

追加投与した。効果維持のためには、リハビリテーションの継続が最重要であり、装具の併用も有用と考えられた。

本研究で有効性が低い傾向があった例は、左右差のある例、施注前のROM制限が大きい例、低年齢例であった。BTX-A後は筋のストレッチが重要である。左右差のある児は健側に加重し、患側が十分ストレッチされず改善しにくいと言われている。治療開始年齢は、一般的には早期が有効とされているが、本検討では年長児への施注にも利点があることが示唆された。年少児では歩行時に意識して踵を着地できないのに対し、年長児では自ら歩容を改善する意欲があることも要因と考えられた。

運動機能やQOLの客観的評価法の検討が今後の課題である。

〔結論〕

下肢痙縮を伴う小児7例に対しBTX-Aを行い、足関節ROM、歩行機能の改善を認めた。

本研究では年長児への施注にも利点があることが示唆された。

## 論文審査の要旨

ボツリヌストキシンA療法(BTX-A: botulinum toxin A therapy)は*Clostridium botulinum*の毒素を成分とした製剤を標的筋に施注する治療である。本邦でも2009年に小児脳性麻痺児の下肢痙縮に対して適応拡大された。下肢の尖足や内反を改善させ立位・歩行機能改善、関節拘縮・変形予防、手術の時期延期・簡易化・回避などが期待できる。4~10歳の歩行可能な7症例でBTX-Aの腓腹筋と後脛骨筋に施注し、下肢痙縮に対する効果を検討した。施注前後で足関節可動域(ROM), modified Ashworth scale (MAS), gross motor function measure (GMFM)を評価した。足関節ROM, 歩行機能の改善を認めた。施注による歩容の悪化や副作用は1例にも認めなかった。治療開始年齢は、一般的には早期が有効とされているが、本研究では年長児への施注にも利点があることが示唆された。この点で本論文は価値がある。

62

氏名	塩田曜子
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第2763号
学位授与の日付	平成25年3月15日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	ランゲルハンス細胞組織球症117例の臨床像と長期予後および画像所見の特徴について
主論文公表誌	東京女子医科大学雑誌 第83巻 臨時増刊号 E178-E193頁 2013年
論文審査委員	(主査)教授 大澤真木子 (副査)教授 三橋 紀夫, 坂井 修二

## 論文内容の要旨

〔目的〕

小児ランゲルハンス細胞組織球症(Langerhans cell histiocytosis: LCH)の臨床像と長期予後をより明らかにすることを目的に、日本で最も多くの症例を経験した施設として、蓄積された臨床情報について後方視的解析を行った。

〔対象および方法〕

国立小児病院(現:国立成育医療研究センター)開設当初の1966年から2012年6月の46年間に同一施設で診療が行われた小児LCH 117例を対象とし、診療録を用いて臨床像、生存率、再燃率、晩期合併症を検討した。さ

らに本研究では、典型的な頭蓋 LCH 病変と類似した所見を呈した疾患の画像を列挙し、病態の特徴や鑑別点を検討した。

#### 〔結果〕

発症年齢の中央値は 1.7 歳（生後 0 日～19 歳）であった。多臓器型 69 例に限ると半数は 1 歳未満であり、リスク臓器とされる肝、脾、肺、骨髄への浸潤のある群は、同浸潤のない群と比較し、より低年齢であった（0.6 歳 vs 1.7 歳,  $p < 0.01$ ）。発症から診断までの期間は中央値 2.0 ヶ月であったが、11 例（9.4%）では診断までに 1 年以上経過していた。多臓器型の 11 例が死亡し、このうち 10 例ではリスク臓器浸潤を認めた。5 年生存率はリスク臓器浸潤のない群では 98.8%、リスク臓器浸潤のある群では 62.5%（ $p < 0.001$ ）と明らかな差を認めた。生存例の 40.5% で再燃を生じ、半数は 3 回以上再燃を反復した。晩期合併症として尿崩症は 22 例、このうち 9 例で下垂体前葉障害を併発した。中枢神経変性病変は 8 例に生じ、全例に“CNS リスク部位”とされる眼窩や側頭骨の LCH 病変を認めた。

画像の検討ではあらゆる臓器に多彩な症状をきたす稀な疾患である。自然軽快例が存在する一方、乳児の多臓器病変型など急速に進行し強力な化学療法を要する予後不良な群もある。高率に再燃・晩期合併症を生じ、早期診断と病態に応じた治療選択、長期の経過観察が必須である。しかし、診断に至るまでに長期間を要する例が多く経験される。要因には、LCH は症状や画像所見が多彩で他疾患と類似点が多く鑑別困難なこと、稀少疾患であるため初期から鑑別疾患に挙げられる機会が乏しいこと、単なる炎症性肉芽として扱われ、正確な組織評価に至らない場合があること、などが挙げられる。小児科医に限らず、複数診療科との情報共有が重要である。

#### 〔結論〕

長年の経験症例の蓄積データを基に、稀少疾患 LCH の臨床像と長期予後を明らかにした。多臓器型で、リスク臓器浸潤の有無別に発症年齢、5 年生存率の違いを明確にした。また、長期予後では中枢神経変性病変を生じた全例に CNS リスク部位とされる眼窩や側頭骨の LCH 病変を認めたことを明らかにし、同診断の啓発材料を提供した。LCH 治療の目標は、生存率の向上、再燃率の低下、および重大な晩期合併症の回避である。特に尿崩症をはじめとする中枢神経合併症の阻止は最大の課題である。LCH の病態解明とともに、早期診断と適切な治療戦略の確立が望まれる。

## 論 文 審 査 の 要 旨

小児ランゲルハンス細胞組織球症（Langerhans cell histiocytosis, LCH）の臨床像と長期予後の検討を目的に、日本で最も多くの症例を経験した施設として、約半世紀に蓄積された 117 例の臨床情報について後方視的解析を行い、臨床像、生存率、再燃率、晩期合併症を検討し稀少疾患 LCH の臨床像と長期予後を明らかにした。さらに、典型的な頭蓋 LCH 病変と類似した所見を呈した疾患の画像を列挙し、病態の特徴や鑑別点を検討した。発症年齢の中央値は 1.7 歳であった。多臓器型に限ると半数は 1 歳未満であり、リスク臓器とされる肝、脾、肺、骨髄への浸潤のある群は、同浸潤のない群と比較し、より低年齢であり、5 年生存率が低かった。以上、病型およびリスク臓器浸潤の有無別の臨床的特徴を明確にした。また、長期予後では中枢神経変性病変を併発した全例に CNS リスク部位とされる眼窩や側頭骨に LCH 病変を認めたことを明らかにし、同診断の啓発材料を提供した。

この点で本論文は価値がある。