

結節性硬化症に伴う乳児期発症てんかんに対する新しい治療戦略に関する研究

研究分担者 松尾 宗明 佐賀大学小児科教授

研究要旨

欧米においては結節性硬化症（TSC）の乳児に対して脳波異常発現段階からの早期のピガバトリン（VGB）介入による点頭てんかんの発症抑制とその後の発達の改善効果が報告されている。また、TSCの根本原因である mTOR 活性の亢進を直接抑制する薬剤であるエベロリムス（EVL）も、TSCに伴うてんかんへの有効性が証明された。乳幼児期は発達面で mTOR シグナルの関与が大きな時期であり EVL を早期に使用することにより発達予後の改善効果が期待される。

EVL は乳児期発症のてんかんに対する使用経験は乏しく、効果の検証もされていない。我々は、TSCに伴う乳児期発症のてんかん症例に対して、EVLによる早期介入を試みた。有害事象として高 TG 血症と低 IgG 血症を認めたものの、EVL の継続は可能であった。また EVL 投与前後でリンパ球サブセットに変化を認めず、リンパ球幼弱化試験でも反応の低下は認めなかった。乳児期からの EVL 使用に関しては、用量設定の問題、予防接種との関係など今後解決すべき課題があり、多施設共同研究での検討を要する。

A. 研究目的

てんかんは結節性硬化症（TSC）の最も多い症状の一つであり、80-90%の患者で発症し、そのうち60-70%が1歳未満に発症する¹。TSCに伴うてんかん発作と知的発達予後は相関することが知られているが、乳児期早期に診断されるTSCの点頭てんかん発症率は30-40%と高率であり、発達予後も不良で知的障害や自閉症を効率的に合併する²⁻⁵。これらの障害は生涯にわたってTSC患者のQOLに大きく影響を与えるため、TSCの予後改善のためには乳児期発症のてんかん発作の治療法の改善が不可欠である。

近年、欧米においては結節性硬化症（TSC）の乳児に対して脳波異常発現段階からの早期のピガバトリン（VGB）介入による点頭てんかんの発症抑制とその後の発達の改善効果が報告されている⁶⁻⁸。また、TSCの根本原因である mTOR 活性の亢進を直接抑制する薬剤であるエベロリムス（EVL）も、TSCに伴うてんかんへの有効性が証明された。乳幼児期は発達面で mTOR シグナルの関与が大きな時期であり EVL を早期に使用することにより発達予後の改善効果が期待される。

EVL は乳児期発症のてんかんに対する使用経験は乏しく、効果の検証もされていない⁹⁻¹³。我々は、TSCに伴う乳児期発症のてんかん症例

に対して、EVLによる早期介入を試み、その影響について検討した。

B. 研究方法

生後2カ月で部分てんかんを発症し結節性硬化症と診断され、EVLを開始された症例について、有効性・安全性の検討を行った。

C. 研究結果

【症例】3カ月男児

【現病歴】

生後2か月より顔面全体の間代性けいれんが出現し、発作が群発したため前医に入院した。焦点性てんかんの診断でレベチラセタム（LEV）を開始されたが、発作は持続。2か所に脱色素斑があり、頭部MRIで大脳皮質結節と上衣下結節を認めた。臨床的に結節性硬化症の診断となり、EVLを追加された上で、長期フォロー目的に当院入院となった。

【予防接種】

ヒブ:1回 肺炎球菌:1回 B型肝炎:1回 ロタ:1回

【家族歴】

叔父:小児期にてんかんの既往

【身体所見】

身長:64.0cm(+1.18SD) 体重:6605g(-0.42SD)

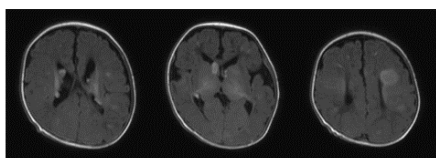
頭囲:42cm(+0.94SD)

意識清明

頭頸部 大泉門平坦 軟
 胸部 呼吸音:清
 心音:心雑音なし
 腹部 平坦 軟 腸蠕動音の亢進/減弱なし
 明らかな腫瘤の触知なし
 皮膚 左体幹部と右大腿部内側に
 1cm 未満の不完全脱色素斑あり

【頭部 MRI】(図 1)

図1. 頭部MRI (FLAIR)



側脳室壁に沿って上衣下結節が多数みられる。右 Monro 孔近傍に巨細胞性星細胞腫を疑う結節性病変あり。左前頭葉に皮質結節を認める。

【心エコー】両側心房に横紋筋腫あり。

【遺伝子検査】TSC2 c.1276delC, pLeu426Ter

【治療経過】

TSC に対して EVL を 0.1mg/日から内服を開始したが投与開始から 9 日目に TG 650 mg/dl まで上昇を認め、EVL による grade3 の副作用と判断し一時休薬した。その後 TG 低下を待って再度 0.1mg/日から再開したが、再開に伴い容易に TG が再上昇することが予想されたため、同時にフェノフィブラート 5mg/kg/日の内服も開始した。以降はフェノフィブラートの漸増を行いながら TG が良好にコントロールされた状態で順調に EVL を増量することができ、投薬開始から 35 日目には有効血中濃度に達した。

てんかん発作に関しては、EVL 追加後も部分発作が頻発し、LCM, PER の追加で約 1 カ月後に一旦発作は抑制された。しかしながら、その 2 週後よりスパズムが出現し、脳波にて點頭てんかんの発症が確認され、VGB での治療目的に転院した。

EVL 投与中の予防接種の可否について参考にするため、EVL 投与前後の免疫能についても評価を行った(表 1)。投与開始 2 か月後の時点で IgG の低下を認めたが、PHA, ConA によるリンパ球幼若化試験、CD3, CD4/8, CD19 は著変なかった。

不活化ワクチンについては、スケジュール通りに接種を行ったが、特に有害事象は認めなかった。ワクチン接種後の抗体価についてはまだ確認できていない。

表 1.

免疫学的検査	投与前	投与2か月後
IgG(mg/dL)	307	124
PHAによるリンパ球幼弱化試験[対照](CPM)	52400 [383]	28300 [226]
ConAによるリンパ球幼弱化試験[対照](CPM)	48700 [383]	46900 [226]
CD3 (/μL)	3687	4805
CD4/8比	3.83	5.29
CD19 (/μL)	746	1365

D. 考察

結節性硬化症の病態に即した治療薬として EVL が近年使用されるようになった。これまで保険適応は結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫や腎血管筋脂肪腫にとどまっていたが、2019 年より結節性硬化症という病名のみで投与が可能となった。そのため今後は発症早期での使用が予想されるが、低年齢での使用で生じる副作用については報告が少ない。また、乳幼児での用法、用量も確立されておらず、検討が必要とされている。2 歳未満の小児 TSC 患者での EVL 投与例についてまとめた報告¹³によると、副作用は、感染の反復が 41%と最多で、易感染性が問題にあげられている。

本症例でもみられた高 TG 血症を含む脂質異常症は易感染性について多い副作用であり、約 25%にみられていた。

TSC 患者における EVL による免疫抑制効果については、これまで検討した報告はない。TSC では、mTOR 活性が通常より高いため、免疫抑制効果が正常人に比較して出にくい可能性がある。今回の検討でも IgG の低下を認めたものの細胞性免疫能については有意な低下は認めなかった。

EVL 投与中の予防接種については、生ワクチンは基本的に禁忌とされているが、スケジュール通りに接種を行い有害事象の発現はなかったとしている報告もみられる(表 2)¹³。本症例では不活化ワクチンのみ接種を行い明らかな副反応の出現なく治療が継続できたが、抗体価の獲得については評価できておらず、乳幼児患者における免疫能や予防接種に関しては今後多施設での検討が望まれる。

表 2

2歳未満の結節性硬化症患者に対して エベロリムスを使用した17症例	
ワクチン接種	9例
・不活化ワクチンのみ接種	6例
・生ワクチン/不活化ワクチンともに接種	2例
・3か月間の治療中断中に 生ワクチン/不活化ワクチンともに接種	1例

E. 結論

乳児期からの EVL 使用に関しては、用量設定の問題、予防接種との関係など今後解決すべき課題があり、多施設共同研究での検討を要する。

(参考文献)

- 1 Chu-Shore, C. J., Major, P., Camposano, S., Muzykewicz, D. & Thiele, E. A. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* **51**, 1236-1241, doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02474.x (2010).
- 2 Cusmai, R., Moavero, R., Bombardieri, R., Vigeveno, F. & Curatolo, P. Long-term neurological outcome in children with early-onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsy and Behavior* **22**, 735-739, doi:10.1016/j.yebeh.2011.08.037 (2011).
- 3 Benova, B. *et al.* Early predictors of clinical and mental outcome in tuberous sclerosis complex: A prospective study. *Eur J Paediatr Neurol* **22**, 632-641, doi:10.1016/j.ejpn.2018.03.001 (2018).
- 4 Chung, C. W. T. *et al.* Early Detection of Tuberous Sclerosis Complex: An Opportunity for Improved Neurodevelopmental Outcome. *Pediatric Neurology* **76**, 20-26, doi:<https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.05.014> (2017).
- 5 Capal, J. K. *et al.* Influence of seizures on early development in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy & Behavior* **70**, 245-252, doi:<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.02.07> (2017).
- 6 Józwiak, S. *et al.* Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol* **15**, 424-431, doi:10.1016/j.ejpn.2011.03.010 (2011).
- 7 Jozwiak, S. *et al.* Preventive Antiepileptic Treatment in Tuberous Sclerosis Complex: A Long-Term, Prospective Trial. *Pediatr Neurol* **101**, 18-25, doi:10.1016/j.pediatrneurol.2019.07.008 (2019).
- 8 Curatolo, P. *et al.* Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex:

- Updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* **22**, 738-748, doi:10.1016/j.ejpn.2018.05.006 (2018).
- 9 French, J. A. *et al.* Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet* **388**, 2153-2163, doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31419-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31419-2) (2016).
 - 10 Józwiak, S., Kotulska, K., Berkowitz, N., Brechenmacher, T. & Franz, D. N. Safety of Everolimus in Patients Younger than 3 Years of Age: Results from EXIST-1, a Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Pediatr* **172**, 151-155.e151, doi:10.1016/j.jpeds.2016.01.027 (2016).
 - 11 Samuelli, S., Dressler, A., Gröppel, G., Scholl, T. & Feucht, M. Everolimus in infants with tuberous sclerosis complex-related West syndrome: First results from a single-center prospective observational study. *Epilepsia* **59**, e142-e146, doi:10.1111/epi.14529 (2018).
 - 12 Kuki, I. *et al.* Efficacy and safety of everolimus in patients younger than 12 months with congenital subependymal giant cell astrocytoma. *Brain and Development* **40**, 415-420, doi:<https://doi.org/10.1016/j.braindev.2018.01.001> (2018).
 - 13 Saffari, A. *et al.* Safety and efficacy of mTOR inhibitor treatment in patients with tuberous sclerosis complex under 2 years of age – a multicenter retrospective study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* **14**, 96, doi:10.1186/s13023-019-1077-6 (2019).

F. 研究発表

1. 著書、総説
 1. 松尾宗明：神経皮膚症候群。今日の小児治療指針（第 17 版）水口雅他編（分担）p.685, 2020, 医学書院
 2. 松尾宗明：自閉スペクトラム症、知的発達症。今日の小児治療指針（第 17 版）水口雅他編（分担）p.708-9, 2020, 医学書院
 3. 松尾宗明：【診断・治療可能な遺伝性疾患を見逃さないために】神経疾患 神経線維腫症。小児科臨床 73 巻 5 号 p.645-8, 2020

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし