

結節性硬化症に伴う心臓横紋筋腫に対する Everolimus の有効性と今後の展望

江原 英治

大阪市立総合医療センター小児循環器内科

Efficacy of Everolimus for Rhabdomyoma Associated with Tuberous Sclerosis Complex

Eiji Ehara

Department of Pediatric Cardiology, Osaka City General Hospital, Osaka, Japan

心臓横紋筋腫は、小児の心臓腫瘍の45～80%を占め、最も頻度が高い¹⁾。無症状で自然退縮することが多いが、高度の心室流入路・流出路障害や難治性不整脈を合併すると突然死をきたす可能性があり、外科的切除を要することがある^{1,2)}。一方、心臓横紋筋腫の約50%は結節性硬化症 (tuberous sclerosis complex: TSC) に合併し、胎児での検討ではその頻度はさらに高いとされている^{1,3,4)}。TSCは、全身臓器 (脳、腎臓、肺、心臓、皮膚、眼球など) に過誤腫が形成される神経皮膚症候群である。その頻度は6000出生に1例とされ、常染色体優性遺伝形式をとるが、2/3は突然変異による孤発例とされている。原因遺伝子であるTSC1遺伝子またはTSC2遺伝子に機能喪失変異が生じることにより発病する^{3,4)}。その遺伝子から発現するhamartinとtuberinの複合体はmammalian target of rapamycin (mTOR) シグナル伝達系の抑制的な役割を担う。mTORシグナル伝達系は細胞分裂や血管新生に関連すると言われており、TSCではその抑制機構が低下しmTOR活性が上昇することで、過誤腫性の病変や細胞増殖亢進による腫瘍形成などが多臓器に生じ、多彩な症状が出現する^{5,6)}。

EverolimusはこのmTORを選択的に阻害する抗腫瘍薬である。TSCで亢進しているmTORシグナル伝達系を抑制し、TSCの病態に対し理想的な治療薬といえる。TSCに伴う上衣下巨細胞性星細胞腫 (subependymal giant cell astrocytoma: SEGA) や腎血管筋脂肪腫に対する有効性が報告され⁶⁻⁸⁾、2012年に日本でもこの2疾患に対して保健適応となっている。一方、TSCに合併した心臓横紋筋腫の細胞内でも、hamartinとtuberinの発現が減少しており、mTORを介する経路を抑制できないとする報告があり⁹⁾、everolimusは、同様の機序で心臓横紋筋腫を退縮させる可能性がある。心臓横紋筋腫に対するeverolimusの効果を初めて報告したのはTiberioらで¹⁰⁾、その後同様の報告が散見され¹¹⁻¹⁷⁾、治療を必要とした循環動態の異常はそれぞれ血流障害¹¹⁻¹⁴⁾、心不全¹⁵⁾、不整脈¹⁶⁾など様々であるが、いずれの報告も心臓横紋筋腫が極めて短期間に退縮し、有効であったとしている。本邦では藤野らが、SEGAに対してeverolimusを使用した際、合併した心臓横紋筋腫が急速に退縮した例を報告している¹⁸⁾。今回の重光論文は、本邦で心臓横紋筋腫の治療を目的にeverolimusを使用した初めての報告である。「循環破綻を来すほど巨大な右室内の心臓横紋筋腫を持つ新生児に対し、手術による摘除も困難な状況下で、救命のためにeverolimusを使用し、開始後20日程度で腫瘍断面積は1/2以下に縮小し血行動態の改善を得た」と報告している。TSCに伴う心臓横紋筋腫において、everolimusが手術に替わる治療の選択肢となりうること、また手術不能な巨大腫瘍においても内科的治療の可能性を提唱している。胎児期から観察を続け他の治療法も考

doi: 10.9794/jspccs.32.445

注記：本稿は、次の論文のEditorial Commentである。

重光祐輔, ほか：循環破綻を来すほど巨大な心臓横紋筋腫に対し、救命のためeverolimusを使用した1例。日小児循環器会誌 2016; 32: 439-444

慮した上で everolimus 使用に至った経緯、投与量の調整や副作用、薬剤中止の時期の検討などが詳細に記載されており、TSCに伴う心臓横紋筋腫の治療に携わる臨床医にとって極めて貴重な報告と言える。このように TSCに伴う心臓横紋筋腫に対する everolimus の有効性は十分期待できるが、その使用にあたってはまだ十分解明されていない点が多い。投与量について定まったものはない。TSCに伴う SEGA に対する everolimus の初期投与量は、 $3.0\text{mg/m}^2/\text{日}$ で、以後は至適血中濃度 ($5\sim 15\text{ng/mL}$) を目標に調整するとされている⁷⁾。心臓横紋筋腫についても SEGA に対する投与量に従って使用されている報告が多いが^{11, 13)}、同様の投与量では血中濃度が高くなり減量が必要な例があり¹¹⁾、至適投与量は $0.65\sim 1\text{mg/m}^2/\text{日}$ であるという報告もある^{12, 14, 17)}。心臓横紋筋腫により循環動態が保てなくなるような状況は、新生児期から乳児期早期に起こる可能性が高く、また未熟児に使用せざるを得ないケースもあり^{14, 17)}、この時期の薬物肝代謝の未熟性を考慮に入れる必要がある¹⁷⁾。一方治療の効果という側面では、早期に有効血中濃度に達することが望まれ、至適投与量は症例毎に検討が必要である。投与期間についても一定の見解はない。心臓横紋筋腫に対し everolimus を使用した報告では、投与後 2~4 週程度で腫瘍の有意な縮小が起こる例が多く¹²⁻¹⁷⁾、通常自然退縮に比べ明らかに短期間に変化するようである。腫瘍が縮小し循環動態が改善したところで薬剤中止が考慮されるが、中止後再増大した報告があり^{11, 13)}、everolimus 中止後も経過観察を十分に行う必要がある。副作用に関しては、SEGA に対する臨床試験⁷⁾では、口内炎、感染症、高コレステロール血症などの報告があり、その中では口内炎が全体の 79% と最も高頻度でみられたが重篤なものは少なかった。重篤な副作用としては、間質性肺炎や免疫抑制作用による重症感染症の合併が報告されている。心臓横紋筋腫に対する報告でも、重大な副作用はないが¹¹⁻¹⁷⁾、新生児期、乳児期早期の安全性は不明な点も多く、症例の蓄積が待たれる。現在本邦において everolimus は心臓横紋筋腫に対する保険適応はない。一方 TSC に合併した SEGA や腎血管筋脂肪腫に対しては、既に臨床使用されており、また難治性てんかんに対する発作抑制効果が報告され¹⁹⁾、その臨床治験 (EXIST-3) が始まっている。このように TSC に伴う様々な合併症に everolimus が使用されるようになると、それに伴い、合併する心臓横紋筋腫の退縮に関する観察機会が増えることが予想される。今後はこれらの症例を漏らさず詳細に観察して、エビデンスを蓄積し、everolimus の心臓横紋筋腫に対する有効性や問題点を明らかにしていくことが極めて重要である。さらにそれらを元に保険適応取得のための治験が行われることが期待される。Everolimus は TSC の生命予後に関わる腫瘍性病変のみならず、てんかんや知能予後の改善などももたらす可能性があり、TSC の治療は新たな局面を迎えつつある。

引用文献

- 1) Hugh D, Allen DJ, Driscoll RE, et al: Moss and Adams, Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents. 8th Edition Volume 2. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2013, pp 1551-1554
- 2) Bielefeld KJ, Moller JH: Cardiac tumors in infants and children: Study of 120 operated patients. *Pediatr Cardiol* 2013; **34**: 125-128
- 3) 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; **49**: 243-254
- 4) 金田眞理, 吉田雄一, 久保田由美子, ほか: 結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン. *日皮会誌* 2008; **118**: 1667-1676
- 5) Chan JA, Zhang H, Roberts PS, et al: Pathogenesis of tuberous sclerosis subependymal giant cell astrocytomas: Biallelic inactivation of TSC1 or TSC2 leads to mTOR activation. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004; **63**: 1236-1242
- 6) Krueger DA, Care MM, Holland K, et al: Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med* 2010; **363**: 1801-1811
- 7) Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al: Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): A multicentre, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013; **381**: 125-132
- 8) Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al: Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; **381**: 817-824
- 9) Kotulska K, Larysz-Brysz M, Grajkowska W, et al: Cardiac rhabdomyomas in tuberous sclerosis complex show apoptosis regulation and mTOR pathway abnormalities. *Pediatr Dev Pathol* 2009; **12**: 89-95
- 10) Tiberio D, Franz DN, Phillips JR: Regression of a cardiac rhabdomyoma in a patient receiving everolimus. *Pediatrics* 2011; **127**: e1335-e1337
- 11) Demir HA, Ekici F, Erdem AY, et al: Everolimus: A challenging drug in the treatment of multifocal inoperable cardiac rhabdomy-

- oma. *Pediatrics* 2012; **130**: e243–e247
- 12) Wagner R, Riede FT, Seki H, et al: Oral everolimus for treatment of a giant left ventricular rhabdomyoma in a neonate-rapid tumor regression documented by real time 3D echocardiography. *Echocardiography* 2015; **32**: 1876–1879
 - 13) Mlczoch E, Hanslik A, Luckner D, et al: Prenatal diagnosis of giant cardiac rhabdomyoma in tuberous sclerosis complex: A new therapeutic option with everolimus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **45**: 618–621
 - 14) Mohamed I, Ethier G, Goyer I, et al: Oral everolimus treatment in a preterm infant with multifocal inoperable cardiac rhabdomyoma associated with tuberous sclerosis complex and a structural heart defect. *BMJ Case Rep* 2014
 - 15) Hoshal SG, Samuel BP, Schneider JR, et al: Regression of massive cardiac rhabdomyoma on everolimus therapy. *Pediatr Int* 2016; **58**: 397–399
 - 16) Oztunc F, Atik SU, Gunes AO: Everolimus treatment of a newborn with rhabdomyoma causing severe arrhythmia. *Cardiol Young* 2015; **25**: 1411–1414
 - 17) Goyer I, Dahdah N, Major P: Use of mTOR inhibitor everolimus in three neonates for treatment of tumors associated with tuberous sclerosis complex. *Pediatr Neurol* 2015; **52**: 450–453
 - 18) 藤野光洋, 江原英治, 九鬼一郎, ほか: Everolimus 投与後に心臓横紋筋腫が急速に退縮した結節性硬化症の1乳児例. *日小児循環器会誌* 2016; **32**: 251–256
 - 19) Krueger DA, Wilfong AA, Holland-Bouley K, et al: Everolimus treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol* 2013; **74**: 679–687