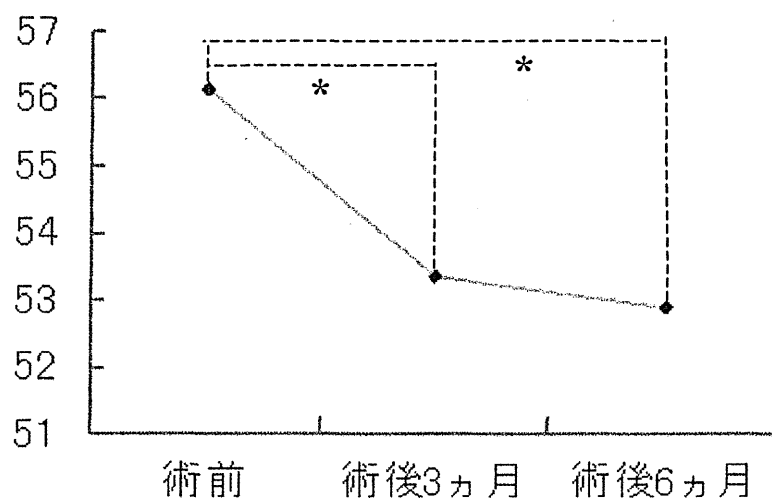


各下位尺度において分散分析を行った結果、不安神経質尺度で主効果が認められた ( $F(2, 54) = 4.652, p < .05$ )。多重比較検定の結果、術前よりも術後3ヵ月のほうが有意にT得点が低く、さらに術前よりも術後6ヵ月のほうが有意にT得点が低かった (Fig.9)。このことから、術前よりも術後3ヵ月や術後6ヵ月で不安傾向や神経質傾向が減少する傾向があることが示された。



\* < .05, \*\* < .01

Fig.9 検査時期不安神経質尺度のT得点

(3) 前頭縫合早期癒合症の患児の頭蓋形成術前後の広汎性発達障害様症状の変化

前頭縫合早期癒合症の患児の頭蓋形成術前後の広汎性発達様症状の変化について、術前と術後に有意な変化がみられるか検討するため、独立変数を検査時期(術前, 術後3ヵ月, 術後6ヵ月), 従属変数をPARS得点とし、1要因3水準被験者内計画の分散分析を行うとともに、Tukey-Kramerの重比較検定を行った。実施時期ごとの平均得点と標準偏差をTable5に示す。

Table5 実施時期ごとの平均得点と標準偏差

	術前	術後3ヶ月	術後6ヵ月
PARS得点(27例)	22.33(8.89)	15.52(6.48)	12.52(6.88)

\*()内は標準偏差

分散分析を行った結果、主効果が認められた ( $F(2,52)=33.908, p < .01$ )。多重比較検定を行った結果、術前と術後3ヵ月において、術前よりも術後3ヵ月のほうがPARS得点が有

意に低かった。術前と術後 6 ヶ月において、術前よりも術後 6 ヶ月のほうが有意に得点が低かった。さらに、術後 3 ヶ月よりも術後 6 ヶ月のほうが有意に得点が低かった(Figure10)。このことから、術前より術後 3 ヶ月や術後 6 ヶ月で広汎性発達障害様症状が減少していることが示された。

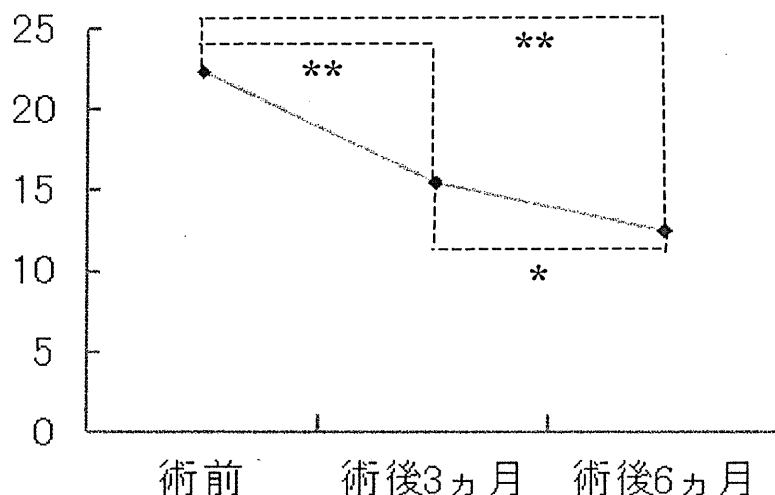


Fig.10 検査時期 PARS 得点 \* $<.05$ , \*\* $<.01$

(4) 母親の前頭縫合早期癒合症の患児に対する養育態度の変化に関する分析

母親の養育態度について、より詳細に検討するため、母親の養育態度質問紙の質問項目を、ポジティブ項目とネガティブ項目に分け、それぞれの得点について分析を行った。ポジティブ得点とネガティブ得点の項目数が異なり、カテゴリーごとの合計得点が異なるため、ポジティブ得点とネガティブ得点それぞれの最高合計得点に対する割合を産出した。前頭縫合早期癒合症の患児に対する母親の養育態度の変化について、前頭縫合早期癒合症の患児の術前と術後に有意な変化がみられるか検討するため、独立変数を検査時期(術前、術後 3 ヶ月、術後 6 ヶ月)、従属変数を母親の養育態度質問紙得点(ポジティブ得点、ネガティブ得点)とし、1 要因 3 水準被験者内計画の分散分析を行うとともに、Tukey-Kramer の重比較検定を行った。実施時期ごとの平均得点と標準偏差を Table6 に示す。

Table6 実施時期ごとの平均得点と標準偏差

	術前	術後 3 ヶ月	術後 6 ヶ月
ポジティブ得点	79.04(12.14)	84.13(11.11)	87.61(9.59)
ネガティブ得点	69.96(12.11)	63.70(12.85)	62.65(11.11)

\*()内は標準偏差

ポジティブ得点について分散分析を行った結果、主効果が認められた ( $F(2,44)=8.650$ ,

$p<.01$ )。多重比較検定を行った結果、術前と術後 6 ヶ月において術前よりも術後 6 ヶ月のほうが有意に得点が高かった。また、術前と術後 3 ヶ月において、術前よりも術後 3 ヶ月のほうが有意に得点が高い傾向があった(Fig.11)。このことから、母親の養育態度のポジティブな側面は、患児の頭蓋形成術前より頭蓋形成術後 3 ヶ月や 6 ヶ月で増加したことが示された。

ネガティブ得点について分散分析を行った結果、主効果が認められた ( $F(2,44)=4.855$ ,  $p<.05$ )。多重比較検定を行った結果、術前と術後 6 ヶ月において術前よりも術後 6 ヶ月のほうが有意に得点が高かった。また、術前と術後 3 ヶ月において、術前よりも術後 3 ヶ月のほうが有意に得点が高い傾向があった(Figure12)。このことから、母親の養育態度のネガティブな側面は、患児の頭蓋形成術前より頭蓋形成術後 3 ヶ月や 6 ヶ月で減少したことが示された。

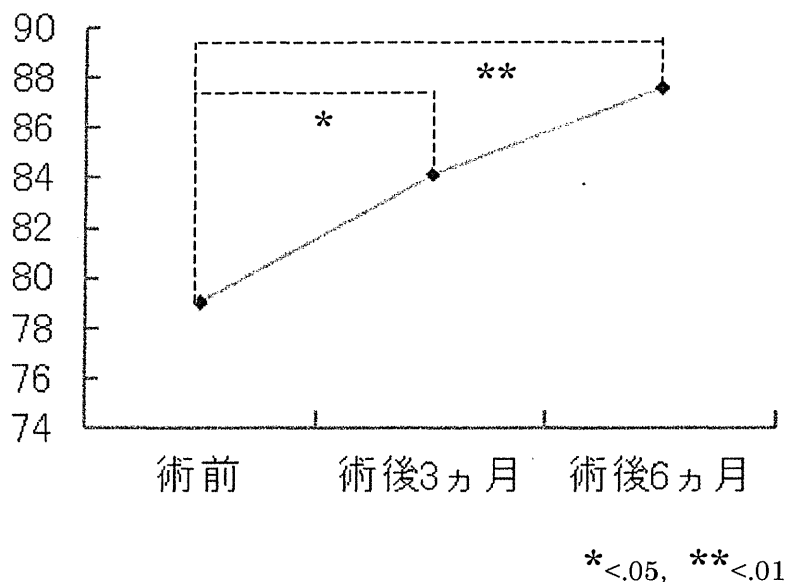


Fig.10 検査時期ポジティブ得点

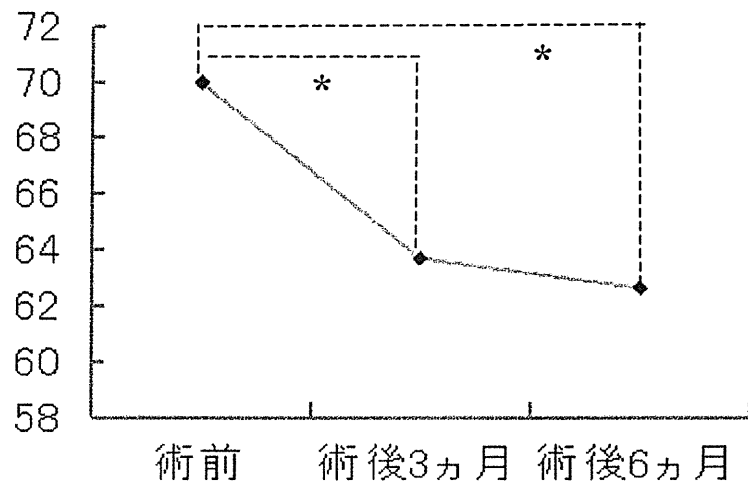


Fig.11 検査時期ネガティブ得点

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
（分担）研究報告書

臨床症状を伴う前頭縫合早期癒合症の病因・病態と診断・治療に関する研究

研究分担者 川上 浩司 京都大学医学研究科・薬剤疫学・教授  
樋之津史郎 京都大学医学研究科・薬剤疫学・准教授

研究要旨

前頭縫合早期癒合症に関する先行研究を調査し、術前後の発達に関する評価を行った研究がこれまでに無いことを確認した。このことから、本研究の重要性を確認することができた。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

（分担研究報告書の場合は、省略）

A. 研究目的

前頭縫合早期癒合症に対する手術成績について論文を検索し、そこで行われている評価方法について検討し、本研究における評価方法と比較検討する。

B. 研究方法

PubMedを用いて文献検索し、得られた検索結果から前頭縫合早期癒合症の手術成績について記載してある論文を選択し、その論文中の記載から手術の対象となった患者背景を調べ評価方法について検討した。検索式はmild trigonocephaly operationとし、2012年12月に検索を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は報告された論文に対する集計であり、倫理的問題は生じない。

C. 研究結果

検索結果は46論文がヒットし、その内10論文が前頭縫合早期癒合症の手術に関する論文であった。また、2論文は本研究の研究分担者である下地らの報告であった。残り8論文のうち、手術による頭蓋内圧更新症状の改善を認めた報告が1論文、脳内血流の増加を認めた報告が1論文あったが、その他は形態についての自覚的改善についての報告がほとんどで

発達に関する客観的な評価を行った論文は認められなかった。

D. 考察

本研究は、術前術後に発達に関するトレーニングされた調査者による評価を計画しており、これまでに同様の研究は存在しない。特に手術前の評価と同じツールを用いる術後評価を行う研究としては、はじめての研究であり、意義のある研究と考えられる。

E. 結論

今回計画している臨床症状を伴う前頭縫合早期癒合症の研究は、評価方法として世界的にも全例のない独創的な研究であり、有意義な研究になることが予想される。

F. 健康危険情報

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

「臨床症状を伴う前頭縫合早期癒合症の病因・病態と診断・治療に関する研究」班会議

精神運動発達障害を伴う前頭縫合早期癒合症に対す  
る減圧的頭蓋形成術の効果・安全性  
に関する研究

主任研究者：順天堂大学 脳神経外科 宮嶋雅一

[目次]

- 0 シェーマ（研究概略図）
- 1 目的
- 2 背景と根拠
- 3 診断基準及び定義
- 4 適格基準
- 5 施設および症例登録
- 6 一般的治療指針
- 7 診療経過調査用紙の記入と研究カレンダー
- 8 研究期間
- 9 エンドポイントの定義
- 10 統計学的考察
- 11 有害事象の評価と報告
- 12 倫理的事項
- 13 研究の費用負担
- 14 研究計画書の改訂
- 15 研究の終了
- 16 研究組織
- 17 結果の発表
- 18 文献

0 シェーマ (研究概略図)

2～4歳  
前頭部に骨隆起が触知  
精神運動発達遅延  
頭囲；正常範囲  
MRI；脳の形態学的異常なし



説明と同意  
登録  
登録時発達検査



術前発達検査



頭蓋形成術実施



術後3ヶ月発達検査



術後6ヶ月発達検査  
頭部MRI



## 1. 目的

前頭縫合早期縫合でおこる軽度三角頭蓋は、形態異常による臨床症状は発現しないと考えられていた。しかし、我々は頭蓋形成術を行った後、患児らの臨床症状に改善を認めた事実を経験している。厚生労働省の研究班で行われた前方視多施設共同調査の結果においても、術後半年と1年では頭蓋形成術により発達遅滞の改善が認められている。しかし、これまでの評価は、客観的で国際的に通用する評価法を用いた第三者による評価では無い。手術法も施設間で統一されていなかった。そこで今回、軽度三角頭蓋症例に対する頭蓋形成術の有効性を多施設による統一プロトコールを用いた臨床研究として行い、術前から臨床心理士による評価を導入して客観的に評価検討する。

## 2. 背景と根拠

近年前頭縫合早期癒合症（軽度三角頭蓋）の中に、多動傾向や運動機能障害、精神発達遅滞を呈する症例が存在する事が知られてきた。（文献1,2）下地らは2002年に三角頭蓋のなかに1歳以降に言語発達遅滞などを主徴とする広汎性発達障害を呈する例が多く、減圧的頭蓋形成術によりこれらの症状の改善の見込みがある事を報告した。（文献3）更に2004年に症候性軽度三角頭蓋に対する減圧的頭蓋形成術中の頭蓋内圧測定結果で、多くの症例に頭蓋内圧の亢進が認められる事を報告した。（文献4）これらの報告は、それまで整容的要因が大きかった三角頭蓋の手術適応に対し、発達遅滞を改善するという全く新たな手術適応の可能性を示唆した。（文献5,6）この様な背景に基づき、平成20年から平成22年において三角頭蓋の軽度発達遅滞に関する自然歴及び手術適応を明らかにする目的で、厚生労働省の精神・神経疾患研究委託（20委-9）発達期における骨格系と脳脊髄液循環動態の発生学的特性に基づく高次脳脊髄機能障害の治療および総合医療に関する研究班により、前頭縫合早期癒合症（三角頭蓋）の自然歴と手術適応に関する前方視的多施設共同調査が実施された。その結果、ON-DD scoreによって評価された三角頭蓋における軽度発達遅滞の自然歴は、①生下時には発達遅滞を認めないが1歳過ぎから2歳半までの間に多くの症例で症状が急峻に悪化する。②2.5~6歳で症状は増悪のピークを迎え、その後に緩やかな改善傾向を示す。手術症例の改善度を、自然歴と比較すると、術後半年後と1年後では統計学的有意に手術施行例においてON-DD scoreの改善を認めている。（文献7,8,9）しかし、ON-DD scoreは経時的数量的評価は可能であるが、親の主観的評価法であり、客観的で国際的にも通用する指標を用いた第三者による評価が必要であると考えられ、本研究を企画した。

### 3. 三角頭蓋の診断基準

触診にて前額部から前頭部正中に骨隆起を認め、頭部レントゲンまたは頭部 3D-CT にて前頭縫合早期癒合が確認できること。

### 4. 適格基準

上記診断基準を見たし、年齢は生後 2 歳から 4 歳、精神運動発達遅滞があり、頭囲が正常で頭部 MRI にて前頭葉の狭小化以外、脳の形態学的異常を認めない症例で、かつ本調査への参加について文書による保護者（両親）の同意が得られていること。

### 5. 施設および症例登録

#### 施設登録

- 1) 各参加施設における研究責任医師は、データセンターに施設登録を行う。
- 2) データセンターは施設登録を完了後、各担当医師に e-mail または FAX にて確認する。

順天堂大学 脳神経外科 班会議事務局 宮嶋雅一

〒113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1

TEL 03-3813-3111 内線 3341-3343 FAX 03-5802-0823

e-mail mmasaka@juntendo.ac.jp

#### 症例登録

各担当医師が症例登録連絡票に必要事項を記載し、Fax にて上記データセンターへ登録する。

#### <登録手順>

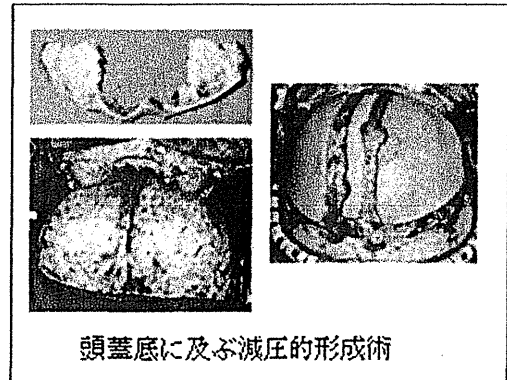
- 1) 担当医師は、研究への参加が適当と判断される症例について、文書による同意を取得した後、症例登録票を用いて症例の登録を行う。
- 2) 施設番号および各施設における登録順に番号を付記する。  
(例：001-003)
- 3) 担当医師は、署名済み同意書をカルテ内へ保存する。

### 6. 一般的治療指針

## 手術

全身麻酔が可能であることを末梢血及び生化学・血清学的検査、血圧・脈拍、胸部 XP、心電図などで確認する。

術式：減圧的頭蓋形成術



## 7. 診療経過調査用紙の記入と研究カレンダー

### 診療経過調査用紙の記入

#### a. 患者基本情報

年齢、性別、身長、体重、頭囲を記載する。

#### b. 神経心理検査

新版 K 式発達検査 2001

国リハ式<S-S 法>言語発達遅滞検査質問紙

日本語版 CBCL (Child Behavior Checklist)

PARS (Pervasive Developmental Disorders Autism Society Japan Rating

Scale)

母親の養育態度質問紙 (Benesse 教育研究開発センター 2008)

#### c. 頭部 MRI; delta ADC

追跡時 (「研究カレンダー」に沿って以下の項目を評価する)

#### a. 有効性評価項目

神経心理検査

新版 K 式発達検査 2001

国リハ式<S-S 法>言語発達遅滞検査質問紙

日本語版 CBCL (Child Behavior Checklist)

PARS (Pervasive Developmental Disorders Autism Society Japan Rating

Scale)

母親の養育態度質問紙（Benesse 教育研究開発センター 2008）

c. 頭部 MRI; delta ADC

b. 安全性評価項目

頭部 CT：頭蓋内出血、脳挫傷の有無

術後感染症（髄膜炎、皮下感染など）の有無、

術後てんかんの有無

頭部外傷による脳挫傷、頭蓋内出血の有無

#### 研究カレンダー

調査項目	登録		術後 3ヶ月	術後 6ヶ月
	登録時	術前		
患者基本情報	○			
新版 K 式発達検査	○	○	○	○
頭部 MRI	○			○
国リハ式<S-S 法>	○	○	○	○
GBCL	○	○	○	○
PARS	○	○	○	○
養育態度質問紙	○	○	○	○
頭部 3D-CT	○			○
有害事象の有無			○	○
保護者の QOL	○			○

#### 8 研究期間

登録期間：2年（2012年10月1日～2014年9月30日）

追跡期間：術後6ヶ月

#### 9 エンドポイントの定義

## 主要エンドポイント

術後6ヶ月のDQの改善

精神運動発達の経時的変化

## 副次エンドポイント

重篤な有害事象の発生

## 10 統計学的考察

臨床研究倫理指針に沿った前向き観察研究であり、研究者が所属する医療機関内の患者の診療録等の既存の診療録を用いて、軽度三角頭蓋に対する減圧的頭蓋形成術の効果と安全性の評価を目的としており、もっぱら集計、単純な統計処理を行う調査研究である。

## 11 有害事象の評価と報告

### 11.1 有害事象の定義

有害事象とは、医薬品の使用または放射線療法、外科手術と関連したあらゆる好ましくない（日常生活を障害する）あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状または罹病（morbidity）のことをいい、因果関係の有無は考慮しない。重篤な有害事象とは、有害事象のうち、以下のものをいう。

1. 死亡
2. 死亡につながるおそれのあるもの
3. 治療のために病院または診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの
4. 障害
5. 障害につながるおそれのあるもの
6. その他、1～5に準じて重篤であるもの
7. 後世代における先天性の疾病または異常

### 11.2 有害事象の評価

術中または追跡期間中に観察された有害事象は、その発生を知った時点、及び、「7.4. 研究カレンダー」に定めたスケジュールに基づいて評価する。なお、有害事象は研究期間内において転帰が確定するまで追跡調査する。

### 11.3 予期される有害事象

本研究に関連して予期される有害事象は以下のとおりである。

#### 重篤な有害事象

外科的処置を必要とする頭蓋内血腫、脳損傷：稀

術後感染症（髄膜炎、皮下感染など）：稀

てんかん発作：頻度不明（極めて稀）

### 11.4 有害事象の緊急報告と対応

#### 11.4.1 報告義務のある有害事象

報告義務のある有害事象は、「11.1 有害事象の定義」で規定した「重篤な有害事象」のうち、術中または観察期間中に発生したものとする。

#### 11.4.2 報告手順

各施設の研究責任医師または担当医師は、所定の1次報告（7日以内）、および最終報告を行う。

#### 緊急時の連絡先

##### 主任研究者

宮嶋雅一 〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1

TEL：03-3813-3111 内線3341-3343 FAX：03-5802-0823

e-mail：mmasaka@juntendo.ac.jp

## 12 倫理的事項

### 12.1 遵守すべき諸規則

本研究に関与するすべての者は「世界医師会ヘルシンキ宣言」、及び「臨床研究に関する倫理指針」（平成15年7月30日厚生労働省告示第255号、平成20年7月31日全部改訂）に従う。

### 12.2 倫理審査委員会への付議

当研究は「臨床研究の倫理指針」に沿った観察研究であり、本臨床研究計画がこの指針に適合しているか否か、その他臨床研究の適正な実施に関し必要な事項について、あらかじめ、主たる研究機関における倫理審査委員会にて審査が行われている。本臨床研究計画は連結可能匿名化された情報を収集するものであり、特段、倫理審査委員会への付

議を必要としないと判断される。各参加施設の見解に応じて迅速審査等、倫理審査委員会の承認をうける必要がある場合には、適正に承認手続きを履行する。

### 12.3 説明・同意文書の作成と改訂

説明・同意文書は各施設の研究責任医師が作成する。ただし、主任研究者が見本として作成した説明・同意文書を修正して用いてもよい。また、必要に応じて、作成した説明・同意文書は研究開始前に所属する医療機関の倫理審査委員会に提出し、その承認を得る。

研究開始後に研究責任医師が被験者の同意に関連する新たな知見を得、説明・同意文書の改訂が必要と判断した場合にはそれを改訂する。なお、改訂の内容を重大と判断する場合は所属する医療機関の倫理審査委員会に提出し、その承認を得る。

### 12.3 インフォームド・コンセント

担当医師は、被験者が研究に参加する前に、説明文書を用いて十分説明し、研究への参加について自由意思による同意を保護者から文書として得る。保護者については、親権者に限定する。文書による同意を得る際には、説明を行った担当医師、並びに被験者（保護者）が説明文書の内容を十分理解した上で、同意文書に各自日付を記入し、記名捺印または署名する。なお、担当医師は、記名捺印または署名した同意文書の写しを説明文書と共に被験者（保護者）に交付し、同意文書原本は説明文書と共にカルテに添付して当該医療機関で保管する。

研究参加中の被験者（保護者）が同意の撤回を申し出た場合、担当医師、並びに被験者（保護者）はその旨を記載した文書（同意撤回文書）に各自日付を記入し、記名捺印または署名する。その同意撤回文書の写しを被験者に交付し、原本はカルテに添付して当該医療機関で保管する。

### 12.4 プライバシーの保護と患者識別

研究に携わる関係者は被験者の個人情報保護に最大限の努力をばらう。担当医師は、症例登録票及び症例報告用紙等を当該医療機関外に提供する際には、新たに被験者識別コードを付し、それを用いる。医療機関外の者が被験者を特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は記載しない。データセンターが医療機関へ照会する際の被験者の特定は、担当医師が管理する被験者識別コードを用いて登

録を行う。

## 13 研究の費用負担

### 13.1 資金源及び起こりうる利害の衝突

本研究は厚生労働省科学研究費補助金の支援を受けて行われる。ただし、研究の結果に関わらず、それが団体に何ら利益や損害を与えることはない。また、本研究によって特許が生ずることはない。

### 13.2 本研究の治療に関する費用

本研究は健康保険の範囲内で行われ、研究期間中の観察・検査、使用薬剤等には被験者の健康保険が適用される。

### 13.3 健康被害に対する補償

本登録事業で行われる検査及び手術法は通常の診療で広く用いられるものである。従って、本研究には通常の診療を上回る危険性は無く、健康被害に対する補償は行わない。ただし、本登録事業の実施に起因して有害事象が発生し、被験者に健康被害が生じた時は、適切な治療、その他必要な措置を受けることができるように主任研究者、担当医師、実施医療機関が対応する。なお、研究の実施に関わる医師及び実施医療機関は賠償責任保険に加入する。

## 14 研究計画書の改訂

主任研究者は研究開始後に研究計画書の改訂が必要になった場合には、主任研究者の所属する研究機関の倫理審査委員会で審査を受けなくてはならない。各実施医療機関での再審査の必要性については、当該施設の研究責任医師の判断に委ねる。

改訂後、主任研究者は改訂後の研究計画書または改訂内容を担当医師、データセンターに送付する。施設の研究責任医師は研究計画書の改訂内容に応じて被験者への説明文書を改訂する。

## 15 研究の終了

追跡期間の終了及び全ての症例報告の確定をもって研究の終了とする。データセンターから全症例報告書の確定の連絡を受けた主任研究者は、研究が終了したことを施設の研究責任医師に報告する。報告を受けた研究責任医師は、医療機関の長及び関連部門にそ



の旨を報告する

## 16 研究組織

厚生労働省難治性疾患克服研究班 「臨床症状を伴う前頭縫合早期癒合症の病因・病態と診断・治療に関する研究」班の班員で組織する。

### 主任研究者名

宮嶋雅一 順天堂大学医学部 脳神経外科 先任准教授

### 研究者名

川上浩司 京都大学医学部 薬剤疫学 教授

樋之津史郎 京都大学医学部 薬剤疫学 准教授

下地武義 順天堂大学医学部 脳神経外科 非常勤講師

柿谷正期 立正大学心理学部 教授

富永大介 琉球大学教育学部 教授

下地一彰 順天堂大学医学部 脳神経外科 助教

(1) 研究を実施する上での様々な日常的なご相談は下記の担当医に連絡。

下地一彰：順天堂大学脳神経外科  
：〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1  
：TEL 03-3813-3111 内線3341-3343

(2) 研究班全体を通して討議すべき重大な事態や重大な副作用などは、担当医を通すかあるいは直接に下記に連絡する。

・主任研究医師：宮嶋雅一；所属 順天堂大学 脳神経外科  
連絡先 順天堂大学 脳神経外科  
住所 〒 113-8421 東京都文京区本郷2-1-1  
TEL 03-3813-3111 内線 3341-3343

(3) 統計解析責任者

川上浩司 京都大学医学部 薬剤疫学 教授

樋之津史郎 京都大学医学部 薬剤疫学 准教授

## 17. 結果の発表

本研究の結果は、厚生労働省難治性疾患克服研究班「臨床症状を伴う前頭縫合早期癒合症の病因・病態と診断・治療に関する研究」班に属する。研究グループの共同発表として報告する。

## 18. 文献

1. Becker DB, Petersen JD, Kane AA, Craddock MM, Pilgram TK, Marsh JL: Speech, cognitive, and behavioral outcomes in nonsyndromic craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 116: 400-407, 2005
2. Kapp-Simon KA, Speltz ML, Cunningham ML, Patel PK, Tomita T: Neurodevelopment of children with single suture craniosynostosis: a review. *Childs Nerv Syst* 23: 269-281, 2007
3. Shimoji T, Shimabukuro S, Sugama S, Ochiai Y: Mild trigonocephaly with clinical symptoms: analysis of surgical results in 65 patients. *Child's nerv syst* 18: 215-224, 2002
4. Shimoji T, Tomiyama N: Mild trigonocephaly and intracranial pressure of 56 patients. *Child's nerv syst* 20: 749-756, 2004
5. Collmann H, Sorensen N, Krauss J: Consensus: trigonocephaly. *Childs Nerv Syst* 12: 664-668, 1996
6. Kelleher MO, Murray DJ, McGillivray A, Kamel MH, Allcutt D, Earley MJ: Non-syndromic trigonocephaly: surgical decision making and long-term cosmetic results. *Childs Nerv Syst* 23: 1285-1289, 2007
7. 大井静雄: 前方視的多施設共同研究 3 大プロジェクト 小児の脳神経 34:1-9, 2009
8. 大井静雄、下地武義、宮嶋雅一、稲垣隆介、高橋里史: 前頭縫合早期癒合症 (三角頭蓋) の自然歴と手術適応に関する前方視的多施設共同調査 小児の脳神経 35:29-34, 2010
9. 大井静雄、下地武義、宮嶋雅一、稲垣隆介、高橋里史: COE-Big 4 Trigonocephaly Japan 前方視的データ解析結果 発達期における骨格系と脳脊髄液循環動態の発生学的特性に基づく高次脳脊髄機能障害の治療および総合医療に関する研究 総括報告書: 32-37, 2011

## 研究協力のお願いと同意書

### 患者さんとご家族への説明書

本研究は研究課題名を「精神運動発達障害を伴う前頭縫合早期癒合症に対する減圧的頭蓋形成術の効果・安全性に関する研究」といいます。これは厚生労働省が支援する特定疾患対策研究事業で実施する研究の課題のひとつです。

#### 1. この研究はどのようにして必要なのでしょう？

日本における小児脳神経外科の医療は、今世紀に至って、その医療連携、総合チーム医療等の充実から確実に進歩してきております。それでも、まだまだ頭蓋骨縫合早期癒合症の医学的見地には不明のところも多く、今後の課題も山積みしています。平成 24 年度よりスタートしました厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業による前頭縫合早期癒合症の研究プロジェクトは、これらの未解決の諸問題に取り組むところにおかれています。その中で、従来、軽度の前頭縫合早期癒合症は整容的な面から手術の対象になりませんでした。発達遅滞を伴う場合は手術により改善するとの報告が出て来ています。しかし、これらの報告は親の主観的評価に基づくもので、手術の有効性を確認するには、客観的指標に基づく評価が必要であります。その観点から、本研究班は多施設共同調査による本課題の分析を計画いたしました。

#### 2. 前頭縫合早期癒合症（三角頭蓋）とはどんな病気？

頭蓋骨縫合が先天性に骨性癒合した状態を頭蓋骨縫合早期癒合症といいます。頭蓋骨縫合早期癒合症の病因ははっきりとわかっておりません。そして、頭蓋骨縫合早期癒合症では、主として胎児期（胎生 8 週以降）に生ずる頭蓋骨の発生段階での異常が、特にある種の早期癒合症を発生させるという概念（奇形発生の時期特異性）は定まっていません。胎児期での異常が必ずしも本奇形の要因であるとの学説は確立されたものではありません。

前頭縫合早期癒合症は、この頭蓋骨縫合早期癒合症のひとつで、前頭縫合の早期癒合により生じます。発生頻度は、報告によりかなりのばらつきがありますが、10 万人に対し、5～100 人の範囲とされています。形態的に三角頭蓋をきたし、男：女＝9：4 で男児に多い疾患です。単一縫合の早期癒合症の中で、頭蓋内圧亢進の病態を呈する率は最も高いとする報告があります。三角頭蓋の顔貌は、突出した前頭縫合の骨稜、眼窩上縁の形成不全と眼窩間距離の短縮など、眼窩外側の形成不全、前頭骨の両側外側面の平坦化が特徴的です。頭部レントゲンでは、前頭縫合の全域もしくは一部の癒合、眼窩間距離の短縮と両眼窩縁の内側上方挙上、前頭骨円蓋部の平坦化がみられます。頭部 CT 所見としても、眼窩外側の形成不全が特徴的にみられます。治療は病態と年齢に応じて極めて多彩な手術術式がそれぞれに適応となります。外科的治療のゴールは、整容上の問題解決と、十分な減圧効果を得ることの 2 点にあり、後者により神経症状の改善をも期待しうるものです。平成 20 年から平成 22 年において三角頭蓋の軽度発達遅滞に関する自然歴及び手術適応を明らかにする目的で、厚生労働省の研究班により、前頭縫合早期癒合症（三角頭蓋）の自然歴と手術適応に関する前方視的多施設共同調査が実施されました。その結果、三角頭蓋における発達遅滞の自然歴は、①生下時には発達遅滞を認めないが 1 歳過ぎから 2 歳半までの間に多くの症例で症状が急峻に悪化する。② 2.5～6 歳で症状は増悪のピークを迎え、その後緩やかな改善傾向を示す。手術症例の改善度を、自然歴と比較すると、術後半年後と 1 年後では統計学的有意に手術施行例において発達遅滞の改善を認めているとの結果が報告されております。しかし、これらの発達の評価は主に親の主観的な評価に基づくもので、客観的指標に基づくものではありません。

### 3. 患者さんご家族の治療方針に関する意思表示と研究の方法

前頭縫合早期癒合症（三角頭蓋）の診断が頭部レントゲンまたは頭部 CT で決定された後、その治療選択（外科的治療または経過観察）として、ご家族の最終意志決定に従います。

治療指針の決定に際しては、本研究の説明同意承諾書を用いて患者家族に説明を行います。

外科的治療は、保健適応の範囲内での手術手技で頭蓋骨縫合早期癒合症の手術を行います。

研究に参加される患者さんは登録時、手術前と術後3ヶ月と6ヶ月に専門の臨床心理士による発達検査を受けて頂きます。同時にご家族へのインタビューをさせていただきます。患者さんの検査とご家族のインタビューを合わせた所要時間は、約1時間半かかります。

### 4. 研究参加予定期間

この研究は平成24年秋から開始し、中間的には平成26年一杯で最終解析とします。勿論その後の経過観察も重要ですので、上記研究班が続く場合は継続に関してまた改めてお願いしたいと考えています。

### 5. 対象となる患者さんと参加登録予定数

本研究の対象となる患者さんは1) 前額部から前頭部正中に骨隆起が触知される。2) 頭部レントゲンまたは頭部 CT にて前頭縫合早期癒合が確認できる。3) 年齢は生後2歳から4歳。4) 精神運動発達の遅れがある。5) 頭囲は正常範囲内にある。6) 頭部 MRI にて前頭葉の狭小化以外に脳の形態学的異常が認められない。以上の全項目を満たしていることが条件になります。

手術を実際にお受けになられます患者さんを20名予定しています。

### 6. 予期される臨床上の利益および危険性または不便

小児脳外科医が一定の基準の下に診断し、手術を決定し実行します。この研究結果が明らかになった暁には、我が国の臨床症状を持つ軽度三角頭蓋に、一定の治療方針が示されることとなります。本研究では現在日常的に実施されている診断と手術手技を用い、新たな企み・新規のまして未知の治療をするものではありませんが、この手術による危険性はゼロではありません。

定期的な診察の他に臨床心理士による術後評価を行います。その分だけ多少ご不便をお掛けするかもしれません。

### 7. 他の治療方法および予測される重要な利益および危険性

手術をしない選択があります。しかし、平成20年～22年の厚生労働省の前頭縫合早期癒合前向き多施設共同調査の結果では、前頭縫合早期癒合症の自然歴よりも手術患者さんの発達遅滞の改善が良い事が示されており、手術による合併症は極めてまれですが（いずれも1%未満）、術後脳挫傷、頭蓋内出血、感染とてんかん発作が考えられます。沖縄県立小児医療センターでは現在までに420例にこの手術が行われております。軽度の脳挫傷4例ありましたが、いずれも改善し、外傷性てんかんへ移行した例はありません。術後の髄膜炎などの重篤な感染症はありませんが、皮膚に限局した感染は10例程度ありましたが、すべて抗生剤による保存的治療にて改善しております。

### 8. 本研究に関連する健康被害が発生した場合の補償および治療

本研究で用いる診断と治療はすでに一般の通常の医療として保険医療で認められている範囲のものばかりです。研究班独自で未承認の治療をしようという訳ではありません。従って原則的には本研究は通常一般の診療レベルの医療行為に属します。万一、健康被害が生じた時の対応は各施設毎に一般的に実施される医療事故対応として対処されるものであります。

### 9. 自由意思による参加、同意の随時撤回、また、参加拒否や同意撤回による不利益な取り扱いを受けないこと

本研究の趣旨を理解し、研究協力を頂くことの意義について了解頂ける患者さんが対象になり、文書により同意の得られる方のみが参加し登録させていただきます。一旦同意頂いた方であっても理由の如何に関わらずいつでもご本人あるいはご家族のご都合により研究からの離脱はできますし、離脱され