

小児科診療 UP-to-DATE

2017年9月20日放送

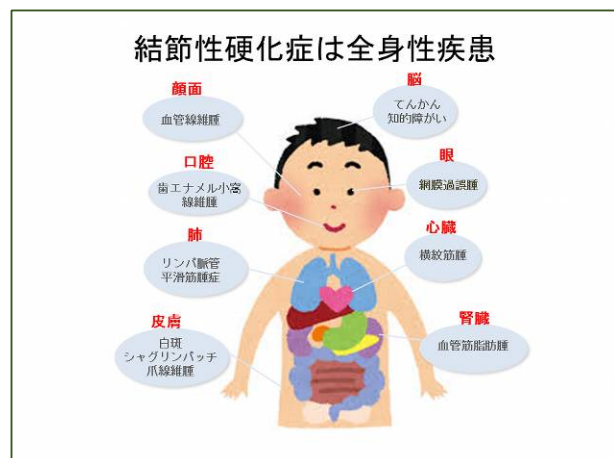
結節性硬化症の自然歴に根ざした包括的診療

鳥取大学 脳神経小児科
教授 前垣 義弘

結節性硬化症は、遺伝子変異が原因であり、脳や皮膚、腎臓、肺、心臓、目、口腔内など多くの臓器に年齢と共に症状が現れます。そのために、複数の診療科と共同で診てゆく包括的診療が大切です。近年、結節性硬化症に有効な治療薬が使えるようになりましたので、できるだけ早く診断し、各臓器の状態を定期的に検査することが非常に重要になってきました。

結節性硬化症の最も早く表れる症状で頻度が高いものは、てんかん発作です。結節性硬化症の患者さんの60-80%はてんかんを発症し、多くは2歳までに発作が起こります。特に點頭てんかんが多く、1歳までに発作が起こります。點頭てんかんの発作は、頭を前屈し手足を固くする1秒程度の発作を10-20秒間隔で規則的に数分間繰り返します。結節性硬化症に生じた點頭てんかんには、ビガバトリンとい

う薬が良く効きますが、この薬は認定された施設でしか使うことができません。従いまして早めに、小児神経あるいはてんかん専門施設を受診した方が良いでしょう。1歳以降に生じる発作は、ほとんどが部分発作といって、いろいろな発作症状を表します。内服薬で発作が治まらないこともありますので、小児神経あるいはてんかん専門医で治療を受けることが良いでしょう。薬で発作が止まらない場合には、外科手術で発作が止まることもあります。



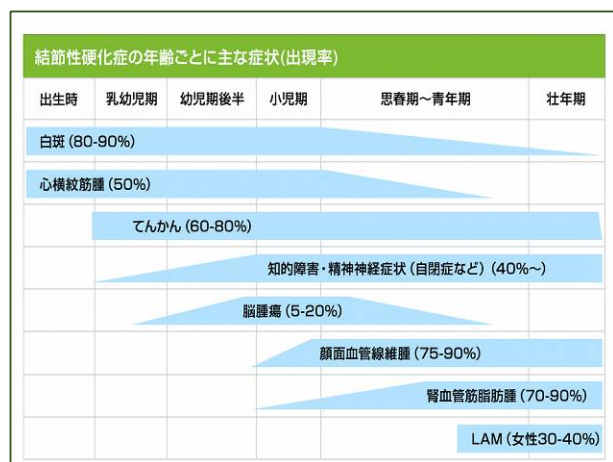
てんかん発作を起こした結節性硬化症の患者さんの多くは、発達に遅れを認めますので、療育や教育的な配慮が必要になります。また、自閉症や多動・衝動性などの精神神経症状を認めることもありますので、小児神経科や精神科で指導や治療を受けることが必要になります。知的障害の重い患者さんに、このような精神神経症状の合併が多いです。

結節性硬化症の、5-20%に脳腫瘍が発生します。巨細胞性星細胞腫という良性腫瘍ですが、年単位でゆっくり大きくなります。脳腫瘍が大きくなりますと水頭症といって脳に水が溜まり、頭痛や嘔吐を来します。腫瘍が大きくなることで脳を圧迫したり、脳出血を起こしたりします。この脳腫瘍は小児期に生じますので、小児期には、年1回は頭のCTやMRIを撮って確認することが大切です。結節性硬化症に生じた脳腫瘍に対しては、抗がん剤のエベロリムスが有効です。脳外科手術を行うか、エベロリムスの内服治療を行うかは、患者さんの状態で判断しますので、専門の先生と相談して決めます。

次に皮膚症状についてご説明いたします。結節性硬化症のほぼ全ての患者さんに皮膚症状を認めます。白斑という白いアザは生まれた時からあり、成長による変化はありません。おなかや背中に見られ、木の葉のような形をしています。健診などで白斑から診断に至ることがあります。血管線維腫と言って、ニキビのような赤いぶつぶつが、顔の頬から鼻にかけて見られます。これは、良性腫瘍であり、ほぼ全ての患者さんで見られます。5-6歳ころから出始め、思春期頃を目立ってきます。その他の皮膚症状には、爪の根元にできる小さな固い腫瘤や、腰回りにできる表面がぶつぶつした隆起性の腫瘤、おでこにできる赤い隆起性の皮膚症状などがあります。白斑以外の皮膚症状は、成長に伴って徐々に出てきて、少しずつ大きくなります。皮膚症状に対する治療薬はまだありませんが、脳腫瘍や腎腫瘍に使う抗がん剤を服用すると皮膚症状が軽くなる場合があります。

腎臓には、良性腫瘍である、血管筋脂肪腫が多くの患者さんで見られます。結節性硬化症で見られる腎腫瘍は両側性で多発性であることが特徴です。小児期から出始め、思春期以降に数と大きさが増してゆきます。自覚症状はありませんが、4cmを超えると出血しやすくなると言われていいます。また、両方の腎臓に腫瘍が多発すると慢性腎不全に至ることがあります。結節性硬化症

TSC診療チーム	担当する合併症
泌尿器科	腎血管筋脂肪腫、腎嚢胞、腎細胞癌
皮膚科	顔面血管線維腫、白斑、爪線維腫、シャグリンパッチ、線維性頭部局面
小児神経科	てんかん、知的障害、自閉症
放射線科	腎血管筋脂肪腫(経カテーテル動脈塞栓術)、画像診断
小児科	心横紋筋腫
脳神経外科	上衣下巨細胞性星細胞腫、てんかん
眼科	多発性網膜過誤腫、網膜無色素斑
呼吸器内科	肺リンパ脈管平滑筋腫症、エベロリムス治療の副作用確認
循環器内科	心横紋筋腫、不整脈
歯科口腔外科	歯のエナメル小窩、口腔内線維腫、エベロリムス治療の副作用確認
遺伝子診療科	遺伝相談
医療ソーシャルワーカー	医療費助成制度や福祉制度



の患者さんの 70-90%に腎腫瘍が生じると言われていますので、症状がなくても定期的に腹部超音波やCT、MRIの検査を受けることが大切です。エベロリムスは腎臓腫瘍に対して有効で、腫瘍の発育を抑制することができ、出血を予防できることが分かっています。また、大きな腎臓腫瘍に対して、腫瘍を栄養している血管をカテーテルでつめる治療、動脈塞栓術や外科的に摘出する手術などもあります。治療の適応や選択には、結節性硬化症に詳しい泌尿器科や腎臓内科の先生に定期的に見て頂きながら相談するのが良いでしょう。また稀に、腎嚢胞を合併することがあります。

肺の病変では、女性患者の 30-40%に良性腫瘍である、リンパ脈管平滑筋腫症を認めます。20-40歳の若年に生じやすく、初期は無症状ですが進行すると呼吸困難や気胸を起こします。胸部CT検査で診断できます。シロリムスという抗がん剤が有効ですので、定期的な検査が大切です。診断や治療は呼吸器内科の先生が担当されます。また、治療薬であるシロリムスやエベロリムスはまれに、間質性肺炎を起こすことがありますので、治療中の患者さんは定期的に胸部レントゲンや血液検査をする必要があります。

次に、心臓についてご説明いたします。結節性硬化症の患者さんの約 50%は、心臓に良性腫瘍、横紋筋腫、を認めます。横紋筋腫は胎児期に発生し、ほとんど無症状です。巨大な横紋筋腫が胎児超音波で見つかることがあります。この横紋筋腫は成長に伴って自然に小さくなりますが、ごくまれに巨大な横紋筋腫により心不全を来すことがあります。また、不整脈の原因になることもあります。超音波検査で診断ができますので、小児循環器の先生に定期的に見て頂くのが良いでしょう。

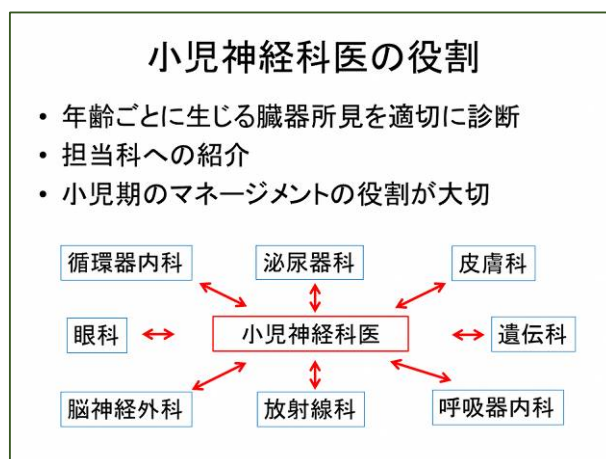
目の病変として、網膜に良性腫瘍である過誤腫が 30-40%の患者さんで見られます。通常、症状はありませんが、まれに視野異常を来すことがありますので、眼科の先生に眼底検査をして頂きます。

口腔内の症状として、歯のエナメル小窩といって、歯に小さな穴があることがあります。口腔粘膜に良性腫瘍である線維腫、を 20-50%の患者さんに認めます。また、エベロリムスとシロリムスの副作用に口内炎があります。口内炎は多発性、再発性であり、患者さんの食事摂取に大きく影響しますので、その予防と治療が非常に大切です。歯科診察および歯科衛生士による指導が役立ちます。

最後に結節性硬化症の遺伝についてお話しいたします。この病気は、常染色体優性遺伝ですので、患者さんの子どもは 50%の確率で同じ病気の遺伝子を引き継ぎ、症状が現れます。一方、患者さんの家族の中に同じ症状の人が他に誰もいない場合も良くあります。この理由は 2 つあります。1 つは、結節性硬化症の患者さんの症状には個人差がとても大きいことです。子どもは点頭てんかんを発症して知的障害があるけれども、そのお父さんは顔面の血管線維腫しかないというような場合があります。しかし、自覚症状がないけれども検査してみると腎臓に腫瘍があるということもあります。家族内でも症状の現れ方や症状の強さに差がありますので、同じ病気であると認識されていないことがあります。もう一つの理由は、この病気は新規突然変異といって、突然

変異によって生じることがしばしばあります。つまり、ご両親には症状もなく、遺伝子の変異もないけれども、たまたま子どもに突然変異が生じて結節性硬化症になるという場合です。このような突然変異は、遺伝子のいろいろな場所で頻繁に起こることが知られています。結節性硬化症の約 2/3 はこのような新規突然変異であると言われていています。結節性硬化症のように遺伝子の変異が原因である場合には、家族や子孫への影響を正しく理解することが重要です。遺伝の専門である臨床遺伝専門医や遺伝カウンセラーによる遺伝カウンセリングで詳しくお話して頂くことが出来ます。

以上お話ししましたことをまとめますと、結節性硬化症は遺伝子の変異が原因で、生まれつきの症状に加えて、成長と伴に多くの臓器に良性腫瘍が出現してくる全身性の疾患です。症状の出現を予測し、関連診療科と連携しながら包括的に診療してゆくことが大切です。脳腫瘍と腎および肺の腫瘍に対する治療薬、點頭てんかんに対する治療薬がありますので、できるだけ早く専門医を受診することが大切です。



「小児科診療 UP-to-DATE」

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