

も関連する可能性がある。

神経系のアルコール作用関連分子

遺伝子配列の差異とアルコール作用の個人差との関連解析や、遺伝子変異動物におけるアルコール作用の解析、各種のオミックス解析などから、さまざまな分子が脳神経系におけるアルコール作用機序にかかわっていることが明らかになってきた。Harrisらは、プロテインキナーゼCの γ アイソフォームを持たないマウスでは、アルコール作用が減弱し、GABA受容体チャネルの機能が変化することを見いだした⁹⁾。Miyakawaらは、チロシンキナーゼの一種であるFynを持たないマウスでは、NMDA受容体チャネルの機能が変化し、アルコールに対する感受性が変化することを見いだした¹⁰⁾。ミューオピオイド受容体欠損マウスでは、アルコール嗜好性が減弱していることが示されており¹¹⁾、オピオイド拮抗薬のナルトレキソンがアルコール依存治療薬として海外で広く用いられていることと整合性のある結果である。そのほか、多くの遺伝子欠損マウスがアルコール感受性の異常を示しており、アルコール作用には多くの分子が関与している。最近では、アルコールを好むラットと好まないラットの遺伝子配列の違いから代謝型グルタミン酸受容体2 (mGluR2) の遺伝子配列変異が見いだされ、mGluR2 がなくなると、アルコール嗜好性が上昇することが示された¹²⁾。mGluR2 作動薬によるアルコール依存治療の可能性が注目されている。

アルコール依存症患者と健常者の間での遺伝子配列の違いを調べる研究からも、多くのアルコール作用関連分子が同定されている。筆者らも、サイクリックAMP応答配列結合タンパク質 (CREB1) の遺伝子多型が脳におけるCREB1の遺伝子発現量、アルコール依存、オピオイド感受性などに関連することを見いだした¹³⁾。最近では、技術の進歩が著しく、網羅的な解析が可能となっており、ゲノムワイドに遺伝子多型を判定して関連を解析する方法や、遺伝子発現量を網羅的に調べるトランスクリプトーム解析、タンパク質発現量を網羅的に調べるプロテオーム解析などが、アルコールの脳神経作用の機序解明にも用いられている¹⁴⁾¹⁵⁾。

アルコールの神経細胞への作用

アルコールは上記の標的分子に作用するとともに多くの分子の機能に影響して、さまざまな脳神経機能に影響を及ぼす。この分子レベルでのメカニズムと脳神経機能変化との間を結ぶ現象として、アルコールの神経細胞への作用が挙げられる。アルコールはシナプスや樹状突起の形態に影響することが知られており¹⁶⁻¹⁸⁾、外傷後ストレス障害とアルコール作用との関連が注目されている。また、アルコールは海馬における神経新生に影響することが報告されており¹⁹⁾、神経幹細胞によるアルコール関連障害の治療が試みられている²⁰⁾。

おわりに

アルコールは脳神経系において多岐にわたる作用を示す。そして、研究が進めば進むほど、そのそれぞれのアルコール作用に多くの分子が関与していることが明らかになってきており、まだまだ全容解明にはほど遠いと言える。しかし、網羅的な解析手法などの技術革新も起っており、先端的な手法がアルコール依存症の神経科学的な解明に、続々と応用されている。アルコール依存症の生物学的な解明とその応用が、いっそう期待される。

池田 和隆

文 献

- 1) 橋本恵理, 他: アルコール依存の基礎. 脳とこころのプライマリケア 8 依存 (福居顯二編) シナジー, 東京, 2011.
- 2) Wafford K A, et al: Genetic differences in the ethanol sensitivity of GABAA receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Science* 249 (4966): 291-293, 1990.
- 3) Anstee Q M, et al: Mutations in the *Gabrb1* gene promote alcohol consumption through increased tonic inhibition. *Nat Commun* 4: 2816, 2013.
- 4) Lovinger D M, et al: Ethanol inhibits NMDA-activated ion current in hippocampal neurons. *Science* 243 (4899): 1721-1724, 1989.
- 5) Hagino Y, et al: Essential role of NMDA receptor channel $\epsilon 4$ subunit (*GluN2D*) in the effects of phencyclidine, but not methamphetamine. *PLoS One* 5 (10): e13722, 2010.
- 6) Yamamoto H, et al: Involvement of the N-

- methyl-D-aspartate receptor GluN2D subunit in phencyclidine-induced motor impairment, gene expression, and increased Fos immunoreactivity. *Mol Brain* 6: 56, 2013.
- 7) Sugaya N, et al: Role of GIRK channels in addictive substance effects. *J Drug Alcohol Res* 2: ID 235823, 2013.
 - 8) Kobayashi T, et al: Ethanol opens G-protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels. *Nat Neurosci* 2 (12): 1091-1097, 1999.
 - 9) Harris R A, et al: Mutant mice lacking the gamma isoform of protein kinase C show decreased behavioral actions of ethanol and altered function of gamma-aminobutyrate type A receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 92 (9): 3658-3662, 1995.
 - 10) Miyakawa T, et al: Fyn-kinase as a determinant of ethanol sensitivity: relation to NMDA-receptor function. *Science* 278 (5338): 698-701, 1997.
 - 11) Hall F S, et al: Ethanol consumption and reward are decreased in mu-opiate receptor knockout mice. *Psychopharmacology (Berl)* 154 (1): 43-49, 2001.
 - 12) Zhou Z, et al: Loss of metabotropic glutamate receptor 2 escalates alcohol consumption. *Proc Natl Acad Sci USA* 110 (42): 16963-16968, 2013.
 - 13) Nishizawa D, et al: Genome-wide association study identifies a potent locus associated with human opioid sensitivity. *Mol Psychiatry* 19 (1): 55-62, 2014.
 - 14) Mulligan M K, et al: Toward understanding the genetics of alcohol drinking through transcriptome meta-analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 103 (16): 6368-6373, 2006.
 - 15) Gorini G, et al: Proteomic approaches and identification of novel therapeutic targets for alcoholism. *Neuropsychopharmacology* 39 (1): 104-130, 2014.
 - 16) Holmes A, et al: Chronic alcohol remodels prefrontal neurons and disrupts NMDAR-mediated fear extinction encoding. *Nat Neurosci* 15 (10): 1359-1361, 2012.
 - 17) Offenhäuser N, et al: Increased ethanol resistance and consumption in Eps8 knockout mice correlates with altered actin dynamics. *Cell* 127 (1): 213-226, 2006.
 - 18) Brady M L, et al: Moderate prenatal alcohol exposure reduces plasticity and alters NMDA receptor subunit composition in the dentate gyrus. *J Neurosci* 33 (3): 1062-1067, 2013.
 - 19) Nixon K, et al: Roles of neural stem cells and adult neurogenesis in adolescent alcohol use disorders. *Alcohol* 44 (1): 39-56, 2010.
 - 20) Shirasaka T, et al: Stem cell therapy: social recognition recovery in a FASD model. *Transl Psychiatry* 2: e188, 2012.

痛みと遺伝子多型

Genetic polymorphisms and pain

西澤大輔, 池田和隆

Daisuke Nishizawa, Kazutaka Ikeda

痛み感受性に関連する 主な遺伝子多型

痛みの受容, 伝達および上位中枢における認知に至る過程では, さまざまな神経伝達物質やその受容体, イオンチャネル, 炎症性メディエータなどが関与している. 本稿では, それらのさまざまな分子の中でもこれまで遺伝子多型, 主にはSNP (single nucleotide polymorphism; 一塩基多型) により機能や疼痛感受性が変化するという報告のあるものに絞り, 一部を具体的に紹介する.

1. COMT

(catechol-O-methyl transferase)

COMTはアドレナリン, ノルアドレナリン, ドパミンなどのカテコラミンの代謝酵素であり, これらの作動性神経伝達において鍵となる調節因子である. ラットではCOMTの阻害により疼痛感受性が増加する. ヒトのCOMT遺伝子における翻訳領域のrs4680G>A多型はVal>Metのアミノ酸置換を伴い, これにより熱安定性が3~4倍低下し, 酵素活性が低下することが知られている. またこの多型は, オピオイド系の痛み刺激に対する反応性にも影響を及ぼすことがZubietaら (Science, 2003) により報告されている. とくに, Diatchenkoら (Human Mol Genet, 2005) の研究により, COMT遺伝子の座位における2つめのハプロブロック上のrs4680G>Aを含む4つのSNPによって構成されるハプロタイプ, すなわち染色体上のアリル (allele: 対立遺伝子) の組み合わせが疼痛感受性と強い関連を示すことが明らかになった.

2. オピオイド受容体遺伝子(OPRM1)

オピオイド受容体は, 上行性疼痛伝導路お

よび下行性疼痛抑制系の両方に関与し, 鎮痛作用発現に重要な分子である. μ オピオイド受容体遺伝子 (OPRM1) の翻訳領域におけるA118G (rs1799971) 多型はAsn40 Aspのアミノ酸置換を伴う非同義多型である. Bondら (PNAS, 1998) が *in vitro* の実験により, この多型がヒトの内因性リガンドである β -エンドルフィンの受容体に対する親和性を増加させることを示して以来, オピオイド系やドパミン系が関わりと考えられる多くの疾患や表現型とA118G多型との関連解析が行われるに至った. Fillingimら (J Pain, 2005) は圧刺激による痛覚テストにおいて, A/Aの遺伝子型の被験者はA/Gの被験者に比べ有意に痛覚閾値が低いことを見出し, またLötschら (2006) は, CO₂パルス刺激により誘発される事象関連脳電位 (event-related potential; ERP) は, 遺伝子型がA/Aの被験者においてはA/GまたはG/Gの被験者に比べ有意に高い電気生理学的応答を認めたり.

3. GCH1 (GTPシクロヒドロラーゼ)

GCH1はカテコラミン, セロトニンおよび一酸化窒素の産生に不可欠な補助因子であるテトラヒドロビオプテリン (BH4) 合成の律速酵素である. この分子はTegederら (Nat Med, 2006) の研究により, 末梢神経障害性疼痛および炎症性疼痛の重要な調節因子であることが示された. 同グループの報告によると, ラットでBH4の新規合成を阻害すると, 神経障害性および炎症性の疼痛が軽減され, 脊髄後根神経節 (dorsal root ganglion; DRG) での神経損傷に起因する過剰な一酸化窒素産生が妨げられた. 一方, BH4をくも膜下腔内に投与すると疼痛は悪化した. ヒトでは, GCH1遺伝子の座位の15 SNPによって構成

遺伝子	関連が報告された多型	疼痛の種類	対象者 (関連疾患または表現型)	関連が報告された疼痛の種類 (尺度)	参考文献
<i>BCL11A</i>	3 SNPs from <i>BCL11A</i>	Non-Cancer Pain	Sickle cell anemia patients	Pain crisis rate	Lettre, <i>et al</i> : PNAS(2008)
<i>COMT</i>	158 and haplotypes(APS, HPS)	Experimentally Induced Pain	Heat stimuli, cold stimuli, pressure stimuli	Pain score	Diatchenko, <i>et al</i> : Human Mol Genet(2005)
<i>COMT</i>	Haplotypes(APS, HPS, LPS)	Experimentally Induced Pain	Pressure stimuli, heat stimuli, ischemic stimuli	Pain score	Diatchenko, <i>et al</i> : Pain(2006)
<i>COMT</i>	Haplotypes(APS, HPS, LPS)	Experimentally Induced Pain	Muscle soreness	Self-report ratings	George, <i>et al</i> : Clin J Pain(2008)
<i>COMT</i>	rs4646312, rs6269	Experimentally Induced Pain	Heat stimuli, cold stimuli	Cold withdrawal time	Kim, <i>et al</i> : J Med Genet(2006)
<i>COMT</i>	158Val>Met	Experimentally Induced Pain	Saline injection	McGill pain questionnaire, VAS	Zubieta, <i>et al</i> : Science(2003)
<i>COMT</i>	rs6269A>G/rs4633C>T/rs4818C>G/rs4680G>A haplotypes	Non-Cancer Pain	Fibromyalgia	Fibromyalgia	Vargas-Alarcon, <i>et al</i> : Arthr Res Ther(2007)
<i>DRD4</i>	48 bp tandem repeat in exon III	Non-Cancer Pain	Headache	Migraine	Cevoli, <i>et al</i> : Eur J Neurol(2006)
<i>ESR1</i>	Haplotype based on RFLP (-397T>C and -351A>G)	Non-Cancer Pain	TMJ, OA	Pain intensity	Kang, <i>et al</i> : Int J Oral Maxillofac Surg(2007)
<i>FAAH</i>	7 SNPs from <i>FAAH</i>	Experimentally Induced Pain	Heat stimuli, cold stimuli	VAS, cold withdrawal time	Kim, <i>et al</i> : J Med Genet(2006)
<i>GCH1</i>	Haplotype	Experimentally Induced Pain	Pressure stimuli, thermal stimuli, electrical stimuli	VAS, von Frey hair before and after sensitization	Tegeder, <i>et al</i> : Eur J Pain(2008)
<i>GCH1</i>	Haplotype based on 15 <i>GCH1</i> SNPs	Non-Cancer Pain	Surgical disectomy, normal healthy	Leg pain, mechanical pain	Tegeder, <i>et al</i> : Nat Med(2006)
<i>HBC1L-MYB</i>	5 SNPs from <i>HBS1L-MYB</i> loci	Non-Cancer Pain	Sickle cell anemia patients	Pain crisis rate	Lettre, <i>et al</i> : PNAS(2008)
<i>HBG2</i>	1 SNP from upstream of <i>HBG2</i>	Non-Cancer Pain	Sickle cell anemia patients	Pain crisis rate	Lettre, <i>et al</i> : PNAS(2008)
<i>HFE</i>	C282Y, H63D	Non-Cancer Pain	Arthralgia	Disease status	Allzadeh, <i>et al</i> : Ann Rheum Dis(2007)
<i>HLA-A</i>	<i>HLA-A</i> *3303-B*4403- <i>DRB1</i> *1302 haplotype	Non-Cancer Pain	Postherpetic neuralgia	Disease status	Sato-Takeda, <i>et al</i> : Pain(2004)
<i>IL1A</i>	889C>T	Non-Cancer Pain	Back pain	VAS pain intensity	Solovieva, <i>et al</i> : Pain(2004)
<i>IL1B</i>	3954T>A	Non-Cancer Pain	Back pain	VAS pain intensity	Solovieva, <i>et al</i> : Pain(2004)
<i>IL1RN</i>	1812G>A	Non-Cancer Pain	Back pain	VAS pain intensity	Solovieva, <i>et al</i> : Pain(2004)
<i>IL6</i>	15T>A	Non-Cancer Pain	IDD-related sciatica	Disease status	Nojonen-Hietala, <i>et al</i> : Pain(2005)
<i>IL6</i>	-174G>C	Non-Cancer Pain	Idiopathic arthritis patients	VAS pain intensity	Oen, <i>et al</i> : Rheumatology(2005)
<i>IL8</i>	-251T>A	Cancer Pain	Lung cancer	Pain intensity	Reyes-Gibby, <i>et al</i> : Cancer Epidemiol Biomarkers(2007)
<i>MAOB</i>	Intron 13 A>G	Surgically Induced Acute Clinical Pain	Tonsillectomy patients	Postoperative pain up to 5 hours	Sery, <i>et al</i> : Neuro Endocrinol Lett(2006)
<i>OPRM1</i>	118A>G	Experimentally Induced Pain	Pressure pain, heat pain	Pressure pain threshold, heat pain rating	Fillingim, <i>et al</i> : J Pain(2005)
<i>OPRM1</i>	118A>G	Experimentally Induced Pain	Pain related cortical potential	ERPs	Lötsch, <i>et al</i> : Behav Neurosci(2006)
<i>OPRM1</i>	118A>G	Non-Cancer Pain	Noncancer chronic patients	VAS pain intensity	Janicki, <i>et al</i> : Anesth Analg(2006)
<i>OPRM1</i>	118A>G	Surgically Induced Acute Clinical Pain	Noncancer chronic patients	VAS pain intensity	Janicki, <i>et al</i> : Anesth Analg(2006)
<i>OPRM1</i>	118A>G	Surgically Induced Acute Clinical Pain	Cesarean surgery	VAS pain intensity	Sia, <i>et al</i> : Anesthesiol(2008)
<i>SCL6A4</i>	STin2	Non-Cancer Pain	Migraine	Disease status	Szilgyi, <i>et al</i> : Headache(2006)
<i>SOD2</i>	47Ala>Val	Non-Cancer Pain	Chronic pelvic pain syndrome	Disease status	Arisan, <i>et al</i> : Prostate Cancer Prostatic Dis(2006)
<i>TRPA1</i>	rs1198795	Experimentally Induced Pain	VAS, cold withdrawal time	Cold withdrawal time	Kim, <i>et al</i> : J Med Genet(2006)

APS : average pain sensitivity, HPS : high pain sensitivity, LPS : low pain sensitivity, RFLP : restriction fragment length polymorphism, TMJ : temporomandibular joint, OA : osteoarthritis, IDD : intervertebral disc disease, VAS : visual analogue scale, ERPs : event-related potentials

表1 これまで疼痛感受性との関連が報告された遺伝子多型

される特定のハプロタイプと、椎間板ヘルニア形成によって引き起こされた持続的な神経根性腰痛の処置としての椎間板切除後の疼痛程度の低さとの間に有意な関連が認められた。このハプロタイプをホモ接合でもつ健康な被験者では、実験的疼痛の感受性低下がみられ、またこのハプロタイプ保有者からの不死化白血球をフォルスコリンで刺激したところ、*GCH1*の発現増加の程度は対照よりも低かった。

らおよびMaxらの総説など他稿を参照されたい^{1~3)}。また、研究デザインの多様性、サンプルの異質性、不十分なサンプルサイズ、表現型の複雑さおよび統計学的アプローチの差異等の原因により、これまで報告された多くの痛み感受性の候補遺伝子多型においては、結果の再現性が得られていないなどの問題があり²⁾、今後のさらなる研究が必要とされよう。

痛み感受性に関連する
その他の遺伝子多型

本稿では誌面の都合により紹介できなかったが、その他の痛みの感受性に関連する遺伝子多型を、さまざまな痛みの種類ごとに表1に示す。より詳細には、Lötschら、Kim

文献

- 1) Lötsch J, Stuck B, Hummel T : The human mu-opioid receptor gene polymorphism 118A>G decreases cortical activation in response to specific nociceptive stimulation. *Behav Neurosci* 2006 ; 120 : 1218-1224.
- 2) Kim H, Clark D, Dionne RA : Genetic contributions to clinical pain and analgesia: avoiding pitfalls in genetic research. *J Pain* 2009 ; 7 : 663-693.
- 3) Max MB, Stewart WF : The molecular epidemiology of pain : a new discipline for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2008 ; 7 : 647-658.

物質関連障害および嗜癖性障害群

宮田久嗣¹⁾, 樋口 進²⁾, 廣中直行³⁾, 池田和隆⁴⁾, 伊豫雅臣⁵⁾, 小宮山徳太郎⁶⁾,
松本俊彦⁷⁾, 鈴木 勉⁸⁾, 高田孝二⁹⁾, 和田 清¹⁰⁾, 齋藤利和¹¹⁾

日本アルコール・薬物医学会/日本依存神経精神科学会

はじめに

DSM-IV-TR の物質関連障害 (Substance-Related Disorders) の章は, DSM-5¹⁾ では物質関連障害および嗜癖性障害群 (Substance-Related and Addictive Disorders) に変更となった。DSM-5 の最大の変更点は, この領域の中心概念であった依存 (dependence) に代わり, 物質使用障害 (Substance Use Disorder) を採用したことである。第 2 の変更点は, 非物質関連障害群 (Non-Substance-Related Disorders) としてギャンブル障害 (Gambling Disorder) を新たに加えたことである。以上の 2 点は, 歴史的な変更といえる。しかし, 後述するように DSM-5 ではやや理念が先行し, 矛盾のない理論構築や精密な診断基準の作成が不十分である (あるいは間に合わなかった) 印象を受ける。その意味では, 今後も変更を加える中で完成度を高めていくものと考えられる。本稿では, 物質関連障害および嗜癖性障害群に含まれる各疾患を紹介しながら DSM-5 の理念や方向性を考えてみたい。

DSM-5 の変更点

—DSM-IV-TR と比較して—

1. 物質使用障害という概念の導入

DSM-5 の物質使用障害の診断基準は, DSM-IV-TR の物質依存と物質乱用の診断基準を合わせて作られている (表 1)。ただし, 物質乱用の中で「法律上の問題」は削除され, 新たに「物質に対する渴望」が追加されている。この結果, DSM-5 では物質乱用に相当する社会障害がより重視された診断構造になっている。また, 診断が成立するための条件として, DSM-IV-TR では, 物質依存が 7 項目中 3 項目以上, 物質乱用が 4 項目中 1 項目以上必要であったのに対して, DSM-5 では 11 項目中 (幻覚薬と吸入剤では離脱の項目がないため 10 項目) の 2 項目以上で診断が成立することから, DSM-5 では診断の閾値が低下している。これらのことから, DSM-5 の物質使用障害の診断概念の意義を挙げるならば, 乱用と依存という 2 つの異なる概念を統一することで, これまで医学的治療の対象とみなされなかった段階から, 連続

著者所属: 1) 東京慈恵会医科大学精神医学講座 2) 独立行政法人国立病院機構久里浜医療センター 3) 株式会社 LSI メディエンス薬理部門 4) 公益財団法人東京都医学総合研究所依存性薬物プロジェクト 5) 千葉大学大学院医学研究院精神医学教室 6) 社会医療法人栗山会飯田病院 7) 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所自殺予防総合対策センター 8) 星薬科大学薬品毒性学研究室 9) 帝京大学文学部心理学科 10) 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所薬物依存研究部 11) 医療法人北仁会幹メンタルクリニック院長, 精神医学研究所所長

注) DSM-5 病名の訳語は日本精神神経学会・精神科病名検討連絡会のガイドラインに従った。

表1 DSM-5の物質使用障害

11項目中2項目以上、同じ12ヵ月以内のどこかで起こる

項目	意味	DSM-IV-TRとの対比	内 容
1	制御障害	物質依存	当初の思惑よりも、摂取量が増えたり、長期間使用する
2	制御障害	物質依存	やめようとしたり、制限しようとする努力や、その失敗がある
3	制御障害	物質依存	物質に関係した事象（入手、使用、影響からの回復）に多くの時間を費やす
4	制御障害	新規項目	物質使用への渴望や強い欲求がある
5	社会障害	物質乱用	物質使用の結果、社会的役割を果たせない
6	社会障害	物質乱用	社会・対人関係の問題が生じたり、悪化しているにもかかわらず、使用を続ける
7	社会障害	物質依存	物質使用のために、重要な社会的、娯楽活動を放棄または縮小する
8	危険な使用	物質乱用	身体的に危険な状況下で反復使用する
9	危険な使用	物質依存	心身に問題が生じたり悪化することを知っていながら、使用を続ける
10	耐 性	物質依存	反復使用による効果の減弱、または、使用量の増加
11	離 脱	物質依存	中止や減量による離脱症状の出現、または、その回避のために再使用

的に医学的問題として把握し、医療的支援の対象に結びつける可能性が高まることである。その他、DSM-IV-TRの物質依存では、物質の種類にかかわらず共通の診断基準を用いていたのに対して、DSM-5では物質の特性に応じて診断項目の内容が変えられている点で改良されたといえる。

2. その他の変更点

多物質関連障害 (Polysubstance-Related Disorders) のカテゴリーが削除された。その他、診断項目の附記として、DSM-5では物質ごとに重症度分類 (2~3項目が軽症、4~5項目が中等症、6項目以上が重症) を特定 (specify) することが求められている。

それぞれの障害群における変更点

1. アルコール関連障害群 (Alcohol-Related Disorders)

アルコールに関しては、DSM-5における診断基準の変更、すなわち、DSM-IV-TRの依存と乱用の診断基準が、DSM-5では使用障害として統合された影響は比較的少ないといえる。なぜならば、アルコールは社会生活障害を強く起こすことから、社会生活障害が重視された診断構造になっ

ても該当する項目数はそれほど変わらないからである。しかし、治療の観点から考えた場合、DSM-5では診断基準の閾値が低下している点は考慮しなければならない。なぜならば、アルコールの使用障害の場合、重症度によって治療方針が異なるからである。特に、近年、“harm reduction”として節酒の治療的意義が見直されている中で、節酒と断酒を使い分ける場合、DSM-5の診断範囲は広すぎるため、その重症度も考慮した見方が必要になる。この他、DSM-IV-TRではアルコール誘発性障害 (Alcohol-Induced Disorders) の中に分類されていたアルコール中毒 (Alcohol Intoxication)、アルコール離脱 (Alcohol Withdrawal)、特定不能のアルコール関連障害 (Unspecified Alcohol-Related Disorder) がDSM-5では独立したカテゴリーになっている。

2. カフェイン関連障害群 (Caffeine-Related Disorders)

DSM-5のカフェイン関連障害群では、DSM-IV-TRと同様にカフェイン使用障害は採用されなかったが (今後の研究のための病態に記載)、DSM-IV-TRでは検討課題であったカフェイン離脱は正式に採用された。カフェイン離脱は、カフェインを長期間摂取していた者が、中止もしくは

は減量した場合に 24 時間以内に、①頭痛、②著しい倦怠感や眠気、③不快または抑うつ気分、いろいろ、④集中困難、⑤インフルエンザ様の症状(吐き気、嘔吐、筋肉の痛みやこわばり)の中で3項目以上が該当する場合に診断される。この中で特に頭痛が特徴的で、時間経過とともに頭全体に広がり、ズキズキする痛みが強くなる。

3. 大麻関連障害群 (Cannabis-Related Disorders)

大麻離脱は DSM-IV-TR までは検討課題にも挙がっていなかったが、DSM-5 で新たに採用された。この背景には、従来、大麻では離脱症状は出現しにくいとされていたのに対して、近年、大麻の離脱症状のエビデンスが集積されてきたことが関係している。大麻離脱は、使用中止後 1~3 日以内に出現し、ピークは 1 週間以内で、1~2 週間持続する。症状は、いろいろ、神経過敏、食欲減退、睡眠障害、抑うつ気分、各種の不快な身体症状(振戦、発汗、頭痛など)などである。大麻離脱の存在は、大麻使用障害の重症度や予後不良に関係する点で重要である。

4. 幻覚薬関連障害群 (Hallucinogen-Related Disorders)

フェンシクリジンは、解離性麻酔薬に分類されることから DSM-IV-TR では幻覚薬とは別のカテゴリーに分類されていたが、幻覚薬類似の症状を惹起することから、DSM-5 では幻覚薬と同じカテゴリーに分類された。この結果、DSM-5 では、使用障害、中毒、誘発性障害のいずれにおいても、フェンシクリジンと他の幻覚薬の二種類の診断基準が存在する。一方、幻覚薬持続性知覚障害は、幻覚薬においてのみ用いられる診断基準であり、幻覚薬を使用していない状態でも、幻覚薬使用時に体験した知覚症状(幻覚など)を追体験するものであり、フラッシュバックに相当するものである。

5. 吸入剤関連障害群 (Inhalant-Related Disorders)

DSM-5 の吸入剤関連障害群では、依存と乱用の診断分類が使用障害に統合された点を除いては DSM-IV-TR から大きな変更はない。DSM-IV-TR の吸入剤依存の診断基準と同様に、吸入剤使用障害の診断基準に離脱の項目は含まれていない。

6. オピオイド関連障害群 (Opioid-Related Disorders)

診断基準とは直接関係ないが、DSM-IV-TR までは opioid の日本語訳としてアヘン類が用いられてきた。アヘンとはケシ未熟果から採取された成分の総称でモルヒネやコデインを含む。これに対して、オピオイドとはオピオイド受容体に結合してモルヒネ様作用を発揮する物質の総称であることから、オピオイドが正確な訳語といえる。DSM-IV-TR と DSM-5 の診断基準の違いに関しては、他の物質と同様に使用障害となった点を除けば大きな変更はない。

7. 鎮静薬、睡眠薬または抗不安薬関連障害群 (Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Related Disorders)

DSM-IV-TR から DSM-5 への変更に関しては、他の物質と同様に使用障害となった点を除けば大きな違いはない。

8. 精神刺激薬関連障害群 (Stimulant-Related Disorders)

DSM-IV-TR では別々のカテゴリーに分類されていたアンフェタミン類とコカインは、臨床的な類似性から DSM-5 では精神刺激薬関連障害群に統合された。DSM-5 の精神刺激薬はアンフェタミン類とコカインにとどまらず、類似の薬理的な特性をもち、乱用リスクのあるメチルフェニデートや植物由来のカートも含む。以上の変更は、精神薬理学的観点からは合理的なものといえる。精神刺激薬の使用障害の診断基準は、これまで紹介してきた物質と同様の構造となっている。

9. タバコ関連障害群 (Tobacco-Related Disorders)

DSM-5での変更点は2点ある。第1に、ニコチン関連障害からタバコ関連障害に名称が変更になったことである。ニコチンかタバコかの議論は古くからある。ニコチンを含まないタバコは摂取されないことからニコチンに依存性があることは明白であるが²⁾、一方、喫煙という行動が社会的意味をもち、ニコチンの報酬効果を増強させる、あるいは、燃焼によって生じた多くの化学物質がニコチンの報酬効果を増強させるなどの理由からタバコを重視する立場がある⁶⁾。DSM-5は後者の立場をとったといえる。

第2に、DSM-IV-TRのニコチンでは依存の診断基準はあったものの、乱用(社会生活障害)の診断基準は存在しなかった。しかし、DSM-5の使用障害は、DSM-IV-TRの依存と乱用の診断項目を合わせて作られていることから、乱用に相当する社会生活障害が自動的に含まれている。具体的には、「タバコ使用の結果、重要な社会的役割を果たせなくなる」「身体的に危険な状況でタバコを使用する」「社会的問題がタバコにより生じているにもかかわらず、使用を継続する」の3項目である。これに対して、DSM-5のテキストブックでは、タバコによって社会的役割を果たせなくなることはほとんどないものの、喫煙を嫌う者との間で議論になる、あるいは、喫煙を制限される社会的状況を回避するなどの問題は生じるとしている。さらに、ベッドや可燃性物質の近くで喫煙するなどの危険な行為も生じるとしている。しかし、このような状況はDSM-IV-TRでも同じであったことから、DSM-5の改訂でタバコによる社会生活障害を新たに組み入れた経緯をもう少しはっきりと説明するべきではないだろうか。

10. ギャンブル障害 (Gambling Disorder)

DSM-5においてギャンブル障害が組み入れられた背景には、ギャンブル障害などの行動嗜癖と

物質使用障害には症候学的な類似性がある³⁾、あるいは、ギャンブルのような行為でも、物質と同様に脳内報酬系が活性化される⁴⁾などの知見が集積されたことによる。ギャンブル障害の診断項目は、耐性(興奮を得るために掛け金が増える)、離脱(やめると落ち着かず、いらいらする)、制御障害(中止や制限の失敗がある)、制御障害(ギャンブルに心を奪われている)、制御障害(つらいときにギャンブルをする)、社会障害(損失を取り戻そうとする)、社会障害(ギャンブルへの没頭を隠すために嘘をつく)、社会障害(社会生活を犠牲にする)、社会障害(ギャンブルによる経済的な破綻を回避するために他人の金を頼る)の9項目からなる。ギャンブル障害では、ギャンブルによる経済的破綻などの社会生活障害を重視した立場で、物質使用障害とは共通項の少ない診断基準であり、むしろ、後述するインターネット・ゲーム障害のほうが物質関連障害と類似した診断基準になっている。

「今後の研究のための病態」における変更点

1. カフェイン使用障害

DSM-5ではカフェイン使用障害の疾病概念としての問題点を以下のように指摘している。すなわち、臨床的に問題のないカフェイン使用者と、臨床的に問題となるカフェイン使用障害を明確に区別することが困難である。その理由として、①カフェインでは社会生活障害を起こしにくいこと、②社会・行動・心理学的な問題が生じているとしても、そのすべての原因をカフェインに求めることが困難なことを挙げている。このため、カフェイン使用障害の診断基準案では、他の物質よりも診断の閾値を高くしている。同時に、カフェイン使用障害という疾病概念の信頼性や妥当性、および、罹病状況の研究を今後推進する必要性を強調している。

2. インターネット・ゲーム障害

インターネット・ゲーム障害では、インターネットを使用したギャンブル性の高い（賭金の発生する）ゲーム、職業としてのインターネット使用、フェイスブックなどの社会的交流のための使用、ポルノグラフィーなどの性的なサイトの利用などを除外したものを対象としている。DSM-5の作業部会では、240編以上の論文を検討してインターネット・ゲーム障害と物質使用障害やギャンブル障害との間に、耐性、離脱、使用制御の試みの失敗、社会生活障害における共通点を見出している⁵⁾。一方で、検討課題として、新しいゲームが次々に作られている中で、ゲームごとに障害のパターンが変化するのか、あるいは、ゲームの種類によって障害のパターンが異なるのかが今後明らかにされるべきとしている。

3. 出生前のアルコール暴露に関連した神経行動障害

本疾病の概念は、出生前のアルコール暴露に関連した神経認知、自己制御、適応的機能の障害である。神経認知機能とは、知的機能全般 (IQ)、実行機能、学習機能、記憶、視空間推論を含む。自己制御とは、気分や行動の制御、注意力、衝動制御の能力を、また、適応的機能とは、言語によるコミュニケーション、社会的交流、日常生活技能、運動機能を意味する。これらの障害が幼少時期に出現し、臨床的に重大な障害や苦痛を引き起こす。出生前のアルコール暴露がどの程度であれば神経発達障害を起こすかについては、まだ、はっきりとしていないが、おおよその目安として軽度の飲酒習慣(1ヵ月に1~13回の飲酒機会、1回の飲酒で2杯まで)を超えた飲酒を想定している。

まとめ

以上、DSM-5の物質関連と嗜癖性障害について、その変更点を中心に概説した。DSM-5は、科学的なエビデンスをベースにした診断基準の作成を目指している。その目的は明確であるし、従来とは異なった新たな診断概念が生まれてくる可能性がある。今回の改訂ではディメンジョン診断は採用されなかったが、今後導入される可能性が高い。このような中で、改めてDSMは、研究や統計のための診断ツールに特化していく可能性が示唆される。この診断基準を臨床の場面でどのように取り入れていくのかが今後の課題と考えられる。しかし、DSMは改訂の途中であることから、早急な結論は避けて今後の改訂を見守っていきたい。

本稿は日本アルコール・薬物医学会および日本依存神経精神学会の用語検討委員会の活動としてまとめられた。

なお、本論文に関連して、開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed, DSM-5. American Psychiatric Publishing, Washington, D. C., 2013
- 2) Benowitz, N. L., Henningfield, J. E. : Establishing a nicotine threshold for addiction : The implications for tobacco regulation. *N Engl J Med*, 331 ; 123-125, 1994
- 3) Denis, C., Fatseas, M., Auriacombe, M. : Analyses related to the development of DSM-5 criteria for substance use related disorders : 3. An assessment of Pathological Gambling criteria. *Drug Alcohol Depend*, 122 ; 22-27, 2012
- 4) Linnet, J., Mouridsen, K., Peterson, E., et al. : Striatal dopamine release codes uncertainty in pathological gambling. *Psychiatry Res*, 204 ; 55-60, 2012
- 5) Petry, N. M., O'Brien, C. P. : Internet gaming disorder and the DSM-5. *Addiction*, 108 ; 1186-1187, 2013
- 6) Robinson, J. H., Pritchard, W. S. : The role of nicotine in tobacco use. *Psychopharmacol*, 108 ; 397-407, 1992

13 神経・筋

結節性硬化症

東京大学大学院医学系研究科発達医学 水口 雅

てんかんの治療，知的障害・自閉症に対する療育指導を行う。皮膚の過誤腫の整容的問題が大きい場合，剝離・切除する。脳，腎臓の過誤腫の経過を画像検査でモニターし，機能的問題を予防ないし治療するために切除，mTOR阻害薬投与，動脈塞栓術を行う。

診断のポイント

結節性硬化症 (tuberous sclerosis complex: TSC) でしばしばみられる諸臓器の病変を，視診や眼底鏡・内視鏡で観察し，超音波・CT・MRIなどの検査で描出する。症例の臨床症状に応じて，脳波・心電図などの生理学的な検査や発達・心理検査を追加する。

1. 新たに TSC の診断を行うとき TSC か否かを，診断基準 (表)¹⁾ に基づいて診断する。患者の主症状 (てんかん発作，心機能障害など) について調べ，今後のフォローアップの基礎データを得る。原則として，全例に頭部 MRI，眼底検査，発達検査を行う。乳幼児では心臓，学童・成人では腎臓の超音波検査を行う²⁾。

2. TSC と診断された患者の経過を追うとき 就学時に発達検査を行う。学童期以降は頭部 CT ないし MRI を 1~3 年間隔で検査し，上衣下巨細胞星細胞腫の増大をチェックする。腎臓の血管筋脂肪腫が発見された例では，腹部の超音波検査を 1~3 年間隔で行う。成人女性では，胸部 CT 検査により肺リンパ管筋腫症をチェックする。その他の検査 (心理検査，脳波，心臓超音波，心電図，眼底検査) は患者の臨床症状に応じて実施する²⁾。

基本病態

病因は，腫瘍抑制遺伝子である *TSC1* (染色体 9q34) と *TSC2* (染色体 16q13) のいずれか一方に生じた機能喪失変異である。患者は TSC 対立遺伝子の一方に生殖細胞変異を有する。一部の細胞で体細胞

変異により正常対立遺伝子が失われると，そのクロームは腫瘍化し，良性腫瘍 (過誤腫) を形成する (Knudson の two hit 仮説)。TSC 遺伝子は発生・分化にも関与しており，局所性 (島状) の発生異常 (過誤組織) を形成する。また，同遺伝子のハプロ不全 (haploinsufficiency) は知的障害，自閉症など脳機能不全をもたらす³⁾。

治療の実際

1. 脳病変 (てんかん，知的障害) 症候性全般てんかん (West 症候群など) ないし局在関連性てんかん (複雑部分発作など) が生じる。てんかん治療の原則は他の病因によるてんかんと同じであり，発作型に応じて抗てんかん薬を選択する。ただし，TSC におけるてんかん発作では vigabatrin の有効率が高いことが知られている。欧米では本剤がしばしば第一選択薬とされるが，日本では未承認である。薬物療法に抵抗する難治例が少なくなく，その一部では発作焦点 (皮質結節) 切除などの外科療法が奏効する。しかし，TSC におけるてんかん手術の成績は，局所性皮質異形成に比して劣る。知的障害や自閉症 (広汎性発達障害) に対しては生活・教育上の指導・助言，時に行動療法を行う。福祉サービス (小児慢性特定疾患，愛の手帳など) や特別支援教育の利用を援助する。他にも，さまざまな精神・神経学的問題が生じうる。学童期以降に精神科的な治療を要する例もある。

2. 脳病変 (脳腫瘍) 側脳室壁に上衣下巨細胞星

私の治療方針

TSC の臨床と遺伝を熟知した主治医が，長期間にわたり継続的に外来フォローアップすることが理想的である。神経症状の内科的治療・管理をしながら，超音波，CT，MRI など画像診断を定期的に行う。必要に応じて外科 (心臓，脳神経，泌尿器) と連携し，外科的治療の適応と時期を各科と相談して決める。mTOR (mammalian target of rapamycin) 阻害薬の適応は腫瘍のサイズと増大傾向，腫瘍による症状の有無，他臓器の病変，患者・家族の希望などを総合して判断する。

細胞腫が発生・腫大し、脳脊髄液の流れを妨げて水頭症をきたすことが多い。増大する腫瘍に対してエベロリムス内服による化学療法、腫瘍の手術(切除)、水頭症に対する脳室-腹腔シャント術のいずれかを選択して施行する。

3. 皮膚病変 白斑はとくに治療を要しない。顔面血管線維腫のうち美観を著しく損なうものに対して、皮膚外科的治療を行う。血管に富む皮疹にはYAG(yttrium aluminum garnet)レーザーを、小丘疹の集簇・散在からなる皮疹には液体窒素療法やCO₂レーザーを用いたlaser abrasionを施行する。前額部局面 (forehead plaque) や粒起革様皮 (shagreen patch) の巨大な皮疹は切除の適応となる。爪線維腫で出血や機能障害をきたすものも切除の対象となる。しかし、切除しても再発しやすい。

4. 眼病変 網膜過誤腫があっても無症状の場合が多い。時に、光凝固の適応となる症例がある。

5. 心臓・血管病変 新生児期にしばしば心横紋筋腫が認められる。しかし大部分は無症状であるうえ、経過とともに自然退縮する。このため積極的治療は不要であり、定期的に超音波検査で確認しながら経過観察すればよい。心不全や不整脈をきたした例では、強心薬、利尿薬、抗不整脈薬による薬物治療を行う。まれではあるが、生命を脅かす心不全をきたした例では、腫瘍の部分切除を行う。またまれに、大血管(大動脈など)の動脈瘤や中型動脈の狭窄を生じ、外科的治療の適応となる例がある。

6. 肺病変 肺リンパ管筋腫症 (pulmonary lymphangiomyomatosis: LAM) は30歳代の女性に多く発症し、呼吸困難や気胸を呈する。拘束性・閉塞性の混合した肺機能低下と拡散能低下を示し、進行すると呼吸不全から死に至る。LAMの進行に女性ホルモンが関与すると考えられるため、ホルモン療法

表 結節硬化症の診断基準 (文献1) より引用)

- A. 大症状
1. 顔面血管線維腫 (facial angiofibroma) または前額部の局所 (forehead plaque)
 2. 爪線維腫または爪周囲線維腫 (ungual or periungual fibroma : 非外傷性)
 3. 白斑または脱色素斑 (hypomelanotic macules) : 2個以上
 4. 粒起革様皮 (shagreen patch) または結合線維母斑 (connective tissue nevus)
 5. 網膜結節性過誤腫 (retinal nodular hamartoma) : 多発性
 6. 皮質結節 (cortical tuber)^{*1}
 7. 上衣下結節 (subependymal nodule)
 8. 上衣下巨細胞星細胞腫 (subependymal giant cell astrocytoma)
 9. 心横紋筋腫 (cardiac rhabdomyoma) : 孤発性または多発性
 10. リンパ管筋腫症 (lymphangiomyomatosis)^{*2}
 11. 腎血管筋脂肪腫 (renal angiomyolipoma)^{*2}
 12. 結節性硬化症の家族歴 : 親、子または同胞における確実な診断
- B. 小症状
1. 歯エナメル質の小窩 (pits in dental enamel) : 多発性
 2. 過誤腫性直腸ポリープ (hamartomatous rectal polyps)^{*3}
 3. 骨嚢腫 (bone cysts)^{*4}
 4. 大脳白質の、側脳室から皮質に向かう線状構造物 (radial migration lines)^{*1*4}
 5. 歯肉線維腫 (gingival fibromas)
 6. 腎以外の過誤腫 (nonrenal hamartoma)^{*3}
 7. 網膜脱色素斑 (retinal achromic patch)
 8. 紙吹雪用白斑 ('confetti' skin lesions)
 9. 多発性腎嚢胞 (renal cysts)
- C. 結節硬化症の診断
1. 確実 : 大症状二つ、または大症状一つと小症状二つ
 2. 強い疑い : 大症状一つと小症状一つ
 3. 可能性あり : 大症状一つのみ、または小症状のみ二つ以上
- 「確実」または「強い疑い」の患者を認定する

*1 : 皮質結節 (A-6) と大脳白質の線状構造物 (B-4) が合併したときは、二つの独立した症状と見なさず、両者を併せて一つの大症状と数える

*2 : リンパ管筋腫症 (A-10) と腎臓血管筋脂肪腫 (A-11) が合併したときは、この二つだけで確実とは見なさず、他の大症状一つまたは小症状一つが存在したとき、はじめて確実な診断とする

*3 : 組織学的な診断が望ましい

*4 : 放射線学的な診断で十分である

が施行されるが、その効果は不確実である。最近、シロリムスによる治療が試みられ、有望視されている。呼吸困難に対する気管支拡張薬、在宅酸素療法、気胸に対する胸腔穿刺・脱気などの対症療法が行われる。肺移植を考慮される例もある。

7. 腎病変 腎血管筋脂肪腫 (renal angiomyolipoma) がしばしば両側性・多発性に生じる。小さいうちは無症状だが、大きくなると腎不全、高血圧、後腹膜出血(破裂による)をきたしうる。腫瘍が4 cm以上ないし自覚症状ありの場合、治療の適応を考慮すべきである。未出血の段階ではエベロリムス内服を開始する例が多い。破裂、出血した段階では

経カテーテル動脈塞栓術 (transcatheter arterial embolization) を選択する例が多いが、手術 (腎部分切除ないし腎切除) を行う例もある。

8. その他の病変 消化管 (口腔、大腸)、肝臓、歯、骨などに病変が生じうるが、無症状の例が多く、治療を要する例はまれである。

最新ガイドライン/エビデンス

厚生労働省・難治性疾患克服研究事業・皮膚・結合組織疾患研究班 (神経皮膚症候群) により作成された診断・治療指針が、難病情報センターのホームページ上に示されている (http://www.nanbyou.or.jp/entry_243)。ただしエベロリムスが認可される以前の指針であり、同薬剤についてはふれられていない。

近年のトピックス

mTOR (mammalian target of rapamycin) 阻害薬 TSC1 および TSC2 遺伝子産物は mTOR 活性を抑制して、mTOR 信号伝達を負に制御する。TSC では、TSC1 ないし TSC2 の機能低下のため mTOR シグナルが過剰になる。ラパマイシン (別名: シロリムス、国内未承認) ないしそのホモログ (エベロリムス) を投与して mTOR を抑制することにより TSC の腫瘍性病変を治療しようとする試みが、近年、脳、腎、

肺の腫瘍をターゲットとして行われ、有効性が確認された。2012 年には日本でエベロリムスの適応が TSC 合併の脳腫瘍、腎腫瘍に拡大された。mTOR 阻害薬投与中は腫瘍が縮小し、その効果は数年以上持続する。しかし消失はせず、投与を中止すると再び増大する。副作用として口内炎や脂質異常症がしばしば、間質性肺炎や無月経がまれにみられる。なお、mTOR 阻害薬には TSC の全身の病態を改善する可能性があり、顔面血管線維腫やてんかんなどへの効果も期待できる。

文献

- 1) Culatolo P: Tuberous Sclerosis Complex: From Basic Science to Clinical Phenotypes. Mac Keith Press, 2003
- 2) 水口 雅: 結節性硬化症. 小児内科・小児外科編集委員会・編. 小児疾患の診断治療基準 第3版. 東京医学社. 664-665. 2006
- 3) 水口 雅: 小児科臨床 66:1347-1355. 2013

著者連絡先

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1
 東京大学大学院医学系研究科発達医科学
 水口 雅

VIII 先天異常/先天奇形

神経皮膚症候群(母斑症)

結節性硬化症

Tuberous sclerosis

Key words : 過誤腫, 形成異常, 発達障害, mTOR

水口 雅

VIII

先天異常/先天奇形

1. 概念・定義

20世紀初め, 結節性硬化症の古典的三徴は, ①てんかん発作, ②知的障害, ③顔面血管線維腫(旧名, 皮脂腺腫)であった。現在, 結節性硬化症は‘TSC1またはTSC2遺伝子の機能低下に基づき脳, 皮膚, その他多くの臓器に多彩な病変を生じうる常染色体優性遺伝の神経皮膚症候群’として理解される。

2. 疫学

有病率は国内外を通じて6,000-10,000人に1人と推定される¹⁾。

3. 病因

結節性硬化症の原因は2つの腫瘍抑制遺伝子TSC1とTSC2のいずれかに生じた機能喪失変異である^{2,3)}。同一の変異を有する患者間(例えば家系例)でも表現型や重症度には大きな差がみられる。その一方, 遺伝子型と表現型の相関は乏しい。TSC1とTSC2の間でも表現型の質的な差はない。ただし集団としてみた場合, TSC2変異はTSC1変異に比し重症となりやすい傾向がある⁴⁾。

患者の70%は*de novo*に生じた変異による孤発例である。特にTSC2変異例は孤発例の割合が高い。体細胞モザイクの症例も少なくない。

4. 病態生理

結節性硬化症の病理学的本質は, 第一に腫瘍が発生しやすいこと, 第二に局所性の形成異常をきたしやすいことである。これらは脳と皮膚で高頻度に見られるが, 他の多くの臓器でも生じうる。第三は脳の機能的な発達障害, すなわち知的障害や自閉症などであるが, これは明らかな形態学的病変がなくても生じうる。

TSC1, TSC2の遺伝子産物は, それぞれhamartin, tuberinという腫瘍抑制因子(tumor suppressor)である。両因子は結合して複合体を形成し, mammalian target of rapamycin(mTOR)情報伝達系の中流に位置して, この系の活性を抑制する方向に制御する⁵⁾。mTOR系は上流でインスリンやその他の成長因子に反応し, 栄養やエネルギーのレベルを検知して下流で細胞の成長や増殖, 栄養の取り込みを促進, 細胞死を抑制する働きがあり, 形態形成, 代謝, 免疫, 脳機能に重要な役割を演じる。

結節性硬化症は常染色体優性遺伝疾患であり, 患者では体細胞のすべてにおいてTSC1かTSC2のいずれかの遺伝子の一方のアレルに変異がある。脳においてはこの状態, すなわちハプロ不全(haploinsufficiency)から知的障害や自閉症などの機能不全が生じると推測される⁶⁾。

結節性硬化症に合併する腫瘍(過誤腫)は, 生殖細胞変異(上記)に加え体細胞分裂の過程で第二の変異(second hit)が起きた結果として生じ

Masashi Mizuguchi: Department of Developmental Medical Sciences, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo 東京大学大学院医学系研究科 発達医科学

る。この second hit は多くの場合、微細欠失であり、正常 TSC 遺伝子アレルの喪失を招く。これを loss of heterozygosity (LOH) と称する⁵⁾。

結節性硬化症で見られる局所性の形成異常(皮質結節など)では LOH はないか、あるとしてもごくまれである。病変部では何らかの second hit 類似のイベントが生じたはずであるが、その実体は必ずしも明確になっていない⁷⁾。

5. 診断と鑑別診断



1) 症 状

結節性硬化症の臨床像は極めて多彩で、患者間の変異が大きい。個別の症状ないし病変に、固有の好発年齢がある。一部の病変では、明らかな男女差がある。以下に主要な症状ないし病変の概略を述べる。

a. 皮 膚

a) 脱色素斑

脱色素斑(白斑)(hypomelanotic macule)は皮膚の形成異常で、乳児期に出現する。全身皮膚に生じうる。大きさは1-数cmで、数は3個以上。形は木の葉に似ているのが典型的である。

b) 顔面血管線維腫

顔面血管線維腫(facial angiofibroma)は幼児期以降に出現して緩徐進行性に増殖する良性腫瘍である。鼻から両側の頬にかけて出現し、赤褐色で一見瘰癧に類似する。

c) その他

爪線維腫(ungal fibroma)や粒起革様皮(shagreen patch)は皮膚の腫瘍であり、出現は学童期以降が多い。ほかには前額斑(forehead plaque)や金平糖様皮膚病変(confetti-like skin lesion)がある。

b. 脳

a) てんかん

てんかん発作は結節性硬化症患者の80-90%にみられる。症候性部分てんかん、全般てんかんの両方にまたがる多彩な発作型を生じうる。なかでも乳児期には点頭てんかん(West症候群)、学童期以降は複雑部分発作の頻度が高い。てんかん焦点は皮質結節の周囲にあることが多い。結節性硬化症に合併するてんかんはしばし

ば薬物治療に抵抗して難治である。

b) 知的障害・自閉症

結節性硬化症患者の過半数が知的障害を、半数が自閉症を合併する。日本ではさほどではないが、欧米では注意欠陥・多動性障害の合併も高率である。知的能力は正常知能から最重度知的障害まで様々である。知能指数の分布は、正常から重度知的障害まで連続的に分布するグループと、最重度知的障害のグループがあるため二峰性となる。

c) 上衣下巨細胞星細胞腫

上衣下巨細胞星細胞腫(subependymal giant cell astrocytoma)は脳の良性腫瘍で、学童期～青年期に生じることが多いが、まれに乳児期にもみられる。結節性硬化症患者の15%にみられる。側脳室壁のモノロー孔付近に生じ、増大すると髄液の流れを妨げて、水頭症を生じる⁸⁾。

d) その他

皮質結節(cortical tuber)や白質放射状遊走線(white matter radial migration line)は形成異常で、乳児期から認められ、結節性硬化症の診断に直結する大症状である。前述のように、皮質結節はてんかんの原因となる。

上衣下結節(subependymal nodule)は側脳室壁の多発性小結節で、しばしば石灰化する⁹⁾。これも形成異常であり、胎児期から存在する。臨床症状は伴わない。

c. 眼

網膜には多発性過誤腫や脱色素斑(白斑)がしばしばみられるが、無症状の例が多い。

d. 心臓・大血管

a) 心横紋筋腫

心横紋筋腫(cardiac rhabdomyoma)は胎児期に生じ、多発性で、左心室に多い。大部分は無症状だが、時に心不全、不整脈などを生じる。腫瘍は新生児期に最大で、以後は退縮ないし消失する。

b) その他

まれに大動脈やその分枝に動脈瘤が生じる。

e. 肺

a) リンパ脈管筋腫症

リンパ脈管筋腫症(lymphangiomyomatosis)

は20-30歳代の女性患者に生じる腫瘍性病変。軽度では無症状だが、重度になると気胸を繰り返し、呼吸困難が緩徐に進行して、死亡に至る例もある。

b) その他

多巣性微小結節性2型肺細胞過形成(multifocal multinodular type 2 pneumocyte hyperplasia)が肺CTで見られることがあるが、臨床症状をきたさない。

f. 腎臓

a) 血管筋脂肪腫

血管筋脂肪腫(angiolipoma)は学童期以降に発生する良性腫瘍で、両側性・多発性に生じることが多い。小さいうちは無症状だが、大きくなると破裂して後腹膜への大量出血から死亡に至ることも少なくない。

b) 腎細胞癌

結節性硬化症では悪性腫瘍の発生は少ないが、腎細胞癌(renal cell carcinoma)の頻度は一般より高い。

g. 歯・口腔

歯にエナメル小窩(dental enamel pit)が多発しやすい。口腔内の線維腫がしばしばみられる。

2) 診断

結節性硬化症は、診察ないし画像診断で見いだされた病変の組み合わせに基づいて、形態学的に診断される⁹⁾。遺伝子診断は現在まだ研究レベルであり、一部の患者に限定して行われている。

結節性硬化症では経過中、様々な臓器に様々な症状・病変が生じうる。脳の機能障害であるてんかんや知的障害に関しては、初診時だけでなく就学・進学など種々の時期に脳波検査、知能検査などの評価が必要である。

経過中に腫瘍が発生・増大してくる可能性がある。脳、心臓、肺、腎臓など腫瘍発生に伴い重大な臨床症状を生じやすい臓器に関しては、定期的な画像診断が必要である。

6. 治療と予後

1) 個別の症状・病変の治療

結節性硬化症に対する従来の治療は、個別の

症状・病変に対して行われる対症的な治療であった。てんかん発作に対しては、抗てんかん薬の予防投与が第一に選択される。結節性硬化症に合併するてんかんにおいてはvigabatrinが奏効する例が多いとされ、欧米では第一選択薬となることが多い(日本では未発売)¹⁰⁾。それ以外の抗てんかん薬に関しては、てんかん治療の一般的原則に従い、発作型に応じて薬剤が選択・使用される。難治性てんかんの一部に対してはてんかん焦点の切除術、離断術、迷走神経刺激などの手術療法も行われるが、発作の完全抑制に至る例は多くない。知的障害・自閉症に対しては適切な教育環境の調整が主であり、必要に応じて行動療法や薬物療法が加えられる。

脳、腎臓などに発生する腫瘍に対しては、手術療法が治療の中心である。腫瘍が小さく無症状のうちには、定期的に画像検査をしながらフォローする('watch and wait')。腫瘍の増大傾向が顕著となったとき、electiveな手術(切除)を考慮する。圧迫症状が出現したり破裂・出血の危険が切迫した際は、直ちに手術を実施する。良性腫瘍であるので全摘できれば再発はなく、予後は良い。しかし全摘が不可能な症例も少なからず存在し、特に腎臓腫瘍においてはそれが多い。大きい腎臓腫瘍に対しては経カテーテル動脈塞栓術(trans catheter arterial embolization)がしばしば行われる。

皮膚の腫瘍は悪性化や機能障害をきたさないため、積極的な治療の適応となることは少ない。ただし、顔面血管線維腫は整容的問題から治療対象となる例が少なくなく、種々のレーザー治療や液体窒素療法、切除術が行われる。

2) mTOR阻害薬による治療

病態生理の項で述べたように、結節性硬化症の主たる病態は、TSC1/TSC2の機能低下に伴うmTOR系下流の活性の亢進である。マクロライド系物質ラパマイシン(rapamycin)およびそのホモログ(ラパログ)はmTOR活性を抑制するので、これらの物質を全身的に投与することにより、結節性硬化症の様々な症状・病変の多くを抑える効果が期待される。

ラパマイシン(別名シロリムス: sirolimus)お

よびエベロリムス(everolimus, ラバログの一種)は免疫抑制薬(臓器移植後)ないし抗腫瘍薬(腎細胞癌など)として従来, 臨床に用いられてきた薬物である。近年, 結節性硬化症に合併する脳腫瘍(上衣下巨細胞星細胞腫)や腎腫瘍(血管筋脂肪腫)の治療薬としての治験が国内外で行われ, これらの薬剤に腫瘍を縮小させる効果があること, 副作用は大多数が忍容可能な範囲内であることが示された^{11,12)}。日本でもエベロリムスが結節性硬化症の脳腫瘍・腎腫瘍の治療薬として認可され, 臨床実地で応用可能となった。

mTOR 阻害薬の導入には2つの大きな意義がある。第一は, 脳腫瘍・腎腫瘍で手術による根治を期待しがたい症例の治療において, 新たな治療の選択肢が加わったことである。第二は, mTOR 阻害薬は単に脳や腎臓の個別の臓器の治療にとどまらず, 合併する皮膚や神経などあら

ゆる臓器の症状・病変を改善しうることである。これまでにてんかん発作の減少や皮膚腫瘍の縮小などの効果が確認された。さらに, mTOR 阻害薬は知的障害や自閉症などの脳機能障害の治療薬としても期待されている。その有効性は既に動物モデルでは有効性が示されており^{6,13)}, ヒト患者でも有望なエピソードが報告されつつある。

3) 予 後

結節性硬化症で生じる腫瘍はそのほとんどが良性腫瘍であるため, 患者の寿命は必ずしも短くない。乳児期では心臓腫瘍による不整脈・心不全, 小児期～思春期では脳腫瘍による頭蓋内圧亢進, 思春期～成人期では腎腫瘍による後腹膜出血・腎不全, 成人期(女性)では肺リンパ管筋腫症による呼吸不全・心不全, また全年齢層でてんかん重積状態が死因となりうる。

國 文 献

- 1) Ohno A, et al: Molecular epidemiology of tuberous sclerosis. In: Phacomatosis in Japan — Epidemiology, Clinical Picture and Molecular Biology (ed by Niimura M, et al), p53–59, Japan Scientific Societies Press, Karger, Tokyo, 1999.
- 2) The European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 75: 1305–1315, 1993.
- 3) van Slegtenhorst M, et al: Identification of the tuberous sclerosis gene *TSC1* on chromosome 9q34. *Science* 277: 805–808, 1997.
- 4) Curatolo P, et al: Tuberous sclerosis. *Lancet* 372: 657–668, 2008.
- 5) Mizuguchi M: Abnormal giant cells in the cerebral lesions in tuberous sclerosis complex. *Congenit Anom (Kyoto)* 47: 2–8, 2007.
- 6) Sato A, et al: Rapamycin reverses impaired social interaction in mouse models of tuberous sclerosis complex. *Nat Commun* 3: 1292, 2012.
- 7) Mizuguchi M, et al: Absence of allelic loss in cytomegalic neurons of cortical tuber in the Eker rat model of tuberous sclerosis. *Acta Neuropathol* 107: 47–52, 2004.
- 8) Mizuguchi M, Takashima S: Neuropathology of tuberous sclerosis. *Brain Dev* 23: 508–515, 2001.
- 9) Northrup H, Krueger DA: Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: Recommendation of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 49: 243–254, 2013.
- 10) Curatolo P, et al: Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 16: 582–586, 2012.
- 11) Krueger DA, et al: Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med* 363: 1801–1811, 2010.
- 12) Franz DN, et al: Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 381: 125–132, 2013.
- 13) Ehninger D, et al: Reversal of learning deficits in a *Tsc2*^{+/-} mouse model of tuberous sclerosis. *Nat Med* 14: 843–848, 2008.

XIV てんかん症候群

全般てんかんおよび症候群 症候性 特異症候群 脳奇形

Sturge-Weber 症候群

Sturge-Weber syndrome

水口 雅

Key words : port-wine stain, 血管腫, 脳内石灰化, てんかん, 緑内障

1. 概念・定義



Sturge-Weber 症候群は頭部血管の発生異常による比較的まれな、孤発性の神経皮膚症候群である。元来は下記の2つが連合した症候群である(図1)。

(1) 顔面血管腫(port-wine stain): 一側の三叉神経第1分枝(眼神経)の支配領域を主として冒す皮膚の毛細血管奇形。同側眼の緑内障や血管奇形をしばしば合併する。

(2) 脳軟膜血管腫: (1)と同側の大脳表面の軟膜血管腫。大脳の石灰化をしばしばきたす。

ただし port-wine stain が三叉神経第1分枝以外の領域に及んだり、両側性に分布する例も少なくない。脳軟膜血管腫についても、両側性であったり、非定型的な分布を示す例はありうる。

Sturge-Weber 症候群の患者の多く(75-90%)はてんかんを合併し、大多数は部分てんかんである。しばしば薬物治療に抵抗して難治性てんかんとなる。多くの例で経過とともに罹患側の大脳皮質が萎縮し、皮質・皮質下の石灰化を伴う。反対側の不全片麻痺(25-60%)、視野欠損ないし知能の低下(50-75%)をきたす。頭痛(40-60%)もよくみられる¹⁾。

ちなみに広義の Sturge-Weber 症候群は、顔面と脳的一方だけに血管病変を有する症例(不全型)を含み、以下の3型に分類される(Roach scale)。

1型: 顔面血管腫と脳軟膜血管腫の両者があ

る(=古典型, 完全型)。

2型: 顔面血管腫のみ(不全型)。緑内障を合併することがある。病的には、後述のとおり、古典型と共通であるが、臨床的には、神経症状がないため、古典型と全く異なる。本症候群と診断されていない患者が実際には多いと考えられる。

3型: 脳軟膜血管腫のみ(不全型)。緑内障の合併は通常ない。頭部CT・MRI所見が本症候群として典型的でない場合、診断困難である。

2. 疫学



遺伝性ないし家族性はなく、孤発性である。

有病率は世界的に出生5万人に1人くらいと推定されており、日本における疫学調査(鳥取県、1974-83年)でも6万5千人に1人であった²⁾。ただし不全型や軽症例など診断されていない症例が存在するため、真の有病率はより高いものと推測されている。

3. 病因



病変部(血管腫)と非病変部(健常な部分)の組織を材料とした全ゲノム配列解析研究により Sturge-Weber 症候群および顔面 port-wine stain の病因は体細胞変異(somatic mutation)による *GNAQ* 遺伝子の点変異(c.548G→A)であることがごく最近、判明した。*GNAQ* 遺伝子はGタンパクqポリペプチド($G_{\alpha q}$)をコードしており、上記の変異は $G_{\alpha q}$ のアミノ酸置換(p.Arg

183Glu)をもたらす。変異型 Ga_q を強制的に発現させた細胞では、野生型 Ga_q を発現した細胞に比し、下流の ERK (extracellular signal-related kinase) 酵素活性が高まる。すなわちこの変異は活性化変異 (activating mutation) である。病変部組織ではこの変異が数%~数十%の細胞にみられ、モザイクとなっている²⁾。

4. 病 態

胎芽期早期までに *GNAQ* に関わる上記の体細胞変異が、頭部血管系(特に毛細血管・静脈系)の原基となるクローンに生じ、血管発生の異常を惹起する結果、大脳と顔面に血管腫が発生する。この血管腫は血管奇形であって真の意味の腫瘍ではないが、下記のように皮膚、眼、脳のいずれにおいても病変は出生後、緩徐に進行することがしばしばある³⁾。

1) 皮 膚

未治療の場合、血管腫が数年~数十年の経過で徐々に拡大し、色が濃くなる。血管が拡張し、結節状となったり、表面が水泡化する。

2) 眼

結膜、上強膜、網膜、脈絡膜の血管異常から種々の眼合併症が派生する。緑内障は30-70%の患者にみられ、乳児期または小児-青年期に発症する。乳児期発症例は前眼房隅角の異常に起因し、房水流出抵抗増大のため眼内圧が上昇する。角膜径の増大や近視をきたしやすい。小児-青年期発症例は上強膜静脈圧の上昇に起因する。

3) 脳

脳軟膜血管腫の分布は後頭・頭頂部に多いが、前頭・側頭部の症例もある。血管腫の中では血流が停滞し、静脈還流が減少し、低酸素血症が生じ、周囲の神経細胞の代謝が低下する。この状態が持続することにより、大脳皮質の神経細胞が徐々に死滅、脳組織は萎縮する。特にてんかん発作の最中には酸素需要が一時的に高まるため、神経細胞脱落が加速しやすい。大脳表面の正常な静脈系が欠如するため、深部皮質静脈への還流が増加、脈絡叢が増大し、毛細血管圧への透過性亢進、隣接する脳組織の低酸素状態、

pH 変化からカルシウム沈着(脳内石灰化)、脳萎縮、血液脳関門の破壊に至る。血栓による静脈系の閉塞は神経症状の階段状の悪化や脳卒中様エピソード (stroke-like episodes) をもたらし、

5. 診断と鑑別診断

Sturge-Weber 症候群の診断は、皮膚病変(図1-a)の視診、眼科的診察(眼圧検査、全眼部・眼底の観察)と大脳病変の検出(頭部CT・MRIによる描出)の組み合わせにより行う。

脳実質の病変、特に脳萎縮と脳内石灰化が出現した段階では頭部CT(単純撮影)により容易に認識される(図1-b)。しかしこれらの出現は通常、幼児期以降(2歳以上)である。脳血管病変の描出にはMRIが優れる。ガドリニウム造影T1強調画像で脳軟膜血管腫が描出されれば決定的であるが、認識しづらい例もある。深部静脈(上衣下静脈、髄質静脈)の拡張や脈絡叢の肥大は、診断的価値の高い所見である(図1-c, d)。また二次的な脳実質病変として皮質・皮質下のT2延長ないし石灰化、脳回萎縮などがみられる。

大脳の血管腫による脳障害は前述のとおり、人生の全体を通じて緩徐ないし階段状に進行する傾向がある。その予防ないし治療はできるだけ早くから強力に行うべきというのが最近の考え方である。その見地からは、大脳の血管病変を出生後、可及的早期に行うべきである。

その一方、顔面の血管腫をもって生まれる新生児は多数いる。その中で大脳の血管腫を有する児、すなわち Sturge-Weber 症候群の占める割合は高々8%にすぎない。また新生児期-乳児期早期には病変部の血行動態が異なり、脳の髄鞘化も未進行のため、MRIを行っても上記のような典型的所見を得られない(false negative となる)危険性も高い。どのような児を対象とし、どの月齢で頭部MRI検査を施行すべきかについて、いまだ定まった見解はない。現在のところ時期についてはおおよそ6-12カ月、神経症状が出現した場合はより早期に、といった方針を多くの専門医が採っているようである。

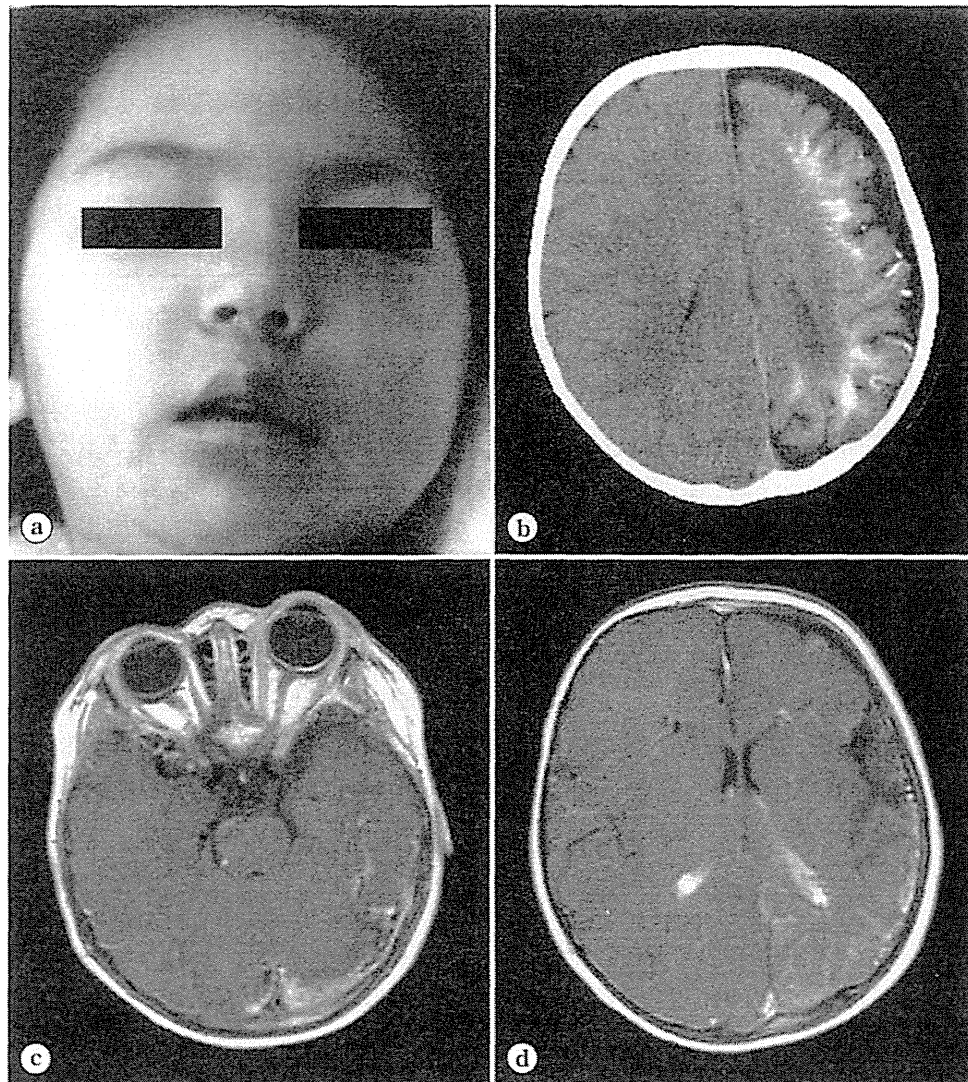


図1 Sturge-Weber 症候群の皮膚・脳病変

- a. 顔面皮膚. 左三叉神経支配領域を主とする血管腫(port-wine stain). ただし本症例の血管腫は第2・第3分枝. 反対側(右)さらに体幹・四肢(ここには示さず)に及ぶ広い範囲に分布する. 左眼は右眼に比し大きい(写真ではカバーしてある).
- b. 頭部CT(単純). 左大脳半球の萎縮. 皮質表面に沿った線状の石灰化. 皮質下白質の点状・線状の石灰化.
- c. d. 頭部MRI(Gd造影). 側頭・後頭部の皮質表面に沿った増強. 左脈絡叢の肥大.

対象に関しては, 三叉神経第1分枝領域とりわけ眼瞼に血管腫の存在する児では眼・脳に血管腫を合併する率が高いので, 早期に検査すべきという意見がある⁴⁾. 早期のMRIにおける病変検出感度を上げるうえで造影FLAIR, 高解像blood oxygen level dependent(bold) MR静脈撮影や susceptibility-weighted image(SWI)を推奨する意見もある. また脳血流SPECTは病変部脳組織の血流低下, PETは慢性虚血による糖

代謝異常を検出でき, 早期診断と経過観察の両者に有用である^{5,6)}.

頭部画像診断から鑑別の対象となるのは, 顔面の母斑と脳表に沿った造影効果を示す疾患である. Wyburn-Mason 症候群や Klippel-Trenaunay-Weber 症候群などが挙げられる⁶⁾.

6. 治療と予後

早期診断に基づき, 集学的な経過観察と治療