

小児科診療 UP-to-DATE

2016年3月9日放送

結節性硬化症のトータルケア

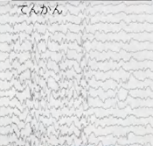
東京大学大学院 発達医科学
教授 水口 雅

結節性硬化症は神経皮膚症候群を代表する疾患のひとつであり、人口1万人に1人の割合で診断されます。神経皮膚症候群という名のおり神経と皮膚に症状が出やすく、神経症状としてはてんかんと知的障害が有名ですし、皮膚症状では顔面血管線維腫というにきびに似た赤い腫瘍が特徴的です。ただし実際には、神経と皮膚だけでなく、心臓、腎臓など他の多くの臓器にも病変や症状が出ますから、本質的には全身の病気です。

結節性硬化症の病変や症状は多彩で、患者ひとりひとりで種類も重症度も大きく異なります。大きく分けて、3種類の症状があります。第1の種類の症状は知的障害や自閉症など、脳の機能障害です。第2の種類の症状は先天的な形成異常で、大脳の皮質結節や腎臓の嚢胞などがその代表です。脳の皮質結節はしばしばてんかん発作の焦点になりますし、腎臓の嚢胞も大きくなると高血圧や腎機能の低下につながります。第3の種類の症状は腫瘍です。結節性硬化症においては、発生する腫瘍の大部分は良性腫瘍です。代表としては脳の上皮下巨細胞性星細胞腫で、小児期または青年期、すなわち3歳から20歳くらいの年齢でしばしば生じます。また腎臓の血管筋脂肪腫もしばしば発生しま

結節性硬化症の病変・症状の年齢依存性変化と治療 (その1)

病変・症状	病理・病態	出現(発症)ないし増大(増悪)しやすい年齢	担当する診療科	備考
心横紋筋腫	腫瘍	胎児～新生児期	小児科(循環器)	自然経過で退縮
皮質結節	異形成	胎児～乳児期	小児科(神経)	てんかんの焦点
白斑	異形成	新生児～乳児期		治療不要
てんかん	機能障害	乳児期～学童期	小児科(神経)、 精神科、 脳神経外科	しばしば難治
知的障害、 自閉症	機能障害	乳児～幼児期	小児科、 精神科	
網膜過剰腫	腫瘍	幼児～学童期	眼科	増大しない。
腎嚢胞	異形成	幼児～学童期	小児科(腎臓)、 腎臓内科	



すが、これは10歳から20歳代にかけてが多いです。肺のリンパ管平滑筋腫も本質的には腫瘍性の病変で、これは20歳から30歳代の女性患者に多く見られます。このように結節性硬化症の腫瘍は後天的に発生して、徐々に大きくなるものが多いのですが、例外として心臓の腫瘍があります。結節性硬化症の心臓では胎児期に横紋筋腫という腫瘍ができやすく、胎児の超音波検査で見つかります。この腫瘍は生まれ

れた後、自然経過で小さくなってゆきます。つまり先天性に発生して、出生後に縮小する、例外的な腫瘍です。以上のように結節性硬化症の患者の症状には個人差だけでなく、年齢による差もあります。「いまいちばん気をつけなければいけないのは何か？」という点が、患者の年齢とともに大きく移り変わってゆくという特徴があります。

さて結節性硬化症の診断について、初めの段階では「結節性硬化症かどうか？」という点について診断をします。そして診断がついた後は「腫瘍など新たな病変や症状が出てきていないか？」という点について経過観察をします。検査としては脳のCT、MRIや脳波、心臓の超音波や心電図、肺のCTと肺機能検査、腎臓の超音波やMRI、眼の眼底検査といった検査がよく行われます。CT、MRI、超音波といった形態学的な検査が頻繁に用いられます。

結節性硬化症は全身疾患ですので、小児科のみならず多くの診療科が関与します。こどものてんかんや知的障害や自閉症は小児神経の専門医が担当し、心臓腫瘍による心不全や不整脈は小児循環器の専門医が担当しますが、これはどちらも小児科です。脳腫瘍が出来て手術するかどうかとなれば、脳神経外科にコンサルトします。腎臓の腫瘍であれば泌尿器科ですが、腫瘍から急に出血したようなケースでは放射線科による血管塞栓術が必要なときもあります。顔の皮膚病変が大きな問題となっていれば、皮膚科でレーザーなどの治療を受けますし、肺病変が出てくると呼吸器内科での治療となります。その他にも眼科、歯科、血管外科などに依頼するケースがあります。いろいろある症状の中で、患者さんのQOL低下の最大の要因となりやすいのがてんかん、知的障害、自閉症といった神経症状です。また知的機能の良い患者では、顔面血管線維腫などの皮膚病変が社会的なQOLを低下させます。いっぽう生命への危険という点からは脳や肺や腎臓の腫瘍が結節性硬化症における死亡の主な原因となります。

結節性硬化症の治療は、従来は個別の症状に対応した対症療法でした。例えばてんかんには抗てんかん薬の投与を行い、難治性てんかんではてんかん手術も行われます。脳や腎臓の腫瘍に対しても、従来は手術や放射線治療、インターベンションが中心でした。ところが数年前から新たにmTOR阻害薬というタイプの薬物を使った化学療法が脳と腎臓、さらに肺の腫瘍に対して適用可能となったので、治療の選択肢が一気に広がりました。mTOR阻害薬は問題の脳腫瘍や腎臓腫瘍に

結節性硬化症の病変・症状の年齢依存性変化と治療(その2)

病変・症状	病型・病態	出現(発症)ないし増大(増悪)しやすい年齢	担当する診療科	備考
上衣下巨細胞性星細胞腫	腫瘍	幼児～青年期(3～20歳)	脳神経外科	水頭症を合併、生命を脅かす。
顔面血管線維腫	腫瘍	学童～思春期	皮膚科	
TAND	機能障害	学童～青年期	小児科、精神科	
腎血管筋脂肪腫	腫瘍	学童～成人期(10～20歳代)	泌尿器科、放射線科	出血、生命を脅かす。
肺リンパ管平滑筋腫症	腫瘍	成人期(20～30歳代)	呼吸器内科	女性に多い。生命を脅かす。

TAND, TSC-associated neuro-psychiatric disorder

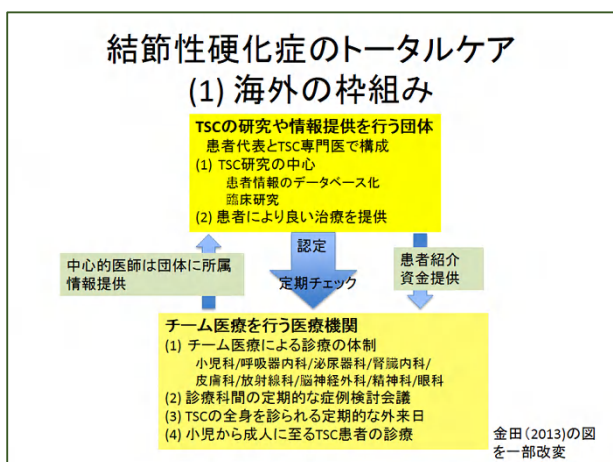
有効であるのみならず、それ以外の患者の症状、例えば顔面血管線維腫やてんかん、自閉症といった症状をも改善することがわかってきております。単にひとつの臓器や病変の治療でなく、全身の治療になっている点が、従来の治療法の枠を超える新しい治療法として患者と医療者の双方から大きな期待を集めています。

さて結節性硬化症の患者のトータルケアは、どの診療科が中心となって行えばよいのでしょうか？ 患者が小児、すなわち 20 歳以下であるうちはそう難しくなく、原則として小児科が中心となれば良いのです。小児科は元来こどもの全身を対象とする診療科です。大きな病院の小児科には神経だけでなく心臓や腎臓の専門医もいますから、ひとりの患者が複数の臓器に病変を持っていても、対応はさほど難しくないことが多いのです。しかし患者が成人、すなわち 20 歳以上に達すると、問題はだんだん難しくなります。患者のそれぞれにおいて最も大きな問題がどの症状であるかに応じて、皮膚科、脳神経外科、泌尿器科などの診療科のどれかを選ぶことになります。しかしこれら成人対象の診療科はどれも個別の臓器に特化した診療科であり、全身の症状や他の臓器を診ることが往々にして苦手です。このため自分の専門とする臓器以外の変化を見逃してしまう例もあります。例えば、てんかんがあって脳神経外科を受診していた患者が腎臓の検査を受けないでいるうちに、いつの間にか腎臓の腫瘍ができて、大きくなり、ついある日破裂して大出血に至ってしまったといったケースを耳にすることがあります。また知的障害や自閉症を持った患者への対応にも不慣れなことが多いです。一方、結節性硬化症では知的障害や自閉症以外にも、多動や衝動性や攻撃性などさまざまな精神症状、心理面の問題、学校や職場での困難を抱えていることが多く、これらに対するカウンセリングや精神的アプローチの重要性が、とくに欧米諸国で強く認識されてきております。

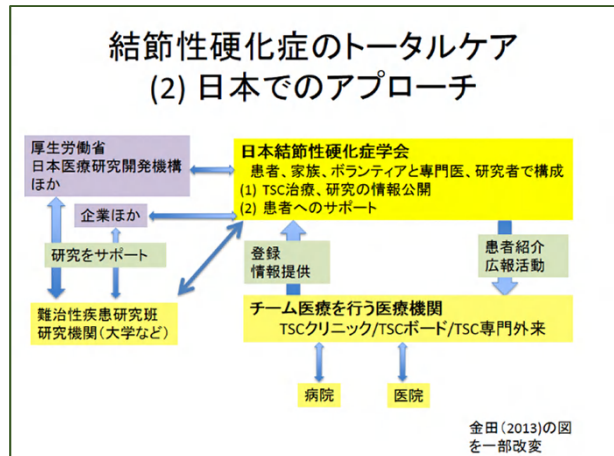
このように、結節性硬化症の患者、とくに成人に達した患者では、個別の診療科では良いトータルケアを提供しにくい、という問題があり、国内外で大きな問題となっております。この問題に対する取組みには 2 種類あります。まず第 1 の取組みは、結節性硬化症の患者・家族の代表と各診療科の専門医と研究者とで構成する結節性硬化症の全国組織を作ることです。欧米のいくつかの国にはそのような組織が以前からあり、機能していました。日本においても 2012 年に日本結節性硬化症学会が立ち

結節性硬化症の治療

臓器	病変・症状	従来からの治療	新しい薬物治療
脳	知的障害・自閉症	環境調整、行動療法ほか	
	てんかん	抗てんかん薬 焦点切除、離断術	
	上衣下巨細胞性星細胞腫	腫瘍切除、シャント術	mTOR阻害薬(everolimus)
心臓	横紋筋腫	抗不整脈薬ほか	
肺	リンパ脈管平滑筋腫症	酸素、薬物ほか	mTOR阻害薬(sirosimus)
腎臓	血管筋脂肪腫	腎部分切除、摘除術	mTOR阻害薬(everolimus)
		経動脈的塞栓術	
皮膚	顔面血管線維腫	手術、レーザーほか	
注		臓器別の対症療法	保険適応のある病変(緑)のみならず、他の症状(うす緑)にも効く全身療法



上がり、患者と医療従事者と研究者が共同してより良い治療の提供とともに、研究の推進を目指しています。次に第2の取組みは結節性硬化症ボード、あるいは結節性硬化症クリニックといった病院内のシステムです。結節性硬化症ボードとは、結節性硬化症の診療に関与する小児科、小児神経、脳神経外科、泌尿器科などの診療科が月1回程度、病院内でカンファレンスを開いて患者に関する情報交換とディスカッションを行うものです。結節性硬化症クリニックとはそれらの診療科が同じ曜日に専門外来を開いて、ひとりの患者が複数の診療科を1日で回れるようなシステムです。こうしたシステムによって、患者の利便性が高まるだけでなく、複数の診療科の間の意思疎通が良くなりますし、各診療科が結節性硬化症の全身の病態について全体的に理解した上で診療するようになりますから、患者に対するケアの質は格段に向上するはずで



結節性硬化症クリニックとはそれらの診療科が同じ曜日に専門外来を開いて、ひとりの患者が複数の診療科を1日で回れるようなシステムです。こうしたシステムによって、患者の利便性が高まるだけでなく、複数の診療科の間の意思疎通が良くなりますし、各診療科が結節性硬化症の全身の病態について全体的に理解した上で診療するようになりますから、患者に対するケアの質は格段に向上するはずで

結節性硬化症ボードや結節性硬化症クリニックは、まだ日本全国でも数えるほどしかできていないシステムではありますが、このような先駆的な試みがうまくゆき、近い将来、すべての地方に少なくとも1つ以上このような専門病院ができて、結節性硬化症患者の診療の拠点になってゆくことがいま、強く期待されます。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>