

# 結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン

－ 改訂版 －

(案)

日本皮膚科学会

日本結節性硬化症学会

難治性疾患等政策研究事業：「神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討による科学的根拠に基づいた診療指針の確立」班

## ガイドライン改訂委員

委員会構成メンバー（50音順、敬称略）

金田	眞理	大阪大学皮膚科
瀬山	邦明	順天堂大学呼吸器内科
錦織	千佳子	神戸大学皮膚科
波多野	孝史	JR 東京総合病院泌尿器科
樋野	興夫	順天堂大学病理・腫瘍学
水口	雅	東京大学発達医科学

# 目次

ガイドライン作成の背景

定義・概念

疫学

遺伝子診断・治療ガイドライン

病変別の検査・治療ガイドライン

## I. 心病変

### A. 症状

#### 1. 心横紋筋腫

## II. 皮膚病変

### A. 症状

1. 白斑 (hypomelanotic macule)
2. 顔面の血管線維腫 (Facial Angiofibroma)
3. 粒起革様皮、シャグリーンパッチ (Shagreen Patches)
4. 爪線維腫 (ungual fibromas, Koenen tumor)
5. 歯エナメル質の多発性小腔および口腔内線維腫
6. その他の皮膚病変

### B. 鑑別診断

### C. 検査・治療

## III. 中枢神経症状

### A. 症状

#### 1. 皮質**形成異常** (Cortical dysplasia)

##### B. 検査

##### C. 治療

#### 2. てんかん

##### B. 検査

##### C. 治療

抗てんかん薬, 外科的治療 その他

#### 3. TAND (TSC-associated neuropsychiatric disorders)

##### B. 検査

##### C. 治療

## IV. 腎病変

A. 症状

1. AML(血管筋脂肪腫)
2. 腎細胞癌
3. 腎嚢胞

B. 検査

C. 治療

動脈塞栓術      手術療法      分子標的薬治療

V. 呼吸器病変

A. 症状

1. LAM (リンパ脈管筋腫症)
2. MMPH (multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia)
3. CCSTL (clear cell “sugar” tumor of the lung)

B. 検査

C. 治療

VI. 眼症病変

A. 症状

B. 検査

C. 治療

VII. 骨病変

VIII. 肝臓の腫瘍

IX. 消化管の病変

X. その他の病変

XI. 遺伝相談

結語

## ガイドライン作成の背景

Tuberous sclerosis complex(結節性硬化症)は、1835年にPFO Rayerによる顔面の血管線維腫(Facial angiofibroma)の紹介<sup>1</sup>、ついで、1862年のvon Recklinghausen、その後1880年のBournevilleによるてんかんを伴う知的障害者の3剖検例、<sup>3</sup>Pringleによるの先天性の脂腺種<sup>4</sup>の報告にはじまる、古くから知られた疾患で、その遺伝性に関しても、1935年にすでにGuntherとPenroseにより常染色体優性遺伝と報告されていた<sup>5</sup>。本症はこのように古くから知られた疾患ではあるが、その後50年以上にわたって殆ど進歩が認められなかった。1993年にEuropean Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortiumによって16番の染色体上に結節性硬化症の遺伝子の一つTSC2遺伝子<sup>6</sup>が、1997年にvan Slegtenhorstらによって9番の染色体上にTSC1の遺伝子<sup>7</sup>があいついで同定され、更に2000年に入ってTSC1, TSC2の遺伝子産物Hamartin, TuberinがPI3K-Akt-mTOR (mammalian target of rapamycin)の系に関与する<sup>8-12</sup>ことがわかり、本症の解明が飛躍的に進んだ。本症は全身の過誤腫を特徴とし、皮膚における種々の母斑以外に脳、肺、心、腎、骨などのほぼ全身の臓器に多様な症状が認められる。しかも、症状は必ずしも本症に特異的ではなく、症状や程度にばらつきがある。古典的には、知能低下、てんかん発作及び顔面の血管線維腫を三主徴としてきたが、必ずしもこれらの頻度は高くなく、むしろ最近では、てんかんや発達遅滞を伴わない症例の認識されるケースが増加してきている。これらの変化をうけて、本邦では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<sup>13,14</sup>、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<sup>15</sup>。いずれの診断基準も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<sup>16</sup>をもとにした診断基準およびガイドラインであった。その後疾患の解明に伴い、2012年に第2回のTSC Clinical Consensus Conferenceが開催され、第1回で批准された診断基準の改訂がおこなわれ(新規診断基準)(表1)それに準じた診断治療ガイドライン(新規ガイドライン)<sup>17,18</sup>が報告された。これらに伴い、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。更にmTORC1阻害剤の登場に伴って治療ガイドラインの重要性が増し、新規ガイドラインの制定が急務となってきた。泌尿器科や小児神経科、脳外科、呼吸器内科などで、それぞれの分野に限ったmTORC1阻害薬の治療ガイドラインが制定されつつある。しかしながら、結節性硬化症全体としての総合的なガイドラインはいまだに存在しない。又前述の第2回のTSC Clinical Consensus Conferenceで推奨されている新規ガイドラインには、本邦の現状に適合しないものもある。そこで、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、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 Compressive 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。

## 定義・概念

結節性硬化症は全身の過誤腫を特徴とする遺伝性の全身性疾患で、原因遺伝子として、9番の染色体上に *TSC1* の遺伝子<sup>7</sup>が、16番の染色体上に *TSC2* 遺伝子<sup>6</sup>が同定されている。*TSC1*、*TSC2* 遺伝子産物である Hamartin-Tuberin 複合体が mTOR 抑制を介して、細胞増殖に関与しており、その結果 *TSC1* 遺伝子と *TSC2* 遺伝子の異常にともなって、皮膚のみならず、脳神経系、腎臓、肝臓、肺、消化管、骨などほぼ全身に過誤腫や白斑、精神発達遅滞や行動異常などの症状を呈する<sup>19</sup>。本症の症状には軽症から重症まで開きがあり、特異性も低い。*TSC1* 遺伝子と *TSC2* 遺伝子は全く異なった遺伝子であるが、現在のところ、臨床的に *TSC1*、*TSC2* を区別することはできない<sup>20-22</sup>。

## 疫学

TSC の海外における頻度は 6,000 人に 1 人である<sup>23,24</sup>が、本邦における TSC の正確な頻度は、全国レベルの疫学調査の結果が無いため不明である。しかしながら、頻度に人種差が無い事や、山陰地方の調査では同様の頻度が報告されていることより、本邦においてもヨーロッパやアメリカ合衆国とほぼ同様の頻度と推察でき、本邦全体でおよそ 1 万 5 千人の患者がいると推定されている。

結節性硬化症は常染色体優性遺伝性の遺伝病であるが、60%近くが孤発例であり、家族例が明らかな症例は半数以下である。

本症の死因としては、腎不全等腎病変、脳腫瘍等中枢神経系病変、次いで心不全が高頻度に報告されている<sup>25</sup>。しかしながら本疾患の死因は年齢によって異なり、10歳以上では腎病変が主な死因であるのに対し、10歳未満では、心血管系の異常（心臓の横紋筋腫 (Cardiac rhabdomyoma) による心不全）が主な死因になっている。また、10代の主な死因としては、脳腫瘍 (Subependymal Giant Cell Astrocytoma, SEGA) が特徴的である。さらに、40歳以上の死因では特に女性において腎病変と並んで肺の LAM が特徴的に増加する。また、てんかんが関与する死因は 40歳未満がほとんどである。。

## 遺伝子診断

結節性硬化症が疑われるが、臨床的に確定できない場合には、遺伝子検査または家族歴の精査が診断に結びつく可能性がある。ただし、結節性硬化症患者の10-25%では遺伝子検査を行っても変異を見つけることができないため、変異が見つからないからといって、TSCでないとはいえない。また遺伝子検査で変異が確認されても、症状を推測することはできない。遺伝子検査のメリット、デメリットをしっかりと把握した上で検査を受けるかどうかを決めることが必要である。

## 病変別の検査・治療ガイドライン

結節性硬化症は全身の過誤腫を特徴とするため、その病変も脳神経系、皮膚、腎、心、肺、骨、等ほぼ全身にわたる。

### I. 心病変

#### A. 症状

1. **心横紋筋腫**はTSCでは胎児期、新生児期、乳幼児期に高頻度(患者の50%)に認められる。大多数の患者は心横紋筋腫があっても無症状であるが、少数の患者は心症状を呈し、新生児期、乳幼児期における死因となりうる<sup>25)</sup>。が、腫瘍は成長とともに、縮小消退していく。

心横紋筋腫は胎生期に出現し出生時にもっとも大きくなる。従って、出生前超音波検査で心横紋筋腫が発見された場合、特に多発性の心横紋筋腫が認められた場合は、TSCに罹患しているリスク、出生後心症状が出現するリスクが高いため、経時的に胎児心エコーを行う。また、大部分は無症状であるが、腫瘍が心腔内に突出して血液の流れを閉塞する場合、心筋内の腫瘍が心筋の収縮を障害する場合、腫瘍が刺激伝導系を障害する場合に、心筋肥大、うっ血性心不全、不整脈、Wolf-Parkinson-White症候群などの症状を呈し、重篤な場合には、手術の対象となる例もありうる。心横紋筋腫のフォローとして、以下の項目を提案する。

- 小児、特に3歳未満の患児には心エコーと心電図の検査を行う。特に12誘導の心電図が推奨される。
- 小児の無症候性患者の場合は、成長とともに、腫瘍は縮小消退していくため、心横紋筋腫の退縮が認められるまで、1(～3)年ごとに心エコーの検査を行い心腫瘍の縮小をフォローすることが望ましい。
- 症状のある小児患者に対しては、より高頻度に、あるいはより高度な診断評価が必要となる可能性がある。
- 洞性頻脈、心室性頻脈、完全ブロック、異所性リズムなど、心筋内の腫瘍による伝導系の障害の為に起こったと思われる不整脈が認められる患者に対しては、高頻度に、高度な診断評価が必要となることが多い。
- 心症状のない成人患者には、心エコーは不必要である。心伝導障害が残っている患者

には心電図の検査は必須である。

## **II. 皮膚病変**

皮膚症状は結節性硬化症の重要な症状の一つで、96%に何らかの皮膚症状が認められたとの報告もあり、また、容易に診断できるため、診断に有効である。新規診断基準においても皮膚症状に関しては以前の診断基準と根本的な違いはなく、数や大きさの規定が加わったり、表現が変わったものがほとんどである<sup>26</sup>。皮膚症状のうち白斑は生下時あるいは出生後早期に出現するが、その他の症状は思春期以降に著明になることが多い。従って、年齢によっては結節性硬化症であっても特異的な皮疹が認められないことを知っておく必要がある。また、皮疹によって出現しやすい時期があり、出現時期が診断に重要であることも覚えておく必要がある。例えば同じような散在性の多発性小白斑であっても乳児期や小児期に出現していたのであれば、結節性硬化症を考えるが、40歳50歳を過ぎて出現したのであれば老人性白斑を考える。また本症に特異的な皮疹はなく、頻度的には少なくとも、正常人にも認められるものがほとんどである。例えば1個か2個の白斑は本症の子供では18%-25%に認められるが正常の子供でも1.6%-4.7%には認められる。従って、親や関係者にこれらの情報を伝えて出現時期をチェックしておくことは正確な診断に重要である。通常、年1回フォローし、整容的問題や機能障害が生じた場合、悪性化が疑われる場合に治療の対象となる。

### **A. 症状**

1. **白斑 (hypomelanotic macule)** 通常生下時から生後数年以内に出現し、その後数十年間はほとんど変化を認めないが、中年移行徐々に目立たなくなってくることもある。不明瞭な白斑(不完全脱色素斑)で、色の白いヒトでは目立ちにくい。そのような場合はwoodlightを用いると判定しやすい。特に治療を有しない事が多い。

2. **顔面の血管線維腫 (Facial Angiofibroma)** 顔面の血管線維腫は5歳以上の結節性硬化症患者の80%以上に認められ、白斑と並んで本症に特異的な症状の一つである。乳幼児期初期にはvascular spider様の病変として認められ、3~4歳頃になって血管線維腫らしい形状を完成する。その後思春期頃より皮疹が著明になってくるとともに数も増加する。しかしながら老年期になってくると軽度の場合は目立たなくなってくることもある。若い子供の血管線維腫は診断的価値が高いが、思春期を過ぎてから発症した血管線維腫をみた場合は他の疾患を疑う必要がある。例えばMEN1(multiple endocrine neoplasia type 1)がそのひとつである。MEN1の血管線維腫は、典型的なTSCの血管線維腫に比べて皮疹が著明でなく、鼻唇溝に固まる事は少ない。また、BHD(Birt-Hogg-Dube syndrome)も鑑別を要する疾患の1つである。BHDの患者に認められる顔の皮疹は、組織学的には本来は、fibrofolliculoma、もしくはtrichodiscomasであるが、時に血管線維腫を生ずる事がある。

3. **粒起革様皮、シャグリンパッチ (Shagreen Patches)** 5歳以下の患者の25%に、5歳以



上の患者では50%の頻度で認められる。通常は思春期以降に出現する。背部、特に腰仙部、あるいは腹部に非対称性に好発する。時にイボ用のドーム型の小腫瘍が多発する事がある。典型的なシャグリンパッチを伴わない場合には家族性のコラーゲノーマや eruptive collagenoma、MEN1などとの鑑別が必要となる。線状のコラーゲノーマ(sclerotic Fibroma)を認める時には Cowden病との鑑別も必要となる。

4. 爪線維腫 (ungual fibromas, Koenen tumor) 遅発性の皮疹で、通常思春期以降に出現することが多く、徐々に増大する。30歳以上の結節性硬化症の患者の88%に認められるとの報告もある。爪囲、爪下、爪上に出現し、初期は爪溝としてのみ認められる事もある。爪下で出血した場合は爪の紅褐色点として認められる。

5. 歯エナメル質の多発性小腔および口腔内線維腫 口腔内の線維腫は特異性が低い為に小基準になっている。外傷を除くと新生児期に認められる事はまれである。歯肉の腫脹はフェニトインなどの抗てんかん薬の副作用として認められる為、注意が必要である。その他、パピローマや表皮の過形成、嚢腫、外骨腫などとの鑑別が必要である。従って、遅発性の口腔粘膜の丘疹や腫瘍は生検による検査が必要である。歯肉の丘疹、腫瘍は、MEN1, BHD, Cowden syndrome などその他の過誤腫性疾患でもしばしば認められる為に、他の TSC の症状の有無に注意する必要がある。歯エナメル質の多発性小腔 (dental enamel pit) は認めにくい場合は染色を行うとわかりやすい。3-6ヶ月に1度は歯や口腔内の検査を行うのが望ましい。顎骨に異常が認められる場合はパノラマ撮影を行って、外科的切除や搔爬を行う。

6. その他の皮膚病変 Folliculocystic/collagen hamartomas は巨大なまれな腫瘍で、TSC に特異的であり、将来的には診断基準に組み入れられる可能性がある。Maxillofacial intraosseous fibroblastic lesions, 爪の red coments や溝も重要な所見である。TSC の患者ではしばしば若い時からの軟線維腫(skintag)や粉瘤の多発が認められる。また、1、2個のカフェオレ斑もしばしば認められる。しかしながら、いずれも健常人でも高頻度に認められる所見で、現時点では TSC に特異的なものとは認められていない。

## B. 鑑別診断

顔面の多発する丘疹が認められる場合に、Cowden 症候群(trichilemmomas), Brook-Spieger 症候群(trichoepithelioma), BHD (fibrofolliculoma/trichodiscoma) との鑑別や一般的な汗管腫や痤瘡、多発性の discoid hamartoma などとの鑑別が必要になる。従って TSC の臨床的診断が皮膚病変にかかっている場合は、生検が必要になる。成人であっても子供であっても診断に際しては、入念な皮膚病変の検査が推奨される。

## C. 検査・治療

露光による顔面血管線維腫の増悪の可能性が示唆されており<sup>27,28</sup>、白斑部は紫外線による害を

受けやすいので、日常生活においては遮光を心がける。本症の皮膚病変は急速に増大、増加が起こり、出血や痛みの原因となるだけでなく、社会生活の障害となる事があるため、患者ごとにきめ細かく経過観察を行って必要に応じて適切な治療を行う事が必要である。

口腔内のケアは特に小さな子供に重要である。できれば、生後半年以内に、少なくとも初診時には、口腔内の精査を行う事が望ましい。口腔内の清潔を保つ事が困難な子供の場合には3ヶ月ごとのチェックが必要である。また、顎骨の骨嚢腫の出現を早期に確認するために6～7歳頃までには一度は顎骨のパノラマ撮影を施行すべきである。

結節性硬化症の皮膚病変の現時点で認められている治療方法は外科的治療である<sup>29</sup>。白斑は通常は治療の必要がないことが多いが、顔面の血管線維腫などの腫瘍性病変は、出血や刺激症状、痛み、機能障害あるいは整容的に問題になる場合は治療の対象となる。外科的治療は有効であるが、治療を行っても再発は避けられないし、瘢痕が残る可能性もある。通常、赤みが強く盛り上がり少ない顔面の血管線維腫を有する就学前の幼少児には赤みを減らす目的で、瘢痕や二次的色素脱失/沈着がおこりにくい、Pulsed-dye-laserを用いる<sup>30</sup>。思春期後半の大きな血管線維腫に対しては、CO2レーザーを用いたレーザーアブレーションを行う<sup>31</sup>。通常は再発が起こるため、症状に合わせて種々の治療法を組み合わせることが多い。Pulsed-dye-laserに5-amino-levlic acid blue light photodynamic therapyの併用の報告もある<sup>32</sup>。副作用を減らす目的で、abrasive fractional resurfacing, 血管レーザー、ピンポイントのelectrosurgelyの併用も有効である。その他、皮膚薄切滅、切除術、切除植皮なども行われる。病変が高度で、桑の実状あるいはブドウの房状の局面を呈する場合は外科的手術治療が適応。下顎部や前額部、頭部に認められる結合組織成分が著明で、大きな局面を呈する、いわゆるFibrous forehead and scalp plaques/Forehead and scalp plaquesは、結合組織成分が多く、手術的治療が適応である。ただし、アブレーションや植皮術は全身麻酔と術後安静が不可欠となる。麻酔なしで行える外科的治療は冷凍凝固術のみである。

シロリムス（ラパマイシン）やエベロリムスなどのmTORC1阻害剤の内服薬が本症の治療薬として使用可能になってTSCの治療方法は大きく変わった。本邦では2012年にエベロリムスが成人の腎の血管筋脂肪腫に対して、また、成人と小児の外科手術ができない上衣下巨細胞性星細胞腫に対して、2014年にはシロリムスがLAMに対して承認された。腎や脳などのそれぞれの病変のために内服が必要な患者にとっては内服により皮膚病変も同時に軽快する。実際に、57%の顔面の血管線維腫、18%の白斑、そして29%の爪囲線維腫とシャグリンパッチが軽快したと報告されている<sup>33</sup>。別のTSCの腎の血管筋脂肪腫の治療にエベロリムスを用いた臨床試験でもプラセボグループでは皮膚病変には全く変化が認められなかったが実薬グループでは26%に効果が認められた<sup>34</sup>との報告があり、mTORC1阻害剤の全身投与は皮膚病変にも有効であることが示されている。しかしながらmTORC1の阻害剤は、使用中止により病変の再燃がおこる事が知られており<sup>35</sup>、それは皮膚の病変においても同様である。したがって、病変の軽快を維持するには、長期間

の投与が必要となってくる。しかしながら、現時点では、長期間の副作用に関するデータは不明で、長期投与による悪性腫瘍の発生頻度の増加の可能性や、耐性の出現の有無なども今後の問題である<sup>36</sup>。現時点までの短期間の報告では、20%以上の患者で口内炎、ニキビ用皮疹、易感染性、胃炎、骨髄抑制（貧血や白血球減少症蛋白尿、関節痛、高脂血症、高コレステロール血症などが、女性では高頻度で月経不順が、時に間質性肺炎の出現など<sup>34,37-39</sup>、の副作用が報告されている。mTORC1 阻害剤の全身投与は、皮膚病変に対する治療薬としては認められていないが、腎や肺などの他病変の治療薬として使用され、その場合は皮膚に対する効果も期待できるが、メリットとデメリットをよく考えることが必要である。また mTORC1 阻害剤は免疫要請剤で、易感染性、創傷治癒の遷延をおこすため、外科手術との併用には注意を要する<sup>37</sup>。以上より現時点では、ケースバイケースで、各患者の状態に応じて、外科療法や mTORC1 阻害剤の全身投与などの治療法を選んでいく必要がある。

最近これらの mTORC1 阻害剤の全身投与における副作用を軽減する目的で、多くの研究者によって、シロリムスの外用薬の使用が検討された<sup>40-43</sup>。多くの症例報告や、小規模な臨床試験の結果から、これら外用薬は、顔面の血管線維腫の赤みを消退させ、腫瘤を平坦化し、時に完全に消退させ、特に、子供に有効であることが示された。今のところ、承認されたシロリムスの外用薬はないが、本邦においては2015年3月に終了した医師主導治験の結果<sup>44</sup>が非常によく、現在製薬会社により、本外用薬の3相試験と長期試験が行われており、予定どおりであれば2018年6月頃には市販される予定である。

10センチメートル以上の大きなシャグリンパッチは切除の希望も多く、通常何度かに分けて外科的切除の適応となる。

爪線維腫は、易出血性や機能障害で、日常生活に障害を及ぼす場合は外科的切除の対象となる。但し、切除してもすぐ再発してくる。

歯のエナメル質の欠如に対しては対してはう歯と同様に充填術を、口腔内線維腫の対しては口腔内の清浄と外科切除が必要となる。現時点では mTORC1 抑制剤の投与が口腔内病変に有効かどうかはわかっていない。下顎骨の線維化や腫瘍病変には、外科的切除が必要である。

### **Ⅲ. 中枢神経症状**

精神神経学的症状は結節性硬化症の最も重要な症状の一つであり、かつては、てんかん発作と知的障害とが三主徴のうちの二症状であった。2012年の Consensus Conference では 1. 腫瘍や皮質結節のような脳の構造に関するもの、2. てんかん、3. TAND (TSC-associated neuropsychiatric disorders, TSC に高頻度に認められる攻撃的な行動や、自閉症/自閉傾向、学習障害、その他の精神神経症状を総括した概念) という3つの概念に整理された。

#### **A. 症状**

1. 皮質形成異常 (Cortical dysplasia) は発生における神経細胞の移動異常の結果生じたも

のである。**皮質結節 (cortical tuber)** は大脳皮質に生じた病変であり、TSC 患者の 90% 近く認められる。**大脳白質放射状神経細胞移動線 (cerebral white matter radial migration lines)** は大脳白質に生じた病変である。皮質形成異常は難治性てんかんや発達障害と相関がある。**上衣下結節 (Subependymal nodule, SEN)** は側脳室や第 3 脳室壁に並んで見える小さな結節であり、TSC 患者の 80% に認められる。しばしば出生時、時に胎児期に認められる。一方、**上衣下巨細胞性星細胞腫 (subependymal giant cell astrocytoma, SEGA)** は TSC 患者の 5-15% に認められる腫瘍で、典型的には径が 1cm 以上で増大傾向があるものをさす。現時点では SEN から発生すると考えられている。モンロー孔の付近に認められることが多く、低悪性度の腫瘍であるが徐々に増大し、大きくなるとモンロー孔を閉塞して水頭症の原因になり、頭痛、嘔吐、乳頭浮腫などの頭蓋内圧亢進症状を呈する。通常は、幼小児期や思春期に増大し、20 才をすぎて増大することは稀である。

## B. 検査

- TSC の疑いのある人は、前述の SEN, SEGA, 皮質形成異常などの有無を調べるために、年齢に関係なくいちどは MRI の検査を行うことが望ましい。MRI の検査ができない患者には、精度は落ちるが CT などでの検査を考慮してよい。
- 上衣下巨細胞性星細胞腫 (SEGA) の新規発症を早期に見つけ出すためには、25 歳まで脳 MRI 検査を 1~3 年ごとに行うことが望ましい。
- SEGA の疑われる場合、または脳室拡大を認める場合には、症状がなくてもより高頻度 (たとえば 6 ヶ月に 1 度の割合) に MRI 検査を行う。成人後も画像検査を行い、増大のないことを確認する必要がある。
- 30 歳をすぎた患者でも増大傾向があれば、経過観察が必要である。

## C. 治療

症状がないが、増大する SEGA に対しては、**外科的切除**または **mTOR 阻害薬による薬物治療**などを考慮する。最適な治療法を選択する為に、各治療法の有害事象、費用、治療期間、TSC にともなう他の症状を他科と連携しながら正確に把握し、包括的かつ集約的に判断、決定すべきである。

急性に進行する症状を有する SEGA に対しては、**外科的切除**が必要となる。頭蓋内圧亢進症状の軽快の為に、脳脊髄液短絡術 (シャント) なども考慮する。

- 外科手術が現時点では、TSC に合併した SEGA の治療として、第一に考慮される。
  - ・ 症状を呈してから手術を行うと片麻痺や記憶障害などの合併症がしやすい。このためモンロー孔付近に生じ、径 0.5cm 以上で、ガドリニウムで増強され、増大傾

向がある場合、脳室の増大が認められる場合は症状がなくてもできるだけ早期に外科的切除を行うのが望ましいとの見解がある。

- ・ 完全切除ができた場合は予後が極めて良いが、一部残存した場合には再発の頻度が高い。手術は経験豊富な施設で行われることが望ましい。
- ・ SEGA が症状を呈する場合、初期には行動異常やてんかんの増悪であり、進行してから頭蓋内圧亢進症状が出現する場合があるので、注意を要する
- ガンマナイフによる治療は、効果や安全性が確立していないので標準的治療としての推奨はできない。
- 薬剤療法：目的は腫瘍の増大の停止あるいは縮小であり、完治は難しい。薬剤中止後、再増大がおこる可能性が高い。
  - ・ 現在エベロリムスが TSC に合併した SEGA の治療薬として承認されている。
  - ・ TSC に合併した SEGA の患者で、治療の必要があるが外科的切除が困難な患者、または全身麻酔など手術療法が禁忌である患者に対して行う。

なお薬剤療法により SEGA の縮小のみならず、てんかんや行動異常に治療効果を発揮する可能性が指摘されているが、現時点でこれらの症状に対する治療薬剤としては承認されていない。

症状のない SEGA のフォローの頻度、再発しやすい腫瘍の特徴やマーカーの検討、治療開始の時期、mTORC1 阻害剤と手術の使い分けや併用療法などに関しては、今後の検討が必要である。

2. てんかんは TSC 患者の 84%にみられ、患者の多くにおける初発症状である。生後 4~6 ヶ月頃に気づかれることが多い。多彩な発作を生じ、治療に抵抗性のことも多い。中でも**點頭てんかん (infantile spasms)**は TSC の患者の 65%以上に認められ、脳波でしばしばヒプスアリスミア (hypsarrhythmia) を示し、大部分が知的障害を伴う (**West 症候群**)。一般に、4 歳以下で高頻度に全身けいれん発作を生じた場合、治療に抵抗性の場合には知的障害を伴う確率が極めて高い。

## B. 検査

- 點頭てんかんに代表される乳幼児期発症のてんかん発作は発達障害や知的障害を将来的に合併する可能性がきわめて高いため、できる限り早期に診断して治療を行う必要がある。
- 乳児期には點頭てんかんがおこりやすい。両親に點頭てんかんの発作がどのようなものであるかを良く知ってもらうことは、點頭てんかんの早期発見につながる可能性がある。
- 乳幼児期にてんかんを発症する可能性が予測される TSC 患者においては、生後 1 ヶ月までに、脳波の検査を行うことを考慮してよい。
- 症状は呈していないが脳波異常を呈する患者を乳児期に見つけ出し、予防的治療を行っ

た報告があるが、この治療方法の有用性は確立していない。TSC consensus conference の報告にはこのような様な場合、できれば生後6ヶ月までは1ヶ月に1回、その後症状がなければ、6~8週間おきに検査を行うのが望ましいと記載されているが、予防的治療がまだ十分なエビデンスがない以上、治療は発作が出現してからということになり、脳波を頻回にとる意義は乏しいので、脳波検査はTSCのてんかん発作の状態を観察しながら適宜行う。

- 小児のTSC患者では、てんかんの有無に関わらず、脳波検査を行うのが望ましい。
- 脳波異常があるTAND患者においては、24時間の持続的脳波検査を行うことが、軽度な発作の有無を確認するうえで有用であるとの意見があるが、この方法の有用性は確立していない。

### C. 治療

これらの検査で異常が認められた患者の病状を早期に包括的に評価して、早期より集学的な治療を行うことが望ましい。実際の治療介入の時期についてのコンセンサスはないが、2歳未満の患者では臨床症状の有無にかかわらず脳波異常が認められれば治療を開始すべきとの意見がある。抗てんかん薬の選択は、対象となる患者の年齢や、点頭てんかん、焦点性発作など発作の種類によって異なる。

#### ● 抗てんかん薬

##### ◇ 結節性硬化症の点頭てんかん発作

- TSCに合併した点頭てんかんの第一選択薬として、国際的には **vigabatrin** が推奨されている。しかし vigabatrin は副作用として網膜障害による視野狭窄や視力障害を高率におこすので、十分な注意が必要である。Vigabatorin は本邦でも 2016 年 3 月に承認されたが、その使用には厳格な制限が課せられているため、TSC 患者の点頭てんかんであっても、現実には本剤を使用できない場合がありうる。
- **副腎皮質ホルモン (ACTH)** は、従来から点頭てんかん治療の第一選択薬として広く使用されてきた薬剤であり、TSC に合併した点頭てんかんの治療においても、その使用を検討する価値がある。なお、ACTH の有害事象として心横紋筋腫の増大による血行動態の悪化を生じた症例が報告されている。
- これら治療法が無効の場合は、**ケトン食**の適応も検討してよい。
- **外科的手術**が検討される場合もありうる。手術の成績は早期で、てんかん原性病変が局限しているうちの方が良好な傾向があるとされている。

##### ◇ 結節性硬化症における点頭てんかん以外の発作/焦点発作

- TSC に合併した点頭てんかん以外の発作ないし焦点発作に対しては、てんかんの一般的

な治療方針にしたがい、発作型に応じた抗てんかん薬を選択して投与する。

- 薬物療法抵抗性の場合にはてんかん焦点切除術や遮断・離断術などの外科的手術を考慮する。
- 上記の手術も困難な場合は、ケトン食や迷走神経刺激術を考慮してよい。
- レノックス・ガストー症候群に対してはルフィナミドの投与も考慮される。

## ● 外科的治療

てんかんに対する外科的手術は薬剤療法で軽快が得られない\*難治性てんかんに行われるべきである。

\* 通常2種類以上の抗てんかん薬を適切に併用しても軽快が得られない場合に難治性てんかんと判断する。

- 手術療法は、てんかん焦点が限局したものには焦点切除術が、限局した焦点がなくても発作減少効果を期待する場合には遮断・離断術を考慮しても良い。
- 多発性のてんかんに対して焦点切除術は、通常は禁忌である。しかしながら日常生活を著しく損なう場合は適応を考慮しても良い。
- 脳波、MRI、臨床症状より焦点がはっきりしない場合は、侵襲のある検査を行ってでもしっかりと検査をしてから適応や術式を決める必要がある。
- 年少のTSC患者で、てんかん発作の抑制のみならず神経学的発達をも視野に入れた外科的手術の適応に関しては、熟慮が必要である。手術を施行する場合には、TSCの専門知識と経験のあるてんかんセンターなどの専門施設で行うことが理想的である。

## ● その他

- 迷走神経刺激療法に関するデータは、まだ少ない。しかし本治療は多くの患者で有効性が認められていることから、抗てんかん薬抵抗性の患者において適応を考慮してよい。ケトン食との併用も可能である。
- mTORC1阻害薬の焦点性てんかん発作に対する有効性も報告されており、最近、海外の一部の国ではてんかん発作に対する治療薬として使用が承認された。

## 3. TAND

### B. 検査

- 結節性硬化症関連神経精神症状（TAND）の合併について、少なくとも年1回、受診の際に評価を行うことが望ましい。

- TAND を評価する際は、できるだけ乳幼児期から成人期に至る発達の各時期において、包括的に実施することが望ましい。
- 患者の行動に突然の変化が認められた場合は、精神神経病変のみならず、SEGA、てんかん発作、腎疾患など TSC に伴う他の病変や症状の出現、増悪の可能性も含めて、迅速に全身の検索を行う必要がある。

### C. 治療

- 個々の患者の TAND 像はさまざまで、問題となる障害（自閉症スペクトラム障害、注意欠如多動性障害、不安障害など）ごとにそれぞれの臨床ガイドライン/臨床評価尺度等に基づいて診断、治療を行っていかなければならない。従って、常に患者ごとに個別の教育・支援プログラムを構築する必要がある。

## IV. 腎病変

TSC の 60～80%が腎病変を有する<sup>45-48</sup>。血管筋脂肪腫（Angiomyolipoma AML）と嚢腫、腎細胞癌が代表的である。

1. TSC-AML は孤発性の AML とは異なり、両側多発性に発生する<sup>47</sup>。AML の頻度は加齢とともに増加し、成人では 60～80%に達する<sup>46,47</sup>。その出現は幼児期に始まることもあるが、10代で急激に頻度が増加する。その大きさは10代から増加し、20代でピークを迎えることが多い。肝臓など腎以外の臓器にも認められる。通常脂肪を含むのが血管筋脂肪腫の特徴であるが、本症では脂肪の少ない血管筋脂肪腫も認められる。そのような場合は epitheloid angiomyolipoma や malignant epitheloid angiomyolipoma との鑑別が必要である。
2. 腎細胞癌は 2～4%に見られ、孤発性の腎細胞癌よりも若年で発生する傾向にある<sup>47,49,50</sup>。
3. 腎嚢胞は 20～50%にみられる。単発性の腎嚢胞は TSC1, TSC2 いずれにも認められるが、特に多発性の腎嚢胞は TSC2 遺伝子に隣接する polycystic kidney 遺伝子 (*PKD1*) の関与も考えられている。また健常人においても、年齢が長じるに従って腎嚢胞ができる事があり、特異性が低い為に、新規の診断基準では小基準になっている。

### A. 症状

1. **AML** は腫瘍径の増大とともに側腹部痛、腫瘤触知、肉眼的血尿、血圧上昇などの症状が出現するが、多くの場合は無症状である。そのため AML が巨大化してから発見されることもある<sup>51</sup>。腎細胞癌、腎嚢胞も多くの場合無症状である<sup>51-53</sup>

AML は 10 歳代後半から 20 歳代前半にかけて急激に増大することがある<sup>47</sup>。それに伴い腫瘍から出血しショック状態を呈することもある。患者は激痛を訴え、急速に貧血が進行し、血圧の低下を認める。また尿路に出血した場合は強血尿となり、膀胱コアグラタンポナーデを呈することも



ある。これらを認めた場合、直ちに造影 CT を施行し診断を確定させ、そのうえで緊急経皮的動脈塞栓術 (TAE) や緊急手術を行う必要がある<sup>54</sup>。

2. **腎細胞癌**、腎嚢胞も多くの場合無症状である。

3. **腎嚢胞** **単発性**の腎嚢胞は多くの場合無症状であるが、*PKD1* の関与が考えられる様な多発性の腎嚢胞の場合は、小児期に発症し、増大に伴い若年時に腎機能障害および高血圧の原因となるので注意を要する。

## B. 検査

- TSC に対しては定期的に MRI や US を行い AML および腎嚢胞の個数、大きさを評価する<sup>17</sup>。発達遅滞等で MRI が施行できない場合は CT あるいは US を施行する<sup>55</sup>。
- 画像検査は両側腎に病変を認めない場合もしくはごく小さな病変の場合 1~2 年に 1 回、明らかな病変を有する場合半年~1 年に 1 回の画像検査が推奨される<sup>48,54</sup>。腎のモニタリングは小児期から開始し、成人になっても長期にかつ継続的に施行すべきである<sup>47,56</sup>。
- 血液検査は少なくとも年に 1 回行い腎機能の評価する<sup>57</sup>。腎機能は血清クレアチニンや eGFR で評価するが、血清シスタチン C も有用である<sup>58</sup>。加えて血圧も測定し高血圧の有無を評価する<sup>16</sup>。結節性硬化症の腎腫瘍は通常良性腫瘍であるが、時に腫瘍が増大してきたときに、その一部より悪性腫瘍が出現することがある。多くは血管筋脂肪腫と混在し両側、多中心性、多発性の事が多い。従って、脂肪成分の乏しい AML でかつ腫瘍増大速度が速い場合、腎細胞癌の可能性を考え造影 CT もしくは腎生検を考慮する<sup>59</sup>。
- AML や嚢腫は腎以外の臓器にも高頻度に認められるため、MRI 検査でできれば、腎以外の肝臓や膵臓等腹部の腫瘍のチェックもしておく。
- 腎血管筋脂肪腫に対する TAE の適応や、破裂の危険性などの精査には造影 CT が不可欠である。

## C. 治療

治療の目的および治療介入の指標

腎病変に対する治療の目的は腎機能の保持、AML の破裂の予防、増大の抑制である<sup>61</sup>。治療介入の指標として、有症状の場合は治療開始の絶対適応である<sup>62-69</sup>。無症状の場合は腫瘍径やその増大傾向、腫瘍内動脈瘤の有無に基づき予防的な治療介入の必要性を検討する<sup>70-73</sup>。

### ● 動脈塞栓術

- 予防的 TAE は腫瘍や動脈瘤の大きさ、それらの増大傾向の有無などを総合的に判断して適応を決定する。一般的に 4cm 以上の AML、5mm 以上の動脈瘤がある場合には予防的 TAE が推奨される<sup>48,52</sup>。しかし TSC-AML のまとまった検討報告が認められず、今後

の研究成果が待たれる<sup>72</sup>。TAEは低侵襲であり、簡便かつ繰り返し施行できるため、TSC-AMLの局所治療として有用である。

- AMLが破裂した場合、緊急TAEを行うことが推奨される<sup>69</sup>。血行動態が不安定な場合や破裂による腎障害が強い場合は、止血を優先させ、腫瘍縮小のための塞栓は後日施行する。

#### ● 手術療法

- 手術は動脈塞栓術で止血が不可能な場合、症状の寛解が認められない場合、悪性腫瘍との鑑別が困難な場合、巨大なAMLで腹部圧迫症状が高度の場合に推奨される<sup>73,75</sup>。腎機能温存のため腎全摘術を極力避け、腎部分切除術が選択されることが多い。
- 悪性腫瘍に対しては、外科的療法が必要である。

\* 治療方針の決定には、腫瘍増大傾向の有無や、直径5mm以上の動脈の有無、選択的塞栓術が可能かどうかなど腎の血管筋脂肪腫の状態以外に、治療が必要なLAMの有無、行動異常や発達遅滞の有無など、患者の他の症状も考慮する必要がある。従って泌尿器科、腎臓内科、呼吸器内科、放射線科、小児神経科、皮膚科、脳外科などの関連診療科と連携して行う必要がある。TSC-AMLはSporadic-AMLと違いTAE後の再発率も高いが、両側性、多発性のことが多く、できる限り侵襲の少ない治療法を選択すべきである。

#### ● 分子標的薬治療

EXIST-2試験においてTSC-AMLに対するエベロリムスの有用性が示された<sup>34</sup>。この試験では、長径3cm以上のAMLを有する患者を対象に行われた。これを受けて2012年に開催されたInternational Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conferenceでは長径3cm以上の無症状のAMLに対してエベロリムスが第1選択薬として推奨されている<sup>54</sup>。しかし「長径3cm以上」の理論的根拠はなく、TSC-AMLに対するエベロリムスの適応を明確に設定することは困難である。我が国においては両側にAMLが多発し、それぞれのAMLが増大し、長径4cm以上もしくは腫瘍内動脈瘤5mm以上が、エベロリムスの一般的な適応と考えられている<sup>61</sup>。

- \* エベロリムスの有害事象として口内炎、不規則月経および嘔吐、下痢、腹痛、食思不振等の消化器系の有害事象が高率に出現する<sup>61,76,77</sup>。そのほとんどはグレード1,2の軽微なものである。エベロリムス治療開始後6ヵ月間はほぼ全例に有害事象が認められる。その後治療を継続すると有害事象が発現率は徐々に低下する<sup>61,76</sup>。間質性肺炎の発現率は2~6%と低率である<sup>61,76</sup>。しかし重篤化することがあり細心の注意が必要である<sup>77</sup>。

\* 高血圧患者に対する降圧療法にはレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬が第一選択薬となるが、mTOR 阻害薬による治療を行う場合はアンジオテンシン変換酵素阻害薬の処方避ける

◇ 腎血管筋脂肪腫の診断・治療に関しては、“結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫診療ガイドライン：日本泌尿器科学会、日本結節性硬化症学会編 金原出版株式会社”を参照していただきたい。

## V. 呼吸器病変

本症に特徴的なのは1. LAM (lymphangiomyomatosis, リンパ脈管筋腫症)と2. multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia (MMPH))および3. clear cell “sugar” tumor of the lung (CCSTL)である。

### A. 症状

1. **LAM(リンパ脈管筋腫症)**は平滑筋様の細胞(LAM細胞)が肺の間質に浸潤するためにおこってくる間質性肺疾患で、40歳以上の結節性硬化症患者の主な死因のひとつであり、進行性で予後不良である。LAMの診断は、①病理組織学的に確定された場合、もしくは②European Respiratory Society(ERS)のHRCTによるLAMの診断基準に合致する場合、③腹腔胸腔内の血管筋脂肪腫あるいは乳び胸水、腹水を認める場合に行う。S-LAM(sporadic LAM)の患者においても約1/3の患者が腎の血管筋脂肪腫を有している。従って、結節性硬化症の診断基準においては、LAMと血管筋脂肪腫はそれぞれ独立した大症状となっているが、診断においては、同一で異なった大症状とは考えず、結節性硬化症の診断にはLAMと血管筋脂肪腫以外の大症状1つ、もしくは、2つ以上の小症状が必要である。TSC-LAMの発生頻度は、S-LAMより高いと推測されている(本邦患者数は2,000-6,000人)が、信頼できる疫学調査結果はない。しかし、20歳以上の女性の結節性硬化症患者に限れば、後述するようにLAMは従来言われていたより高頻度に認められると認識されるようになった。一方、S-LAMは、2-5/1,000,000の頻度とされる。通常、LAMの発症年齢は30~35歳頃で、繰り返す気胸と徐々に進行する呼吸困難が特徴的な症状で、肺病変、呼吸機能は進行性で経年的に悪化する。但し、その進行速度は個人差が大きい。特に労作時呼吸困難を伴う患者では悪化傾向が強いとされる。TSC-LAMは頻度は高いが軽症例が多く、時に繰り返す気胸で発症することもあるが、通常殆ど無症状である。よほど進行しないと、単純胸部X線では異常が認められない。しかし、急速に嚢胞性変化が進行する例も報告されているため、注意が必要である。最も早期に変化が認められるのは、HRCTと精密肺機能検査である。HRCTでは本症女性患者の30-40%にTSC-LAMの像が認められる。最近の報告では罹患率は年齢とともに増加し、40歳迄に80%の女性患者がLAMに罹患するとも言われている。男性患者においても10-12%にCT上でLAMを疑う嚢胞性の病変が認められるが、症状を呈する事は極めてまれである。

2. **MMPH**はII型肺胞上皮細胞の過形成が肺内に瀰慢性におこってくる状態で、肺のHRCT検査でしばしば認められる。MMPHは本症の60%以上に認められ、男女差はない。またLAMの有無にも関

係しない。特に治療は要しないが、前癌状態と考えられる atypical adenomatous hyperplasia (AAH)、粟粒結核や転移性腫瘍等との鑑別が難しいこともあり、注意を要する<sup>78-80</sup>。組織学的にはLAMと違ってcytokeratin, surfactant proteins A/Bで染色され、HMB45, alpha-smooth muscle actinやhormonal receptorsでの染色は認められない。

3. **CCSTL**はまれな良性間葉系腫瘍で組織学的にはLAMと同様に、perivascular epitheloid cells (PEComa)に属する。

MMPHやCCSTLはTSC患者のCT検査でしばしば認められるが結節性硬化症との関係ははっきりしておらず、診断基準にははいていない。sporadic LAM (S-LAM)と異なりTSC-LAMではしばしばMMPHの合併が認められ、鑑別に役立つかもしれない。

◇ LAMの診断基準に関してはリンパ脈管筋腫症 lymphangiomyomatosis (LAM) 診断基準 (日本呼吸器科学会雑誌 46:425-427, 2008)あるいは、難病のホームページのリンパ脈管筋腫症 (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/339>)を参照していただきたい。

## B. 検査

- 18歳以上のTSC患者では、自覚症状がなくても精密肺機能検査、6分間歩行テストおよびHRCTをスクリーニング的に施行し、肺HRCTで境界明瞭な薄壁を有する嚢胞(径数mm~1cm大が多い)が両肺野にびまん性に散在する特徴的画像所見の有無、また、精密肺機能検査ではFEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、DL<sub>CO</sub>の低下の有無を経過観察する<sup>81,82</sup>。
- 呼吸器症状もなく肺嚢胞が認められなかった場合は、5-10年毎にHRCTを撮影する。呼吸器症状はないが肺嚢胞が認められた場合は、2-3年に一度程度のHRCTと年1回の肺機能検査や6分間歩行を行いLAMの進行のペースを判断する。肺嚢胞が多く進行した症例では、治療方針を決定するため3-6ヶ月毎のこれらの検査の評価が必要な場合もある。
- 血清中のvascular endothelial growth factor D (VEGF-D)の測定はLAMの診断や予後の推測に役立つ可能性がある。
- 特に労作時呼吸困難を伴う患者は、肺の嚢胞化および肺機能障害が進行している場合が多いので、労作時呼吸困難を認める症例では、速やかに呼吸器内科の専門医と相談し、年齢、妊娠の希望の有無などを考慮して、治療を検討する。
- 患者に喫煙やエストロゲン(経口避妊薬など)がLAMの進行に悪影響を与える事を若年者や成人女性にカウンセリングする。
- 妊娠・出産は、妊娠に伴う生理的負荷に耐えうる十分な心肺機能があることが前提であるが、必ずしも禁忌ではない。妊娠中にLAMが進行する可能性、妊娠中の気胸や乳び胸水の発生、などのリスク等を説明した上で、患者の意向も加味して慎重に判断する。産科医との緊密な診療連携も必要である。

## C. 治療

- 本邦において2014年7月に、mTOR阻害薬であるシロリムスが薬事承認された。最近発表されたATS/JRS合同コンセンサスガイドライン<sup>83</sup>では、異常な肺機能（FEV<sub>1</sub><70%predと定義）、あるいは肺機能が低下し続けているLAM患者には、経過観察するよりmTOR阻害薬を投与することが推奨されている。シロリムス治療のゴールは、進行性に呼吸機能が低下する症例において、肺機能を安定化させてさらなる進行を抑制し、QOLを改善することである。LAMの治癒をもたらす治療ではないことを認識する必要がある。基本的には長期投与となるため、薬剤性肺障害、感染症、口内炎、皮疹、卵巣機能障害など多岐にわたる副作用への対応が必要であり、適切な医療体制のもとでの使用が推奨される。
- 乳び胸水や腹水、リンパ浮腫には、脂肪制限食、生活指導、利尿剤などの内科的治療で管理可能な場合があるが、これらでは管理困難な場合にはシロリムス投与が選択肢となる。ATS/JRS合同コンセンサスガイドライン<sup>a)</sup>でも、侵襲的治療（間歇的な経皮的穿刺やドレーン留置）を行う前にシロリムス治療を行うことが提案されている。
- 閉塞性換気障害の顕著な症例では、慢性閉塞性肺疾患（COPD）での投与法に準じて、長時間作用性抗コリン薬（LAMA）の吸入、長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬（LABA）の吸入、貼付薬および徐放性テオフィリン製剤など作用機序の異なる薬剤の単独あるいは併用投与で、気管支拡張療法を行う。
- 本症の発症と進行には女性ホルモンの関与が推測されるため、ホルモン療法が考慮されてきたが、有用性を示す科学的エビデンス（例えば、ランダム化比較試験）が乏しい。そのためATS/JRS合同コンセンサスガイドラインでも、推奨はされていない。ただし、特定の subgroup のLAM患者、例えば閉経前の患者で生理サイクルにより変動するような症状（気胸あるいは息切れ）を示す患者、には有益かもしれない、とされている。
- LAMは気胸を発症することが多い。気胸を起こした場合は、通常的气胸治療方針に準じて治療を行う。但し、LAMは気胸を反復することが多いため、気胸治療とともに再発防止策を講じる必要がある。胸膜癒着術は、再発防止を目指して行われる事が多いが、不完全・不規則な胸膜癒着を生じ、高度の拘束性換気障害に陥る症例が経験されるので注意を要する。酸化セルロースメッシュを使用した全肺胸膜カパリング術（TPC）は、胸膜癒着を起こさずにLAMの気胸再発を予防できるため有用である<sup>84</sup>。実施可能な施設では、再発を繰り返すLAM症例に推奨される治療である。
- 腎血管筋脂肪腫では、症状や出血のリスクに際して、泌尿器科、腎臓内科などの関連診療科と連携のうえ腎動脈塞栓術またはmTOR阻害薬投与を検討する。
- 結節性硬化症では血管筋脂肪腫に対してmTOR阻害薬であるエベロリムスが承認されているため、TSC-LAMに合併した血管筋脂肪腫の治療ではエベロリムスが処方可能である。
- 肺病変の進行により呼吸不全に至った症例では呼吸リハビリテーションと在宅酸素療法がCOPDなどの他疾患と同様に検討される。
- 末期呼吸不全に対して肺移植が適応となる。移植肺にLAMが再発し得ることが知られているが、それを理由に肺移植適応疾患から除外されることはない。

## VI. 眼症病変

### A. 症状

約 50%の患者に、網膜や視神経の過誤腫が認められる。大部分は石灰化していくが、まれに増大し、網膜剥離や硝子体出血の原因になる。過誤腫が黄斑部にかかった場合は視力障害を生じることもあるが、通常は無症状のことが多い。

### B. 検査

- 診断時に検査をされていない場合は、少なくとも診断確定時には眼科の専門医で検査を受ける事が望ましい。
- できれば年1回の検査が望ましい。
- ビガバトリンを使用している場合は3ヶ月に1度の検査が必要とされるが、発達障害が著明であったり乳幼児の患者の場合は正確な検査データを得る事も困難な場合があり、検査の間隔が開くのはやむ終えないと考える。
- 視力、視野障害が生じた場合は、脳腫瘍のために乳頭浮腫や視神経の萎縮を起こした可能性も高く、速やかに眼科や脳外科の専門医を受診すべきである。

### C. 治療

- 光凝固 や脳腫瘍の手術的治療が必要となる。

## VII. 骨病変

骨病変は本症ではしばしば出現し、通常症状を伴わない **1. 骨の硬化**が認められる。頭蓋骨、脊椎、骨盤にはしばしば骨硬化像が認められ、osteoma や osteoblastoma の転移とまちがえらえる事もあり、注意を要する。手や足の骨、特に、中手骨や中足骨では、周囲に骨の新生を伴った、**2. 囊腫様**の病変が認められる。

経過観察のみで治療は要しない事が多い。

## VIII. 肝臓の腫瘍

1. **血管筋脂肪腫**や 2. **血管腫**が多い。肝臓の血管筋脂肪腫は本症患者の 10-25%に認められるが、新規診断基準では2つ以上の血管筋脂肪腫の中に含まれる。

その他、肝腺腫などを認める。いずれも自覚症状は認めない。診断確定の為に針生検等は出血を引き起こす危険性がある為、安易に施行すべきではない。外科的処置が必要となることは少ない。

## IX. 消化管の病変

大腸の壁の一部が肥厚し、内腔の狭窄をおこしたり、直腸の過誤腫性の線維腫性ポリープが認

められる事があるが、頻度も特異性も低いため、新規診断基準では独立した項としては外されて、腎以外の過誤腫として扱われている。

重篤な場合は外科的治療の対象となる。

## **X. その他の病変**

副腎の血管筋脂肪腫や甲状腺の乳頭状腺腫、下垂体や膵臓、生殖腺の過誤腫の報告があるが、頻度が低く、症状を呈する事がすくないので、診断基準には入っていない。さらに神経内分泌腫瘍の発生率が結節性硬化症では通常よりすこし高いという報告もあるが、今後更なる調査が必要であると思われる。その他、脾臓や子宮に過誤腫を認めることがあるが、通常フォローのみで十分な場合が多い。

## **XI. 遺伝相談**

本症は常染色体優性遺伝性疾患であるので、本人が罹患している場合は子供に遺伝する確率は50%である。原因遺伝子が同定されているが、原因遺伝子が大きく、2つあり、さらにホットスポットがないため、解析が困難であり、患者の約60～80%しか遺伝子の変異が検出できない。また、遺伝子の変異が確定されても、臨床症状や予後を予測する事が困難な為、現時点では結節性硬化症の診断には臨床症状が重要である。

## **結語**

結節性硬化症は全身の疾患であり、症状も程度も様々である。最近の診断技術の進歩に伴い従来なら見逃されてきたであろう、軽症の患者がはじめて皮膚科で診断を受けたり、検診でLAMや血管筋脂肪腫を指摘されて呼吸器内科や泌尿器科を紹介される場合もめずらしくない。本症の患者を診断した場合には必ず、他の症状の有無や程度を検索し、必要に応じて他科との連携診療が必要である事を肝に銘じておくべきである。

また、軽症の患者が増加するに従って、次世代への遺伝が問題になってくる。原因遺伝子や病態解明は、加速度的に進んでいるが、現時点では病因遺伝子が同定されても必ずしも症状診断にはならないこと、又治療法がないこと、遺伝子診断にはデメリットを伴う場合があることを忘れてはならない。

分子標的薬であるmTOR阻害剤(シロリムス、エベロリムス)が本症の種々の症状に対して承認され、治療方法が大きく進歩し、他科との連携治療も重要性をましてきた。しかしながら、これら治療薬の歴史は浅く、今後適応や禁忌も変化していく可能性がある。さらに新規の治療法の出現も期待でき、これらの社会事情に伴って、今後このガイドラインも改訂が重ねられていくべき

である。



## 参考文献

1. Rayer PFO. Traite theorique et pratique des maladies de la peau. 2nd ed. Paris: JB baillier; 1835
2. von Recklinghausen F. Ein herz von einem neugebotene welches mehrere theils nach aussen, theils nach den hohlein prominirende tumoren(myomen) trug. Monatschr Geburtsheilkd. 1862; 20: 1-2.
3. Bourneville D. Scleroce tubereuse des circonvolution cerebrales idiotie et epilepsie hemiplegique. Arch. de neural. 1880;1 : 81-91.
4. Pringle jj. A case of congenital adenoma sebaceum. Br J Dermatol. 1890; 2 : 1-14.
5. Gunther M, Penrose LS. The genetics of epiloia, J Genet. 1935; 31:413-430.
6. The European chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium: Identification and characterization of tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 75:1305-1315, 1993
7. Van Slegtenhorst M, Hoogt R, Hermans C, et al: Identification of The Tuberous Sclerosis Gene *TSC1* on Chromosome 9q34. *Science* 277:805-809, 1997
8. Tapon N, Ito N, Dickson BJ et al. The Drosophila tuberous sclerosis complex gene homologs restrict cell growth and cell proliferation. *Cell*. 2001;105:345-355
9. Potter CJ, Huang He, Xu T. Drosophila TSC1 functions with TSC2 to antagonize insulin Signaling regulating cell growth, cell proliferation, and organ size. *Cell*. 2001;105:357-368.
10. Tee AR, Manning BD, Roux PP et al. Tuberous sclerosis complex gene products, Tuberin and Hamartin, control mTOR signaling by acting as a GTPase-activating protein complex toward Rheb. *Curr Biol*; 13: 1259-68, 2003.
11. Inoki K, Li Y, Xu T et al. Rheb GTPase is a direct target of TSC2 GAP activity and regulates mTOR signaling. *Genes Dev*; 17: 1829-34, 2003.
12. Tee AR, Rana Anjum, J Blenis. Inactivation of tuberous sclerosis complex-1 and -2 gene products occurs by phosphoinositide 3-kinase/akt-dependent and -independent phosphorylation of tuberin. *J Biol Chem* , 278: 37288-37296, 2003..
13. 大塚藤男他：ガイドライン、神経皮膚症候群（母斑症）における遺伝子解析研究とこれを応用した診療に関するガイドライン（案） 結節性硬化症、厚生科学研究特定疾患対策研究事業（神経皮膚症候群の新しい治療法の開発と治療指針作製に関する研究）平成 12 年度研究報告書、東京、87-92, 2001
14. 大塚藤男他：治療指針、結節性硬化症、厚生科学研究特定疾患対策研究事業（神経皮膚症候群の新しい治療法の開発と治療指針作製に関する研究）平成 13 年度研究報告書、東京、79, 2002

15. 結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン作製委員会 金田眞理、吉田雄一、久保田由美子、土田哲也、松永佳代子、中川秀己、新村真人、大塚藤雄、中山樹一郎 結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン 日本皮膚科学会雑誌 : 118(9), 1667-1676, 2008
16. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberosus sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *Journal of child neurology* 13: 624-628, 1998.
17. Krueger DA, Northrup H. : Tuberosus sclerosis complex surveillance and management: recommendation of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatric Neurology* 2013;48:255-265.
18. Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendation of the 2012 international Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013 Oct;49(4):243-54. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001.  
PMID: 24053982
19. Kwiatkowski J.D, Whittemore H.V. and Thiele A.E.. Tuberous sclerosis complex. WILLY-BLACKWELL Press; 2010.
20. Johns AC, Daniells CE, Snell RG, et al: Molecular genetic and phenotypic analysis reveals differences between TSC1 and TSC2 associated familial and sporadic tuberous sclerosis. *Hum Mol Genet* 12: 2155-2161, 1997
21. Jones AC, Shyamsundar MM, Thomas MW, et al: Comprehensive Mutation analysis of TSC1 and TSC2- and phenotypic correlation in 150 families with tuberous sclerosis. *Am J Hum genet* 64:1305-1315, 1999
22. van Slegtenhorst M, Verhoef S, Tempelaars A et al: Mutational spectrum of the TSC1 gene in a cohort of 225 tuberous sclerosis complex patients:no evidence for genotype-phenotype correlation. *J Med Genet* 36:285-289, 1999
23. Callaghan F, Shiell A, Osborne J, Martyn C. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. *Lancet.* 1998;352: 318-319.
24. Sampson J, Scahill S, Stephenson J, Mann L, Connor J. Genetic aspects of tuberous sclerosis in the west of Scotland. *J Med Genet.* 1989;26: 28-31
25. Shepherd CW, Gomez MR, Lie JTCrowson CS. Cause of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clin Proc.* 1991;66:792-796
33. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberosus sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *Journal of child neurology* 13: 624-628, 1998.

26. Joyce M. C. Teng, MD, PhD; Edward W. Cowen, MD, MHS; Mari Wataya-Kaneda, MD, PhD; Elizabeth S. Gosnell, DMD; Patricia M. Witman, MD; Adelaide A. Hebert, MD; Greg Mlynarczyk, DDS; Keyoumars Soltani, MD; Thomas N. Darling, MD, PhD Dermatologic and Dental Aspects of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Statements *JAMA Dermatol.* 2014 Oct;150(10):1095-101. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.938. PMID: 25029267
27. Yvonne Chekaluk<sup>1</sup>, Joel Moss<sup>3</sup>, David J. Kwiatkowski<sup>1,\*</sup> and Thomas N. Darling<sup>2</sup> Darling TN, Moss J, Mausner M. Dermatologic manifestations of tuberous sclerosis complex. In: Kwiatkowski DJ, Whittmore VH, Thiele EA, eds. *Tuberous Sclerosis Complex: Genes, Clinical Features, and Therapeutics*. Weinheim, Germany: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co KGaA; 2010:285-309.
28. Magdalena E. Tyburczy, Ji-an Wang, Shaowei Li, Rajesh Thangapazham, Sun exposure causes somatic second-hit mutations and angiofibroma development in tuberous sclerosis complex *Human Molecular Genetics*, 2014, Vol. 23, No. 8 2023-2029 doi:10.1093/hmg/ddt597 Advance Access published on November 23, 2013
29. Papadavid E, Markey A, Bellaney G, Walker NP. Carbon dioxide and pulsed dye laser treatment of angiofibromas in 29 patients with tuberous sclerosis. *Br J Dermatol.* 2002;147(2):337-342.
30. Belmar P, Boixeda P, Baniandr. s O, Fernandez-Lorente M, Arrazola JM. Long-term follow up of angiofibromas treated with CO2 laser in 23 patients with tuberous sclerosis [in Spanish]. *Actas Dermosifiliogr.* 2005;96(8):498-503.
31. Weinberger CH, Endrizzi B, Hook KP, Lee PK. Treatment of angiofibromas of tuberous sclerosis with 5-aminolevulinic acid blue light photodynamic therapy followed by immediate pulsed dye laser. *Dermatol Surg.* 2009;35(11):1849-1851.
32. Weiss ET, Geronemus RG. New technique using combined pulsed dye laser and fractional resurfacing for treating facial angiofibromas in tuberous sclerosis. *Lasers Surg Med.* 2010;42(5):357-360.
33. Dabora SL, Franz DN, Ashwal S, et al. Multicenter phase 2 trial of sirolimus for tuberous sclerosis. *PLoS One.* 2011;6(9):e23379.
34. iBissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 817-24.
35. Pallet N, Legendre C. Adverse events associated with mTOR inhibitors. *Expert Opin Drug Saf.* 2013;12(2):177-186.

36. Curatolo P, Moavero R. mTOR inhibitors in tuberous sclerosis complex. *Curr Neuropharmacol*. 2012;10(4):404-415.
37. Nashan B, Citterio F. Wound healing complications and the use of mammalian target of rapamycin inhibitors in kidney transplantation: a critical review of the literature. *Transplantation*. 2012;94(6):547-561.
38. 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). *Lancet*. 2013;381 (9861):125-132.
39. Pallet N, Legendre C. Adverse events associated with mTOR inhibitors. *Expert Opin Drug Saf*. 2013;12(2):177-186.
40. Haemel AK, O' Brian AL, Teng JM. Topical rapamycin: a novel approach to facial angiofibromas in tuberous sclerosis. *Arch Dermatol*. 2010;146(7):715-718.
41. M. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I. A topical combination of rapamycin and tacrolimus for the treatment of angiofibroma due to tuberous sclerosis complex (TSC): a pilot study of nine Japanese patients with TSC of different disease severity. *Br J Dermatol*. 2011;165(4):912-916.
42. Koenig MK, Hebert AA, Roberson J, et al. Topical rapamycin therapy to alleviate the cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex: a double-blind, randomized, controlled trial to evaluate the safety and efficacy of topically applied rapamycin. *Drugs R D*. 2012;12(3):121-126.
43. Tu J, Foster RS, Bint LJ, Halbert AR. Topical rapamycin for angiofibromas in paediatric patients with tuberous sclerosis. *Australas J Dermatol*. 2014; 55(1):63-69
44. 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*. 2016 Nov 12. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.3545
45. Cook JA, Oliver K, Mueller RF, Sampson J. A cross sectional study of renal involvement in tuberous sclerosis. *J Med Genet* 1996; 33: 480-484.
46. Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, Steele DJ, Halpern EF, Thiele EA. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int*. 2006; 70: 1777-1782.
47. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Hamasaki T, Katayama I. Trends in the prevalence of tuberous sclerosis complex manifestations: an epidemiological study of 166 Japanese patients. *PLoS One*. 2013; 8: e63910. doi:10.1371/journal.pone.0063910. Print 2013.

48. Ewalt DH, Sheffield E, Sparagana SP, Delgado MR, Roach ES. Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex. *J Urol*. 1998; 160: 141-145.
49. Borkowska J, Schwartz RA, Kotulska K, Jozwiak S. Tuberous sclerosis complex: tumors and tumorigenesis. *Int J Dermatol*. 2011; 50: 13-20.
50. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1345-1356.
51. Neumann HP, Schwarzkopf G, Henske EP. Renal angiomyolipomas, cysts, and cancer in tuberous sclerosis complex. *Semin Pediatr Neurol* 1998; 5: 269-275.
52. Harabayashi T, Shinohara N, Katano H et al. Management of renal angiomyolipomas associated with tuberous sclerosis complex. *J Urol* 2004; 171: 102-105.
53. Seibert D, Hong CH, Takeuchi F et al. Recognition of tuberous sclerosis in adult women: delayed presentation with life-threatening consequences. *Ann Intern Med* 2011; 154: 806-813, w-294.
54. Rouviere O, Nivet H, Grenier N, et al. : Kidney damage due to tuberous sclerosis complex: management recommendations. *Diagnostic and interventional imaging* 2013;94:225-237.
55. Halpenny D, Snow A, Mcneil G, et al. : The radiological diagnosis and treatment of renal angiomyolipoma-current status. *Clin Radiol*. 2010;65:99-108.
56. Castagnetti M, Vezzu B, Laverda A, et al. : Urological counseling and followup in pediatric tuberous sclerosis complex. *J Urology* 2007;178:2155-2159.
57. Levery A, Stevens L, Schmid C, et al. : A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604-612.
58. Nehus E, Laskin B, Kathman T, et al. : Performance of cystatin C-based equations in a pediatric cohort at high risk of kidney injury. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:453-461.
59. Schillinger F, Montagnac R. : Chronic renal failure and its treatment in tuberous sclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:481-485.
60. Patel U, Simpson E, Kingswood JC, et al. : Tuberous sclerosis complex: analysis of growth rates aids differentiation of renal cell carcinoma from atypical or minimal-fat-containing angiomyolipoma. *Clin Radiol*. 2005;60:665-673.
61. Hatano T, Chikaraishi K, Inaba H, et al. Outcomes of everolimus treatment for renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex: A single institution experience in Japan. *Int. J. Urol*. 2016;23:833-838.
62. Koo KC, Kim WT, Ham WS, Lee JS, Ju HJ, Choi YD: Trends of presentation and clinical outcome of treated renal angiomyolipoma. *Yonsei Med J*, 51, 728-734, 2010.
63. van Baal JG, Smits NJ, Keeman JN, Lindhout D, Verhoef S: The evolution of renal

- angiomyolipomas in patients with tuberous sclerosis. *J Urol*, 152, 35-38, 1994.
64. Seyam RM, Bissada NK, Kattan SA, Mokhtar AA, Aslam M, Fahmy WE, Mourad WA, Binmahfouz AA, Alzahrani HM, Hanash KA: Changing trends in presentation, diagnosis and management of renal angiomyolipoma: comparison of sporadic and tuberous sclerosis complex-associated forms. *Urology*, 72, 1077-1082, 2008.
65. Dickinson M, Ruckle H, Beaghler M, Hadley HR: Renal angiomyolipoma: optimal treatment based on size and symptoms. *Clin Nephrol*, 49, 281-286, 1998.
66. Nelson CP, Sanda MG: Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol*, 168, 1315-1325, 2002.
67. Steiner MS, Goldman SM, Fishman EK, Marshall FF: The natural history of renal angiomyolipoma. *J Urol*, 150, 1782-1786, 1993.
68. Mues AC, Palacios JM, Haramis G, Casazza C, Badani K, Gupta M, McKiernan J, Benson MC, Landman J: Contemporary experience in the management of angiomyolipoma. *J Endourol*, 24, 1883-1886, 2010.
69. Sooriakumaran P, Gibbs P, Coughlin G, Attard V, Elmslie F, Kingswood C, Taylor J, Corbishley C, Patel U, Anderson C: Angiomyolipomata: challenges, solutions, and future prospects based on over 100 cases treated. *BJU Int*, 105, 101-106, 2010.
70. Oesterling JE, Fishman EK, Goldman SM, Marshall FF: The management of renal angiomyolipoma. *J Urol*, 135, 1121-1124, 1986.
71. Kessler OJ, Gillon G, Neuman M, Engelstein D, Winkler H, Baniel J: Management of renal angiomyolipoma: analysis of 15 cases. *Eur Urol*, 33, 572-575, 1998.
72. Koh KB, George J: Radiological parameters of bleeding renal angiomyolipoma. *Scand J Urol Nephrol*, 30, 265-268, 1996.
73. Kennelly MJ, Grossman HB, Cho KJ: Outcome analysis of 42 cases of renal angiomyolipoma. *J Urol*, 152, 1988-1991, 1994.
74. Kothary N, Soulen MC, Clark TWI, Wein AJ et al. Renal Angiomyolipoma: long-term results after arterial embolization. *J vasc Interv radiol*, 16: 45-50, 2005.
75. Hadley DA, Bryant LJ, Ruckle HC, Conservative treatment of renal angiomyolipomas in patients with tuberous sclerosis. *Clin Nephrol.*, 2006; 65: 22-27.
76. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis: extension of a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:111-119.
77. Willemsen AE, Grutters JC, Gerritsen WR, et al. mTOR inhibitor-induced interstitial lung disease in cancer patients: Comprehensive review and a practical management algorithm.

Int J Cancer 2016; 138: 2312-2321.

**78.** Maruyama H, Ohbayashi C, Hino O, Tsutsumi M, Konishi Y. Pathogenesis of multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia and lymphangioleiomyomatosis in tuberous sclerosis and association with tuberous sclerosis genes TSC1 and TSC2.

Pathol Int. 2001 Aug;51(8):585-94

**79.** Kobayashi T, Satoh K, Ohkawa M. Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia associated with tuberous sclerosis. Acta Radiol. 2005 Feb;46(1):37-40.

**80.** Kobashi Y, Yoshida K, Miyashita N, Niki Y, Matsushima T, Irei T. Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia in a man with tuberous sclerosis.

Intern Med. 2005 May;44(5):462-6.

**81.** Taveira-DaSilva AM, Steagall WK, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis.

Cancer Control. 2006 Oct;13(4):276-85.

**82.** Avila NA, Dwyer AJ, Rabel A, Moss J. Sporadic lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis complex with lymphangioleiomyomatosis: comparison of CT features.

Radiology. 2007 Jan;242(1):277-85. Epub 2006 Nov 14.

**83.** McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, Young LR, Taveira-DaSilva AM, Glasgow CG, Steagall WK, Johnson SR, Sahn SA, Ryu JH, Strange C, Seyama K, Sullivan EJ, Kotloff RM, Downey GP, Chapman JT, Han MK, D'Armiento JM, Inoue Y, Henske EP, Bissler JJ, Colby TV, Kinder BW, Wikenheiser-Brokamp KA, Brown KK, Cordier JF, Meyer C, Cottin V, Brozek JL, Smith K, Wilson KC, Moss J; ATS/JRS Committee on Lymphangioleiomyomatosis.

Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management.

Am J Respir Crit Care Med. 2016 ;194: 748-761.

**84.** Kurihara M, Mizobuchi T, Kataoka H, Sato T, Kumasaka T, Ebana H, Yamanaka S, Endo R, Miyahashira S, Shinya N, Seyama K. A total pleural covering for lymphangioleiomyomatosis prevents pneumothorax recurrence. PLOS ONE *in press*

## 新規診断基準

### A 遺伝子検査での診断基準

*TSC1*、*TSC2* 遺伝子のいずれかに機能喪失変異があれば、TSC の確定診断に充分である。ただし、明らかに機能喪失が確定できる変異でなければ、この限りではない。また、遺伝子検査で原因遺伝子が見つからなくとも、結節性硬化症でないとは診断できない。

### B. 臨床診断の診断基準

大症状

1. 3 個以上の低色素斑 (直径が 5mm 以上)
2. 顔面の 3 個以上の血管線維腫または前額部、頭部の結合織よりなる局面
3. 2 個以上の爪囲線維腫 (ungual fibromas)
4. シャグリンパッチ (shagreen patch / connective tissue nevus)
5. 多発性の網膜の過誤腫 (multiple retinal nodular hamartomas)
6. 大脳皮質の異型性 (大脳皮質結節 (cortical tube)・放射状大脳白質神経細胞移動線 (cerebral white matter radial migration lines) を含める)
7. 脳室上衣下結節 (subependymal nodule)
8. 脳室上衣下巨大細胞性星状細胞腫 (subependymal giant cell astrocytoma)
9. 心の横紋筋腫 (cardiac rhabdomyoma)
10. リンパ脈管筋腫症 (lymphangiomyomatosis LAM) \*<sup>1</sup>
11. 血管筋脂肪腫 (renal angiomyolipoma) (2 個以上) \*<sup>1</sup>

小症状

1. 散在性小白斑 (confetti skin lesions)
2. 3 個以上の歯エナメル質の多発性小腔 (multiple, randomly distributed dental enamel pits)
3. 2 個以上の口腔内の線維腫 (intraoral fibromas)
4. 網膜無色素斑 (retinal achromic patch)
5. 多発性腎嚢腫 (multiple renal cyst)
6. 腎以外の過誤腫 (nonrenal hamartoma)

\*<sup>1</sup> lymphangiomyomatosis と renal angiomyolipoma の両症状がある場合は Definitive TSC と診断するには他の症状を認める必要がある。

Definitive TSC : 大症状 2 つ、または大症状 1 つと小症状 2 つ以上

Possible TSC : 大症状 1 つ、または小症状 2 つ以上



### 重症度分類

グレード		0	1	2	3
症状					
神経症状	SEN/SEGA	なし	SEN あり	SEGA あり (単発かつ径 1cm 未満)	SEGA あり (多発または径 1cm 以上)
	てんかん	なし	あり (経過観察)	あり (抗てんかん薬内服治療)	あり (注射、食事、手術療法)
	知的障害	なし	境界知能	軽度～中等度	重度～最重度
	自閉症・発達障害	なし	ボーダー	軽度～中等度	重度～最重度
皮膚症状	顔面血管線維腫	なし	皮膚症状はあるが社会生活が可能	社会生活に支障をきたす (治療が必要)	社会生活に支障をきたし、悪性腫瘍の発生母地や感染源になり得る (治療が必要)
	爪囲線維腫				
	シャグリンパッチ				
	白斑				
心症状	心横紋筋種	なし	あり (経過観察)	あり (心臓脈管薬内服治療)	あり (注射、カテーテル、手術療法)
腎	腎血管筋脂肪腫	なし	□あり (単発かつ径 3cm 未満)	□あり (多発または径 3cm 以上)	あり (多発または径 3cm 以上で、過去 1 年以内に破裂や出血の既往がある。)
	腎嚢胞	なし	□あり (治療の必要なし)	あり (多発または治療の必要あり)	
	腎悪性腫瘍	なし			あり
肺	LAM	なし	検査で病変は認めるが、自覚症状がなく、進行がないもしくはきわめてゆっくりである。(経過観察)	自覚症状が有り治療が必要 (酸素療法、ホルモン薬・抗腫瘍薬内服療法)	自覚症状があり、肺移植などの外科的治療が必要
	MMPH	なし	あり		
その他	肺外 LAM	なし	あり (経過観察)	あり (治療が必要)	あり (治療に抵抗性)
	肝臓、卵巣などの腎以外の臓器の嚢腫、過誤腫、PEComa	なし	あり (経過観察)	あり (治療が必要)	悪性化
	眼底の過誤腫	なし	あり (経過観察)	あり (治療が必要)	機能障害を残す
	歯のエナメルピitting	なし	あり (経過観察)		あり (治療が必要)。機能障害を残す

## 略語

TSC : Tuberous sclerosis complex (結節性硬化症)

mTOR : mammalian target of rapamycin

TAND : TSC-associated neuropsychiatric disorders

SEGA : 上衣下巨細胞性星細胞腫 (subependymal giant cell astrocytoma)

AML : 血管筋脂肪腫

TAE : transcatheter arterial embolization

*PKD1* : polycystic kidney 遺伝子

LAM : リンパ管筋腫症 (lymphangiomyomatosis)

MMPH : multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia

CCSTL : clear cell “sugar” tumor of the lung