

# マルホ皮膚科セミナー

2009年11月19日放送

第108回日本皮膚科学会総会⑧ 教育講演6より

## 「結節性硬化症ガイドライン」

大阪大学大学院 皮膚科 講師  
金田 眞理

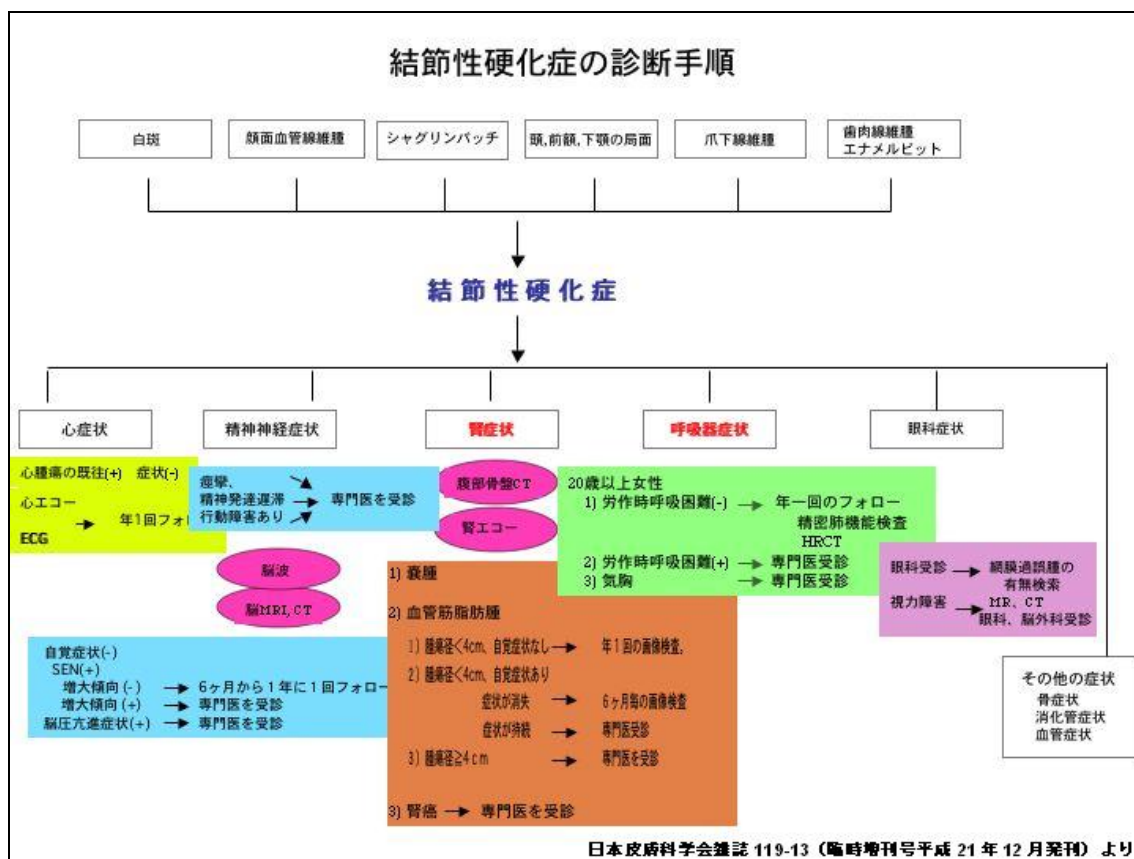
### はじめに

結節性硬化症 (TSC) は、1835年に初めて報告された疾患で、その遺伝形式に関しても1935年にすでに常染色体優性遺伝とわかっていました。ですが、その後50年以上にわたって殆ど進歩が認められませんでした<sup>1)</sup>。1993年に16番の染色体上にTSCの遺伝子の一つTSC2遺伝子が<sup>2)</sup>、さらに1997年には9番の染色体上にTSC1の遺伝子が<sup>3)</sup>同定されるに及んで本症の解明が飛躍的に進みました。本症は全身の過誤腫を特徴とし、古典的には智能低下、癲癇発作及び顔面の血管線維腫を三主徴としてきましたが、最近では、必ずしもこれら三主張の頻度は高くなく、むしろ予後を左右する肺病変や腎病変に注目が集まってきています。このようにTSCはこの15年程でその疾患概念が大きく変わってきました。

症 状	
結節性硬化症は <b>全身の過誤腫</b> を特徴とする。	
精神神経学的症状:	痙攣発作、Subependimal giant cell astrocytoma (SEGA)、Subependymal nodule (SEN)、精神発達遅滞、自閉症
心臓:	心横紋筋腫
皮膚:	白斑、顔面の血管線維腫、シヤグリンパッチ、爪囲下線維腫。
腎臓:	嚢腫、血管筋脂肪腫 (angiomyolipoma; AML)、腎絡
肺:	Pulmonary lymphangiomyomatosis (LAM)、Multifocal micronodular type 2 pneumocyte hyperplasia (MMPH)
血管症状:	中型血管の狭窄
眼:	網膜、視神経の過誤腫
骨:	骨硬化像
肝臓、消化管、その他:	肺外リンパ管筋腫症 (extrapulmonary lymphangiomyoma)

日本皮膚科学会雑誌 119-13 (臨時増刊号平成 21 年 12 月発行) より

これらの変化をうけて、本邦では2002年に厚生労働省の神経皮膚症候群研究班から結節性硬化症を含む母斑症の治療指針、ガイドラインが、さらに、2008年には日本皮膚科学会による結節性硬化症の診断基準及び治療指針が作成されました<sup>4)</sup>。そこで、それに基づいて最近のTSCの特徴、症状、診断及び治療方針について解説させていただきます。



## TSC の最近の知見

前述致しました TSC の疾患概念の変化を確認するために、2003 年から 2008 年の 5 年間に阪大皮膚科でフォローされた TSC 患者 131 人のうち、種々の検査が施行されている患者 100 名について、痙攣発作、精神発達遅滞、皮膚症状、肺症状、腎症状の頻度について検討致しました。その結果、精神発達遅滞や自閉症がある人は 46%、痙攣発作のある人が 60%とそれぞれの従来 of 頻度 60-70%、80%前後より遙かに低い頻度でした。

一方、肺病変に関しては、全て HRCT による診断ではありますが、MMPH(Multifocal Multinodular Pneumocyste Hyperplasia)か、LAM(Lymphangiomyomatosis)のいずれかを有する頻度は 74%と従来考えられていたのとは桁違いに多く認められました。

腎病変に関しましては、血管筋脂肪腫が 44%、嚢腫 27%、腎癌 3%、何れの腎病変も認められなかった患者は 28%であり、腎病変もまた高頻度に認められました。

以上より、TSC では、精神発達遅滞や痙攣発作の割合が減少し、逆に腎病変や肺病変の頻度が増加していることが確認できました。さらに、皮膚症状に関しましては、白斑、顔面の血管線維腫、シャグリンパッチ、爪囲線維腫いずれも高頻度に認められ、中でも顔面の血管線維腫は 89%で何れの年齢においても高頻度に認められ、本症診断における皮膚症状の重要度の増加が示唆されました。

次に、TSC の診断について述べさせていただきます。

TSC は先天異常ではありますが、必ずしも全ての症状が生下時より出現するわけではなく、症状にばらつきが多く、特異性も低いのが特徴です。従って、本症の診断はいくつかの症状を組み合わせで行います。通常は 1998 年 7 月に Maryland の Annapolis で開催された TSC の Consensus Conference で批准された診断基準を用い<sup>5)</sup>、日本皮膚科学会における診断基準もこれを適用しております。

結節性硬化症の診断基準	
(1998年の結節性硬化症のconsensus conferenceで批准)	
大症状	1. 顔面の血管線維腫または前額部、頭部の結合織よりなる局面 2. 非外傷性多発性爪囲線維腫 3. 3つ以上の低色素斑 4. シャグリンパッチ (shagreen patch / connective tissue nevus) 5. 多発性の網膜の過誤腫 (multiple retinal nodular hamartomas) 6. 大脳皮質結節 (cortical tuber) *1 7. 脳室上衣下結節 (subependymal nodule) 8. 脳室上衣下巨大細胞性星状細胞腫 (subependymal giant cell astrocytoma) 9. 心の横紋筋腫 (cardiac rhabdomyoma) 10. 肺リンパ管筋腫症 (lymphangiomyomatosis) *2 11. 腎血管脂肪腫 (renal angiomyolipoma) *2
小症状	1. 歯エナメル質の多発性小腔 (multiple, randomly distributed dental enamel pits) 2. 過誤腫性直腸ポリープ (hamartomatous rectal polyp) *3 3. 骨シスト (bone cyst) *4 4. 放射状大脳白質神経細胞移動線 (cerebral white matter radial migration lines) *1,4,5 5. 歯肉の線維腫 (gingival fibromas) 6. 腎以外の過誤腫 (nonrenal hamartoma) *3 7. 網膜無色素斑 (retinal achromic patch) 8. 散在性小白斑 (confetti skin lesions) 9. 多発性腎嚢腫 (multiple renal cyst) *3
	*1 cortical tuber と cerebral white matter radial migration lines の両症状を同時に認める場合は1つと考える。 *2 lymphangiomyomatosis と renal angiomyolipoma の両症状がある場合はDefinitive TSCと診断するには他の症状を認める必要がある。 *3 臨床診断が容易であることが多い。 *4 レントゲン視覚で充分である。
	Definitive TSC: 大症状 2つ、または大症状 1つと小症状 2つ Probable TSC: 大症状 1つと小症状 1つ Possible TSC: 大症状 1つ、または小症状 2つ以上

それでは、TSC の症状はどのようなもので、治療はどのように進めていけばよいのでしょうか。

TSC の患者さんに最初に出現する症状は心臓の横紋筋腫です。通常心横紋筋腫は胎生期に出現し出生時に最も著明になり、その後縮小していきます。従って、心横紋筋腫は乳児期の重要な病変ではありますが、皮膚科医がその診断や治療を必要とされることはまずありません。

皮膚症状は白斑、顔面の血管線維腫、シャグリンパッチ、爪囲線維腫等であり、白斑以外は思春期以降に著明になることが多いのですが、高頻度に出現し診断的な価値があります。白斑は通常生下時から生後数ヶ月以内に出現しますが不完全脱色素斑で、特に治療は必要ありません。

顔面の血管線維腫は 5 歳以上の TSC 患者さんの 80%以上に認められますが、乳幼児期には vascular spider 様の病変として認められ、思春期頃より皮疹が増加増大します。美観を損なうものに対しては、液体窒素療法、レーザー治療、アブレーション、外科的切除を施行します。シャグリンパッチは疣様の小腫瘤の散在として認められることもありますが、背部、特に腰仙部の 10cm 以上の大きなものは外科的切除の適応となります。

爪囲線維腫は通常思春期以降に出現し、徐々に増大します。日常生活の障害となる場合は外科的切除の対象となりますが、切除してもすぐ再発してきます。

精神神経学的症状は TSC の重要な症状の一つではありますが、痙攣発作や精神発達遅滞、自閉症などの行動異常は皮膚科受診前に診断治療をされており、むしろ皮膚科で問題になるのはそれらの症状のない患者の Subependymal Giant Cell Astrocytoma(SEGA)です。SEGA は脳室周囲に多く、しばしば小児期から思春期にか

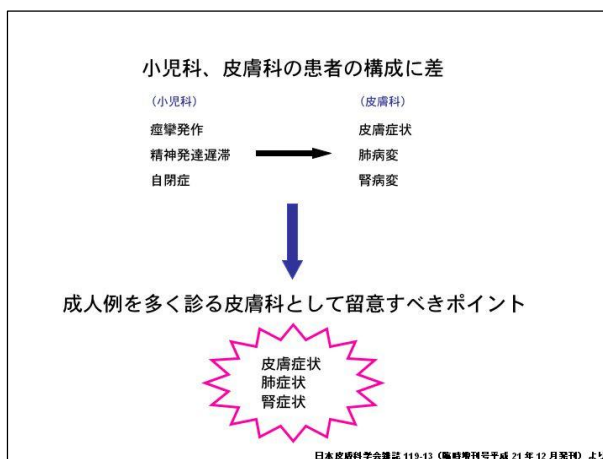
けて急速に増大する為、自覚症状のない場合でもCTやMRI等の検査を行い、所見があった場合は大きさや部位によって、半年から1年に一回フォローをし、増大傾向があれば専門医を紹介するのが望ましいと考えます。

TSC 患者さんの 80%以上に何らかの腎病変が認められます。嚢腫、血管筋脂肪腫 (Angiomyolipoma ; AML) 腎癌が本症に特徴的な病変です。腎嚢腫は両側多発性で、小児期に発症することが多く、臨床的には、腎機能障害および高血圧の原因となります。AML は臨床的には無症状で、特殊な場合を除いては血液検査では異常は認められず、腎機能障害が出現することも少ないのですが、10 代では急速に増大することが多く、突然後腹膜への大量出血を起こしてショック症状に陥ることもあります。特に腫瘍径が 4 cm 以上の場合は腫瘍サイズが増大しやすく、自然破裂の頻度も高くなる為、CT やエコーによる定期的な検査フォローが不可欠です。治療方針の選択に際しては、大きさが 4 cm を越えるかどうか、増大傾向の有無と自覚症状の有無により対応が異なります。

TSC の腎腫瘍は通常良性腫瘍ですが、腫瘍増大時にはその一部より悪性腫瘍が出現することがあります。多くは血管筋脂肪腫と混在し両側多発性です。

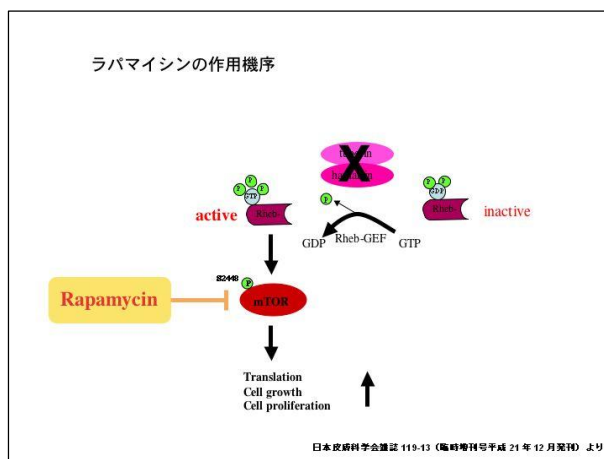
肺症状に特徴的なのは MMPH と LAM です。MMPH は 2 型肺胞上皮細胞の過形成が肺内に瀰慢性におこってくる状態で、肺の HRCT 検査でしばしば認められます。特に治療はいりませんが、粟粒結核や一部の肺腫瘍等との鑑別が必要です。LAM は 40 歳以上の TSC 患者の主な死因のひとつで、進行性で予後不良とされていますが軽症例が増加しています。時に繰り返す気胸で発症することもあります。通常無症状で進行しないと単純胸部 X 線では異常が認められません。HRCT と精密肺機能検査でのみ早期に変化が認められます。従って 20 歳以上の TSC 患者特に女性患者では、自覚症状がなくても年 1 回はこれらの検査をスクリーニング的に施行し、肺 HRCT で両側対称性の parenchyma の増強、cystic appearance や honeycomb 像など嚢胞性変化の有無を、又、精密肺機能検査では FEV1、FEV1/FVC、DL<sub>CO</sub> の低下の有無をフォローし、異常を認めた場合や自覚症状がある場合には速やかに呼吸器内科専門医の受診を勧めるのが良いと思われます。

約 50%の患者さんに網膜や視神経の過誤腫が認められ、まれに視力障害を生じることもありますので、一度は眼科の専門医を受診するのが望ましいです。頬粘膜、歯肉、舌底面、口蓋の腫瘍、歯の enamel defect (enamel pit)、骨の硬化像や、直腸の線維腫性ポリープ、肝腺腫、脾臓や子宮の過誤腫等もしばしば認めますので必要に応じて精査



をします。

現時点では TSC に対する確実かつ有効な治療法はなく、世界的にはラパマイシン等の mTOR 阻害剤の使用が試みられており<sup>6,7)</sup> 今後我が国においても使用を考えていくべきだと思われます。



出典：日本皮膚科学会雑誌 119-13 (臨時増刊号平成 21 年 12 月発行)

## 文献

- 1) Gunther M, Penrose LS. The genetics of epiloia, J Genet. 1935; 31:413-430.
- 2) The European chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium: Identification and characterization of tuberous sclerosis gene on chromosome
- 3) van Slegtenhorst M et al: Identification of The Tuberous Sclerosis Gene TSC1 on Chromosome 9q34. Science, 277:805-808, 1997
- 4) 結節性硬化症の診断基準・治療ガイドライン作成委員会 結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン 日皮会誌 : 118,1667-1676, 2008
- 5) Roach ES et al.: Tberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. J Child Neurol,13 :624-628, 1998
- 6) Franzuberous scleroDTN et al.: Rapamycin Causes regression of Astrocytoma in Tuberous Sclerosis Complex. Ann Neurol,59:490-495, 2006
- 7) BisslerJJ et al.: Sirolimus for Angiomyolipoma in Tuberous Sclerosis complex or Lymphangioliomyomatosis. N Eng J Med ,358:140-151,2008