

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

## 結節性硬化症の脳症状と診療科間連携に関する研究

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  
共同研究者 金田 真理 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学准教授  
波多野 孝史 東京慈恵会医科大学泌尿器科学講師

### 研究要旨

近年、結節性硬化症に伴う全身の諸症状に対するmTOR阻害薬の有効性が示されたことにより、結節性硬化症の治療体系は大きく変貌した。mTOR阻害薬は結節性硬化症の腫瘍（脳、腎臓、皮膚など）および脳機能障害（てんかん、自閉症）の両方に有効であるが、効果には個人間ないし病変間で大きな差がある。腫瘍に対しては、効果の最も少ないケースでも腫瘍サイズの増大は防げる。いっぽう脳機能障害に対しては、最悪の場合、臨床症状の明らかな悪化を招いてしまう点が問題である。

### A. 研究目的

結節性硬化症(tuberous sclerosis complex, 以下 TSC)の治療システムは、かつては個別の病変・症状に対する対症療法の寄せ集めであった。しかし最近の10年間、mTOR阻害薬を用いた分子標的療法の進歩により、多くの病変・症状に対する本質的な治療が普及した。TSCの脳と腎臓の腫瘍に対しては everolimus 内服、肺の腫瘍に対しては sirolimus 内服、皮膚の腫瘍に対しては sirolimus 外用が保険適応の治療となった。TSCの脳機能障害（てんかん）に対しても 2019年に everolimus 内服の適応が拡大された。

これらの mTOR 阻害薬の効果について、患者間ないし病変間でかなりの差があることがわかっている。今年度は mTOR 阻害薬の効果の差について、TSC の病変・症状ごとに、その程度と治療に及ぼす影響、さらに差の生じる理由について検討した。

### B. 研究方法

結節性硬化症(tuberous sclerosis complex, 以下 TSC)の治療システムは、かつては個別の病変・症状に対する対症療法の寄せ集めであった。しかし最近の10年間、mTOR阻害薬を用いた分子標的療法の進歩により、多くの病変・症状に対する本質的な治療が普及した。TSCの脳と腎臓の腫瘍に対しては everolimus 内服、肺の腫瘍に対しては sirolimus 内服、皮膚の腫瘍に対しては sirolimus 外用が保険適応の治療となった。TSCの脳機能障害（てんかん）に対しても everolimus 内服の適応が拡大された。TSC に伴う脳腫瘍（上衣下巨細胞性星細胞腫 subependymal giant cell

astrocytoma, 以下 SEGA）については国際的な第三相臨床試験 EXIST-1 (randomized control trial, 以下 RCT) とその延長研究を、腎臓腫瘍（血管筋脂肪腫 angiomyolipoma, 以下 AML）については EXIST-2 (RCT) とその延長研究、さらに波多野（研究分担者）らの研究を、皮膚腫瘍（顔面血管線維腫など）については金田（研究分担者）らの一連の臨床研究（治験）を、てんかんと自閉症に関しては EXIST-3 (RCT) とその substudy としての水口（研究分担者）の研究、さらに関連する欧米の研究を参照し、関連するデータを抽出して検討した。（倫理面への配慮）

元データを得た波多野、金田、水口の研究については、ヒトを対象とする臨床研究に関する倫理規定に則り、それぞれの所属施設の倫理委員会の承認を得た上で遂行した。

### C. 研究結果

TSC の腫瘍に対する mTOR 阻害薬の効果に関しては、患者や病変により、かなり大きな差があった。脳と腎臓の腫瘍に対する everolimus 内服治療では、最悪のケースでも腫瘍の増大は防げる（サイズは不变）が、最良のケースでも消失は得られなかった。脳腫瘍（SEGA）に対する治験（EXIST-1）では、腫瘍サイズの縮小が最良で-75%、最悪で-10%だった (Franz et al. Lancet 2013; 381: 125-132)。腎臓腫瘍(AML)に対する治験(EXIST-2)では、最良で-85%、最悪で+20%だった (Bissler et al. Lancet 2013; 381: 817-824)。腫瘍のCT値に注目した波多野らの解析によると、腎臓 AML のうち血管・筋成分に富むものは縮小しやすいが、脂肪成分に富むものは縮小しにくく

(Hatano et al. Int J Clin Oncol 2018; 23: 247-252)。皮膚の腫瘍に対する sirolimus 外用治療は、血管に富む皮膚の薄い顔面血管線維腫では速やかに著効するが (Wataya-Kaneda et al. JAMA Dermatol 2017;153: 39-48; Wataya-Kaneda et al. JAMA Dermatol 2018;154: 781-788; Wataya-Kaneda et al. Dermatol Therap 2020; doi: 10.1007/s13555-020-00387-7)、そうでないシャグリンパッチや爪線維腫では効果が出にくく、遅い。

TSC の脳機能障害に対する mTOR 阻害薬の効果については、患者間の差がさらに大きい。難治性焦点てんかんに対する everolimus 内服治療に関する治験 (EXIST-3) では、反応率 (発作が 50% 以上減少した患者の割合) および発作頻度について、統計学的に有意な効果が認められた (French et al. Lancet 2016; 388: 2153-2163)。ただし発作減少率の個人差は甚だ大きく、最良のケースでは発作が消失した (- 100%) が、最悪のケースでは激増した (+290%)。てんかんに合併した自閉症に関する日本での予備的研究 (EXIST-3 の substudy) でも、最良のケースは自閉症症状が改善 (PARS スコアが 5 点以上減少) したが、最悪のケースでは増悪 (5 点以上増加) した (Mizuguchi et al. Brain Dev 2019; 41: 1-10)。脳機能障害に対する効果を規定する患者・症状の要因はこれまで見出されておらず、使ってみないと良いか悪いかわからない現状である。

#### D. 考察

TSC の腫瘍や脳機能障害に対する mTOR 阻害薬の効果に関する患者間ないし病変間の差が大きいことが、今年度の研究で再認識された。TSC に併発する腫瘍は大多数が良性腫瘍であり、かなり大きくなつて、脳腫瘍 (SEGA) が頭蓋内圧を亢進させたり腎臓腫瘍 (AML) が破裂～出血しないうちは、無症候性である。したがつて治療開始が遅きに失しない限り、mTOR 阻害薬 (everolimus 内服) により最低限、腫瘍の拡大さえ防げれば、無症候の状態は維持され、治療目的が一応は達成される。いっぽう皮膚腫瘍に関しては、同一患者においても腫瘍の種類により mTOR 阻害薬 (sirolimus 外用) の効果が異なる。また治療の目的は整容面の改善である。幸いなことに整容面で最大の問題を生じる顔面血管線維腫において mTOR 阻害薬の効果が良いため、治療現場で大きな問題を生じることは稀である。

腎臓腫瘍 (AML) や皮膚腫瘍に関する日本の研究により、mTOR 阻害薬の効果は、血管に富む赤い腫瘍では良いが、脂肪に富む黄色い腫瘍では劣ることが判明した。これにより治療開始前から、効果の程度をある程度予測できる。いっぽう脳腫瘍 (SEGA) ではどのような性状の腫瘍が縮小しやす

いのか、現時点で不明であるため、使ってみないと効果の程度はわからない。

TSC に伴うてんかんや自閉症などの脳機能障害にも mTOR 阻害薬は奏功する。しかし効果の個人差は腫瘍の場合よりさらに大きいことが明らかになった。最良の場合、てんかんでは発作が完全消失したのに対し、自閉症では改善したといつても、自閉症の診断基準を満たさなくなるまでの改善ではなかった。最悪の場合ではてんかんにせよ、自閉症にせよ、顕著な悪化をきたしてしまい、しばしば治療の中止に至つた。どのようなてんかん、自閉症で効果が良いのか悪いのか、現時点では不明のままである。したがつて患者ごとの治療効果の予測はできず、効果は使ってみるまでわからない現状にある。

#### E. 結論

TSC に伴う腫瘍や脳機能障害に対して mTOR 阻害薬を用いた分子標的療法が有効である。ただしその治療効果については、患者間～病変間で大きな差がある。

腫瘍に対しては、最良でも腫瘍の消失はないが、最悪でも増大は防げる。腎臓や皮膚の腫瘍については、どのような腫瘍が縮小しやすいか判明しているため、事前に効果をある程度予測できる。脳機能障害では患者間の差がさらに大きい。てんかんでは最良だと発作が消失、最悪だと著増する。自閉症では最良だと症状が減り、最悪だとひどくなる。効果の個人差を規定する因子は不明で、効果は治療開始してみないとわからない。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

水口雅. mTOR 系神経伝達と知的機能の関連- 結節性硬化症の脳症状の分子病態と治療- . 認知神経科学 2020; 22(1):49-56.

##### 2. 学会発表

水口雅. 結節性硬化症とは- 結節性硬化症の全体像. 第 8 回日本結節性硬化症学会学術総会、浜松, 2020 年 9 月 12 日

水口雅. 結節性硬化症診療の診断と治療. 第 50 回小児神経学セミナー、東京, 2020 年 11 月～12 月

#### 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  
なし