

結節性硬化症の新規診断基準、重症度分類および診断治療ガイドラインの 確立に関する研究

研究分担者 金田 眞理 大阪大学大学院医学研科皮膚科学

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 DCで開催され、国際的な診断基準の1つとして頻用される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。それに伴って、新規診断基準に基づいたガイドラインも出された。このように、国際的にも、TSCを取り巻く環境に大きな変化が生じてきている。しかしながら本邦においては、全国レベルの患者数の調査すら行われていないのが現状で、早期の現状把握が求められている。そこで、我々は2014年度には、国際的な新規診断基準に基づいて、本邦の診断基準の改定を行うと同時に重症度分類を作成した。2015年度には、300人近い結節性硬化症の患者をフォローしている大阪大学医学部皮膚科の遺伝病外来を1つのコホートと考え、過去10年間、当科でフォロー中の患者の臨床データを解析し、本邦におけるTSCの現状把握を試みた。2016年度は、2014年度に制定した本邦のTSCの診断基準と重症度分類を基に、2015年度に解析した本邦におけるTSC患者の特徴を考慮して、本邦に適したTSCの診療ガイドラインの作成を行った。

A. 研究目的

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、mTORC1をターゲットとする新規の治療薬が開発され、実際に新規治療薬が承認され、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。さらに、新規診断基準に基づいたガイドラインも作成された。このように、国際的にも、TSCを取り巻く環境には大きな変化が生じてきている。しかしながら本邦においては、全国レベルの患者数の調査すら行われていないのが現状で、早期の現状把握が求められている。そこで、我々は2014年度には、国際的な新規診断基準に基づいて、本邦の診断基準の改定を行うと同時に重

重症度分類を作成した。2015年度には、300人以上の結節性硬化症の患者をフォローしている大阪大学医学部皮膚科の遺伝病外来を1つのコホートと考え、過去10年間、当科でフォロー中の患者の臨床データを解析し、本邦におけるTSCの現状把握を試みた。その上で、2016年度は、2014年度に作成した本邦のTSCの診断基準と重症度分類を基に、2015年度に解析した本邦におけるTSC患者の特徴を考慮して、本邦に適したTSCの診療ガイドラインの作成を行った。

B. 研究方法

診断基準に関しては、日本においては、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」がだされた¹。本診断基準および治療ガイドラインは1998年の第1回のTSC Clinical Consensus Conferenceで批准されたいわゆるRoach（修正Gomez）の診断基準²をもとにした診断基準およびガイドラインであったため、2012年に批准された新規診断基準³をもとに修正し、改訂した。本邦におけるTSCの現状探索のために、現在300人以上の患者

をフォローしている、大阪大学医学部皮膚科の遺伝病外来でフォロー中の結節性硬化症患者のうち、2001-2011年の10年間フォローを行い、臨床データがそろっている患者を対象として、各症状の割合程度、治療法などについて解析を試みた。これら解析データを基に本邦におけるTSC患者の特徴、問題点をまとめた。

新規診断基準やガイドラインの内容には、本邦での適応には問題があるものもあり、2015年に施行した本邦のTSC患者の特徴をふまえたうえで、さらに、mTORC1阻害剤の使用により、各科それぞれで作成がはかられているガイドラインの内容も加味した形で、本邦に適したガイドラインの作成を試みた。そこでまず、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第2回のclinical consensus conferenceで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。その上で、問題点をクリニカルクエスションとしてあげ、National Comprehensive 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。

（倫理面への配慮）

結節性硬化症患者のデータ解析は、大阪大学医学部附属病院倫理委員会で承認された後ろ向き研究として施行した。

C. 研究結果

本邦のTSCの特徴としては、てんかんやいわゆる精神発達遅滞などの神経症状の占める割合が減少し、かわって腎病変やLAMなどの呼吸器病変の死因に占める割合が増加している事が判明した。さらに、皮膚病変は神経病変とは反対に、頻度は増加しており、高頻度に認められるため、診断には重要である事が確認できた。また、顔面の血管線維腫に関しては、精神発達遅滞が重度な患者に高頻度に重症な顔面の血管線維腫が認められ、そのような患者は良い治療法がなく放置されている傾向があることもわかってきた。ガイドラインにおいては、遺伝子検査のあり方が新規ガイドラインとは異なり、メリットとデメリットを考えた上で決めるという表現に落ち着いた。また、本邦ではビガバトリンは本症の点頭てんかんに対して承認はされたが、実際には規制が強く使用が制限されるため、扱いが新規診断基準と異なった

D. 考察

今回新規診断基準、診断治療ガイドラインの作

成を行ったが、mTORC1阻害剤の全身投与も始まっており、また、癲癇や行動異常に対する効果にも焦点が当てられるなど、今後新規の知見の出現が期待される。更にmTORC1阻害剤の全身投与による副作用軽減を目的として、本症の皮膚病変に対しては、mTORC1の外用薬の治験が終了しており、1年程先には薬事承認、市販の予定である。それらの薬剤の承認市販によっては、治療方法も大きく変わると考えられ、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る。

E. 結論

本邦のTSCの特徴や問題点を加味して。本邦に特異的な、診断基準、重症度分類および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 結節性硬化症の診断基準・治療ガイドライン作成委員会 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：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 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference.* Pediatr Neurol. 2013 Oct;49(4):243-54.

G. 研究発表

1. 論文発表
Itoi S, Tanemura A, Kotobuki Y, **Wataya-Kaneda M**, Tsuruta D, Ishii M, Katayama I: Coexistence of Langerhans cells activation and immune cells infiltration in progressive nonsegmental vitiligo. *J Dermatol Sci.* 2014;73(1):83-5.

Murakami Y, **Wataya-Kaneda M**, Tnaka M, Takahashi A, Tsujimura A, Inoue K, Nonomura N, Katayama I: Two Japanese Cases of Birt-Hogg-Dube syndrome with Pulmonary Cysts, Fibrofolliculomas and Renal Cell Carcinoma. *Case Reports in Dermatolog.* 2014;6(1):20-8.

Teng JM, Cowen EW, **Wataya-Kaneda M**, Gosnell ES, Witman PM, Herbert AA, Mlynarczyk G, Soltani K, Darling TN: Dermatologic and Dental Aspects of the 2012 International Tuberous

Sclerosis Complex Consensus Statement. *JAMA Dermatol*. 2014;150(10):1095-101.

Yang F, Tanaka M, **Wataya-Kaneda M**, Yang L, Nakamura A, Matsumoto S, Attia M, Murota H, Katayama I: Topical application of rapamycin ointment ameliorates Dermatophagoides farina body extract-induced atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Exp Dermatol*. 2014;23(8):568-72.

Wataya-Kaneda M: Mammalian target of rapamycin and tuberous sclerosis complex. *J Dermatol Sci*. 2015;79(2):93-100.

Tanaka M, Yang L, **Wataya-Kaneda M**, Suzuki T, Okamura K, Hozumi Y, Yang F, Katayama I: Case of Hermansky-Pudlak syndrome 1 in a Japanese infant. *J Dermatol*. 2015;42(9):906-7

Okamura K, Abe Y, Fukai K, Tsuruta D, Suga Y, Nakamura M, Funasaka Y, Oka M, Suzuki N, **Wataya-Kaneda M**, Seishima M, Hozumi Y, Kawaguchi M, Suzuki T: Mutation analyses of patients with dyschromatosis symmetrica hereditaria: Ten novel mutations of the ADAR1 gene. *J Dermatol Sci*. 2015;79(1):88-90.

Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Yang L, Yang F, Tsuruta D, Nakamura A, Matsumoto S, Hamasaki T, Tanemura A, Katayama I: Clinical and Histologic Analysis of the Efficacy of Topical Rapamycin Therapy Against Hypomelanotic Macules in Tuberous Sclerosis Complex. *JAMA Dermatol*. 2015;151(7):722-30.

Yang L, Yang F, **Wataya-Kaneda M**, Tanemura A, Tsuruta D, Katayama I: 4-(4-hydroxyphenyl)-2-butanol (rhododendrol) activates the autophagy-lysosome pathway in melanocytes: insights into the mechanisms of rhododendrol-induced leukoderma. *J Dermatol Sci*. 2015; 77(3):182-5.

Tanemura A, Yang L, Yang F, Nagata Y, **Wataya-Kaneda M**, Fukai K, Tsuruta D, Ohe R, Yamakawa M, Suzuki T, Katayama I: An immune pathological and ultrastructural skin analysis for rhododendrol-induced leukoderma patients. *J Dermatol Sci*. 2015; 77(3):185-8.

Ishii R, **Wataya-Kaneda M**, Canuet L, Nonomura N, Nakai Y, Takeda M: Everolimus improves behavioral defects in a patient with autism associated with tuberous sclerosis: a case report. *Neuropsychiatric Electrophysiology* 2015;1:6 DOI 10.1186/s40810-015-0004-x.

Koguchi-Yoshioka H, **Wataya-Kaneda M**, Nakano H, Tanemura A, Akasaka E, Sawamura D, Katayama I: Severe scoliosis associated with the WNT10A mutation. *J Dermatol*. 2015; 42(3):322-3.

Koguchi-Yoshioka H, **Wataya-Kaneda M**, Yutani M, Murota H, Nakano H, Sawamura D, Katayama I: Atopic diathesis in hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(4):476-9.

Koguchi-Yoshioka H, **Wataya-Kaneda M**, Yutani M, Nakano H, Sawamura D, Katayama I: Partial anhidrosis demonstrated by Q-SART in a patient with a novel mutation in the EDARADD gene. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Jul;29(7):1443-4

Wataya-Kaneda M Section 10 72. *Tuberous Sclerosis Complex Dermatology for Skin of Color* Second Edition McGraw-Hill Education 2015 Dec;504-9

Tanaka M, Hirata H, **Wataya-Kaneda M***, Yoshida M, Katayama I: Lymphangiomyomatosis 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 K, 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.

Wataya-Kaneda M, 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

Yang L, **Wataya-Kaneda M**, Yang F, Tanemura A, Tsuruta D, Katayama I: 4-(4-hydroxyphenyl)-2-butanol (rhododendrol) activates the autophagy-lysosome pathway in melanocytes: insights into the mechanisms of rhododendrol-induced leukoderma. 22 th IPCC 2014. Singapore. 2014.9.4-7

Yang F, Yang L, Tanaka M, **Wataya-Kaneda M**, Nakamura A, Matumoto S, Atitia M, Murota H, Katayama I: Topical application of Rapamycin Ointment Inhibits Dermato Phagonoides Farinae Body (Dfb) Extract Antigen-Induced Dermatitis in NC/Nga Mice. Annual meeting of American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. San Diego, CA, USA 2014.2.28-3.4

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 Dermatology and Venereology) Vienna, Austria 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 Rhododendrol-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 possible transient hypermelanosis of the perilesional skin in rhododendrol 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. 特許取得

- 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

2. 実用新案登録

3. その他