

結節性硬化症の脳症状、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 研究員
心身障害児総合医療療育センター むらさき愛育園 園長

研究要旨

結節性硬化症は神経と皮膚にとどまらず、全身の諸臓器に及ぶ疾患である。また患者の一生にわたり病変・症状が年齢依存性に変容する。このため成人期における症状の経過、フォローアップと管理についての知識と見通しを得て、成人期移行のための体制を築く必要がある。近年、これらに関連する研究成果が国内外で蓄積されてきたのでレビューし、成人期移行の体制の強化に繋げるため、考察を加えた。

A. 研究目的

結節性硬化症 (tuberous sclerosis complex, 以下 TSC) の生命予後は概して良く、患者の大多数は成人期に達する。TSC の病変や症状が多臓器にわたり、患者により多様であり、年齢依存性に変化すること、多くの患者に知的障害や自閉症があることは、成人期移行ないし小児診療科から成人診療科への転科には不利な条件である。その一方、2010年代に mTOR 阻害薬を用いた分子標的薬が国内外の TSC 診療に導入され、普及した。これを契機に TSC ボードなど、TSC 診療システムが大きく変革、進歩してきた。TSC の成人期の臨床経過や移行に関わる研究発表も近年、漸く増えてきた。

このような背景を踏まえ、今年度の研究では、TSC の生涯にわたる全人的な診療の向上に資するため、TSC の成人期の診療に関する最新のデータを収集して整理した。

B. 研究方法

過去 20 年間の(1)TSC の成人期における死亡、(2)TSC の成人期における各症状の経過、(3)TSC の成人期移行に関する見解、(4)TSC の経過観察・管理に関する推奨についての国内外の文献を PubMed、医学中央雑誌で検索し、得られた文献を review した。

(倫理面への配慮)

文献的検討のため、倫理面の問題はなかった。

C/D. 研究結果と考察

1. 成人期に出現～増悪する腫瘍と性差

成人期に出現ないし増悪しやすい病変の代表は、肺のリンパ脈管筋腫症 (lymphangioloio-

-myomatosis, 以下 LAM) と腎臓の血管筋脂肪腫 (angiomyolipoma) である。肺 LAM の合併率は女性が男性より圧倒的に高い。腎 AML は男女ともに高率に合併するがその頻度は女性でより高い (Rakowski SK, et al: Kidney Int 70: 1777-1782, 2006)。どちらも女性の妊娠可能な年齢において成長速度が早く、その前後では遅い。妊娠したり、避妊などの目的で女性ホルモンを投与されたりすると、腫瘍の成長が加速してしまう。

2. 生命予後 (死亡)

TSC の死亡統計の研究は少ない。かつて (1991 年) の米国の研究では死因の第一位は腎疾患 (その多くは AML)、第二位は脳や肺の腫瘍であった。重度知的障害患者では、てんかん重積状態や気管支肺炎が主要な死因だった (Shepherd CW, et al: Mayo Clin Proc 66: 792-796, 1991)。近年の欧米の研究では、時代と共に腎疾患による死は減少している。その一方、抗てんかん薬の多剤治療を受けていた患者の突然死 (sudden unexpected death in epilepsy, 以下 SUDEP) が多く報告されるようになった (Amin S, et al: Dev Med Child Neurol 59: 612-617, 2017; Parthasarathy S et al: Epilepsy Behav 121(Pt A): 108032, 2021)。この 30 年間における TSC の死亡の変化は、TSC に伴う腫瘍の診療の進歩と SUDEP の概念の普及の両方を反映していると考えられる。

3. てんかん

TSC に伴うてんかんの発症は小児期が多いが、成人期もたまにある。小児期に発症したてんかん発作が一生続く例も多いが、若年成人期までに発作消失する例も 3 分の 1 ほどある。薬剤抵抗性のてんかんを有する成人患者では、精神疾患の合併が多く、その対応も必要となる (Vignoli A, et al: Acta Neurol Scand 144: 29-40, 2021)。

4. TSC 関連神経・精神障害 (TSC-associated neuropsychiatric disorder, 以下 TAND)

TSC 患者が成人期に入ると、学校(多くは高校)を卒業し、教育の支援を受けられなくなる。知的障害が重度な患者は社会生活や福祉施設への不適応を起こしやすい。知的障害が軽度な患者でも、行動上の問題(攻撃、癩癩、自傷、睡眠障害など)や精神的な問題(不安、うつなど)が発生ないし増悪しやすい。こうした患者を精神科の治療や精神保健のシステムにつなげることが、重要にして困難な課題である(Peron A, et al: Am J Med Genet 178C: 355-364, 2018)。

5. 脳腫瘍

従来、上衣下巨細胞性星細胞腫(subependymal giant cell astrocytoma, 以下 SEGA)が 25 歳を過ぎて新たに発生することは無いと、ただし 25 歳までに既に発生した SEGA が成人期に入って増大することはあり得るとされてきた。近年行われた SEGA の国際的な調査によると、成人期に SEGA が発生する例も、少ないながらもある。そのほとんどは TSC2 変異を有していたという(Jansen AC, et al: Front Neurol 10: 821, 2019)。ただし稀な事象に過ぎないので、「年齢が 25 歳に達するまで、1~3 年間隔で定期的に頭部 MRI を撮像する」という SEGA スクリーニングの指針(Northrup H, et al: Pediatr Neurol 123: 50-66, 2021)の変更には、当面は至らない。

6. 皮膚腫瘍

顔面血管線維腫(facial angiofibromas, 以下 FA)、シャグリンパッチ、爪線維腫などの増大は思春期に最も急速であるが、成人期に入っても続く FA は若年者では血管にとみ、赤く軟かく易出血性であるが、年齢が増すと細胞成分や結合組織が増加し、硬く正常皮膚色に近くなる。軽症者では 50 歳以降、縮小する例もあるという(金田眞理: 結節性硬化症の診断と治療最前線, 2016, pp.110-117)。FA の治療は、従来は高度の顔面血管線維腫に対するレーザーアブレーションや切除、植皮が主であった。現在は FA が軽度のうちに mTOR 阻害薬シロリムスの外用を開始するのが第一選択である。成人における効果は小児ほど迅速、顕著ではないが、それでも十分である。副作用は軽度にとどまる。

7. 肺腫瘍

肺 LAM は女性患者の約半数に発生し、妊娠可能年齢を通じて進行ないし増悪する。TSC の成人女性に対しては禁煙、エストロゲン製剤の不使用や妊娠による増悪の危険性を説明、指導する。発症前スクリーニングとして低線量の胸部 CT を 5~7 年間隔で、閉経まで行う。LAM を疑う所見が出現してきたら、高分解能 CT や肺機能検査を行う(Northrup H, et al: Pediatr Neurol 123:

50-66, 2021)。検査結果と患者の年齢から予想される自然歴にもとづいて治療を開始する。治療の中身は mTOR 阻害薬シロリムスの内服である。補助的に気管支拡張薬などの薬物療法や酸素療法を用いる。気胸の治療、再発予防手術(全肺胸膜カバーリング術など)も症例によって必要となる(西野宏一ら: 結節性硬化症の診断と治療最前線, 2016, pp.79-85)。

TSC の肺では LAM とは別に、MMPH(multiple micronodular pneumocyte hyperplasia)が男女とも生じ得る。前癌状態だが、通常は治療を要さない。粟粒結核、肺癌や転移性肺腫瘍との鑑別が問題となる。

8. 腎腫瘍

腎 AML は TSC 患者の 60~80%に発生する。両側の腎臓に多発する。多くの場合、小児期に発生し、思春期に増大が加速、成人期に入ってさらに増大する。性差は大きくはないが、頻度が女性でやや高い。妊娠中に増大が加速しやすい。

画像検査(腹部 MRI または超音波)による腎 AML モニタリングを小児期~成人期、1~3 年間隔で行う。腎 AML の存在が判明したら、その間隔をより短くする(Northrup H, et al: Pediatr Neurol 123: 50-66, 2021; 波多野孝史: 結節性硬化症の診断と治療最前線, 2016, pp.90-96)。

径が 3~4 cm 以上と大きい、あるいは動脈瘤を伴う AML の存在が検知されたら、治療の開始を考慮する。治療の第一選択は mTOR 阻害薬エベロリムス内服による化学療法である。選択的な経動脈的塞栓術(transarterial embolization, 以下 TAE)は合併症(急性期には疼痛と発熱、慢性期には腎機能低下)が多いため、第二選択の治療である。一方、腎 AML 破裂による突然の大出血では、緊急 TAE が第一選択となる。

9. TSC ボード

TSC では病変・症状が全身の諸臓器に及び、患者の一生にわたり変容する。シームレスな診療には、複数の診療科、複数の職種が構成する診療チームが最善の体制である。TSC ボードの必要性の所以である。

2022 年現在、既に国内外で多種多様なチームが立ち上げられ、診療とケアの充実に実績を挙げている。問題点として、チームの活動に対する診療報酬が無い。ボードの中心人物にかかる負荷が大きい。中心人物が異動や退職で医療機関を去ると、しばしばチームが存続し得なくなる(Peron A, et al: Am J Med Genet 178C: 355-364, 2018; Fujimoto A, et al: Sci Rep 8:16747, 2018)。

E. 結論

TSC の成人期には腎臓と肺の腫瘍が出現ないし増大しやすい。特に女性患者のフォローアップと管理・診療では、妊娠や女性ホルモンの影響(腫

瘍の成長を加速すること)を考慮する必要がある。

TSC の成人期には TAND が表面化ないし増悪しやすい。行動上の問題や精神的な問題を抱えた患者を精神科治療や精神保健システムに繋げることが課題である。

TSC の成人期移行は、多くの診療科からなる診療チーム (TSC ボードなど) で進める。TSC ボードは優れたシステムであり成果を挙げているが、運営や持続可能性に問題を抱えている。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kashii H, Kasai S, Sato A, Hagino Y, Nishito Y, Kobayashi T, Hino O, Mizuguchi M, Ikeda K. Tsc2 mutation rather than Tsc1 mutation dominantly causes a social deficit in a mouse model of tuberous sclerosis complex. *Hum Genomics*. 2023;17(1): 4. doi: 10.1186/s40246-023-00450-2.

尾方克久, 望月葉子, 齊藤利雄, 崎山快夫, 水口雅, 久保田雅也, 三牧正和, 奥野龍禎, 池田昭夫, 小森哲夫, 米山明, 望月秀樹, 日本神経学会小児-成人移行医療対策特別委員会. 神経系疾患を対象とする小児-成人移行医療についての展望: 現状と課題. *臨床神経*, 2022; 62(4): 261-266. doi: 10.5692/clinicalneuro.cn-001676.

水口雅. [成人期における主な小児期発症疾患の病態・管理: 神経・筋疾患] 結節性硬化症. *小児内科* 2022; 54(9): 1568-1572.

水口雅. [神経疾患] 結節性硬化症. 「小児内科」「小児外科」編集委員会 (編), 小児疾患診療のための病態生理 3, 改訂第 6 版, 東京医学社, 東京, 2022, pp. 281-286.

2. 学会発表

安西真衣, 八鍬瑛子, 大澤麻記, 水口雅. 親子リハビリテーション入園における COPM を用いた評価. 第 64 回日本小児神経学会学術集会, 高崎, 2022 年 6 月 2~5 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
なし