

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

研究要旨

結節性硬化症 (TSC) に併発する上衣下巨細胞性星細胞腫 (SEGA) の診療ガイドラインを策定した。このうち薬物療法に関する章では、mTOR 阻害薬を用いた化学療法についてエビデンスの総体を評価し、推奨を作成した。その結果、mTOR 阻害薬については益が害を上回り、推奨に値するオプションのひとつと考えられた。

A. 研究目的

結節性硬化症 (TSC) では腫瘍抑制遺伝子 *TSC1*、*TSC2* のいずれかに生じた変異のため、*TSC1/TSC2* 複合体の下流で mTOR 経路の活性が亢進する。特に体細胞変異で *TSC1/TSC2* 機能が null となった細胞は two-hit 仮説に沿った腫瘍（過誤腫）発生に至りやすい。今世紀に入り、TSC に併発した腫瘍に対する mTOR 阻害薬を用いた薬物療法の有効性が見出された。これまでに皮膚、脳、心臓、肺、腎臓の腫瘍に対して応用され、うち脳・腎腫瘍に対しては everolimus、肺腫瘍に対しては sirolimus が既に保険適用された。殊に腎・肺腫瘍に対しては従来、治癒をもたらさうる治療が無かったため、mTOR 阻害薬は治療の主役の座に躍り出た。TSC に併発する脳腫瘍は上衣下巨細胞性星細胞腫 (SEGA) である。SEGA に対しては、従来から治癒をもたらさうる治療として手術（外科的切除）が存在した。このため mTOR 阻害薬の適応は、手術の対象とならない場合に考慮される。

本研究では SEGA ガイドラインにおいて mTOR 阻害薬の有用性について検討した。

B. 研究方法

日本結節性硬化症学会、日本小児神経学会を代表して SEGA ガイドラインワーキンググループ（日本脳腫瘍学会ガイドライン統括委員会の下部組織）に参加し、SEGA の内科治療（薬物療法、化学療法）に関するエビデンスの収集と評価、推奨文の作成を行った。

クリニカルクエスションは「非急性症候性または無症候性（増大あり）の SEGA に対して、外科的切除の対象とならない場合に mTOR 阻害薬投与は有用か？」とした。

（倫理面への配慮）

ワーキンググループの委員全員が日本脳腫瘍学

会ガイドライン統括委員会に対して利益相反の有無を申告した上で、ガイドラインの策定作業を進めた。

C. 研究結果

TSC に伴う SEGA を治療するための mTOR 阻害薬としては、シロリムスが 2006 年から、エベロリムスが 2010 年から報告され始めた。関連する論文は数十に及ぶものの、その中で多数の症例を集積しエビデンスの基盤となりうる研究は 5 論文（うち randomized control study (RCT) 1 論文、症例集積 4 論文）と僅少であった。

mTOR 阻害薬の益（効果）に関わるアウトカムとして、無増悪生存期間 (PFS) 延長や生活の質 (QOL) 向上に関する有用な情報はこれらの研究には乏しく、腫瘍サイズ減少が事実上唯一の指標であった。mTOR 阻害薬の投与を 6 か月～3 年にわたって続けた後に 32～56% の患者で 50% 以上の腫瘍体積縮小が観察されたことから、エビデンスとしてはまだ弱いながらも、mTOR 阻害薬の腫瘍縮小効果は確実と考えられた。大多数の患者の臨床経過として、投与開始後 3 か月後には腫瘍が縮小し、投与を続ける限り 3 年程度はその効果が持続する。しかし腫瘍が消失することはない。また投薬を中止するとその後腫瘍が再び増大することが報告されていた。なお、3 年を超える長期間にわたって薬物療法を継続する必要があるのか、継続した際に効果は持続するののかについては、いまだ知見がなかった。また治療開始の基準、手術療法との優劣、術前化学療法（ネオアジュバント化学療法）に関する研究もなかった。mTOR 阻害薬内服は全身療法であるため、SEGA 以外の TSC 症状（顔面血管線維腫、腎血管筋脂肪腫、てんかん、自閉症ほか）に対する副次的効果も期待されるが、これについての記載もきわめて乏しかった。

mTOR 阻害薬の害(有害事象)に関しては口内炎、感染症など多彩な副作用が記載されていたが、グレード 3~4 の重大な副作用の頻度は高くなく、概ね忍容可能と判断されていた。口内炎ないし口腔内潰瘍は大多数の患者(およそ 80%)に見られる副作用である。投与開始直後の数か月に多く、それを過ぎると減る傾向があるとされる。感染症も高頻度に見られ、胃腸炎、肺炎、上気道炎、中耳炎、結膜炎などが記載されていた。その多くは軽症で、mTOR 阻害薬との因果関係も明瞭でない。しかし少数ながら重篤な肺炎、敗血症や肝炎の報告も散見される。月経異常(無月経など)、皮疹(痤瘡ないし痤瘡様発疹)、血液検査異常(コレステロール、トリグリセリドの高値)はそれぞれ 10%以上に見られた。また mTOR 阻害薬投与に際しては、低頻度だが重篤となりやすい間質性肺疾患への注意が求められる。なお、小児の成長発達、将来の生殖能力などを含めた長期的な問題については、いまだ知見がきわめて乏しい。

D. 考察

以上の結果より、現段階で mTOR 阻害薬による薬物療法については、益が害を上回り、推奨に値する治療オプションのひとつであると判断した。しかし長期的な益と害に関する知見がまだ不足しており、今後の蓄積が必要である。

RCT がひとつのみで、観察期間も短いことから、アウトカム全般に関する全体的なエビデンスは弱いと評価した。しかしながら、有効性(腫瘍縮小効果)は明らかである。

害と益のバランスに関しては、副作用の発現率は高いが、概ねコントロール可能であり、副作用のために服薬を中止した症例はなかったことから判断した。

推奨の強さに考慮すべき要因のうち、患者の価値観や好みについて、この治療に対する患者(家族)の期待は大きいものと推定した。負担の確実さ(あるいは創意)について、最良の治療選択肢を決めるには、意思決定過程において合併症リスク、有害事象、費用、治療期間、TSC 関連併存疾患への影響度について考慮する必要があると考えられた。正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかについて、薬品の単価は高額で、服薬期間も長期にわたることが予想された。効果による医療費減免効果は不明であった。

E. 結論

CQ「非急性症候性または無症候性(増大あり)の SEGA に対して、外科的切除の対象とならない場合に mTOR 阻害薬投与は有用か?」に関する推奨案は以下のとおりとした。

非急性症候性または無症候性(増大あり)の SEGA

に対して、外科的切除の対象とならない場合に mTOR 阻害薬の投与を提案する。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

1) Mizuguchi M, Ikeda H, Kagitani-Shimono K, Yoshinaga H, Suzuki Y, Aoki M, Shinpo C, Yonemura M, Kubota M. Efficacy and safety of everolimus in Japanese patients with refractory seizures associated with TSC. 第 59 回日本小児神経学会学術集会, 大阪, 2017 年 6 月 16 日

2) 上田有里子, 下田木の実, 佐藤敦志, 葛西真梨子, 太田さやか, 竹中暁, 岡明, 水口雅, 國井尚人. 難治性てんかんに対して乳児期に巨大皮質結節の切除が奏功した結節性硬化症の女児. 第 59 回日本小児神経学会学術集会, 大阪, 2017 年 6 月 16 日

3) 水口雅. mTOR 阻害薬を用いた ASD の薬物治療. 第 58 回日本児童精神医学会総会, 奈良, 2017 年 10 月 5 日

4) 下田木の実, 佐藤 敦志, 國井尚人, 柿本優, 竹中暁, 太田さやか, 岡明, 水口雅. 難治性てんかんに対して外科的治療を行った結節性硬化症の 4 例. 第 51 回日本てんかん学会学術集会, 京都, 2017 年 11 月 2 日

5) 柿本優, 佐藤敦志, 國井尚人, 川合謙介, 早川格, 葛西真梨子, 竹中暁, 太田さやか, 下田木の実, 岡明, 水口雅. 小児難治性てんかんにおける迷走神経刺激療法の当院での治療成績. 第 51 回日本てんかん学会学術集会, 京都, 2017 年 11 月 3 日

6) 市川智継, 隈部俊宏, 安藤雄一, 井原哲, 國廣誉世, 斉藤竜太, 佐藤敦志, 久保田雅也, 坂本博昭, 水口雅, 師田信人. ガイドライン概要と作成までの経過. 第 5 回日本結節性硬化症学会学術集会, 府中, 2017 年 11 月 11 日

7) 井原哲, 師田信人, 隈部俊宏, 斉藤竜太, 國廣誉世, 坂本博昭, 佐藤敦志, 安藤雄一, 久保田雅也, 水口雅, 市川智継. “MINDS 方式による結節性硬化症 SEGA ガイドライン”における「画像診断」について. 第 5 回日本結節性硬化症学会学術集会, 府中, 2017 年 11 月 11 日

8) 隈部俊宏, 斉藤竜太, 井原哲, 國廣誉世, 佐藤敦志, 安藤雄一, 久保田雅也, 坂本博昭, 水口雅, 師田信人, 市川智継. “MINDS 方式による結節性硬化症 SEGA ガイドライン”における「外科治療」について. 第 5 回日本結節性硬化症学会学術集会, 府中, 2017 年 11 月 11 日

9) 水口雅. 内科治療. 第 5 回日本結節性硬化症学会学術集会, 府中, 2017 年 11 月 11 日

10) 佐藤敦志, 池田和隆, 水口雅. TSC における
自閉症症状に対する mTOR 阻害剤の自覚的改善効果. 第 5 回日本結節性硬化症学会学術集会, 府中,
2017 年 11 月 11 日

G. 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

該当なし。