結 節 性 硬 化 症

石橋 直也 阿部 修 禹 潤 上條 崇裕
 佐瀬 航 相澤 拓也 坂口 雅州 零石 崇
 田中 宏 前林 俊也 矢野希世志 原留 弘樹
 阿部 克己

日本大学医学部放射線医学系放射線医学分野

はじめに

結節性硬化症 (Tuberous Sclerosis complex; TSC) は常染色体優性遺伝 (半数は孤発例) を示す神経皮膚症候群で発生頻度は 6,000 から 10,000 人に 1 人¹⁾ といわれている。第 9 染色体上の *TSC1* と第 16 染色体上の *TSC2* の癌抑制遺伝子の変異により多臓器性過誤腫を見る。古典的三徴としててんかん、精神発達遅滞、顔面血管線維腫が知られているが全て揃う例は少なく、近年は大症状と小症状からなる診断基準が提唱されている (Table 1)^(2,3)。脳、皮膚病変以外には肺リンパ管平滑筋腫症、腎血管筋脂肪腫などがある。本稿では結節性硬化症の多臓器にわたる様々な病変について、その特徴的な画像所見について考察する。

I. 脳内病変

主要な脳内病変として上衣下結節 (subependymal nodules)、皮質結節 (cortical tuber)、上衣下巨細胞性星細胞腫 (subependymal giant cell astrocytoma)、白質病変がある。

上衣下結節は側脳室壁に沿った上衣下組織の過誤腫で結節性硬化症の 90～100%⁴⁾ に見られる。多発する小結節病変であり石灰化を来すことが多く MRI より CT の方が分かりやすい。

皮質結節は皮質の腫瘍性病変で、上衣下結節と同じ細胞から成るが上衣下結節より大きく結節性硬化症の 90～100%⁴⁾ に見られる。成人では MRI の T2WI で高信号を示し low grade astrocytoma などの脳腫瘍が鑑別に挙がる

Table 1

Major Features	Minor Features
<p>Frequent</p> <p>Facial angiofibromas Hypomelanotic macules Cortical tubers Subependymal nodules</p> <p>Common</p> <p>Retinal hamartomas LAM Renal AML Cardiac rhabdomyomas</p> <p>Uncommon</p> <p>Shagreen patches Ungual fibromas Subependymal giant-cell tumors</p> <p>Definite diagnosis: two major features or one major feature plus two minor features Probable diagnosis: one major feature plus one minor feature Possible diagnosis: one major feature or two or more minor features</p>	<p>Frequent</p> <p>Multiple pits in dental enamel Hamartomatous rectal polyps</p> <p>Common</p> <p>Bone cysts Cerebral white matter radial migration lines Multiple renal cysts Gingival fibromas</p> <p>Uncommon</p> <p>“Confetti” skin lesions Retinal achromatic patches</p>

Source. -Reference 1, 2.
 Diagnostic Criteria for TS.

Fig. 1 27-year-old man with subependymal giant cell astrocytoma. Post-Gd T1-weighted image demonstrates a large heterogeneously enhancing nodule at the left foramen of Monro (arrow), leading to obstructive hydrocephalus.

Fig. 3 Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in a 31-year-old woman with tuberous sclerosis. Thin-section CT demonstrates multiple lung cysts with thin walls. These cysts distribute symmetrically through the lung.

Fig. 2 49-year-old man with tuberous sclerosis. FLAIR image demonstrates radial band (arrow). Thin straight band of hyperintensity runs from ventricular white matter to the deep surface of cortex.

Fig. 4 Renal AMLs in a 31-year-old woman, the same patient with Fig. 3 pulmonary LAM. Unenhanced CT demonstrates multiple fat-containing tumors in the bilateral kidneys (arrow).

が、脳回の層構造の異常を伴うので脳回表面の陥凹、T2WIで辺縁部より中心部が高信号などの特徴が認められれば皮質結節の可能性が高い^{5,6)}。なお、新生児や年少児では髄鞘化していない白質とT2WIで等信号となりT1WIでしか検出できない可能性があり注意が必要である¹⁾。

上衣下巨細胞性星細胞腫は星状細胞と巨細胞が増殖して生じる腫瘍で結節性硬化症の1.7～26%⁷⁾に見られる。上衣下巨細胞性星細胞腫は上衣下結節が腫瘍化して生じ

と考えられており上衣下結節との鑑別点として、閉塞性水頭症の有無や大きさ(>1.0 cm)が挙げられている²⁾。典型的にはMonro孔付近に発生する大きな腫瘍で閉塞性水頭症を引き起こす(Fig. 1)。

白質病変には(a)皮質結節に伴う白質表面の異常、(b)放射状の皮質から側脳室に向かう線状構造(radial white matter band)、(c)嚢胞性病変がある。radial white matter bandは神経膠細胞の遊走障害に関連し結節性硬化症の15～27%²⁾に見られる。radial white matter bandはしばしば両側性に前頭葉に見られる。MRIのT2WIで高信号の細い線状のbandが皮質から側脳室に向かって走行する(Fig. 2)。

脳内病変における重要な点は、初診時に見つかった小さな上衣下結節が増大し上衣下巨細胞性星細胞腫が生じ

ることがあることである。Rottらは上衣下結節がMonro孔付近に存在し、5 mmより大きく、石灰化していないかあるいは部分的な石灰化を示し、ガドリニウム造影MRIで造影される場合はMRIによる経時的な観察が必要であると報告している⁸⁾。近年の報告ではMagnetic Resonance Spectroscopy (MRS)において上衣下巨細胞性星細胞腫はCho/Crが高くNAA/Crが低く(Cho: Choline-containing compounds, Cr: Creatine and phosphocreatine, NAA: N-acetyl aspartate)上衣下結節との鑑別に利用できる可能性がある⁹⁾。

II. 肺 病 変

主要な肺病変としてリンパ管平滑筋腫症 (lymphangioleiomyomatosis; LAM) と多所性小結節性肺胞上皮細胞過形成 (multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia; MMPH) がある。

LAMは肺およびリンパ組織に平滑筋細胞がびまん性に過誤腫性増殖する疾患で妊娠可能な女性に好発するが結節性硬化症では男性例も報告がある。結節性硬化症の女性の26–39%¹⁰⁾に見られる。CTで薄壁で囲まれた1 cm以内の嚢胞が多発して見られ、進行すると大きさと数が増加する (Fig. 3)。胸膜直下の嚢胞の破綻による気胸と胸管・リンパ管の閉塞による乳び胸が主要な合併症でCTでこれらの有無に注意する。多発する嚢胞性変化として肺気腫が鑑別に挙がるが肺気腫は嚢胞壁が目立たず胸水の合併はない。なお、LAMは腎血管筋脂肪腫からの平滑筋細胞が肺に遊走して生じるとの説があり¹¹⁾ LAMの症例では腎血管筋脂肪腫の有無に注意する。

MMPHは肺胞隔壁に沿ってII型肺胞上皮細胞が結節性に増殖する非常に稀な疾患である¹¹⁾。CTで不規則に分布する多発する小結節が見られ画像上は多発肺転移などとの鑑別は困難であるが、結節性硬化症の症例ではMMPHを考慮する必要がある。

III. 腎 病 変

主要な腎病変として腎血管筋脂肪腫 (Angiomyolipoma; AML)、腎嚢胞、腎細胞癌がある。

AMLは異常血管、平滑筋細胞、脂肪細胞を持つ良性腫瘍で結節性硬化症の55–75%¹²⁾に見られ逆にAMLの20%が結節性硬化症である¹³⁾。結節性硬化症に見られるAMLは両側多発性で大きい傾向にある。CTで石灰化していない腫瘍内に–20 HUより低いCT値の脂肪成分を確認することが診断の決め手となる (Fig. 4)。しかしAMLの4.5%では脂肪成分が確認できず腎細胞癌との鑑別が困難である¹⁴⁾。腫瘍内の脂肪成分はMRIのT1WIのin-phaseに比べopposed-phaseで信号が低下するので、これを利用してCTでは確認できないような微量の脂肪成分を含んだAMLを診断できることも多い¹⁵⁾。Jinzakiらは腎腫瘍が非造影CTで高濃度で、均一に造影され、MRI

のT2WIで低信号で、超音波で均一な等エコーの場合はCTで脂肪成分が確認できなくてもAMLを考える必要があると報告している¹⁶⁾。また腎細胞癌が腎洞脂肪や腎周囲脂肪を巻き込んでいる場合や腎周囲の後腹膜脂肪肉腫には注意が必要である。AMLは血流が豊富なため造影CTで良く染まり異常動脈の多数の小動脈瘤が確認されることがある。AMLが大きくなると出血しやすく4 cm以上の場合、50–60%が出血すると報告されていて¹⁷⁾出血時はもとより予防的な動脈塞栓術 (TAE) が推奨される。我々は以前にAMLの巨大な動脈瘤破裂に対して安全かつ効果的にTAEを行った一例を報告している¹⁸⁾。

腎嚢胞や多発性嚢胞腎 (polycystic kidney disease) が結節性硬化症に発生しうる。嚢胞は巣状系球体硬化症を引き起こし、結節性硬化症の腎機能障害はAMLより嚢胞に依存している¹⁹⁾。

結節性硬化症の若年者に腎細胞癌が発生することがあり、腎嚢胞上皮の増殖により発生すると考えられている。腎細胞癌と結節性硬化症には相関があると考えられているが、近年のメタアナリシスでは明らかな相関は示されていない²⁰⁾。

おわりに

結節性硬化症には多臓器にわたる様々な病変が知られていて予後は各臓器の病変に左右される。結節性硬化症の症例は一臓器の病変だけを見つけて満足せず、多臓器を注意深く観察する必要がある。また逆に各臓器に今まで述べてきたような病変を見つけたときには結節性硬化症の可能性を考慮する必要がある。

文 献

- 1) Baron Y, Barkovich AJ. MR imaging of tuberous sclerosis in neonates and young infants. *Am J Neuroradiol* 1999; **20**: 907–916.
- 2) Umeoka S, Koyama T, Miki Y, et al. Pictorial review of tuberous sclerosis in various organs. *Radiographics* 2008; **28** (7): e32.
- 3) Leung AK, Robson WL. Tuberous sclerosis complex: a review. *J Pediatr Health Care* 2007; **21**: 108–114.
- 4) Van Tassel P, Curé JK, Holden KR. Cystlike white matter lesions in tuberous sclerosis. *Am J Neuroradiol* 1997; **18**: 1367–1373.
- 5) Pinto Gama HP, da Rocha AJ, Braga FT, et al. Comparative analysis of MR sequences to detect structural brain lesions in tuberous sclerosis. *Pediatr Radiol* 2006; **36**: 119–125.
- 6) 青木茂樹. 新版 よくわかる脳MRI. 秀潤社, 東京, 2004; 304–305.
- 7) Braffman BH, Bilaniuk LT, Naidich TP, et al. MR imaging of tuberous sclerosis: pathogenesis of this phakomatosis, use of gadopentetate dimeglumine, and literature review. *Radiology* 1992; **183**: 227–238.
- 8) Rott HD, Lemcke B, Zenker M, et al. Cyst-like cerebral lesions in tuberous sclerosis. *Am J Med Genet* 2002; **111**: 435–439.
- 9) de Carvalho Neto A, Gasparetto EL, Bruck I. Subependymal giant cell astrocytoma with high choline/creatine ratio on proton MR spectroscopy. *Arq Neuropsiquiatr* 2006; **64**: 877–880.

- 10) Ristagno RL, Biddinger PW, Pina EM. Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia in tuberous sclerosis. *Am J Roentgenol* 2005; **184** (3 Suppl): S37–39.
 - 11) Franz DN, Brody A, Meyer C, et al. Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangioleiomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **164**: 661–668.
 - 12) Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006; **355**: 1345–1356.
 - 13) Logue LG, Acker RE, Sienko AE. Best cases from the AFIP: angiomyolipomas in tuberous sclerosis. *Radiographics* 2003; **23**: 241–246.
 - 14) Pereira JM, Sirlin CB, Pinto PS, et al. CT and MR imaging of extrahepatic fatty masses of the abdomen and pelvis: techniques, diagnosis, differential diagnosis, and pitfalls. *Radiographics* 2005; **25**: 69–85.
 - 15) Kim JK, Kim SH, Jang YJ, et al. Renal angiomyolipoma with minimal fat: differentiation from other neoplasms at double-echo chemical shift FLASH MR imaging. *Radiology* 2006; **239**: 174–180.
 - 16) Jinzaki M, Silverman SG, Tanimoto A, et al. Angiomyolipomas that do not contain fat attenuation at unenhanced CT. *Radiology* 2005; **234**: 311: author reply 311–312.
 - 17) Soulen MC, Faykus MH Jr, Shlansky-Goldberg RD, et al. Elective embolization for prevention of hemorrhage from renal angiomyolipomas. *J Vasc Interv Radiol* 1994; **5**: 587–591.
 - 18) Ishibashi N, Mochizuki T, Tanaka H, et al. A case of lipiduria after arterial embolization for renal angiomyolipomas. *Cardio-vasc Interv Radiol* 2010; **33**: 615–618.
 - 19) Okada RD, Platt MA, Fleishman J. Chronic renal failure in patients with tuberous sclerosis. Association with renal cysts. *Nephron* 1982; **30**: 85–88.
 - 20) Tello R, Blickman JG, Buonomo C, et al. Meta analysis of the relationship between tuberous sclerosis complex and renal cell carcinoma. *Eur J Radiol* 1998; **27**: 131–138.
-