

「結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン—2023年改訂版」 作成に関する研究

研究分担者 金田眞理¹ 水口雅² 波多野孝史³

大阪大学大学院医学系研究科 保健学専攻 神経皮膚症候群の治療法の開発と病態解析学寄附講座¹
東京大学大学院医学系研究科 発達医科学²
東京慈恵会医科大学 泌尿器科³

研究要旨

新規治療法や診断技術の進歩に伴い、本邦の結節性硬化症の診断基準および治療ガイドラインを改訂し「結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン—2023改訂版」を作成した。本ガイドラインは厚生労働省の班会議、日本結節性硬化症学会および日本皮膚科学会の3学会共同での作成であり、国際的なガイドラインを遵守すると同時に、本邦の各学会で作成された結節性硬化症のガイドラインをとりあげて、それらを各症状に対する詳細なガイドラインとして、実際の診療においては参考にしていただけるようにした。

A. 研究目的

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」¹は2008年に神経皮膚症候群調査研究班と日本皮膚科学会の共同で、1998年の第1回のTuberous Sclerosis Complex (TSC) Clinical Consensus Conferenceで批准された、いわゆるRoach（修正Gomez）の診断基準²をもとに作成された。その後遺伝子診断の普及やMRI、PETなど診断技術の進歩に伴い、国際的には2012年に^{3,4}、本邦においては2018年に、前述の診断基準および治療ガイドラインも改訂⁵がおこなわれた。その後本邦においてはビガバトリンが承認され、mTORC1阻害剤の1つであるアフィニートールが本症のSubependymal giant cell astrocytoma (SEGA)や腎Angiomyolipoma (AML)だけでなくTSCそのものに対して適応拡大され、シロリムスの外用剤も承認され、高額なmTORC1阻害剤が広く使われるようになってきた。さらにドラベ症候群やレノックス・ガストー症候群と同時にTSCの難治性てんかんに対してもカンナビジオール (CBD) / エピディオレックス®の治験が進むなど、新規治療法の増加も進んでいる。さらに本邦ではこれら希少難治性疾患に対しては公費の補助が行われており、本診断基準や重症度分類は公費の補助の申請時の判断にも使用されており、本邦における診断基準やガイドラインの改定が急務となった。そこで、前回と同様に、厚生労働省の班会議、日本結節性硬化症学会および日本皮

膚科学会の3学会が共同で、最近の本邦におけるTSC診療の進歩を反映する目的で2023年、日本の診断基準およびガイドラインについても再度改訂を行なった

B. 研究方法

「結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン」は2018年の改訂版⁵以来厚生労働省の班会議、日本結節性硬化症学会および日本皮膚科学会の3学会が協同で作成にあたってきた。そこで、今回の改定版作成にあたっては本邦における各分野（小児神経科、泌尿器科、呼吸器内科、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結成した。ガイドライン改定委員は出来る限り前回の作成委員を含むように選び、2021年の国際ガイドライン⁶を基に、本邦の現状を組み込む形で、まず各分野の専門家がそれぞれの専門分野に関して改定を行い、それらを統合して全体の改訂版（案）を作成し、改定委員会で審議し「結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン—2023年改訂版（案）」を完成させた。その上で本改訂版の承認申請を各学会に図った。各学会からの意見に基づいて修正のうえ承認が得られたものを皮膚科学会からパブリックコメントに付した。最終的に承認を得られた改訂版を今後日本皮膚科学会誌に掲載の予定である。本邦においては各学会でTSCの各臓器の

症状について詳細なガイドラインが作成されている。そこで、2023 年改訂版においては、2012 年の国際ガイドライン^{3,4}、2018 年の本邦の結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン⁵を基に、各学会の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の診断基準および治療ガイドラインの作成を試みた。改訂前のガイドラインや、各学会における治療指針やガイドラインは medical information network distribution service (Minds) の診療ガイドライン作成マニュアルに準じて作成されており、さらに、今回の改訂では大きな変更がなかったため、今回の改訂版作成においては Minds のガイドライン作成マニュアルには準じてはいない。

(倫理面への配慮)

「結節性硬化症の診断基準および治療ガイドラインー2023 年改訂版」は、皮膚科学会からパブリックコメントを問い、一般の同意を得た。

C. 研究結果

本邦においては各学会で TSC の各臓器の症状について詳細な TSC のガイドラインが作成されている。今回の 2023 年度改訂版における特徴は、本ガイドラインを TSC 診療の全体的なガイドラインとして位置付け、各症状に対する詳細なガイドラインとして、各学会で作成されたガイドラインをとりあげて、実際の診療においてはそれらも参考にさせていただけるようにした。

実際には、

1. SEGA などに関しては、日本脳腫瘍学会(編集) 日本脳神経外科学会(監修) 上衣下巨細胞性星細胞腫 脳腫瘍診療ガイドライン小児脳腫瘍編 2022年版 金原出版 東京 2022 pp13-43

2. 腎血管筋脂肪腫に対しては、結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫診療ガイドライン 2023 年版作成委員会: 篠原信雄: 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫診療ガイドライン 2023 年版: 日本泌尿器科学会編、日本結節性硬化症学会協力 メディカルレビュー社 2023

3. LAM に対しては、リンパ脈管筋腫症 (LAM) 診療の手引き 2022 https://www.jrs.or.jp/activities/guidelines/file/LAM_GL%202022. および、

Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM, et al: Lymphangiomyomatosis Diagnosis and

Management: High-Resolution Chest Computed Tomography, Transbronchial Lung Biopsy, and Pleural Disease Management. An Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 196: 1337-1348.

4. 心横紋筋腫瘍に関しては、TSC 心横紋筋腫エキスパートオピニオンコンセンサス作成委員会(委員長新井田要)による「結節性硬化症における新生児心横紋筋腫による エマージェンシーに対するエベロリムス治療 エキスパートオピニオンコンセンサス」 日本結節性硬化症学会 編 第 1 版 2019.12.4

http://jstsc.kenkyuukai.jp/information/information_detail.asp?id=98767

を参考としてあげた。

てんかんのガイドラインは現在作成中であったために、今回は掲載していない。今後完成時にガイドラインを変更して追記して行く予定である。

D. 考察

「結節性硬化症の診断基準および治療ガイドラインー2023 年改訂版」は国際的な診断基準に沿うガイドラインであると同時に、本邦における各学会のガイドラインを統合し、本邦の現状に即した診断基準および治療ガイドラインの作成をめざしたものである。医学の進歩にともない、新規の治療法の開発が行われており、今後も引き続き地道な改訂の繰り返しが必要と思われる

E. 結論

「結節性硬化症の診断基準および治療ガイドラインー2023 年改訂版」を作成した。本改訂版の特徴は、本ガイドラインを TSC 診療の全体的なガイドラインとして位置付け、各学会で作成された TSC のガイドラインをとりあげて、本邦におけるガイドラインの統一を図ったことである。

参考文献

1. 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, 久保田由美子ほか: 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, 2008; 118: 1667—1676
2. Roach ES, Gomez MR, Northrup H: Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria, *Journal of child neurology*, 1998; 13: 624—628
3. 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; 49: 243—254.

4. Krueger DA, Northrup H: Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendation of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference, *Pediatr Neurology*, 2013; 48: 255—265.
5. 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，水口雅，波多野孝史他：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—16
6. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, et al: Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol*. 2021; 123: 50-66.

7.

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① **Wataya-Kaneda M***, Watanabe Y, Nakamura A, Yamamoto K, Okada K, Maeda S, Nimura K, Saga K, Katayama I.
Pilot Study for the Treatment of Cutaneous Neurofibromas in Neurofibromatosis Type 1 Patients Using Topical Sirolimus Gel
J Am Acad Dermatol. 2023 Apr;88(4):877-880

- ② Mari Wataya-Kaneda*, Shinichirou Maeda, Ayumi Nakamura, Misa Hayashi, Manabu Fujimoto
Verification of the efficacy of topical sirolimus gel for systemic rare vascular malformations: a pilot study
The Journal of Dermatology. 2023 Dec;50(12):1619-1624

- ③ **Mari Wataya-Kaneda***
Tuberous Sclerosis Complex
The Keio Journal of Medicine. 2023/8;1-10

- ④ Wei-Ning Wang, Hanako Koguchi-Yoshioka, Keisuke Nimura, Rei Watanabe, Atsushi Tanemura, Manabu Fujimoto, Mari Wataya-Kaneda*
Distinct transcriptional profiles in the different phenotypes of neurofibroma from the same neurofibromatosis 1 subject.
The Journal of investigative dermatology. 2024 Jan;144(1) 133-141

- ⑤ Aya Takahashi, Satoshi Hattori, Ena Sakai, Lingli Yang, Ichiro Katayama, Manabu Fujimoto, Mari Wataya-Kaneda*
Distribution of Shagreen Patches and Fibrous

Cephalic Plaques in Patients with Tuberous Sclerosis Complex: A Retrospective Cohort Study
The Journal of Dermatology. 2024 144(1) 133-141

- ⑥ Hamada I, Yukutake Y, Morita Y, M, Ishikawa N, Shimizu K, **Wataya-Kaneda M**.
Validation of the Index for Facial Angiofibromas: Analysis of a randomized controlled trial of sirolimus gel treatment in patients with tuberous sclerosis complex
The Journal of Dermatology

2. 学会発表

- ① Wei-Ning Wang¹, H.Koguchi-Yoshioka¹ R. Watanabe, M.Fujimoto¹, and **M. Wataya-Kaneda**
Distinct transcriptional profiles in the different phenotypes of neurofibroma from the same neurofibromatosis 1 subject
1st ISID. Tokyo Japan 2023.5.9-13.

- ② M.Koike-Kumagai, **M. Wataya-Kaneda**
The microglial decreased phagocytosis in olfactory bulb is responsible for neuropsychiatric disorders in tuberous sclerosis complex model mice
1st. International Conference of Neuroscience and Neurology.
Hybrid event in Dubai, UAE. 2023.5

- ③ E.Kaeda, M.Koike-Kumagai, M.Wataya-Kaneda
Epilepsy and TAND in the tuberous sclerosis complex are caused by an alteration in microglial polarity to M1 and sirolimus cures them by returning microglial polarity to M2.
Washington DC. USA. 2023.9

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

1. てんかん治療用又は自閉症スペクトラム障害治療用外用剤 日本 2019/10/16
2. てんかん治療用又は自閉症スペクトラム障害治療用外用剤 WIPO PCT/JP2020/037986 2020/10/7
3. 脈管異常治療用外用 WIPO PCT/JP2020/005252

2. 実用新案登録

3. その他