

金田 眞理 先生
(皮膚科)

植村 元秀 先生
(泌尿器科)

下野 九理子 先生
(小児科)

平田 陽彦 先生
(呼吸器内科)

個別の症例経験をベースに、継続性のある TSC 診療体制と情報発信を可能とする TSC Board の実際

個別の相談による診療から、 新たな治療法の適応追加を きっかけに、体系的な TSC Board を設立

金田: 私自身は 20 年ほど前から結節性硬化症 (TSC) 患者さんの治療に取り組んで来ました。TSC は全身に様々な病変の現れる疾患ですので、治療が必要な際にはその都度、各科の先生方にご相談させていただきながら対応していましたが、患者数が増えるにつれて個別の対応では限界があるということも感じておりました。ちょうどそのころ、2012 年に米国で開催された国際 TSC コンセンサス会議に出席した際に、多くの診療科が協力しながら TSC の診療に臨むという取り組みがあるという話を伺いました。同じ時期に、TSC-腎血管筋脂肪腫 (AML) に対する薬物治療が本邦で承認されたこともあり、早速、当施設でもそのような取り組みができないか泌尿器科の野々村先生に相談したのが本 TSC Board 立ち上げのきっかけでした。

最初は前からよく相談させていただいていた泌尿器科、呼吸器内科、小児科、放射線科の先生や、脳外科、精神科や神経内科の先生方に声をかけ、忙しい

中なので不定期開催として、各自で気になる症例があるとき、集まれるメンバーで集まって Board を開催していました。

植村: 現在では月に 1~2 回、1 時間弱の時間を取って定期的に Board を開催しています。Board ではまず、担当医が症例の概略を紹介し、皆で追加検査や治療の必要性、経過観察の予定などについてディスカッションをしています。具体的な話題については症例によって様々で、これまでの経緯や予想される転機、治療のエビデンスに関することから保険のことまで話題にあがることがあります。

TSC Board で話し合った内容は共通の記録として閲覧できるよう、電子カルテのシステムを利用した TSC Board 専用の入力テンプレートを現在構築中です。各診療科で実施した検査の結果や過去の診療記録なども、すぐにアクセスできるようになっています(図)。

金田: 受診予定についても情報を共有し、同じ日にいくつかの診療科を受診できるように調整したり、Board が開催されたあとに受診された方がいらっしゃった場合は、次回 Board 開催前に泌尿器科などで検査を実施していただいたりしています。

植村: 次回来院をあえて TSC Board 開

催後にすることもあります。「Board で他科の意見も統合して、治療方針を決めておきますので」とお伝えすると、患者さんや家族に喜ばれることもあります。

金田: 患者さんは全国各地からこれらも。遠くは北海道や沖縄から通われている方もいらっしゃいますし、海外 (韓国) からこられた方もいました。やはり近畿圏は多いですが、長野や山陰、九州地方など、新幹線沿線や高速道路を利用して車で来院しやすい地域の方が比較的多くいらっしゃいます。普段は近医でフォローを受け、年に 1 回くらい、当施設を受診されるようなパターンが多いです。

下野: 小児科ではてんかんの場合など、来院回数が多いため、奈良や兵庫など近隣の方がほとんどです。手術などで中国地方や四国からこられる方もいらっしゃいますが、ある程度治療したらご自宅近くの施設に紹介しています。

平田: 呼吸器内科では近畿中央胸部疾患センターに肺リンパ脈管筋腫症 (LAM) を専門に診療する先生がいらっしゃり、協力しあえる関係性を築けています。TSC Board の中では、呼吸器科医はサポート的な役割になるかと思いますが、孤発性 LAM を含めた肺 LAM 診療の

幅が広がりますので、呼吸器科医もそのようなアプローチでTSC Boardに参加しやすくなるのではないかと思います。

多くの診療科が症例の検討に参加し、経験を共有することで情報が蓄積されていく

植村：TSC は治療法が限られているため、Board では経過観察をするのか、介入するのか、ということが話題の中心となります。場合によっては治療方針の報告となる場合もあります。

下野：動脈塞栓術（TAE）は治療効果が限局的ですので他の臓器に影響はありませんが、薬物治療の場合には全身

に影響が及ぶため、治療の効果判定や、いつ誰が投与するのかなどといったこともよく話し合われます。

平田：それぞれ専門分野はありますが、Board を通じて共通認識がありますので、各自が平等に意見を言い合いながら意思決定ができていていると思います。それを、植村先生が司会として方針をまとめてくださっています。

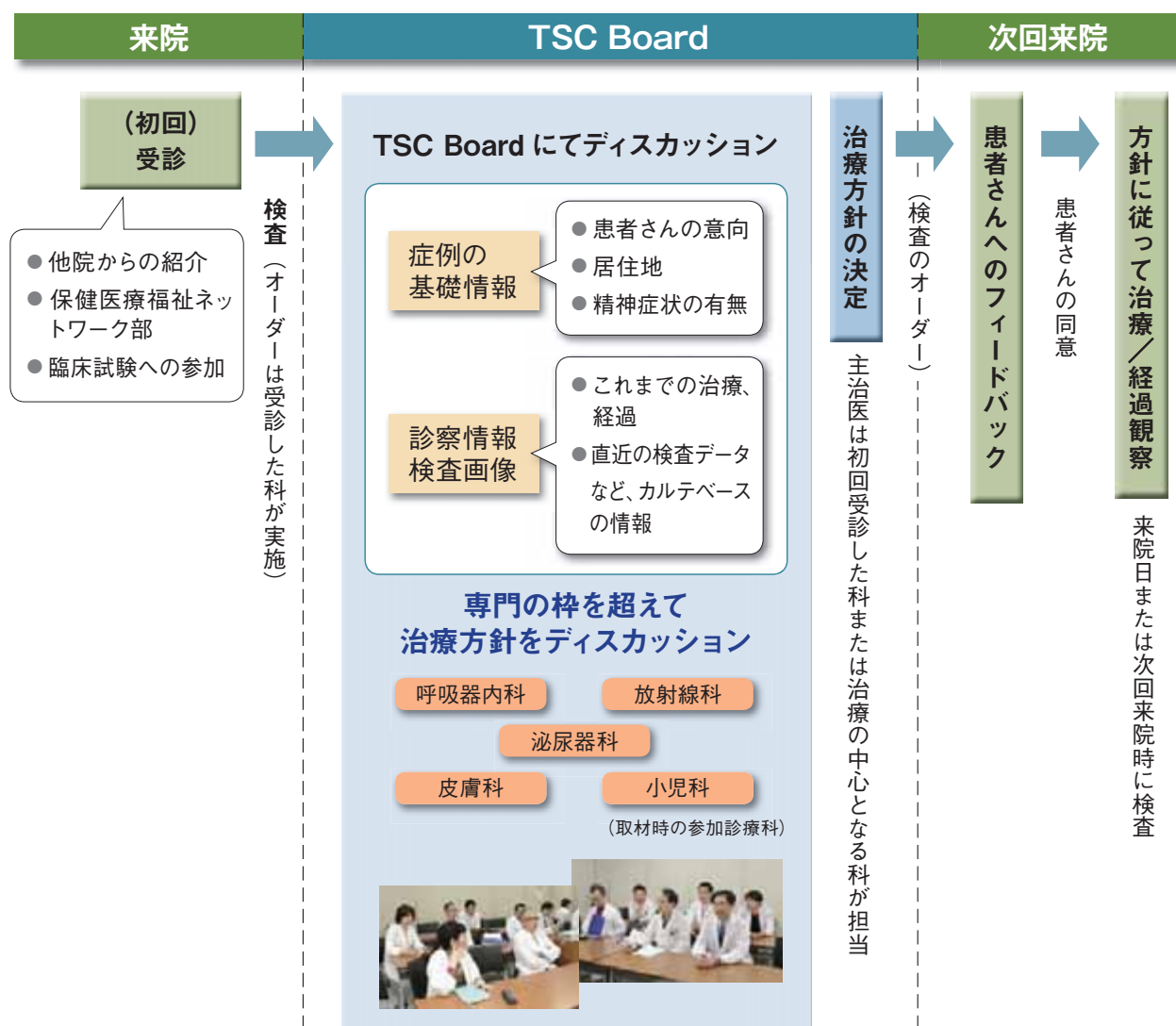
金田：副作用のチェックも重要です。様々な科の先生がいらっしゃいますので、複数の視点から副作用の発現を確認することができます。

検査は基本的に最初に受診した科の先生が必要なものをオーダーしています。

紹介ルートは様々で、紹介状を持って各診療科に直接こられることもあれば、保健医療福祉ネットワーク部を介して受診される場合もあります。年齢にもよりますが、10代前半くらいの患者さんの場合は、まず腎エコーなど、腎AMLの確認をします。18歳を過ぎているようであれば、同時に胸部も撮影して肺LAMの存在を確認します。成人の場合は急がないのですが、脳のMRIも撮影しています。

下野：小児科を受診される患者さんには、主に2通りのパターンがあります。1つは胎児診断で心横紋筋腫がみつかり紹介されるケースです。その場合は、まずTSCかどうかを確認するために頭部の

図 TSC Board による診療フロー（モデルケースの一例※）



※症例によって Board での検討や受診、検査のタイミングは異なります。

CTやMRI検査や眼の検査を行います。もう1つは点頭てんかんなど、難治性のてんかんで他施設から紹介されるケースです。その場合は、もとの施設で腎や心臓の腫瘍をフォローしてきたかなどを確認し、不十分である場合には当科で一通りの検査を実施します。

精神遅滞がある患者さんの場合などでは、薬で寝かしつけたりしながら検査を実施します。他科の先生方からどのような薬剤を選択したらよいかなどのご相談を受けることもあります。TAEを実施するときなどは、場合によっては小児病棟に入院していただき、点滴やルートの確保を実施したりしています。小児科ではそのような症例に比較的慣れているため、看護師も含めて様々な手技やノウハウがあります。

植村: 実は知らぬ間に、小児科の先生がうまく処置してくださっていることをあとから聞くことが多く、本当に感謝しています。TAEを実施する際には、一般には全身麻酔をするイメージがないと思いますが、TSCの患者さんでは必要な場合があります。その判断もしなければいけません。そのようなときにも、小児科の先生にはアドバイスをいただいています。

金田: 患者さんや家族が遺伝カウンセリングを希望される場合は、遺伝子診療部で相談を受けています。遺伝子診療の専門医と何人かのカウンセラーによる2時間ほどの診療を実施しています。

下野: 実際には臨床症状で診断がつくため、患者さん自身の治療に関する部分では遺伝的な話はしていませんが、兄弟が結婚するなどといった場合には遺伝とはどういうことか説明する必要がありますので、遺伝子診療部を紹介することがあります。家族の方は、お子さんがTSCと診断されただけでも心情的に大変な面がありますので、一般的なてんかんや精神疾患などの家族歴の確認以外については、家族の方から最初に色々聞くことはありません。長く治療している間に様々な情報を入手して、兄弟のことやご自身のことで質問された場合にはお答

えしますが、非常にデリケートな問題なので、お伝えする内容については注意を払っています。

植村: 現在、泌尿器科ではTSCの患者さんを積極的に集め、経験を増やして治療アルゴリズムのようなものを策定しようと考えています。ある程度の枠組みはできているので、今後、Board内で共有しながら確立させていきたいと考えています。

平田: 金田先生にはこれまでの大変豊富な症例経験があり、その経験がBoardを通じてメンバーに共有されています。その経験をもとに、植村先生が必須のスクリーニング項目などを策定し、アルゴリズムを構築していこうとしている段階です。個別の経験論が共通認識となり、さらに学術情報を持ち寄ったり、臨床研究につなげていったりと、将来に向けた全体的な診療ストラテジーを自然に形作られる場になっているということが素晴らしいことじゃないかと思っています。

連続性のある診療体系を 背景として、新たな エビデンス構築に取り組む

植村: 大阪大学では、様々な研究が広く行われており、TSC Boardでも臨床研究について相談することがあります。まだ実施はしていませんが、いくつかテーマの候補として考えているものがあります。やはり、数多くの症例が集まって深くディスカッションしながら診療に取り組んでいますので、新たなエビデンスを構築していくことは我々の使命であると考えています。

平田: 呼吸器内科では近畿中央胸部疾患センターに紹介し、肺LAMの国際共同研究に参加される患者さんもいらっしゃいますし、皮膚科の先生と共同で肺病変に関する当施設のケースシリーズで論文をまとめるといった取り組みを行っています。

金田: 皮膚科特有の話では、当施設で始めたラパマイシンの外用薬に関する臨床研究があります。ラパマイシンは非常に分子量が大きく、皮膚への移行が難しいのですが、当施設で独自に開発し

た製剤をもとに、臨床研究を実施しています。内服薬と外用薬との効果発現時期の差など、その理由を解明するために新たな研究に取り組んでいます。

下野: 小児科ではてんかんに関する臨床研究を行っています。臨床研究に参加する患者さんでは、それ以前の治療内容に制限があったり、併用薬に制限がありますので治療内容の調整や相談などを行うことができることは非常に重要だと思います。

植村: TSC Boardを実施することで、診療体系や臨床研究など、何かが前に進んでいる感じを受けているので、このまま皆で共通した知識を得て、発信していける人材が増えていければと思います。ただ、経験だけではなく、データとして示しながら、エビデンスとして情報発信するための基盤となるようなBoardになればと思っています。

金田: このようなつながりを実現できたのも、一つには各科の先生方の熱意があったからではないでしょうか。新たな取り組みを頑張ってやり抜こうという熱意と、この患者さんを何とかしてあげたいという医師としての熱意、そのようなものがベースにあり、Boardが成り立ったものと感じています。個別に相談していたころとは比べ物にならないくらい、天国のように感じます。個々のつながりだけではなく、連続性のある組織として、データを蓄積しながら施設内外問わず、新たな情報を伝達することができるのは素晴らしいことだと感じています。このような取り組みの先に、TSCの新たな治療法やよりよい診療体系が実現されればと思っています。



大阪大学 TSC Board

症例ディスカッション



植村

今回の症例はこちらの 50 代女性です。

(泌尿器科)

2 人のお子さんがいらっしゃり、家族性の TSC と診断されています。娘さんは過去に本 Board で検討し、TAE を施行しました。本症例も前の Board で検討されており、急ぎはしないが期間を決めて薬物治療を実施してもよいのでは、と方針が決まっております。ご本人も TAE より薬物治療の方を希望されています。

金田

(皮膚科)

大須賀

(放射線科)

表現型はお子さんとは異なるとのことでしたよね。

肺 LAM も存在していますね。服用を開始してもよいのではないのでしょうか？

金田

大須賀

両腎に小～中型の腎 AML が多発、目立つ動脈瘤はないようですね。

多分、血管造影を行うことで栄養血管が特定でき、TAE でも 3 カ所程度は縮小効果が期待できそうです。

野々村

(泌尿器科)

植村

このまま様子を見るという選択肢はいかがでしょうか。早急に対応が必要な症状はないようですので、腫瘍が大きくなってから薬物治療を開始してもよいかと思いますし、患者さんも治療に納得されるのでは？

肺 LAM はいかがでしょうか？

野々村

金田

肺の画像検査は今回初めて行いました。自覚症状は今のところありません。

肺 LAM としては軽度ではないかと思います。

平田

(呼吸器内科)

金田

それでは、もうしばらく様子を見るという方針で進めましょう。

結 論

腫瘍増大まで、引き続き経過観察を行う

〈他にもこんな検討が行われています〉

径 2cm 以上の動脈瘤がある症例 (20 代・女性)

■ 検討内容

- 患者さんが遠方であるため、実施施設のご希望を確認する
- TAE 後もフォローすべき、腎 AML が増大する場合は薬物治療を実施
- 肺 LAM も今後はフォローを行う、若いので生命予後に影響してはいけない

結 論 TAE を実施すべき

過去に 2 回 TAE を実施し、再増大を認めた症例 (20 代・男性)

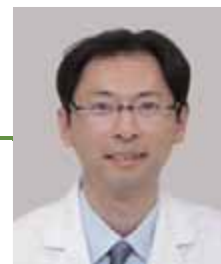
■ 検討内容

- 過去の血管造影像では腫瘍がまんべんなく染まっている、栄養血管の断定が難しい
- 再度 TAE を実施しても再増大が予想される
- 腎機能の観点からも、これ以上の積極的な TAE は難しいだろう
- 本人は TAE に否定的、薬物治療を希望している

結 論 経口剤による薬物治療を開始する

結節性硬化症に合併する腎血管筋脂肪腫 に対する予防的動脈塞栓術の役割

大阪大学大学院医学系研究科 放射線医学講座 講師
大阪大学医学部附属病院 IVR センター センター長
大須賀 慶悟 先生



腎血管筋脂肪腫（腎 AML）は結節性硬化症（TSC）症例の約 75% で合併し、腎機能の低下や腫瘍破裂などを引き起こすため、患者さんの臨床症状や予後に直接関連すると考えられています。しかし、これまで TSC-腎 AML の予防的介入と長期予後に関する報告は限られたものしかありませんでした。そこで今回は、2015 年に Am J Kidney Dis. に掲載された TSC-腎 AML に関するオランダの大規模長期疫学研究¹⁾を、予防的（elective）動脈塞栓術（TAE）介入の観点から解説したいと思います。

腎 AML の推定初発年齢は 8.6 歳であり、 小児期からの定期フォローが必要

本研究は 1990 年～2012 年にかけて治療を受けた TSC 症例 351 例について、診療記録をもとにデータを集計、解析した後ろ向き臨床研究です。観察期間平均値は 15.8 年で、対象のうち腎 AML 合併例は 244 例（69.5%）でした。観察期間終了時の年齢中央値は 39.8 歳（範囲：18～89 歳）と、比較的若い症例が多く含まれていました。

本研究では腎 AML の病期について、腫瘍数（5 個以下 / 5 個超）、最大腎 AML 長径（3.5cm 未満 / 3.5cm 以上）、腎解剖学的所見（正常 / 損傷なし / 認識不能）の 3 項目をもとに 0～6 の 7 段階で評価しており、出血リスクが高い最大腎 AML 長径が 3.5cm 以上の症例は病期 3 以上となります。腎 AML の病期進行は年齢と相関しており、腎 AML 初発年齢は中央値 8.6 歳（95% CI：2.1～15.1 歳）であると Weibull モデルによって推定されました。この結果より、腎 AML の画像検査による定期フォローは小児期である 10 歳ごろから開始したほうがよいことが示唆されます。観察期間中に全症例中 29 例が死亡しており、そのうち腎合併症による死亡は 9 例で

した。また、TSC-腎 AML 症例ではオランダの一般集団と比較して約 5 倍死亡リスクが高いことが示されました。

予防的（elective）TAE は死亡リスクを低減させる 可能性があり、症例を選択して検討する

オランダでは 2006 年より予防的（elective）TAE がガイドラインで承認されており、本研究の対象症例でも病期 3 以上の症例では予防的（elective）TAE が施行されていました。TAE 施行回数は病期の進行に相関して増加する傾向があり、病期 3 以上の症例では 7～11 年ごとに TAE を要することが示されました。また、予防的（elective）TAE の施行は死亡リスクを低減させる可能性が示された一方で、予防的（elective）TAE 施行群では nonelective TAE 施行群よりも高血圧、貧血の発現率が高くなり、3 回以上の TAE を施行した症例では半数以上で腎機能の低下が認められました。

腎関連事象と死亡率（未調整）に対する予防的（elective） および nonelective TAE の影響

腎関連事象	予防的（elective） ^d			nonelective/ 不明 ^d （2000 年以前）		
	ハザード比	95% CI	p 値	ハザード比	95% CI	p 値
高血圧の 最初の発現 ^a	3.04	1.71-5.41	<0.001	0.43	0.17-1.08	0.07
貧血の 最初の発現 ^b	3.92	2.29-6.73	<0.001	3.83	2.15-6.80	<0.001
腎機能障害の 最初の発現 ^c	1.41	0.68-2.92	0.4	2.88	1.38-6.02	0.005
透析開始	2.01	0.14-27.99	0.6	10.47	0.91-121.18	0.06
最初の腎摘出術	0.38	0.05-3.13	0.4	1.95	0.47-8.00	0.4
死亡（すべての 原因）	0.49	0.11-2.26	0.4	5.40	1.59-18.40	0.007
死亡（腎関連）	0.53	0.11-2.47	0.4	4.67	1.30-16.78	0.02

注：太字部分は多重検定のための Bonferroni 補正後に有意

a 収縮期血圧 > 140mmHg および / または拡張期血圧 > 90mmHg と定義

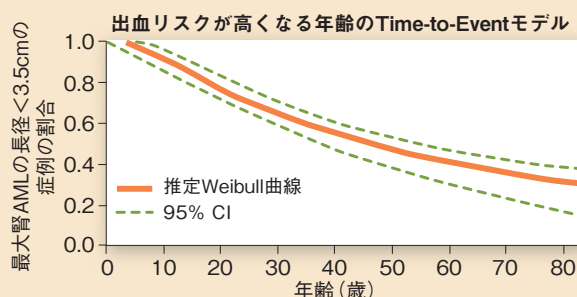
b ヘモグロビン値 < 12.5g/dL（女性）または < 13.5g/dL（男性）と定義

c eGFR < 60mL/min/1.73m² と定義（eGFR は CKD-EPI クレアチニン方程式によって計算）

d 予防的（elective）および nonelective TAE の腎関連事象に対する影響は、TAE を実施した年齢からの期間に依存する

腎 AML の病期と疾患進行

- 244 例で腎 AML が確認され、144 例（59%）は観察期間中の病期最高値が出血の高リスク群である 3 以上であった
- 高リスクとなる年齢の中央値（歳）は 46 歳（95% CI：37.9～54.0 歳）であった



COMMENT

TSC-腎AML 治療の目的は腎機能を温存しながら腫瘍破裂を予防することにあります。「結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン」では、増大傾向や自覚症状を認める腫瘍径 4cm 以上の腎 AML が治療対象とされていますが²⁾、腫瘍サイズ以外にも腎 AML の組成に占める血管成分の割合や動脈瘤の大きさなども破裂のリスク因子である可能性が示唆されており³⁾、治療介入時期を検討する上で重要な情報となります。

TSC-腎AML に対する TAE には、①AML の減量治療、②未破裂動脈瘤に対する予防治療、③急性出血時の止血治療などの役割があります。特に本邦では、造影 CT や MRI などの画像診断の発達により、腫瘍成分や腫瘍血管の走行、分岐、動脈瘤のサイズや形態など詳細な術前評価が可能になっています。加えて、超選択的なマイクロカテーテル挿入の技術の向上や、マイクロスフィア・エタノール・マイクロコイルや接着性液状塞栓物質 (NBCA) など塞栓物質の種類も増えており、個々の病変の血管構築に応じたテーラーメードな TAE が可能になっています。しかし、腫瘍径が大きく、腫瘍数が多い病期進行例では、塞栓範囲が広くなること、塞栓間隔が短縮し回数が増えることなどにより腎機能障害を助長するデメリットもあります。したがって、我々は塞栓範囲が広くなり腎機能障害が懸念される症例では、動脈瘤を有する腫瘍に標的を絞って TAE を行うことなども念頭に置いています。適切な治療適応と精度の高い塞栓技術を駆使することにより、治療成績が向上することが期待されます。

一方、TSC-腎AML に対する治療方針は、経過観察・TAE・外科的切除および薬物療法などの選択肢があり、年齢・全身状態・腎予備能や腫瘍の状態など総合的な評価に基づき、選択することが重要です。今後は、TAE と薬物療法の併用も予後向上に寄与するかもしれません。大阪大学医学部附属病院では、TSC Board において関連診療科と意見交換を重ねて TAE の適応・時期や塞栓方法などの最適化に努めています。

T SC-腎AML TAE 症例

20 代男性、両側多発性腎 AML、腫瘍の増大傾向 (>4cm) あり

■ 血管造影像



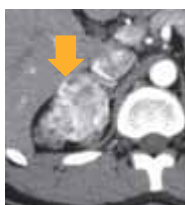
TAE 施行前
右腎上極に
多血性腫瘍を認める



TAE 施行後
腫瘍濃染は
消失している

(マイクロスフィア・エタノール・マイクロコイル併用)

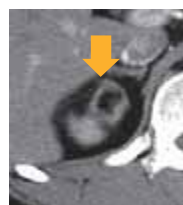
■ 経過



治療前



3ヵ月後



9ヵ月後



15ヵ月後

腫瘍の経時的な縮小が認められた

- 1) Eijkemans MJC, *et al.*, Am J Kidney Dis. 2015; 66: 638-645.
- 2) 金田眞理, 他, 日皮会誌 2008; 118: 1667-1676.
- 3) Yamakado K, *et al.*, Radiology 2002; 225: 78-82.

最

適の診療と新たな情報を発信していく 大阪大学『TSC Board』という取り組み

大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学（泌尿器科）教授

野々村 祝夫 先生



結節性硬化症（TSC）は遺伝性の疾患であり、今なお根治的な治療法がありません。2015年に本邦でもTSCが指定難病に認定され、治療薬の開発も進み、診療環境は年々向上しています。しかし、TSCを全身病として総合的に診療できる施設は限られているのが現状です。

当施設では、かねてより皮膚科の金田眞理先生が熱心にTSC診療に取り組まれており、金田先生を中心とした診療ネットワークができつつありました。その経験を根幹としたTSC Boardを2012年に設立し、現在では、多くの先生方がTSCのことを総合的に学び、各診療科の専門を越えてあらゆる症状に対し、活発にディスカッションを交わしながら個々の患者さんに最適と考える検査やその後のフォロー方法、治療を提供しています。TSC Boardでの議論は何度も実施してきましたが、TSCの患者さんというのは、個人差が非常に大きいことを改めて感じる日々であり、各科の医師が専門領域を越えて議論できる場というのは、非常に大きな意義があると感じております。

それでもまだ、TSC診療には未解明の事象が多々存在しており、当施設でも各種臨床試験に参加している状況ですが、TSC診療の更なる発展のために我々が新たなエビデンスを発信していくことも使命であると考えています。最高のメンバーによって実現できているこのTSCの総合診療体系が、他の施設にとって1つのモデルケースとなるよう、これからも新たな取り組みに挑戦していければと思っています。

