

結節性硬化症の診療に関する研究

研究分担者 水口 雅 東京大学大学院医学系研究科発達医科学教授

研究要旨

腎血管筋線維腫(angiomylipoma, 以下AML)は結節性硬化症(tuberous sclerosis complex, 以下TSC)患者の60~80%に発生する腫瘍で、しばしば患者の生命を脅かす。腎AMLの治療として従来から手術と動脈塞栓術が行われてきたが、その適応や効果は限られていた。近年、mTOR(mammalian target of rapamycin)阻害薬による化学療法が治療の選択肢に加わり、腎AMLの治療は大きく変貌した。この状況を踏まえ、日本でもTSCに伴う腎AMLの診療ガイドラインが策定された。

A. 研究目的

結節性硬化症(tuberous sclerosis complex, 以下TSC)は、全身のさまざまな臓器に、それぞれに特有な時期に腫瘍を発症しやすい常染色体優性遺伝の神経皮膚症候群である。従来はTSC全体に対する根本的な治療はなく、専ら個別の腫瘍や症状に対する対症療法が行われてきた。

しかし1993年以降、TSCの原因となる遺伝子変異や発症機序が次第に解明され、mTOR(mammalian target of rapamycin)阻害薬がさまざまな病態に有効である可能性が示された。2011年にはTSCに合併する腎腫瘍(血管筋脂肪腫angiomylipoma, 以下AML)と脳腫瘍(上衣下巨細胞性星細胞腫subependymal giant cell astrocytoma, 以下SEGA)に対してmTOR阻害薬everolimusが保険収載されるに至った。mTOR阻害薬の登場によりTSCの治療体系は大きく変化してきている。しかし、未だにmTOR阻害薬の長期的使用に関して多くの課題が残されている。こうした中、患者や医療者にとって有用な情報を提供するべく、腎AMLやSEGAのガイドラインの作成が強く望まれた。

本年度は腎AMLガイドラインの策定が完了し、発刊に至ったので、その経緯の概要を報告する。なお本報告書の内容は、ガイドラインの記載に忠実に沿うものとした。

B. 研究方法

TSCに伴う腎AML診療ガイドラインは日本泌尿器科学会と日本結節性硬化症学会が共同して作成に取り組んだ。ガイドライン作成委員会のメンバーは表のとおりである。

本ガイドラインは「Minds診療ガイドライン作成の手引き2007」に基づいて作成した。委員が15のクリニカルクエスチョン(CQ)を作成し、文

献検索のためのキーワードを設定し、文献検索を行った。集められた文献に基づいて委員が推奨文と解説を執筆した。ガイドラインの公開に先立って、日本泌尿器科学会のガイドライン委員会から推薦された外部委員による評価を受けた。

委員会メンバーは各所属施設における倫理委員会において必要な講習を受講し、倫理申請の手続きを行なった。

(倫理面への配慮)

本ガイドラインは社会貢献を目的として作成された。各委員個人と企業家との講演活動などを通じた利益相反は存在した。しかしガイドラインの記載内容は科学的根拠に基づくものであり、特定の団体や製品・技術などとの利害関係により影響を受けたものではない。ガイドラインの作成にあたっては、いかなる企業などからの支援も受けなかった。

C. 研究結果

ガイドラインの策定は2016年7月に終了した。「結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫診療ガイドライン」は2016年8月、出版物として公表された。また日本泌尿器科学会のホームページに公開されることになった。

D. 考察

腎AMLはTSC患者の60~80%に生じる良性腫瘍である。その出現は幼児期からあり得るが、10歳代に急増し、20歳代に最も多い。TSCに合併するAMLは両側性、多発性に生じる例がほとんどである。小さいうちは無症状だが、径4cm以上になると側腹部の疼痛、腫瘍、血尿、高血圧などの症状が出現する。また径4cm以上になると腫瘍内の小動脈瘤が破裂して、後腹膜への大量出血を

生じる率が高まり、死亡に至る例も少なくない。

腎 AML が発見された場合、半年～1 年間隔で画像検査を繰り返してモニタリングする。超音波は簡便で良いが、詳細な評価には MRI や CT を用いる。治療として従来から腎動脈塞栓術と腎切除術（腎摘除術または部分切除術）が用いられてきた。大量出血による緊急事態では、止血を目的とした動脈塞栓術が試みられる。これが不可能な場合、または不成功に終わった場合は、救命のため最後の手段として腎切除術が行われる。出血の予防として腎動脈塞栓術を行う際の基準として、腫瘍の径が 4cm 以上、または 5mm 以上の動脈瘤の存在が推奨される。腎動脈塞栓術は経験と技術を必要とする。血管支配の状況によって腫瘍縮小効果の乏しい例もある。術直後は発熱と疼痛が多くの患者に見られる。短期的合併症として、膿瘍や胸水が数%の患者に生じる。長期的合併症として、周囲の正常腎組織の傷害による腎機能低下が少なくない。いっぽう腎 AML は SEGA と異なり両腎に多発するため、手術により根治する例はほとんどない。

近年、mTOR 阻害薬の導入により、緊急時を除く腎 AML 治療の腫瘍は mTOR 阻害薬を用いた化学療法にシフトした。第 3 相治験（二重盲検プラセボ対照ランダム化並行群間比較試験）では、投与開始後 24 週の時点で実薬 (everolimus) 群では対照群に比し有意な腫瘍縮小効果が確認された。症例による差はあるものの、平均的には開始後 2 月で腫瘍は数十%縮小し、6 月以降は横ばいになる例が多い。消失はしない。脂肪成分の多い AML は縮小率が小さい傾向がある。投与を続けていれば数年間にわたり縮んだ状態が続くが、投与を中止すると多くの例で再び増大する。腎 AML 以外の副次的な効果として、SEGA や顔面血管線維腫の縮小、肺 LAM の改善が観察された。副作用として、SEGA と同じものの他に非感染性の間質性肺臓炎が散見された。基本的に長期間の治療の継続が必要であるが、途中から薬の投与量を減らしたり、休薬期間を設けたりといった症例ごとにおける工夫が一部の施設で試みられている。

なお SEGA と異なり、腎 AML の治験の対象は 18 歳以上の患者に限られていたため、小児の腎 AML 患者における mTOR 阻害薬の有効性と安全性は、現時点でじゅうぶん確立されているとは言えない。その点を考慮するにしても、腎 AML の治療体系における mTOR 阻害薬の役割は大である。このような状況下において、腎 AML 診療ガイドラインが刊行されたことの意義は大きい。

E. 結論

日本泌尿器科学会と日本結節性硬化症学会の共同により、TSC に合併する腎血管筋脂肪腫の診

療ガイドラインが策定され、2016 年 8 月に発刊された。

F. 健康危険情報 なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Nguyen TQ, Saitoh M, Trinh HT, Doan NM, Mizuno Y, Seki M, Sato Y, Ogawa S, Mizuguchi M. Truncation and microdeletion of EVC/EVC2 with missense mutation of EFCAB7 in Ellis-van Creveld syndrome. *Congenital Anomalies* (Kyoto) 2016; 56(5): 209-216.

水口雅. 神経・筋疾患—神経皮膚症候群：結節性硬化症. 日本小児科学会（監修）国立成育医療研究センター小児慢性特定疾病情報室（編）小児慢性特定疾病 診断の手引き，診断と治療社，東京，2016，pp. 795-801.

水口雅. 小児慢性疾患の成人期移行の現状と問題点：移行期の問題と小児科学会の取り組み. *小児科臨床* 2016; 69(4): 489-494.

水口雅. 結節性硬化症—治療法の進歩—. *日本小児科学会雑誌* 2016; 120(4): 721-727.

水口雅. 結節性硬化症. 新島新一，山本仁，山内秀雄（編）こどもの神経疾患の診かた. 医学書院，東京，2016，pp. 210-214.

佐藤敦志，水口雅. 自閉症モデル動物. 日本結節性硬化症学会（編）結節性硬化症の診断と治療最前線. 診断と治療社，東京，2016，pp. 27-33.

水口雅. 全身症状と神経症状. 日本結節性硬化症学会（編）結節性硬化症の診断と治療最前線. 診断と治療社，東京，2016，pp. 54-60.

水口雅. 結節性硬化症のトータルケア. 五十嵐隆，尾内一信，清水俊明，岡明（監）小児科診療 UP-to-DATE, vol. 18. マルホ株式会社，大阪，2016，pp. 26-30.

水口雅. 結節性硬化症の疫学（総論）. 結節性硬化症の有病率はどれくらいか？ 日本泌尿器科学会，日本結節性硬化症学会（編）結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫診療ガイドライン. 金原出版，東京，2016，pp. 1-4.

2. 学会発表

水口雅：結節性硬化症、急性脳症. 第 9 回みやこ小児神経臨床懇話会、京都、2016 年 6 月 18 日

水口雅. 結節性硬化症診療の現在地. TSC Days Japan 2016, 東京, 2016 年 8 月 6 日

水口雅. 結節性硬化症診療の治療. TSC Joint Session in Okayama, 岡山, 2016 年 9 月 6 日

上田有里子，下田木の実，葛西真梨子，竹中暁，太田さやか，佐藤敦志，水口雅，岡明. 結節性硬化症を基礎疾患として有する急性脳症の 2 例. 第 65 回日本小児神経学会関東地方会，東京，2016

年 9 月 24 日

水口雅. 結節性硬化症の診断・治療ガイドライン. 結節性硬化症の神経症状の診断と治療. 第 4 回日本結節性硬化症学会学術総会, 大阪, 2016 年 11 月 12 日

佐藤敦志, 池田和隆, 水口雅. 本邦の病院小児科における TSC 患者の診療実態調査. 第 4 回日本結節性硬化症学会学術総会, 大阪, 2016 年 11 月 12 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
いずれもなし。

表. 診療ガイドライン作成委員

役位	氏名	所属
委員長	野々村祝夫	大阪大学泌尿器科
委員	大家 基嗣	慶應義塾大学泌尿器科
委員	篠原 信雄	北海道大学泌尿器科
委員	富田 善彦	新潟大学泌尿器科
委員	波多野孝史	JR東京総合病院泌尿器科
委員	堀江 重郎	順天堂大学泌尿器科
委員	桑鶴 良平	順天堂大学放射線科
委員	久保田雅也	国立成育医療研究センター 神経内科
委員	水口 雅	東京大学発達医科学
委員	樋之津史郎	岡山大学新医療開発センター
委員・事務取扱	植村 元秀	大阪大学泌尿器科