

結節性硬化症

1. 疾患名ならびに病態

結節性硬化症

TSC1 および TSC2 遺伝子が原因と考えられる、全身の中胚葉・外胚葉系の臓器に過誤腫・過誤組織を呈する。発生頻度は 6000-10000 人に 1 人程度。発生臓器としては、脳・眼（網膜）・肺・心臓・腎臓・皮膚が挙げられ、口腔内・肝臓・骨も発生しうる。臓器毎に病変の発生や問題になる時期が異なり、心臓は新生児期、てんかんは乳児期以後、腎臓は幼児期以後となることが多い。死亡リスクについては、上衣下巨細胞性星細胞腫（SEGA）による水頭症、腎血管筋脂肪腫の動脈破裂による出血性ショック、肺リンパ管筋腫による呼吸不全が特に高い。また乳児期の點頭てんかん発症はその後の発達に影響が大きい。これらの発生・悪化については特に注意深い診療を必要とする。

2. 小児期における一般的な診療

◇ 主な症状

本症の症状は、合併症による。

脳：SEGA は 5-20%の患者に認め、水頭症の原因となりうる。上衣下結節は 90%に認める。

皮膚結節は 90%に認め、てんかん・知的発達症・発達障害の原因となる。

眼：網膜の星状膠細胞性過誤腫が 40-50%に認める。

口腔内：口腔内線維腫が 70%程度に認める。

肺：女性患者の 80%にリンパ管筋腫症が認め、呼吸不全を 5-10%に起こす。

心臓：心横紋筋腫（90%）に認める。

腎臓：腎血管筋脂肪腫が 60%に発生し、増大により出血とショックを起こしうる。多のう胞腎を起こすことがあり、高血圧や腎不全に至る例がある。

皮膚：脱色素斑は 90%に認める。増大するものは顔面血管線維腫（80%）・線維性頭部局面（25%）・爪周囲線維腫（20-80%）・シャグリン斑（50%以上）に認める。

神経精神症状：知的発達症（50%）、自閉スペクトラム症（40%）・注意欠如多動症（30-50%）・限局性学習症（36%）・不安障害（9%）・抑うつ（6%）に認める。

◇ 診断の時期と検査法

新生児期から成人期のすべての段階において診断がされることがある。診断を疑われる頻度が高い時期と病変の組み合わせは、新生児期：心横紋筋腫・脱色素斑（新生児期以後も）、乳児期以後：てんかん、幼児期以後：顔面血管線維腫・腎血管筋脂肪腫、成人期以後：肺リンパ管筋腫症（女性）が挙げられる。

検査としては、心臓病変に心超音波検査、脳病変に対し脳 MRI または CT、てんかんには脳波検査、腎臓病変に対し腹部 MRI・CT または超音波検査、肺リンパ管筋腫症に対し高分解の胸部 CT を用いることが多い。眼症状は眼科眼底検査、皮膚の総合所見は皮膚科医診察、

口腔内の診察は歯科診察が望ましい。

診断確定には大症状が 11 項目、小症状が 7 項目ありこれらの組み合わせを用いるか、あるいは遺伝学的診断にて行う。ただし、小症状については小児慢性特定疾病や指定難病の診断基準には骨硬化性病変を除いた 6 項目であり、新しいものが反映されていない（2023 年 5 月の段階）。

遺伝学的検査は TSC1・TSC2 遺伝子検査が現在商業的に行われている。

診断に至りやすい経緯としては、新生児期の心横紋筋腫・乳幼児期のてんかん・皮膚の脱色素斑に気が付かれ、その後脳 MRI を追加して特有の脳病変が発見されることで強く疑われて診断に至ることが多い。

◇ 経過観察のための検査法

脳 MRI は SEGA の発生・増大について、1-3 年ごとに 25 歳までは行う。SEGA が増大傾向の時は頻度を高める。てんかんには脳波検査を行う。特に點頭てんかんを発症しやすい乳児期から 3 歳ごろまでは頻回に行う。発作記録が必要な時は長時間ビデオ脳波検査を入院して行う。腎臓は血管筋脂肪腫とのう胞について、腹部 MRI を 1-3 年ごとに生涯行う。腎機能は GFR と血圧を年 1 回以上行う。

肺リンパ脈管筋腫症に対しては、成人女性は高分解 CT 検査を 5-10 年ごとに行い、所見や呼吸症状がある場合は頻度を上げる。呼吸症状は外来ごとで聴取する。

皮膚科は年 1 回以上受診する。

歯科診察は 6 か月ごとに行い、パノラマ撮影は 7 才までに行う。

心臓は無症候の心横紋筋腫でも 1-3 年ごとに超音波検査を行う。心電図は無症候でも 3-5 年ごとに生涯行う。症状があれば適宜頻度を増やす。

眼科検査について、眼病変・視野障害が見つかった例は 1 年ごとの定期検査を行う。

神経精神症状については外来ごとに確認を行う。

◇ 治療法

治療については多臓器にまたがるために、適宜専門の医師と連携して行う。

脳の SEGA は無症候性であればエベロリムスの投与を考慮し、有症状例では手術で摘除する。増大傾向が早い場合も手術を優先する。

てんかんに対しては抗発作薬の治療や、點頭てんかん例には ACTH 療法、ビガバトリンの投与を行う。

腎血管筋脂肪腫に対しては 3-4 cm以上の径であればエベロリムスの投与を考慮する。大きい場合は摘除手術や動脈塞栓を行うことがある。出血例は緊急手術が必要となる。腎のう胞の高血圧例は降圧薬を使用する。

肺リンパ脈管筋腫症についてはラパマイシンの内服を行う。

皮膚症状については、ラパマイシンの塗布薬を使用する。増大した顔面血管線維腫や線維性頭部局面・爪周囲線維腫は手術で摘除することがある。

心臓については不整脈は抗不整脈薬の治療などを行う。心横紋筋腫・網膜の星状膠細胞性過誤腫に対してエベロリムスが有効であった例がある。

神経精神症状に対しては療育介入や、それぞれの症状に対して、精神科的な投薬を行う。

◇ 合併症および障がいとその対応

知的障害や自閉スペクトラム症の症状が強い場合では、療育の介入を行い、幼稚園・保育園・学校と連携して対応を行う。注意欠如多動症や限局性学習症が主体の場合は主に学習面の問題となり、学校との連携を行う。

知的障害が強く脳性麻痺（四肢麻痺）・寝たきりの例も稀にあり、この場合は呼吸補助（在宅酸素など）・摂食の補助（胃管・胃ろうなど）や地域の在宅医との連携が必要となる。

両側の網膜過誤腫からの視覚障害を起こす例もある。視覚障害の対応に準じて行う。

腎障害に対しては定期的 GFR 検査などを行う。

エベロリムスは脳 SEGA・腎血管筋脂肪腫・てんかんに高いエビデンスがある薬剤であり、小児期成人期を通して使用開始しうる。内服例では口腔内潰瘍を起こす例（口腔ケア・ステロイド剤・半夏瀉心湯によるうがいで対応）や、間質性肺炎（KL-6 定期検査や呼吸症状で対応）、易感染性（感染時は休薬）にて対応する。

診療科は小児期は小児科が主体となってその中で専門臓器別の診療が行われていることが多い。眼科・歯科は小児科での診療が通常できないため小児期から担当することが多い。

皮膚症状は軽症例では小児科が診ている施設も多い。

一方、重症例では SEGA やてんかん外科に対する脳外科、腎移植への泌尿器科、精神症状が強い場合の精神科、皮膚症状が強い場合に皮膚科に小児期から併診することもある。

3. 成人期以降も継続すべき診療

◇ 移行・転科の時期のポイント

心横紋筋腫は新生児期に大きくその後縮小傾向にある。脳 SEGA は 25 歳まで増大の可能性はあるがその後は増大しがたい。

それ以外の症状については、生涯にわたり管理が必要であり上記のフォローが必要と考えられている。小児期ですでに重篤な病態となった疾患（薬剤抵抗性てんかん、知的障害、発達障害、視覚障害、腎血管筋脂肪腫、顔面血管線維腫などが多い）は成人になった以後も小児期同様のフォローが必要となる。小児科が通常総合診療として診察していることが多いため、患者の症状に応じて、患者の症状が重い臓器の診療科（神経内科・泌尿器科・脳外科・皮膚科）や総合診療科に移行することが多い。

移行の時期としては、成人年齢になる 18-20 歳前後が望ましいと考えられる。

成人以後に特に生命に関わる病態としては腎血管筋脂肪腫の動脈破裂、肺リンパ管筋腫症の呼吸不全は、成人期以後に新たに発症して重大な転機となりうる病変であるため、未発症であっても成人以後も慎重にフォローする必要がある。

◇ 成人期の診療の概要

多臓器にまたがる疾患であり、患者ごとに病変を有する臓器が大きく異なるため、組み合わせは多様であり、単純な移行モデル、移行後の診療モデルが立てにくい。

診療体制としては、その患者が主要となる病態（重い症状の臓器の診療科）を診ている主治医や、結節性硬化症に詳しい医師、総合診療医が全体像を把握し、適宜各臓器に対する診療科が分担して診療を行うのが望ましい。

近年、結節性硬化症を総合的に診療する外来が全国に解説されており、日本結節性硬化症学会のホームページに記載されている。地域により、可能ならばこれらの外来と連携すること

が望ましい。

生命予後については、成人以後は腎臓に加え肺の合併症が左右する。一方、SEGA の発生率は低下する。知的予後についてはもとの知的障害・てんかんのコントロール状況により左右する。精神症状は成人期からも不安障害・抑うつが発症しやすい。

4. 成人期の課題

◇ 医学的問題

移行期にすでに発症している病態については、その後も同様の管理が必要となる。成人期以後でも新規で発症する病変としては腎血管筋脂肪腫・肺リンパ脈管筋腫症は生命予後に大きな影響を与えるため定期検査が特に重要となる。精神症状や心理的な問題は成人期以後も発症することがあり、精神科・心療内科と連携する。

エベロリムスは腫瘍性病変の縮小・新規発生を抑える効果があり、管理上重要な薬剤となる。

◇ 生殖の問題

基本的な考えは常染色体顕性疾患であるが、患者自身は孤発例が 2/3 程度であり、体細胞変異例も多い。無症候の家族例も散見されるため、挙児については適切な遺伝カウンセリングが望ましい。妊娠中に母体の腎血管筋脂肪腫が悪化しやすい傾向にあり、特に管理が慎重となる。てんかんがある場合に抗てんかん薬（特にバルプロ酸）は胎児の神経発達や奇形に影響する場合がある。エベロリムス内服の胎児への影響のエビデンスが少なく、影響が不明である。妊娠中にこれらの薬剤を中止するかは各臓器の担当医師および産科医師との協議が必要となる。

◇ 社会的問題

知的障害・自閉スペクトラム症が強い場合は養護学校・特殊級の進学や就労も能力に応じて作業所などに努めることが多い。これらが比較的軽い発達障害の場合は支援級に行くことが多い。学校との連携が重要となる。てんかんは発作コントロールが不十分の場合は運転免許取得に影響する。

精神疾患を有する場合はそれに応じた進学や就職を相談する。

5. 社会支援

◇ 医療費助成

【小児慢性特定疾病】

助成対象である。診断基準は TSC Clinical Consensus Guideline for Diagnosis (2012) に基づく。運動障害、知的障害、意識障害、自閉傾向、行動障害（自傷行為又は多動）、けいれん発作、皮膚所見（疾病に特徴的で、治療を要するものをいう）、呼吸異常、体温調節異常、温痛覚低下、骨折又は脱臼のうち一つ以上の症状が続く場合に適応となる。

助成は年収および重症度（一般・重症・人工呼吸器等装着者）に応じて自己負担上限額の形で設定されている（0-15,000 円/月）。

【指定難病】

助成対象である。診断基準は TSC Clinical Consensus Guideline for Diagnosis (2012)

に基づく。重症度分類は、神経症状、皮膚症状、心症状、腎、肺、その他の項目のうちいずれかがグレード2か3であることが対象となる。

助成は収入と疾病の状況（一般・高額かつ長期・人工呼吸器など装着者）に応じて自己負担額の上限として決められている（1,000-30,000円/月）。

◇ 生活支援

日常生活用具給付事業に基づき、便器・特殊マット・特殊便器・特殊寝台・歩行支援用具・入浴補助用具・特殊尿器・体位変換器・車いす・頭部保護帽・電気式だん吸引機・クールベスト・紫外線カットクリーム・ネブライザー・パルスオキシメーター・ストーマ装具・人工鼻の給付が行われている。使用条件には小児慢性特定疾病医療受給者証が必要で、所得による負担金もある。

指定難病・障害の認定に基づいて市町村の日常生活用具給付もあり、各市町村への問い合わせが必要（視覚障害・聴覚障害・肢体不自由・膀胱直腸障害・脳原性運動機能障害・知的障害・精神障害・医療的ケア必要者などに基づく）。

◇ 社会支援

身体障害者手帳、精神障害者保健福祉手帳、特別児童扶養手当、特別障害者手当、障害児福祉手当、障害年金については結節性硬化症に関わらない一般的な支援として受けることができるためこれらに該当しないかも検討する。

【参考文献】

1. Henske EP, Jóźwiak S, Kingswood JC, et al: Tuberous sclerosis complex. Nat Rev Dis Primers. 2016;26:16035.
2. Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatr Neurol. 2013 Oct;49(4):243-54.
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 Oct;123:50-66.
4. 小児科診療. 2023年. vol.86. 春増刊号. 小児の治療指針. 結節性硬化症. pp784-787.
5. 小児慢性特定疾病情報センター・小児慢性特定疾病の医療費助成に関わる自己負担上限額 <https://www.shouman.jp/assist/expenses>
6. 指定難病の適応基準 chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload_files/File/158-201704-kijyun.pdf
7. 難病情報センター・患者さんの自己負担上限額について <https://www.nanbyou.or.jp/entry/5460#taisho>
8. 小児慢性特定疾病情報センター・日常生活用具給付事業について

<https://www.shouman.jp/assist/utensil>

〔文責〕

日本小児神経学会