

巨大な腫瘍を有した結節性硬化症に関する研究

研究分担者 金田眞理 大阪大学大学院医学系研究科情報総合医学講座皮膚科

研究要旨

大阪大学医学部附属病院では2012年に全国にさきがけてTSCボードを構築し、結節性硬化症の横断的診療を行ってきた。その中で単に通常の症例の治療やフォローを横断的に行うだけでなく、TSCボードでしかできないような、様々な特異な症例の集積や検討、新規の治療法の検討や現行の治療法の評価等についても検討し、それらをまとめてフォローし、最適な診療を行っていく事に勤めている。今回はその中で、巨大な腫瘍を呈した9例の結節性硬化症の患者の解明を目指した。

A．研究目的

最近、国内外において、横断的診療が推奨され、多くの施設でTSCボードやTSCクリニックと呼ばれる診療体制がくまれている。そうする事によって診療に難渋する患者、良い治療法の無い患者、非典型的で診断に苦慮する患者など様々な患者が多く集まってくる。今回は9例の巨大な腫瘍を形成した結節性硬化症の患者について、その腫瘍の組織学的、免疫組織科学的正常を検討し、その特徴をまとめると同時に、鑑別診断等についても検討した。

B．研究方法

9例の患者について臨床的特徴を検討した。9例うち、生検による組織サンプルのそろっていた6例についてはHEによる組織検査と同時にHMB45, MelanA, α -SMAなどの免疫組織科学検査を行ってその特徴を検討した。

（倫理面への配慮）

TSC患者のデータ解析は、大阪大学医学部附属病院倫理委員会で承認された後ろ向き研究として施行した。

C．研究結果

症例は3歳から54歳。女性5例男性4例。1例は左下肢の、もう1例は左上肢の過形成。他は軀幹の巨大な腫瘍であった。軀幹の腫瘍のうち1例は神経線維腫の瀰漫性神経線維腫様の比較的柔らかな腫瘍で、残りの6例はいずれも球状から丘状の長径15～25cm大の固い腫瘍で、色調は正常皮膚色で表面の一部にシャグリンパッチ様（豚皮様）の様相を示すものもあるが、通常は表面平滑。いずれも生下時より認めていたが、成長と共に軽

度増大あるいは隆起してきた。組織学的には通常のシャグリンパッチと同様に脂肪を混じた太く不規則に配列する膠原線維の増殖と弾性線維の減少/消失を認めた。免疫組織科学的染色では、通常のシャグリンパッチと同様に、 α -SMA、Desminは陰性でHMB45は陽性であった。

鑑別診断としては、デスマイドや乳児線維性過誤腫、線維肉腫、TSCに伴うFolliculocystic and collagen hamartomaなどが考えられたが、線維肉腫とは違い細胞数が少なく異型性や分裂像は認められなかった。また乳児線維性過誤腫に特徴的な間葉系の細胞が少なく、デスマイドで認められる筋層内への浸潤性増殖は認められず、通常デスマイドで陽性を呈する、 α -SMA、Desminは陰性で通常陰性であるHMB45が陽性であった。またTSCに伴うFolliculocystic and collagen hamartomaとは異なり、folliculocysticな組織像は認められなかった。

D．考察

TSCに認められた巨大な腫瘍は、組織学的、免疫組織科学的には通常のシャグリンパッチと類似していた。典型的な四肢の過形成と同様に、いずれも生下時より存在していたが、年齢の増加に伴って隆起が著明になる傾向が認められた。Folliculocystic and collagen hamartomaとは異なり、folliculocysticな組織像は認められなかった。TSCに認められた巨大な腫瘍はTSCに認められる過形成の一型と考え、現在病変部のエクソーム検索を施工中である。

E．結論

TSCに認められた巨大な腫瘍はいずれも生下時より認められ、組織学的にはシャグリンパッチと

類似で collagen hamartoma ではあるが
Folliculocystic な所見は有さず、むしろ過形成の
一型と考えるのがよいかと思われ、更に精査施工
中である。

G . 研究発表

1. 論文発表

・ Yang F, Yang L, **Wataya-Kaneda M***, Yoshimura T, Tanemura A, Katayama I Uncoupling of ER/mitochondrial oxidative stress in mTORC1 hyperactivation-associated skin hypopigmentation J Invest Dermatol. 2018 Mar;138(3):669-678.

・ Fei Yang1, Lingli Yang1, **Mari Wataya-Kaneda,*1**, Junya Hasegawa2, Tamotsu Yoshimori2, Atsushi Tanemura1, Daisuke Tsuruta3, and Ichiro Katayama Dysregulation of autophagy in melanocytes contributes to hypopigmented macules in tuberous sclerosis complex. J Dermatol Sci 2018 Feb;89(2): 155-164

・ Murakami, Yukakoa, **Wataya-Kaneda, Mari,***, Kitayama, Kazukoa, Arase, Norikoa,b Murota, Hiroyukia, Hirayasu, Kouyukic, Arase, Hisashib, Katayama, Ichiroa Heightened BRAF and BRAF pseudogene expression levels in two Japanese patients with Erdheim-Chester disease Journal of Cutaneous Immunology and Allergy

・ **Wataya-Kaneda M,***, Ohno Y, Fujita Y, Yokozeki H, Niizeki H, Ogai M, Fukai K, Nagai H, Yoshida Y, Hamada I, Hio T, Shimizu K, Murota H. Sirolimus Gel Treatment vs Placebo for Facial Angiofibromas in Patients With Tuberous Sclerosis Complex: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2018; Jul 1;154(7):781-788.

・ Yukako MURAKAMI, **Mari WATAYA-KANEDA***, Yoshiko IWATANI, Takuo KUBOTA, Hajime NAKANO, Ichiro KATAYAMA A novel mutation of OCRL1 in Lowe syndrome with multiple epidermal cysts J Dermatol. 2018 Mar;45(3):372-373.

2. 学会発表

・ **Mari Wataya-Kaneda**, Yuuki Ohno, Yasuyuki Fujita, Hiroo Yokozeki, Hironori Niizeki, Masaaki Ogai, Kazuyoshi Fukai, Hiroshi Nagai, Yuichi Yoshida, Izumi Hamada, Taihei Hio, Kenji Shimizu, Hiroyuki Murota Sirolimus gel treatment for tuberous sclerosis complex involving facial angiofibromas and cephalic plaques: a multicenter randomized controlled trial. 2018IID

・ **M. Wataya-Kaneda** Sirolimus gel treatment for facial angiofibromas in tuberous sclerosis Complex 2018 International TSC research