

結節性硬化症の診療に関する研究

研究分担者 水口 雅 東京大学大学院医学系研究科発達医科学教授

研究要旨

結節性硬化症には腎腫瘍（血管筋脂肪腫）と脳腫瘍（上衣下巨細胞性星細胞腫）が合併しやすく、両者とも患者の生命を脅かす。2012年のmTOR阻害薬の導入にともない治療が大きく変化してきたことを踏まえ本研究期間中、これらの腫瘍の診療ガイドラインの作成が進められた。

A. 研究目的

結節性硬化症(TSC)は常染色体優性遺伝の神経皮膚症候群である。TSCでは全身の諸臓器に局所性の形成異常と腫瘍（過誤腫）が生じやすい。また脳の機能障害（てんかん、知的障害、自閉症など）をきたしやすい。多彩な症状や病変がありうる中で、頻度が高く、かつ生命を脅かす病変として腎腫瘍（血管筋脂肪腫 angiomyolipoma, 以下AML）と脳腫瘍（上衣下巨細胞性星細胞腫 subependymal giant cell astrocytoma, 以下SEGA）がある。近年、mammalian target of rapamycin (mTOR)阻害薬の導入により腎AMLとSEGAの治療は大きく変化し、TSC治療体系全体が見直されて来ている。そこで日本におけるTSC治療標準化の第一歩として、腎AMLとSEGAの診療ガイドライン策定を進めた。

B. 研究方法

【腎AMLガイドライン】

2013年に日本結節性硬化症学会から日本泌尿器科学会に対して腎AMLガイドライン作成が依頼された。泌尿器科学会が中心となり、結節性硬化症学会が協力する形でガイドライン作成委員会が作られ、策定作業を進めた。本ガイドラインは「Minds診療ガイドライン作成の手引き2007」に従って作成された。

【SEGAガイドライン】

2014年に日本結節性硬化症学会から日本脳腫瘍学会に対してSEGAガイドライン作成が依頼された。脳腫瘍学会が中心となり、結節性硬化症学会と日本小児神経学会が協力する形でガイドライン作成委員会が作られ、策定作業を進めている。本ガイドラインは「Minds診療ガイドライン作成の手引き2014」に従って作成されている。

（倫理面への配慮）

ガイドライン作成は経済的COI、アカデミックCOIの適切な管理のもとに進められた。

C. 研究結果

【腎AMLガイドライン】

2013年11月にガイドライン委員会（委員長：野々村祝夫 大阪大学教授）が結成された。同年12月よりクリニカルクエスト(CQ)の作成が始まり、都合15のCQが作成された。2014年4月より文献検索、ついで推奨文と解説の作成が進められた。2015年7月よりそれらの整理作業が委員長を中心に進められ、2016年2月にガイドライン案がまとめられた。査読を経て同年4～7月に最終案がまとめられ、8月に出版物として公表された。

【SEGAガイドライン】

2014年11月から2015年2月までにガイドライン委員会（委員長：市川智継 岡山大学准教授）が構成され、脳腫瘍学会ガイドライン拡大委員会の下部組織として活動することとなった。同年3月よりSCOPEを作成し、10月に拡大委員会に提出した。同年5月よりCQの作成とシステムティックレビューの準備が始められ、10月にはシステムティックレビュー委員会が4領域別に構成され、2016年6月までにシステムティックレビューを行い、つい推奨文を作成した。同年10月に各CQに対する推奨の強さを討議、決定した。2017年現在、外部評価を経て最終的な修正を行い、年度内に公開する予定である。

D. 考察

21世紀の初頭まで、TSCの治療として疾患全体の治療、あるいは全身の病態に対する治療は存在せず、個別の臓器に生じた病変や症状に対する対症療法が行われるのみであった。例えば腎AMLに

は手術（腎摘除術、部分切除術）や動脈塞栓術が行われ、SEGAには手術（腫瘍切除術、脳室腹腔短絡術）、稀に放射線照射が行われた。これらの治療の適応は病変、症状によるQOL低下ないし生命の危険など問題が大きい場合に限られたし、治療の効果は当然ながら個別の臓器に局限し、他の臓器に及ぶことはなかった。

しかし2012年にmTOR阻害薬 everolimus がTSCに合併する腎AML及びSEGAに対して保険収載されてから、TSCの治療は大きく変貌して来た。例えば皮膚病変（顔面血管線維腫）、脳症状（てんかん、自閉症）、脳腫瘍(SEGA)、肺腫瘍(LAM)、腎腫瘍(AML)の全てを合併した患者において腎AMLに対する保険治療としてmTOR阻害薬を使用すると、腎AMLの縮小はもちろんのこと、顔面血管線維腫、SEGA、LAMといった他臓器の腫瘍も縮小ないし改善する可能性が高い。てんかんや自閉症の改善する可能性も近年の研究で報告されている。もはや個別の病変、症状にとどまらず、全身の病態を治療している訳である。臓器別に細分化された個別の診療科で治療しては不十分であり、多診療科が連携してひとりのTSC患者の全身を見渡した治療が求められるようになった。

SEGAに対して手術とmTOR阻害薬のいずれを選択するか、腎AMLに対して動脈塞栓術とmTOR阻害薬のいずれを選択するかといった判断にも、他臓器や全身の状態に対する評価や判断が入ってくるため、TSCの治療体系は極めて複雑なものになった。

現時点で、この複雑さを解決するに十分なTSC全体の詳細な診療ガイドラインを構築することはできていない。mTOR阻害薬に関するエビデンスの蓄積はまだ少なく、長期にわたって使用した際の効果や副作用、手術や動脈塞栓術と比較した際の長期成績の優劣などは分かっていない。まずはmTOR阻害薬導入を受けた個別の臓器病変、特にmTOR阻害薬が保険適用される腎AMLやSEGAの診療ガイドライン作成から着手することが適切と判断された。この判断に基づき、保険適用開始後4年で腎AML診療ガイドラインが刊行され、同5年でSEGA診療ガイドラインが完成に近づいていることは極めて意義深い。今後のエビデンスのさらなる蓄積と相まって、TSC全体の詳細な診療ガイドライン構築に着実に近づいて行くことが、近未来の目標となった。

E. 結論

mTOR阻害薬 everolimus がTSCに合併する腎AML及びSEGAの治療に応用されるようになったことを踏まえて、両腫瘍の診療ガイドラインが作成された。腎AMLガイドラインは2016年に刊行され、SEGAガイドラインも近日中（2017年度内）に完

成見込みである。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

水口雅. 結節性硬化症. 別冊日本臨牀, 新領域別症候群シリーズ, No. 29, 神経症候群 (第2版) —その他の神経疾患を含めて—IV, 日本臨牀社, 大阪, 2014, pp. 773-776.

水口雅. Sturge-Weber 症候群. 別冊日本臨牀, 新領域別症候群シリーズ, No. 31, 神経症候群 (第2版) —その他の神経疾患を含めて—VI, 日本臨牀社, 大阪, 2014, pp. 162-165.

水口雅. 結節性硬化症の中樞神経症状と治療. 脳と発達 2015; 47(2): 106-111.

水口雅. 結節性硬化症. Clinical Neuroscience 2015; 33(4): 459-462.

水口雅. 結節性硬化症. 日本小児科学会 (監修) 国立成育医療研究センター小児慢性特定疾病情報室 (編) 小児慢性特定疾病 診断の手引き, 診断と治療社, 東京, 2016, pp. 795-801.

水口雅. 結節性硬化症—治療法の進歩—. 日本小児科学会雑誌 2016; 120(4): 721-727.

Nguyen TQ, Saitoh M, Trinh HT, Doan NM, Mizuno Y, Seki M, Sato Y, Ogawa S, Mizuguchi M.

Truncation and microdeletion of EVC/EVC2 with missense mutation of EFCAB7 in Ellis-van Creveld syndrome. Congenital Anomalies (Kyoto) 2016; 56(5): 209-216.

水口雅. 結節性硬化症. 新島新一, 山本仁, 山内秀雄 (編) こどもの神経疾患の診かた. 医学書院, 東京, 2016, pp. 210-214.

佐藤敦志, 水口雅. 自閉症モデル動物. 日本結節性硬化症学会 (編) 結節性硬化症の診断と治療最前線. 診断と治療社, 東京, 2016, pp. 27-33.

水口雅. 全身症状と神経症状. 日本結節性硬化症学会 (編) 結節性硬化症の診断と治療最前線. 診断と治療社, 東京, 2016, pp. 54-60.

水口雅. 結節性硬化症のトータルケア. 五十嵐隆, 尾内一信, 清水俊明, 岡明 (監) 小児科診療 UP-to-DATE, vol. 18. マルホ株式会社, 大阪, 2016, pp. 26-30.

水口雅. 結節性硬化症の疫学 (総論). 結節性硬化症の有病率はどれくらいか? 日本泌尿器科学会, 日本結節性硬化症学会 (編) 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫診療ガイドライン. 金原出版, 東京, 2016, pp. 1-4.

2. 学会発表

水口雅: 結節性硬化症の中樞神経症状と治療. 第57回日本小児神経学会学術集会, 浜松, 2014年5

月 30 日

佐藤敦志, 高松幸雄, 小林敏之, 樋野興夫, 水口雅. 結節性硬化症モデルマウスにおいて Tsc2 変異はより重度の自閉症様行動と関連する. 第 56 回日本小児神経学会学術集会, 浜松, 2014 年 5 月 30 日

岩崎博之, 太田さやか, 下田木の実, 水野葉子, 高橋長久, 三牧正和, 岡明, 斎藤真木子, 水口雅. エベロリムスにて上衣下巨細胞星細胞腫による水頭症が改善した結節性硬化症の 1 女性例. 第 56 回日本小児神経学会学術集会, 浜松, 2014 年 5 月 30 日

岩崎博之, 水野葉子, 太田さやか, 下田木の実, 高橋長久, 三牧正和, 岡明, 水口雅. TSC1 遺伝子のホモ欠失により片側肥大をきたした結節性硬化症の一女兒. 第 2 回日本結節性硬化症学会学術総会, 東京, 2014 年 11 月 15 日

高橋長久, 太田さやか, 下田木の実, 水野葉子, 岩崎博之, 三牧正和, 武笠晃丈, 斎藤真木子, 水口雅. 多形膠芽腫を合併した結節性硬化症の 1 例. 第 2 回日本結節性硬化症学会学術総会, 東京, 2014 年 11 月 15 日

水口雅: 結節性硬化症をモデルとした自閉症薬物治療の試み. 第 6 回北海道小児神経研究会、札幌、2014 年 11 月 22 日

水口雅: 結節性硬化症—治療の進歩—. 第 118 回日本小児科学会学術集会、大阪、2015 年 4 月 19 日

Sato A, Tanaka M, Takamatsu Y, Kasai S, Kobayashi T, Hino O, Ikeda K, Mizuguchi M. TSC2 haploinsufficiency causes more severe autistic-like behavioral deficit than TSC1 in mice. The 13th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Taipei, 2015 年 5 月 14 日

水口雅: 結節性硬化症にともなう自閉症の薬物治療. 第 58 回日本小児神経学会学術集会, 東京, 2016 年 6 月 4 日

上田有里子, 下田木の実, 葛西真梨子, 竹中暁, 太田さやか, 佐藤敦志, 水口雅, 岡明. 結節性硬化症を基礎疾患として有する急性脳症の 2 例. 第 65 回日本小児神経学会関東地方会, 東京, 2016 年 9 月 24 日

佐藤敦志, 池田和隆, 水口雅. 本邦の病院小児科における TSC 患者の診療実態調査. 第 4 回日本結節性硬化症学会学術総会, 大阪, 2016 年 11 月 12 日

水口雅. 結節性硬化症の診断・治療ガイドライン. 結節性硬化症の神経症状の診断と治療. 第 4 回日本結節性硬化症学会学術総会, 大阪, 2016 年 11 月 12 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
 2. 実用新案登録
 3. その他
- いずれもなし。