

## 結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン

結節性硬化症の診断基準・治療ガイドライン作成委員会

金田 眞理<sup>1)</sup>, 吉田 雄一<sup>2)</sup>, 久保田由美子<sup>3)</sup>, 土田 哲也<sup>4)</sup>, 松永佳代子<sup>5)</sup>  
中川 秀己<sup>6)</sup>, 新村 真人<sup>6)</sup>, 大塚 藤男<sup>7)</sup>, 中山樹一郎<sup>3)</sup>

### ガイドライン作成の背景

Tuberous sclerosis complex (結節性硬化症)は、1835年に PFO Rayer による顔面の血管線維腫 (facial angiofibroma)の紹介<sup>1)</sup>, ついで、1862年の von Recklinghausen<sup>2)</sup>, その後1880年の Bourneville による報告<sup>3)</sup>にはじまる古くから知られた疾患で<sup>4)</sup>, その遺伝性に関しても、1935年にすでに Gunther と Penrose により常染色体優性遺伝と報告されていた<sup>5)</sup>。しかしながら、その後100年以上にわたって殆ど進歩が認められなかった。1993年に European chromosome 16 tuberous sclerosis consortium によって16番の染色体上に結節性硬化症の遺伝子の一つ TSC2 遺伝子<sup>6)</sup>が、1997年に Van Sleightenhorst らによって9番の染色体上に TSC1 の遺伝子<sup>7)</sup>が相次いで同定され、本症の解明が飛躍的に進んだ。本症は全身の過誤腫を特徴とし、皮膚以外にも脳、肺、心、腎、骨などのほぼ全身の臓器に多様な症状を呈する。古典的には、知能低下、癲癇発作及び顔面の血管線維腫を三主徴としてきたが、必ずしもこれらの頻度は高くなく、むしろ最近では、医療技術や検査方法の進歩にともない、軽症例が増加してきている。これらの変化をうけて、本邦では2001、2002年に神経皮膚症候群研究班(厚生労働省科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業)から結節性硬化症を含む母斑症の治療指針、ガイドラインが提案されているが<sup>8)9)</sup>, その周知はまだ不十分のように思われ

る。そこで、今回我々は神経皮膚症候群研究班と歩調を合わせて、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ガイドラインを作成した。今後も診断技術や治療法の進歩に伴い、必要に応じてしかるべき時期に改訂を行っていく必要があると思われる。

### 定義・概念

結節性硬化症は全身の過誤腫を特徴とする疾患で、責任遺伝子として、9番の染色体上に TSC1 の遺伝子<sup>7)</sup>が、16番の染色体上に TSC2 遺伝子<sup>6)</sup>が同定されている。この2つの遺伝子の異常により、皮膚のみならず、脳神経系、腎臓、肝臓、肺、消化管、骨などほぼ全身に過誤腫や白斑を生じると同時に精神発達遅滞や行動異常などの症状を呈する<sup>10)</sup>。本症の症状には軽症から重症まで開きがあるが、それらの差が何に由来するかは不明である。TSC1 遺伝子と TSC2 遺伝子は全く異なった遺伝子であるが、現在のところ、臨床的に TSC1, TSC2 を区別することはできない<sup>11)~13)</sup>。

### 疫学

結節性硬化症の頻度は出生約1/10,000の割合で生じ、患者の60%近くが孤発例であり、突然変異により生じる。

### 病因・病態

本症の原因遺伝子として、TSC1 遺伝子と TSC2 遺伝子が同定されており、それぞれ130Kbのタンパク質ハマルチン (hamartin) と198kDaの蛋白質チュベリン (tuberin)をつくりだす。hamartin は、腫瘍抑制遺伝子の一種であり、細胞の接着など種々の作用に関与する<sup>14)~17)</sup>。一方、tuberin も hamartin と同様、腫瘍抑制遺伝子の一種であり<sup>18)19)</sup>, Rap1 あるいは Rab5 の GTPase-activating protein (GAP) の触媒部位と相同性を有することが知られている<sup>20)</sup>。その他、細胞分裂、神経の分化やエンドサイトーシスなど多岐において重要

<sup>1)</sup>大阪大学大学院医学系研究科内科系臨床医学専攻情報

<sup>2)</sup>鳥取大学医学部感覚運動医学講座皮膚病態学分野

<sup>3)</sup>福岡大学医学部皮膚科

<sup>4)</sup>埼玉医科大学皮膚科

<sup>5)</sup>藤田保健衛生大学医学部皮膚科

<sup>6)</sup>東京慈恵会医科大学皮膚科

<sup>7)</sup>筑波大学大学院人間総合科学研究科病態制御医学専攻皮膚病態医学分野

な役割を担っている<sup>21)~24)</sup>。さらに最近になって、hamartin, tuberinは前述した各々の作用の他に tuberin-hamartin 複合体が PI3 kinase/S6K1 signaling pathway を介して、細胞増殖や細胞の大きさの調節に関与していることが報告された<sup>25)</sup>。即ち、tuberin-hamartin 複合体は、Rheb (Ras homolog enriched in brain) の GTPase activating protein (GAP) として作用し、Rheb-GTP を不活性化し、mammalian target of rapamycin (mTOR) を抑制することにより、その下流の S6K1, ribosomal protein S6 や 4E-BP1 に作用し、結果的に細胞の増殖や細胞の大きさの制御が行われる。一方 tuberin-hamartin 複合体は PI3K/Akt signaling pathway 及び PKC/MAPK signaling pathway によって制御される<sup>26)~28)</sup>。このように、TSC1 遺伝子と TSC2 遺伝子は、共同で作用するために、臨床的に TSC1 と TSC2 とを区別するのは困難と考えられている。

これら、TSC1, TSC2 の作用機序で、TSC の腫瘍形成のメカニズムは説明できるが、白斑などの腫瘍病変以外のメカニズムは説明できない事の方が多く、今後のさらなる研究が必要と思われる。

## 症 状

結節性硬化症は全身の過誤腫を特徴とするため、その症状も脳神経系、皮膚、腎、心、肺、骨、等ほぼ全身にわたる。これらのうち、心臓の横紋筋腫は胎生期に出現し出生時にもっとも著明になる。subependymal giant cell astrocytoma や痙攣発作などの脳神経症状、皮膚の白斑や forehead plaques は生下時あるいは出生後比較的早期(時に胎生期)に出現するが、その他の症状は加齢とともに増加するものがほとんどで、乳児期や幼小児期には認められないことも多い。結節性硬化症の皮膚病変としては白斑、顔面の血管線維腫、シャグリンパッチ、爪囲下線維腫などが認められる。精神神経学的症状としては、痙攣発作、subependymal giant cell astrocytoma, 精神発達遅滞、自閉症などがある。腎病変としては、嚢腫(cyst)、血管筋脂肪腫(angiomylipoma; AML)および腎癌(renal cell carcinoma)が本症に特徴的であるが、その他、肺外リンパ管筋腫症(extrapulmonary lymphangiomyoma)を認める事もある。

本症に特徴的な呼吸器症状は multifocal micronodular type 2 pneumocyte hyperplasia (MMPH) と pulmonary lymphangiomyomatosis (LAM) である。結節性

硬化症の心病変としては、胎児期、新生児期、乳幼児期に心横紋筋腫が高頻度(患者の50%)に認められ、この時期の重要な死因のひとつとなっている<sup>29)</sup>。

その他、中型血管の狭窄などの血管症状、網膜、視神経の過誤腫などの眼科症状、骨症状、肝臓の腫瘍、消化管症状等も認められる。本症に認められる主症状のおおよその出現頻度、発症時期を表に示した(表1)。

## 診 断

結節性硬化症の責任遺伝子が明らかになった現在では、遺伝子診断がもっとも確実な診断方法と考えられるが、実際には、検出率が患者の約60~80%と低く、遺伝子型と表現型とは必ずしも相関しない為、診断は臨床症状に頼らざるおえないのが現状である。又、本症は先天異常ではあるが、全ての症状が生下時より出現するわけではなく、症状にもばらつきが多く、さらに、個々の症状は必ずしも本症に特異的なものばかりではない。従って、本症の診断はいくつかの症状を組み合わせる事によって行う必要がある。通常、本症の診断には1998年7月にMarylandのAnnapolisで開催された結節性硬化症のConsensus Conferenceで批准された診断基準を用いる(表2)<sup>30)</sup>。

最近、結節性硬化症のモザイクの報告もあり、遺伝子検査や遺伝的な説明に際しては生殖細胞モザイクの存在も頭に置いておく必要がある<sup>30)</sup>。

## 検査及び治療

本症は、遺伝子産物の解析により、ここ10年で急速に病態が解明されてきた。しかしながら、いまだに根治的治療は可能にはなっておらず、治療法のほとんどが対症療法である。年齢により、出現する症状が異なり、皮膚のみならず全身に多岐にわたる症状が出現し、程度も様々であるため、時期により必要な検査や治療が異なってくる。特に治療においては、皮膚科医が全ての治療を行うことは不可能であり、各患者の症状程度に応じて専門の科と協力して治療していく必要がある。従って、今回、皮膚科医が本症患者をフォローするにあたって、従来の治療方針のみならず、本症の検査時期や検査方針、専門医へ受診時期などを含めた総合的な治療ガイドラインと診断手順を作成し、これらの概略を別表にまとめた(表3,表4)。

表 1 結節性硬化症にみられる主症状のおおよその合併率、初発年齢

	合併頻度	初発年齢
皮膚症状		
白斑	> 80%	生下時～生後数カ月
顔面血管線維腫	> 80%	思春期
前額, 頭, 下顎の局面		
シャグリンパッチ	50% (> 5歳) 25% (< 5歳)	思春期以降
爪下線維腫	88% (> 30歳)	思春期以降
精神神経学的症状		
痙攣発作	84% (92%の初発症状)	生後4～6カ月
SEGA	>6%	小児～思春期に増大
精神発達遅滞		生後4～6カ月
自閉症	25% (> 5歳)	幼児期
腎症状		
腎囊腫	}	小児期
血管筋脂肪腫		> 80%
腎癌		10代で急速増大
呼吸器症状		
MMPH		
LAM (過誤腫性リンパ管筋腫症)	4.6% (女性 TSC)	20代後半
心症状		
心横紋筋腫	50%	新生児期
眼科症状		
網膜過誤腫	50%	
骨症状		
骨硬化	45～66%	
骨嚢胞+骨膜骨新生		

1. 皮膚症状

皮膚症状は結節性硬化症の重要な症状の一つで、96%に何らかの皮膚症状が認められたとの報告もある。皮膚症状のうち白斑は生下時あるいは出生後早期に出現するが、その他の症状は思春期以降に著明になることが多い。通常、整容的問題や機能障害が生じた場合、悪性化した場合に治療の対象となる。

1) 白斑

通常生下時から生後数カ月以内に出現する。不明瞭な白斑で、特に治療を有しない事が多い。

2) 顔面の血管線維腫

顔面の血管線維腫は5歳以上の結節性硬化症患者の80%以上に認められ、白斑と並んで本症に特異的な症状の一つである。乳幼児期初期にはvascular spider様の病変として認められ、5歳頃になって血管線維腫らしい形状を完成する。その後思春期頃より皮疹が著明になってくる為、美観を損なうものに対しては、治療を行う。血管が多く赤みの強いものに対してはYAGレーザーを、小丘疹の集簇や散在からなる皮疹に対し

ては、液体窒素療法、CO<sub>2</sub>レーザーを用いたレーザーアブレーション等を施行する。病変が高度で、桑の実状あるいはブドウの房状の局面を呈する場合は外科的治療が適応。下顎部や前額部、頭部に認められる結合組織成分が著明で、大きな局面を呈する、いわゆるfibrous forehead and scalp plaquesは、結合組織成分が多く、手術的治療が適応である。

3) 粒起革様皮, シャグリンパッチ

5歳以下の患者の25%に、5歳以上の患者では50%の頻度で認められる。通常は思春期以降に、背部、特に腰仙部、あるいは腹部に非対称性の局面として出現することが多い。10センチメートル以上の大きなものは切除の希望も多く、通常何度かに分けて外科的切除の適応となる。

4) 爪囲線維腫

通常思春期以降に出現し、徐々に増大する。30歳以上の結節性硬化症の患者の88%に認められるとの報告もある。易出血性で、日常生活の障害となる場合は外科的切除の対象となる。但し、切除してもすぐ再発

表2 結節性硬化症の診断基準

<p>大症状</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>2. 非外傷性多発性爪囲線維腫</li> <li>3. 3つ以上の白斑 (hypomelanotic macules, three or more)</li> <li>4. シカグリパンチ (shagreen patch/connective tissue nevus)</li> <li>5. 多発性の網膜の過誤腫 (multiple retinal nodular hamartomas)</li> <li>6. 大脳皮質結節 (cortical tuber) * 1</li> <li>7. 脳室上衣下結節 (subependymal nodule)</li> <li>8. 脳室上衣下巨大細胞性星状細胞腫 (subependymal giant cell astrocytoma)</li> <li>9. 心の横紋筋腫 (cardiac rhabdomyoma)</li> <li>10. 肺リンパ管筋腫症 (lymphangiomyomatosis) * 2</li> <li>11. 腎血管筋脂肪腫 (renal angiomyolipoma) * 2</li> </ol> <p>小症状</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 歯エナメル質の多発性小腔 (multiple, randomly distributed dental enamel pits)</li> <li>2. 過誤腫性直腸ポリープ (hamartomatous rectal polyp) * 3</li> <li>3. 骨シスト (bone cyst) * 4</li> <li>4. 放射状大脳白質神経細胞移動線 (cerebral white matter radial migration lines) * 1, 4, 5</li> <li>5. 歯肉の線維腫 (gingival fibromas)</li> <li>6. 腎以外の過誤腫 (nonrenal hamartoma) * 3</li> <li>7. 網膜無色素斑 (retinal achromic patch)</li> <li>8. 散在性小白斑 (confetti skin lesions)</li> <li>9. 多発性腎嚢腫 (multiple renal cyst) * 3</li> </ol> <p>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</p>
---

\* 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 組織診断があることが好ましい。

\* 4 レントゲン所見で充分である。

\* 5 3つ以上の radial migration lines は大症状に入れるべきだという意見もある。

生殖細胞モザイク (Germline Mosaicism) の診断基準

1. 二人以上の子供が結節性硬化症に罹患している

2. 両親のいずれも結節性硬化症の症状がない

以上の2項目を満足する場合

してくる。

## 2. 精神神経学的症状

本症状は結節性硬化症の最も重要な症状の一つであり、かつては、痙攣発作と精神発達遅滞とが三主徴のうちの二症状であった。その他自閉症などの行動異常も認められる。

### 1) 痙攣発作

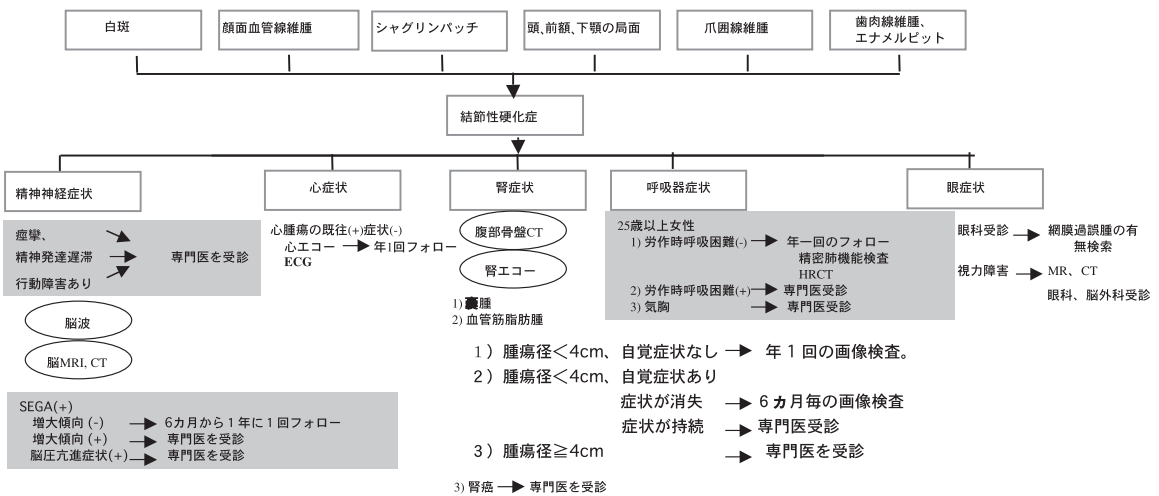
結節性硬化症患者の84%にみられ、本症患者の92%の初発症状である。生後4~6カ月頃に気づかれることが多い。多彩な発作を生じ、治療に抵抗性のことが多い。4歳以下で高頻度にgeneralizedな痙攣発作を認めた場合、治療に抵抗性の場合、west syndrome

では精神発達遅滞を伴う確率が極めて高い。結節性硬化症本来の原因以外に、痙攣発作によっても二次的に精神発達遅滞を生じる可能性があり、速やかに小児科や神経内科、精神神経科専門医へ紹介がのぞまれる。但し実際には皮膚科を受診する前に小児科等で痙攣発作の加療を受けていることが殆どである。他の痙攣発作に対するのと同様に、ACTH, hydrocortisone, その他抗痙攣剤を使用する。γ-aminobutyric acid (GABA) amino transferase のinhibitorであるVigabatrin (Sabril)は有効であるが、現在日本では使用が認められておらず、パーマネントの視野狭窄を生じるため、通常west syndromeに限って使用されていることが多い。最近では脳MEG(脳磁図)やPETが痙攣原因部位の決

表 3 結節性硬化症の治療ガイドラインの概略

	治療適応	治療方法
1. 皮膚症状 白斑 顔面血管線維腫	美観を損なう、出血が多い	経過観察 血管が多く紅い 小丘疹 桑実状 YAG レーザー 液体窒素療法、CO2 レーザー 外科的切除
前額、頭、下顎の局面 シヤグリンパッチ 爪下線維腫	美観を損なう 大きなもの 易出血性、機能障害	外科的手術療法 何度かに分けて外科的切除 外科的切除（但し易再発性）
2. 精神神経学的症状 痙攣発作	west syndrome 薬物療法無反応	抗けいれん剤、ACTH、hydrocortisone vigabatrin
SEGA	脳腫瘍 水頭症 脳圧亢進症状	ベット、脳磁図、MRI 等でフォーカス同定後ガンマナイフ、 外科的切除 外科的切除 シャント術 シャント術、ガンマナイフによる腫瘍切除 発達訓練、療育
精神発達遅滞 自閉症 多動症 (hyper activity)		
3. 腎症状 腎嚢腫	腎不全 高血圧	透析 降圧剤等
血管筋脂肪腫	1) 腫瘍径 < 4cm a. 自覚症状 (-) b. 自覚症状 (+) 症状持続 症状消失 2) 腫瘍径 ≥ 4cm a. 自覚症状 (-) 増大傾向 (-) 増大傾向 (+) b. 自覚症状 (+)	年 1 回の画像検査 (CT や超音波) 2) b. に準ずる 6 カ月毎の画像検査
腎癌 extrapulmonary lymphangiomyomatosis		6 カ月毎の画像検査 2) b. に準ずる 腫瘍塞栓術 (TAE)、外科的腫瘍摘出術、腎部分切除術 * できる限り腎の温存を考える * TAE 後の再発率が高い 外科的切除 経過観察 * 悪性リンパ腫との鑑別が問題
4. 呼吸器症状 MMPH		経過観察 * 粟粒結核 散布性転移性腫瘍等との鑑別 年 1 回のフォロー HRCT、精密肺機能検査 (FEV1, FEV1/FVC, DLco) 治療を検討 ホルモン治療 1. LH-RH アゴニストによる偽閉経療法 (GnRH 療法) 2. プロゲステロン療法 3. 外科的卵巣摘出術 (1, 2, 有効時) * 更年期障害、骨粗鬆症、心疾患に注意 気管支拡張療法 抗コリン薬、β2 刺激薬、徐放性テオフィリン
LAM (過誤腫性リンパ管筋腫症)	労作時呼吸困難 (-) 労作時呼吸困難 (+) 常時酸素療法・内科的治療が無効 気胸 繰り返す気胸	肺移植 安静、脱気、外科的治療 胸膜癒着術 (内科的、外科的) 外科的臓胸膜癒着術 * 胸膜癒着術の既往は胚移植適応外
5. 心症状 心横紋筋腫	無症状	年 1 回心エコーでフォロー * 加齢とともに縮小消退 外科手術、心電図によるフォロー
6. 血管症状 中型動脈血管の内腔狭窄 大血管に動脈瘤	重篤な症状 重篤な場合	外科的処置 外科的処置
7. 眼科症状 網膜過誤腫	網膜剝離 硝子体出血	phthocoagulation
脳腫瘍増大による二次的の症状	乳頭浮腫、視神経萎縮	脳腫瘍の外科的切除
8. 骨症状 骨硬化	治療適応	治療方法 経過観察 * osteoma osteoblastoma の転移と鑑別 経過観察
骨嚢胞 + 骨膜骨新生		経過観察 * 針生検などは出血の危険性があるため安易に施行しない 経過観察
9. 腹腔内臓症状 肝臓腫瘍 血管腫、血管筋脂肪腫、肝腺腫		
脾臓、子宮の過誤腫 消化管症状 線維腫、エナメルビット 大腸の内腔狭窄 線維腫性ポリープ	重篤時 重篤時	外科的治療 外科的治療

表4 結節性硬化症の診断手順



定に有効であると考えられており、抗痙攣薬に抵抗性の痙攣に対して、MRIにこれらを組み合わせて痙攣発作のフォーカスを同定し、その原因部分に外科的治療を施行する事も行われている。痙攣発作がおさまっても脳波検査で異常を認めることが多いため、脳波によるフォローが必要である。

### 2) subependymal giant cell astrocytoma (SEGA)

本症に特徴的で、本症患者の6%以上がSEGAをもっている。側脳室壁に好発し、小児期から思春期にかけて急速に増大する事が多い為、むしろ、痙攣発作や精神発達遅滞、行動異常などの症状が認められない結節性硬化症の患者の脳腫瘍等を見逃さないように注意を払うべきである。腫瘍自体は良性であるが、腫瘍の増大にともない、しばしば、頭痛、嘔吐、両側性の乳頭浮腫などの腫脳圧亢進症状やモンロー孔の閉塞による水頭症の症状をみる。最近、種々のmTORの阻害剤が本症の治療薬として検討されている。なかでも、rapamycinは実際に本症の患者に投与され脳のastrocytomaの縮小も報告されている。しかしながら、いまだに研究段階であり、通常は外科的治療が主である。水頭症に対してはシャント術、脳腫瘍に対してはガンマナイフを用いた切除や外科的切除が施行される。

### 3) その他

精神発達遅滞、自閉症やhyperactivityが目立ってきている。発達を評価し、適切な指導をし、時に発達訓練や療育を行う。

### 3. 腎症状

結節性硬化症の患者の80%以上が何らかの腎病変を持っている。嚢腫(cyst)、血管筋脂肪腫(angiomyolipoma; AML)および腎癌(renal cell carcinoma)が本症に特徴的な病変である。

#### 1) 腎嚢腫

TSC2遺伝子に隣接するpolycystic kidney遺伝子(PKD1)の関与も考えられており、その場合には小児期に発症することが多い。臨床的には、腎機能障害および高血圧の原因となる事が多く、高血圧の治療や慢性腎不全例には透析療法が必要となる。

#### 2) 血管筋脂肪腫

Sporadic-AMLと違い両側性、多発性のことが多い。臨床的には、腰腹痛を呈することもあるが、多くの場合は無症状で、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。腫瘍の発育は様々であるが、特に10代の腎腫瘍では急速に増大することが多く、突如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る。特に腫瘍径が4cm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。従って、定期的な画像検査(CTや超音波検査)や、増大傾向の有無のフォローが不可欠である。線量や費用等を考えれば、大きさのフォローはエコーでよいと思われる。

治療方針の選択に際しては、概ね、大きさと自覚症状により以下のような対応が望ましいと思われる<sup>31)~33)</sup>。

a) 腫瘍径<4cm, 自覚症状なし	年1回の画像検査.
b) 腫瘍径<4cm, 自覚症状あり 症状が持続	d) に準ずる
症状が消失	6カ月毎の画像検査
c) 腫瘍径≥4cm, 自覚症状なし 腫瘍増大傾向なし	6カ月毎の画像検査
腫瘍増大傾向あり	d) に準ずる
d) 腫瘍径≥4cm, 自覚症状あり	腫瘍の塞栓療法 (TAE) 外科的腫瘍摘出術, 腎部分切除術など

治療方針の決定は、泌尿器科、腎臓内科、放射線科などの関連診療科と連携して行うが、Sporadic-AMLと違い両側性、多発性である為、できる限り腎臓の温存を考えるべきである。また、Sporadic-AMLと違いTAE後の再発率が高いことも念頭におくべきである。

### 3) 腎癌

結節性硬化症の腎腫瘍は通常良性腫瘍であるが、時に腫瘍の増大に伴い、その一部より悪性腫瘍が出現することがある。多くは血管筋脂肪腫と混在し両側、多発性の事が多い。悪性腫瘍に対しては、外科的療法が必要である。

### 4) extrapulmonary lymphangioliomyoma

時に肺外LAMが主病変であることもある。通常自覚症状はなく、治療を要せず、経過観察のみでよい場合が多い。悪性リンパ腫との鑑別が問題となる。

## 4. 呼吸器症状

本症に特徴的なのは multifocal micronodular type 2 pneumocyte hyperplasia (MMPH) と pulmonary lymphangiomyomatosis (LAM) である。

### 1) MMPH

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る。特に治療は要しないが、粟粒結核や肺癌、転移性腫瘍等とまちがえられることもあり、注意を要する<sup>34)~36)</sup>。

### 2) LAM

40歳以上の結節性硬化症患者の主な死因のひとつであり、進行性で予後が悪い。idiopathic-LAMは1/1,000,000の頻度の希な疾患であるが、TSC-LAMの発症頻度は20歳以上の女性の結節性硬化症患者に限ると従来いわれていたのと比較して高頻度に認められる。通常、LAMの発症年齢は30~35歳頃で、繰り返す気胸と徐々に進行する呼吸困難が特徴的な症状で、

肺病変、呼吸機能は進行性で経年的に悪化する。但し、その進行速度は個人差が大きい。TSC-LAMは頻度は高いが軽症例が多く、時に繰り返す気胸で発症することもあるが、通常殆ど無症状である。よほど進行しないと、単純胸部X線では異常が認められない。もっとも早期に変化が認められるのは、HRCTと精密肺機能検査である。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、また、精密肺機能検査ではFEV1、FEV1/FVC、DL<sub>CO</sub>能の低下の有無を経過観察し<sup>37) 38)</sup>、異常を認めた場合には速やかに呼吸器内科の専門医の受診を勧めるのが望ましい。特に労作時呼吸困難を伴う患者では悪化傾向が強いとされているので、労作性呼吸困難を認めない場合は年一回の上記検査施行による経過観察でも良いと思われるが、労作性呼吸困難を認める症例では、速やかに呼吸器内科の専門医と相談し、年齢、妊娠の希望の有無などを考慮して、治療を検討する。治療においては、LAMの発症と進行には女性ホルモンの関与が推測されるため、従来からホルモン治療が行われてきたが、必ずしも確立された治療法ではなく、現時点でLAMの進行を確実に防止できる有効な治療法はない。また、妊娠・出産は以前は禁忌と考えられていたが、(妊娠に伴う生理的負荷に耐えうる心呼吸機能の十分なゆとりがあることが前提であるが、)最近では必ずしも禁忌とは言えないと考えられている。閉塞性換気障害の顕著な症例では、慢性閉塞性肺疾患(COPD)での投与法に準じて、抗コリン薬、β<sub>2</sub>刺激薬の吸入(LABA)か貼付薬および徐放性テオフィリン製剤などを用いて、気管支拡張療法を行う。又気胸を起こした場合は、通常気胸治療方針に準じて治療を行う。但し、LAMは気胸を繰り返すことが多く、気胸に対する治療を反復することにより



不完全・不規則な胸膜癒着を生じ、高度の拘束性換気障害に陥る症例が経験されるので注意を要する。

参考までに、LAM の治療指針<sup>39)~41)</sup>に基づいたLAM の治療法を別紙に示したが、実際の治療は呼吸機内科の専門医の先生にお願いすべきである。

## 5. 心症状

結節性硬化症では胎児期、新生児期、乳幼児期に心横紋筋腫が高頻度（患者の50%）に認められ、新生児期、乳幼児期における重要な死因の一つとなっている<sup>39)</sup>。大部分は無症状であるが、腫瘍が心腔内に突出して血液の流れを閉塞する場合、心筋内の腫瘍が心筋の収縮を障害する場合、腫瘍が刺激伝導系を障害する場合に、心筋肥大、鬱血性心不全、不整脈、Wolff-Parkinson-white syndrome などの症状を呈し、重篤な場合には、手術の対象となる。無症状の場合には加齢とともに、腫瘍は縮小消退していくため、年一回、心エコーで心腫瘍の縮小をフォローする。その他、洞性頻脈、心室性頻脈、完全ブロック、異所性リズムなど、心筋内の腫瘍による伝導系の障害の為に起こったと思われる不整脈が認められる時は、心電図によるフォローが必要である。

## 6. 血管症状

大血管に動脈瘤が認められることもあるが、腎動脈や肺動脈、肝動脈などの中型の動脈血管の血管壁の中膜が肥厚し、弾性板が欠如し、硝子化をおこして内腔の狭窄をひきおこすことが多い。ひどければ、いずれも外科的処置の適応となる。

## 7. 眼症状

約50%の患者に、網膜や視神経の過誤腫が認められる。大部分は石灰化していくが、まれに増大し、網膜剝離や硝子体出血の原因になる。過誤腫が黄斑部にかかった場合は視力障害を生じることもあるが、通常は無症状のことが多いため、一度は眼科の専門医を受診するのが望ましい。時に photocoagulation の適応となることもある。視力障害が生じた場合は、脳腫瘍のために乳頭浮腫や視神経の萎縮を起こした可能性が高く、脳腫瘍の手術的治療が必要なこともあり、速やかに眼科や脳外科の専門医を受診すべきである。

## 8. 骨症状

骨病変は本症ではしばしば出現し(45~66%)、通常

症状を伴わない骨の硬化が認められる。頭蓋骨、脊椎、骨盤にはしばしば骨硬化像が認められ、osteoma や osteoblastoma の転移とまちがえられる事もあり、注意を要する。手や足の骨、特に、中手骨や中足骨では、周囲に骨の新生を伴った、囊腫様の病変が認められる。経過観察のみで治療は要しない事が多い。

## 9. 肝臓の腫瘍

血管筋脂肪腫や血管腫が多い。その他、肝腺腫などを認める。いずれも自覚症状は認めない。診断確定の為に針生検等は出血を引き起こす危険性がある為、安易に施行すべきではない。外科的処置が必要となることは少ない。その他、脾臓や子宮に過誤腫を認めることがあるが、通常フォローのみで十分な場合が多い。

## 10. その他

頬粘膜、歯肉、舌底面、口蓋にも線維腫などの腫瘍が認められる。歯に enamel defect (enamel pit) と呼ばれる小さなエナメル質の欠損を高頻度に認める。大腸の壁の一部が肥厚し、内腔の狭窄をおこすことがある。直腸の線維腫性ポリープが認められる。いずれも、ひどい場合は外科的治療の対象となる。

## 遺伝相談

本症は常染色体優性遺伝性疾患であるので、本人が罹患している場合は子供に遺伝する確率は50%である。但し、両親ともに健常であっても突然変異により、約1/10,000の確率で本症を生じる可能性がある。出生前診断に関しては、原因遺伝子が同定されているが、原因遺伝子が大きく、2つもあり、さらにホットスポットがないため、解析が困難であり、検出率も60~80%と低い。また、遺伝子の変異が確定されても、臨床症状や予後予測する事が困難であり、個々の患者の重傷度にも大きな開きがある。現時点では胎児の罹患が確認できても、有効な治療法がない。以上のような観点から、出生前診断の是非に関しては、倫理的に統一見解が得られていないのが現状である。

## 結 語

結節性硬化症は全身の疾患であり、症状も程度も種々である。皮膚は本症の好発部位のひとつであり、最近の診断技術の進歩に伴い従来なら見逃されてきたであろう、軽症の患者が皮膚科ではじめて診断を受ける場合もめずらしくなくなっている。本症の患者



を診察した場合には必ず、他の症状の有無や程度を検索し、必要に応じて他科の専門医をコンサルトすべきである事を肝に銘じておくべきである。また、軽症の患者が増加するに従って、次世代への遺伝が問題になってくる。原因遺伝子や病態解明は、加速度的に進

んでいるが、現時点では原因遺伝子が同定されても必ずしも症状診断にはならないこと、又根本的な治療法がないことを充分に認識したうえで、個々の患者の診断治療に当たって頂きたい。

## 文 献

- 1) Rayer PFO: Traite theorique et pratique des maladies de la peau. 2nd ed. JB baillier, Paris, 1835.
- 2) von Recklinghausen F: Ein herz von einem neugebotene welches mehrere theils nach aussen, theils nach den hohlein prominirende tumoren (myomen) trug, *Monatschr Geburtsheilkd*, **20**: 1-2, 1862.
- 3) Bourneville D: Scleroce tubereuse des circonvolution cerebrales idiotie et epilepsie hemiplegique, *Arch de neural*, **1**: 81-91, 1880.
- 4) Pringle JJ: A case of congenital adenoma sebaceum, *Br J Dermatol*, **2**: 1-14, 1890.
- 5) Gunther M, Penrose LS: The genetics of epiloia, *J Genet*, **31**: 413-430, 1935.
- 6) The European chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium: Identification and characterization of tuberous sclerosis gene on chromosome 16, *Cell*, **75**: 1305-1315, 1993.
- 7) Van Sleghenhorst M, Hoogt R, Hermans C, et al: Identification of The Tuberous Sclerosis Gene TSC1 on Chromosome 9q34, *Science*, **277**: 805-809, 1997.
- 8) 大塚藤男ほか: ガイドライン, 神経皮膚症候群(母斑症)における遺伝子解析研究とこれを応用した診療に関するガイドライン(案)結節性硬化症, 厚生科学研究特定疾患対策研究事業(神経皮膚症候群の新しい治療法の開発と治療指針作製に関する研究)平成12年度研究報告書, 東京, 2001, 87-92.
- 9) 大塚藤男ほか: 治療指針, 結節性硬化症, 厚生科学研究特定疾患対策研究事業(神経皮膚症候群の新しい治療法の開発と治療指針作製に関する研究)平成13年度研究報告書, 東京, 2002, 79.
- 10) Gomez MR: Tuberous sclerosis complex. Oxford University Press, New York, Oxford, 1999.
- 11) Johns AC, Daniells CE, Snell RG, et al: Molecular genetic and phenotypic analysis reveals differences between TSC1 and TSC2 associated familial and sporadic tuberous sclerosis, *Hum Mol Genet*, **12**: 2155-2161, 1997.
- 12) Jones AC, Shyamsundar MM, Thomas MW, et al: Comprehensive Mutation analysis of TSC1 and TSC2-and phenotypic correlation in 150 families with tuberous sclerosis, *Am J Hum genet*, **64**: 1305-1315, 1999.
- 13) van Sleghenhorst M, Verhoef S, Tempelaars A, et al: Mutational spectrum of the TSC1 gene in a cohort of 225 tuberous sclerosis complex patients: no evidence for genotype-phenotype correlation, *J Med Genet*, **36**: 285-289, 1999.
- 14) Carbonara C, Longa L, Grosso E, et al: 9q34 loss of heterozygosity in tuberous sclerosis astrocytoma suggests a growth suppressor-like activity also for TSC1 gene, *Hum Mol Genet*, **3**: 1829-1832, 1994.
- 15) Green AJ, Johnson PH, Yates JR: The tuberous sclerosis gene on chromosome 9q34 act as a growth suppressor, *Hum Mol Genet*, **3**: 1833-1834, 1994.
- 16) Lamb RF, Roy C, Diefenbach TJ, et al: The TSC1 tumour suppressor hamartin regulates cell adhesion through ERM proteins and the GTPase Rho, *Nat Cell Biol*, **2**: 281-287, 2000.
- 17) Tapon N, Ito N, Dickson BJ, et al: The Dorosophila tuberous sclerosis complex gene homologs restrict cell growth and cell proliferation, *Cell*, **105**: 345-355, 2001.
- 18) Green AJ, Smith M, Yates JR: Loss of heterozygosity on chromosome 16p13.3 in hamartomas from tuberous sclerosis patients, *Nature Genet*, **6**: 193-196, 1994.
- 19) Sepp T, Green AJ, Yates JRW: Loss of heterozygosity in tuberous sclerosis hamartomas, *J Med Genet*, **33**: 962-964, 1996.
- 20) Xiao GH, Shoarinejad F, Jin A, Golemis EA, Yeung RS: The tuberous sclerosis 2 gene product, tuberin, functions as aRab5 GTPase activating protein (GAP) in modulating endocytosis, *J Biol Chem*, **272**: 6097-6100, 1997.
- 21) Soucek T, Holz G, Bernaschek G, Hengstschlager M: A role of the tuberous sclerosis gene-2 product during neural differentiation, *Oncogene*, **16**: 2197-2204, 1998.
- 22) Soucek T, Yeung RS, Hengstschlager M: Inactivation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27 upon loss of the tuberous sclerosis complex gene-2, *Proc Natl Acad Sci*, **95**: 15653-15658, 1998.
- 23) Henry KW, yuan X, Koszewski NJ, Onda H,

- Kwiatkowski DJ, Noonan DJ: Tuberous sclerosis gene 2 product modulates transcription mediated by steroid hormone receptor family members, *J Biol Chem*, **273**: 20535–20539, 1998.
- 24) Ito N, Rubin GM: Gigas, a drosophila homolog of tuberous sclerosis gene product-2, regulates the cell cycle, *Cell*, **96**: 529–539, 1999.
- 25) Potter CJ, Huang He, Xu T: Drosophila TSC1 functions with TSC2 to antagonize insulin signaling regulating cell growth, cell proliferation, and organ size, *Cell*, **105**: 357–368, 2001.
- 26) Tee AR, Manning BD, Roux PP, et al: Tuberous sclerosis complex gene products, Tuberin and Hamartin, control mTOR signaling by acting as a GTPase-activating protein complex toward Rheb, *Curr Biol*, **13**: 1259–1268, 2003.
- 27) Inoki K, Li Y, Xu T, et al: Rheb GTPase is a direct target of TSC 2 GAP activity and regulates mTOR signaling, *Genes Dev*, **17**: 1829–1834, 2003.
- 28) Tee AR, R Anjum, J Blenis: Inactivation of tuberous sclerosis complex-1 and -2 gene products occurs by phosphoinositide 3-kinase/akt-dependent and -independent phosphorylation of tuberin, *J Biol Chem*, **278**: 37288–37296, 2003.
- 29) Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, Crowson CS: Cause of death in patients with tuberous sclerosis, *Mayo Clin Proc*, **66**: 792–796, 1991.
- 30) Roach ES, Gomez MR, Northrup H: Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria, *J Child Neurol*, **13**: 624–628, 1998.
- 31) Kothary N, Soulen MC, Clark TWI, Wein AJ, et al: Renal Angiomyolipoma: long-term results after arterial embolization, *J Vasc Interv Radiol*, **16**: 45–50, 2005.
- 32) Harabayashi T, shinohara N, Katano H, Nonomura K, Shimizu T, Koyanagi T: Management of renal angiomyolipomas associated with tuberous sclerosis complex, *J Urology*, **171**: 102–105, 2004.
- 33) Yamakado K, Tanaka N, Nakagawa T, Kobayashi S, Yanagawa M, Takeda K: Renal angiomyolipoma: Relationship between tumor size, aneurysm formation, and Rupture, *Radiology*, **225**: 78–82, 2002.
- 34) Maruyama H, Ohbayashi C, Hino O, Tsutsumi M, Konishi Y: Pathogenesis of multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia and lymphangiomyomatosis in tuberous sclerosis and association with tuberous sclerosis genes TSC1 and TSC2, *Pathol Int*, **51**: 585–594, 2001.
- 35) Kobayashi T, Satoh K, Ohkawa M: Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia associated with tuberous sclerosis, *Acta Radiol*, **46**: 37–40, 2005.
- 36) Kobashi Y, Yoshida K, Miyashita N, Niki Y, Matsushima T, Irei T: Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia in a man with tuberous sclerosis, *Intern Med*, **44**: 462–466, 2005.
- 37) Taveira-DaSilva AM, Steagall WK, Moss J: Lymphangiomyomatosis, *Cancer Control*, **13**: 276–285, 2006.
- 38) Avila NA, Dwyer AJ, Rabel A, Moss J: Sporadic lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis complex with lymphangiomyomatosis: comparison of CT features, *Radiology*, **242**: 277–285, 2006.
- 39) 林田美恵ほか：肺リンパ脈管筋腫症に関する全国疫学調査，厚生労働省難治性疾患克服研究事業（呼吸不全に関する調査研究）平成16年度研究報告書，東京，2005，102–105。
- 40) 大塚晃子ほか：リンパ脈管筋腫症患者の健康関連 Quality of life 調査（中間報告），厚生労働省難治性疾患克服研究事業（呼吸不全に関する調査研究）平成16年度研究報告書，東京，2005，106–108。
- 41) 佐藤輝彦ほか：当科におけるリンパ脈管筋腫症42例の治療経験，厚生労働省難治性疾患克服研究事業（呼吸不全に関する調査研究）平成16年度研究報告書，東京，2005，109–112。
-