に伴って短縮する傾向が認められ、 $P_1 \cdot N_1 \cdot P_2 \cdot N_2$ いずれのピークも、有意水準0.001で在胎週数との間に、有意の負の相関が認められた。

振幅は、 $N_1 - P_2 \cdot P_2 - N_2$ ともに、いずれの週令グループにおいても、ばらつきが大きく一定の傾向が認められなかった。

このようにVERは、ピーク潜時は週令の進むにつれて短縮するも、振幅は一定の傾向を示さないが、次第に複雑な反応型となり、乳児期にほぼ成人のパターンに近づくのが認められた（図2）。

3 脳障害児におけるAER並びにVER

Down's syndrome (症例1・2)・Cerebral atrophy (症例3・4・5・6・7・8)・Hydrocephalodysplasia (症例9・10・11・12・13・14)・Holoprosencephaly (症例15)・硬膜下水腫 (症例16)・結節性脳硬化症 (症例17)・小頭症 (症例18)の計18名のAER・VERの各

ピーク潜時と振幅は表3に示すごとくであった。

これからも分かるように、脳障害児では正常児に比較し、AER並びにVERの潜時の延長・振幅の異常な増大・又はこれら誘発反応の欠如等の異常が高率に認められた。

他方、症例8・14・18は、新生児期に神経学的にも背景脳波も、正常又は軽度異常を認めるのみであるが、AER若しくはVERに異常を認めた児で、のちに高度の脳障害を認めた3症例である。

Ⅲ 考 察

AER・VERの発生機序は、いまだ充分には解明されていない。

Akiyama et al (1969) は、不完全なAERを呈した周生期障害のつよい児で、のちに広汎かつ強度の中樞神経系の障害を認めたが、音に対する反応は正常であったとしている。

他方、Herbek et al (1964) は、周生期障害によるものと考えられる脳障害を呈する新生児で、VERの出現率が非常に低く、かつ異常な反応型をしばしば呈するとしている。

著者も、新生児期に異常なAER・VERを認めた児で、のちに高度の脳障害を認めるも、光並びに音に対する反応は正常であった症例を経験した。

また脳に何らかの器質的障害を認めた児に、AER・VERの検索を行い、全例でAER若しくはVERのいずれかに、又はともに、ピーク潜時の延長・振幅の増大・反応の欠如などの異常を認めた。

これらのことより、AER・VERが単に聴覚機能や視覚機能の検査というより、発達のよき指標であり、脳の広汎な障害を反映すると考える。

Ⅳ まとめ

1 AER・VERの $P_1 \cdot N_1 \cdot P_2 \cdot N_2$ の各ピーク潜時は、在胎週数との間に有意の負の相関が認められた。

2 AERの $N_1 - P_2$ 並びに $P_2 - N_2$ 振幅は、在胎37週をさかいに、一の段階的発達をするが、これ以後は発達に伴う一定の変化を認めなかった。他方VERの $N_1 - P_2 \cdot P_2 - N_2$ 振幅は、ばらつきが大きく、在胎週数との間に一定の相関は認められなかった。

3 AER・VERともに、在胎週数の進むにつれて、単純な型より次第に新しいピークが加わり、複雑な成人のAER・VERに類似していった。

4 脳障害児では、AER・VERの潜時・振幅の異常や、これら誘発反応の欠如が高率に認められた。

AER・VERのピーク潜時並びに反応形態の変化は、中枢神経系の機能的発達を反映する、1つのよき指標になると考えられる。

表1 聴覚誘発反応(AER)；数値はM.±I.S.D.を示す。
有意水準*：P<0.01, **：P<0.001

		Post-conceptional age - weeks						-months	correlation coefficient
		29-30 n=2	33-34 n=4	35-36 n=17	37-38 n=20	39-40 n=14	0-2 n=26	3-5 n=4	
amp. μ V	latency msec	162±10	132±37	111±34	100±30	99±25	75±28	61±25	r=-0.52**
		313±10	240±38	200±49	174±56	160±55	127±42	93±22	r=-0.64**
		419±5	349±72	323±33	286±59	273±59	229±57	188±8	r=-0.66**
		515±20	498±110	490±91	468±91	480±92	427±116	358±19	r=-0.29*
		9±5	8±5	8±2	16±8	12±4	14±7	12±3	
		6±2	7±3	7±3	16±5	13±3	18±6	28±11	

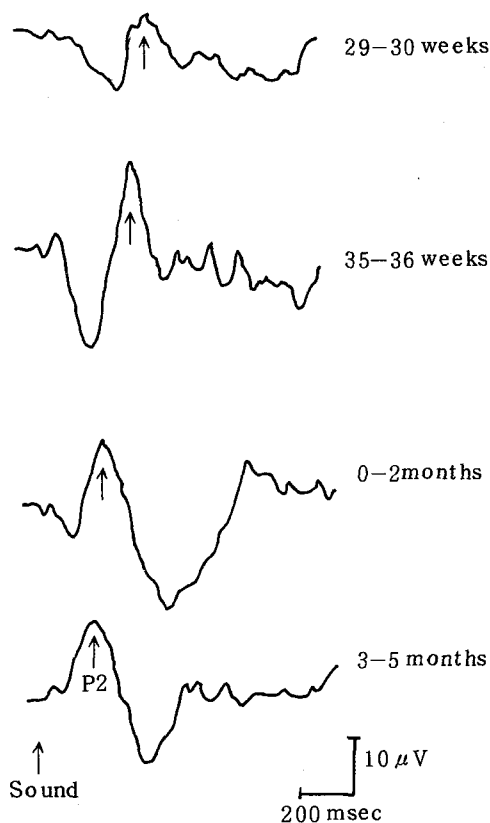


図1 聴覚誘発反応 (AER) の形態

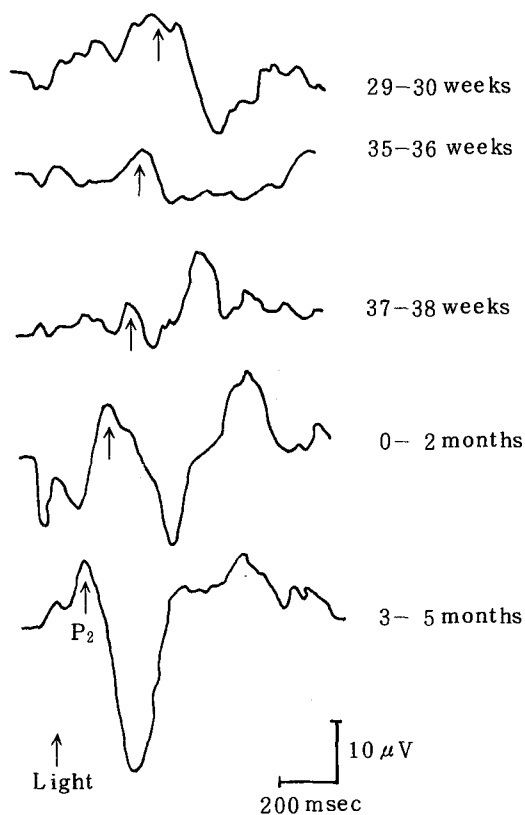


図2 視覚誘発反応 (VER) の形態

表2 視覚誘発反応 (VER) ; 数値は M. ± I S. D. を示す
有意水準 **: P < 0.001

		Post - conceptional age – weeks						–months		correlation coefficient
		29–30	33–34	35–36	37–38	39–40	0–2	3–5		
		n=1	n=3	n=11	n=23	n=20	n=30	n=4		
amp, μ V latency msec	P ₁	242	205±43	168±42	136±35	137±44	100±26	43±18	r=–0.59**	
	N ₁	313	304±16	267±36	215±52	201±53	151±47	87±15	r=–0.68**	
	P ₂	424	421±25	366±34	312±46	290±45	244±56	148± 9	r=–0.74**	
	N ₂	646	582±31	507±54	470±55	436±54	386±50	293± 4	r=–0.70**	
	N ₁ – P ₂	7	6± 1	8± 4	15± 7	8± 3	7± 4	10± 5		
	P ₂ – N ₂	19	4± 1	19±11	16± 8	11± 4	11± 8	45± 6		

表3 脳障害児の聴覚誘発反応 (AER) 並びに視覚誘発反応 (VER)

Case	Age	Back. E.E.G.	A. E. R.						V. E. R.					
			latency msec				amp. μ V		latency msec				amp. μ V	
			P ₁	N ₁	P ₂	N ₂	N ₁ -P ₂	P ₂ -N ₂	P ₁	N ₁	P ₂	N ₂	N ₁ -P ₂	P ₂ -N ₂
1	0M	-	60	144	205	409	4	10	153	245	357	592	14	9
2	1M	-	45	83	143	211	13	24	204	347	449	714	15	20
3	2M	-	205	262	361	672	27	57						
4	3M	-	123	205	336	590	21	15						
5	5M	+	224	347	449	673	19	11	122	224	327	449	26	22
6	8M	+	85	343	394	606	16	13	122	286	398	510	37	30
7	10M	+	no response											
8	0M	+	no response						265	296	367	531	5	7
	6M	+	265	408	561	735	15	8	112	153	184	245	5	18
9	4M	+	no response											
10	5M	+	45	113	353	496	14	17						
11	5M	+	no response											
12	6M	+	70	100	180	280	10	12	40	80	200	440	10	17
13	7M	+	194	245	337	612	13	17						
14	1M	+	255	406	519	651	11	13						
	5M	+	104	122	243	347	16	16						
15	2M	+	102	164	388	551	15	13	242	364	465	596	14	14
16	5M	+	75	164	299	403	13	16	224	398	582	633	24	15
17	8M	+	260	400	600	830	28	29						
	9M	+	no response						no response					
18	36W	-	57	86	206	293	18	24						
	0M	-	91	227	303	477	11	4	194	296	418	592	31	16
	2M	-	53	76	167	326	16	29	105	161	371	645	135	137

(背景脳波: -; 正常, +; 軽度異常, ++; 中等度異常, +++; 高度異常)

論文審査の結果の要旨

新生児並びに乳児の脳の発達に関しては、従来より脳波の形態的变化、音や光に対する反応性について検討されてきた。

申請者は近年 Goodman らによって導入された加算装置を応用することにより脳の発達過程を大脳誘発反応としての Auditory evoked response (A E R), Visual evoked response (V E R) の面より解析し、更に脳に明らかな器質的異常を認める脳障害児を対象に検討し、脳障害児の早期発見に役立てんとしたものである。

A E R, V E R の検査は半暗室で比較的雑音の少ない遮閉室で行い、生体の条件としては、なるべく一定に保つため哺乳後の自然睡眠を利用し、8素子の双極誘導の脳波、呼吸運動、眼球運動、オトガイ筋の表面筋電図並びに心電図をポリグラフ的に記録した。

音刺激はスピーカーを耳より約30cm離して設置し、800 $\frac{C}{S}$ で20msecの持続音を3秒毎に90dbの音圧レベルで聞かせ、光刺激は0.72J、10 μ sec持続の単発刺激を800LXの明るさで3秒毎に与え、それぞれの脳波をSonyのテープレコーダに記録し、日本光電ATAC201を用いて刺激開始より1秒間の脳波を順に50回ずつ加算し、横河のX-YレコーダPRO-12で記録して得られた大脳誘発反応をそれぞれA E R, V E Rとした。

研究結果

1) 周生期異常、神経学的異常の認められない在胎29週の未熟児より生後5ヶ月までの乳児53例について解析を行った。

A E R・V E Rの $P_1 \cdot N_1 \cdot P_2 \cdot N_2$ の各ピーク潜時は在胎週数との間に有意の負の相関が認められ、A E Rの $N_1 - P_2$, $P_2 - N_2$ の振幅は在胎37週を境に一つの段階的発達がみられたが、V E Rの振幅には特に特長的な所見が見られなかった。

A E R, V E Rはともに在胎週数の進むにつれて単純な型より次第に新しいピークが加わり、複雑な成人型に移行していくのがみられた。

2) 脳血管写、気脳写等の検査で脳に器質的異常の認められた16例、Down症候群2例の計18例について検討した結果、A E R・V E R潜時の延長、振幅の異常な増大、誘発反応の欠如などが高率に認められ新生児並びに乳児にA E R・V E Rを検索することは単に聴覚機能や視覚機能の検査というよりも中枢神経系の機能的発達を反映するのみでなく、脳の広範な障害をよく反映し、脳障害児の早期発見に良き指標となるものであることを立証したものである。したがって、本研究は新生児神経学の上に重要は新発見を得たもので価値ある業績と認める。よって、本研究者は、医学博士の学位を得る資格があると認める