

原 著

特発性後天性小頭症 (Idiopathic Acquired Microcephaly) の発達予後と注意欠陥・多動性障害の関連について

¹⁾ 獨協医科大学越谷病院 小児科

²⁾ 鳥取大学附属病院 脳神経小児科

喜多 俊二¹⁾ 前垣 義弘²⁾ 大野 耕策²⁾
村上 信行¹⁾ 作田 亮一¹⁾ 永井 敏郎¹⁾

要 旨 出生時頭囲は正常だが発育と共に正常な頭囲拡大がみられない後天性小頭症の児童がいる。その中で先天性脳奇形や脳形成異常などの器質的異常、明らかな症候群、傷害のないものを特発性後天性小頭症と定義する。このなかでも乳児期に発達遅滞のなかった者を中心に、幼児期、学童期の発達を追跡し、この群でこりうる合併症と発達予後を明らかにする。1999~2012年に出生し鳥取大学脳神経小児科を受診し小頭症と診断された62名を対象とした。これを特発性、家族性、症候性、傷害性に分類し、特発性後天性小頭症を対象として後方視的に調査した。62名中先天性が20例、後天性が39例、出生時頭囲不明が3例であった。特発性後天性小頭症は19例で後天性の48.7%、また小頭症全体31%を占め最も多い群であった。この群は乳児期発達が正常でも半数近くが知的障害と注意欠陥・多動性障害(ADHD)を合併する傾向があった。特発性後天性小頭症には「乳児期発達が正常でも小頭症の進行と共に知的障害とADHDを合併する群」があり、乳幼児期に鑑別する事は困難なため小頭症と診断された症例は学童期以降も注意して経過を観察する必要がある。

Key Words : 小頭症, 後天性小頭症, 注意欠陥・多動性障害, 知的障害

緒 言

後天性(獲得性)小頭症とは出生時の頭囲は正常範囲であるにもかかわらず、正常な頭囲の拡大がえられず、頭囲が-2.0SD未満にいたるものをいう¹⁶⁾。後天性小頭症はその原因により5つに分類される(Baxterら2009)¹⁾。その分類は以下の通りである。(1)特発性:分娩歴、病歴、各種検査などで原因がみうけられず、合併する外表奇形などの異常所見のないもの、(2)家族性:両親、同胞のいずれかに-2.0SD未満の小頭のあるもの、(3)症候性: Rett 症候群や Angelmann 症候群、ミトコンドリア病などの合併する身体的・神経学的異常があるもの、(4)傷害性: 周産期歴の異常や中枢神経感染症などで脳に損傷をうけた病歴があるもの、(5)混合

性:上記(2)と、(3)ないし(4)の併発したもの。

我々はこの中でも、特発性に注目し、その発達予後と臨床経過を明らかにするためこの研究をはじめた。

対象と方法

これをふまえて、今回人口約25万人の地域で、1999年から2012年までの13年間に出生し、鳥取大学附属病院脳神経小児科を受診し、その経過中に小頭症と診断された患児62名(男性30名、女性32名、年齢0歳から13歳)を後方視的に調査した。小頭症の定義はその月齢、年齢での頭囲が-2.0SDを下回ったものとした。また出生時頭囲が30.5cm未満(3パーセントイル未満)であったものを先天性、30.5cm以上のものを後天性小頭症と分類した。先ほどのBaxterらの分類に準じて、特発性、家族性、症候性、傷害性に細分化し、なかから特発性を対象とした。原疾患は不明であるが複数の小奇形や特異顔貌のあるものは症候性と分類した。また頭蓋骨早期癒合症は除外した。我々はその身体成長、とくに頭囲の推移に注目し、認知、発達面を調査した。

平成25年10月3日受付, 平成25年10月18日受理
別刷請求先: 喜多俊二

〒188-0014

東京都西東京市芝久保町2-9-26-314

頭囲の測定は受診時にルーチンとして受診した全症例でおこない、熟練した看護師もしくは医師によってなされている。標準的な頭囲と比較して頭囲が $-2.0SD$ を下回ったものを小頭症と診断し、院内のデータベースから小頭症の症例を抽出し、先述したBaxterらの報告¹⁾をもとに、家族歴、周産期歴、臨床検査、身体所見などから特発性、家族性、症候性、傷害性のそれぞれに細分化した。幾つかの症例は複数の特定の小奇形または複数の基礎疾患のため確定診断はつかないものの症候性に分類した。

それぞれの年齢層に応じて、乳幼児は遠城寺式分析的検査法で、就学前児童は新版K式検査法で、学童期児童にはWechsler Intelligence Scale for Children-III or IV (WISC-III or IV)で発達指数(DQ)もしくは知能指数(IQ)を評価している。しかし明らかに知的障害のある児童には田中ビネー式知能検査を適応した。すべてのDQ, IQは中央値を100とし標準偏差を15として比較された。DQ, IQが70未満のものは発達遅滞もしくは知的障害として診断されている。

結 果

はじめに、自験例62例を先天性小頭症と後天性小頭症とに分類した。先天性小頭症は20例で、後天性小頭症は39例あり、出生時の頭囲が不明であったのが3例であった。

I. 20例の先天性小頭症

先天性小頭症の6例は傷害性であり5例の低出生体重児、早産児と1例の先天性サイトメガロウイルス感染症であった。症候性は9例あり、そのうち4例は遺伝子異常があった(*COL4A1* 遺伝子異常による頭蓋内出血と孔脳症が2例, *TUBA1A* 遺伝子異常による小脳低形成と滑脳症が1例, 染色体微小欠失が1例)。ほかにはLeigh脳症が1例, 原因不明の前頭葉萎縮が1例, 原因不明の脳回形成異常が2例, 特異顔貌と側脳室拡大と白質容量低下が1例であった。特発性は5例あり, 知的発達予後は重度の知的障害が2例, 中等度が1例, ボーダーラインが1例であり, 残りの1例は, 通常の知的予後を得ていた。

II. 39例の後天性小頭症

次に後天性小頭症39例について述べる。家族性は5例で全例正常な発達がえられていた。症候性はWest症候群, Leigh脳症, 染色体微小欠失, 小奇形と難聴の合併, 小奇形と重度知的障害の合併, 脳梁低形成と白質容量低下, 前頭葉側頭葉低形成, 大脳萎縮, 脳回形成異常など

の12例で, いずれも最重度からボーダーラインまでの知的障害をきたしていた。傷害性は新生児仮死, 胎児水腫, 新生児低血糖の3例で中等度からボーダーラインの知的障害があった。そして今回の対象となる特発性後天性小頭症は19例あり, 後天性小頭症の48.7%を占め, また小頭症62例全体の31%を占め, 今回の調査でもっとも多い群であった。

調査の結果, 今回対象とする特発性後天性小頭症19例のうち5例は乳児期からあきらかな発達遅滞がみられた, この群の発達予後の傾向を明確にする為に19例を以下の3群に細分化した。

グループ1が乳児期から発達遅滞のみられた群で5例, グループ2は乳児期の発達は正常であったにもかかわらず徐々に知的障害が出現した群で7例, グループ3は乳幼児期をとおして知的障害のなかった群で7例である。

II-1. グループ1

まずグループ1, 乳児期から発達遅滞のみられた群であるが, 表1の観察期間は当科受診記録のある期間で, 乳幼児期の発達は受診時までの経過の聴取と診察記録によるものである(表1)。

これらの症例は, 観察期間の短い症例1と経過の追えていない症例2をのぞいて, 現時点ですべて軽度以上の知的障害をきたしている, 症例4は注意欠陥・多動性障害(以下ADHD), 学習困難がありメチルフェニデート内服を必要としている。症例3は自閉傾向をしめし, 症例5は自閉症を合併していた。特に症例5は発達退行はないが自閉症, てんかんを合併し最重度の知的発達障害(大島分類10)にいたった。(染色体G-band, アレイCGH, Williams症候群FISH, Angelman症候群FISH, 血中アミノ酸分析, 脂肪酸分析, 尿中有機酸分析などが施行されたが原因は見つかっていない。)この群の特徴としては成長とともに小頭症が進行していく傾向にあった(表1)。

II-2. グループ2

次にグループ2の乳児期発達正常で遅発性の知的障害がみられた群(表2)だが, この群は学童期にはもっとも知的予後の悪いものではIQ36の中等度下限から軽度, ボーダーラインの知的障害をきたしている。上の3例がボーダーライン, ついで2例が軽度, 下の2例が中等度知的障害である。この群の特徴として7例中6例がADHDと診断されメチルフェニデートやアトモキセチンなどの医療的介入がなされていた。ADHDの診断にはADHD-Rating Scaleを用いている。のこりの1例もやや不注意多動傾向がありADHD発症のリスクが高い

表 1 特発性後天性小頭症：乳児期から発達遅滞のみられた群（グループ 1）

症例	観察期間	性別	出生時 頭囲 (cm)	乳幼児期の発達 (遠城寺式)	画像	合併症	頭囲の推移 (SD)	知的予後 IQ (WISC-III/ 田中 ビネー) DQ (遠城寺式 /KIDS/ 新版 K 式)
1	0y9m~ 0y11m	F	32.0	10m : DQ60, 運動 優位の発達遅滞	CT 正常	体重増加不良	0y10m : -2.0	10m : DQ60
2	0y10m	M	32.0	10m : DQ60, 全般性発達遅滞, 良性筋緊張低下	MRI クモ膜下 腔軽度拡大	体重増加不良, 不随意運動	0y10m : -3.9	10m : DQ60, フォロー できていない
3	3y2m~ 5y9m	M	33.0	言語発達遅滞, 3y3m : DQ58, 3y6m : DQ68	MRI 正常	自閉傾向	3y3m : -2.7	5y9m : DQ63
4	1y2m~ 1y11m	F	31.0	1y2m : DQ60, 8y10m : IQ74	施行せず	LD, ADHD	8y4m : -2.5	10y : IQ60 (軽度知的 障害), 学習困難, MPH 内服
5	9y11m~ 10y0m	F	32.0	乳児期からの精神 運動発達遅滞, 1y6m : DQ32	MRI 正常	自閉症, 低身長 低体重 (-2SD), てんかん	1y6m : -2.2, 9y11m : -2.4	10y : DQ19 (最重度知 的障害), 退行はなく 6y で歩行可能に

・乳児期から発達遅滞があった症例は、(観察期間の短い症例 1 と症例 2 をのぞいて) 知的障害の改善はみられなかった。
・症例 5 は自閉症とてんかんを合併し重度知的障害、精神運動発達遅滞をきたした。

※観察期間はすべて受診記録によるもの。

ASD : アスペルガー症候群 ADHD : 注意欠陥・多動性障害 LD : 学習障害 (学習困難)

MPH : メチルフェニデート (リタリン/コンサータ)

表 2 特発性後天性小頭症：乳児期発達正常で遅発性知的障害のみられた群（グループ 2）

症例	観察期間	性別	出生 時頭囲 (cm)	乳幼児期の発達 (遠城寺式)	画像	合併症	頭囲の推移 (SD)	知的予後 IQ (WISC-III/ 田中 ビネー) DQ (遠城寺式 /KIDS/ 新版 K 式)
6	1y3m~ 6y10m	M	33.8	1y3m : DQ75, 3y10m : DQ86	CT/MRI 正常	出生時低身長, や や不注意多動傾向	1y3m : -2.5, 6y7m : -3.5	6y8m : IQ71 (BL)
7	1y9m~ 7y10m	F	33.0	2y1m : DQ90	CT/MRI 正常	ADHD	2y1m : -0.9, 7y9m : -2.5	7y2m : IQ70 (BL) MPH 内服予定
8	7y2m~ 8y2m	F	32.0	3歳児健診で発達 遅滞の指摘なし	CT/MRI 正常	ADHD, ASD	7y2m : -3.7	7y : IQ76 (BL) アトモセチン内服
9	1y4m~ 10y7m	M	32.0	3歳児健診で発達 遅滞の指摘なし	MRI 正常	ADHD, LD	8y4m : -2.5	8y5m : IQ68 (軽度知的 障害), 学習困難 MPH 内服
10	1y4m~ 6y10m	F	31.0	1y4m : DQ95, 5y5m : DQ89	CT 正常	ADHD	5y6m : -2.5, 6y2m : -3.0	6y2m : IQ57 (軽度知的 障害) MPH 内服
11	2y9m~ 10y10m	F	32.5	2y9m : DQ95, 4y : DQ90, 6y : DQ48	MRI 正常	ADHD	2y9m : -2.1, 4y : -2.1, 4y6m : -2.5, 8y : -3.1	9y6m : IQ36 (中等度知的障害) MPH 内服
12	6y5m~ 13y2m	M	32.0	6y1m : IQ79, 7y6m : IQ53	MRI 正常	ADHD, ASD, てんかん	6y5m : -2.0, 13y2m : -2.2	13y2m : IQ44 (中等度 知的障害)

・学童期には中等度からボーダーラインの知的障害をきたし、6/7例が AD/HD を合併した。

・頭囲の推移を追跡できた 5 例はいずれも成長とともに小頭症が顕著になっていった。

表 3 特発性後天性小頭症：乳児期より正常な知的発達がみられた群（グループ 3）

症例	観察期間	性別	出生時頭囲 (cm)	乳幼児期の発達 (遠城寺式)	画像	合併症	頭囲の推移 (SD)	知的予後 IQ (WISC-III/ 田中ビネー) DQ (遠城寺式/ KIDS/ 新版 K 式)
13	0y7m～ 2y0m	M	32.0	1y0m：DQ94, 2y：DQ：112	CT 正常	身長体重増加不良	1y0m：-2.3, 2y0m：-1.8	2y：DQ112, フォロー 中止
14	1y9m～ 1y10m	M	31.1	1y5m：DQ85, 全般 性発達遅滞, いざり, 独歩 1y5m	MRI 正常	複合型熱性けい れん	0y10m：-2.1	1y10m：DQ100, フォ ロー中止
15	0y8m～ 1y2m	M	32.0	1y1m：DQ81, 軽度 全般性発達遅滞	施行せず	なし	0y8m：-2.1, 1y1m：-1.6	1y6m：DQ89, フォロ ー中止
16	0y11m～ 1y11m	M	32.0	10m：DQ83	CT 正常	体重増加不良, 熱性けいれん	0y10m：-2.0 1y3m：-2.3	2y5m：DQ116, フォロ ー中止
17	0y11m～ 3y6m	M	31.0	1y8m：DQ100	MRI 正常	先天性水平性眼 振	0y11m：-2.2 3y0m：-2.2	2y5m：DQ11, フォロ ー中止
18	6y7m	F	32.0	乳幼児期発達正常	ND	つま先立ち歩行,	6y7m：-2.2	知的発達正常
19	8y1m～ 8y4m	M	31.5	乳幼児健診での発達 遅滞の指摘はなし	CT/MRI 正常	ADHD	8y1m：-3.9, 8y4m：-3.2	8y：IQ106, 脳波異常 のため MPH なし

- ・この群で ADHD を合併した 1 例は -3SD をこえる著明な小頭症を認めた。
- ・7 例中 5 例が幼児期にフォローオフとなっており、その後の発達経過が不明であるという問題点がある。

と思われる。

また、頭囲の経過が追えた 5 例（症例 6, 7, 10, 11, 12）ではすべて発育とともに小頭症が進行していく傾向にあった（表 2）。

II-3. グループ 3

最後に乳児期から学童期まで正常な知的発達がえられた群である。この群は経過とともに頭囲が -2.0SD 以内にキャッチアップ、もしくは -2.0SD のまま頭囲が拡大していったものがほとんどであった。唯一、小頭症が -3.0SD を下回った症例 19 は知的障害はないものの ADHD を合併した。これはさきほどのグループ 2 と似た傾向をしめしている。

ただし、7 例中 5 例が幼児期にフォローオフとなっているため、その後の発達経過は不明であるという問題点のこり、ある意味、「経過の追えなかった群」とも言える（表 3）。

III. 特発性後天性小頭症の合併症

すべてのグループをあわせた合併症を検討すると、ボーダーライン～最重度の知的障害が最も多く 19 例中 12 例、ADHD がそれにつづき 8 例あった。低身長/体重増加不良も約 1/3（6 例）でみられた。他はアスペルガー症候群が 2 例、自閉症、自閉傾向が 2 例、てんかんが 2

例あった。

乳児期に正常発達がえられていたグループ 2 と 3 を合わせると（図 1）、ADHD とボーダーライン～中等度の知的障害がそれぞれ 7 例ずつと半数を占め、併発する傾向にあった。併発例のほとんどがグループ 2 の症例であった。軽度の全般性発達遅滞、アスペルガー症候群、低身長/体重増加不良がそれぞれ 2 例ずつ認められ、学習困難とてんかんの合併例が 1 例ずつあった。自閉症の合併例はなかった。

IV. ケースレポート（症例 11）

ここでグループ 2 の特徴的な症例の詳細を 1 例提示する。

【症例 11】10 歳 女子

【主訴】頭が小さい。

【現病歴】

生後 8 か月の時に小頭を主訴に初めて来院した。小頭の家族歴はなく、周産期歴に異常なく、乳児期の発達も良好であった。初診時は神経学的異常所見もなく身体所見としては頭囲が -1.9SD と小さめであったが、遠城寺式発達指数は 105 と月齢相当だった。

【経過】

その後の経過は、2 歳時にはやや多動で集中力がない様子で、頭囲は -2.1SD、発達指数は 95 であった。4 歳

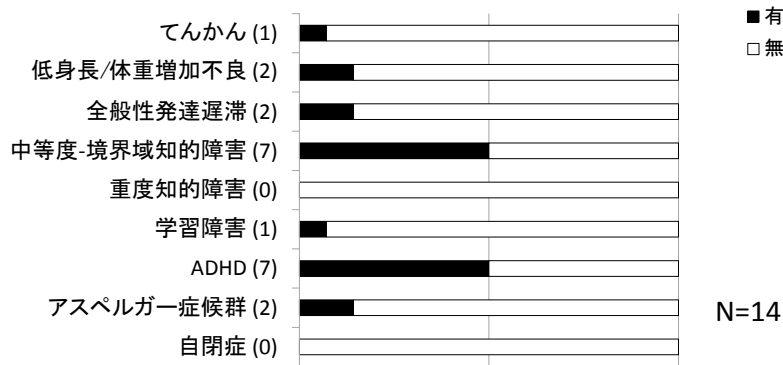


図1 乳児期正常発達であった後天性特発性小頭症の合併症 (グループ2とグループ3)
 ・この群の特徴として ADHD と中等度から境界域の知的障害の合併が少なくとも半数にみられる。
 ・知的障害は成長とともに著明となる傾向にある。7例中5例は小頭症の進行とともに知的障害が顕著となった。(のこり2例は頭囲の推移が不明)

時には頭囲は更に小頭傾向をしめし退行はないものの発達指数も低下しはじめた。5歳時には新版K式で発達指数44と著明に低下、頭囲もさらに小さくなって、このころから ADHD と診断されメチルフェニデートの内服が開始されている。学童期にはいり、知的障害は更に進行し9歳時で田中ビネーにてIQ36と中等度下限の知的障害にいった。症例の頭囲とDQ, IQの推移をあらわすと(図2)、2歳から5歳の幼児期に小頭が顕著となり、就学前ころからは-2.5SDのまま成長しているが、知的障害はそのまま進行し就学後に顕著になっていった。頭部MRIでの画像ではまったく異常所見はみられず、脳波も基礎波は正常でてんかん性突発波もみられない(図3)。

現在10歳10か月でひらがなもスラスラとは読めず、カタカナは全く読めず、数の概念の理解も乏しい状態である。水筒に粘土をつめる、人前で服を脱ぐなどの問題

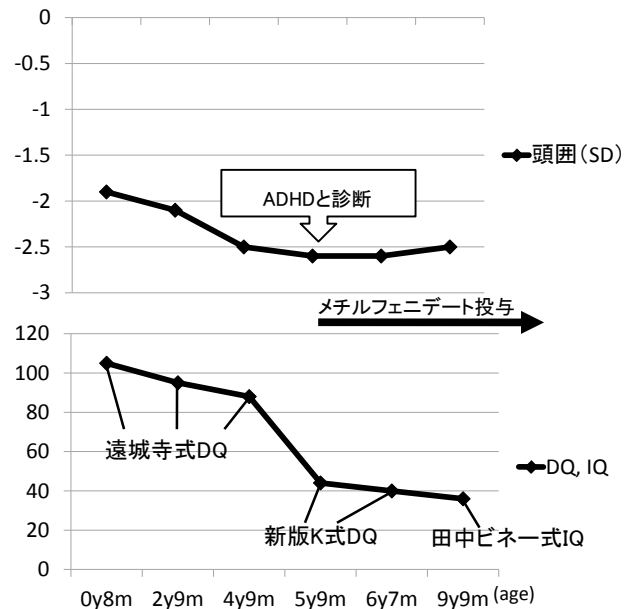


図2 症例11の小頭の進行と発達指数/知能指数の推移

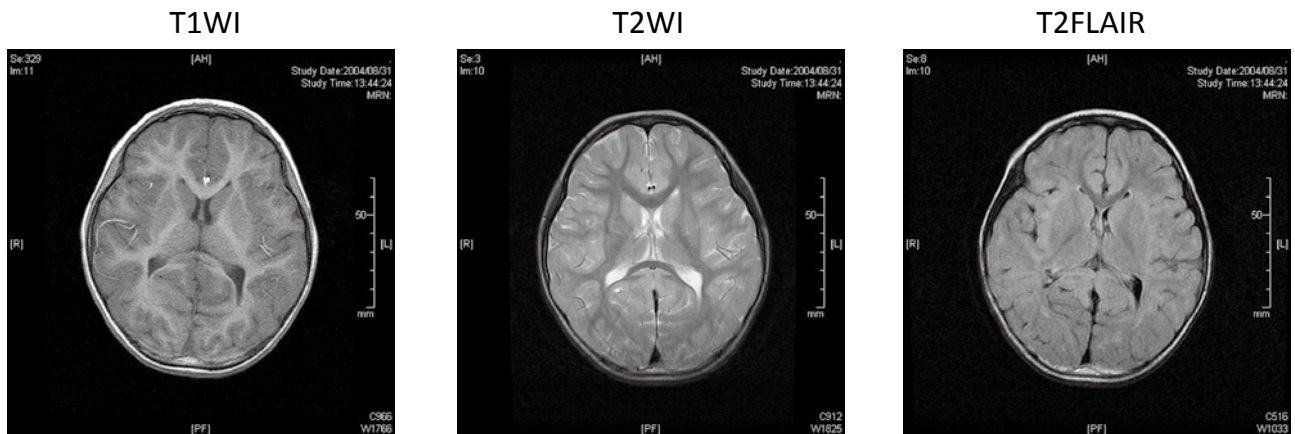


図3 症例11の3歳時の頭部MRI画像
 3歳時に撮影された頭部MRIでは異常所見は認めなかった。

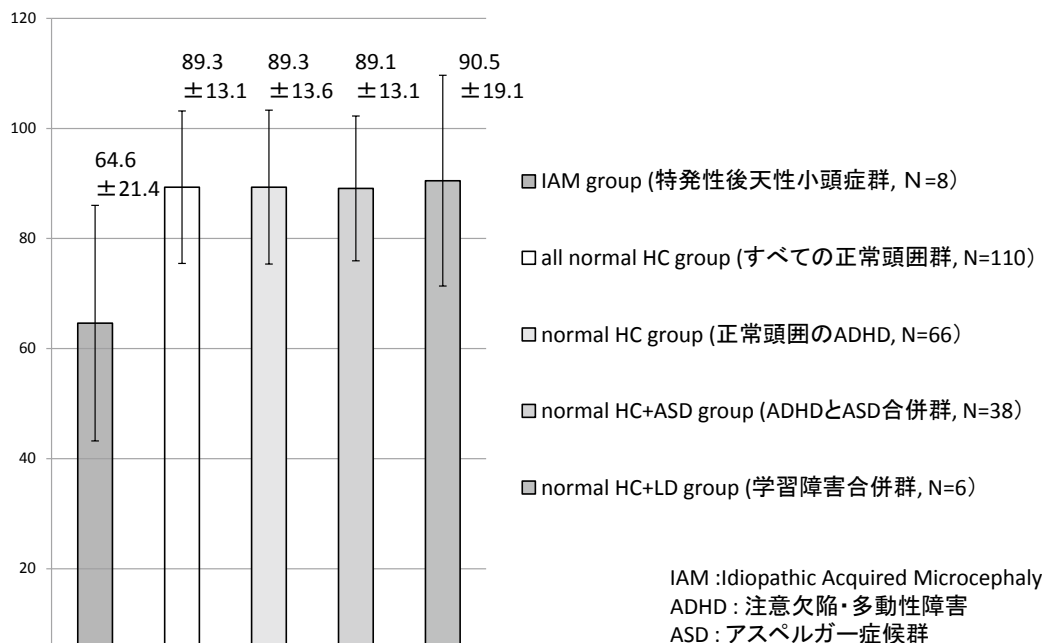


図4 正常頭囲のADHD群との知能指数/発達指数の比較
(WISC-III, WISC-IV, 遠城寺式(乳幼児)等にて評価). 平均±SD.

行動もめだっている。退行はないものの小学1年生以下のレベルで知的な発達は止まっている。知的障害による問題行動と思われるが、これはメチルフェニデートを継続しているにもかかわらず衝動性の増悪した可能性も考えられている。

先述したグループ2の群には今後同様の経過を辿る児童がいる可能性が十分懸念される。

V. ADHDを合併した後天性特発性小頭症と正常頭囲のADHD児の知能指数(発達指数)の比較

特発性後天性小頭症とADHDを合併した群と、正常頭囲のADHD児の知能指数(発達指数)を比較した。

正常頭囲群はADHDのみの群とADHDと学習困難(LD:計算障害,発達性ディスレクシア,書字障害を含む)を合併した群,ADHDとアスペルガー症候群(ASD)を合併した群にわけた。知能指数はWISC-IIIもしくはWISC-IV,田中ビネー知能検査を用い,乳幼児,未就学児の発達指数は遠城寺式分析的検査法を用いて算出した。

特発性後天性小頭症の8例のIQ/DQは36から106までに分布し,中央値は64.6(標準偏差21.4)であった。一方すべての正常頭囲児の中央値は89.3(標準偏差13.9)であった。正常頭囲のアスペルガー症候群もしくは広汎性発達障害の合併例では中央値は89.1(標準偏差13.1),正常頭囲の学習困難,学習障害合併例では中

央値は90.5(標準偏差19.1)であった。そして合併症のないADHD児は中央値89.3(標準偏差13.9)であり,アスペルガー症候群や学習困難,学習障害合併例との知能指数の明らかな差はみられなかった。しかし特発性後天性小頭症とADHD合併例は正常頭囲群と比較して明らかに知能指数(発達指数)が低下している事がわかった。(図4,5)

考 察

文献的考察を加えると,現在,ADHDと小頭症の合併はアレイCGHで見つかった染色体微小欠失に多数のレポートが見られる。染色体1q21.1の微小欠失が50%に小頭症を合併し,知的障害が30%,目と顔のいくつかの奇形が26%,その他,心臓の奇形,泌尿生殖器奇形,骨格異常があり,自閉症傾向および,またはADHDが合併すると報告されている一方で²⁾,同じ染色体1q21.1は,微小重複の場合には,41%(24例中11例)の大頭を引き起こす傾向にあった³⁾。また染色体3q29の微小欠失により,小頭症,精神遅滞,心臓病,白髪や顔面奇形を引き起こすことが言われている⁴⁾。

また,染色体22q11.2欠の微小欠失で,小頭症に,心臓の異常,口蓋裂,運動発達遅滞,発達障害,自閉症,学習障害やADHDが合併することが報告されている^{5,6)}。

染色体2p15-16.1の微小欠失で,小頭症,重篤な精神遅滞,脳皮質形成不全や脳回肥厚などの脳奇形,腎奇

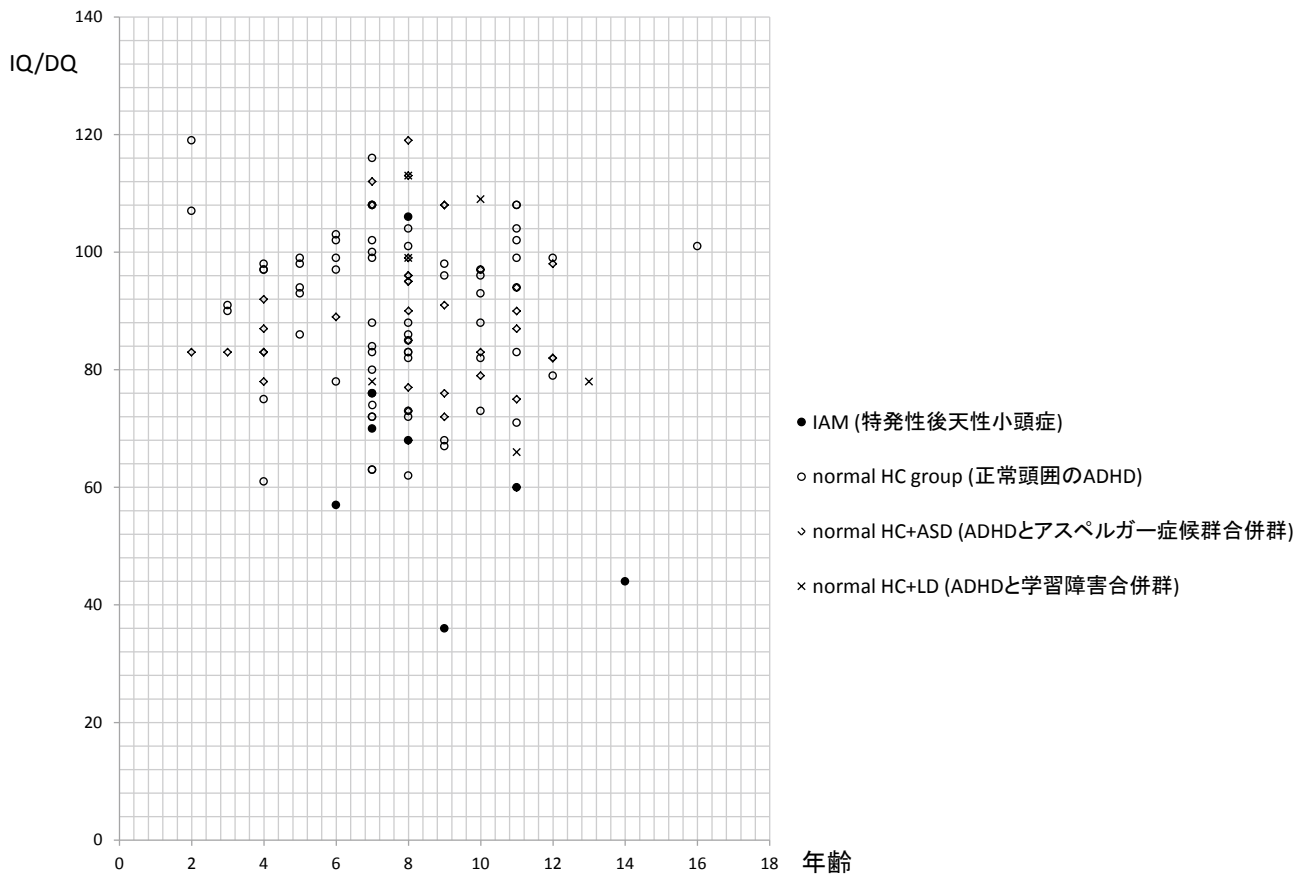


図5 後天性特発性小頭症患者と正常頭囲のADHD患者のIQ/DQの分布

形、コミュニケーション障害と注意欠陥傾向があった⁷⁾。

16p11.2, この遺伝子領域の再配置(微小重複の18例, 微小欠失の27例の検討)が自閉症発症に大きく関与している分野であり, また, 小頭症, 行動上の問題, てんかんと全般性発達遅滞を引き起こすことが報告されている。微小欠失の38%(16例中6例)にADHDが, 同様に微小重複の60%(10例6例)に行動異常としてのADHDがある⁸⁾。

これら多くの染色体微小欠失, 微小重複が小頭症をきたすことは興味深い。しかしこれらのレポートはすべて, 我々の分類するところの症候性小頭症であり, 特発性後天性小頭症にはあてはまらない。

インドでの報告ではADHDの合併症として小頭症が10%に見られた。加えて, 30%に異常な周産期歴を持っており, 24%は歩行の遅れがあり, 発語遅延は22%あった。ADHDには書字困難が96%, 計算困難が74%あると述べられている⁹⁾。

大頭症のADHD発症のリスクは, 通常の頭囲よりも低く, 自閉症の特徴的所見の一つとして報告されている¹⁰⁾。一方, 小頭症は, 非常に重要な神経学的所見の一つであり, 身体形態異常, 異常な脳の発達, 知的障害,

てんかんを引き起こしやすいといわれている¹⁸⁾。ADHDの神経発達異常の報告としては, ADHD患者の脳は正常な脳と比較して小さいとされ, 正常では知覚野の灰白質, 皮質下白質の成熟が7から8年でなされるのに対して, ADHDの場合は10から11年ばかりその厚さに差があると言われている¹¹⁾。ShawらはMRIにて223例のADHD患者の皮質の成熟が健常者より遅延する事を証明した。とくに前頭部前野の成熟が遅延すると報告している¹¹⁾。しかし, 同様の症状をもつADHD児らは診断, 検査の時期がずれていても, 前頭部前野はいずれ正常発達児と同様の厚さに達する。ADHD群の50%が皮質の厚さのピークに達するのが10.5歳であるのに対して, 正常発達児のその中央値は7.5歳であった。この前頭部前野の皮質成熟の遅延がADHD児の小頭の原因になるかは不明である。一般に大頭は自閉症スペクトラム障害を, 小頭は前頭葉の成熟障害のためADHDの傾向を示すと言われているが¹⁷⁾, 現時点では小頭がADHD傾向の原因となるエビデンスは得られていない。そして我々の調査で, 症候性でもなく, 傷害性でもない小頭症の中に遅発進行性の知的障害とADHD合併のリスクを持つ一群があり, それが決してまれではないこと

が示された。

結 論

我々は小頭症と診断された62例を検討した。後天性小頭症は39例で、20例の先天性小頭症の約2倍いた。

特発性後天性小頭症は、すべての小頭症の31%、後天性小頭症の48.7%を占め、もっとも多い群であった。この群の特徴は、約半数が乳幼児期には正常発達が得られていても、小頭症の進行とともに遅発性の知的障害とADHDを発症した。我々はこの『特発性後天性小頭症』の特徴を持つ症例群を新たな病態をもつ一群として提言した。

この遅発性知的障害とADHDを合併する進行性の後天性小頭症の一群を、乳幼児期に正常発達が得られる児童と鑑別する事は困難である。我々小児科医は小頭症と診断され、かつ小頭以外に異常所見がない乳幼児を、就学年齢を超えるまで慎重に観察する必要がある。

文 献

- 1) Baxter PS, Rigby AS, Rotsaert MH, et al : Acquired microcephaly : causes, patterns, motor and IQ effects, and associated growth changes. *Pediatrics* **124** : 590-595, 2009.
- 2) Haldeman-Englert C, Jewett T. : 1q21.1 Microdeletion. GeneReviews™ [Internet] Initial Posting : February 24, 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK52787/>
- 3) Brunetti-Pierri N, et al : Recurrent reciprocal 1q21.1 deletions and duplications associated with microcephaly or macrocephaly and developmental and behavioral abnormalities. *Nat Genet* **40** : 1466-1471, 2008.
- 4) Seo EJ, Jun KR, Yoo HW, et al : [Identification of a novel deletion region in 3q29 microdeletion syndrome by oligonucleotide array comparative genomic hybridization]. *Korean J Lab Med* **30** : 70-75, 2010.
- 5) Arriola-Pereda G, Verdú-Pérez A, de Castro-De Castro P : [Cerebral polymicrogyria and 22q11 deletion syndrome]. *Rev Neurol* **48** : 188-190, 2009.
- 6) Garavelli L, et al : 22q11.2 Distal Deletion Syndrome : Description of a New Case with Truncus Arteriosus Type 2 and Review. *Mol Syndromol* **2** : 35-44, 2011.
- 7) Rajcan-Separovic E, et al : Clinical and molecular cytogenetic characterisation of a newly recognised microdeletion syndrome involving 2p15-16.1. *J Med Genet* **44** : 269-276, 2007.
- 8) Shinawi M, et al : Recurrent reciprocal 16p11.2 rearrangements associated with global developmental delay, behavioural problems, dysmorphism, epilepsy, and abnormal head size. *J Med Genet* **47** : 332-341, 2010.
- 9) Karande S, Satam N, Kulkarni M, et al : Clinical and psychoeducational profile of children with specific learning disability and co-occurring attention-deficit hyperactivity disorder. *Indian J Med Sci* **61** : 639-647, 2007.
- 10) Miles JH, Hadden LL, Takahashi TN, Hillman RE : Head circumference is an independent clinical finding associated with autism. *Am J Med Genet* **95** : 339-350, 2000.
- 11) Shaw P, et al : Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci USA* **104** : 19649-19654, 2007.
- 12) Rosman NP, et al : Postnatal-onset microcephaly : pathogenesis, patterns of growth, and prediction of outcome. *Pediatr* **127** : 754-760, 2011.
- 13) Nagel BJ, Bathula D, Herting M, et al : Altered white matter microstructure in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **50** : 283-292, 2011.
- 14) Bruckmann S, Hauk D, Roessner V, et al : Cortical inhibition in attention deficit hyperactivity disorder : new insights from the electroencephalographic response to transcranial magnetic stimulation. *Brain* **135** : 2215-2230, 2012.
- 15) Vaidya CJ. Neurodevelopmental abnormalities in ADHD. *Curr Top Behav Neurosci* **9** : 49-66, 2012.
- 16) Ashwal S, Michelson D, Plawner L, et al : Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review) : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* **73** : 887-897, 2009.
- 17) 大野耕策 : 大脳白質の発達と小児神経疾患. 脳機能から見る小児神経学. 大野耕策 (監), 斉藤義朗 (編). 診断と治療社. pp70-87, 2007.
- 18) 大野耕策 : 各種症状・所見の診かたと対応 頭が大きい, 頭が小さい. 臨床と研究 **89** : 577-581, 2012.

The Relationship of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Developmental Prognosis of the Idiopathic Acquired Microcephaly

Shunji Kita¹⁾, Yoshihiro Maegaki²⁾, Kousaku Ohno²⁾, Nobuyuki Murakami¹⁾, Ryouichi Sakuta¹⁾, Toshiro Nagai¹⁾

¹⁾ *Department of Pediatrics, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital*

²⁾ *The Division of Child Neurology, Tottori University Hospital*

Backgrounds :

Although their head circumference at birth is normal, children with acquired microcephaly who do not exhibit normal enlargement of head circumference have been observed. We diagnosed children with microcephaly who did not have pathological findings, such as brain malformations, congenital malformations, obvious syndromes, injuries, or inborn errors of metabolism, with idiopathic acquired microcephaly.

Objectives :

To clarify the prognosis and development of the complications in these children by examining those without developmental delay in infancy and tracking their development in early and later childhood.

Patients and Methods :

We examined 62 patients who were diagnosed with microcephaly, who were born between 1999 and 2012, and who consulted the Division of Child Neurology, Tottori University Hospital. We subdivided the patients into those with idiopathic, familial, syndromic, or symptomatic microcephaly and retrospectively investigated those with idiopathic acquired microcephaly.

Results :

Idiopathic acquired microcephaly was most common in the study group, accounting for 31 % of the 62 cases of microcephaly and 48.7 % of the cases with acquired microcephaly. Nearly half of this group, despite normal development in infancy, exhibited a tendency for complications of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and intellectual disability.

Conclusions :

In the group of acquired microcephaly with the pathological findings, the patients progressively exhibited intellectual disability and the characteristics of ADHD. We would like to suggest that they represents a new disease group. Idiopathic acquired microcephaly is a group of conditions with microcephaly that cause late-onset ADHD and intellectual disability and normal developmental progression in infancy. Thus, these patients are difficult to distinguish in early childhood.

Keywords : Microcephaly, Acquired microcephaly, Attention deficit hyperactivity disorder, Intellectual disability