

告示	番号	19	神経・筋疾患
	疾病名	結節性硬化症	

## 結節性硬化症

けっせつせいこうかしょう

### 概念・定義

Tuberous sclerosis(結節性硬化症)に関する記載は、1835年 PFO Rayer により初めて報告された疾患で、1862年 von Recklinghausen により brain sclerosis を伴った新生児の cardiac tumors (myomata)が、その後 1880年に、Bourneville によりてんかんを伴う精神発達遅滞の患者の剖検所見として脳に硬化した結節性病変" Tuberous sclerosis of the cerebral convolutions" という表現が使われ、これが本疾患の病名 Tuberous sclerosis の由来となった。さらに、1890年、pringle は顔面の皮膚症状を adenoma sebaceum (後年これは adenoma sebaceum ではなく angiofibroma であることが確認される)と報告した。これが本症が Bourneville-Pringle 病あるいは Pringle 病と呼ばれるようになったゆえんである。

本症の遺伝形式に関しては、1935年に Gunther と Penrose により常染色体優性遺伝と報告されている。このように、結節性硬化症は古くから知られた疾患ではあったが、その後約半世紀にわたってほとんど進歩

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 遺伝子が、1997年に Van Sleightenhorst らによって 9番の染色体上に TSC1 遺伝子があいついで同定されるに及んで、本症の解明が急速に進んだ。それに伴い、本症は 結節性硬化症複合体(Tuberous sclerosis complex)(TSC)とよばれるようになってきた。TSC1 遺伝子と TSC2 遺伝子とは、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。

本症は全身の過誤腫を特徴とする全身性疾患で、古典的には、知能低下、癲癇発作及び顔面の血管線維腫(angiofibroma)を三主徴としてきたが、前述したように、遺伝子検査が可能になり、種々の検査技術や機器の進歩に伴い、多数の非典型症例が増加し、最近では本症の臨床的な特徴に変化が認められてきている。すなわち、神経症状に関しては、従来の精神発達遅滞やてんかんのみでなく、自閉症を含めた発達障害の合併も高率に生ずることがわかってきており、さらに、幼小児期に精神神経症状で診断されずに、大人になって初めて皮膚や腎、肺症状で診断される神経症状を伴わない患者も増加してきている。これら神経症状を伴わない患者にとっては、血管筋脂肪腫などの腎病変やリンパ脈管筋腫症

(Lymphangioliomyomatosis LAM) などの肺病変が生命予後を左右する病変として重要になってきている。さらに、生命予後には関与しないが皮膚病変特に顔面の血管線維腫は社会生活を行う上で患者の QOL を著しく障害している。本症はこのように、皮膚、中枢神経系、目、腎、心、肺、等ほぼ全身に種々の過誤腫を形成すると同時に、自閉症を含めた発

達障害の合併も高率に生じ、しかも、本症では、臨床症状の程度にはばらつきが多く、重症度の異なる種々の病変が生涯にわたる色々な時期におこってくるという時間的、空間的、種類、程度の多様性が認められるのが特徴である。

## 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、等ほぼ全身にわたる。しかも、これらの各症状の発症時期は異なっている。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 や瘻管発作などの脳神経症状や皮膚の白斑、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、乳児期や幼小児期は認められないことも多い。

### 皮膚症状

結節性硬化症の重要な症状の一つであり、年齢による違いもあるが、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。

白斑 (hypomelanotic macule) ; 生下時から生後数ヶ月以内に出現する不完全脱色素斑。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。軀幹、殿部、四肢に非対称性に出現。頭部に出現

すると白毛を呈する。典型的なものは、1 cm 以上の一方の端が細くかつった楕円形を呈し、葉状白斑(white leaf-shaped macules)と表現される。実際には紙吹雪用の白斑などもあり、必ずしも葉状とは限らない。白斑は、結節性硬化症患者の89%に認められるとの報告もあるが、本症以外でも認められることが多く白斑1個のみでは本症の診断には至らない。

顔面の血管線維腫 (Facial Angiofibroma; FA) ; FA は1890年のPringleの報告以来脂腺腫 (adenoma sebaceum) とされてきたが、脂腺はむしろ萎縮しており、皮膚の結合組織成分と血管成分の増加による過誤腫で、組織学的には血管線維腫である。FA 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。思春期頃より皮疹が著明になってくるとともに数も増加する。鼻部、鼻唇溝部、頬部を中心に顔面の中央部、左右対称的に蝶形に認められる。下顎部にも認められる。

Forehead and scalp plaques ; 新生児に認められることもあるが多くはFAに遅れて出現する。初期には盛り上がりのない紅褐色斑として認められ、加齢とともに、その一部に腫瘤が出現し、おおきな局面を作ってくることが多い。Forehead and scalp plaques は顔面のAFと同一の範疇に分類できるが、結合組織成分が多く一見異なって見える。Forehead and scalp と表現されるが、必ずしも前額部や頭部に限るものではない。

粒起革様皮、シャグリンパッチ (Shagreen Patches) ; 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出現する。背部、特に腰仙部、腹部に非対称性に好発し、数ミリから10センチメートル以上の正常皮膚色、時に白、黄色からピンク色がかつた軽度隆起した局面で、表面は基石状で、豚皮あるいはみかんの皮のような様相を呈する。5歳以下の患者では、大きなものはまれで、1cmまでの疣様小結節として躯幹四肢に単発あるいは散在する事が多い。時に巨大な腫瘤 (collagenoma) を呈することもある。

爪下線維腫 (ungual fibromas, Koenen tumor) ; 通常思春期以降に出現し、徐々に増大。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。爪の基部、爪甲上、爪甲縁から生じる正常皮膚色から紅色の長楕円形の軟骨様硬の腫瘤で、手の爪より足の爪に著明である。その他、軟線維腫 (Soft fibromas)、懸垂性軟属腫 (Molluscum fibrosum pendulum)、Miliary soft fibroma、粉瘤 (Atheroma)、頬粘膜、歯肉部の線維腫様増殖、歯エナメル質の多発性小孔 (Dental enamel pits) などとも認められる。

### 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、てんかんと精神発達遅滞とが三主徴のうちの二症状であった。最近では自閉症を含めた発達障害にも注目が集まっている。さらに最近では TSC-associated neuropsychiatric disorders (TAND) という概念が、TSC

に高頻度に認められる攻撃的な行動や、自閉症/自閉傾向、学習障害、その他の精神神経症状を総括した概念として使われる。

てんかんは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ヶ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も多い。中でも infantile spasms は結節性硬化症の患者の65%以上に認められ、EEG でしばしば hypsarrhythmia を示し、大部分が精神発達遅滞を伴う (West syndrome)。一般に、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には精神発達遅滞を伴う確率が極めて高い。また、本症の70-80% に subependymal nodules が認められ、側脳室壁に好発する。そのうちの径が1cm以上とおおきく増大傾向のある Subependymal Giant Cell Astrocytoma (SEGA) は本症に特徴的で、結節性硬化症患者の6%以上が SEGA をもっており、小児期から思春期にかけて急速に増大する事が多い。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瘍圧亢進症状やモンロー孔の閉塞による水頭症の症状を認める。

### 心症状

心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。結節性硬化症患者の50%に認められ、多発性で、左心室に多く、大部分は無症状である。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、新生児期、乳幼児期における結節性硬化症の重要な死因のひとつとなるが、大部分は無症状で、加齢とともに縮小消退していく。

### 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)が本症に特徴的な病変であるが、時に腎癌(renal cell carcinoma)を認めることもある。腎嚢腫は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、幼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。血管筋脂肪腫は腎嚢腫に比して年齢が長じてから出現することが多く、Sporadic-AMLと違い両側に多発する。臨床的には、無症状の事も多く、腫瘍が相当大きくなっても一般の血液検査や尿検査では異常が認められないことが多く、腎機能障害が出現することも少ない。血管の多い腫瘍では、腫瘍径が3cmを越え、動脈瘤が多発する時には、自然破裂の確率が高くなる。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、突然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。腎癌と結節性硬化症との関係は血管筋脂肪腫や、腎嚢腫ほどはつきりとはしていない。その他 extrapulmonary lymphangioliomyomatosis として、Lymphangiomatous cysts を認めることもある。通常自覚症状はないが、悪性リンパ腫との鑑別が問題となる。

### 呼吸器症状

本症に特徴的なのは multifocal micronodular type 2 pneumocyte hyperplasia (MMPH) と pulmonary Lymphangioliomyomatosis (LAM) である。MMPH は2型肺胞上皮細胞の過形成が肺内に瀰漫性におこってくる状態で、粟粒結核や転移性腫瘍とまちがえられることもあるが、特に治療は要しない。一方 LAM は、LAM cell と呼ばれる Atypical smooth muscle cells の増殖と、壁の薄い多発性嚢腫の形成による、嚢胞性肺疾患であり、idiopathic-LAM は1/1,000,000の頻度のまれな疾患であるが、TSC-LAMの発生頻度は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頻度と比較して高頻度に認められる。大阪大学医学部皮膚科でフォロー中の200人程の患者さんを調べた結果では、20歳以上の女性に限ってCTでスクリーニングを行うとLAMの患者が4割ほどに認められたが、自覚症状を伴う重度のLAM患者はそのうちの一部のみであったとの報告も有る。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と言われているが検査で見つかった軽症例では必ずしも進行しない症例も多数認められている。但し、その進行速度は個人差が大きい。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、進行すれば確立された有効な治療法がなく予後が悪い。TSC-LAM は idiopathic-LAM に比して、頻度は高いが軽症例が多い傾向がある。時に繰り返す気胸で発症することもあるが、通常初期は殆ど無症状である。

## 眼症状

網膜の多発性結節性過誤腫（multiple retinal nodular hamartomas）が約50%の患者に認められる。大部分は石灰化していくが、まれに増大し、網膜剥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。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、速やかに眼科や脳外科の専門医を受診すべきである。

網膜の白斑を認めることも多い。虹彩脱色素斑を認めることもある。

## 血管症状

aorta などの大血管に動脈瘤が認められることがある。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ある。ひどければいずれも外科的処置の適応となる。

## 骨症状

骨病変は本症では高頻度に出現し、頭蓋骨、脊椎、骨盤にはしばしば骨硬化像が認められる。osteoma や osteoblastoma の転移とまちがえらえる事もあり、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。通常症状を伴わない。経過観察のみで治療は要しない事が多い。

## 肝症状

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。

## 消化管症状

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。ひどい場合は外科的治療の対象となる。

## ケア

LAM の場合は気圧の変化が病状に影響を及ぼす可能性があり、航空機による旅行などは注意を要する場合もある。

## 食事・栄養

てんかん特に難治性てんかんに対する食事療法としてケトン食療法が用いられることがある。一方 LAM では乳糜胸水や腹水を合併するため、症状の緩和や病状の安定化のために、脂肪制限食が行われる事がある。

抜粋元：[http://www.shouman.jp/details/11\\_6\\_12.html](http://www.shouman.jp/details/11_6_12.html)