

201324159B

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業

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

(H24-難治等(難)-指定-008)

平成24年度～25年度 総合研究報告書

平成26年(2014)年3月

研究代表者 宮嶋雅一

目 次

I . 総合研究報告

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……………3

宮 嶋 雅 一

II . 分担総合報告

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……………9

富 永 大 介

下 地 武 義

下 地 一 彰

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……………11

川 上 浩 司

樋之津 史 郎

III . 資 料

- 軽度三角頭蓋34症例の術前後の症状解析

—複数の心理テストを用いて—

- プロトコールー・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

・研究協力のお願いと同意書(患者さんにご家族への説明書)

- 頭蓋縫合早期癒合症の原因遺伝子の探索

- 研究参加のための説明書

I. 総合研究報告

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

研究代表者 宮嶋雅一 順天堂大学医学部脳神経外科

研究分担者 川上浩司 京都大学大学院医学系研究科・薬剤疫学

樋之津史郎 岡山大学病院新医療研究開発センター

下地武義 順天堂大学医学部脳神経外科

柿谷正期 立正大学心理学部

富永大介 琉球大学教育学部

下地一彰 順天堂大学医学部脳神経外科

研究協力者 馬場悠輔 立正大学心理学部

研究要旨 発達障害を伴う軽度三角頭蓋を対象として、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。初年度に作成したプロトコールに準じて、2012年10月1日より症例の登録を開始し、目標登録数は30例を予定とした。術前、術後3か月と6か月に発達検査を行い、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とした。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、そのうちすべての発達検査が終了した患児は8例である。統計学的解析には症例数が達していない為、本年度は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、術中の頭蓋内圧は15mmHg以上であった。現在まで重篤な有害事象の報告は無く経過している。プロトコー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加えた診断基準を作成する必要があると考えられる。

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。本年度は術前と術後6ヶ月でのDQの変化と術中の頭蓋内圧との関係を検討した。

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の頭蓋形成術を施行、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, 国リハ式<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南部医療センター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。

(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；術前と比較して術後6ヶ月にDQが改善した郡と改善しなかった郡に分けて検討すると、術中の頭蓋内圧が15mmHg以上と未満ではDQの改善に有意差は認めなかった。すなわち術中の頭蓋内圧のみでは、術後の臨床症状の改善を予見できなかった。

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には達していない。そこで、本年度は個々の症例について個別に検討した。

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、沖縄南部医療センター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。三角頭蓋で最も脳が絞扼を受ける部位は前頭葉の弁蓋部であり、三角頭蓋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、自然歴との比較がないことから、術3ヶ月前と術直前、術後3ヶ月、6ヶ月に心理検査を施行する多施設共同研究を実施している。多施設共同研究のプロトコルの診断基準は、①臨床症状(言葉の遅れ、多動、社交性の欠如など)②触診にて前額部から前頭部正中に骨隆起を触知、③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。2004年の下地らの56例の軽度三角頭蓋と頭蓋内圧の関係について報告では、30例が術後著明な臨床症状の改善、20例が僅かな改善と4例は症状の改善を認めなかった。術後著明な症状改善を予見する術前の因子として、①若年者、②比較的高いDQ、③頭部単純写での広汎な指圧痕、④脳血流の異常、⑤中等度の三角頭蓋変形を指摘している。これらの事より、術後に有意な臨床症状の改善を認める症例を抽出する為には、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。術中の頭蓋内圧測定では、術後のDQの改善を予測できなかったことから、術前に持続頭蓋内圧測定を行い、頭蓋内圧及び頭蓋内脈圧に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、統計学的解析を行い、手術の有効性を評価検討する。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為、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. 研究発表

1) 国内

口頭発表

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

原著論文による発表

それ以外

2) 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

Ⅱ. 分担総合報告

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 富永大介 琉球大学教育学部

下地武義 順天堂大学脳神経外科

下地一彰 順天堂大学脳神経外科

A. 研究目的

一般的に単一縫合の早期癒合症の手術は整容的見地から行われることが多い。

しかしながら我々は単一縫合早期癒合症であっても臨床症状を伴う症例に関して減圧を目的とした頭蓋形成術が奏功すると報告してきた。1990年より行われてきた本手術を施行された患児の中で術後10年を経過した患児も増えてきている。

この手術の長期成績の可否を確認するため今回後方視的に分析を行う事とした。

B. 研究方法

沖縄県立南部医療センター・こども医療センターにおいて手術が施行された計492人のうち10年以上追跡可能であった132例の現状を診療録および聞き取り調査を用いて後ろ向きに検討した。評価方法はPediatric Quality of Life Inventory ver.4.0 (Peds QL)も用いた。

(倫理面への配慮)

手術に際して事前に倫理委員会の承認を得た症例に対して十分にプライバシーに配慮をしてアンケートを行った。

C. 研究結果

132例のうち返送されたアンケートは86例であった。この群の新版K式による発達指数(DQ)は平均で55.2。手術が施行された年齢は3.7歳時であった。このうち特別支援を受けずに進学した症例は28例(21.9%)中学校・高校在籍している患児は24例さらに大学、短期大学に進学した患児は4例存在した。またPeds QLにおいても全項目で術後10年以上経過し

ても評価は術前と比較して高いままであった。

D. 考 察

本調査の対象となった群の発達指数の平均値は一般的には小学校では特殊支援が必要と判断される数値である。改善のなかった症例との差異は見いだせていないが2割の患児が特殊支援なしで教育を受けられたという事実は非常に重要である。またQOLの観点からも術後10年を経た後も術前と比較して高い数値を示している。社会性に関しては引き続いて比較的低値を示していることは手術そのものでは全てを解決していないことを示唆している。後方視的な調査であること、ご家族の主観に基づいたアンケートであること、そして返送された結果そのものがプラスのバイアスがかかっていることは考慮しなければならない。しかしながら今回の調査の結果は本手術は長期に渡っても有効であることを示唆している。

E. 結 論

臨床症状を伴う軽度の前頭縫合早期癒合症に対する減圧的頭蓋形成術は短期的にも長期的にもある程度効果があることがおぼろげながら理解されつつある。

さらに診断基準の制定もふくめ更なる研究が必要であると考えられる。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

第41回小児脳神経外科学会

第72回脳神経外科学会総会

41st annual meeting of International Society for
Pediatric Neurosurgery

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

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 岡山大学病院・新医療研究開発センター・教授

研究要旨 前頭縫合早期癒合症および小児疾患に対する手術療法に関する先行研究を調査し、発達に関する評価の妥当性を確認し、本研究の意義と重要性を確認することができた。

A. 研究目的

前頭縫合早期癒合症に対する手術成績および小児疾患に対する手術療法の先行研究を調査し、当該疾患に関しては術前後の発達に関する評価を行った研究のないことを確認し、小児疾患に対する手術介入の評価方法を検討し本研究の評価に関する妥当性を検証する。

B. 研究方法

PubMedを用いて文献検索し、当該疾患の先行研究および小児疾患の手術介入研究の評価が記載された研究を選択し、その論文中の記載について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究はすでに報告された論文に対する検討であり倫理的問題は生じない。

C. 研究結果

当該疾患に関する手術に関する論文は10件で、本研究の分担研究者以外の8論文の中で発達に関する客観的な評価を行った研究はなかった。

また、小児疾患を対象を広げて検索した結果2000年以降の原著論文で術後評価の記載がある論文は7件であった。

整形外科領域、耳鼻科領域および水頭症に伴う発達評価であった。

D. 考察

本研究は、前頭縫合早期癒合症患者の術前2時点、術後2時点で発達に関する評価を熟練した調査者が行うはじめての研究であることが明らかになった。

また、本疾患以外の領域で行われている先行研究と比較したところ、一般的な評価方法が定まっている領域では、その指標を使って変化の解釈が可能であった。

水頭症のシャント術前後の評価を行った研究では、術前と術後6か月の画像と、発達評価を総合的に評価しており、本研究の評価方法が妥当であることが確認できた。

E. 結論

前頭縫合早期癒合症に対する術前後の発達に関する評価を行う研究は世界的に前例の無い独創的な研究であり評価の妥当性と本研究の重要性を確認した。

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

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

Ⅲ. 資 料

軽度三角頭蓋 34 症例の術前後の症状解析
—複数心理テストを用いて—

Analysis of pre and post-op. symptoms of 34 cases with mild trigonocephaly by using several developmental and psychological tests

県立南部医療センター・こども医療センター

脳神経外科

下地武義、 長嶺知明、 竹下朝規

琉球大学 教育学部心理学科

富永大介、 武島愛理、 土井麻莉

順天堂大学 医学部

脳神経外科

下地一彰、 宮嶋雅一

住所；〒901-1193

沖縄県南風原町字新川 118-1

Takeyoshi Shimoji M.D.1, Tomoaki Nagamine M.D.1 Tomonori Takeshita M.D. 1

Daisuke Tominaga PhD2, T Airi kesima 2 Asari Doi 2

Kazuaki Shimoji M.D.3 Masaichi Miyajima M.D.3

1, Department of Neurosurgery,

Okinawa Pref. Nanbu Medical Center and Children's Medical Center

2, Faculty (and graduate school) of education, University of the Ryukyus

3, Department of Neurosurgery, Juntendo University School of Medicine

Address: Arakawa 118-1

Haeburu Okinawa Japan

Abstract

Introduction: We have applied decompressive cranioplasty for the treatment of mild metopic suture synostosis (mild trigonocephaly) with developmental delays and it has been a decade to accumulate the cases. To evaluate the effectiveness of this surgery, we had applied several developmental and psychological examinations to these children.

Patients and methods: 34 children (32 boys and 2 girls) who had developmental disorders with metopic suture synostosis underwent 5 different tests a) Developmental Quotient (DQ) calculated with Kyoto Scale of Psychological Development 2001 (KSPD), b) National Rehabilitation Center S-S test (NRC SS test), c) Japanese Child Behavior Checklist (J-CBCL) d) Pervasive Developmental Disorders Autism Society Japan Rating Scale (PARS), e) Mother's nurturing behavior question sheet which was developed by Benesse corporation in 3 different periods (pre-operation, 3 months after surgery and 6 months after

surgery). The scores were analyzed by the method of analysis of variance at first. When the results were noted significances, the multiple comparisons using Turkey-Kramer method was applied for further statistical evaluation.

Results; Improvement was seen statistically significantly in DQ examined with KSPD, expression of words measured with NRC SS test, some of Behavior factors measured with J-CBCL, Scores in PARS and increase of positive and decrease of negative factors in nurturing scores in behavior questions sheet.

Conclusion; the results in this cohort may lead an idea that decompressive cranioplasty may have played an important role to support the improvement of the developmental delays of these patients.

Key words; craniosynostosis, mild trigonocephaly, developmental test

要旨

[目的]軽度三角頭蓋における、術前後の臨床症状変化を客観的な心理テストを用いて評価を行った。

[対象]軽度三角頭蓋 34 例である。患児全員に、新版K式発達検査などの5評価法を用いて評価した。時期は、手術直前、術後3ヶ月および6ヶ月にて施行した。

[結果]結果を、分散分析および多重比較検定 (Tukey-Kramer 法) にて統計学的処理を行った (統計処理責任者; 富永大介)。すべてのテストの多くの項目で有意差を持って改善を見た。

[結論] この結果は、手術が軽度三角頭蓋患児の臨床症状の改善に重要な役割を果たしているのではと思われる。

はじめに

軽度三角頭蓋については、形態学的な変化が余りにも軽微なので臨床症状の発現は稀であり、症状があればそれは脳の異常によるものと考えられている。故に手術の適応は無いと記載されている (3)。欧米の教科書にも保護者の要求があれば ridge (癒合部の骨の盛り上がり) を削る手術をする程度の記載となっている (7)。軽度三角頭蓋の手術適応はまだ一般的なものとなっていないのが現状である。

我々は、1990年代の後半より軽度三角頭蓋に臨床症状を併せ持つ患児が多数おり、手術にて改善することを繰り返し報告してきた (15) (16) (17) (18)。

軽度三角頭蓋に伴う臨床症状は、言語遅滞、多動、自閉傾向、運動遅滞、自傷行為、パニックや睡眠障害などのいろいろな問題を抱えているのが判明している。術後、これらの症状を診察と親の観点から観察で明らかな改善を見ていと評価してきたが、ある意味主観的との批判を免れなかった。今回は、術前後の評価を第3者に委ね、国際的に通用する心理学的手法で評価を行うことが必要であろうと考えて、2010年10月より、臨床心理士による評価を行って来た。これまでの経験より、術直後の変化が大きいので、手術によるであろうという変化を見るために、手術前後で検査を行った。5種類の評価法を用い、それぞれ客観的に確立されているものである。各検査の結果に統計学解析を行ったので報告したい。

対象

2010年10月から2012年10月までに、沖縄県立南部医療センター・こども医療センターで経験した何らかの臨床症状を持つ軽度三角頭蓋の36例である。患児らの診断は、まず視診か触診で額中央部に骨の盛り上がり(ridge)を認めたら、次に3D-CT(three dimensional computed tomography)を施行し、前頭縫合部に骨のridgeを認めることで確定診断とした。次にMRI(magnetic resonance imaging)にて頭蓋内及び脳内に異常所見の無いことを確かめたあとに、保護者の同意を得られた症例に手術を行った。症例の年齢は2歳から4歳(平均年齢3.3歳)で、男児32例 女児2例の34例である。他に先天性奇形を認めず、全例がnon-syndromic typeと考えられた症例である。全患児が1歳から1歳半までは通常の発達をしている(保護者の評価)。臨床症状はその後に発現を見ている。言葉や動作の退行が13例に見られている。

術前臨床症状と評価方法

1、発達の遅れ

34症例全員が、発達の遅れを持っていると考えられ、新版K式発達検査を使用して、姿勢・運動、認知・適応、言語・社会および、全領域の発達指数を求めた。

2、言語遅滞

34症例全員が言葉の遅れを呈していた。有意語無しが9名、単語レベルが19名、2語文を話せるが5名で3語文を話せるが1名であった。

ことばの発達の分析を行うため、国リハ式<S-S法>言語発達遅滞検査を使用した。この検査では、母親に患児が実際に使っている有意語を記載させ、検査員がテスト中に検証して、前述した点数で言語表出の能力を表した。表出能力別に以下のように点数を付けた。

「表現できることばはない」から「会話でやりとりができる」までの発達的変化を、以下のように点数をつけて得点化している。1点；表現できることばはない、2点；20語以下、3点；100語以下、4点；100語以上5点；2語文で話す、6点；3語文で話す、7点；会話でやりとりができる。

3、自閉的傾向

対象患児34例中26例が何らかの自閉的な症状を持ち合わせていた。目合わせが不十分、他児と遊べない、ルールが分からないや、言葉の問題で、場面に合った言葉が出てこない、同じ言葉を繰り返し言う、クレーン現象、特定なものへのこだわり、手をひらひらさせる、くるくる回るなどの常同運動などである。

これらの症状の変化を評価するのに、広汎性発達障害日本自閉症協会評定尺度(Pervasive Developmental Disorders Autism Society Japan Rating Scale: PARS)(12)を使用した。これは日本自閉症協会が高機能自閉症やアスペルガーも含む、自閉症スペクトラム全体に利用可能な評定尺度として作成した評価法である。合併する知的障害の程度に関係なく、広汎性発達障害の程度が評定可能なものとして作成されたものである。

4、情緒や行動の問題

患児全員が何らかの情緒や行動の問題を抱えていた。具体的には多動が26例に、運動遅滞が10例に、パニックが22例、自傷行為が12例に、睡眠障害が16例に、更に偏

食が 10 例に見られている。これらの問題を日本語版 Child Behavior Check List (CBCL) を使用して評価した。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。118 の質問事項があり、これらを上位尺度として、内向尺度、外向尺度及び問題尺度に分け、更に下位尺度として、内向尺度には引きこもり尺度、不安神経質尺度、依存分離尺度、身体的訴え尺度を外向尺度には攻撃尺度、注意集中尺度、反抗尺度、非行的尺度を、問題尺度には発達尺度、睡眠・食事尺度、社会性問題尺度および思考の問題尺度に細分化されている。

我々の症例の対象年齢のほとんどが 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 (withdrawn)、攻撃尺度 (aggressive/destructive behavior)、不安神経質尺度 (anxious/neurotic)、注意集中尺度 (attention problems) は、全症例を対象にし (n=34)、他の 4 下位尺度 2-3 歳で反抗尺度 (oppositional)、依存分離尺度 (separation anxiety)、発達尺度 (developmental abnormality)、睡眠・食事尺度 (sleep/eating problems) (n=21)、4-18 歳で身体的訴え尺度 (somatic complains)、社会性問題尺度 (Social problems)、思考の問題尺度 (thought problems)、非行的行動尺度 (delinquent behavior) (n=11) はそれぞれで分析した。

各尺度で得られた得点の累積度数分布より T 得点求めた (各尺度の得点を作成されているスコアリング表にプロットすると自動的に得られる)。行動の問題の変化を検討するための分析には、この T 得点を利用した。

5、母親の養育態度

術前このように養育するのに大変な子供たちを抱え、母親が子供に対して、術前後にどのような変化するかを Benesse 教育研究開発センターが 2008 年に実施した質問項目を使用し調査した。母親の養育態度について、日ごろの子どもの関わりや、その中で感じていること (日ごろの生活であること) について尋ねた。「あなたは最近の生活の中で、次のようなことがどれくらいありますか」と問い、18 項目に、「よくある」、「ときどきある」、「あまりない」、「まったくない」の 4 段階で保護者に回答してもらった。母親のこどもを Positive に思う心と Negative に思う心を問い得点で表現するものである (13)。

頭蓋内圧 (ICP)

頭皮を翻転したあと、前頭部に burr hole を設けて、センサー (Camino' s monitoring system) を硬膜外に導入して測定した。PCO₂ を 1 回目は 30mmHg 前後に、2 回目は 38-42mmHg を目標にコントロールしてもらった。それぞれ、数分間測定を続けた。33 例が 2 回目の条件に入り、以下のような測定結果を得た。

1 回目の平均値が PCO₂ 29.9mmHg で平均 ICP は 9.6mmHg、2 回目の PCO₂ 平均値は 37.5mmHg で平均 ICP は 16.6mmHg であった。2 回目の ICP 測定で、10mmHg 以下が 2 例、11-15mmHg が 11 例、16mmHg 以上が 20 例であった。

手術方法

要点のみを列挙する。

1. 頭蓋腔を拡大する目的とした減圧的頭蓋形成術を行う。
2. 前頭蓋窩の狭小化が著明なので、頭蓋底へも以下の手技を加える。

イ、蝶形骨小翼及び大翼の削除を十分に行う。更に、蝶形骨縁を meningo-orbital band まで切除する。

ロ、眼窩上縁・上外側・天井を一塊にして切離する。

結果

術後の顔貌で全例に額の拡大を見ている。

術後の 3D-CT で前頭蓋窩を、MRI で前頭葉の拡大をそれぞれ確認した。

心理学的評価の結果

全ての評価が点数で顕わせるので、術前と術後に有意な変化が見られるかを検討するため、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。

1、新版 K 式発達検査；34 症例全例がテストを受けている。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を求めた。

姿勢・運動で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、認知・適応、言語・社会、全領域でそれぞれ主効果が認められた。更に、多重比較検定の結果、術前よりも術後 3 ヶ月と術後 6 ヶ月の方とそれぞれ有意に指数が高かった (Table 1, Fig. 1)。

2、国リハ式<S-S 法>言語発達遅滞検査 (言語表出)；全患児の言語表出能力を前述した方法で点数に変換した。その術前平均 3.24 (1.89)、術後 3 ヶ月 3.88 (2.15) で術後 6 ヶ月は 4.12 (2.25) となった。

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。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 (Table 2, Fig. 2)。このことから、術前よりも術後 3 ヶ月や術後 6 ヶ月でことばの表出が増加したことが示された (Table 2, Fig. 2)。

3. 広汎性発達障害日本自閉症協会評定尺度 (PARS)；全 34 患児の母親に質問に答えてもらい、検査員が聞き取りにて検証し得点を付けた。その結果、術前の平均得点が 21.94 (8.80)、術後 3 ヶ月が 14.97 (6.62) および術後 6 ヶ月で 11.94 (6.59) という結果であった。分散分析を行った結果、主効果が認められた。多重比較検定を行った結果、術前と術後 3 ヶ月において、術前よりも術後 3 ヶ月、術後 6 ヶ月ともに PARS 得点が有意に低下していた。 (Table 3, Fig. 3)

4. 日本語版 CBCL；各尺度の T 得点を使用し、分散分析を行った結果、主効果が認められたのは内向尺度 (Internalizing) のひきこもり尺度 (withdrawn)、不安神経質尺度 (anxious/neurotic)、外向尺度 (Externalizing) の攻撃尺度 (aggressive/destructive behavior)、注意集中尺度 (attention problems)、反抗尺度 (oppositional) 及び、問題尺度 (Problem) の睡眠・食事尺度 (sleep/eating problems)、発達尺度 (developmental abnormality) などであ

った。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た。

その他の尺度、依存分離(separation anxiety)、思考の問題(thought problems)、社会性の問題(Social problems)、非行的行動(delinquent behavior)、身体的訴え(somatic complains)などの尺度ではT得点は下がる傾向はあるが、有意とまではなっていない(Table 4, Fig. 4)。

術前に見られた多動、運動遅滞、パニック、自傷行為や睡眠障害などは、ほぼ改善か消失していた。偏食も術前10例に見られたが術後は8例に改善が見られた。

5、母親の養育態度 (by Benesse corporation)

positive得点が、術前78.3点だったのが術後3ヶ月は83.8点、術後6ヶ月で86点と術後は得点を伸ばし、negative得点は術前67.9点だったのが、術後3ヶ月後で62.4点、術後6ヶ月で61.5点と得点を減少させている。

分散分析の結果、養育態度におけるポジティブ得点及びネガティブ得点ともに主効果が認められた。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、後者では下げている(Table 5, Fig. 5)。

考察

軽度三角頭蓋において、形態学的変化が少ないことより、これが原因で臨床症状を引き起こすことは稀であると考えられてきた。もし合併しているなら、それは脳の機能的障害に由来するものであろうと考えられてきた(3)(7)。しかし、我々は、軽度三角頭蓋を持つ患児に多彩な臨床症状の合併例を経験し、更にこれらの症状が手術後に改善することを報告してきた(15)(16)(17)。症例の中には重度の精神遅滞を呈する患児もいるため、全ての症状が軽度三角頭蓋によって引き起こされるとは考え難いが、術後に多くの患児でその症状が軽減するという事は、手術により脳の環境を改善させることに起因すると考えている(15)。2008年時点で、既に300以上の症例に手術が1施設で行われてきた。2008~2011年に行われた厚生労働省の前頭縫合早期癒合前向き多施設共同調査(大井班)が行われ、その最終報告でも多くの症例が通過した術後半年、1年の時点で臨床症状の改善が有意差を持って示された(18)。しかし、この研究で使用された患児の評価法は、母親の主観による評価であり、客観性にかけていた。そこで、今回は国際的に通用する評価法を用い、第三者の臨床心理士による評価を委ねる手法を採用した。5種の心理テストを採用したが、結果は全て点数によって表示されるので、全患児の得点を平均点で表し、これを分散分析にて主効果が認められた場合、更に術前と術後3ヶ月と6ヶ月に対してTukey-Kramer法による多重比較検定を行った。

患児らの発達指数は新版K式発達検査を用いている。子供の全般的な発達を子どもと遊びながら検査し、発達指数(DQ)を求めるこの検査法で、日本で広く使用されている。学童前に行う一般的な検査で、他国においてもそれぞれの特殊性はあるがほぼ同様な検査法で行っている。今回検査した患児の認知・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る。我々の対象患児は全例DQが70以下の知的障害レベルにある。一般的に知的障害児の経時的検査ではDQは減少傾向を示すという報告(11)があり、我々自身も過去に調査した結果、やは

り経時的に減少傾向を示す結果を得ている(15)。また我々の対象患児は、広汎性発達障害の症状を持ち合わせている。広汎性発達障害児の経時的検査においてDQの有意な変化を認めない(8)との報告がある。このように一般的な知的障害児や広汎性発達障害児のDQは、経時的に検査していくと減少傾向か変化しないとの結果であるが、我々の症例は、術前知的障害領域および広汎性発達障害を持ち合わせているにもかかわらず、術後のDQが、統計学的有意差を持って向上の結果を得ている。

運動・姿勢においてはDQで有意な変化を見ていないが、臨床的に運動面での遅れを指摘されたのは5症例で、歩き方が不安定の状態であったが、術後は全員改善した。対象の全患児が言葉の表出の面での遅れを持っており、国立リハ式<S-S法>言語発達遅滞検査を用い評価した。この検査は、カードや具体物を使用し、言語発達年齢0歳から6歳までの言語能力の程度を発信と受信の2側面から捉える検査法で1989年に改訂版が発表され現在に至っている(9)。この検査法の妥当性は、健常児で検証されている(5)。我々の全ての患児において、健常児の結果に照らし合わせて、言語発達遅滞を持ち合わせていると判断できた。言語の獲得状況を点数で表し、術後3および6ヶ月での検査の結果、獲得点数が有意に上昇した。これまで診療の際に最も印象的な改善が言葉の表出であると何度も報告してきたことが、例数は33例と少ないが、統計学的な解析で有意に改善となったことの意義は大きいものと考ええる。

対象児らの多くは自閉症の症状を持ち合わせている。我々は、これらを前頭葉由来の臨床症状と捉え自閉傾向としてきた。これらの症状の術前後の変化を捉えるのにPARSを使用した。これは、広汎性発達障害児者の行動理解を進め、彼らの支援を可能にしていくために、日常の行動の視点から、平易に評定できる尺度を提供することを目指して開発されたものである。評定項目の選定は、8名の自閉症・広汎性発達障害の臨床研究を専門とする10年以上の経験をもつ児童精神科医および発達臨床心理学者が担当し作成された(PARS委員会)(12)。評定項目は、1)対人、2)コミュニケーション、3)こだわり、4)常同行動、5)困難性、6)過敏性の6領域57項目で構成されている。評定は、対象児の保護者に面接をすることによって行う。幼児項目(1~34項目)は、全対象者(幼児、小学生、中学生以上)で評価される。小学生以上の対象者は幼児期項目を、幼児期ピーク評定(幼児期の症状がもっとも顕著な時の評定)として使用し、幼児は現在評定(現在/最近の症状の評定)として使用する。幼児では35項目以降は評定を行わない。この信頼性・妥当性の検討がなされ、一定の評価もなされている(2)(20)。幼児期は、カットオフポイントが9点に設定されており、得点が9点以上である場合には広汎性発達障害が疑われると判断される。

我々の症例の多くで自閉的傾向を持っており、PARSを使用して評価した。平均で術前21.94点が術後3ヶ月で14.97点、6ヶ月において11.94点となり、患児らの自閉傾向が明らかに統計学的有意差をもって減少していることを示している。広汎性発達障害を持つ児らを、一定期間経時的にPARSで検査した結果、点数獲得に有意差は出なかったという報告(19)もあり、我々の症例の結果は正常域の9点にはなっていないが、かなりの点数の減少を認めたことは興味深い。これまで長年観察し、自閉傾向の減弱を観察してきたことの裏付けにもなったと考える。

対象症例には情緒や行動の問題、例えば多動、自閉傾向、運動遅滞、パニック、自傷行為、睡眠障害、更に偏食などである。これらの症状の術前後の評価にCBCLを使