厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

結節性硬化症の診断治療ガイドラインの作成に関する研究

研究分担者　金田　眞理　大阪大学医学部皮膚科

研究要旨
結節性硬化（TSC）は1990年代に原因遺伝子が、2000年代にはいって基礎的な病態が解明され、2010年頃からはその病態に基づいた新規の治療法が開発され、さらに、病態解明に伴ってmTORC1をターゲットとする新規の治療薬も使用可能となるなど、急速な変化を遂げている疾患の１つである。同時に、遺伝子検査をはじめとする最近の診断技術の進歩もあいまって、TSCの各臨床症状の程度や頻度に対する認識も変化してきた。これらの現状を鑑みて、2012年には、第２回のclinical consensus conferenceがWashington D.C.で開催され、国際的な診断基準の１つとして頻用されていた、Roachの診断基準が14年ぶりに改訂され、新規診断基準が批准された。同時に新規診断基準に基づいたガイドラインも報告された。本邦の診断基準やガイドラインは1998年の第１回のTSC Clinical Consensus Conference で批准された、いわゆるRoach（修正Gometz）の診断基準をもとにした診断基準およびガイドラインであった。従って、本邦における「結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン」も改訂が必要となった。そこで、本邦における各分野の専門家からなる、結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン改訂委員会を招集し、*新規ガイドライン*を基に、各学会における治療指針やガイドラインの骨子を組み込んだ、本邦における結節性硬化症の新規診断治療ガイドラインの作製を試みた。現在、日本皮膚科学会と結節性硬化症学会に承認申請中である。

A．研究目的

日本においては、2001,2002 年に神経皮膚症候群研究班（厚生労働省科学研究費補助金。難治性疾患克服研究事業）から結節性硬化症を含む母斑症の治療指針、ガイドラインが、2008 年に神経皮膚症候群研究班と、日本皮膚科学会から「結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン」が作成された[2]。いずれの診断基準やガイドラインも1998 年の第１回の TSC Clinical Consensus Conference で批准された、いわゆる Roach（修正Gometz）の診断基準[1]をもとにした診断基準およびガイドラインであった。従って、2012 年の第２回 TSC Clinical Consensus Conference で新規の診断基準とガイドライン[3]が批准される及んで、これら、本邦における「結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン」も改訂が必要となった。そこで、日本皮膚科学会より、診断基準とガイドライン改訂の承認と改訂のための改訂委員会の承認を取得し、本邦における各分野（小児神経、泌尿器、呼吸器、皮膚科、基礎）の専門家からなる、結節性硬化症の診断基準および診断治療ガイドライン改訂委員会を招集した。これらガイドライン改訂委員会で、2012 年に批准された、*新規ガイドライン*を基に、各学会における治療指針やガイドラインの骨子を組み込んだ、本邦における結節性硬化症の新規診断治療ガイドラインの作製を試みた。

B．研究方法

まず、本邦における各分野（小児神経、泌尿器、呼吸器、皮膚科、基礎）の専門家からなる、結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン改訂委員会を招集し、本邦における以前のガイドラインと*新規ガイドライン*を基に、各学会における治療指針やガイドラインの骨子を組み込んだ、本邦における結節性硬化症の新規診断治療ガイドラインの作製を試みた。その上で、問題点をクリニカルクエスチョンとしてあげ、National Compressiove Cancer Network (NCCN)Clinical Guidelines に準じて、evidence に基づいた論文を参考として結論を導きだした。

C．研究結果

結節性硬化症の診療ガイドラインの作製に関しては、日本結節性硬化症学会と日本皮膚科学会より、診断基準とガイドライン改訂の承認と改訂のための改訂委員会の承認は取得し（達成済み、平成 27 年 8 月）、エビデンスレベルのチェックを終え、委員会で審議を行い、診療ガイドライン（案）を完成した。これらガイドライン案に関しては、28 年度１１月に開催された結節硬化症学会で広く意見を問い、現在、日本皮膚科学会と結節性硬化

症学会に承認を申請中である。

D．考察

今回新規診断基準、診断治療ガイドラインの作製を行ったが、mTORC1 阻害剤の使用開始からはまだ時間が短く、今後, より良い使用方法の報告や新規の副作用が出現する可能性もあり、今後データが積み重ねられ、議論されていくと考えられる。従って、今後の変化を迅速に取り入れて、ガイドラインの修正をこまめに行っていく必要があると考えられた。

E．結論

本邦に特異的な、診断治療ガイドラインの作製を行った。

F参考文献

1. 金田眞理　吉田雄一　他　結節精硬化症の診断基準・治療ガイドライン作成委員会　*結節精硬化症の診断基準および治療ガイドライン* 日皮会誌：118. 1667-1676. 2008
2. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. *Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria.* J Child Neurol. 1998 Dec;13(12):624-8.
3. Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. *Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 Iinternational Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference.* Pediatr Neurol. 2013 Oct;49(4):243-54.

F．健康危険情報

G．研究発表

1.　論文発表

Tanaka M, Hirata H, **Wataya-Kaneda M**, Yoshida M, Katayama I:Lymphangioleiomyomatosis and multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia in Japanese patients with tuberous sclerosis complex .Respir Investig . 2016;54(1):8-13

Nishida T, Tsujimoto M, Takahashi T, Hirota S, Blay JY, **Wataya-Kaneda M** :Gastrointestinal stromal tumors in Japanese patients with neurofibromatosis type I. J Gastroenterol. 2016 ;51(6):571-8

Tanaka A, Ikinaga K, Kiyohara E, Tanemura A, **Wataya-Kaneda M**, Fujimura R, Mizui M, Isaka Y, Katayama I. Critical renal adverse event induced by nivolumab therapy in a stage IV melanoma patient .J Dermatol .2016 in press.

Wataya-Kaneda M :Genetic Disorders with Dyshidrosis: Ectodermal Dysplasia, Incontinentia Pigmenti, Fabry Disease, and Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis .Curr Probl Dermatol .2016;51:42-9

Wataya-Kaneda M, Nakamura A, Tanaka M, Hayashi M, Matsumoto S, Yamamoto K, Katayama I.　Efficacy and Safety of Topical Sirolimus Therapy for Facial Angiofibromas in the Tuberous Sclerosis Complex A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2017;153(1):39-48.

Iwanaga A, Okubo Y, Yozaki M, Koike Y, Kuwatsuka Y, Tomimura S, Yamamoto Y, Tamura H, Ikeda S, Maemura K, Tsuiki E, Kitaoka T, Endo Y, Mishima H, Yoshiura KI, Ogi T, Tanizaki H, **Wataya-Kaneda M**, Hattori T, Utani A: Analysis of clinical symptoms and ABCC6 mutations in 76 Japanese patients with pseudoxanthoma elasticum. J Dermatol. 2017　in press.

Mari Wataya-Kaneda, Uemura M, Fujita K , Hirata H, Osuga K, Kagitani-Shimono K, Nonomura N,　on behalf of the Tuberous Sclerosis Complex Board members in Osaka University Hospital. International journal of urology 2017 in press.

Murakami Y , **Wataya-Kaneda M**, Iwatani Y, Kubota T , Nakano H, Katayama I :Novel mutation of OCRL1 in Lowe syndrome with multiple epidermal cysts.　J Dermatol 2017. in press.

2.　学会発表

Wataya-Kaneda M, Nakamura A, Tanaka M, Katayama I :Topical sirolimus formulation was effective for a patient with Hypomelanosis of Ito. the 25th EADV (European Academy of Derrmatology and Venereology) Vienna, Austoria 2016.9.28-10.2

Kotobuki Y, Tanemura A, Arase N, Yang F, Yang L, **Wataya-Kaneda M**, Katayama I :Histopathological comparison with anti-PD-1 antibody-induced leukoderma, vitiligo and Rhododenol-induced leukoderma. Vitiligo International Symposium Rome, Italia 2016.12.2-3

Katayama I, Takahashi A, Yang F, Yang L, Arase N, Tanemura A, **Wataya-Kaneda M** : Mast cell activation promotes prossible transient hypermelanosis of the perilesional skin in rhododendonol induced- leukoderma. Vitiligo International Symposium Rome, Italia 2016.12.2-3

Yang F, Yang L, Tanemura A, **Wataya-Kaneda M**, katayama I : Dynamic visualization of dendritic cells

in the skin from patients with vitiligo or rhododendrol induced leukoderma . Vitiligo International Symposium Rome, Italia 2016.12.2-3

Tanemura A, Tanaka A, Yang F, **Wataya-Kaneda M**, katayama I, Oiso N : Disturbance of melanogenesis and melanosome transfer on the leukoderma lesion in extra-mammary paget's disease . Vitiligo International Symposium Rome, Italia 2016.12.2-3

H．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1．特許出願

１）特許出願番号　2012-555873

２）特許出願番号　2014-131788

３）PCT 出願中　出願番号：PCT/JP2012/052047 発明の名称：皮膚疾患を処置するための外用薬およびその製造法　発明者：金田眞理、片山一朗、出願人：大阪大学、出願日：2012/1/30

４）PCT 出願中　出願番号：PCT/JP2015/069081 発明の名称：発汗抑制剤　発明者：金田眞理、片山一朗、室田浩之，松井佐起　出願人：大阪大学、出願日 2015/6/25

５）特願　2015-059041 発明の名称：ラパマイシンおよびその誘導体を含有する神経線維腫症１型治療用外用剤　発明者：金田眞理、片山一朗、出願人：大阪大学、出願日：2015/3/23

６）PCT 出願中　出願番号：　PCT/2016/057330 発明の名称：びまん性神経線維腫用の外用薬 発明者：金田眞理、片山一朗、出願人：大阪大学、出願日：2016.3.9

７）特願 2016-048356　発明の名称：ファブリー病治療剤、外用鎮痛剤、および発汗増進剤発明者：金田眞理、片山一朗、出願人：大阪大学、出願日：　2016.3.11