

第 2 章

疾患の概念と 疫学・病態

結節性硬化症とはどのような病気か

要約

1. 結節性硬化症は全身の臓器に過誤組織・過誤腫が発生することにより生じる疾患である。
2. *TSC1*, *TSC2* 遺伝子の病的バリエーションが原因である。
3. 臓器ごとで病的所見や症状を発現しやすい時期が異なり、包括的な診療を必要とする。

解説

疾患の概要

結節性硬化症(TSC)は *TSC1*, *TSC2* 遺伝子の病的バリエーションにより、外胚葉もしくは中胚葉系の臓器(脳, 眼, 皮膚, 心臓, 腎臓, 肺, 口腔等)に過誤組織(生後増大しない)や過誤腫(増大する)を呈する神経皮膚症候群である¹⁾。1880年に脳病理(皮質結節)と知的発達症・てんかんを合併した3症例を報告した Bourneville と、1890年に顔面血管線維腫について報告した Pringle の名前を冠して Bourneville-Pringle 病ともよばれる²⁾。

TSC では各臓器の病的所見や症候は好発の出現、発症年齢が異なる。新生児や乳児期に発症する所見や症候は、早期診断において重要である。一方、生涯にわたって新規の病的所見や症候が出現しうるため、診断後は各年齢に応じた検査が必要である。

近年、mTOR 阻害薬であるエベロリムス、シロリムス(ラパマイシン)の国内保険適用が TSC および TSC 合併症に対して追加され、新規の過誤腫の出現や増大を抑えることが可能となってきた。

診療においては国際 TSC コンセンサス会議が2012年、2021年に診断基準、全身検索、マネジメントの推奨を発表しており、総合的な診療の目安となっている^{3,4)}。また、国内外に TSC の総合外来が登場してきており、施設に集約した診療を行いやすくなっている。

疫学

TSC の発生頻度は海外の文献では人種差がなく、6,000 人に 1 人とされる⁵⁾。日本の鳥取県米子市での調査においては 39 歳以下では 7,000 人に 1 人であり⁶⁾、海外と同程度と推測される。

TSC1/TSC2 遺伝子と mTOR 蛋白

遺伝形式は常染色体顕性遺伝であるが、患者の 2/3～3/4 は孤発例である。遺伝子は hamartin(TSC1)をコードする *TSC1* 遺伝子(9q34)と tuberin(TSC2)をコードする *TSC2* 遺伝子(遺伝子座 16p13.3)の 2 つが知られている^{7~11)}。*TSC1* 遺伝子は 23 エクソン、*TSC2* 遺伝子は 41 エクソンからなる、ともに大きな遺伝子である^{8,9)}。hamartin と tuberin は複合体(TSC 複合体)を形成し、この複合体が Rheb を介して mTOR を制御する¹¹⁾。mTOR は細胞増殖、細胞分裂、細胞の大きさを制御している。TSC では、*TSC1* 遺伝子、*TSC2* 遺伝子のいずれかの機能喪失型バリエーションが発生することで mTOR が活性化して、過剰な蛋白合成や細胞増殖、細胞分裂を促すことで発症する^{7,10,11)}。バリエーションの形式としては、1 塩基バリエーションから大きな欠失まであり、病的バリエーションに関するホットスポットとなる明らかな部位はない。日本では TSC における *TSC1* 遺伝子由来の比率が欧米に比べて高く、日本は *TSC1* : *TSC2* = 1 : 2.2 であるが⁷⁾、欧米は 1 : 5.5 である^{7,10)}。*TSC1* 遺伝子由来の患者は *TSC2* 遺伝子由来に比べ中枢神経症状が軽い。臨床的確定診断をした患者において病的バリエーションが同定されないことも多くあり⁷⁾、体細胞モザイクやイントロンバリエーションなどの症例も存在する。

臨床症状

TSC は全身の臓器に過誤組織 / 過誤腫が発生することにより生じる疾患である。出現する臓器は代表的なものが脳、眼、皮膚、心臓、腎臓、肺、口腔、歯であるが、それ以外にも肝臓、脾臓、腸管、副腎、甲状腺、卵巣、精巣、骨、大血管に及ぶ¹⁾。もう 1 つの大きな特徴は、年齢に応じてこれら臓器ごとの病変や症状が出現する時期が異なることである^{1,10)}。胎児・新生児期は心横紋筋腫、乳児期はてんかん(特に乳児てんかん性スパズム症候群 : IESS)や脱色素斑、幼児期から学童期はてんかん(特に焦点てんかん)、顔面血管線維腫、思春期からは腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA)、成人期からは女性は肺リンパ脈管平滑筋腫が発症および問題になりやすい。また TSC 関連神経精神症状(TAND)として知的発達症、神経発達症(自閉スペクトラム症 <ASD>、注意欠如多動症 <ADHD>、限局性学習症)、精神障害(うつ病や不安症等)が起こりうる。神経発達症は幼児期以後、精神障害は思春期以後に問題になりやすい。

1. 中枢神経

中枢神経症状と所見としては、てんかん、SEGA、上衣下結節 (SEN)、皮質結節があげられる。

てんかんについては 2-3, 2-4 にて記述しているため、参照されたい。

SEGA は TSC の患者の 5～20% 程度に発生し、幼児期から学童期に見つかることが多く、増大は 25 歳までとされている。Monro 孔近傍に好発して閉塞性水頭症を起こしうるため、小児期の TSC 診断例では慎重なフォローアップを必要とする^{1, 4, 10)}。TSC の患者は SEGA がなくとも新規発生の検索のために 1～3 年に 1 回以上の MRI のフォローが推奨される⁴⁾。治療にはエベロリムス投与と摘除手術がある^{12, 13)}。エベロリムスは増大をほぼ抑制するため、水頭症のリスクがあると判断された場合は適応になる¹³⁾。手術摘除は取りきれた場合には同部位では再発しない。SEN は TSC の 90% に認め、側脳室内の様々な場所にできる。大きさは 10mm 以下であり、増大はしない。診断的意義があるが、病的意義は乏しい。

皮質結節は過誤組織であり胎児期に発生し、出生後に増大する症例は報告があるものの、ごくまれである。遺伝学的にも結節にはヘテロ接合性の消失 (loss of heterozygosity : LOH) が起きている細胞の割合が少なく、増大の傾向に乏しいことが示唆されている¹⁴⁾。病理学的には、てんかん原性をもつ大脳皮質異形成の 1 つである、限局性皮質異形成の IIb 型 (focal cortical dysplasia : FCD IIb) と同じ構造の皮質白質の構造異常が認められる。てんかんの発生に深くかわり、結節と周囲の組織がてんかん原性の中心となる。

2. 眼

眼科的疾患として最も重要なのは星状膠細胞性過誤腫であり、40～50% の TSC 患者に認められ、年齢の偏りは少ない。多くは無症状であるが、黄斑部に過誤腫がかかる場合に視力低下を起こす。また中心窩から離れた部位でも非裂孔原性網膜剥離や硝子体出血を起こして視力低下を起こすことがある¹⁰⁾。

3. 歯・口腔内

エナメル質に小さな孔が散見するエナメル質小窩状欠損をほぼ全例の患者に認める。乳歯よりも永久歯に発生する。欠損が大きいと知覚過敏を起こすことがある。う歯も通常より起こしやすいと考えられている。腫瘍性病変が口腔粘膜に発生することがあり^{15, 16)}、成人での発生率は 69% との報告がある¹⁶⁾。特に歯肉粘膜には線維腫 (歯肉線維腫) が発生しやすい。機能的な問題がある場合は切除手術を行う^{15, 16)}。

4. 心臓

TSC の成人の 20%、乳児の 90% に心横紋筋腫を認める¹⁾。乳児で心横紋筋腫を認めた患者の 96% が後に TSC の診断を受けたとの報告がある¹⁰⁾。胎児期を含め、超音波検査で発見された場合は診断特異性が高いため、TSC の早期診断のうえで特に重要である^{1, 17)}。胎児期後期に増大し、出生後は縮小していくことが多い。ほとんどは心機能に影響する大きさではないが、大きい場合は心臓内腔や流出路、流入路の狭窄病変となり心不全を起こしう。TSC 合併の心横紋筋腫の数 % に心不全を合併する¹⁸⁾。322 例のレビューでは 11

例(3%)が心合併症で死亡していた¹⁹⁾。治療は血行動態にあわせて内科治療や心筋腫瘍摘出が行われる。エベロリムスが奏効した報告が近年相次いでいる²⁰⁾。腫瘍は電動路に発生すれば不整脈を起こすことがあり^{17,19)}、心電図検査は出生後も定期的に行う³⁾。

5. 呼吸器

呼吸器の腫瘍性病変としては、肺に起きるリンパ脈管筋腫症(LAM)が生命予後にかかわり、最も重要である。女性のTSC患者の80%(日本の報告では40%)が無症候のLAMを発生し、5～10%では呼吸不全につながる症候を発症する^{1,21)}。男性では10%以下である²¹⁾。女性ホルモンがLAMの促進因子であるので、二次性徴後に発症することがほとんどである。成人女性のTSC患者では問題となりやすい^{21,22)}。

臨床症状は嚢胞病変から起きる労作時呼吸困難、咳嗽、気胸、血痰やリンパ流の障害による乳び胸水、下肢リンパ浮腫がある。進行すれば呼吸機能が低下していく。LAM細胞は血行性、リンパ行性に進展する。LAM細胞の進展により二次的に嚢胞を形成し、分布は両側に散在～びまん性・対称性に広がる²³⁾。

検査は通常診療では画像検査、呼吸機能検査が主体に行われる。画像では1～2mmスライス厚の高分解能CT(HRCT)が推奨されている。境界明瞭の1cm以内の嚢胞が両側の全肺野に均等に認められる。呼吸機能検査では閉塞性換気障害のパターンを示すことが多く、一部は拘束性換気障害を呈する^{21～24)}。

治療はmTOR阻害薬であるシロリムス(ラパマイシン、内服)が国内で保険適用となっている。その他、閉塞性換気障害には気管支拡張薬を使う。気胸は嚢胞由来のため再発しやすい²⁴⁾。多巣性微小結節性肺細胞過形成はⅡ型肺胞上皮細胞が増殖して多発する小結節状の病変である。TSCにはほぼ特異的な病変であるが、LAMに比較して進行は極めて遅く、無症候であることがほとんどである^{1,3,10)}。

6. 腎臓

TSC患者の70%に腎病変が認められる¹⁾。最も問題になりやすい病変は血管筋脂肪腫(angiolipoma: AML)であるが、ほかにも多発性嚢胞腎(PKD)と腎細胞がんも起こりうる¹⁾。AMLの発生頻度はWataya-Kanedaらの報告では日本人TSC患者の61%に起こり、9歳以下では12%、10代では65%であった²⁵⁾。乳幼児期には少ないが、2歳以下でも16%に認めるとの報告もある¹⁰⁾。AMLは初期には無症状であり、腎機能への影響は巨大化するまでは起きない。しかし無症状の段階でも腫瘍内の血管が破裂して出血性ショックにより死亡する場合があります。TSC合併症のなかでも、特に慎重なフォローが必要とされる病態である^{1,10)}。思春期以後に増大しやすく、特に女性ではLAM同様、女性ホルモンが悪化因子であり、妊娠分娩で増大・破裂が起きやすい¹⁰⁾。

臨床症状としてはAML増大そのものについては腹痛、背部痛、腹部膨満、悪心、血尿などがあり、出血時は激痛とショック症状、尿路へ出血した場合は血尿が起きる^{1,10,25,26)}。

検査としてはTSC診断時にMRI検査で一度腎臓の評価を行い、1～3年ごとのフォローアップを生涯行う³⁾。増大増加するAMLや嚢胞がある場合はそれに応じて検査を増やす。詳細な画像評価にはCTやMRIが望ましいが、年少者や発達遅滞などの困難症例では超

音波検査で代替する。腎機能評価は年1回の血清クレアチニンやeGFRの評価を行う³⁾。血清シスタチンCも有用である。血圧の測定は簡便でもあるので、できるだけフォローする。成人では腎細胞がんが生じうるため、腎生検が必要になる場合もある¹⁾。

AMLの治療にはmTOR阻害薬であるエベロリムスが使用される。Yamakadoらの研究では、腫瘍径4cm以上かつ動脈瘤が5mm以上である症例で破裂が多かったとされる²⁶⁾。国際TSCコンセンサス会議では治療開始基準を大規模臨床試験(EXIST-2試験)の結果から無症状でも3cm以上の腫瘍径がある場合としている^{3, 27)}。小児におけるエビデンスは少なく、現時点では主治医の判断により行う状況にある。経皮的腎動脈塞栓術(TAE)はカテーテルを経皮的に腎動脈に挿入して塞栓する方法で出血時にも出血の予防としても行われる。AMLの部分切除(出血予防)や腎摘除(急性期や巨大腫瘍例)も適応になる。

TSCに伴うPKDは両側の腎臓に多数の嚢胞が発生する病態で、経時的に増大増加する。TSCに合併する場合はTSC2と隣接するPKD1(孤発PKDの原因遺伝子)の欠失による隣接遺伝子症候群として発症する²⁸⁾。PKDについては初期には無症状であることが多く、症状を出すのは30代以後が多い。70歳までに半数が末期腎不全になる²⁹⁾。治療は孤発PKDに準じて、降圧薬やバゾプレシンV₂受容体拮抗薬(腎嚢胞の増大・腎機能低下の抑制)が用いられる³⁰⁾。

7. 皮膚症状

皮膚症状は気がつかれやすいためTSCの診断に重要である。顔面血管線維腫は結合組織と血管成分からなる過誤腫であり、5歳以上では80%に認める¹⁰⁾。初期は小さく赤い平坦な血管腫から始まり、増大隆起するため整容上大きな問題になる。シロリムスの塗布薬(保険適用あり)が使用される。進行した病変にはレーザー治療、ピーリング、冷凍凝固法、外科的切除が治療方法としてあげられ、病状に応じて選択される¹⁵⁾。

脱色素斑(白斑)は98%のTSC患者に認める。出生児から出現して体幹、臀部、四肢に非対称に出現する^{1, 10)}。典型的には葉状の形態であり、紙吹雪様白斑は5mm以下の丸いものが集簇したものを指す。頭部線維性局面(fibrous cephalic plaque)は頭皮に出現し固く、隆起増大してゆく。粒起革様皮(shagreen patch)は5歳以後に出現し、思春期以後はよく認める^{1, 10)}。腰仙部、腹部や背部に出現しやすく、表面は碁石状・みかんの皮状などと表現される。爪線維腫は15～29歳の間に出現しやすい¹⁰⁾。爪の基部、爪甲や辺縁から生じる固い腫瘤である。爪の下に出現すると、白癬と間違われやすい。

8. TSC 関連神経精神症状(TAND)

知的発達症は40～50%に認め、30%が重度である^{1, 10, 31, 32)}。重度の例は乳児期から発達の遅れが認められる。特異的な治療法はないが、てんかん(特にIESS)の合併が二次的な知的発達症を起こしうるため³³⁾、てんかんのコントロールは重要である³²⁾。ASDの合併率は20～40%程度である^{1, 31)}。男女比が1:1であり、一般のASDの4:1に比べて差がないため、TSCの病態が発症に強く影響している。ADHDの発症率は20～50%である^{1, 10, 31, 32)}。ASDとADHDは幼児期以後に発見されることが多い。思春期を過ぎると不安症(28～33%)、気分障害(26～30%)を合併する^{31, 34～36)}。うつ病は6%に認める³¹⁾。い

ずれの症状も非 TSC 患者に認められた場合と同じ教育・療育的対処や投薬が原則である。

検索式・参考にした二次資料

- PubMed 検索：2021 年 7 月 14 日
 "Tuberous Sclerosis" [majr] AND "Signs and Symptoms" [mesh] AND review [pt] AND (english [la] OR japanese [ja])
 AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
 = 50 件
- 医中誌検索：2021 年 7 月 14 日
 ((結節性硬化症／TH or 結節性硬化症／AL) and (徴候と症状／TH or 徴候と症状／AL)) and (DT=1983 : 2021 and PT= 会議録除く)
 = 157 件
 PubMed においてハンドサーチによる文献検索も行った。

文献

- 1) Henske EP, Jóźwiak S, Kingswood JC, Sampson JR, Thiele EA. Tuberous sclerosis complex. *Nat Rev Dis Primers* 2016 ; **26** : 16035.
- 2) Gomez MR. History. In : Gomez MR (ed.), Tuberous Sclerosis. 2nd ed., New York : Raven Press, 1988 : 1-8.
- 3) Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, et al. ; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol* 2021 ; **123** : 50-66.
- 4) Krueger DA, Northrup H ; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management : recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013 ; **49** : 255-65.
- 5) Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1991 ; **615** : 125-7.
- 6) Ohno K, Takeshita K, Arima M. Frequency of tuberous sclerosis in San-in district (Japan) and birth weight of patients with tuberous sclerosis. *Brain Dev* 1981 ; **3** : 57-64.
- 7) Niida Y, Wakisaka A, Tsuji T, et al. Mutational analysis of TSC1 and TSC2 in Japanese patients with tuberous sclerosis complex revealed higher incidence of TSC1 patients than previously reported. *J Hum Genet* 2013 ; **58** : 216-25.
- 8) van Sleight M, de Hoogt R, Hermans C, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science* 1997 ; **8** : 277 : 805-8.
- 9) European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 1993 ; **75** : 1305-15.
- 10) Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous Sclerosis. *Lancet* 2008 ; **372** : 657-68.
- 11) Martin KR, Zhou W, Bowman MJ, et al. The genomic landscape of tuberous sclerosis complex. *Nat Commun* 2017 ; **15** : 15816.
- 12) de Ribaupierre S, Dorfmueller G, Bulteau C, et al. Subependymal giant-cell astrocytomas in pediatric tuberous sclerosis disease : when should we operate? *Neurosurgery* 2007 ; **60** : 83-9.
- 13) Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Long-Term Use of Everolimus in Patients with Tuberous Sclerosis Complex : Final Results from the EXIST-1 Study. *PLoS One* 2016 ; **11** : e0158476.
- 14) Fryer AE, Chalmers A, Connor JM, et al. Evidence that the gene for tuberous sclerosis is on chromosome 9. *Lancet* 1987 ; **21** : 659-61.
- 15) Teng JM, Cowen EW, Wataya-Kaneda M, et al. Dermatologic and dental aspects of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Statements. *JAMA Dermatol* 2014 ; **150** : 1095-101.
- 16) Sparling JD, Hong CH, Braham JS, Moss J, Darling TN. Oral findings in 58 adults with tuberous sclerosis complex. *J Am Acad Dermatol* 2007 ; **56** : 786-90.
- 17) Holley DG, Martin GR, Brenner JI, et al. Diagnosis and management of fetal cardiac tumors : a multicenter experience and review of published reports. *J Am Coll Cardiol* 1995 ; **26** : 516-20.
- 18) Nir A, Tajik AJ, Freeman WK, et al. Tuberous sclerosis and cardiac rhabdomyoma. *Am J Cardiol* 1995 ; **76** : 419-21.
- 19) Benyounes N, Fohlen M, Devys JM, Delalande O, Moures JM, Cohen A. Cardiac rhabdomyomas in tuberous sclerosis patients : a case report and review of the literature. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012 ; **105** : 442-5.
- 20) Aw F, Goyer I, Raboisson M J, Boutin C, Major P, Dahdah N. Accelerated Cardiac Rhabdomyoma Regression with Everolimus in Infants with Tuberous Sclerosis Complex. *Pediatr Cardiol* 2017 ; **38** : 394-400.
- 21) Tanaka M, Hirata H, Wataya-Kaneda M, Yoshida M, Katayama I. Lymphangioleiomyomatosis and multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia in Japanese patients with tuberous sclerosis complex. *Respir Investig* 2016 ; **54** : 8-13.

- 22) Moss J, Avila NA, Barnes PM, et al. Prevalence and clinical characteristics of lymphangioleiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; **15** : 669-71.
- 23) Harari S, Torre O, Cassandro R, Moss J. 4 The changing face of a rare disease : lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2015 ; **46** : 1471-85.
- 24) Taveira-DaSilva AM, Moss J. Clinical features, epidemiology, and therapy of lymphangioleiomyomatosis. *Clin Epidemiol* 2015 ; **7** : 249-57.
- 25) Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Hamasaki T, Katayama I. Trends in the prevalence of tuberous sclerosis complex manifestations : an epidemiological study of 166 Japanese patients. *PLoS One* 2013 ; **8** : e63910.
- 26) Yamakado K, Tanaka N, Nakagawa T, Kobayashi S, Yanagawa M, Takeda K. Renal angiomyolipoma : relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture. *Radiology* 2002 ; **225** : 78-82.
- 27) Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2) : a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013 ; **381** : 817-24.
- 28) Longa L, Brusco A, Carbonara C, et al. A tuberous sclerosis patient with a large TSC2 and PKD1 gene deletion shows extrarenal signs of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Contrib Nephrol* 1997 ; **122** : 91-5.
- 29) Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2008 ; **359** : 1477-85.
- 30) Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012 ; **367** : 2407-18.
- 31) de Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, et al. TSC-associated neuropsychiatric disorders (TAND) : findings from the TOSCA natural history study. *Orphanet J Rare Dis* 2018 ; **13** : 157.
- 32) Jülich K, Sahin M. Mechanism-based treatment in tuberous sclerosis complex. *Pediatr Neurol* 2014 ; **50** : 290-6.
- 33) Tuberous Sclerosis Study Group. Tuberous sclerosis complex and epilepsy : recent developments and future challenges. *Epilepsia* 2007 ; **48** : 617-30.
- 34) Gillberg IC, Gillberg C, Ahlsén G. Autistic behaviour and attention deficits in tuberous sclerosis : a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 1994 ; **36** : 50-6.
- 35) Prather P, de Vries P J. Behavioral and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004 ; **19** : 666-74.
- 36) Muzykewicz DA, Newberry P, Danforth N, Halpern EF, Thiele EA. Psychiatric comorbid conditions in a clinic population of 241 patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav* 2007 ; **11** : 506-13.

2-2

第2章 疾患の概念と疫学・病態

結節性硬化症の診断はどのように行うか

要約

1. 診断は遺伝学的診断基準と臨床的診断基準のいずれかを満たすと確定診断となる。
2. 臨床的診断には、11 個の大症状、7 個の小症状からなる診断基準が提唱されている。
3. 遺伝学的検査は、被検者の結節性硬化症関連の所見や症状が診断基準を満たさない場合や、患者の家族の診断において有意義である。
4. 臨床的診断基準を満たす場合でも遺伝学的検査で病的バリエーションが見つからないことがある。体細胞モザイクの例もあることから、遺伝カウンセリングを交えた検査を行うべきである。

解説

1908 年の Vogt の報告では結節性硬化症 (TSC) をてんかん、知的発達症、顔面血管線維腫 (皮脂腺腫) が診断のための三徴とされた¹⁾。この考えはわが国でも広く浸透していた。その後、Gomez がその他の臓器の徴候もまとめることで診断精度が向上し²⁾、TSC 家系内の連鎖解析から遺伝子の同定につながった³⁾。Gomez の基準を修正しつつ 2021 年の国際 TSC コンセンサス会議が提示した診断基準では大症状 11 項目、小症状 7 項目からなる臨床的診断基準が提示されている (表 1)^{4, 5)}。

臨床基準または *TSC1*、*TSC2* 遺伝子いずれかの病的バリエーションがあれば、もう片方を満たさなくとも診断は確定する⁴⁾。いくつかの TSC の特異的所見がありながら臨床診断基準を満たさない場合でも、のちに症状が出現して確定となることも想定される。遺伝学的診断は、TSC 関連の所見があった場合にその患者における診断を確認し、全身検索につなげるうえで重要である。

TSC1、*TSC2* 遺伝子において、TSC を発症させる病的バリエーションは基本的に *TSC1* 蛋白 (hamartin)、*TSC2* 蛋白 (tuberin) の産生を妨げる、または蛋白の機能を不活化するバリエーション (ナンセンス、フレームシフトバリエーション、大きな欠失など)、または蛋白機能にかかわる部位のミスセンスバリエーションである⁴⁾。これまでに見つかった *TSC1*、*TSC2* のバリエーションについての情報は Leiden Open Variation Database (LOVD) のホームページ (<https://databases.lovd.nl/shared/genes/TSC1>, <https://databases.lovd.nl/shared/genes/TSC2>) にまとめられている。発症者の病的バリエーションが確定している場合は、血縁者の診断に役立てることが

できる。一方、TSCではイントロンバリエーション、構造異常、モザイクバリエーションの例があり、TSCの確定診断を受けた患者においても、10～15%は従来の遺伝学的検査の手法では病的バリエーションの同定ができないことに注意すべきである⁴⁾。遺伝学的検査で病的バリエーションがないことによって疾患の診断を否定することはできない。モザイクバリエーションの場合は、TSCの症状や所見が少ない場合もある。この場合でも、胚細胞に病的バリエーションが含まれていると次世代では胚細胞変異として通常の重症度で罹患する可能性がある⁴⁾。

このように遺伝学的検査の結果の解釈は複雑であり、遺伝学的検査は遺伝カウンセリングを前提として行うべきである。

表 1 診断基準

A. 遺伝子検査での診断基準

TSC1, TSC2 遺伝子のいずれかに機能喪失バリエーションがあれば、TSCの確定診断に充分である。ただし、明らかに機能喪失が確定できる変異でなければ、この限りではない。また、遺伝子検査で原因遺伝子が見つからなくとも、TSCでないとは診断できない。

B. 臨床診断の診断基準

大症状

1. 3 個以上の直径 5mm 以上の低色素斑 (hypomelanotic macules)
2. 3 個以上の顔面の血管線維腫 (angiofibromas) または頭部の線維性の局面 (fibrous cephalic plaques)
3. 2 個以上の爪囲線維腫 (ungual fibromas)
4. シャグリーンパッチ (shagreen patch)
5. 多発性の網膜過誤腫 (multiple retinal hamartomas)
6. 大脳皮質の異型性 (cortical dysplasias) (大脳皮質結節〈cortical tube〉・放射状大脳白質神経細胞移動線〈cerebral white matter radial migration lines〉を含める)
7. 脳室上衣下結節 (subependymal nodules)
8. 脳室上衣下巨大細胞性星状細胞腫 (subependymal giant cell astrocytoma)
9. 心横紋筋腫 (cardiac rhabdomyoma)
10. リンパ脈管筋腫症 (lymphangiomyomatosis LAM) *¹
11. 2 個以上の血管筋脂肪腫 (angiolipomas) *¹

小症状

1. 散在性小白斑 (confetti skin lesions)
2. 3 個以上の歯エナメル質の多発性小腔 (multiple randomly distributed dental enamel pits)
3. 2 個以上の口腔内の線維腫 (intraoral fibromas)
4. 網膜無色素斑 (retinal achromic patch)
5. 多発性腎嚢腫 (multiple renal cysts)
6. 腎以外の過誤腫 (nonrenal hamartomas)
7. 骨硬化性病変 (sclerotic bone lesions)

*¹ lymphangiomyomatosis と angiolipoma 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。

Definitive TSC : 大症状 2 つ、または大症状 1 つと小症状 2 つ以上

Possible TSC : 大症状 1 つ、または小症状 2 つ以上

(結節性硬化症診療ガイドライン 2024〈文献 5〉より(用語一部改変)。英文のオリジナルは国際 TSC コンセンサス会議による文献 4 に記述されている)

検索式・参考にした二次資料

- PubMed 検索：2021 年 7 月 14 日
"Tuberous Sclerosis/diagnosis" [majr] AND review [pt] AND (english [la] OR japanese [ja]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
= 102 件
- 医中誌検索：2021 年 7 月 14 日
((結節性硬化症／MTH) and (DT=1983 : 2021 and PT= 会議録除く and SH= 診断の利用, 診断, 画像診断, X 線診断, 放射性核種診断, 超音波診断)) and (PT= 症例報告・事例除く)
= 115 件
PubMed においてハンドサーチによる文献検索も行った。

文献

- 1) Vogt H. Zur Pathologie und pathologischen Anatomie der verschiedenen Idiotieform Monatsschr Psychiatr Neurol 1908 ; **24** : 106-150.
- 2) Gomez MR. Tuberous Sclerosis. New York : Raven Press, 1979.
- 3) Fryer AE, Chalmers A, Connor JM, et al. Evidence that the gene for tuberous sclerosis is on chromosome 9. *Lancet* 1987 ; **21** : 659-61.
- 4) Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, et al. ; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol* 2021 ; **123** : 50-66.
- 5) 日本皮膚科学会, 日本結節性硬化症学会, 難治性疾患等政策研究事業 : 「神経皮膚症候群および色素性乾皮症・ポルフィリン症の学際的診療体制に基づく医療最適化と患者 QOL 向上のための研究」班, 他. 結節性硬化症診療ガイドライン 2024. 日皮会誌 ; **134** : 2237-54.

結節性硬化症に伴うてんかんの疫学

要約

1. 結節性硬化症では7～9割にてんかんを発症する。
2. 結節性硬化症に伴うてんかんは乳児期から遅くとも3歳までに発症する例が多い。
3. 発作型は焦点起始発作とてんかん性スパズムが多く、焦点起始発作は複数出現する傾向にある。
4. 乳児てんかん性スパズム症候群は4割程度の発症率である。
5. 薬剤抵抗性てんかんとなる率が高い。
6. 一部では寛解例もみられるが、その後の再燃については長期的に監視する必要がある。

解説

結節性硬化症(TSC)では患者の7～9割がてんかんを発症する^{1～6)}。TSCに伴うてんかんの調査として、Chu-Shoreら¹⁾が291人の患者に対して後方視的に小児期の詳細を解析している。TSCのてんかんの発症時期の中央値は生後7か月～1歳頃であるが^{1, 5)}、6～7%は新生児期から発症し¹⁾、初発の頻度の一番高い月齢は生後3か月である¹⁾。73%は2歳までに、82%は3歳までにてんかんの診断をなされている^{1, 5)}。TSCの2/3の患者において、てんかん発作が最初に気づかれた症状であり^{7, 8)}、年少時のてんかんはTSC自体の診断につながることが多い。一方、13歳以後の初発もまれにありうる¹⁾。また前方視的に130人のTSC患者を追跡したCapalらの報告では、生後6か月までのてんかん発症は45%、12か月までは67%、24か月までは73%であった⁹⁾。

TSCのてんかんでは患者の67%は焦点起始発作を呈し、39%は乳児てんかん性スパズム症候群(IESS)を呈する⁵⁾。IESSの患者でも、焦点起始発作が先行または同時期に発症することも多く、TSCに伴うIESSにおいては96%で、てんかん性スパズム以外の発作を合併した¹⁾。IESS以外の患者においても半数で2種類以上の発作型を認める。総合的には、93%の症例では明らかな焦点起始発作の形を有する³⁾。このように発作型が焦点起始発作とてんかん性スパズムに分かれること、焦点起始発作が複数起り得ることはTSCに伴うてんかんの特徴である。

TSCに伴うてんかんのうち51～67%は薬剤抵抗性てんかん(DRE)となり^{1～3, 10)}、一般のてんかんより高率に薬剤抵抗性となる。IESSの既往のある患者はその後のてんかんが75%において薬剤抵抗性であり、既往のない患者の場合の40%に比べて有意に多い¹⁾。

TSCに伴うてんかんは全体的には薬剤抵抗性の経過となりやすいが、長期のフォローができた患者において、33%が発作消失を12か月以上維持(平均12歳)できており、そのうち37%(TSCのてんかん全体の12%)が抗発作薬の内服を平均13歳で終了できている¹⁾。このように一部の患者においては寛解傾向も認める。しかしながら、いったん寛解に至った症例でも1/4で再発し、再発までの期間は平均5.6年¹¹⁾と長く、数年間発作が消失していても将来再発するリスクは続くため、長期の監視が必要と考えられる。

検索式・参考にした二次資料

- PubMed 検索 : 2021 年 7 月 14 日
"Tuberous Sclerosis" [majr] AND epilepsy [majr] AND epidemiology [sh] AND (english [la] OR japanese [la]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
= 39 件
- 医中誌検索 : 2021 年 7 月 14 日
((結節性硬化症/TH or 結節性硬化症/AL) and (てんかん/TH or てんかん/AL)) and (DT=1983 : 2021 and PT=会議録除く and SH= 病因, 疫学)
= 82 件
PubMed においてハンドサーチによる文献検索も行った。

文献

- 1) Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010 ; **51** : 1236-41.
- 2) Vignoli A, La Briola F, Turner K, et al. Epilepsy in TSC : certain etiology does not mean certain prognosis. *Epilepsia* 2013 ; **54** : 2134-42.
- 3) Jeong A, Nakagawa JA, Wong M. Predictors of Drug-Resistant Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex. *J Child Neurol* 2017 ; **32** : 1092-8.
- 4) Nababout R, Belousova E, Benedik MP, et al. ; TOSCA Consortium and TOSCA Investigators. Epilepsy in tuberous sclerosis complex : Findings from the TOSCA Study. *Epilepsia Open* 2018 ; **4** : 73-84.
- 5) Kingswood JC, d'Augères GB, Belousova E, et al. ; TOSCA consortium and TOSCA investigators. Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA)-baseline data on 2093 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2017 ; **12** : 2.
- 6) Henske EP, Jóźwiak S, Kingswood JC, Sampson JR, Thiele EA. Tuberous sclerosis complex. *Nat Rev Dis Primers* 2016 ; **26** : 16035.
- 7) Jóźwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, Bielicka-Cymerman J. Usefulness of diagnostic criteria of tuberous sclerosis complex in pediatric patients. *J Child Neurol* 2000 ; **15** : 652-9.
- 8) Thiele EA. Managing epilepsy in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004 ; **19** : 680-6.
- 9) Capal JK, Bernardino-Cuesta B, Horn PS, et al. ; TACERN Study Group. Influence of seizures on early development in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav* 2017 ; **70** (Pt A) : 245-52.
- 10) Vignoli A, La Briola F, Turner K, et al. Epilepsy in adult patients with tuberous sclerosis complex. *Acta Neurol Scand* 2021 ; **144** : 29-40.
- 11) Sparagana SP, Delgado MR, Batchelor LL, Roach ES. Seizure remission and antiepileptic drug discontinuation in children with tuberous sclerosis complex. *Arch Neurol* 2003 ; **60** : 1286-9.

結節性硬化症に伴うてんかんの病態

要約

1. 結節性硬化症に伴うてんかんの発生には大脳皮質結節が深くかわり、結節とその周囲の大脳皮質組織がてんかん原性を有している。
2. ミクロレベルでは分子レベルとして、NMDA 受容体の発現上昇、GABA_A 受容体の発現低下、炎症、SV2A 産生低下や、細胞レベルとして異常な神経細胞と神経接続の異常が起こっている。
3. てんかんの活動が経年的に悪化し、広いてんかんネットワークを作っていく傾向がある。

解説

皮質結節とてんかん発生のメカニズム

結節性硬化症(TSC)に伴うてんかんの特徴の1つは、皮質結節を中心としててんかん原性を獲得することである。皮質結節は過誤組織であり胎児期に発生し、出生後に増大する症例は報告があるがまれである。遺伝学的にも結節にはヘテロ接合性の消失(LOH)が起きている細胞の割合が少なく、増大の傾向に乏しいことが示唆されている¹⁾。

病理学的には、てんかん原性をもつ大脳皮質異形成の1つである、限局性皮質異形成のIIb型(FCD IIb)と同じ構造の皮質白質の構造異常が認められる²⁾。近年、FCD IIbの脳組織の遺伝子解析において *MTOR* 遺伝子の体細胞変異が見つかったため³⁾、TSCの皮質結節とFCD IIb両者の組織学的な類似には共通の分子学的な背景があると考えられる。

Majorらは、TSCに伴うてんかん外科手術症例の術前脳波検査において、大脳皮質結節のなかと周囲の組織に電極を留置し、周囲の組織からのみ発作性の異常波が検出されたことを報告し⁴⁾、皮質結節周囲の組織にてんかん原性が認められると考えた。また、皮質結節がなくとも乳児てんかん性スパズム症候群(IESS)を生じたTSC症例⁵⁾や、TSC症例の切除脳組織やTSCモデルマウスでは皮質結節がない場所でもてんかん原性を有するという報告⁶⁾は皮質結節の外でてんかん原性を有しているという点でMajorの主張を支持している。しかしその後、MohamedらがMajorと同様の方法にて検討したところ、すべての患者において、皮質結節のなかのみ、もしくは結節のなか、および結節周囲の組織から発

作性の異常波が出現した。また結節の切除のみで従来の報告と同程度のでんかん発作の抑止が得られたことから、結節自体がむしろてんかん発生の主役と主張している⁷⁾。

実際には、TSC 症例の頭部画像や手術中の肉眼において結節と判断される部位は、判断者によって差異があり境界が曖昧である。実際に文献ごとで扱っている結節の形態も微細なものからはっきりしたものまで様々である。MRI 画像も撮像技術の進歩に伴い、より微細な構造異常部位も検出されるようになってきている⁸⁾。てんかん原性をもつ脳組織と皮質結節の関係については、今後の研究の進歩に期待したい。

ミクロレベルでのてんかん発生のメカニズム

てんかんはさらにミクロなレベルでの現象が原因となりうる。分子レベルの異常、神経細胞レベルの異常、神経細胞がある程度集まってできる局所のネットワークの異常である。

分子レベルの異常については、NMDA 受容体の mRNA の発現上昇や、GABA_A 受容体の mRNA の発現低下が認められることや⁹⁾、炎症性サイトカインの上昇、神経興奮を抑制するシナプス小胞を構成する蛋白の1つである synaptic vesicle protein 2A (SV2A) の産生低下¹⁰⁾が起きていると考えられている。細胞レベルでは、皮質結節の周囲に存在する巨細胞、異形神経細胞、非定型星細胞は GABA 系神経細胞による抑制系が減少傾向にあり、てんかん原性が生じる^{4, 11)}。結節にみられる cytomegalic neuron の活動電位の出現が頻回であったり、mTOR を介した神経シナプス産生の過剰¹²⁾もてんかん原性の獲得につながる。ネットワークの異常としては FCD IIb においては興奮性に作用する神経の異常な接続や、抑制性神経細胞の接続の減少が局所で起こっているため、TSC でも同様の現象が起きていると推察される²⁾。

てんかんネットワークの形成と経年的な拡大

このように、マクロの視点では皮質結節が出現し、結節やその周囲の組織がてんかん原性にかかわる。ミクロの視点では局所のネットワークや細胞・分子レベルの異常が起こっている。TSC 以外においても、てんかんを理解するためには、マクロとミクロの視点が必要であるが、TSC に伴うてんかんでは、前述したように特に疾患に特異的なマクロ・ミクロの現象が複合的にあわさって起きている。TSC に伴うてんかんでは、年齢が上がるるとてんかんネットワークが脳葉や脳全体のマクロなレベルで広がり、てんかん発作が悪化していく¹¹⁾。

てんかんでは一般的に kindling とよばれる現象が存在し、大脳皮質のある部位でてんかん発作が頻回に出現して周辺の皮質にもてんかんが拡がる時間が続くと、二次的に巻き込まれて発火していた皮質がてんかん原性を獲得し、時間経過とともに自律しててんかんを起こすようになると考えられている¹³⁾。TSC の患者ではミクロレベルでももともと大脳皮質がてんかん原性を獲得しやすい状況にあるため、てんかん初期では小さい範囲の焦点

起始発作であったものが、発作が拡がることで周囲の組織もてんかん原性を獲得していく。てんかん原性を新たに獲得した部位ともの部位が機能的につながり、てんかんネットワークとして拡がっていくと考えられている¹¹⁾。発症初期には単一の焦点であっても、急速に複数もしくは広範にてんかん原性部位が拡がる¹⁴⁾。皮質/皮質下のネットワークの異常形成が、発作を全般化させたり、てんかん性スバズムの発生を促す¹⁵⁾。難治化したてんかん性スバズムや多焦点の発作を呈する症例では、高周波脳波解析や脳磁図解析により広範に複数の複雑な分布でのてんかん関連の部位を認める^{16, 17)}。

検索式・参考にした二次資料

- PubMed 検索：2021 年 7 月 14 日
"Tuberous Sclerosis" [majr] AND epilepsy [majr] AND (pathology [sh] OR physiopathology [sh]) AND (english [la] OR japanese [la]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
= 195 件
- 医中誌検索：2021 年 7 月 14 日
(結節性硬化症/TH or 結節性硬化症/AL) and (てんかん/TH or てんかん/AL)) and (DT=1983 : 2021 and PT=会議録除く and SH=病理学)
= 35 件
PubMed においてハンドサーチによる文献検索も行った。

文献

- 1) Niida Y, Stemmer-Rachamimov AO, Logrip M, et al. Survey of somatic mutations in tuberous sclerosis complex (TSC) hamartomas suggests different genetic mechanisms for pathogenesis of TSC lesions. *Am J Hum Genet* 2001 ; **69** : 493-503.
- 2) Wong M. Mechanisms of epileptogenesis in tuberous sclerosis complex and related malformations of cortical development with abnormal glioneuronal proliferation. *Epilepsia* 2008 ; **49** : 8-21.
- 3) Lim JS, Kim WI, Kang HC, et al. Brain somatic mutations in MTOR cause focal cortical dysplasia type II leading to intractable epilepsy. *Nat Med* 2015 ; **21** : 395-400.
- 4) Major P, Rakowski S, Simon MV, et al. Are cortical tubers epileptogenic? Evidence from electrocorticography. *Epilepsia* 2009 ; **50** : 147-54.
- 5) Kaufmann R, Kornreich L, Goldberg-Stern H. Unusual clinical presentation of tuberless tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2009 ; **24** : 361-4.
- 6) Wang Y, Greenwood JS, Calcagnotto ME, Kirsch HE, Barbaro NM, Baraban SC. Neocortical hyperexcitability in a human case of tuberous sclerosis complex and mice lacking neuronal expression of TSC1. *Ann Neurol* 2007 ; **61** : 139-52.
- 7) Mohamed AR, Bailey CA, Freeman JL, Maixner W, Jackson GD, Harvey AS. Intrinsic epileptogenicity of cortical tubers revealed by intracranial EEG monitoring. *Neurology* 2012 ; **79** : 2249-57.
- 8) Widjaja E, Simao G, Mahmoodabadi SZ, et al. Diffusion tensor imaging identifies changes in normal-appearing white matter within the epileptogenic zone in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Res* 2010 ; **89** : 246-53.
- 9) White R, Hua Y, Scheithauer B, Lynch DR, Henske EP, Crino PB. Selective alterations in glutamate and GABA receptor subunit mRNA expression in dysplastic neurons and giant cells of cortical tubers. *Ann Neurol* 2001 ; **49** : 67-78.
- 10) Toering ST, Boer K, de Groot M, et al. Expression patterns of synaptic vesicle protein 2A in focal cortical dysplasia and TSC-cortical tubers. *Epilepsia* 2009 ; **50** : 1409-18.
- 11) Curatolo P. Intractable epilepsy in tuberous sclerosis : is the tuber removal not enough? *Dev Med Child Neurol* 2010 ; **52** : 987.
- 12) McDaniel SS, Wong M : Therapeutic role of mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition in preventing epileptogenesis. *Neurosci Lett* 2011 ; **497** : 231-9.
- 13) Morrell F. Varieties of human secondary epileptogenesis. *J Clin Neurophysiol* 1989 ; **6** : 227-75.
- 14) Weiner HL. Tuberous sclerosis and multiple tubers : localizing the epileptogenic zone. *Epilepsia* 2004 ; **45** Suppl 4 : 41-2.
- 15) Seri S, Cerquiglini A, Pisani F, Michel CM, Pascual Marqui RD, Curatolo P : Frontal lobe epilepsy associated with tuberous sclerosis : electroencephalographic-magnetic resonance image fusioning. *J Child Neurol* 1998 ; **13** : 33-8.
- 16) Okanishi T, Akiyama T, Tanaka S, et al. Interictal high frequency oscillations correlating with seizure outcome in patients with widespread epileptic networks in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2014 ; **55** : 1602-10.
- 17) Okanishi T, Akiyama T, Mayo E, et al. Magnetoencephalography spike sources interrelate the extensive epileptogenic zone of tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Res* 2016 ; **127** : 302-10.