

### ◎10年間続く吐き気◎

TS患者 男性（35歳）のお母様

質問：10年ほど前から吐き気が続いています。

血管筋脂肪腫（以下 AML）が両方の腎臓にたくさんあり、2年前に左の腎臓に動脈瘤が出来たため、左の腎臓を摘出しました。摘出後、2か月くらい吐き気が止まりましたが、その後は摘出前よりひどい吐き気に悩まされています。吐き気の原因は腎臓と関係あるのでしょうか？

フランチ先生の回答：AMLが大きくなると、吐き気の症状が起こる事はよくあります。また、薬の服用や軽いつんかん発作でも吐き気が起こることがあります。

腎臓摘出は残念でしたが、出血がひどい場合はそうせざる得ないこともあります。私たちのクリニックでは、出血した場合、通常は塞栓術で対応します。

もし、AMLが大きいたことが吐き気の原因であれば、ラパマイシン<sup>①</sup>（シロリムス<sup>②</sup>）、エベロリムス<sup>③</sup>などの薬の服用でAMLを縮小するという方法が有効かもしれません。

画像データなどが無いと最終判断は出来ませんが、お母様の言う通り、腎臓に吐き気の原因があることは十分考えられます。ラパマイシン<sup>①</sup>（シロリムス<sup>②</sup>）、エベロリムス<sup>③</sup>などの薬の副作用は、口内炎や免疫低下です。個人差はありますが、総合的には、プラス効果の方が多いのではないかと思います。

（注）日本ではラパマイシン<sup>①</sup>（シロリムス<sup>②</sup>）は保険適応薬として認可されていません。

### ◎後頭部にできた“こぶ”◎

TS男の子（2歳）のお母様

質問：後頭部に、こぶのように固い腫瘍があり、段々大きくなってきています。

形成外科では、こぶがあまり大きくなったら、切除と言われました。

エベロリムス<sup>③</sup>を服用すると、こぶは縮小しますか？

フランチ先生の回答：そのような皮膚の腫瘍はよくあります。

ラパマイシン<sup>①</sup>（シロリムス<sup>②</sup>）、エベロリムス<sup>③</sup>でおそらく効果があると思われます。

内服でも効果が期待できますが、顔の血管線維腫と同じようにシロリムス<sup>②</sup>皮膚用のクリームでも効果が期待できます。

（注）日本ではラパマイシン<sup>①</sup>（シロリムス<sup>②</sup>）は保険適応薬として認可されていません。エベロリムス<sup>③</sup>は保険適応薬ですが、TSの場合の適応症は腎血管筋脂肪腫(AML)と上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA)に限られており、皮膚腫瘍への適応は認められていません。

### ◎エベロリムス<sup>③</sup>と自閉症の関係◎

質問：エベロリムス<sup>③</sup>の服用による自閉症の症状の改善はあるのですか？

フランツ先生の回答：

現在臨床治験が進行中ですが、自閉症への効果には期待しています。

### ◎ビガバトリン<sup>④</sup>の服用期間◎

TS 男の子（1歳9か月）のお父様

質問：ビガバトリン<sup>④</sup>を個人輸入して1年2か月服用していますが、諸外国では通常どの位の期間飲み続けますか？

フランツ先生の回答：当クリニックでは、必要な限りビガバトリン<sup>④</sup>を飲み続けて良いと考えています。視覚への影響が副作用として報告されていますが、ビガバトリンを<sup>④</sup>服用している TS 患者で視覚への影響は今のところ経験していません。

また視覚への影響を軽減するために、タウリンというサプリメントを同時に処方しています。

### ◎多動（HD）◎

質問：先生の TS 患者では、多動の子どもの割合はどの位でしょうか。

フランツ先生の回答：大体 40-50%、ほぼ半分くらいの TS の患者に多動が見られます。

（注）日本における割合は、これより低いといわれています。

### ◎AML の癌化◎

質問：AML はどのくらいの確率で癌化しますか？

フランツ先生：AML が悪性化することはほとんどないです。悪性というのは体中に転移するものという意味ですが、ほとんど経験したことがありません。ただし、AML が腎臓の中で大きくなってしまうと、腎臓の組織を傷害し、腎不全につながることもありますので、悪性化しなくても十分悪影響を及ぼす可能性があります。

## ◎薬や手術による問題行動・自閉症の改善◎

TS男の子（6歳）のお父様

質問：泣き叫びが激しく、重度の自閉症です。入眠剤や抗精神薬、精神安定剤など色々試しましたが、改善が見られません。重度の自閉症に対するアドバイスがあったらお願いします。

フランツ先生の回答：発作がコントロールできていないTS患者では、自閉の傾向が強いです。一見外からは発作がないように見えても、脳波を取ると、silent seizure（静かな発作）と言い、脳波に乱れがあることがあります。こういった脳波の異常波や結節が自閉症と関係します。そのため、TS患者の場合、行動を改善するような薬では効き目がないことがあります。

質問：VNS<sup>®</sup>やその他てんかんに対する手術によって発作のみならず、行動・精神面も改善することはできますか？

フランツ先生の回答：発作と行動は密接な関係にあるので、手術によって両方改善する場合がありますが、とにかく手術であれ薬であれ、手段を問わず発作を抑えることが大事です。また現在、エベロリムス<sup>®</sup>でてんかん発作と自閉症を治療する研究が進められています。尚、VNS<sup>®</sup>は発作を抑えるための手段で、結果に個人差があります。自閉傾向や行動面に効果があるという人もいますが、必ずそうとは限りません。

（注）日本でもVNS<sup>®</sup>その他のてんかん手術が脳神経外科（てんかん外科）専門医により数多く行われています。この際、主な目的はあくまで「てんかん発作の消失または減少」です。「行動・精神面の改善」を目的として手術に踏み切るものではありません。VNS<sup>®</sup>は日本では2010年に保険適応となり、国内の複数の施設（てんかん外科専門医がいる病院）で行われています。TS患者のてんかんに対しても、まだ数は少ないですが、VNS<sup>®</sup>の施行された例はあります。

## ◎ラパマイシン<sup>®</sup>（シロリムス<sup>®</sup>）・クリーム◎

TS29歳男性のお母様

質問：ラパマイシン<sup>®</sup>（シロリムス<sup>®</sup>）・クリームの処方箋は書いてもらえますか？どのように入手したらよいでしょうか？

フランツ先生の回答：ラパマイシン<sup>®</sup>（シロリムス<sup>®</sup>）・クリームの作り方（調合）自体は難しくありません。また、文献など公になっている情報です。現在、10通りほど調合方法が存在します。また調合をしなくてもファイザー社のoral liquid rapamycin（液体シロリムス<sup>®</sup>）を皮膚に直接塗るということもできますが、クリームより濃度が高いため、肌荒れを起こしてしまうこともあるようです。日本の薬剤師でも調合自体は簡単にできるはずですが、問題は協力してくれる薬剤師を見つけることでしょう。効果は大変高いです。

(注) 日本ではラパマイシン<sup>①</sup> (シロリムス<sup>②</sup>) ぬり薬は未認可であり、医師や薬剤師による処方・販売はできません。現在、ラパマイシン<sup>①</sup> (シロリムス<sup>②</sup>) ぬり薬を用いた TS 顔面血管線維腫に対する治験が予定されています。

### ◎エベロリムス<sup>③</sup>の服用開始時期◎

TS 女の子 (9 歳) のお母様

質問：3.5 cmの AML があり、エベロリムス<sup>③</sup>を使用するか否か検討中です。9 歳だと、年齢的にエベロリムス<sup>③</sup>を使用するには早すぎますか？

フランツ先生の回答：AML の大きさを考慮すると、使用していいと思います。あとは、AML のできている場所、成長の速度、数、また発作や脳の腫瘍の有無なども考慮するべきでしょう。ただし、AML が 3.5 cm あれば、私のクリニックだったらエベロリムス<sup>③</sup>の使用を積極的に考えます。生後 3 週間の子どもにも使った経験があるので、年齢的には 9 歳というのは早すぎるとは思いません。治験参加者にも 9 歳前後の患者さんは大勢います。

(注) 日本ではエベロリムス<sup>③</sup>の TS 腎 AML に対する保険適応は原則として成人 (18 歳以上) に限られており、それ以下の年齢で使用するにはいくつかの難しい問題があります。

### ◎ビガバトリン<sup>④</sup>の治験、TS のてんかん発作に効果のある薬◎

TS 男の子 (2 歳 2 か月) のお母様

\* 3 月からビガバトリン<sup>④</sup>の治験に参加。バルプロ酸ナトリウム<sup>⑥</sup>も服用中。ACTH<sup>⑦</sup>の経験も有り。

質問：ビガバトリン<sup>④</sup>を飲み始めた頃は発作に効いていましたが、段々発作が増え現在一日に 8-10 回の発作があるため、治験を止めようか迷っています。

フランツ先生の回答：まず、ACTH<sup>⑦</sup>は TS 患者にはあまり効かない傾向があるので、私のクリニックではやっていません。ビガバトリン<sup>④</sup>は日本以外では多くの国で承認されています。日本で承認されていないのは残念なことで、治験に参加して研究に貢献するのは大事なことだと思いますが、息子さんのことを最優先に考えてください。発作が増えているのであれば、お母さんの直感通り、治験はやめた方がよいかもしれません。

(注) 日本ではビガバトリン<sup>④</sup>は未認可です。しかし現在、小児のウエスト症候群 (別名、點頭てんかん) に対する治験が進行中であり、近い将来、ウエスト症候群の治療薬として認可される可能性があります。そうすると、TS に合併したてんかんのうち、ウエスト症候群に限って使用できるようになるでしょう。

(注) 現段階では、日本で使える抗てんかん薬のうち TS に合併したウエスト症候群で最も有効率の高い薬剤は ACTH<sup>⑦</sup>ですので、日本においては第一選択薬のひとつです。ACTH<sup>⑦</sup>を用いたウエスト症候群の治療に関

しては、日本の医師は知識・経験が豊富で、海外より優れた ACTH<sup>⑦</sup>製剤が使用可能であることも考慮に入れるべきです。

(注) この質問のように、薬を始めた当初は効いた(発作が減った)のに、後でまた発作が増えてくること、難治性てんかんではしばしばあります。このような場合、(1)薬の効果そのものが落ちてきた可能性と(2)薬の効果は変わらないが時間経過とともに病気(てんかん)のいきおいが強まったため、抑えきれなくなった可能性のふたとおりが考えられます。(1)の場合は薬を中止しても悪影響はないのですが、(2)の場合は自己判断で急に薬を中止すると一気に症状が悪化する危険性があります。したがって、薬を続けるかどうか、中止する場合どのように減らしてゆくかについては主治医とよく相談の上決めることをお勧めします。

質問：一度に5-10回の小さな発作を起こしますが、わからないくらい小さな発作の時もあります。ウエスト症候群ではないと診断されていますが。。

フランツ先生の回答：大きな発作のように危険ではないという意味では、小さな発作はよいことです。しかしながら小さな発作も発達や学習に影響を及ぼし、自閉傾向のリスクを高めます。ですから大小関わらず発作をすべて止める必要があります。

(注)「大きな発作のように危険ではない」とは、「大きな発作には、発作が長時間続くと、直ちに死亡したり後遺症が残る危険がある。小さな発作には、そのような危険はない」という意味です。

質問：バルプロ酸ナトリウム<sup>⑦</sup>とビガバトリン<sup>④</sup>にもう一剤追加するとしたら何がよいと思いますか？

フランツ先生の回答：まずビガバトリン<sup>④</sup>の用量が低いという可能性が考えられます。多くのお子さんはビガバトリン<sup>④</sup>の用量が増えるといい結果が得られます。また、ビガバトリン<sup>④</sup>の場合、バルプロ酸ナトリウム<sup>⑥</sup>の他にクロバザム<sup>⑧</sup>やラモトリギン<sup>⑨</sup>との併用もいでしょう。大切なのは積極的に治療を行うこと、またお母さんの直感を大事にすることだと思います。また EXIST 3<sup>⑩</sup>というエベロリムス<sup>③</sup>のてんかん臨床試験を検討されてもいいかもしれません。

(注) 上記のとおりビガバトリン<sup>④</sup>は日本では未認可であり、治験以外での使用はきわめて難しいのです。クロバザム<sup>⑧</sup>やラモトリギン<sup>⑨</sup>はすでに認可・発売されており、TS患者のてんかんに対してもしばしば使用されています。

質問：フランツ先生の病院で受診することは出来ますか？

フランツ先生の回答：可能です。世界中からの患者の受け入れ態勢があります。ただし、私自身日本で知っている先生もいるので、日本の先生と私が協力体制を取るという方が現実的かもしれません。

### ◎新薬について◎

質問：日本でまだ承認されていないものもありますが、フランツ先生が積極的に使っている新薬やその成果について教えてください。

フランツ先生の回答：日本で承認されていませんが、ピガバトリン<sup>④</sup>はよく使っています。小さいお子さんにはてんかん発作の予防として使用する場合があります。予防的な使用については、様々な文献なども出ています。

エベロリムス<sup>②</sup>、シロリムス<sup>③</sup>はTSの様々な症状に効果的です。

また腎臓の腫瘍や肺に症状がある患者さんで、エベロリムス<sup>③</sup>やシロリムス<sup>②</sup>にあまり反応しない場合、エストロゲンの働きを抑制する作用のあるアロマターゼ阻害剤<sup>⑩</sup>を使うこともあります。日本でも乳がんに使われていると思いますが、TSへの使用はまだ認可されていないと思います。

## ◎発作のコントロール◎

12歳男の子 お母様

フェノバルビタール<sup>⑫</sup>、ゾニサミド<sup>⑬</sup>、バルプロ酸ナトリウム<sup>⑥</sup>を服用中。てんかん発作のコントロールができていません。

質問：今日のお話を伺い、フランツ先生の患者さんは比較的発作のコントロールがよく出来ているという印象を受けました。発作のコントロールをするためのアドバイスをお願いします。

フランツ先生の回答：TS 自体が難しい病気で、発作のコントロールも困難なので、思うように発作を抑え込むことが出来ないケースもたくさんあります。どの先生も患者さんの発作のコントロールに一生懸命取り組んでいると思います。

違いは、私たちのクリニックでは大勢のTS患者を診ているので、TS患者の経験が豊富だということです。また、発作を止めるために、かなりアグレッシブな治療（積極的に）を行うし、絶対に諦めません。

尚、息子さんについてですが、フェノバルビタール<sup>⑫</sup>はほとんどのTS患者で効果が見られませんが、まずはこの薬を代えてみるのを考えてみてはいかがでしょうか。

TSのてんかん発作に一番効果があるのはビガバトリン<sup>④</sup>だと思いますが、これも全員に効くわけではありません。すべてのTS患者に効く薬というのは、残念ながらありません。

- ① ラパマイシン：mTOR 阻害剤。日本では未承認の薬。シロリムスとも呼ばれる。
- ② エベロリムス：mTOR 阻害剤。ラパマイシン・アナログ（ラパマイシン類似体）の一つ。製品名はアフィニトール。日本では2012年11月に結節性硬化症に承認。適応症は結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫、結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫である。
- ③ シロリムス：mTOR 阻害剤。製品名はラパミュン。日本では未承認の薬。ラパマイシンとも呼ばれる。
- ④ ビガバトリン：製品名はサブリル。日本では未承認の薬。
- ⑤ VNS (Vagus Nerve Stimulation)：迷走神経刺激治療法。
- ⑥ バルプロ酸ナトリウム：製品名はデパケン。抗てんかん薬。
- ⑦ ACTH：副腎皮質刺激ホルモン治療法。
- ⑧ クロバザム：製品名はマイスタン。抗てんかん薬。
- ⑨ ラモトリギン：製品名はラミクタール。抗てんかん薬。
- ⑩ EXIST-3 臨床試験：日本でも数施設で行われているエベロリムスのてんかんを対象とした臨床試験。
- ⑪ アロマターゼ阻害剤：エストロゲンを作る酵素を阻害する薬。日本では乳がんの治療に使用。
- ⑫ フェノバルビタール：製品名はフェノバル。抗てんかん薬。
- ⑬ ゾニサミド：製品名はエクセグラン。抗てんかん薬。