



2023年2月20日放送

「第46回 日本小児皮膚科学会 ① シンポジウム1

結節性硬化症の皮膚病変に対する

シロリムスゲルの効果及び今後の問題点」

大阪大学大学院 神経皮膚症候群の治療法の開発と病態解析学寄付講座
教授 金田 眞理

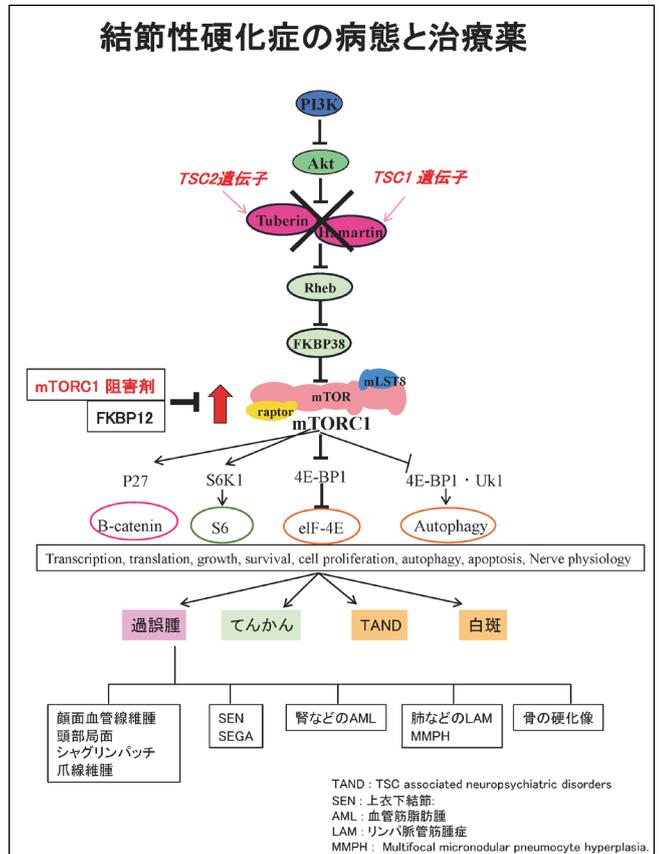
はじめに

結節性硬化症の皮膚病変に特化した治療薬としてシロリムスゲル(商品名 0.2% ラパリムスゲル®)が開発され2018年8月より本邦での使用が可能になった。さらに本外用薬は2022年8月からはアメリカ合衆国でも使用が可能となり、現在EU、イギリス、中国においても申請中である。

実際にシロリムスゲルの市販により、私どもの患者では顔面血管線維腫 (AF)が綺麗になってきた。しかし本薬剤の効果や副作用、使用方法などについて今後検討を要する課題も多い。そこで本日は、結節性硬化症の皮膚病変に対するシロリムスゲルの効果、副作用および今後の問題点についてお話しさせていただく。

結節性硬化症とは

まず、結節性硬化症とはどのような疾患であるかを理解する必要がある。結節性硬化症は常染色体顕性遺伝性の疾患で、原因遺伝子 *TSC1*, *TSC2*



遺伝子の異常の結果それが作る蛋白 Hamartin, Tuberin に異常をきたし、下流の mTORC1(Mechanistic Target of Rapamycin complex1)が恒常的に活性化する為に、全身に過誤腫、てんかん、TAND(Tuberous Sclerosis Associated Neuro Psychiatric Disorder)と呼ばれる神経精神症状、白斑などを生じる疾患である。代表的な過誤腫としては心臓の横紋筋腫、脳の SEN(上衣下結節)/SEGA(上衣下巨細胞性星細胞腫)、腎臓の AML(血管筋脂肪腫)、肺の LAM (リンパ脈管筋腫症)や MMPH(Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia)、そして皮膚の顔面血管線維腫やシャグリンパッチ、爪囲線維腫などが挙げられる。このように結節性硬化症では多彩な症状が出現するので、通常診断基準を用いて診断され、最もよく使用される診断基準は 2012 年の International TSC clinical consensus conference で批准された新規診断基準で、日本の診断基準はほぼこれと同様である。診断基準は遺伝子診断と臨床診断に分けられ、臨床診断の 11 個の大症状のうちの 4 個と 6 個の小症状のうちの 3 個が皮膚病変である。皮膚病変は結節性硬化症では高頻度に認められ、患者の QOL を著しく低下させる。

結節性硬化症の診断基準

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変異があれば、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、結節性硬化症でないとは診断できない。

B. 臨床診断の診断基準

大症状

- 3 個以上の低色素斑 (直径が 5mm 以上)
- 顔面の 3 個以上の血管線維腫または前額部、頭部の結合織よりなる局所
- 2 個以上の爪囲線維腫 (ungual fibromas)
- シャグリンパッチ (shagreen patch / connective tissue nevus)
- 多発性の網膜の過誤腫 (multiple retinal nodular hamartomas)
- 多発性の大腦皮質結節 (cortical tuber)・放射状神経細胞移動線 (radial migration lines)
- 脳室上衣下結節 (subependymal nodule)
- 脳室上衣下巨細胞性星状細胞腫 (subependymal giant cell astrocytoma)
- 心の横紋筋腫 (cardiac rhabdomyoma)
- 肺リンパ脈管筋腫症 (lymphangiomyomatosis LAM) *
- 血管筋脂肪腫 (renal angiomyolipoma) (2 個以上) *

小症状

- 散在性小白斑 (confetti skin lesions)
- 個以上の歯エナメル質の多発性小凹 (multiple, randomly distributed dental enamel pits)
- 2 個以上の口腔内の線維腫 (intraoral fibromas)
- 網膜無色素斑 (retinal achromic patch)
- 多発性腎嚢腫 (multiple renal cyst)
- 腎以外の過誤腫 (nonrenal hamartoma)
- 骨硬化像

* lymphangiomyomatosis と renal angiomyolipoma 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

遺伝学的診断基準によれば遺伝学的検査 (胚細胞系列遺伝子検査) を実施し TSC1 または TSC2 遺伝子に病的バリエーションが検出されれば、臨床的診断基準を満たさなくても単独で結節性硬化症と診断できる。ただし病的バリエーションとは、明らかに TSC1 または TSC2 タンパクの機能を不活性化するもの (フレームシフト変異やナンセンス変異)、タンパク生成を妨げるもの (遺伝子の大欠失)、タンパク機能への影響が証明され疾患原因変異として確定しているミスセンス変異を意味する。その他のバリエーションに関しては、2012 年の国際ガイドラインでは「遺伝学的診断基準に含めない」とされていたが、2021 年の改定では「注意して検討する必要がある」に変わった。

結節性硬化症の遺伝学的検査は令和 4 年度より保険収載された。ただし、保険診療上は「臨床症状や他の検査等では診断がつかない場合」と注釈がついており、臨床診断基準を満たす症例は対象としていないことには注意を要する。

遺伝学的検査を実施する際には、事前に遺伝カウンセリングを行い、検査を実施するかどうかは患者・家族の意思に従うことになる。遺伝学的検査の結果は本人にとどまらず、家族にも影響を与える点は重要である。患者で病的バリエーションが確定した際には、疑例を含めた家系における他の患者の診断が可能となり、早期の医療介入につながるメリットがある一方、本邦においては遺伝性疾患の診断は保険の加入、結婚、就労などの際に社会的なデメリットを生じる可能性もある。

mTORC1 阻害剤

前述したように、mTORC1 の恒常的な亢進のために結節性硬化症のさまざまな症状が生ずる。したがって mTORC1 阻害剤の内服薬は、前述した症状の全てに有効である。現在 mTORC1 阻害剤で結節性硬化症の治療薬として認められているものに、エベロリムスとシロリムスがある。エベロリムスは結節性硬化症に対して、一方、シロリムスは結節性

硬化症と孤発性 LAM の治療薬として日本で承認されていると同時に結節性硬化症の皮膚病変に特化した外用薬として日本とアメリカで承認されている。

従来の結節性硬化症の治療法は外科的治療法のみであったが mTORC1 阻害剤が出現し本症の治療法も大きく変わってきた。従来の外科的治療法は対象病変のみにしか効果を発揮しないが、mTORC1 阻害剤の内服薬は全ての症状に対して効果を発揮する。一般に薬剤投与 3 ヶ月程で急速に腫瘍が縮小し、その後は縮小速度が緩徐になる。また、mTORC1 阻害剤は腫瘍を縮小させるが消失させることはなく、投与の中止で病変が再燃する。

各治療法の特徴			
症状	外科的療法	mTORC1 阻害剤の内服薬	mTORC1 阻害剤の外用薬
痛み	あり(要麻酔)	なし	なし
効果の範囲	対象病変のみ	全身の病変	皮膚病変のみ
副作用の範囲	局所 (対象臓器+術野)	全身	局所(皮膚)のみ
対象病変	腫瘍性病変 難治性てんかん	シロリムスはLAM エベロリムスはTSC	TSCの皮膚病変
問題点	痛みを伴い麻酔が必要	効果が一過性	効果が一過性
利点	効果の持続時間が長い	痛みがなく、簡便	痛みがなく、簡便
治療法・治療薬	腫瘍切除術、アブレーション、 植皮術、レーザー治療、 液体窒素	シロリムス エベロリムス	シロリムスゲル

シロリムス外用薬の開発

mTORC1 阻害剤による治療は痛みを伴わないために、麻酔が不必要で入院の必要もなく簡便である。しかしながら、副作用も全身に及ぶ。本症の症状は程度の差が著明であるため、副作用の強い内服薬の使用が適応にならない患者がある。そこで、全身の副作用軽減目的で、シロリムスの外用薬が開発された。シロリムス外用薬は内服薬と異なり、効果は皮膚病変に限るが、副作用も皮膚に局限する。

シロリムス外用薬は全身の副作用が少なく、痛みがなく麻酔や入院が不必要で簡便に使用できる。その結果、2021年に改訂された新規診断基準・治療指針では、mTORC1 阻害剤の外用薬が皮膚病変、特に盛り上がりの少ない顔面血管線維腫の第一選択、推奨治療法と記載されている。実際大阪大学で外用剤が市販された2018年以降にフォローしている284人の患者のうち、171(61%)人が外用薬を使用している。大部分の患者は顔面の血管線維腫に対して使用しており、90%程の患者が効果を実感しているようである。長期試験のデータでは外用開始3ヶ月ほどで、特に小児に多い赤い小さな皮疹は急速に軽快し、その後軽快速度が緩徐になることが報告されている。一方成人の硬い皮膚色の進行した大きな腫瘍は外用開始から緩徐にしか軽快しないが、1年程外用を継続すると、小児も成人も同程度の効果が得られるというデータが出ている。また1年以上の外用継続で母指頭大の大きな腫瘍でも著明に縮小することも示されている。主な副作用はざ瘡/ざ瘡様皮疹と塗布部の皮膚刺激感、乾燥感であった。長期試験のデータからは刺激感乾燥感は早期に出現

