

## 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

てんかんは結節性硬化症(TSC)患者の大多数に生じ、中でも乳児期発症の難治性てんかんは知的障害・自閉症を併発しやすい。2010年以降、TSCのてんかんについての研究が世界・日本で進み、新しい治療法が開発されつつある。乳児期にはビガバトリン超早期（予防的）投与によりてんかん発作のみならず知的発達についても長期的予後が改善される可能性が示され、現在、欧米で臨床研究が進められている。幼児期以降はmTOR阻害薬everolimusに抗てんかん薬としての作用のあることが示された。さらに私たち日本の研究により、自閉症症状の改善効果も強く示唆された。

### A. 研究目的

結節性硬化症(TSC)は *TSC1* または *TSC2* 遺伝子の機能喪失変異のため mTOR 系が過度に活性化する病態である。全身の諸臓器に多彩な症状が生じるが、中でもてんかんは TSC 患者の 80~90% が合併する。てんかん発作型は焦点性てんかんと全般てんかんの両方にまたがる。前者は全年齢で発症し得るが、後者の代表である West 症候群（點頭てんかん）は乳児期に好発する。點頭てんかんのような早期（3 歳未満）発症のてんかんは重度の知的障害や自閉症を併発しやすく、患者 QOL 低下の最大の要因となることが多い。

TSC のてんかん焦点はほとんどの場合、皮質結節の周辺に位置する。TSC におけるてんかんの機序として、mTOR 系の過度の活性化から神経細胞の発生（形態形成）、GABA 作動性（抑制性）介在ニューロンの発達、アストロサイトのグルタミン酸（興奮性神経伝達物質）取り込みなどの異常が生じ、ひいてはシナプスの数と形の異常、興奮/抑制のアンバランスをきたして、てんかんの発症に繋がるものと推測されている。

TSC のてんかんは、患者の 50% 以上で薬物（抗てんかん薬）に抵抗して難治性である。抗てんかん薬の中ではビガバトリン(VGB)の奏率が最も高いが、非可逆的な網膜障害など重大な副作用も多く、使いづらい薬剤でもある。VGB は欧米では TSC のてんかんの第一選択薬とされているが、日本での適応は現在、點頭てんかんにのみ限定されている。副腎皮質刺激ホルモン ACTH（筋注）は、點頭てんかんに対しては VGB とほぼ同等の有効性を持つ。しかし一般的なステロイドの副作用（肥満、高血圧、胃潰瘍、緑内障ほか）に加え脳の退縮（時に硬膜下血腫を合併）が高率に起きる上、

TSC では心臓横紋筋腫の増大による心症状の増悪も時に招く。

TSC の難治性てんかんに対しては近年、てんかん外科手術の実施される例が増えている。病巣切除術では皮質結節の周囲、または前・側頭葉、海馬扁桃体が摘除される。複数の焦点の切除を要する例も少なくない。遮断・離断術としては海馬多切術、脳梁離断術が焦点性発作の二次性全般化を阻止する目的で行われる。近年は迷走神経刺激術も難治性てんかんの発作回数を減らす目的で行われる。

食事療法の一つであるケトン食療法も時に行われる。難治性てんかん発作の抑制ないし減少に有効という利点の反面、長期の維持が難しいという欠点もある。ケトン食が効果を発揮する機序の一部は、グルコース・インスリン・IGF-1 の低下を介した mTOR 系活性抑制にあると推定される。

TSC のてんかんに対して上記の如く多くの治療法があるものの、現在それらの効果は満足できるレベルからは程遠く、未だに多くの患者が乳幼児期発症の難治性てんかんから重度の知的障害・自閉症をきたし、障害児・者として一生を過ごしている状況がある。そこで本年度の研究では、TSC のてんかんに対する新しい治療のうち特に有望視されている 2 つ、すなわち(1)乳児期における VGB の超早期投与と(2)幼児期以降における mTOR 阻害薬 everolimus の抗てんかん薬としての応用に関する現在進行中の研究の進捗状況（一部に本研究における私たちの成果）をレビューして、今後の研究の方向性を探る手がかりとした。

### B. 研究方法

(1)乳児期における VGB の超早期投与と(2)幼児

期以降における mTOR 阻害薬 everolimus の抗てんかん薬としての応用に関する文献(過去 10 年間)を PubMed および医学中央雑誌で集め、レビューした。また現在進行中の研究の進行状況に関しては国際学会における研究発表や共同研究グループ・製薬企業のホームページの内容も参照した。

## C. 研究結果

### 1. 乳児期における VGB の超早期投与

TSC 患者で乳児期にてんかんが発症した際、臨床発作出現後早期に VGB 投与を開始すると発作・知能の予後がやや良くなることを、2010~2011 年にイタリアの研究グループが case series および case-control study の結果に基づいて報告した (Bombardieri et al. Eur J Paediatr Neurol. 2010;14:146-9, Cusumai et al. Epilepsy Behav. 2011;22:735-9) .

2011 年ポーランドのグループは早期乳児期に経時的脳波検査を行い、「予防的」治療(脳波にてんかん性発射が出現した直後から VGB 投与開始)と標準的治療(臨床発作出現後早期に投与開始)の 2 群間で前向き case-control study を行い発作・てんかんの予後を比較した。2 歳(24 月齢)の時点で「予防的」治療群は標準的治療群に比し有意に知能障害の頻度が低く、程度が軽かった。さらにてんかん発作消失率が高く、薬剤抵抗性てんかんと抗てんかん薬多剤治療の率が低かった (Jozwiak et al. Eur J Paediatr Neurol. 2011;15:424-31)。同グループが学童期までフォローアップを継続した結果でも、知能指数は「予防的」治療群(中央値 94)が標準的治療群(同 46)より高く、臨床発作消失率も前者(50%)が後者(5%)より高かった (Jozwiak et al. Pediatr Neurol. 2019;101:18-25)。この目覚ましい効果に基づき、同様の方法によるより大規模な国際的臨床研究 EPISTOP が現在、欧米において進められている (Moavero et al. J Clin Med. 2019;8:E788)。

### 2. 幼児期以降における mTOR 阻害薬 everolimus の抗てんかん薬としての応用

TSC のてんかんに対する everolimus 内服薬の有効性と安全性に関しては、2 歳以上の難治性てんかん患者を対象とした国際的な第 3 相臨床試験 (EXIST-3 試験) (二重盲検、プラセボ対照ランダム化試験)により確認された。有効性については everolimus 実薬群(低容量群と高容量群)でプラセボ群に比し有意な反応(50%以上の発作減少)率の向上と発作頻度の低下が見られた。副作用は複数報告されたが、重篤なもの頻度は低く、概ね忍容範囲内と考えられた (French et al. Lancet 2016;388:2153-63)。EXIST-3 の延長の研究では、効果は小児と成人の両者でみられ、1 年間の治療後も持続した (Curatolo et al. Lancet Child

Adolesc Health. 2018;2:495-504, Franz et al. Neurol Clin Pract. 2018;8:412-20)。また日本人患者を対象とした EXIST-3 の sub-study で私たちは、てんかんに加え自閉症スペクトラム症に対する効果も調べた。18 週の治療期間後、てんかん発作に対する効果や副作用に関しては study 全体とほぼ同様の結果が得られた。自閉症に関しては、PARS スコア 5 点以上の減少(症状の改善)がプラセボ群では 8 例中 1 例のみであったのに対し、everolimus 群では 11 例(per protocol では 10 例)中 4 例に見られ、てんかんのみでなく自閉症にも有効である可能性が強く示唆された。なお、従来の抗てんかん薬と everolimus とでは有効性の分子基盤が大きく異なるため、薬物血中濃度に基づいた投与量調節についても新たな方法が必要と考えられ、案が提唱された (Franz et al. Epilepsia 2018;59:1188-97) .

なお、2 歳未満の乳児患者における everolimus の有効性と安全性に関するエビデンスは、現時点ではわずかしかない (Saffari et al. Orphanet J Rare Dis. 2019;14:96)。

## D. 考察

TSC 患者の過半数で胎児期に心臓に腫瘍(横紋筋種)が生じる。TSC に特異的な腫瘍であるため、心臓腫瘍の検出は TSC の超早期診断の契機となりやすい。一方で近年、妊婦健診における超音波検査は、日本を含む多くの国でルーチン化した。これらの理由により、妊婦健診の際に胎児の心臓腫瘍が発見され、出生前から TSC の診断が強く疑われる例が著増した。このような患者においては、新生児期に各種画像検査(頭部 MRI など)を施行して TSC の診断を確定し、乳児期早期から脳波検査を経時的・定期的に行うことにより、てんかんの臨床発作の出現に先立つ早い時期に脳波上のてんかん性発射の出現を検知して、超早期の(「予防的」という表現が時に使われる)抗てんかん薬(現時点では、専ら VGB)投与を開始することが可能となる。2011 年に発表された preliminary な研究結果の成果は衝撃的と言えるほど素晴らしく、その後のさらに大規模な国際共同研究 (EPISTOP) の欧米における展開に繋がった。一方、日本では VGB の副作用に関する警戒が強く、使用への制限が厳しいため、EPISTOP に参加できていない現状である。しかし今後の EPISTOP の成果次第で、日本でも TSC のてんかんの治療方針をより積極的なものに切り替える必要が出てくると予測される。

Everolimus の抗てんかん薬としての作用は日本も参加した臨床試験によりすでに確立され、日本の保険診療で使える薬として 2019 年度に認可されたところである。しかし EXIST-3 におけるてん

かん発作の改善度は、患者により著効から増悪まで幅が大きく、患者ごとの反応を事前に予測する指標は現在ない。また結果の項で述べたとおり、血中濃度に基づく投与量調節の方法も確立したとまでは言えず、2歳未満の患者における有効性・安全性のデータは未だに乏しい現状である。一方で2歳以上の難治性てんかん患者で多くの有効例があること、学童～成人の自閉症症状を改善するポテンシャルが期待されることは、他の抗てんかん薬（VGBをも含む）では到底及ばない everolimus の長所である。

さしあたってこれからの数年間における TSC のてんかんの研究では、乳児期の治療については VGB の超早期使用、幼児期以降の治療については everolimus の適応と使用方法の検討、自閉症症状改善の評価のための高感度かつ簡便なスケールの改善が喫緊の課題と考えられる。

## E. 結論

TSC に合併するてんかんの治療は、最近 10 年間に大きく進んだ臨床研究の成果に基づき、現在大きな変貌を遂げつつある。その主役は、乳児期のてんかんにおいては VGB、幼児期以降のてんかんにおいては mTOR 阻害薬 everolimus である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Mizuguchi M, Ikeda H, Kagitani-Shimono K, Yoshinaga H, Suzuki Y, Aoki M, Endo M, Yonemura M, Kubota M. Everolimus for epilepsy and autism spectrum disorder in tuberous sclerosis complex: EXIST-3 substudy in Japan. *Brain and Development* 2019; 41(1): 1-10.

水口雅. 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 阻害薬投与は有効か？ 日本脳腫瘍学会（編）脳腫瘍診療ガイドライン 2019 年版. 金原出版, 東京, 2019, pp. 185-187

日本結節性硬化症学会（編）：結節性硬化症における新生児心横紋筋腫によるエマージェンシーに対するエベロリムス治療エキスパートオピニオンコンセンサス, 第 1 版, 2019. <http://ts cres.org/wp-content/uploads/2019/12/0d8db932a12b76f3add0733dfb5e766b-1.pdf>

### 2. 学会発表

水口雅. mTOR 系神経伝達と知的機能の関連. 第 24 回認知神経科学会、東京、2019 年 7 月 13 日

水口雅. 結節性硬化症の治療- 全身を一生にわたって診る-. 第 8 回東海北陸重症心身障害ネットワーク研究会、名古屋、2019 年 9 月 13 日

水口雅. 結節性硬化症のガイドラインに基づく診

療. 第 53 回日本てんかん学会学術集会, 神戸, 2019 年 11 月 1 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。