

結節性硬化症の脳症状、診療科間連携に関する研究

研究分担者 水口 雅 東京大学 大学院医学系研究科 研究員
心身障害児総合医療療育センター むらさき愛育園 園長

研究要旨

結節性硬化症の診断基準および観察と管理に関する推奨について、国際的コンソーシアムにより2012年に編纂、2013年に刊行された旧版がこれまで参照されてきたところ、改訂新版が2018～2020年に編纂、2021年に刊行された。小規模の改訂ではあるが、近年の医療の進歩を反映した重要な修正も含まれる。本年度は旧版と新版を仔細に比較し、修正点を整理した。近いうちに、日本の難病対策における診断・治療指針にも反映すべきである。

A. 研究目的

結節性硬化症(tuberous sclerosis complex, 以下 TSC)の診断基準として、前世紀には Gomez 基準が世界で広く用いられた。1998 年、International TSC Consensus Group は第 1 回 TSC Clinical Consensus Conference でこれを改訂し、Roach(修正 Gomez)基準を作った。2012 年、第 2 回の議論を元に大幅に改造し、遺伝学的診断基準と臨床的診断基準からなる国際的診断基準を作り、翌 2013 年に刊行した。同時に観察と管理に関する推奨も発表した。2012 年基準は日本の難病診断基準の骨格として利用された。近年の TSC に関する進歩に基づき、同 group は 2018～2020 年に診断基準と推奨の改訂を進め、2021 年に出版した。

日本の難病対策における TSC の診断・治療指針は、国際的な診断基準と観察と管理に関する推奨と高い整合性を保つよう作られている。このため、国際的な基準・推奨の改訂に応じて、日本の基準・指針も適切に修正してゆく必要がある。そこで本研究では今年度、国際的な基準の改定版について検討、吟味した。

B. 研究方法

2013 年に刊行された診断基準(Northrup ら, *Pediatric Neurology* 2013; 49: 243-54)および観察と管理に関する推奨(Krueger ら, *Pediatric Neurology* 2013; 49: 255-65)を旧版、2021 年に刊行された診断基準と観察と管理に関する推奨(Northrup ら, *Pediatric Neurology* 2021; 123: 50-66)を新版とし、新旧を比較して、修正された点、変わらなかった点を整理した。

(倫理面への配慮)

文献的検討のため、倫理面の問題はなかった。

C. 研究結果

A. 診断基準

ほとんど変更が無かった。遺伝学的診断基準については、2012 年の基準が再確認された。日常的な遺伝子解析で見つからない体細胞モザイクやイントロン内スプライス部位変異について、解説文で新たに言及された。家族歴(第 1 等近親者における TSC)は今回も基準として入れられていなかった。

臨床的診断基準については、大基準のひとつで用語が「皮質異形成(cortical tuber)」(旧)から「多発性皮質結節(cortical tubers)または放射状大脳白質移動線(radial migration lines)」(新)に変更された。なお、日本の難病診断基準では前者の用語は不適切と考えられたため、元から後者の用語を用いてある。小基準として「骨硬化性病変(sclerotic bone lesions)」が新たに加えられた。この症状はかつて Gomez 基準に入っており、2013 年版の国際基準で一旦削除され、今回再び復活したものである。

a. 観察と管理に関する推奨

ア. 脳

上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA)について、1～3 年毎の定期的頭部 MRI は不変。スクリーニング検査ではガドリニウム造影不使用を推奨。大きな SEGA ではネオアジュバント治療(mTOR 阻害薬で化学療法してから手術)を追記。

てんかんについて、無症候者の定期的脳波検査は 12 か月齢まで 6 週毎、24 か月齢まで 3 月毎。抗てんかん薬は、點頭てんかんではビガバトリン(VGB), ACTH, ステロイド。他の発作ではてんかん一般と同じ(不変)。エベロリムス、カンナビノイド、食事療法を追加記載。早期(予防的)

VGB 治療による発達予後（認知・行動）の改善には言及できず（EPISTOP 研究の結果より）。

TSC 関連神経精神症状(TAND)について項目として独立、記載が詳細に。ただし具体性は乏しい。TAND チェックリストの推奨と各発達段階における使用、専門職による援助とガイドライン/指標の整備、学習障害：教育プログラムの個別化、親/保護者の支援につき言及。

イ. 腎臓

定期的腹部 MRI は 1～3 年毎（不変）。腫瘍の急性出血に対し経動脈的塞栓術(TAE)（不変）。無症候の腫瘍に対して mTOR 阻害薬、TAE、切除（不変）。

ウ. 肺

推奨が詳細に。問診（既往歴）の項目に若干の変更。定期的肺 CT による成人女性（無症候）のスクリーニングは 5～7 年毎（旧は 5～10 年）。嚢胞性肺疾患、リンパ脈管筋腫症(LAM)患者の検査として CT、肺機能、VEGF-D（記載の追加）。LAM 治療は mTOR 阻害薬が主。ホルモン療法等はルーチン治療でない。気管支拡張薬も考慮。患者教育は妊娠、喫煙、薬について。

エ. 皮膚

小児の経過観察は毎年（不変）。教育として、日光曝露を避ける（追加）。治療として、mTOR 阻害薬外用をいちばんに推奨（“possibly”の語が除かれた）、次に外科治療（手術、レーザー）。

オ. 歯

歯科診察は 6 か月毎（不変）。パノラマ X 線撮影は 7 歳まで（旧）を年齢言及なし（新）に修正。エナメル小窩の予防と治療（追記）

カ. 心臓

心臓超音波は 1～3 年毎、心電図は 3～5 年毎（不変）。相変わらず心横紋筋腫の治療への言及なし。

キ. 眼

眼科診察は 1 年毎、眼症状有りの場合（旧）から症状の有無に関わらず（新）に変更。進行性病変や視力低下を呈する稀な症例の管理に言及（網膜過誤腫への mTOR 阻害薬）。

ク. その他

腹部 MRI で偶然見つかる腭神経内分泌腫瘍(PNET)に言及（追記）。

D. 考察

今回の改訂は小規模だが妥当であり、多くの優れた臨床家による良質なコンセンサス・ガイドラインの renewal と思われた。

「診断基準」には実質的にほとんど変更が無かった。臨床的診断基準の小項目として、Gomez 基準にあった骨硬化性病変が復活した。家族歴（第一等近親者における TSC）が無視されている

欠点は改められなかった。

「観察と管理に関する推奨」では mTOR 阻害薬を用いたてんかん（エベロリムス内服）、肺腫瘍（シロリムス内服）、皮膚腫瘍（シロリムス外用）の治療、てんかんへのカンナビノイド導入などを反映し、脳（てんかん）、肺（リンパ脈管筋腫症）、皮膚（顔面血管線維腫）などについての記載が充実した。神経精神症状（TAND）に関する記載も増えた。ただし心臓（横紋筋腫）の治療に関する記載は、今回も抜けていた。

E. 結論

国際的な診断基準、観察と管理に関する推奨にこの度加えられたこれらの変更を反映して、近いうちに、日本の診断基準、指定難病情報や TSC 関連の複数のガイドラインにも小規模な修正を加える必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Mizuguchi M, Ohsawa M, Kashii H, Sato A. Brain symptoms of tuberous sclerosis complex: Pathogenesis and treatment. International Journal of Molecular Science 2021; 22(13): 6677.

水口雅. [提言]転科困難な小児慢性疾病の移行期医療. 小児保健研究 2021; 80(5): 549.

2. 学会発表

水口雅. 心身障害児者の包括的診療- 結節性硬化症を例に-. 第 5 回日本リハビリテーション医学会秋季学術大会, 名古屋, 2021 年 11 月 14 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
なし