

結節性硬化症の最近の特徴に関する研究

研究分担者 金田眞理 大阪大学医学部皮膚科 准教授

研究要旨

結節性硬化症は神経皮膚症候群の1つで、てんかんやTANDOといわれる認知障害や行動異常、学習障害等の中枢神経症状と皮膚を初めとする全身の過誤腫や白斑を生じる疾患で、中枢神経症状、白斑、血管線維腫などの皮膚症状、LAMやAMLなどの程度も様々である。一昔前はてんかん、発達障害、顔面血管線維腫が3主徴と言われたが、最近では中枢神経症状を認めない症例も増えてきている。さらに、顔面の血管線維腫は軽度の患者も増加している。今回は皮膚症状の代表である顔面の血管線維腫と、てんかん、自閉症、学習障害などの中枢神経症状の関係を調べた。

A. 研究目的

遺伝子検査をはじめとして、種々の新規の検査が可能になり、結果的に、一昔前であれば結節性硬化症と診断されなかった軽症の患者が増加している。それに伴い各症状の程度や頻度も異なってきた。特に中枢神経症状の出現割合の低下と顔面血管線維腫の軽症例の増多が認められるようになった。そこで顔面血管線の程度と中枢神経症状の程度との相関を調べた。

B. 研究方法

過去10年間に当院受診中の結節性硬化症の患者259人に関して、顔面の血管線維腫とてんかん、自閉症、学習障害との関係を調べた。顔面血管線維腫は①なし、②軽度③中等度④重度の4段階に、てんかん①なし、②てんかんの既往はあるが現時点では治療の必要がなく症状が落ち着いている。③抗てんかん薬内服にて発作が起こっていない。④難治性てんかんの4段階に分けた。自閉症に関しては、①自閉傾向無し、②固執傾向などはあるがコンタクトが取れる、③コンタクトが取りにくい、④全くコンタクトが取れないの4段階、学習障害に対しても、①無し、②補助があれば自立出来る、③身の回りのことはできる、④日常生活に介助が必要の4段階に分け0～9 10～19、20～29、30～39、40～49・・・70～79 までの10歳ごとのグループに分けて検討した。

（倫理面への配慮）

侵襲の無い後ろ向き研究であり、大阪大学医学部の倫理委員会にかけて許可を得た。

C. 研究結果

いずれの年齢においても顔面血管線維腫の程度とてんかん、自閉症、学習障害の程度には、それぞれ相関がある事が示された。現在さらにどのような機序で皮膚症状と神経症状の相関がおこるかさらなる研究を施行中である。

D. 考察

我々は既に、結節性硬化症では神経症状をとまなわない症例が増加し、結果的に神経症状の無い患者の割合が増加していることを報告してきた。それらの患者においては腎病変や肺病編が生命予後に関与し、皮膚症状、なかでも顔面の血管線維腫は頻度はかわらないが軽症例が増加していた。そこで今回は顔面血管線維腫の程度とてんかん、自閉症、学習障害などの中枢神経症状の程度との関係を調べた。その結果、顔面血管線維腫の程度と中枢神経症状の程度との間には、相関関係がある事が確認できた。以上より、最近の神経症状の無い患者の増加に伴って顔面の血管線維腫も軽症の患者が増加していると考えられた。

E. 結論

結節性硬化症の顔面血管線維腫の程度とてんかん、自閉症、学習障害の程度には相関関係があり、最近の神経症状の無い患者の増加に伴って、顔面の血管線維腫の程度も軽い患者の割合が増加していると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

① Kazuko Kitayama, Shinichiro Maeda, Ayumi Nakamura, Ichiro Katayama, and **Mari Wataya-Kaneda***. Efficiency of sirolimus delivery to the skin is dependent on delivery route and formulation. J Dermatol Sci. 2019 Jun; 94 (3):350 - 353. doi: 10.1016.

② Kamitani T, Murota H, Arase N, **Wataya-Kaneda M**, Sato-Nishiuchi R, Sekiguchi K, Okuzaki D, Motooka D, Katayama I. Expression of polydym in dermal neurofibroma and surrounding dermis in von Recklinghausen's disease. J Dermatol Sci. 2019 Nov;96(2):73-80. doi: 10.1016.

③ Fei Yang, Lingli Yang, **Mari Wataya-Kaneda**, Lanting Teng, Ichiro Katayama, Epilepsy in a melanocyte-lineage mTOR hyperactivation mouse model: A novel epilepsy model. PLoS One. 2020 Jan 24;15(1):e0228204. doi: 10.1371.

④ Maekawa A, Arase N, Tamai K, Nomura, Kiyohara E, Arase, **Wataya-Kaneda M**, K, Katayama I, Fujimoto M, Case of epidermolytic ichthyosis with impairment of pulmonary function and exacerbated skin manifestations in a late middle-aged adult J Dermatol. 2019 Sep 9. doi: 10.1111/1346-8138.15077.

⑤ Atsushi Tanemura, Madoka Takafuji, Yuma Hanaoka, Eiji Kiyohara, **Mari Wataya-Kaneda**, Manabu Fujimoto, Successful Treatment of Intra-Arterial Peplomycin Infusion for Recurrent Oral Florid Papillomatosis

⑥ Yuma Hanaoka, Atsushi Tanemura*, Mari Tanaka, Madoka Takafuji, Eiji Kiyohara, **Mari Wataya-Kaneda**, Manabu Fujimoto, Naotsugu Haraguchi A Rare Case of Small Bowel Intussusception Due to Metastatic Malignant Melanoma Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications, 2019, 9, 107-112

⑦ Kamitani T, Murota H, Arase N, **Wataya-Kaneda M**, Sato-Nishiuchi R, Sekiguchi K, Okuzaki D, Motooka D, Katayama I.

⑧ Deno R, Nakagawa Y, Itoi-Ochi S, Kotobuki Y, Kiyohara E, **Wataya-Kaneda M**, Fujimoto M Fixed drug eruption caused by allylisopropylacetylurea mimicking contact dermatitis of the face Contact Dermatitis 2019 Aug 10. doi: 10.1111/cod.13382

2. 学会発表

① **Mari Wataya-Kaneda**1, Ayumi Nakamura2, Yoshiyuki Watanabe3, Ichiro Katayama○ Sirolimus gel effectively reduced neurofibromas in neurofibromatosis type 1 in a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. Chicago, Illinois USA

② K. Kitayama, S. Maeda, A. Nakamura, I. Katayama, **Mari Wataya-Kaneda**1*, Sirolimus delivery to dermis and blood via oral and topical sirolimus formulation in hairless mice. 77th Annual meeting of Society for Investigative Dermatology. USA Chicago, 2019 May 8-11 Chicago, Illinois USA

③ **Mari Wataya-Kaneda**1* Tomo Kamitani, Saori Ishino, Keisuke Nimura, Manabu Fujimoto Characteristic Clinical symptoms and histological analysis of clinically diagnosed type 2 TSC nosaicism. 2019 International Tuberous Sclerosis Complex Research Conference 2019 6.20-22 Toronto Canada

④ **Wataya-Kaneda M***, Nagai H, Ohno Y, Yokozeki H, Fujita Y, Yoshida K, Ogai M, Yoshida Y, Asahina A, Tateishi C Safety and efficacy of sirolimus gel therapy for patients with TSC involving facial skin lesions in a long-term clinical trial 49th Annual ESDR meeting 2019. 18-21 Bordeaux, France

⑤ A. Takahashi, I. Katayama, M. Fujimoto, **M Wataya-Kaneda***. Characteristic distribution of the skin lesions in Tuberous Sclerosis. Characteristic distribution of the skin lesions in Tuberous Sclerosis 49th Annual ESDR meeting 2019. 18-21 Bordeaux, France

⑥ Yang F, **Wataya-Kaneda M***, Yang L, H. Murota, Katayama I. Morphological and functional analysis of M3R-mediated sweating in TSC1 k/o mouse 49th Annual ESDR meeting 2019. 18-21 Bordeaux, France)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

① 脈管異常治療剤 K20180311 P C T 出願

② 局所適用外用剤 PCT/JP2020/006717
(出願日: 2020. 2. 20)

③ 全身作用型外用剤: PCT/JP2020/006722
(出願日: 2020. 2. 20)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし