小児の頭蓋早期癒合症と発達障害との関連性： 大規模医療データベースを用いた検証 (中間報告)

京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 薬剤疫学分野 矢内 貴 憲

The association between craniosynostosis and developmental disorders: Using a large-scale medical database

Department of Pharmacoepidemiology,
Kyoto University Graduate School of Medicine and Public Health, YANAI, Takanori

要 約

本研究は、日本国内の大規模医療データベースを用いて、非症候性頭蓋早期癒合症と発達障害（自閉症スペクトラム症および注意欠陥多動性障害）との関連性を検証する過去起点コホート研究である。対象は母子ペア 346,037 組（計約 69 万人）で、頭蓋早期癒合症の罹患率は 0.39% であった。粗解析の結果、ASD と ADHD のハザード比はそれぞれ 2.85, 3.00 と高く示された。今後は母親の精神疾患や早産・低出生体重児などの交絡因子および同胞間コホート解析による遺伝因子の調整による精緻な解析を予定している。頭蓋早期癒合症が ASD や ADHD のリスク増加要因となる可能性が示唆される。

【キーワード】 自閉症スペクトラム症, 頭蓋早期癒合症, 医療データベース, 疫学, リスク因子

Abstract

This retrospective cohort study examined the association between non-syndromic craniosynostosis and neurodevelopmental disorders (autism spectrum disorder [ASD] and attention deficit/hyperactivity disorder [ADHD]) using a large-scale medical database in Japan. A total of 346,037 mother-child pairs (approximately 690,000 individuals) were included, with an incidence of non-syndromic craniosynostosis of 0.39%. The unadjusted analysis showed hazard ratios of 2.85 for ASD and 3.00 for ADHD. Future analyses will incorporate additional adjustments for potential confounders, such as maternal psychiatric disorders, preterm birth, and low birth weight, as well as sibling-based cohort analyses to address genetic factors. These findings suggest that non-syndromic craniosynostosis may be associated with an increased risk of ASD and ADHD.

【Keywords】 Autism spectrum disorder, craniosynostosis, medical database, epidemiology, risk factor

問題と目的

昨今、小児の発達障害の理解と療育支援の重要性は増している。小児における発達障害の代表疾患は自閉スペクトラム症 (Autism spectrum disorder; ASD) である。ASD の診断は先進国を中心に著明に増加しており、英国では 1998 年から 2018 年にかけて約 8 倍に増加した (Russell et al, 2022)。日本でも 2009 年から 2014 年にかけて 1.5 倍に増加し、近年の 5 歳までの累積発症率は 2.75% と試算されている (Sasayama et al, 2021)。このような発達障害の診断増加を背景に、著者は以前、乳幼児早期の中枢神経系感染症と幼児期以降の ASD 発症との関連性について検証し、ウイルス性髄膜炎の罹患者で ASD の発症オッズ比が 1.4 倍と上昇することを報告した (Yanai et al, 2024)。この解析過程で頭蓋早期癒合症のリスクが高いことを見出し、今回の研究に至った。

頭蓋早期癒合症 (craniosynostosis) は頭蓋骨が本来の 2 歳よりも早期に癒合する疾患である。頻度は約 2,000 人に 1 人で、その形状から短頭蓋 (いわゆる絶壁)、長頭蓋ないし船状頭蓋、三角頭蓋等に分類される (Greenwood et al, 2014)。このほか症候別に、8 割の非症候性と、Crouzon 症候群などの 2 割の症候性頭蓋早期癒合症にも大別される。症候性は明確に知能障害をきたすことが知られる一方で、大半を占める非症候性の発達予後に関する大規模な検討は欧米のデータベース研究 1 件のみであり、未だ不明点が多い (Junaid et al, 2022)。

また、非症候性頭蓋早期癒合症と発達障害との関連には社会的な関心がある。一例として、2016 年に沖縄県で軽度三角頭蓋への外科手術が国家戦略特別区域として計画されたが、大規模疫学調査がないことから学会で議論され、見送りとなった経緯が挙げられる (日本児童青年精神医学会, 2016)。このほか、近年では「頭のかたち外来」として乳児用ヘルメットを用いた自費診療を行う施設が増加しており、特に都市圏の患者家族に関心が高い (加藤ら, 2023)。

以上の背景をふまえ、今回、非症候性の頭蓋早期癒合症と発達障害との関連を大規模データベースを用いて検証することとした。

方法

本研究は、JMDC 社の提供する診療報酬請求情報 (レセプト) 由来の大規模医療データベースである JMDC claims database (以下 JMDC-DB) を利用した過去起点コホート研究である。JMDC-DB は 2005 年以降、日本の会社勤務者やその家族を中心とする約 2,000 万人のレセプトデータを集積しており、加入者の年齢・性別のほか、診断や投薬情報等を匿名加工情報として提供している (Kimura et al, 2010)。このデータベースでは各患者に固有の ID が割り当てられ、複数医療機関にまたぐ受診や入院記録も追跡できる。また、家族 ID を用いて母子関係を特定することも可能である。

本研究は京都大学大学院医学研究科・医学部の医の倫理委員会の承認のもと実施した (承認番号 R4783)。

対象者

2005年1月から2024年3月までの期間、3年以上の追跡期間のある母子ペアを対象とした。曝露因子は非症候性頭蓋骨早期癒合症の罹患（ICD-10コード（以下ICD）Q75）、アウトカムはASDもしくはADHD（ICD F84, F90）とした。頭蓋骨早期癒合症は2歳までの付与とし、ASD, ADHDは2歳以降の付与とした。Crouzon, Pfeiffer（ファイファー）、Apert（アペール）症候群などの症候性頭蓋早期癒合症、顔面奇形と染色体異常は除外した。以降、非症候性を単に「頭蓋早期癒合症」と表記する。

解析方法

統計解析にはCox比例ハザードモデルを用い、ASDおよびADHD発症までの期間を評価した。調整する共変量について、母親要因として妊娠前3年以内の精神疾患（ICD F20-F79）と妊娠中の感染症、子ども自身の要因として早産および低出生体重児（同P05, P07）、巨大児（同P08）、新生児仮死（同P21-P29）、てんかん（同G40）、頭蓋変形などの先天性奇形（同Q75）を組み入れる。3つの解析モデルを用意し、モデル1は性別と出生年のみ、モデル2は母親因子、モデル3は子ども要因を加えて調整する。曝露とアウトカムを年齢ごとに可視化するため、Kaplan-Meier曲線を作成する。

感度分析では、きょうだいを持つ子どもや多胎児のみのサブコホート（いわゆる同胞間コホート）を設定し、上記と同様のCoxモデルで解析する。これにより、遺伝的素因を含む家族要因の交絡に対処する（Yoshida et al, 2018）。いずれの分析においても統計的有意水準はp値<0.05とし、Stata SE 17.0（StataCorp, USA）を用いて実施する。

現在の進捗状況

進捗は概ね順調であり、本論文執筆時点で粗解析は完了している。対象者は重複を除いて346,037組の母子ペアであった。頭蓋早期癒合症の診断は1,342人（0.39%）であり、このうち巨頭症は183人、短頭症は64人、三角頭蓋は54人であった。全対象者に戻り、自閉症は17,657人（5.1%）、ADHDは7,715人（2.2%）であった。

表1 頭蓋早期癒合症とASD, ADHDの症例数

Factor	早期癒合なし	早期癒合あり	p value
n	344695	1342	
ASD (%)	327193 (94.9)	1187 (88.5)	<0.001
	17502 (5.1)	155 (11.5)	
ADHD (%)	337041 (97.8)	1281 (95.5)	<0.001
	7654 (2.2)	61 (4.5)	

頭蓋早期癒合症によるアウトカム発生のハザード比（モデル1）は、ASDで2.85（95%CI 2.4-3.3, $p < 0.001$ ）、ADHDで3.00（95%CI 2.3-3.9, $p < 0.001$ ）と有意な上昇を認めた。共変量を含めたモデル2, 3や、Kaplan-Meier曲線は作成中である。

結果の方向性として、おそらく頭蓋早期癒合症は自閉症およびADHDを上昇させるリスク因子になりうるとの結論が予想される。本研究は診療報酬データベースに基づくため、身体所見が取れないことや診断の妥当性などの限界がある。今後はこれらの点に注意しながら考察を進める。

謝 辞

本研究の遂行にあたり、ご指導をいただきました当教室の川上浩司教授、筑波大学医学医療系サイバーメディスン研究センター吉田都美教授に御礼を申し上げます。

参考文献

- Greenwood J, Flodman P, Osann K, Boyadjiev SA, Kimonis V. Familial incidence and associated symptoms in a population of individuals with nonsyndromic craniosynostosis. *Genet Med.* 2014;16(4):302-310. doi:10.1038/gim.2013.134
- Junaid M, Slack-Smith L, Wong K, et al. Association between craniofacial anomalies, intellectual disability and autism spectrum disorder: Western Australian population-based study. *Pediatr Res.* 2022;92(6):1795-1804. doi:10.1038/s41390-022-02024-9
- Kimura S, Sato T, Ikeda S, Noda M, Nakayama T. Development of a database of health insurance claims: standardization of disease classifications and anonymous record linkage. *J Epidemiol.* 2010;20(5):413-419.
- Russell G, Stapley S, Newlove-Delgado T, et al. Time trends in autism diagnosis over 20 years: a UK population-based cohort study. *J Child Psychol Psychiatry.* 2022;63(6):674-682. doi:10.1111/jcpp.13505
- Sasayama D, Kuge R, Toibana Y, Honda H. Trends in Autism Spectrum Disorder Diagnoses in Japan, 2009 to 2019. *JAMA Netw Open.* 2021;4(5):e219234. Published 2021 May 3. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.9234
- Yanai T, Yoshida S, Kawakami K. The Association Between Children's Autism Spectrum Disorders and Central Nervous System Infections: Using a Nationwide Claims Database. *J Autism Dev Disord.* Published online April 12, 2024. doi:10.1007/s10803-024-06327-0
- Yoshida S, Ide K, Takeuchi M, Kawakami K. Prenatal and early-life antibiotic use and risk of childhood asthma: A retrospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(5):490-495.
- 加藤 理佐, 長野 伸彦, 森岡 一朗: 小児科診療の最前線 (4) 新生児・乳児の頭蓋変形. *日大医誌* 2023; 82(4): 203-209.

日本児童青年精神医学会「2016.07.19 内閣府による社会医療法人友愛会豊見城中央病院の国家戦略特別
区域高度医療提供事業の認定に関する声明

URL..<https://child-adolesc.jp/proposal/2016-07-19/>, 2025 年 1 月 6 日アクセス