

【37】

氏 名 喜 多 俊 二

学位の種類 博士（医学）

学位記番号 乙第717号

学位授与の日付 平成26年2月28日

学位授与の要件 学位規則第4条第2項

学位論文題目 **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**

論文審査委員 (主査) 教授 有 阪 治
(副査) 教授 井 原 裕
教授 宮 本 智 之

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

後天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。後天性小頭症はその原因により5つに分類される。(1) 特発性：分娩歴、病歴、各種検査などで原因がなく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、同胞のいずれかに小頭のあるもの、(3) 症候性：Rett症候群やAngelman症候群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もの、(5) 混合性：上記(2)と、(3)ないし(4)の併発したもの、である。

【目 的】

申請者らはこの中でも、「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ことを目的にこの調査をはじめた。

【対象と方法】

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、0～13歳）を後方視的に調査した。調査にあたり、調査目的を説明した上で対象者となる家族の同意を得た。小頭症の定義はその月齢、年齢での頭囲が-2SD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と分類した。先述の分類に準じて、特発性、家族性、症候

性、傷害性に細分化し、中から特発性を対象とした。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。

院内データベースから特発性後天性小頭症の症例を抽出し、それぞれの年齢層に応じて、遠城寺式分析的検査法、新版K式検査法、WISC-III or IVで発達指数（DQ）、知能指数（IQ）を評価している。知的障害のある児童には田中ビネー式知能検査が適応された。

【結 果】

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

先天性小頭症の傷害性は6例で、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。他にはLeigh脳症が1例、原因不明の前頭葉萎縮が1例、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例だった。特発性は5例あり、知的発達予後は重度知的障害が2例、中等度が1例、ボーダーラインが1例、正常知能は1例であった。

II. 39例の後天性小頭症

後天性小頭症39例については、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。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。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が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。

グループ1は観察期間が短く経過の追えていない症例をのぞき、全て軽度以上の知的障害がある。この群の特徴としては成長とともに小頭が進行していく傾向にあった。

グループ2は学童期には最も悪いものではIQ36の中等度下限からボーダーラインの知的障害を来している。この群の特徴として7例中6例が注意欠陥・多動性障害（以下ADHD）と診断され医療的介入がされていた。残り1例も不注意傾向がありADHD発症のリスクが高いと思われる。頭囲の経過が追えた5例は全て小頭症が進行していった。

グループ3は経過とともに頭囲が-2SD以内にキャッチアップ、もしくは-2SDのまま推移した。唯一、-3SDを下回った例はADHDを合併した。

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では、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がそれにつき8例いた。低身長/体重増加不良も6例でみられた。乳児期に正常発達が得られていたグループ2と3では、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。

IV. ADHDを合併した後天性特発性小頭症と正常頭囲のADHD児の知能の比較

特発性後天性小頭症のADHD合併群と、正常頭囲のADHD児の知能指数/発達指数を比較した。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89.3（標準偏差13.9）であった。合併症のないADHD児と、ASD、LD合併例との間で差はみられなかったが、特発性後天性小頭症のADHD合併例は正常頭囲群と比べ明らかに知能が低下していた。

【考 察】

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。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、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。申請者らの調査で、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】

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%を占め最も多い群であった。この群の特徴は約半数が乳幼児期には正常発達を得られていても、小頭の進行とともに知的障害と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の一群として提言した。この一群を、乳幼児期に正常発達を得られる児童と鑑別する事は困難である。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は、就学年齢を超えるまで慎重に観察する必要がある。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

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おり、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、傷害のないものを申請者は「特発性後天性小頭症」と定義している。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、この群でおこりうる合併症と発達予後を明らかにした。1999～2012年に出生し鳥取大学医学部脳神経小児科を受診し小頭症と診断された62名を対象としている。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ている。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とを明らかにしている。この群は乳児期発達が正常でも半数近くが遅発進行性の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と結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、長期間における豊富な症例を用いて、小頭症患者の中から後天性小頭症患者を抽出し、その病態から特発性、家族性、症候性、傷害性に分類し、その臨床像を比較検討している。対照群の設定、客観的評価は適切であり、本研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

小頭症と注意欠陥・多動性障害との関連については現時点で明らかなエビデンスはない。申請論文では後方視的研究によって、遅発進行性の知的障害と注意欠陥・多動性障害を合併する特発性後天性小頭症の一群の存在を明らかにし提示した。この点において、本研究は、新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、適切な診断方法で診断した小頭症の多数の症例を、適切な診断基準および評価方法を用いて解析し、適切な対照群の設定の下、臨床経過を比較検討している。これらから導きだされた結論は、論理的に矛盾するものではなく、また小児神経学、発達医学など関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、小児では稀な疾患である小頭症を豊富に検討し、臨床経過を後方視的に評価しており、その結果、特発性後天性小頭症に分類される群が最も多い群であったことを明らかにした。またその対照群に共通する特徴的な臨床経過を明らかにしている。これは小児の発達医学の分野において大変意義深い研究であると評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、小児神経学、小児発達医学の理論と実践を学んだ上で、適切な診断方法および研究方法で本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は、厳正な審査のもと学内誌に掲載予定であり、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は、独創的で、質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

（主論文公表誌）

Dokkyo Journal of Medical Sciences

41 : 53-61, 2014