

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

研究課題：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

課題番号：H24 - 難治等（難） - 指定 - 008

研究代表者：順天堂大学医学部脳神経外科

宮嶋 雅一

研究分担者：京都大学大学院医学系研究科・薬剤疫学

川上 浩司

岡山大学病院新医療研究開発センター

樋之津 史郎

順天堂大学医学部脳神経外科

下地 武義

立正大学心理学部

柿谷 正期

琉球大学教育学部

富永 大介

順天堂大学医学部脳神経外科

下地 一彰

研究の要旨

発達障害を伴う軽度三角頭蓋を対象として、減圧的頭蓋形成術の有効性及び安全性の評価を目的に、前方視的多施設共同研究を行った。初年度はプロトコルの作成と単施設による先行研究を行った。前方視的多施設共同研究は2012年10月1日より症例の登録を開始し、2013年12月までに発達障害を伴う軽度三角頭蓋が疑われる15例の患児が登録された。統計学的解析には症例数が達していない為、個々の症例について検討した。術後6ヶ月にDQの改善を認めた例は、術前の頭部単純撮影で最大眼窩外側の幅/最大頭蓋冠の幅の比(T Index)が0.6未満で、前頭部横径と比較して頭頂後頭部横径の拡張を認め、形態的に三角形を呈していた。一方DQの改善を認めなかった例は、T Indexが0.6以上と頭頂後頭部横径の拡張は認めず、形態的にも楕円形を呈していた。DQの改善を認めた例は、術中の頭蓋内圧が高い傾向があった。現在まで重篤な有害事象は無く経過している。プロトコルの適格基準のみでは、手術により改善する例としない例が混在しており、手術有効例を選択する為には、形態学的基準及び頭蓋内圧や頭蓋内コンプライアンスなどの生理学的基準を加えた診断基準を作成する必要がある。先行研究では、短期的には減圧的頭蓋形成術後に、患児の精神運動発達が改善する事が明らかになった。しかし、自然歴との比較が無い為、手術の有効性についての結論は未だ出ていない。

A 研究目的

現在、社会的問題となっている発達障害を持ち合わせている患児の中に、軽度三角頭蓋を併存することが少なからず存在する。前頭縫合の早期癒合で生じる軽度三角頭蓋は、一般的に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るが、下地らは頭蓋形成術を行った後、臨床症状に改善を認めた症例を数多く報告している。この症例の持つ臨床症状は主に前頭葉機能不全によるものと捉えられ、頭蓋形成術により、この発達障害を改善することで患児本人のみならず、患児の家族に対する心理的、経済的負担を軽減する可能性がある。しかしこれまで報告された症例の有効性の評価は、客観的指標を用いた第三者による評価では無く、また診断基準も曖昧であった。その為、頭蓋形成術の有効性の評価と診断基準を明確にする目的で、軽度三角頭蓋症例に対する頭蓋形成術の有効性を前方視的多施設共同研究により評価を行った。

軽度三角頭蓋には、兄弟例が存在し、男児に多い事などから、遺伝性素因が強く関与している可能性が示唆される。頭蓋の発達と自閉症スペクトラムの両者に関連のある遺伝子が、協力研究者の研究により同定された。この遺伝子を始め、次世代シーケンサーを用いて網羅的に患児及び両親の遺伝子を解析することにより、臨床症状を伴う軽度三角頭蓋の原因となる遺伝子を探索する。原因となる遺伝子が同定されれば、疾患の発症機序の解明及び治療法の開発に大きく寄与すると考えられる。

B 研究方法

- 1) 単施設による先行研究；対象は、触診にて前額部から前頭正中部に骨性隆起を認め、頭部CTにて前頭縫合早期癒合を確認できる症例で、年齢は2歳から5歳の28例（男；26、女；3）である。評価項目は、1、新版K式発達検査 2、国リ八式<S-S法>言語発達遅滞検査 3、日本語版CBCL (Child Behavior Checklist) 4、広汎性発達障害日本自閉

症協会評定度(Pervasive Developmental Disorders Autism Society Japan Rating Scale: PARS) 5、母親の養育態度 (by Benesse Corporation) を用いて、術前、術後3ヶ月及び6ヶ月の時点で評価した。

- 2) 前方視的多施設共同研究；統一プロトコールを作成し、2012年10月1日より症例の登録を開始した。その後プロトコールに従い術前に2回の臨床心理士による客観的評価を行い、共通の手術手技による減圧的頭蓋形成術を施行、術後3か月と6か月に評価を行った。評価項目は1、新版K式発達検査 2、国リ八式<S-S法>言語発達遅滞検査 3、日本語版CBCL (Child Behavior Checklist) 4、汎性発達障害日本自閉症協会評定度(Pervasive Developmental Disorders Autism Society Japan Rating Scale: PARS) 5、母親の養育態度を用いた。主要エンドポイントは、術後6か月DQの改善と精神運動発達の改善で、副次エンドポイントは、重篤な有害事象の発生である。

- 3) 低侵襲的診断法の開発；頭蓋骨縫合早期癒合症では、脳容積の増加と比較して、頭蓋内容積の増加が制限され、脳はいわば狭い場所に詰め込まれた状態になっている。その為、健常児と比較して、患児の脳実質の水分子の運動は制限されていると推定される。この状態をMRIの拡散強調画像を用いて、軽度三角頭蓋3例と同年齢の軽度頭部外傷3例で観察した。具体的には、1心拍中に変化するADC値を測定し、その最低値と最高値の差をdelta ADCとした。Delta ADCは水分子の心拍動による動きを表している。

- 4) 自閉症スペクトラムと頭蓋骨早期癒合症と共通する原因遺伝子の探索；

順天堂大学及び沖縄小児医療センターにて診療中の軽度三角頭蓋のうち、承諾得られたご両親及び本人の血液または唾液よりDNAを抽出する。解析は共同研究者の理化学研究所で行う。

5)

(倫理面への配慮) 2012年9月1日に順天堂大学病院の倫理委員会に研究計画を申請し、同年9月21日に承認を受けた。人権擁護上の配慮；ヘルシンキ宣言を遵守し、1、研究への参加は保護者の自由意思による。2、研究に参加後でも自由意思にて参加を取り消すことができる。3、参加者の人権擁護のために、手術を担当する施設では倫理委員会の審査を受けることが義務付けられる。4、個人情報厳重に管理する。医学論文に発表する場合は、個人情報を完全

にマスクして報告する。5、研究に用いた診療データは各研究者が責任を持って保管する。

C 研究結果

1) 単施設による先行研究；術前、術後3ヶ月および術後6ヶ月を検査時期とし、それを独立変数とし、各時期に得られた平均得点を従属変数とし、1要因3水準被験者内計画の分散分析を行った。主効果が認められた指標に関しては、Tukey-Kramer法による多重比較検定を行った。

各検査の分析結果を示す。

新版K式発達検査；姿勢・運動、認知・適応、言語・社会および、全てを合わせた全領域の発達指数の平均指数を求めた。

28症例の各領域における期間ごとの発達指数の平均値と標準偏差姿勢・運動

は分散分析を行った結果、主効果を認められなかったが、しかし、その他の指数は主効果が認められた。認知・適応で ($F(2, 54) = 0.447, p < .01$),

言語・社会で ($F(2, 54) = 12.964, p < .01$), 全領域で ($F(2, 54) = 12.788,$

$p < .05$) で多重比較検定の結果、術前よりも術後3ヶ月と術後6ヶ月で有意に指数が高かった。

言語発達は、国リ八式<S-S法>言語発達遅滞検査の質問紙の中の、言語・コミュニケーション・遊びについての質問紙使用し、ことばの表出とことばの理解

について評価した。各指標において分散分析を行った結果、ことばの表出で主効果が認められた ($F(2, 46) = 8.650, p < .01$)。多重比較検定の結果、術前よりも術後3ヶ月および術後6ヶ月のほうが有意に高かった。このことから、術前よりも術後3ヶ月と術後6ヶ月でことばの表出が増加したことが示された。

日本語版CBCL；こどもの情緒と行動を日本語版CBCLにて評価した。対象の2歳と3歳の患児にはCBCL/2-3を4歳の患児には日本語版CBCL/4-18を使用した。行動の問題の変化を検討するための分析には、T得点を利用した。我々の症例の対象年齢が2-4歳のため、CBCL/2-3とCBCL/4-18において、類似している4下位尺度、引きこもり尺度、攻撃尺度、不安神経質尺度、注意集中尺度は、全症例を対象にし、他の4下位尺度2-3歳で反抗尺度、依存分離尺度、発達尺度、睡眠・食事尺度、4-18歳で身体的訴え尺度、社会性の問題尺度、思考の問題尺度、非行的行動尺度はそれぞれで分析した。各下位尺度の分散分析の結果は、ひきこもり尺度で $F(2, 54) = 10.506, p < .01$ 攻撃尺度で $F(2, 54) = 15.875, p < .01$ 睡眠・食事尺度で $F(2, 28) = 6.368, p < .01$ 発達尺度で $F(2, 28) = 7.137, p < .01$ 反抗尺度で $F(2, 28) = 11.870, p < .01$ 注意集中尺度で $F(2, 54) = 4.228, p < .05$ 不安神経質尺度で $F(2, 54) = 4.652, p < .05$ これらの尺度は多重比較検定の結

果、術前より術後3ヶ月、術後6ヶ月において有意にT得点が低くなっていった。その他の尺度、依存分離、思考の問題、社会性の問題、非行行動、身体的訴えなどの尺度ではT得点は下がる傾向はあるが、有意差はなかった。

広汎性発達障害日本自閉症協会評定尺度(PARS)；分散分析の結果 $F(2, 52)=33.908$, $p<.01$ で、多重比較検定の結果で術後有意に得点の低下が見られた。

母親の養育態度；分散分析の結果、養育態度におけるポジティブ得点は $F(2, 44)=8.650$, $p<.01$ で、ネガティブ得点は $F(2, 44)=4.855$, $p<.01$ であった。これらの多重比較検定の結果として、前者では術後有意に得点を上げ、後者では下げていた。

2) 前方視的多施設共同研究；2012年10月より2013年12月までに、発達障害を伴う軽度三角頭蓋が疑われる15例(順天堂；5例、沖縄南部小児医療センター；10例)の患児が登録された。そのうち手術が終了し、術後6か月の発達検査が終了した患児は8例(順天堂；3例、沖縄南部小児医療センター；5例)で、未だ統計学的解析が可能な症例数(23例)には達していない。そこで、今回は個々の症例について検討した。

順天堂の症例で術後6ヶ月にDQの改善を認めた例は、術前の頭部単純撮影で最大眼窩外側の幅/最大頭蓋冠の幅の比が0.6未満で、前頭部横径と比較して頭頂後頭部横径の拡張を認め、形態的に三角形を呈していた。一方DQの改善を認めなかった例は、術前の頭部単純撮影で最大眼窩外側の幅/最大頭蓋冠の幅の比が0.6以上と頭頂後頭部横径の拡張は認めず、形態的にも楕円形を呈していた。DQの改善を認めた例は、術中の頭蓋内圧は15mmHg以上であった。DQの改善が認められなかった例では、術中頭蓋内圧が15mmHg未満であった。

3) 軽度三角頭蓋では軽度頭部外傷の患児と比較して、頭部MRI拡散強調画像で前頭葉のdelta ADCの低下を認め、軽度三角頭蓋では前頭葉での水分子の動きの低下が推定された。

4) 本年度は原因遺伝子の探索について、順天堂大学、沖縄小児医療センター及び理化学研究所の倫理委員会に申請し承認を得た。2013年12月より検体の採取を開始した。

D 考察

従来、軽度三角頭蓋の症例には臨床症状の発現は稀であるとされてきたが、言語発達遅滞、多動や自閉傾向などの臨床症状を持つ患児が多く存在し、頭蓋形成術で症状の軽減が計られると報告されている。更に、軽度三角頭蓋患児の90%以上に術中の頭蓋内圧測定で頭蓋内圧亢進を認め、この病態の臨床症状の発現には、前頭蓋の狭小化による前頭葉の絞扼に関連すると考えられる。自閉症スペクトラムを例にとると、患児

の脳の容積は、正常児の脳容積と比較すると、大きいことが報告されている。更に、自閉症スペクトラムでは前頭葉弁蓋部の血流低下と成人期の症例では、この部位の皮質容積の減少(萎縮)が報告されている。前頭縫合早期癒合症で最も脳が絞扼を受ける部位は前頭葉の弁蓋部であり、前頭縫合早期癒合が前頭葉の発達に負の影響を及ぼしている可能性が示唆される。以上のことから、前頭葉の絞扼の解除を目的とする減圧的頭蓋形成は、前頭葉の発達によりよい環境を提供することになると予想される。

単施設の先行研究結果、短期的には減圧的頭蓋形成術により、患児の認知・適応、言語・社会性および全領域の平均DQで術前に比し、有意な上昇の結果を示していた。使用した5評価法いずれにおいても、術後改善の傾向を示した結果は、軽度三角頭蓋の患児たちの持つ臨床症状が、手術を境に改善が見られ、この結果は、手術の有効性を示唆するものである。しかし、先行研究では、自然歴との比較が困難であることから、術前3ヶ月と術直前、術後3ヶ月、6ヶ月に同検査を施行する多施設共同研究を計画し実施した。多施設共同研究のプロトコルの診断基準は、精神運動発達遅滞、触診にて前額部から前頭部正中に骨隆起を触知、頭囲は正常範囲内とした。その結果、未だ統計学的解析が可能な症例数には満たないが、手術により改善する例としない例が混在していた。その為、形態学的基準及び頭蓋内圧や頭蓋内のコンプライアンスなどの生理学的基準を、診断基準に加える必要があると考えられる。具体的には診断基準には、画像診断上の前頭蓋(前頭葉)の狭小化を示す定量的指標を設ける事と、持続頭蓋内圧測定による頭蓋内圧及び頭蓋内脈圧を測定し、一定の基準値を設ける必要があると考えられる。

1) 達成度について；先行研究の統計学的解析を行い、関連学会で報告した。前方視的多施設共同研究は2013年12月現在まで、登録者は順天堂病院で5名と沖縄南部子供医療センターで10例の計15例である。その内7例が術後6か月の発達検査が終了している。統計学的解析可能な目標症例数30例には至っていないが、今後1年間で目標症例数を達成できる事が予想され、概ね順調に研究は進行している。

2) 研究成果の学術的、国際的・社会的意義について

軽度三角頭蓋に、臨床症状を伴うという国際的な報告は少ない。それに伴う臨床症状が手術で改善するという点では、本研究が世界で唯一である。軽度三角頭蓋であることが治療の対象と認識されていなかったことから、治療の機会を失っていた多くの患児が、治療効果による症状の改善という恩恵を受けることが可能になる。この発達障害を治療により改善することで、患児本人のみならず、患児の家族に対する心理的、

経済的負担を軽減する可能性がある。これは施設利用者の減少という医療福祉資源消費を軽減することから、医療経済的な貢献も期待できる。また、発達障害に対する、原因究明の研究に発展することも期待できる。言語の改善は担当医および患児家族にとって印象的で、多動や自閉傾向が改善されて、普通小学校・普通中学・普通高等学校及び大学へ通学できるようになる児が少なからず認められることは、社会・経済に及ぼす影響は大きいと考える。

3) 今後の展望について

前向き共同研究を継続し、目標症例に達した後には統計学的解析を行い、手術の有効性を評価する。同時に、手術の有効であった症例と無効であった症例を個別に解析して、術前の頭部画像所見、術中の頭蓋内圧測定値と心理的検査の結果を総合して評価検討することにより、手術の有効であるパラメーターを抽出し、この疾患の重症度分類と診断基準を作成する。この研究で開発した診断基準が一般的なものになれば、治療が必要とされる患児は年間約2,000例と予測され、多くの障害児へ、臨床症状の改善の可能性を提供することができる。

臨床症状を伴う軽度三角頭蓋の原因となる遺伝子が同定されれば、疾患の発症機序の解明及び治療法の開発に大きく寄与すると考えられる。

4) 研究内容の効率性について

対象が幼児である為、個々の症例の心理検査には膨大な時間を要し、2施設での前向き研究であるため、単位期間あたりの検査及び手術数には限界があり、症例の集積及び経過観察には長期間を要した。効率性を高めるには、施設数を増やす必要がある。

E 結論

先行研究では、短期的には減圧的頭蓋形成術後に、患児の精神運動発達が改善する

事が明らかになった。しかし、自然歴との比較が無いため、手術の有効性についての結論は未だ出ていない。前向き多施設共同研究のプロトコルの適格基準のみでは、手術により改善する例としない例が混在していた。手術有効例を選択する為には、形態学的基準及び頭蓋内圧や頭蓋内コンプライアンスなどの生理学的基準を、診断基準に加える必要があると考えられる。

F 健康危険情報

特記事項なし

G 国内

口頭発表

宮嶋雅一；発達遅滞を伴う前頭縫合早期癒合症における頭蓋拡大術の意義について

第40回日本小児神経外科学会

下地武義；軽度三角頭蓋の術前後症状の解析- 複数の心理テストを用いての - 第41回日本小児神経外科学会

下地一彰；発達障害を伴う前頭縫合早期癒合症に対する減圧目的の頭蓋形成術の長期成績

日本脳神経外科学会第72回学術総会

海外

論文発表

学会発表

Shimoji K, et al; Evaluation of the efficacy of decompressive cranioplasty applied to mild metopic suture synostosis with developmental disorders using developmental and psychological examinations. International Society for Pediatric Neurosurgery 41, Annual Meeting

H 知的所有権の出願・取得状況

なし