頭蓋骨縫合早期癒合症の診断と治療—現状と課題—

赤井 卓也¹⁾, 山下 昌信²⁾, 飯塚 秀明³⁾, 黒田 敏¹⁾

1) 富山大学医学部脳神経外科, 2) 金沢医科大学医学部形成外科, 3) 同 脳神経外科

Diagnosis and Treatment of Craniosynostosis : Current Status and Problems

Takuya Akai, M.D., Ph.D.¹⁾, Masanobu Yamashita, M.D., Ph.D.²⁾, Hideaki Iizuka, M.D., Ph.D.³⁾, and Satoshi Kuroda, M.D., Ph.D.¹⁾

1) Department of Neurosurgery, School of Medicine, University of Toyama, 2) Department of Plastic and Reconstructive Surgery, School of Medicine, Kanazawa Medical University, 3) Department of Neurosurgery, School of Medicine, Kanazawa Medical University

Craniosynostosis with early closure of skull sutures is categorized either as simple or as syndromic if present with other congenital anomalies such as midface hypoplasia, syndactyly, or joint contractures. Some children have a single affected suture, whereas some have multiple affected sutures. Skull shape varies depending on the affected sutures and the treatment needs to be done in the period of skull growth, which depends on age and skull shape. No consensus has been established for treatment decisions. New less invasive treatment methods such as distraction osteogenesis and molding helmets have been developed, but unsolved problems continue to be present. Here we discuss chronological changes in treatment methods, current status and problems, treatment algorithms, and research strategies for pathophysiology and prevention.

(Received November 29, 2018 ; accepted December 25, 2018)

Key words : craniosynostosis, treatment, diagnosis

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 28 : 197-204, 2019

まえがき

頭蓋骨縫合早期癒合症は、頭蓋骨縫合だけが早期癒合する単純型と顔面骨早期癒合、指趾異常（合指趾、幅広拇趾など）、関節拘縮、長管骨癒合、眼瞼下垂などを伴う症候群がある。罹患縫合が単一の場合、複数の場合があり、頭蓋形態も種々で多様性に富む疾患である。発育途中の頭蓋骨を治療するため、年齢、頭蓋形態により手術方法が異なり、治療のコンセンサスは確立されていない。低侵襲に良好な頭蓋形態を得るための手術法は進歩

しているが、以下のような未解決の課題がある：①頭蓋骨あるいは顔面骨手術の最適年齢と手術法、②診断遅延回避の方策、③軽症三角頭蓋症例の手術適応、④手術後の発達改善の有無、⑤表現型と遺伝子変異のミスマッチ、⑤特定の縫合だけが早期癒合を起こす原因の解明と予防への応用。

本論文では、頭蓋骨縫合早期癒合症治療の歴史的変遷、現状と課題、治療戦略のアルゴリズム、今後の研究について述べる。

連絡先：赤井卓也，〒930-0194 富山市杉谷2630 富山大学医学部脳神経外科

Address reprint requests to: Takuya Akai, M.D., Ph.D., Department of Neurosurgery, School of Medicine, University of Toyama, 2630 Sugitani, Toyama-shi, Toyama 930-0194, Japan

Fig. 1 Suturotomy for scaphocephaly

Top view and lateral view of the osteotomy line (A, B), and its schema (C). The early fused sagittal suture and part of the coronal suture were removed. Triangular portions of parietal bones were also removed to correct the skull shape.

治療法の変遷

罹患縫合切除あるいは縫合切除+骨弁作成 (floating) が行われていたが、頭蓋冠拡大が不十分であり、頭蓋拡大手術が行われるようになった。しかし、近年、縫合切除でも頭蓋形成ヘルメット (molding helmet) を併用することで良好な頭蓋形態が得られるようになった¹⁷⁾¹⁸⁾²⁹⁾。頭蓋拡大手術では、頭蓋骨を外して拡大・固定する方法 (従来法) が開発され普及したが⁴⁴⁾、1990 年代に、下顎骨の延長に骨延長器を用いる手術が開発され²⁶⁾、その手法を頭蓋骨に応用して頭蓋冠を拡大させる手術 (骨延長法)¹⁴⁾⁴¹⁾が登場した。骨延長法による前方、側方拡大は、日本、韓国からの報告が多いが、近年、骨延長法による後方拡大は世界的に拡がりつつある³⁴⁾³⁸⁾。以下に各手術法の詳細を述べる。

① 罹患縫合切除

早期癒合した縫合を切除し頭蓋骨成長の自由度を上げる (Fig. 1)。前頭骨の横径が狭いときは、罹患縫合切除に骨切りを追加し外側に若木骨折させることで拡大する。しかし、縫合切除だけでは、罹患縫合が再癒合し良好な頭蓋形態が得られないことが多い。よって、縫合切除後に包帯で固定、あるいはmolding helmetを装着する。頭蓋冠移動の必要がない矢状縫合早期癒合症がよい適応であり、頭蓋骨が軟らかい時期 (3 カ月未満) の手術が望ましいが、ヘルメットを用いることで6 カ月ぐらいまでは有効と報告されている¹⁹⁾。また、ヘルメット併用により、短頭蓋、斜頭蓋、三角頭蓋にも有効と報告されている²¹⁾²³⁾。一方、舟状頭蓋に比べ、短頭蓋、三角頭蓋では再手術が必要になることが多く、これらの病態には本

法の適応を慎重に考慮すべきとする意見もある¹¹⁾、いずれにしても早期診断・治療が必須である。

② 頭蓋拡大手術

Fronto-orbital advancement (FOA) : 眼窩骨を含め、前頭部を前方へ移動することで頭蓋前後径を拡大する³¹⁾⁴⁴⁾ (Fig. 2)。短頭蓋がよい適応である。従来法でも骨延長法でも手術可能である。

Lateral expansion : 頭蓋横径を拡大する (Fig. 3)。舟状頭蓋に用い、従来法、骨延長法とも可能である。

Occipital expansion : FOA よりも大きな頭蓋冠容積拡大が得られる³⁴⁾³⁸⁾、後方拡大を先行して行うことで FOA が不要となることがある、小脳扁桃下垂を伴っている症例では同時に大後頭孔減圧術が可能である、などの利点がある (Fig. 4)。手術に際して、横静脈洞を超えて下方まで開頭することが望ましいが、出血に注意を要する。

③ 従来法と骨延長法の比較 (Table 1)

従来法は、手術後の骨弁の後戻りがある、皮膚の緊張が強くなり創トラブルが起きやすい、骨弁を外すため手術侵襲が大きい (手術時間、出血) などの不利なところがある。一方、細かな形態調整が可能、全治療期間が短い (骨延長法では、骨切りと延長器設置、シャフトカット、延長器摘出と3回の手術を要し、治療期間は約3カ月を要する)、治療費が骨延長法に比べ安い、治療者の労力が少ないなどの利点がある²⁾。また、骨延長法でも、より小さな骨片をつくり、それぞれにアンカーをつけて、任意の方向に牽引することで、より繊細な頭蓋形態を得る multi-directional cranial distraction osteogenesis

Fig. 2 Fronto-orbital advancement via conventional cranioplasty and distraction osteogenesis

The frontal bone flap and orbital bandeau were isolated and moved forward and fixed using absorbable plates (A). One piece frontal bone flap with orbital rim was isolated with minimal dissection of the dura mater, and distractors were placed. The bone flap was advanced forward to the scheduled distance every day (B).

Fig. 3 Lateral expansion via distraction osteogenesis for scaphocephaly

Osteotomy was performed on the bilateral frontal and parietal bones, and distraction devices were placed. The bone flaps were moved laterally to the scheduled distance.

Fig. 4 Occipital expansion

The parieto-occipital bone flap was isolated. Barrel-shaped osteotomy was performed on the occipital bone, and the bone flap was out-fractured.

(MCDO) 法が開発されている⁴²⁾。

課 題

これまで述べたように新しい手術法は進化してきているが、手術により知能予後は改善するか、最適の手術年齢はいつか、軽症三角頭蓋に手術適応はあるか、遺伝子変異型 (genotype) と表現型 (phenotype) の不一致など、今後、解決されるべき課題がある。

① 知能予後

手術が知能予後を改善させるかどうかについてエビデンスレベルの高い報告はない⁷⁾。頭蓋内圧亢進が続くと発達遅滞や視力低下の原因となるので、手術は、予後を改善させるよりも発達が悪化することを妨げる効果が強いとする報告がある³⁾⁴⁾⁸⁾。一方、手術により整容面は改善するが認知機能改善効果はないとする報告もある⁶⁾⁹⁾²⁵⁾³⁹⁾⁴⁰⁾。手術により頭蓋内圧を下げてても知能予後が改善しない理由として、本疾患の背景に、染色体異常や遺伝子変異があり、合併先天異常が多いことが考えられる。自験例の検討では、症候群性頭蓋骨縫合早期癒合症

では、66.7%に発達遅滞があり、手術後改善した症例はない。一方、非症候群性頭蓋骨縫合早期癒合症 41 例の 41.5%に発達遅滞があり、手術後に 2 例で運動機能が改善し、1 例で言語機能が改善した。しかし、それが手術効果なのか、児の発達によるものか判断は難しい (Table 2)。これに対し、短頭蓋動物モデルにおいて、早期に手術を行うことで白質線維の変性を防ぐことができたという報告があり⁵⁾、早期手術が認知機能低下を防ぐことができることを示唆している。

② 手術タイミング

早期手術は、前述のように認知機能発達を期待できる、視機能低下を阻止できる、術後の骨形成が良好で骨欠損ができにくい、といった利点がある。しかし、晚期手術に比べ再手術が必要となることが多い⁴⁷⁾。また、縫

合切除では、早期に手術を行わないと良好な形態を得られにくい (Table 3)。

早期に手術を行うには、早期に診断することが必要だが、日本は欧米諸国に比べ診断、手術時期が遅い。過去 30 年の自験例の検討では、診断年齢は早くなりつつあるがまだ十分ではない (Table 4)。症候群、非症候群とも多くの症例は小児科でみつかり、小児科医の本疾患に対する認識が重要である (Fig. 5)。しかしながら、乳児健診の際に親が児の頭蓋形態について尋ねても、「経過をみましょう」、「心配ありません」と言われ、専門医受診が遅れることがある。近年、あたまの形外来が開設されるようになり、本邦においても診断年齢が早くなることが期待される。

③ 軽症三角頭蓋

軽症三角頭蓋の定義は明確ではないが、通常、眼窩変形がなく前頭縫合が隆起として触知されるだけの頭蓋形態 (metopic ridge) を指す。Metopic ridge だけなのか、前額部の狭小があり前頭葉を圧迫しているかの判断は難しい。軽症三角頭蓋は、脳形成不全、低酸素脳症後の脳萎縮、水頭症に対するシャント術後にも起こる。本例の手術適応については議論がある。軽症三角頭蓋でも手術により前頭葉の圧迫を解除することで発達の改善が得られるとする報告がある³⁵⁾³⁶⁾。一方、軽症三角頭蓋でも頭蓋内圧亢進があるとする手術適応判断や術後発達検査手法に問題があり、この群に手術適応はないとする意見がある¹³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。欧米では metopic ridge に手術適応はないとしているところが多い。手術適応判断のために、術前に

Table 1 Advantages and disadvantages of conventional cranioplasty and distraction osteogenesis

	Conventional	Distraction
Back track		>
Wound trouble		>
Invasiveness		>
Fine adjustment		>
Treatment period		<
Cost		<
Labor		<

Table 2 Psycho-motor delay

	Delay (cases)	Postoperative improvement
Syndromic (15)	10 (66.7%)	0
Non-syndromic (41)	17 (41.5%)	3

Psycho-motor delay was found in 10 out of 15 syndromic children and 17 out of 41 non-syndromic children. Only three non-syndromic children showed postoperative improvement, but this may have been due to normal development.

Table 3 Advantages and disadvantages of early and late surgery

	Early op	Late op
Expect cognitive development		>
Prevent visual impairment		>
Postoperative skull defect		<
Suturectomy	yes	no
Re-operation		>

Table 4 Chronological change in age at diagnosis classification of among non-syndromic children

	1982-1989	1990-1994	1995-1999	2000-2004	2005-2009	2010-2014
No. of patients	3	7	6	6	7	9
Ave. age (m.o.)	6.7	26.6	26.3	19.7	4.9	8.6

The average age at diagnosis is getting younger recently.

Fig. 5 Chronological change of departments noticed craniosynostosis among non-syndromic children

Increase in the number of patients diagnosed by pediatricians.

頭蓋内圧モニターが行われることがあるが、三角頭蓋のような単縫合癒合で頭蓋内圧亢進は少ないと報告されている¹⁰⁾³¹⁾³³⁾。MRIのapparent diffusion coefficient (ADC)解析を利用して非侵襲的に頭蓋内圧を推測する手法が報告された³⁰⁾⁴³⁾。今後、低侵襲で、信頼性の高い診断手技が開発され、軽症三角頭蓋の手術適応判断に応用されることを期待する。

④ 遺伝子変異

各症例の遺伝子変異を検索し、正確な診断を行うことで、症例の予後を知ることが可能となる。これにより、徴候の早期発見と対策および家族へのより正確な病状説明が可能となる。特に、経験することがまれな症候群の診断に遺伝子診断は有用である。自験例でも、短頭蓋で中顔面低形成の合併による眼球突出と呼吸不全があり、手指異常のない症例において、遺伝子診断でBeare-Stevenson cutis gyrata 症候群と診断することができた¹⁾。これまでの検索では、症候群では15例中14例(93.3%)に遺伝子変異がみつかったが、非症候群32例に遺伝子変異はみつからなかった。症候群性頭蓋骨縫合早期癒合症全例に遺伝子変異を確認できるわけではないが³²⁾、遺伝子変異を確認できないと症候群と診断することは躊躇される。これまでにみつかった遺伝子変異(genotype)と表現型(phenotype)は、必ずしも一対一の対応がない。自験例でも、同一のgenotypeであってもphenotypeがCarpenterであったりApertであったり、逆にApertであってもgenotypeが異なっていたり、Crouzonであってもgenotypeが異なっていた(Table 5)。これらより、genotypeだけでphenotypeが決まるのではなく、環境因

Table 5 Phenotype and genotype

Diagnosis	Gene mutation
Carpenter	<i>FGFR2</i> exon7 Ser252Trp
Apert	<i>FGFR2</i> exon7 Ser252Trp
Apert	<i>FGFR2</i> exon7 Pro253Arg
Crouzon (2)	<i>FGFR2</i> exon7 Cys278Phe
Crouzon	<i>FGFR2</i> exon9 Cys342Tyr
Crouzon	<i>FGFR2</i> exon9 Cys342Ser
Pfeiffer	<i>FGFR2</i> exon9 Cys342Arg
Unknown	<i>FGFR2</i> exon9 Ser351Cys
B-S-C-G	<i>FGFR2</i> exon10 Tyr375Cys
Muenke	<i>FGFR3</i> exon7 Pro250Arg
Saethre-Chotzen (3)	<i>TWIST1</i> Leu159Ile

FGFR: fibroblast growth factor receptor, B-S-C-G: Beare-Stevenson-cutis-gyrata syndrome, (2): two patients, (3): three patients

子に関与している可能性が示唆される。

治療戦略のアルゴリズム (Fig. 6)

治療戦略は、まず、頭蓋内圧亢進症状の有無で大きく異なる。頭蓋内圧亢進があるときは可及的早期の手術が必要である。体重が5kg未満のときは、舟状頭蓋であれば縫合切除後にヘルメットあるいは包帯により矯正する。そのほかの頭蓋形態であれば基本的には従来法で骨弁を作成して頭蓋形成を行う。縫合切除とmolding helmetでの治療も可能という報告もあるが長期成績の検討が必要であろう²⁰⁾²¹⁾。体重5kg以上であれば、後方拡大を先行させる。その後、左右対象な変形である短頭蓋では骨延長法でFOAを行い、斜頭蓋では、前頭骨や眼窩上

Fig. 6 Treatment algorithm

ICP : intracranial pressure, BW : body weight, Adv : need advancement, distr. : distraction, conv. : conventional, FOA : fronto-orbital advancement, Scapho : scaphocephaly, Brachy : brachycephaly, Plagio : plagiocephaly, Trigono : trigonocephaly

縁のカーブを作るために従来法で頭蓋形成を行う。三角頭蓋では、蝶形骨縁を十分に削って前頭葉外側下面の圧迫を取り除くため従来法で頭蓋形成を行うのが望ましいと考えている。舟状頭蓋は骨延長法、従来法いずれでもよい。

頭蓋内圧亢進症状がない場合は、頭蓋拡大が必要かどうかで判断する。舟状頭蓋では、頭蓋拡大が不要であるので、診断がつけば縫合切除後にヘルメットあるいは包帯で形態を整える。手術は、骨が軟らかい3カ月未満が望ましい。頭蓋拡大が必要なときは、移動した骨を保持できるように児の体重が5kgを超えてから手術を行う。短頭蓋、斜頭蓋、三角頭蓋、舟状頭蓋における手術法は前述の頭蓋内圧亢進がある場合と同様である。

今後の研究

① 頭蓋骨縫合早期癒合症日本版データベース作成

本疾患の発症率、頭蓋形態別頻度、症候群・非症候群の頻度、各症候群の発症頻度などのデータは欧米のものであり、本邦独自のデータはほとんどない。日本小児神経外科学会が日本形成外科学会と協力して、本邦の症例を収集しデータベースを作成することを目指している。それにより、発症頻度だけでなく、本疾患治療の現状が明らかとなり、本邦における最適な術式、手術年齢、予後解明へと発展することが期待される。

② 頭蓋骨縫合早期癒合症発症予防に向けた研究

頭蓋骨縫合早期癒合の原因となる骨形成関連の遺伝子変異の解明が進んでいる²³⁾²⁴⁾⁴⁵⁾⁴⁸⁾。また、fibroblast growth factor receptor (FGFR)³⁷⁾⁴⁶⁾、TGF- β 抗体¹²⁾²⁷⁾²⁸⁾、bone morphogenetic protein receptor inhibitor²²⁾などを局所に導入することで早期癒合を防ぐ効果があることが報告されている。一方、なぜ特定の縫合だけが早期癒合を起こすのか不明である。骨だけでなく、罹患部骨膜、硬膜の関与が示唆される。これらの解明により、本疾患の発症予防へと進展することが期待される。

結 語

頭蓋骨縫合早期癒合症の手術法は、頭蓋形態や年齢によって術式が異なる。また、その術式も新しい手術器具の開発により変遷があり、今後もよりよい術式が開発されていくことが期待される。本疾患は、術式とその時期、手術適応、予後などいまだコンセンサスとなっていないところが多く、病態解明を含め、今後の課題である。

COIの開示

著者のうち、山下昌信は、自己申告によるCOI報告書を日本脳神経外科コンgres事務局に提出しています。その他の著者全員は、日本脳神経外科学会へのCOI自己申告を完了しています。いずれも本論文に関して開示すべきCOIはありません。

文 献

- 1) Akai T, Iizuka H, Kishibe M, Kawakami S, Kobayashi A,

- Ozawa T : A case of Beare–Stevenson cutis gyrata syndrome confirmed by mutation analysis of the fibroblast growth factor receptor 2 gene. *Pediatr Neurosurg* **37** : 97–99, 2002.
- 2) Akai T, Iizuka H, Kawakami S : Treatment of craniosynostosis by distraction osteogenesis. *Pediatr Neurosurg* **42** : 288–292, 2006.
 - 3) Arnaud E, Meneses P, Lajeunie E, Thorne JA, Marchac D, Renier D : Postoperative mental and morphological outcome for nonsyndromic brachycephaly. *Plast Reconstr Surg* **110** : 6–12, 2002.
 - 4) Bellew M, Chumas P, Mueller R, Liddington M, Russell J : Pre- and postoperative developmental attainment in sagittal synostosis. *Arch Dis Child* **90** : 346–350, 2005.
 - 5) Bonfield CM, Foley LM, Kundu S, Fellows-Mayle W, Hitchens TK, Rohde GK, Grandhi R, Mooney MP : The influence of surgical correction on white matter microstructural integrity in rabbits with familial coronal suture craniosynostosis. *Neurosurg Focus* **38** : E3, 2015.
 - 6) Chieffo D, Tamburrini G, Massimi L, Di Giovanni S, Giansanti C, Caldarelli M, Di Rocco C : Long-term neuropsychological development in single-suture craniosynostosis treated early. *J Neurosurg Pediatr* **5** : 232–237, 2010.
 - 7) Chummun S, McLean NR, Flapper WJ, David DJ : The Management of Nonsyndromic, Isolated Sagittal Synostosis. *J Craniofac Surg* **27** : 299–304, 2016.
 - 8) Cohen SR, Persing JA : Intracranial pressure in single-suture craniosynostosis. *Cleft Palate Craniofac J* **35** : 194–196, 1998.
 - 9) Collett BR, Kapp-Simon KA, Wallace E, Craddock MM, Buono L, Speltz ML : Attention and executive function in children with and without single-suture craniosynostosis. *Child Neuropsychol* **23** : 83–98, 2017.
 - 10) Cornelissen MJ, Loudon SE, van Doorn FE, Muller RP, van Veelen MC, Mathijssen IM : Very Low Prevalence of Intracranial Hypertension in Trigonocephaly. *Plast Reconstr Surg* **139** : 97e–104e, 2017.
 - 11) Dalle Ore CL, Dilip M, Brandel MG, McIntyre JK, Hoshide R, Calayag M, Gosman AA, Cohen SR, Meltzer HS : Endoscopic surgery for nonsyndromic craniosynostosis : a 16-year single-center experience. *J Neurosurg Pediatr* **22** : 335–343, 2018.
 - 12) Frazier BC, Mooney MP, Losken HW, Barbano T, Moursi A, Siegel MI, Richtsmeier JT : Comparison of craniofacial phenotype in craniosynostotic rabbits treated with anti-Tgf-beta2 at suturectomy site. *Cleft Palate Craniofac J* **45** : 571–582, 2008.
 - 13) Hicdonmez T : Children with Metopic Ridge. *Turk Neurosurg* **27** : 585–589, 2017.
 - 14) Hirabayashi S, Sugawara Y, Sakurai A, Harii K, Park S : Frontoorbital advancement by gradual distraction. Technical note. *J Neurosurg* **89** : 1058–1061, 1998.
 - 15) Ijichi S, Ijichi N, Ishida A, Yotsumoto M, Nagata J, Tanuma R, Imamura C, Toki A, Sakajiri T, Hirotsune H, Nakadoi Y, Tanaka S, Kimura K, Tanaka K : Ethical fallacies, tricky ambiguities, and the misinterpretation of the outcomes in the cranioplasty for mild trigonocephaly. *Childs Nerv Syst* **31** : 1009–1012, 2015.
 - 16) Ijichi S, Ijichi N, Sameshima H, Kawaike Y, Imamura C, Hazama K, Hirotsune H, Kimura K, Nakadoi Y, Oiji A, Ota J, Sakajiri T, Tanaka S, Tanaka K : A concise checklist to determine if the cognitive and/or behavioral changes are attributable to the effect of an intervention. *Childs Nerv Syst* **33** : 1429–1432, 2017.
 - 17) Jimenez DF, Barone CM : Endoscopic craniectomy for early surgical correction of sagittal craniosynostosis. *J Neurosurg* **88** : 77–81, 1998.
 - 18) Jimenez DF, Barone CM, Cartwright CC, Baker L : Early management of craniosynostosis using endoscopic-assisted strip craniectomies and cranial orthotic molding therapy. *Pediatrics* **110** (1 Pt 1) : 97–104, 2002.
 - 19) Jimenez DF, Barone CM : Endoscopic technique for coronal synostosis. *Childs Nerv Syst* **28** : 1429–1432, 2012.
 - 20) Jimenez DF, Barone CM : Early treatment of coronal synostosis with endoscopy-assisted craniectomy and postoperative cranial orthosis therapy : 16-year experience. *J Neurosurg Pediatr* **12** : 207–219, 2013.
 - 21) Jimenez DF, McGinity MJ, Barone CM : Endoscopy-assisted early correction of single-suture metopic craniosynostosis : a 19-year experience. *J Neurosurg Pediatr* : 1–14, 2018. [Epub ahead of print]
 - 22) Komatsu Y, Yu PB, Kamiya N, Pan H, Fukuda T, Scott GJ, Ray MK, Yamamura K, Mishina Y : Augmentation of Smad-dependent BMP signaling in neural crest cells causes craniosynostosis in mice. *J Bone Miner Res* **28** : 1422–1433, 2013.
 - 23) Kosty J, Vogel TW : Insights into the development of molecular therapies for craniosynostosis. *Neurosurg Focus* **38** : E2, 2015.
 - 24) Lattanzi W, Barba M, Di Pietro L, Boyadjiev SA : Genetic advances in craniosynostosis. *Am J Med Genet A* **173** : 1406–1429, 2017.
 - 25) Mathijssen I, Arnaud E, Lajeunie E, Marchac D, Renier D : Postoperative cognitive outcome for synostotic frontal plagiocephaly. *J Neurosurg* **105** (1 Suppl) : 16–20, 2006.
 - 26) McCarthy JG, Schreiber J, Karp N, Thorne CH, Grayson BH : Lengthening the human mandible by gradual distraction. *Plast Reconstr Surg* **89** : 1–8, 1992.
 - 27) Mooney MP, Losken HW, Moursi AM, Bradley J, Azari K, Acarturk TO, Cooper GM, Thompson B, Opperman LA, Siegel MI : Anti-TGF-beta2 antibody therapy inhibits postoperative resynostosis in craniosynostotic rabbits. *Plast Reconstr Surg* **119** : 1200–1212, 2007.
 - 28) Mooney MP, Losken HW, Moursi AM, Shand JM, Cooper GM, Curry C, Ho L, Burrows AM, Stelnicki EJ, Losee JE, Opperman LA, Siegel MI : Postoperative anti-Tgf-beta2 antibody therapy improves intracranial volume and craniofacial growth in craniosynostotic rabbits. *J Craniofac Surg* **18** : 336–346, 2007.
 - 29) Nguyen DC, Farber SJ, Skolnick GB, Naidoo SD, Smyth MD, Kane AA, Patel KB, Woo AS : One hundred consecutive endoscopic repairs of sagittal craniosynostosis : an elevation in care. *J Neurosurg Pediatr* **20** : 410–418, 2017.
 - 30) Osawa T, Mase M, Miyati T, Kan H, Demura K, Kasai H, Hara M, Shibamoto Y, Yamada K : Delta-ADC (apparent diffusion coefficient) analysis in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir Suppl* **114** : 197–200, 2012.
 - 31) Renier D, Lajeunie E, Arnaud E, Marchac D : Management of craniosynostosis. *Childs Nerv Syst* **16** : 645–658, 2000.
 - 32) Roscioli T, Elakis G, Cox TC, Moon DJ, Venselaar H, Turner AM, Le T, Hackett E, Haan E, Colley A, Mowat D, Worgan L, Kirk EP, Sachdev R, Thompson E, Gabbett M, McGaughan J, Gibson K, Gattas M, Freckmann ML, Dixon

- J, Hoefsloot L, Field M, Hackett A, Kamien B, Edwards M, Adès LC, Collins FA, Wilson MJ, Savarirayan R, Tan TY, Amor DJ, McGillivray G, White SM, Glass IA, David DJ, Anderson PJ, Gianoutsos M, Buckley MF : Genotype and clinical care correlations in craniosynostosis : findings from a cohort of 630 Australian and New Zealand patients. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* **163C** : 259-70, 2013.
- 33) Ruane EJ, Garland CB, Camison L, Fenton RA, Nischal KK, Pollack IF, Tamber MS, Grunwaldt LJ, Losee JE, Goldstein JA : A Treatment Algorithm for Patients Presenting with Sagittal Craniosynostosis after the Age of 1 Year. *Plast Reconstr Surg* **140** : 582-590, 2017.
- 34) Salokorpi N, Vuollo V, Sinikumpu JJ, Satanin L, Nestal Zibo H, Ylikontiola LP, Pirttiniemi P, Sándor GK, Serlo W : Increases in cranial volume with posterior cranial vault distraction in 31 consecutive cases. *Neurosurgery* **81** : 803-811, 2017.
- 35) Shimoji T, Tominaga D, Shimoji K, Miyajima M, Tasato K : Analysis of pre- and post-operative symptoms of patients with mild trigonocephaly using several developmental and psychological tests. *Childs Nerv Syst* **31** : 433-440, 2015.
- 36) Shimoji T, Kimura T, Shimoji K, Miyajima M : The metopic-sagittal craniosynostosis—report of 35 operative cases. *Childs Nerv Syst* **33** : 1335-1348, 2017.
- 37) Shukla V, Coumoul X, Wang RH, Kim HS, Deng CX : RNA interference and inhibition of MEK-ERK signaling prevent abnormal skeletal phenotypes in a mouse model of craniosynostosis. *Nat Genet* **39** : 1145-1150, 2007.
- 38) Spruijt B, Rijken BF, den Ottelander BK, Joosten KF, Lequin MH, Loudon SE, van Veelen ML, Mathijssen IM : First vault expansion in Apert and Crouzon-Pfeiffer syndromes : Front or back? *Plastr Reconstr Surg* **137** : 112e-121e, 2016.
- 39) Starr JR, Kapp-Simon KA, Cloonan YK, Collett BR, Cradock MM, Buono L, Cunningham ML, Speltz ML : Presurgical and postsurgical assessment of the neurodevelopment of infants with single-suture craniosynostosis : comparison with controls. *J Neurosurg* **107** (2 Supple) : 103-110, 2007.
- 40) Starr JR, Collett BR, Gaither R, Kapp-Simon KA, Cradock MM, Cunningham ML, Speltz ML : Multicenter study of neurodevelopment in 3-year-old children with and without single-suture craniosynostosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* **166** : 536-542, 2012.
- 41) Sugawara Y, Hirabayashi S, Sakurai A, Harii K : Gradual cranial vault expansion for the treatment of craniofacial synostosis : a preliminary report. *Ann Plast Surg* **40** : 544-565, 1998.
- 42) 菅原康志, 辻 直子, 須永 中, 野村紘史, 香川広司, 宇田宏一, 去川俊二, 平林慎一 : Multi-directional cranial distraction osteogenesis (MCDO) システムによる頭蓋縫合早期癒合症の治療. *形成外科* **48** : 1017-1025, 2005.
- 43) Takahashi Y, Hori M, Shimoji K, Miyajima M, Akiyama O, Arai H, Aoki S : Changes in delta ADC reflect intracranial pressure changes in craniosynostosis. *Acta Radiol Open* **6** : 2058460117728535. doi : 10.1177/2058460117728535. eCollection 2017.
- 44) Tessier P : Relationship of craniosynostosis to craniofacial dysostosis and to faciostenosis : a study with therapeutic implications. *Plast Reconstr Surg* **48** : 224-237, 1971.
- 45) Twigg SR, Wilkie AO : A Genetic-Pathophysiological Framework for Craniosynostosis. *Am J Hum Genet* **97** : 359-377, 2015.
- 46) Yokota M, Kobayashi Y, Morita J, Suzuki H, Hashimoto Y, Sasaki Y, Akiyoshi K, Moriyama K : Therapeutic effect of nanogel-based delivery of soluble FGFR2 with S252W mutation on craniosynostosis. *PLoS One* **9** : e101693, 2014.
- 47) Wagner JD, Cohen SR, Maher H, Dauser RC, Newman MH : Critical analysis of results of craniofacial surgery for nonsyndromic bicoronal synostosis. *J Craniofac Surg* **6** : 32-37, 1995.
- 48) Wilkie AO, Bochukova EG, Hansen RM, Taylor IB, Rannan-Eliya SV, Byren JC, Wall SA, Ramos L, Venâncio M, Hurst JA, O'rouke AW, Williams LJ, Seller A, Lester T : Clinical dividends from the molecular genetic diagnosis of craniosynostosis. *Am J Med Genet A* **143 A** : 1941-1949, 2007.

要 旨

頭蓋骨縫合早期癒合症の診断と治療—現状と課題—

赤井 卓也 山下 昌信 飯塚 秀明 黒田 敏

頭蓋骨縫合早期癒合症は、頭蓋骨縫合だけが早期癒合する単純型と顔面骨早期癒合、指趾異常（合指趾、幅広拇趾など）、関節拘縮、長管骨癒合、眼瞼下垂などを伴う症候群がある。罹患縫合が単一の場合、複数の場合があり、頭蓋形態も種々で多様性に富む疾患である。発育途中の頭蓋骨を治療するため、年齢、頭蓋形態により手術方法が異なり、治療のコンセンサスは確立されていない。骨延長法や頭蓋形成ヘルメットなど、低侵襲に良好な頭蓋形態を得るための手術法は進歩しているが、未解決の課題も多い。本論文では、①治療の歴史的変遷、②治療の現状と課題、③治療戦略のアルゴリズム、④病態解明と予防に向けた研究の現状について述べる。

脳外誌 28 : 197-204, 2019