

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

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、頭蓋早期癒合症と発達障害（自閉症スペクトラム症（ASD）、注意欠陥多動性障害（ADHD）、学習障害（LD））および知的障害（ID）との関連性を検証した。対象は母子ペア 242,565 組（計約 48.5 万人）で、頭蓋早期癒合症の罹患率は 0.5% であった。母親の精神疾患や児の出生時異常を調整した多変量ロジスティック回帰において、頭蓋早期癒合症を有する児の各アウトカム発症の調整オッズ比は、ASD 1.99（95% 信頼区間（CI）1.63-2.42）、ADHD 1.52（95%CI 1.07-2.15）、LD 2.32（1.15-4.70）、ID 3.39（2.33-4.94）であった。結論として頭蓋早期癒合症は発達障害のリスク因子と考えられ、医療現場では頭蓋変形を有する児に対して慎重な経過観察が必要といえた。また、今後、乳幼児健診において頭蓋計の測定や、アプリ等での頭蓋形状の簡易計測などの発展が見込まれた。

【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 utilized a large-scale medical database in Japan to examine the association between craniosynostosis and developmental disorders, including autism spectrum disorder (ASD), attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), learning disabilities (LD), and intellectual disability (ID). The analysis included 242,565 mother-child pairs (approximately 485,000 individuals), with a craniosynostosis prevalence of 0.5%. In multivariable logistic regression adjusting for maternal mental disorders and infant birth anomalies, the adjusted odds ratios (95% confidence intervals [CIs]) for children with craniosynostosis were 1.99 (1.63-2.42) for ASD, 1.52 (1.07-2.15) for ADHD, 2.32 (1.15-4.70) for LD, and 3.39 (2.33-4.94) for ID. Craniosynostosis appears to be a risk factor for developmental disorders, highlighting the need for careful developmental

follow-up of children with cranial deformities in clinical practice. Moreover, future advances in infant health screening—such as cranial circumference assessments and app-based three-dimensional measurements—may further enhance early detection and monitoring.

【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（独立行政法人国立特別支援教育総合研究所, United States Centers for Disease Control and Prevention）。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, Lord et al 2018）。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）。また、精神科領域での標準的な診断指針である「精神障害の診断と統計マニュアル第 5 版（DSM-5）」では、神経発達障害の一つに ASD のほか注意欠陥・多動性障害（Attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD）を挙げており、両者は 30-80% の割合で併存する（Antshel et al 2013）。神経発達障害に対する早期介入は、社会的適応の改善や家族負担の軽減につながることを示されており（Reichow et al 2018）、その予防や早期発見の重要性が高まっている。

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 2025）。この解析過程で頭蓋変形により ASD のリスクが高いことを見出し、今回の研究に至った。

頭蓋変形のうち、乳児期において代表的かつ治療介入が可能な疾患は頭蓋早期癒合症（craniosynostosis）であり、頭蓋骨が本来の 2 歳よりも早期に癒合する。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（Sholbin et al 2022, Kapp-Simon et al 2007）。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研究 2 編のみであり、未だ不明点が多い（Junaid et al 2022, Lynch et al 2024）。

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）。このほか、頭蓋変形の点では、近年「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、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、日本の民間企業である 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「JMDC 保険者データベース」（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, 300 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（表 1）（Nagai et al 2021）。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。なお、中間論文では JMDC-DB の 202409 版を使用した。本最終論文では最新版の 202507 版を使用した。また、JMDC-DB はかつて Japan Medical Data Center database であったが、2018 年の社名変更に伴い 2021 年より JMDC-DB の名称に変更されている。本研究は京都大学大学院医学研究科・医学部の医学倫理委員会の承認のもと実施した（承認番号 R4783）。

表 1 JMDC 保険者データベースにより取得可能な変数の一覧

母数	加入者id, 加入者生年月, 加入者性別, 家族id, 本人家族, 続柄, 観察開始年月, 観察終了年月, 観察終了理由, 死亡フラグ
施設	医療施設id, ベッド数, hpgp区分, 診療科大分類, 診療科中分類, 経営体, 在宅療養支援診療所, がん診療連携拠点病院, dpc導入医療機関, 特定機能病院
レセプト	加入者id, レセid, レセ種別, 診療年月, 医療施設id, 診療科大分類, 診療科中分類, レセプト診療科, 診療実日数, 入院日, 退院日, 総点数
傷病	加入者id, レセid, 明細id, レセ種別, 診療年月, 医療施設id, 標準傷病コード, 標準病名, 疑いフラグ, 診療開始年月日, 転帰, 死亡フラグ, 増悪フラグ
医薬品	加入者id, レセid, 明細id, レセ種別, 診療年月, 医療施設id, 医薬品コード, 医薬品名, 薬価, 処方日, 調剤日, X1 処方あたりの1日投与量, 投与量単位, X1処方あたりの投与日数, 投薬量, 同時id, 頓服フラグ, 診療区分, レセプト記載点数
材料	加入者id, レセid, 明細id, レセ種別, 診療年月, 使用年月日, 医療施設id, 標準化材料コード, 標準化材料バージョン, 標準化材料名, レセプト記載単位, マスタ単位, X1回あたりの使用量, 回数, 同時id, 診療区分, 材料価格, 材料加算割合, レセプト記載点数
診療行為	加入者id, レセid, 明細id, レセ種別, 診療年月, 実施年月日, 医療施設id, 標準化診療行為コード, 標準化診療行為バージョン, 標準化診療行為名, 回数, 数量, データ規格, 同時id, 診療区分, X1回あたり点数, X1回あたり加算割合, X1回あたり金額, レセプト記載点数

（※著者作成。小文字や X 等の表記はデータベースからそのまま転載している）

対象者

データベース収載全体である 2005 年 1 月から 2024 年 12 月までの期間、2 年以上の追跡期間のある子ども（以下適宜「児」と表現する）と、その児の出生時点で追跡され、かつ出生前 1 年以上のデータをもつ母のペアを対象とした。母の定義は、家族 ID が一致し、児の出生時点での年齢が 15 歳以上 45 歳未満である女性とした。

目的変数（アウトカム）は2歳以降のASD, ADHD, 学習障害, 知的障害とし, これらは国際疾病分類第10版（international classification of diseases 10th edition, ICD-10, 以下ICD）コードにより特定した（World Health Organization）。それぞれのICD-10コードは, ASDがF84, ADHDがF90, 学習障害（Learning disorder, LD）がF81である。知的障害（Intelligence disability, IC）は軽度がF70, 中等度がF71, 重度がF72である。なお, 知的障害の英語表記としてmental retardation（MR）という表現も散見されるが, 昨今では配慮に欠ける表現とされ, 精神科領域を中心にMRよりもICが多用される。診断妥当性に関するバリデーション研究はASDにのみ存在し, その感度は50%, 特異度は99.6%である（Brooks et al, 2021）。

説明変数（曝露因子）は, 2歳までの頭蓋骨早期癒合症（ICD-10 Q75）とした。ただし, 症候性頭蓋早期癒合症であるCrouzon, Pfeiffer（ファイファー）, Apert（アペール）症候群の3つは, 既に関連性が指摘されているため除外した。また, 染色体異常症例（ICD-10 Q99）も検討から省いた。

解析方法

統計解析には多変量ロジスティック回帰を用い, 以下の2つのモデルを組んだ。モデル1は性別と母親の年齢のみ, モデル2はアウトカムに影響を与える共変量たる疾患を調整したものである。具体的な共変量は, 母親因子として妊娠前の精神疾患（ICD F20-F79）と妊娠中の感染症（同O41）, 子どもの因子として早産および低出生体重児（同P05, P07）, 巨大児（同P08）, 新生児仮死および出生時の循環器系および呼吸器系等の障害（同P21-P29）, てんかん（同G40）を組み入れた（Yamamoto-Sasaki et al 2019, Xie et al 2019, Crump et al 2021, Keller et al 2017）。モデル2によって得られたオッズ比を調整オッズ比（adjusted odds ratio, aOR）と定義した。

感度分析では, 兄弟姉妹を持つ兄のサブコホート（いわゆる同胞間コホート）を設定し, 上記と同様のモデルで解析した（Yoshida et al 2018）。これにより, 遺伝的素因を含む家族要因の交絡に対処した。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）を用いて解析を実行した。

結 果

JMDC-DB全体の登録者数は22,649,551人で, 出生時点から追跡のあるものは2,904,780人であった。このうち上述の条件に合致するものを抽出し, 最終的に242,565組の母子ペアが解析に組み入れられた。このうち同胞がいるものは84,552人（34.8%）であった。追跡期間の平均値（ $\pm$ SD）は, 子が6.0（ $\pm$ 3.5）年, 母が8.6（ $\pm$ 3.7）年であった。頭蓋早期癒合症の診断は1,123人（0.5%）になされた。その診断のうち名称が確認できたものは, 頭蓋骨癒合症が555人, 非症候性頭蓋骨縫合早期癒合症が182人, 短頭症76人, 三角頭蓋47人, 舟状頭蓋16人, 尖頭蓋8人であった。

表 2 頭蓋早期癒合症と各発達障害の症例数

	No cranio- synostosis	(%)	Any cranio-synostosis	(%)	p value
Number of patient	241,442		1,123		
(Patient's basic information)					
Sex					<0.001
Male	123,631	-51.2	683	-60.8	
Female	117,811	-48.8	440	-39.2	
Maternal age, median [IQR]	33	[16-44]	34	[20-44]	<0.001
(Outcomes)					
Autism spectrum disorder					<0.001
No autism diagnosis	230,120	-95.3	1,007	-89.7	
Any autism diagnosis	11,322	-4.7	116	-10.3	
Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)					<0.001
No ADHD diagnosis	237,440	-98.3	1,009	-97	
Any ADHD diagnosis	4,002	-1.7	34	-3	
Learning disorder (LD)					<0.001
No LD diagnosis	240,853	-99.8	1,115	-99.3	
Any LD diagnosis	589	-0.2	8	-0.7	
Intelligence disability (ID)					<0.001
No ID diagnosis	239,996	-99.4	1,093	-97.3	
Any ID diagnosis	1,446	-0.6	30	-2.7	
(Covariates)					
Maternal psychiatric diagnosis					0.04
No any psychiatric diagnosis	189,858	-78.6	828	-73.7	
Schizophrenia	279	-0.1	1	-0.1	
Affective disorders	5,115	-2.1	34	-3	
Somatoform disorders	39,853	-16.5	224	-19.9	
Behavioral syndromes	5,499	-2.3	30	-2.7	
Disorders of adult personality	531	-0.2	3	-0.3	
Intellectual disabilities	307	-0.1	3	-0.3	
Abnormalities at birth					<0.001
No any abnormalities at birth	208,489	-86.3	866	-77.1	
Slow fetal growth	296	-0.1	2	-0.1	
Short gestation or low birth weight	8,169	-3.3	51	-4.5	
Long gestation or high birth weight	1,013	-0.4	8	-0.7	
Birth asphyxia	2,255	-0.9	16	-1.4	
Respiratory distress of newborn	12,973	-5.3	107	-9.5	
Congenital pneumonia	352	-0.1	4	-0.3	
Pulmonary interstitial emphysema	1,071	-0.4	6	-0.5	
Pneumothorax originating	480	-0.2	3	-0.2	
Pulmonary hemorrhage	23	-0.1	0	0	
Chronic respiratory disease	173	-0.1	1	-0.1	
Other respiratory disorders	5,053	-2.1	45	-4	
Cardiovascular disorders	1,095	-0.4	14	-1.2	
Postnatal, epilepsy					<0.001
No any abnormalities at birth	235612	-97.5	1052	-93.7	
Epilepsy and recurrent seizures	5830	-2.5	71	-6.3	

表2に、頭蓋早期癒合症の有無で群別化した、児の性別、母の年齢、各アウトカムの割合、共変量それぞれの割合を一覧にした（以下、頭蓋早期癒合症を有する群を適宜「曝露あり群」と記載する）。結果は曝露あり群において男児の割合が1.18倍高く、自閉症、ADHD、LD、ICの割合も、それぞれ曝露あり群の方が2.19倍、1.76倍、3.5倍、4.5倍と高かった。このほか、母の精神疾患を有する割合、児の出生時異常の割合、てんかんの割合のいずれも、曝露あり群で高値であった。

表3 頭蓋早期癒合症と発達障害の発症オッズ比

	OR (95%CI)		Adjusted	p value
	Crude	p value		
Any autism diagnosis (n=11,438)				
No craniosynostosis	1 (ref)		1 (ref)	
Any craniosynostosis	2.34 (1.93-2.84)	<0.001	1.99 (1.63-2.42)	<0.001
Any ADHD diagnosis (n=4,036)				
No craniosynostosis	1 (ref)		1 (ref)	
Any craniosynostosis	1.85 (1.31-2.60)	<0.001	1.52 (1.07-2.15)	0.017
Any LD diagnosis (n=597)				
No craniosynostosis	1 (ref)		1 (ref)	
Any craniosynostosis	2.93 (1.45-5.90)	0.002	2.32 (1.15-4.70)	0.018
Any ID diagnosis (n=1,476)				
No craniosynostosis	1 (ref)		1 (ref)	
Any craniosynostosis	4.55 (3.15-6.57)	<0.001	3.39 (2.33-4.94)	<0.001

表4 感度解析：同胞内コホートによる発症オッズ比

	OR (95%CI)		Adjusted	p value
	Crude	p value		
Any autism diagnosis (n=4,341)				
No craniosynostosis	1 (ref)		1 (ref)	
Any craniosynostosis	1.97 (1.37-2.83)	<0.001	1.68 (1.16-2.44)	0.005
Any ADHD diagnosis (n=1,737)				
No craniosynostosis	1 (ref)		1 (ref)	
Any craniosynostosis	2.03 (1.19-3.48)	0.009	1.72 (1.01-2.97)	0.049
Any LD diagnosis (n=276)				
No craniosynostosis	1 (ref)		1 (ref)	
Any craniosynostosis	3.64 (1.34-9.82)	0.011	3.04 (1.11-8.26)	0.029
Any ID diagnosis (n=542)				
No craniosynostosis	1 (ref)		1 (ref)	
Any craniosynostosis	6.74 (3.92-11.5)	<0.001	5.08 (2.89-8.92)	<0.001

表 3 がメインアウトカム、表 4 は感度解析の結果である。表 3 について、いずれのアウトカムにおいても aOR は高値を示し、ASD が aOR 1.99 (95% 信頼区間 (95% confidence interval, 95%CI) 1.63-2.42), ADHD が aOR 1.52 (95%CI 1.07-2.15), LD が 2.32 (95%CI 1.15-4.70), ID が 3.39 (95%CI 2.33-4.94) であった。これらの傾向は表 4 の同胞内コホートによる感度解析でも同様の傾向を示した。ただし感度解析ではサンプル数の減弱により信頼区間が広がっており、特に LD, IC において点推定値が高めに算出されている点に留意が必要と考えられた。

考 察

本研究では、大規模医療データベースを用いて、頭蓋縫合早期癒合症と自閉症スペクトラム障害 (ASD) および注意欠陥・多動性障害 (ADHD) の発症リスクとの関連を検討した。また、学習障害 (LD) や知的障害 (IC) もアウトカムに組み入れた。結果として、交絡因子を広く調整した後も、頭蓋縫合早期癒合症の児では非罹患児に比べ ASD, ADHD, LD, IC いずれの発生率も有意に高かった。調整後のオッズ比 (aOR) は ASD 1.99, ADHD 1.52, LD 2.32, IC 3.39 であり、この関連は兄弟姉妹に限定した感度分析でも同様の傾向であった。これらは、頭蓋縫合早期癒合症が発達障害のリスク因子となり得ることを示唆する知見といえた。

先行研究について、我々の渉猟しえた範囲では西オーストラリアと米国の 2 編が確認された。前者の西オーストラリアの報告は、同国の 1983-2005 年の出生・死亡登録と発達障害登録などの複数の行政データセットを組み合わせた研究 (n=564,804) で、6 歳までの発達障害と顔面奇形および頭蓋早期癒合症の関連性を検証したものである (Junaid et al 2022)。当該の研究では、頭蓋早期癒合症の調整後の有病割合比 (prevalence ratio) は、非症候性で 3.67 倍 (95%CI 1.21-11.18), 症候性で 4.72 倍 (95%CI 1.20-18.60) と報告されている。ただし同研究では、既に発達障害との関連性が明らかであるアペール症候群や多発奇形が含まれており、リスクが過大推定されている可能性がある。また、我々の結果に比して 95%CI の幅が非常に広い点にも留意が必要である。

後者は米国の Rochester Epidemiology Project による、2008 年から 2012 年までに出生した児 9,909 人を 7 歳まで追跡した前向きコホート研究である (Lynch et al 2024)。このコホートのうち 5.8% に非癒合性位置性斜頭症および / または短頭症 (positional plagiocephaly and/or brachycephaly, PPB) が確認され、0.16% が頭蓋骨早期癒合症と診断された。また、PPB 症例のうち 7 歳までに発達障害が確認されたのは 7.5% (95%CI 5.0%-10.7%) と、全国規模の有病割合に比べて高かったことが報告された。こちらは実集団ベースの前向き追跡調査である点に高い価値があるが、サンプルサイズが小さいことや、記述に留まり対照群を欠くため、最終的なリスク評価には至っていない点に留意すべきである。これらの報告に対して本研究では、明らかにリスクが高い症候群症例を除外し、かつ陰性対照と比較してオッズ比を算出した点に強みがある。結果として、明らかな症候性の所見がない場合でも、臨床現場において神経発達の経過を慎重にみる必要性が示された。

本研究は約 24 万組の母子ペア (計 48 万人) からなる大規模データを用い、広範な交絡調整と感

度分析を実施したアジア初の研究といえる。また、JMDC データベースは主として民間企業の雇用者を対象とし、親世代の約 80% が会社員に相当するとされることから、結果の一般化可能性も担保されていると考えられた (Statistics Bureau of Japan)。

一方で本研究には複数の限界 (limitation) もある。第一はレセプトと実臨床との乖離である。具体的には診断の妥当性と臨床所見が得られないことである。例えば、本研究では ICD-10 コードに基づいて診断と定義したが、一口に頭蓋縫合早期癒合症といっても、その臨床像や重症度は様々である。これら様々な患者層が一通り Q75 というコードに収斂しており、さらにこの Q75 について臨床診断と合致するバリデーション研究がないことは、診断の妥当性において大きな制約と言わざるをえない (Golinko et al 2023)。また、曝露およびアウトカムの発生割合は、既報の頻度よりも高めに算出された。この理由として、診療報酬請求のため、実際の診断よりも低い閾値で病名を付与された可能性が挙げられた。例えば「外来通院精神療法」の算定には自閉症の病名付与が要件となる。このため、実際に定型からの乖離が少ない児も、診断上は自閉症として組み入れられた可能性がある。

第二はバイアスである。例えば幼少期に頭蓋形態の異常を指摘された児の保護者は、より早期に専門医を受診する傾向があり、曝露群で神経発達評価の機会が相対的に増えることが予想される (Shulman et al 2020)。また、これら曝露の病歴があることで、診察医師側も診断閾値が下がる可能性がある。これらは研究上排除が難しいバイアスといえる。第三は、観察研究である以上、関連を示すにとどまり、因果関係を直接には証明しない点である。特に本研究では児の外見に関するテーマを扱っており、結果の解釈には一層の慎重さを要する。

この解釈の慎重さについて補足する。元々、本研究の着想である臨床疑問は、著者の小児科での臨床経験に基づき「頭のかたちが気になるお子さん」の将来的な予後を検討したいというものであった。しかし、この主訴をレセプト由来の診療報酬データベースによって直接検出することは困難であり、代替指標として「頭蓋早期癒合症」を用いることで研究疑問に昇華し、実行に移すことが可能となった。ただし、同症は日常診療で遭遇する「頭の形が気になるお子さん」よりも明らかに症候の度合いが強い。このため、軽微な頭囲異常や頭の形のいびつさが、直ちに神経発達障害に結び付くものではないことを注記しておきたい。

加えて、本研究では具体的な治療介入（外科手術やヘルメット治療等）を考慮に入れていないことも付記したい。外科手術は組み入れることを検討したが、実施数は極めて少なく、解析に足るサンプル数の確保が困難であった。ヘルメット治療は自費診療であり、診療報酬請求情報由来のデータベースでは検出が不可能である。よって、これらの治療介入の検証は今後の課題である。なお、昨今日本国内においてヘルメット治療を実施する医療機関は増加傾向にあるが、海外では得られる効果と欠点（着脱の手間やそれ自体による副作用等）とのバランスから、否定的な見解が出ている (van Wijk et al, 2014)。著者の私見にはなるが、ヘルメット治療は適応を含めて慎重に吟味されるべきと考えている。

これら上述の臨床疑問を直接解決するとすれば、発達障害の診断を扱う施設において後方視的にカルテを集積し、ASD、ADHD 等の診断を目的変数、頭囲拡大や保護者からの頭の形の相談等を説明変

数とした症例対照研究が解決案として挙げられるだろう。著者はデータベース研究を専門としており、病院でのカルテ集積の研究を直ちに行うことは難しいが、本稿の読者諸氏において参考となれば幸いである。

以上の限界はあるが、本研究は頭蓋縫合早期癒合症において神経発達障害のリスクの可能性を示した、国内初、アジア初の大規模疫学的研究の一つである。本研究の結果から、主に小児科医療の臨床現場において、頭蓋変形を伴う児に対して慎重な発達評価と経過観察を行う必要があると考えられた。現場の行動変容の具体例としては乳幼児健診において頭蓋比や頭蓋冠非対称性指数（cranial vault asymmetry index）の測定を組み入れる、今後のITの進展に伴うスマートフォンアプリ等での3D計測ツールの開発等が挙げられる（Miyabayashi et al 2023）。また、上述の通り、専門施設でのカルテ集積による後方視的検討や治療介入の有効性についてより精密な検証が必要といえる。これらによって頭蓋変形と発達障害のリスクへの研究が進めば、早期発見により児や家族の社会的予後が改善する可能性があるといえよう。

結 語

大規模医療データベースを用いて、頭蓋縫合早期癒合症と自閉症スペクトラム障害に代表される発達障害との関連性を検討した。結果、調整後のオッズ比（aOR）は自閉症 1.99, ADHD 1.52, 学習障害 2.32, 知的障害 3.39 と高値であり、リスク因子である可能性が示唆された。今後は発達障害専門施設での症例対照研究や、治療介入の効果測定が求められる。

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シン研究センター吉田都美教授に御礼を申し上げます。また、貴重な研究機会を与えていただいた公益財団法人発達科学研究教育センター（CODER）の皆様に深く感謝申し上げます。

参考文献

加藤 理佐, 長野 伸彦, 森岡 一郎: 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.

独立行政法人国立特別支援教育総合研究所: 発達障害教育推進センター.

<https://cpedd.nise.go.jp/>

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」.

<https://child-adolesc.jp/proposal/2016-07-19/>

Antshel KM, Zhang-James Y, Faraone SV. The comorbidity of ADHD and autism spectrum disorder.

- Expert Rev Neurother. 2013;13(10):1117-1128. doi:10.1586/14737175.2013.840417
- Brooks JD, Arneja J, Fu L, et al. Assessing the validity of administrative health data for the identification of children and youth with autism spectrum disorder in Ontario. *Autism Res.* 2021;14(5):1037-1045. doi:10.1002/aur.2491
- Crump C, Sundquist J, Sundquist K. Preterm or Early Term Birth and Risk of Autism. *Pediatrics.* 2021;148(3):e2020032300.
- Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics.* 2011;128(2):344-355. *Pediatrics.* 2021;148(3):e2020032300.
- Golinko MS, Berry JG, Proctor M, Bonfield CM, Meara JG. New ICD-10 Diagnosis Codes to Improve Craniosynostosis Classification. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2023;11(11):e5440. Published 2023 Nov 21. doi:10.1097/GOX.0000000000005440
- 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
- Kapp-Simon KA, Speltz ML, Cunningham ML, Patel PK, Tomita T. Neurodevelopment of children with single suture craniosynostosis: a review. *Childs Nerv Syst.* 2007;23(3):269-281. doi:10.1007/s00381-006-0251-z
- Keller R, Basta R, Salerno L, Elia M. Autism, epilepsy, and synaptopathies: a not rare association. *Neurol Sci.* 2017;38(8):1353-1361.
- Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet.* 2018;392(10146):508-520. doi:10.1016/S0140-6736(18)31129-2
- Lynch ME, White MJ, Rabatin AE, et al. Incidence of Nonsynostotic Plagiocephaly and Developmental Disorders. *JAMA Pediatr.* 2024;178(9):899-905. doi:10.1001/jamapediatrics.2024.2304
- Miyabayashi H, Saito K, Kato R, Noto T, Nagano N, Morioka I. Denominator of Cranial Vault Asymmetry Index: Choosing Between Longer and Shorter Diagonal Lengths. *J Craniofac Surg.* 2023;34(4):e369-e372. doi:10.1097/SCS.00000000000009263
- Nagai K, Tanaka T, Kodaira N, Kimura S, Takahashi Y, Nakayama T. Data resource profile: JMDC claims database sourced from health insurance societies. *J Gen Fam Med.* 2021;22(3):118-127. Published 2021 Feb 14. doi:10.1002/jgf2.422
- Reichow B, Hume K, Barton EE, Boyd BA. Early intensive behavioral intervention (EIBI) for young children with autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5(5):CD009260. Published 2018 May 9. doi:10.1002/14651858.CD009260.pub3
- 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/

jcjp.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

Shlobin NA, Baticulon RE, Ortega CA, et al. Global Epidemiology of Craniosynostosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2022;164:413-423.e3. doi:10.1016/j.wneu.2022.05.093

Shulman C, Esler A, Morrier MJ, Rice CE. Diagnosis of Autism Spectrum Disorder Across the Lifespan. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2020;29(2):253-273. doi:10.1016/j.chc.2020.01.001

Statistics Bureau of Japan: 2020 Summary of the results and statistical tables.

<https://www.stat.go.jp/english/data/kokusei/2020/summary.html>.

United States Centers for Disease Control and Prevention: Autism Spectrum Disorder (ASD).

<https://www.cdc.gov/autism/> (2025 年 11 月アクセス)

van Wijk RM, van Vlimmeren LA, Groothuis-Oudshoorn CG, Van der Ploeg CP, Ijzerman MJ, Boere-Boonekamp MM. Helmet therapy in infants with positional skull deformation: randomised controlled trial. *BMJ*. 2014;348:g2741. Published 2014 May 1. doi:10.1136/bmj.g2741

World Health Organization - International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision Version 2019.

<https://icd.who.int/browse10/2019/en/>. Accessed on May 22, 2023.

Xie S, Karlsson H, Dalman C, et al. Family History of Mental and Neurological Disorders and Risk of Autism. *JAMA Netw Open*. 2019;2(3):e190154.

Yamamoto-Sasaki M, Yoshida S, Takeuchi M, et al. Association between antidepressant use during pregnancy and autism spectrum disorder in children: a retrospective cohort study based on Japanese claims data. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2019;5:1. Published 2019 Jan 10. doi:10.1186/s40748-018-0096-y

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*. 2025;55(5):1688-1696. 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.