

結節性硬化症の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
研究協力者 下田木の実 東京大学医学部附属病院小児科
心身障害児総合医療療育センター小児科 医師

研究要旨

結節性硬化症の分子病態に即した治療としてmTOR阻害薬による分子標的療法がある。mTOR阻害薬の適応は近年、結節性硬化症に伴う腫瘍だけでなく、てんかんなど非腫瘍性の病変・症状にも拡大してきた。私たちは結節性硬化症に伴う片側肥大の症例に対してmTOR阻害薬シロリムスによる治療を試み良好な転帰を得た。片側肥大は病理学的には腫瘍でないが、臨床的には腫瘍に似た進行性の経過を辿る。手術（部分切除）の効果はしばしば一時的である。遺伝子の変化及び病理組織学的特徴により、片側肥大の一部ではmTOR阻害薬による化学療法が有力な治療の選択肢となり得る。

A. 研究目的

結節性硬化症(TSC)ではがん抑制因子であるTSC1/TSC2複合体の機能低下によりmTOR系の活性が亢進する。Two hit mechanismにより過誤腫と呼ばれる腫瘍を諸臓器に生じやすい。これら腫瘍の多くはmTOR阻害薬により治療できる。

片側肥大(hemihypertrophy)はTSCの稀な合併症であり、多くは進行性の経過を辿る。病理学的には真の腫瘍でないものの、臨床的には腫瘍と類似の問題を生じる。

本研究ではTSCに併発する片側肥大の多診療科による治療につき、症例の経験に基づいて検討した。

B. 研究方法

最近、私たちはTSCに合併した片側肥大の1症例を経験した。遺伝子検査によりsecond hitはTSC1遺伝子を含む9番染色体長腕のisodisomyによるLOHと判明した。

治療として初めは手術を3回行ったが、効果が一時的だった。次にmTOR阻害薬シロリムスによる化学療法を行ったところ効果は顕著で、副作用は軽微だった。

本症例は分子病態と化学療法の2点で新しい知見がある。経過をまとめ、文献的考察を加えた。（倫理面への配慮）

本研究は東京大学大学院医学系研究科における倫理審査で許可を受けた。研究への参加については保護者から文書による同意を得た。

C. 研究結果

症例の臨床経過は以下のとおりである。

現在15歳の女子。TSCの家族歴なし。胎児期、超音波検査で心臓腫瘍を指摘され、TSCが疑われた。出生直後から小児科でフォローされた。新生児期、左上肢・頸部・顔面の軽度肥大が出現した。乳児期、頭部MRIで上衣下結節が見られ、TSCの診断が確定した。てんかんは無し。片側肥大が徐々に進行した。幼児期、発達は正常だったが片側肥大がさらに増悪し、肝脾腫と血小板減少（4～7万）を伴った。4歳、左上肢の肥大が著明で色素沈着と左手の被角血管腫があった。上半身の非対称のため歩行が不安定、左肘の屈曲制限があった。小児科によるプロプラノロール治療は無効だった。4～7歳、小児外科と皮膚科共同の手術（部分切除と被角血管腫のレーザー焼灼）を3回受けた。4歳9月時は前腕、6歳1月時は上腕、7歳2月時は頸部の組織を切除した。病理検査では大小のリンパ管・血管の増生と変形があったが、腫瘍細胞は無く、vascular malformationと診断された。SNPアレイを用いた遺伝学的検査では、血液検体でTSC1を含む9q34.13領域に200kbの微小欠失が認められ、first hit (germline mutation)と考えられた。肥大部組織ではこれに加えTSC1を含む9q21.23-qterのisodisomyによりヘテロ接合性の喪失(LOH)をきたしており、これがsecond hit (somatic mutation)と判明した。なおコピー数は0でなく、モザイクと考えられた。

手術によるvolume reductionの効果は一時的で、病変部は再び肥大した。7歳時左上肢が著明に肥大し、左手背～前腕に色素沈着があった。左右非対称による移動運動障害（バランスを取れない、走れない、平均台に乗れない）、左肘屈曲制限による生活運動障害（左手が肩につかない）、

肺病変による動作時息切れ（階段の踊り場ごとに休む）があった。検査では血小板減少、肺の間質肥厚、肺1秒率低下が見られた。

7歳7月、呼吸器内科のコンサルトを受けた上で、小児科で mTOR 阻害薬シロリムス 0.5～1.0mg/m²/日の内服を開始した。数か月後には上記諸症状が改善した。形態的变化として左手～前腕の肥大が改善し、色素沈着も薄くなった。8歳9月時の MR volumetry では肥大した組織・臓器（左手背、前腕、上腕、肝臓、脾臓）は1年半の間に6～27%縮小していたが、肥大していない臓器（左右の腎臓）は24%成長していた。機能的変化として、走れる、平均台に乗れる、左手が肩につく、3階まで休まずに階段を速く昇れるようになった。1秒率は65.4%から70.5%へ、血小板数は4～7万から10万に上昇した。副作用は口内炎とケロイドに留まり、治療継続可能であった。15歳現在までシロリムス治療を順調に継続している。

D. 考察

片側肥大(hemihypertrophy)はTSCの稀な合併症であり、患者の約3%に生じる。その分子病態は明らかでない。Second hitの証明は従来、1症例しか報告されていない。片側肥大は進行性に腫大する。病理学的には真の腫瘍でないものの、臨床的には腫瘍と類似の問題を生じる。治療は難しい。手術による切除(volume reduction)は、術後の再肥大のため、効果は一時的である。TSCに合併した片側肥大の従来報告では、mTOR阻害薬内服による治療の試みが3症例あるが、いずれも効果は乏しかった(表)。

本研究の対象となった症例では病変部組織でsecond hit(体細胞変異)として9番染色体長腕のisodisomyによるLOHを認めた。片側肥大におけるsecond hitは世界で2番目、LOHは初めてである。

私たちの症例ではmTOR阻害薬シロリムスが著効した。これは世界初であり、既報告の3症例では効果無し～わずかであったのと対照的である。この違いの理由として2つの可能性が考えられる。第1は遺伝学的な理由で、second hitがfirst hitと同じくTSC1に生じたことである。他の遺伝子(PIK3CA, KRAS, PTEN, MAP2K3, GNAQ, TBC1D4, TEKなど)に生じた変異やepigeneticな変化による片側肥大と比べて、純粋にTSC1の機能喪失による片側肥大の方がmTOR阻害薬の効きやすいことが予想される。第2は病理学的な理由である。本症例では肥大組織の主な構成要素が細い(slow flow)血管・リンパ管であり、Klippel-Trenaunay症候群に近いタイプであった。太い(fast flow)血管優位のタイプ(Parks-Weber

症候群)や脂肪・骨が多いタイプに比べて効きやすいことが予想される。

E. 結論

TSCに伴う片側肥大の症例を治療した。片側肥大は新生児期に始まり、7歳まで進行性に悪化し、治療に難渋した。7歳からmTOR阻害薬シロリムスによる化学療法を行ったところ、著効した。

F. 研究発表

1. 論文発表

安西真衣, 大澤麻記, 水口雅. Canadian Occupational Performance Measureを用いた親子リハビリテーション入園の評価. The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine 2023; 60(2): 152-158.

Osawa T, Oya M, Okanishi T, Kuwatsuru R, Kawano H, Tomita Y, Niida Y, Nonomura N, Hatano T, Fujii Y, Mizuguchi M, Shinohara N. Clinical practice guidelines for tuberous sclerosis complex-associated renal angiomyolipoma by the Japanese Urological Association: Summary of the update. International Journal of Urology 2023; 30(10): 808-817.

水口雅. [神経筋疾患] 結節性硬化症. 「小児内科」「小児外科」編集委員会(編), エキスパートが教える小児の薬物治療, 東京医学社, 東京, 2023, pp. 589-593.

Shimoda K, Iwasaki H, Mizuno Y, Seki M, Mimaki M, Kato M, Shinozaki-Ushiku A, Mori H, Ogawa S, Mizuguchi M. Case Report: Tuberous sclerosis complex-associated hemihypertrophy successfully treated with mTOR inhibitor sirolimus. Frontiers in Pediatrics 2024; 12: 1333064.

2. 学会発表

安西真衣. 一相目の直後から大脳皮質局所症状を認めた痙攣重積型急性脳症の1例. 第64回日本小児神経学会学術集会, 岡山, 2023年5月26日

大澤麻記, 中田いづみ, 山本和華, 大場大樹, 松浦隆樹, 五石圭司, 水口雅. 歩行開始の遅れと膝関節拘縮を認めたダウン症候群の2例. 第80回日本小児神経学会関東地方会, 千葉, 2024年3月3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

表 結節性硬化症に伴う片側肥大の既報告例と本症例

No	文献	性	変異1	変異 2	肥大した部位	血管病変	骨肥大	手術、リハ	mTOR 阻害薬
1	Troost et al. (1975)	女	不明	不明	左下肢	AVM, KTW	+	記載なし	なし
2	Ortonne et al. (1982)	男	不明	不明	左上肢	橈骨動脈無形成	+	記載なし	なし
3	Reddy et al. (1992)	男	不明	不明	左下肢 (軟部組織)	なし	+	記載なし	記載なし
4	Assefa and Alemie (2010)	女	不明	不明	左上肢	KTW	+	なし	なし
5	Navarre and Poitras (2014)	男	<i>TSC2</i>	不明	左下肢	血管リンパ管奇形	-	慢性創傷の手術	なし
6	Jenkins et al. (2016)	女	<i>TSC1</i>	不明	左上肢	毛細管・静脈・リンパ管奇形、AVM	+	圧迫、理学療法、レーザー	Everolimus 効果なし
7		女	<i>TSC2</i>	不明	右下肢 (皮下脂肪組織)	なし	記載なし	リンパマッサージ、圧迫	Sirolimus 効果わずか
8		女	<i>TSC2</i>	不明	左下肢	なし	-	記載なし	記載なし
9		女	<i>TSC2-PKD1</i>	不明	右上肢	リンパ浮腫	記載なし	圧迫、用ハンドレナージ	Sirolimus 効果なし
10	Tessarech et al. (2020)	女	<i>TSC2</i>	<i>TSC2</i> (モザイク点変異)	右上肢、肝臓、脾臓	門脈拡張	+	記載なし	記載なし
	本研究	女	<i>TSC1</i>	<i>TSC1</i> (isodisomy による LOH)	左上肢、頸、顔、両肺、肝臓、脾臓	血管リンパ管奇形、AVM	-	部分切除	Sirolimus 著効

AVM, arteriovenous malformation動静脈奇形; KTW, Klippel-Trenaunay-Weber症候群; LOH, loss of heterozygosity.