

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

研究要旨

結節性硬化症(TSC)の病変・症状は多彩であり、患者間で変異に富む。諸臓器に分布し、多くの診療科が関与する。このため診療ガイドラインとして、TSC全般に関するものと個別の病変・症状に関するものの両者が必要である。後者のタイプのガイドラインとして、腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫、てんかんの3つの診療ガイドラインの策定を進めた。

A．研究目的

結節性硬化症(TSC)の病因は *TSC1* または *TSC2* 遺伝子の機能喪失変異、病態は mTOR 系の過度な活性化である。TSC の症状は全身諸臓器に生じる腫瘍と形成異常、脳の機能異常で、患者により多彩である。TSC の治療は従来、個々の臓器、個々の症状に対するもので、臓器別の診療科が個別に対応していた。しかし近年（日本では 2012 年以降）mTOR 阻害薬が臨床現場に導入されてから、TSC の臨床の様相は一変した。mTOR 阻害薬は TSC における全身の様々な症状を改善するポテンシャルを有するので、ひとつの臓器のみに着目した治療ではなく、患者の全身を見渡した治療が求められるようになった。

日本では従来、TSC 診療全般のガイドラインとして、厚生労働科学研究・難治性疾患研究班の作成した治療指針（2001 年、2002 年）があった。2008 年には日本皮膚科学会がこれと連動して診断基準・ガイドラインを刊行した。その後、上記のように mTOR 阻害薬が導入されたこと、また 2012 年に国際的な診断基準、ガイドラインが改定されたことから、日本でも TSC 全体のガイドラインが再び策定された。皮膚科学会を主体に厚生労働科学研究班と日本結節性硬化症学会（2012 年発足）が協力する形で作成され、2018 年に刊行された。

その一方で、TSC の個別の病変・症状別のガイドラインの必要性も高まった。TSC に固有で、TSC における合併率が高く、生命予後や QOL を脅かすいくつかの主要な病変・症状がある。これらは特定の診療科が担当して、専門性が高いことに加え、近年では患者の全身に対する配慮も上述の如く必要となるからである。

B．研究方法

厚生労働科学研究・難治性疾患政策研究の成果

をもとに、日本結節性硬化症学会が該当する病変・症状を担当する診療科・学会に呼びかける形でガイドラインの作成に取り掛かった。対象とした病変・症状は腎臓の血管筋脂肪腫、脳の上衣下巨細胞性星細胞腫、そしててんかんである。

1. 腎血管筋脂肪腫の診療ガイドライン

日本泌尿器科学会と日本結節性硬化症学会が共同し、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007」に基づいて作成した。2013 年 11 月から策定を開始した。

2. 上衣下巨細胞性星細胞腫の診療ガイドライン

日本結節性硬化症学会と連携しつつ、日本脳腫瘍学会が「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に基づいて作成した。2015 年 3 月から策定を開始した。

3. てんかんの診療ガイドライン

日本結節性硬化症学会と連携しつつ、日本小児神経学会がガイドライン策定ワーキンググループを立ち上げ、2018 年 2 月に策定を開始した。

（倫理面への配慮）

上衣下巨細胞性星細胞腫とてんかんのガイドライン策定においては、主体となる学会のガイドライン統括委員会に対してワーキンググループの委員全員が利益相反の有無を申告した上で、ガイドライン策定作業を進めた。

C．研究結果

1. 腎血管筋脂肪腫の診療ガイドライン

ガイドラインの策定は 2016 年 7 月に終了した。「結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫診療ガイドライン」は 2016 年 8 月、書籍として刊行された。また日本泌尿器科学会のホームページに掲載された。

2. 上衣下巨細胞性星細胞腫の診療ガイドライン

ガイドラインの策定は 2018 年 12 月に終了し、日本脳腫瘍学会のホームページ（小児脳腫瘍編）に掲載された。書籍としても近日刊行予定である。

3. てんかんの診療ガイドライン

「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2017」に基づいて策定を進めている。2018 年度末までにスコープと CQ を作成した。システムティックレビューに入ろうとしている。

D . 考察

日本では最近 10 年間に、TSC を含む難病の政策、医療、研究が大きく進んだ。

政策面では、TSC は古くから小児慢性特定疾患に指定されていたが、成人患者に対する医療費補助の制度はなかった。しかし 2014 年の法改正を受けて 2015 年には TSC も 2015 年 7 月、新たな指定難病として追加指定され、成人 TSC 患者に対する医療費補助の道が拓かれた。これとともに診断基準、重症度基準が改訂され、実地診療で活用された。

医療面では、mTOR 阻害薬の導入、普及とともに関係する多くの診療科が連携して、日本各地に TSC 診療チームや TSC ボードを立ち上げ、全人的診療が進められるようになった。TSC の全般および個別の病変・症状に関する診療ガイドラインの策定は、こういった診療体制の改革を後押しした。

研究面では、2012 年に基礎（病理学、遺伝学など）と臨床（小児科、皮膚科、脳神経外科、泌尿器科ほか）の研究者が結集して日本結節性硬化症学会を立ち上げた。同学会は厚生労働科学研究難治性疾患研究班と強い関連があり、日本皮膚科学会、日本泌尿器科学会、日本脳腫瘍学会、日本小児神経学会と連絡、協働して診療ガイドライン策定の推進力となった。

E . 結論

TSC の個別の病変・症状に関するガイドラインについて、それぞれの治療を担当する分野の学会にて策定が進んだ。

策定の過程で厚生労働科学研究難治性疾患政策研究班と日本結節性硬化症学会が協働することにより、全身の治療、TSC 全体のガイドラインとの整合性が確保された。

F . 研究発表

1. 論文発表

Nguyen TQN, Doan NMT, Trinh HT, Mizuguchi M. Novel mutation in EFCAB7 alters expression and interaction of Ellis-van Creveld ciliary proteins. *Congenital Anomalies (Kyoto)*. 2019; 59: 49-50.

Tanaka M, Sato A, Kasai S, Hagino Y, Kotajima-Murakami H, Kashii H, Takamatsu Y,

Nishito Y, Inagaki M, Mizuguchi M, Hall FS, Uhl GR, Murphy D, Sora I, Ikeda K. Brain hyperserotonemia causes autism-relevant social deficits in mice. *Molecular Autism* 2018; 9: 60.

Mizuguchi M, Ikeda H, Kagitani-Shimono K, Yoshinaga H, Suzuki Y, Aoki M, Endo M, Yonemura M, Kubota M. Everolimus for epilepsy and autism spectrum disorder in tuberous sclerosis complex: EXIST-3 substudy in Japan. *Brain and Development* 2019; 41(1): 1-10.

Kondo T, Niida Y, Mizuguchi M, Nagasaki Y, Ueno Y, Nishimura A. Autopsy case of right ventricular rhabdomyoma in tuberous sclerosis complex. *Legal Medicine (Tokyo)*. 2019; 36: 37-40.

結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン、改訂委員会、金田眞理、水口雅、波多野孝史、瀬山邦明、樋野興夫、錦織千佳子、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。結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン - 改訂版 - . 日本皮膚科学会雑誌 2018; 128(1): 1-16.

水口雅. 結節性硬化症. *小児科診療* 2018; 81(Suppl): 833-835.

水口雅. [新しく開発された薬- 神経・発達障害] 結節性硬化症・腎血管筋脂肪腫: エベロリムス. *小児内科* 2018; 50(10): 1567-1571.

水口雅. 結節性硬化症. 「小児内科」「小児外科」編集委員会（共編）小児疾患の診断治療基準, 第 5 版. *小児内科* 2018; 50(Suppl): 722-723.

水口雅. mTOR 阻害薬を用いた ASD の薬物治療. *児童青年精神医学とその近接領域* 2018; 59(4): 363-367.

水口雅（監修）、石崎優子（編著）: 小児期発症慢性疾患患者のための移行支援ガイド. じほう, 東京, 2018.

2. 学会発表

柏井洋文, 佐藤敦志, 笠井慎也, 萩野洋子, 古田島浩子, 田中美歩, 小林敏之, 樋野興夫, 池田和隆, 岡明, 水口雅. Gene expression profile corresponding to autism-like behaviors in mouse models of tuberous sclerosis. 第 60 回日本小児神経学会学術集会, 千葉, 2018 年 5 月 31 日

下田木の実, 岩崎博之, 森貴幸, 柿本優, 竹中暁, 佐藤敦志, 岡明, 水口雅. 結節性硬化症の 1 令に合併した片側肥大- 体細胞変異による TSC1 遺伝子ホモ欠失とシロリムスの治療効果. 第 60 回日本小児神経学会学術集会, 千葉, 2018 年 5 月 31

目

Sato A, Tanaka M, Kashii H, Kotajima-Murakami H, Kasai S, Hagino Y, Kobayashi T, Hino O, Mizuguchi M, Ikeda K. Autistic-like behavioral deficits in Tsc2 than Tsc1 haploinsufficiency in mouse models of TSC. International Tuberous Sclerosis Complex Research Conference 2018, Tokyo, 2018年9月14日

Kashii H, Kasasi S, Sato A, Tanaka M, Kotajima-Murakami H, Hagino Y, Kobayashi T, Hino O, Oka A, Mizuguchi M, Ikeda K. Effects of long-term administration of rapamycin for social defect of Tsc2 heterozygous knockout mice. International Tuberous Sclerosis Complex Research Conference 2018, Tokyo, 2018年9月14日

Ishizaki Y, Mizuguchi M. Promotion of the transition of adult patients with childhood-onset chronic diseases among pediatricians in Japan. The 7th Congress of the European Academy of Paediatric Societies. Paris, 2018年10月30日～11月3日

G . 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
該当なし。