

結節性硬化症診療ガイドライン 2024

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：「神経皮膚症候群および色素性乾皮症・ポルフィリン症の学際的診療体制に基づく医療最適化と患者 QOL 向上のための研究」班

「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¹ 水口 雅² 波多野孝史³ 瀬山邦明⁴ 樋野興夫⁵ 朝比奈昭彦⁶

略語

AML : angiomyolipoma (血管筋脂肪腫), IESS : Infantile epileptic spasms syndrome (乳児てんかん性スパズム症候群), LAM : lymphangiomyomatosis (リンパ脈管筋腫症), MMPH : multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia, mTOR : mechanistic target of rapamycin, PKD1 : polycystic kidney 遺伝子, SEGA : subependymal giant cell astrocytoma (上衣下巨細胞性星細胞腫), TAE : transcatheter arterial embolization, TAND : TSC-associated neuropsychiatric disorders, TSC : tuberous sclerosis complex (結節性硬化症)

1. ガイドライン作成の背景

結節性硬化症 (Tuberous sclerosis complex : TSC) は、1835年にPFORayerによる顔面の血管線維腫 (Facial angiofibroma) の紹介¹⁾、ついで、1862年のvon Recklinghausen²⁾、その後1880年のBournevilleによるてんかんを伴う知的障がい者の3剖検例の報告³⁾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により常染色体顕性 (優性) 遺伝と報告されていた⁴⁾。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TSCの原因遺伝子の一つ *TSC2* 遺伝子⁵⁾が、1997年にvan Slegtenhorstらによって9番の染色体上に *TSC1* の遺伝子⁶⁾が相次いで同定され、更に2000年に入って *TSC1*、*TSC2* の遺伝子産物 Hamartin、Tuberin がPI3K-Akt-mTORの系路に関与する⁷⁻¹¹⁾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、症状や程度にはばらつきがある。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が認識されるケースが増加してきている¹²⁾。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TSCを含む母斑症の治療指針、ガイドラインが¹³⁾、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¹⁴⁾。いずれの診断基準も1998年の第1回のTuberous Sclerosis Complex Clinical Consensus Conferenceで批准された、いわゆるRoach (修正 Gomez)¹⁵⁾の診断基準をもとにした診断基準およびガイドラインであった。その後疾患の解明とそれに続くmTOR阻害薬の登場に伴い、2012年に第2回のTuberous Sclerosis Complex 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 (2012年国際診断基準)¹⁶⁾それに準じた診断治療ガイドライン (2012年国際ガイドライン)¹⁷⁾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。そこで、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

1) 大阪大学神経皮膚症候群の治療法の開発と病態解析学寄付講座

2) 心身障害児総合医療療育センター

3) 聖隷横浜病院泌尿器科

4) 順天堂大学呼吸器内科

5) 順天堂大学名誉教授

6) 東京慈恵会医科大学皮膚科

表 1 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 個以上の直径 5mm 以上の低色素斑 (hypomelanotic macules)
2. 3 個以上の顔面の血管線維腫 (angiofibromas) または頭部の線維性の局面 (fibrous cephalic plaques)
3. 2 個以上の爪囲線維腫 (ungual fibromas)
4. シャグリンパッチ (shagreen patch)
5. 多発性の網膜過誤腫 (multiple retinal hamartomas)
6. 大脳皮質の異型性 (cortical dysplasias) (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 nodules)
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) * 1
11. 2 個以上の血管筋脂肪腫 (angiomyolipomas) * 1

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 cysts)
6. 腎以外の過誤腫 (nonrenal hamartomas)
7. 骨硬化性病変 (sclerotic bone lesions)

* 1 lymphangiomyomatosis と 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

を結成し、2012 年国際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成を試みた。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、エビデンスに基づいた論文を参考として結論を導きだした。その後 2018~2020 年に国際診断基準およびガイドラインの改訂が進められ、改訂新版が 2021 年に刊行された¹⁸⁾。この改訂および近年の本邦における 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加えた (表 1, 表 2)。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、本ガイドラインの改訂版は、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も参考にさせていただけるようにした。

2. 定義・概念

TSC 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* 遺伝子⁶⁾が、16 番の染色体上に *TSC2* 遺伝子⁵⁾が同定されている。*TSC1*、*TSC2* 遺伝子産物である Hamartin-Tuberin 複合体が mTORC1⁹⁻¹¹⁾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、mTORC1 の活性亢進が生じ、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¹⁹⁾。本症の症状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、現在のところ臨床症状から *TSC1* 患者と、*TSC2* 患者を的確に区別することはできない²⁰⁻²²⁾。

3. 疫学

TSC の海外における頻度は 6,000 人に 1 人であるが^{23, 24)}、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

表2 重症度分類

症状	グレード	0	1	2	3
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(多発又は径1cm以上)
	てんかん	なし	あり(経過観察)	あり(抗発作薬内服治療)	あり(注射, 食事, 手術療法)
	知的発達症	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 爪線維腫 シャグリンパッチ 白斑	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)
心症状	心横紋筋腫	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
	歯のエナメルピッチティング	なし	あり(経過観察)		あり(治療が必要). 機能障害を残す

がら, 頻度に人種差が無いことや, 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1万5,000人の患者がいると推定されている。

TSCは常染色体顕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。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 rhabdomyomas)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, 上衣下巨細胞性星細胞腫(subependymal giant cell astrocytoma; SEGA)などの脳腫瘍が特徴的である。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

リンパ脈管筋腫症(lymphangiomyomatosis; 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。

4. 遺伝子診断

TSCが疑われるが, 臨床的に確定できない場合には, 遺伝学的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, TSC患者の10~25%では遺伝学的検査を行っても病的バリエーションを検出することができないため, 遺伝学的検査の陰性を根拠に, TSCでないとは診断できない。また遺伝学的検査で病的バリエーションが確認されても, 症状の出現部位の組み合わせや重症度を推測することはできない。TSC1患者はTSC2患者に比べて, 全体的には軽症化する傾向があるが, 個々の患者においては症状の発現度に大きな差が生じ得ることは留意が必要である²⁵⁾。遺伝学的検査のメリット, 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り, 事前

の遺伝カウンセリングが重要となる。

5. 症状別の検査・治療ガイドライン

TSCは全身の過誤腫を特徴とするため、その症状も脳神経系、皮膚、腎、心、肺、骨等ほぼ全身にわたる。

5.1. 心病変

1) 症状

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²⁶⁾。成長とともに、腫瘍は縮小消退していく。

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は、TSCに罹患しているリスクが高く、出生後心症状が出現するリスクもあるため、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、Wolff-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。

2) 検査

・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ため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。

3) 治療

・重篤な場合には、手術の対象となる例もありうる。

・新生児のエベロリムス治療に関しては、確定したエビデンスはないが、保険診療の範囲で実施されている

場合がある。実際の診療に際しては、“結節性硬化症における新生児心横紋筋腫によるエマーゼ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”を参照されたい²⁷⁾。

5.2. 皮膚病変

皮膚症状はTSCの重要な症状で、高頻度に認められ、かつ直視で容易に診断できるため、TSCの診断に有効である。ただし、本症の皮疹は感受性は高いが特異性は低い。国際診断基準においては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追加されたり、表現が変わったものがほとんどである²⁸⁾。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。したがって、年齢によってはTSCであっても特異的な皮疹が認められないことがある。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なこともある。例えば散在性の多発性小白斑は出現時期が乳児期や小児期であれば、TSCの診断に有用であるが、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診断的価値は低い。また本症に特異的な皮疹はなく、頻度は少なくともほとんどが正常人にも認められる。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。

1) 症状

①白斑（低色素斑）(hypomelanotic macules)

患者の90%に認められる特徴的な症状で、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、中年以降徐々に目立たなくなることがある。不明瞭な白斑（不完全脱色素斑）で、色の白いヒトではわかりにくい。そのような場合はWood's lampを用いると判定しやすい。特に治療を有しない場合が多い。白斑は特異性が低く1つや2つであれば正常人でも認められる。1～2つの白斑はTSC患者では18～20%で認められるが、一方健常小児でも1.6～4.7%の割合で認められる。小症状の小さな白斑が多数集まった、紙吹雪様の白斑と鑑別するために大きさも加味して、診断基準としては、長径が5 mm以上の白斑が3個以上となっている。頭部の白毛も白斑として数える。紙吹雪様白斑は老人性白斑と区別し難いため、若年期に発症すれば診断的意義があるが成人

以後の発症は診断的意義が少ない。

②顔面血管線維腫 (facial angiofibromas)

顔面血管線維腫は5歳以上のTSC患者の80%以上に認められ、白斑と並んで本症に特徴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ると軽度~中等度の顔面血管線維腫は目立たなくなることもある。若年の子ども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、鼻唇溝に固まることは少ない。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fibrofolliculomaもしくはtrichodiscomaであるが、時に血管線維腫を生ずることがある。発症時期の遅い血管線維腫は鑑別診断のために皮膚生検による組織診断が必要になることもある。

頭部の結合組織よりなる局面は、25%の患者に認められ、頭や顔などさまざまな部位に生じるが、しばしば前額部に片側性に認められる。組織学的には血管線維腫と同様で、TSCの特徴的な症状の1つである。

③シャグリンパッチ (Shagreen patch)

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、特に腰仙部に非対称性に好発する。表面が凸凹としたみかんの皮様の大きな局面は典型的なシャグリンパッチで、TSCに特異的である。ドーム型の小腫瘍が多発することがあり、組織的には前述の大きなシャグリンパッチと同様であるが、特異性は低い。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20代に出現することが多く、徐々に増大する。全年代の患者では20%ほどに認められるが、30歳以上のTSC患者では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こともある。爪下で出血した場合は爪の紅褐色点として認められる (red comets)。爪線維腫は外傷などでも認められ、1カ所だけの爪線維腫は診断的価値が低いいため2カ所以上の爪線維腫が診断基準になっている。

⑤歯エナメル質の多発性小腔 (dental enamel pits)

一般成人の7%に認められるが、TSC患者では100%に認められるとの報告もあり、特異性は低いが高頻度に認められるために、3個以上の歯エナメル質の多発性小腔がTSCの小症状になっている。認めにくい場合は染色を行うとわかりやすい。3~6カ月に1度は歯や口腔内の検査を行うのが望ましい。

⑥口腔内線維腫 (intraoral fibromas)

口腔内の線維腫は特異性が低いため小基準になっている。歯肉の線維腫は20~50%のTSC患者に認められ、年齢とともに増加する。歯肉の腫脹はフェニトインなどの抗発作薬の副作用として認められるため、注意が必要である。口腔内の線維腫は、歯肉以外に頬粘膜や口唇粘膜ときに舌などさまざまな部位に認められ、1個の線維腫は通常でも認められるので、診断基準では2個以上となっている。外傷を除くと新生児期に認められることはまれである。パピローマや表皮の過形成、嚢腫、外骨腫などの鑑別が必要である。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ために、他のTSCの症状の有無に注意する必要がある。また、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。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。

⑦散在性小白斑 (confetti skin lesions)

1~3 mm大の小さな低色素斑の多発で、軀幹、四肢などに非対称性に出現する。出現頻度は子どもで3%との報告もある。老人性白斑との区別が困難であるため、出現時期が重要で、幼小児期に出現したものは診断的価値があるが成人で出現したものは診断的価値は低い。

⑧その他の皮膚病変

Folliculocystic and collagen hamartomasは巨大なまねな腫瘍で、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 comets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 (skin tag) (molluscum fibrosum pendulum) 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 の診断的価値は低い。

2) 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、生検が必要である。成人であっても子ども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。

3) 検査・治療

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はなく, 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どもに重要である。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ことが困難な子どもの場合には3カ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。

・紫外線曝露により生じるセカンドヒット変異が, 顔面血管線維腫の発生要因と考えられることが示されており^{29,30}, 顔面血管線維腫の発生予防のために日常生活において日焼け止めの使用や遮光を推奨する。

・白斑部は紫外線による害を受けやすいので, 日常生活において日焼け止めの使用や遮光を心がける。

・本症の皮膚病変に認められている治療方法は最近までは外科的治療のみであった。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の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^{31,34}。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³³。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-levic acid blue light photodynamic therapy の併用の報告もある³⁴。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 electrosurgery の併用も有効である。

・その他, 皮膚薄切術, 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, 頭部に認められる大きな局面を呈する, いわゆる fibrous cephalic plaque は結合織成分が多く手術的治療が適応である。

・シロリムス (ラパマイシン) やエベロリムスなどの mTORC1 阻害薬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。腎や脳や肺病変など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³⁵。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³⁶との報告があり, mTOR 阻害薬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 mTOR 阻害薬は, 使用中により病変の再燃がおこる事が知られており³⁷, それは皮膚の病変においても同様で, 病変の軽快を維持するためには, 長期間の投与継続が必要となってくる。副作用として, 20%以上の患者で口内炎, ニキビ様皮疹, 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が報告されており, 女性では高頻度に月経不順を認め, 時に間質性肺炎の出現など^{36~39}様々な副作用が報告されている。さらに長期間の副作用に関するデータは確立されていない⁴⁰。従って, リスクベネフィットの観点から mTOR 阻害薬の全身投与は, 皮膚病変のみに対する治療薬としては適応にならない。また mTOR 阻害薬は免疫抑制剤で, 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³⁸。

・最近これらの mTOR 阻害薬の全身投与における副作用を軽減する目的で, シロリムスの外用薬の使用が検討された^{41~47}。シロリムス外用薬は, 顔面の血管線

維腫に対して安全で有効な治療薬であるだけでなく、顔面血管線維腫以外の皮膚病変にも有効である⁴⁸⁾。本邦においては2018年にsirolimus 0.2%ゲル（ラパリムスゲル 0.2%[®]Nobelpharma）が承認され、2022年にはUSAで（HYFTORU[™][®]Nobelpharmaが）、2023年にはEUと中国で承認された。シロリムス外用による血中シロリムス濃度は検出限界値以下で、副作用は塗布部位の刺激感、乾燥、ざ瘡で、安全性に優れ、特に盛り上がりの少ない小さい血管線維腫に対して治療薬として推奨されている。盛り上がりの少ない小さい初期の皮疹の方が硬い大きな皮疹よりも効果が良いので、できるだけ早期からの治療が望ましい。外用時は特に遮光に注意が必要である。

- ・シロリムスゲルは顔面血管線維腫のみならず、TSCに伴う全ての皮膚症状に対して有効であり使用可能である。

- ・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。シロリムス外用剤の切除後の塗布で再発増大の抑制は可能である。

- ・歯のエナメル質の欠如に対しては歯と同様に充填術を、口腔内線維腫に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阻害薬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。

5.3. 中枢神経病変

精神神経学的症状はTSACの最も重要な症状の1つであり、かつては、てんかん発作と知的障害とが3主徴のうちの2症状であった。2012年のTSC 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、③TSC関連神経精神障がい（TSC-associated neuropsychiatric disorders；TAND）という3つの概念に整理された。

脳腫瘍

1) 症状

上衣下結節（subependymal nodule；SEN）は側脳室や第3脳室の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1 cm以上で増大傾向がある。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、良性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、両側の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歳を過ぎて増大することは稀である。

2) 検査

- ・TSCの疑いのある人はSEN、SEGA、皮質結節などの有無を調べるために、年齢に関係なく一度は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。

- ・SEGAの新規発症を早期に見つけ出す為には、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が疑われる場合、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カ月に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。

3) 治療

症状はないが、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、包括的かつ集学的に判断し、患者本人や家族の意向も考慮して決定すべきである。

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）も考慮する。

- 現時点では、外科手術が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やすい。このためモンロー孔付近に生じ、径0.5 cm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りますので、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、消失は得られない。薬剤を中止すると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。

日本脳腫瘍学会より“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⁹⁾”が刊行されているので実際の診療にあたってはそれを参考にしていきたい。

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、mTOR阻害薬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。

てんかん

1) 症状

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カ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。中でも乳児てんかん性スパズム症候群 (Infantile epileptic spasms syndrome; IESS, 旧病名: 點頭てんかんまたはWest症候群) はTSCの乳児によく見られる発作型、脳波でしばしばヒプスアリスミア (hypersarhythmia) を示し、大部分が知的発達症を伴う。一般に、4歳以下で高頻度に全般起始発作を生じた場合、治療に抵抗性の場合には精神発達遅滞を伴う確率が極めて高い。

てんかんの生じる背景として、TSCの脳の構造異常がある。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%近くに認められる。神経細胞の移動異常の結果生じたものであり、てんかん、知的発達症、発達障がいとの発生に關与するのは主に皮質結節である。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。

・IESSに代表される乳幼児期発症のてんかん発作は発達障がいや知的発達症を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。

2) 検査

・乳児期にはIESSがおこりやすい。両親にIESSの発作であるてんかん性スパズムがどのようなものであるかを良く知ってもらうことは、IESS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6カ月までは6週に1回、その後症状がなければ、3カ月おきに脳波検査を行うことが望ましい。

・てんかん発作を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vigabatrin治療を行った報告があるが、この戦略が認知・行動の発達に及ぼす長期的効果は確立していない。

・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、この戦略の有用性は確立していない。

3) 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見解がある。抗発作薬の選択は、対象となる患者の年齢や、てんかん性スパズム、焦点性発作など発作の種類によって異なる。

①抗発作薬

結節性硬化症のIESS/てんかん性スパズム

・TSCに合併したIESS (発作としてはてんかん性スパズム) 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は副作用として視野狭窄を高率におこすので、十分な注意が必要である。Vigabatrinは本邦でも2016年3月に承認 (適用保険病名: 點頭てんかん) 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IESS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IESS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IESS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。

・ Vigabatrin や ACTH に加えて抗発作薬数剤が効果不十分、または不適応の場合は開頭外科治療が優先的に検討される。

・ 以上の治療法が効果不十分、または不適応の場合は、ケトン食の使用も検討してよい。

結節性硬化症における IESS/てんかん性スパズム以外のてんかん/発作

・ TSC に合併した IESS/てんかん性スパズム以外の発作ないし焦点起始発作に対しては、てんかんの一般的な治療方針に従い、発作型に応じた抗発作薬を選択して投与する。

・ エベロリムスを抗発作薬として使用することもできる。エベロリムスの製剤であるアフィニートール[®]について日本では 2019 年、TSC そのものが適応となり、てんかんに対する治療としての使用も可能になった。

・ 抗発作薬に数剤抵抗性の場合は皮質切除術や前方離断、後方離断、半球離断術といった開頭外科治療を考慮する。手術の成績は早期で、てんかん原性病変が限局しているうちの方が良好な傾向である。

・ 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する。

②開頭外科治療および迷走神経刺激術

てんかんに対する外科的手術は抗発作薬による治療 (IESS の場合は ACTH 療法も含む) で軽快が得られない薬剤抵抗性てんかんに行われるべきである。適応の可否については TSC のてんかん外科治療によく慣れた専門施設に相談するべきである。

・ 通常 2 種類以上の抗発作薬を適切に併用しても軽快が得られない場合に薬剤抵抗性てんかんと判断できる。

・ 皮質切除手術は、てんかん焦点が限局した典型的な焦点性てんかんが良い適応である。多発性のてんかんに対しては難易度が上がるが、適応を考慮しても良い。

・ 脳波、脳 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 患者では、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て手術の適否を考える。

・ 迷走神経刺激術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、抗発作薬抵抗性 (IESS については ACTH 療法も) で、かつ開頭外科治療が不適応または効果不十分であった患者において適応を考慮する。ケトン食との併用も可能である。

③ケトン食

・ ケトン食には古典的ケトン食、修正アトキンス食、低 GI 食などが挙げられる。

・ 迷走神経刺激療法と並び、抗発作薬抵抗性 (IESS については ACTH 療法も) で、かつ開頭外科治療が不適応または効果不十分であった患者において適応を考慮する。

TAND

1) 症状

TSC に高頻度に認められる知的発達症、注意欠如多動症、自閉スペクトラム症、限局性学習症、その他の精神神経症状を総括した概念である。

2) 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ことを考慮する。

3) 治療

TAND に特異的な治療方法は mTOR 阻害薬を含めて確立していない。個々の患者の TAND 像はさまざま、問題となる障がい (自閉スペクトラム症、注意欠如多動症、不安障がいなど) 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。常に患者ごとに個別の教育プログラムを構築する必要がある。

5.4. 腎病変

腎病変は TSC 症例の 60~80% に認められる^{50~53)}。

TSC に随伴する主な腎病変として血管筋脂肪腫 (Angiomyolipoma AML) と腎嚢腫、腎細胞癌がある。TSC 患者の死因の約 3 割は腎病変の悪化である。そのため TSC 症例における腎病変の治療および管理は極めて重要である。Wataya-Kaneda らは日本人の TSC 症例 166 例を疫学的に調査し、その 71% が腎病変を有し、AML を 61%、腎嚢腫を 28%、腎細胞癌 2.6% に認めたと報告している⁵²⁾。

TSC-AML は孤発性の AML とは異なり、両側多発性に発生する⁵²⁾。AML の頻度は加齢とともに増加し、

成人では60~80%に達する^{51,52)}。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歳代でピークを迎えることが多い。AMLは肝臓など腎以外の臓器にも認められる。

AMLはclassic AML, fat poor AML, 類上皮型AML (epithelioid AML) に分類される。類上皮型AMLは、静脈血栓や遠隔転移を認めることがあり、臨床的には悪性腫瘍として腎細胞癌に準じた治療が行われている。

TSCに随伴した腎細胞癌は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^{56~58)}。

腎嚢胞は両側腎に多数の嚢胞が発生し、経時的に増加、増大していく。嚢胞の増加、増大に伴い腎機能は徐々に低下し、70歳までに約半数の患者が末期腎不全に至り、腎代替療法が必要となる⁵⁶⁾。多発性の腎嚢胞の原因遺伝子はpolycystic kidney 遺伝子PKD1とPKD2である。PKD1はTSC2と16番染色体短腕で遺伝子が隣接しており、この部位にまたがって遺伝子変異が生じると、隣接遺伝子症候群としてTSCと多発性嚢胞腎の両方の疾患を発症する。TSC2/PKD1隣接遺伝子症候群患者は乳幼児期から両側腎に嚢胞が発生し、急速に増加、増大し、早期に腎機能が低下する。そして若年で末期腎不全となり、早期に腎代替療法が必要となることが多い⁵⁷⁾。

1) 症状

① AML

AMLは一般的に無症状で経過することが多く、腎機能も正常である。そのためAMLが巨大化してから発見されることもある⁵⁸⁾。AMLの増大に伴い腹痛、背部痛、腹部膨満感、嘔気等が出現し、肉眼的血尿や高血圧、腹部腫瘤を呈することもある^{58~60)}。

AMLは増大に伴い、腫瘍内の動脈瘤が破裂し、大出血を来すことがある。腎周囲の後腹膜に出血することが多いが、尿路に出血すると肉眼的血尿となる。患者は激しい痛みを訴え、急速に貧血が進行し、血圧が低下する。これらを認めた場合、直ちに腹部造影CTを施行し診断を確定させ、緊急動脈塞栓術(transcatheter arterial embolization: TAE)が施行される。

加えてAMLは妊娠中に急速に増大し、破裂することがある。出血により母親はショック状態となり、胎児死亡へ進展する可能性がある⁶¹⁾。妊娠中のAML破裂の原因としては、循環血液量の増加、血圧上昇、および子宮増大に伴うAMLの圧迫が考えられる⁶²⁾。したがって妊娠、出産を希望する最大径4 cm以上の

AML患者に対しては、妊娠前からAMLの増大、破裂に関する十分な説明が必要である。

②腎細胞癌 腎嚢胞

腎細胞癌、腎嚢胞も多くの場合無症状であり、健診におけるエコーや他疾患の精査中に発見されることが多い。

2) 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¹⁷⁾。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⁶³⁾。

・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^{53,64)}。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^{52,62)}。

・血液検査は少なくとも年に1回行い腎機能を評価する⁶⁶⁾。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⁶⁷⁾。加えて血圧も測定し高血圧の有無を評価する¹⁵⁾。

・AMLに対するTAEの適応や、破裂のリスク評価には造影CTが不可欠である。

・TSC症例はその60%に精神発達障がいを伴う。そのため画像検査時に安静を保持できるかどうかのポイントになる。20分の安静および20秒の息止めができれば、MRI、CT、US全ての検査が可能である。20分は無理でも2分の安静保持ができればCT、USの検査ができる。特に最近のCTであれば、息止めなしでも十分な画像を得ることができる。2分の安静が保てない場合は鎮静後画像検査を行う。精神発達障がいを有する患者は自閉症も合併することが多い。そのような患者は検査に際してパニックを起こすことが多いが、鎮静薬が効きにくい、鎮静薬によって逆に興奮するなど、鎮静困難のために強力な鎮静処置を要することが少なくない。このように患者の精神発達障がいや自閉症の程度にも配慮して検査方法を検討する必要がある。

3) 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⁶⁸⁾。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^{69~76)}。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^{77~80)}。

①動脈塞栓術（TAE）

・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 4 cm 以上の AML で症状を有する場合および 5 mm 以上の動脈瘤がある場合には予防的 TAE が推奨される^{53,59,81}。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⁷⁶。血行動態が不安定な場合や破裂による腎障がい強い場合は、止血を優先させ、腫瘍縮小のための塞栓は後日施行する。

・TAE 施行後の有害事象は約 80% の症例にみられる。代表的な有害事象は発熱、腹痛、背部痛、悪心等である。そのほとんどは保存的治療で改善する。

②手術療法

・AML に対する手術は TAE で止血が不十分な場合、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^{80,82}。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。

③分子標的薬治療

AML に対するエベロリムスの効果は EXIST-2 試験で示されている。エベロリムス群はプラセボ群と比較して有意に腫瘍縮小効果を有することが証明された ($p < 0.0001$)³⁶。エベロリムス群の副作用発現率は 96.2% で、主な副作用は口内炎 59 例 (74.7%)、感染症 33 例 (41.8%)、高コレステロール血症 18 例 (22.8%) であった。この臨床試験を受けて 2012 年に開催された International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference では腫瘍長径 3 cm 以上の無症状の AML に対しエベロリムスが第一選択薬として推奨され、2021 年 10 月の改定でも同様の推奨である^{17,18}。引き続き行われた EXIST-2 試験のオープンラベル試験において長期の効果と安全性が検証され、AML を有する 107 名の患者（投薬期間中央値 28.9 カ月）において、エベロリムスの奏効率は 54% であった。エベロリムス投与中に腎出血を来した患者はなく、有害事象はほとんどがグレード 1、グレード 2 であり、長期安全性が示された^{83,84}。

このようにエベロリムス長期治療の有効性と安全性が報告されている一方、エベロリムスの投与を中止した場合は AML が再増大することが報告されている^{85,86}。有害事象を軽減しつつ治療を継続する方法とし

て、エベロリムス間欠療法や低用量維持治療が検討され、有効性と安全性が示されている⁸⁷⁻⁹⁰。

TSC-AML 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 2023 年改訂版⁹¹」を参照していただきたい。

5.5. 呼吸器病変

本症に特徴的な呼吸器病変はリンパ脈管筋腫症 (lymphangiomyomatosis ; LAM) と multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia (MMPH) である。

1) 症状

① LAM

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嚢胞性肺疾患で、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。TSC 患者の LAM (TSC-LAM) の本邦患者数は 2,000~6,000 人とされ、孤発性 LAM (S-LAM) より高いと推測されているが、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 TSC 患者に限れば、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 は女性 100 万人あたり 3.4 人~7.8 人と報告されている。LAM の発症年齢は 30~35 歳頃で、気胸、徐々に進行する労作性呼吸困難、血痰などが特徴的な症状で、肺の嚢胞性破壊、呼吸機能の低下が経年的に進行する。ただし、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、無症状であることも多い。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。S-LAM はほぼ女性に限って、また、多くは妊娠可能年齢の女性に発症するが、TSC-LAM は男性 TSC 患者の 10~38% に肺 CT 画像で LAM に合致する嚢胞性変化が認めたとする報告がある。

LAM の診断基準は、特徴的な高分解能胸部 CT (HRCT) 所見を基に、非侵襲的に診断するアルゴリズムが米国胸部医学会/日本呼吸器学会公式診療ガイドライン (以下、「ATS/JRS 公式診療ガイドライン」)^{92,93}、および我が国の「リンパ脈管筋腫症 (LAM) 診療の手引き 2022」 (以下、「難病班手引き」) (厚生労働省難治性疾患政策研究事業「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班」)⁹⁴ に示されている。特徴的な肺

HRCT 所見とは、類円形で、境界明瞭、比較的均一な大きさの薄壁を有する嚢胞（径数 mm～1 cm 大が多い）が両側肺にびまん性に分布している所見をさす。TSC 患者で上記の HRCT 所見が認められれば、TSC-LAM と臨床診断可能で、必ずしも病理組織診断を必要としない。ただし、約 20% の LAM 患者では上述の典型的嚢胞像ではなく、非典型的嚢胞像（嚢胞の大きさ、壁の厚さ、不整な形状）や付加的所見（スリガラス影や小結節像）を呈する事もあり、注意が必要である⁹⁵⁾。

一方、乳び胸水や腹水のある患者では、乳び液中には LAM 細胞クラスター (LCC) が浮遊しているため、乳び液の細胞診あるいは乳び液中の細胞を遠心分離した後のセルブロック標本等で検討することで LAM の細胞診診断あるいは細胞組織学的診断が可能である。

② MMPH

II 型肺胞上皮細胞の過形成が肺内にびまん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⁹⁶⁻⁹⁸⁾。組織学的には cytokeratin, surfactant proteins A/B で染色され、HMB45, alpha-smooth muscle actin や hormonal receptors 等の LAM に特徴的のマーカ―の染色は認められない。S-LAM と異なり TSC-LAM ではしばしば MMPH の合併が認められ、S-LAM と TSC-LAM との鑑別に役立つかもしれない。

2) 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、前述の特徴的な肺 HRCT 所見の有無、また、精密肺機能検査では FEV₁, FEV₁/FVC, DL_{CO} の低下の有無を経過観察する^{99,100)}。精神神経症状のため肺機能検査を実施することが困難である場合には、HRCT 像での嚢胞数が LAM の進行度の指標として有用である¹⁰¹⁾。

・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 カ月毎の

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が、我が国では保険適用検査ではない。

・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。

・患者とくに若年患者や成人女性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ことを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。

3) 治療

要点を記載するが、詳細は「ATS/JRS 公式診療ガイドライン」^{92,93)}および「難病班手引き」⁹⁴⁾を参照されたい。

・異常な肺機能 (FEV₁<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（シロリムス）を投与することが推奨されている。我が国では TSC-LAM 患者では、シロリムスおよびエベロリムスの 2 つの mTOR 阻害薬が保険適用である。mTOR 阻害薬による治療のゴールは、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 mTOR 阻害薬投与が選択肢となる。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 mTOR 阻害薬による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 β₂ 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。あるいはアレルギーやその他の有害事象により mTOR 阻害薬が投与できない女性 TSC-LAM 患者で肺病変の進行を遅らせるために考慮される場合があるが、保険未適用である。

・LAM は気胸を発症することが多い。気胸を起こした場合は、通常気胸治療方針に準じて治療を行う。ただし、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ことが多いが、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バリング術は、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¹⁰²⁾。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。

・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。

5.6. 眼病変

1) 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、網膜剝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。

2) 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ことが望ましい。

・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 カ月に 1 度の検査が必要とされるが、発達障がいや著明であったり、乳幼児の患者の場合は正確な検査データを得ることも困難な場合があり、検査の間隔が開くのはやむを得ないと考ええる。

・視力、視野障がいが生じた場合は、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。

3) 治療

・光凝固や脳腫瘍の手術的治療が必要となる。

5.7. 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こともあり、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ことが多い。

5.8. 肝臓の腫瘍

AML や血管腫が多い。肝臓の AML 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 AML 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。

5.9. 消化管の病変

大腸の壁の一部が肥厚し内腔が狭窄したり、直腸の過誤腫性の線維腫性ポリープが認められることがあるが、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。

5.10. その他の病変

副腎の AML 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ことが少ないので、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 TSC では通常より少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。

5.11. 遺伝相談

本症は常染色体顕性遺伝性疾患であるので、本人が罹患している場合は子どもに遺伝する確率は50%である。ただし、5~10%の患者は病的バリエントをモザイクとして保有しており、この患者が子どもをもうけた場合に遺伝する確率は50%以下となる。子どもへの遺伝率は、生殖細胞系列のモザイクの程度によるが実測することは困難である。原因遺伝子 (TSC1, TSC2) が同定されているが、双方ともに遺伝子のサイズが大きく、ホットスポットはなく、構造異常やモザイクなど様々なタイプの病的バリエントが存在するため解析が困難であり、患者の10~25%は通常の遺伝子検査では病的バリエントが検出できない。通常の検査で病的バリエントが見つからない場合は検出しうる病的バリエントのブロードを拡大した検査が必要である。また、病的バリエントが検出できなかったからと言ってTSCでないとは言えない。TSC1患者はTSC2患者と比較して、全体的には軽症化しやすく、TSC2には軽症表現型と相関するミスセンスバリエントが知られている¹⁰³⁾。しかし、個々の患者における表現型の差異には大きな幅があり、病的バリエントが確定されても、臨床症状や予後を完全に予測することは困難である。

本邦では、TSCの遺伝学的検査は令和4年度より保険収載された。ただし、保険診療上は“臨床症状や他の検査等では診断がつかない場合”と注釈がついており、臨床診断基準を満たす症例は対象としていない。

遺伝学的検査を実施する際には、事前に遺伝カウンセリングを行い、検査を実施するかどうかは患者・家族の意思に従う。遺伝学的検査の結果は本人にとどまらず、家族にも影響を与える点は重要である。患者で病的バリエントが確定した際には、疑診例を含めた家系における他の患者の診断が可能となり、早期の医療介入につながるメリットがある一方、本邦においては遺伝性疾患の診断は保険の加入、結婚、就労などの際に社会的なデメリットを生じる可能性もありえる。

6. 結語

TSC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されたり、検診でLAMやAML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こと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mTORC1阻害薬（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、他科との連携診療も重要性を増してきた。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。

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: Sclerose tubereuse des circonvolution cerebrales idiotie et epilepsie hemiplegique, *Arch deneural*, 1880; 1: 81-91.
- 4) Gunther M, Penrose LS: The genetics of epilolia, *J Genet*, 1935; 31: 413-430.
- 5) The European chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium: Identification and characterization of tuberous sclerosis gene on chromosome 16, *Cell*, 1993; 75: 1305-1315.
- 6) Van Slechtenhorst M, Hoogt R, Hermans C, et al: Identification of The Tuberous Sclerosis Gene TSC1 on Chromosome 9q34, *Science*, 1997; 277: 805-809.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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*, 2003; 13: 1259-1268.
- 10) Inoki K, Li Y, Xu T, et al: Rheb GTPase is a direct tar-

- get of TSC2 GAP activity and regulates mTOR signaling, *Genes Dev*, 2003; 17: 1829–1834.
- 11) Tee AR, Anjum R, Blenis J: 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*, 2003; 278: 37288–37296.
 - 12) Sauter M, Belousova E, Benedik MP, et al: TOSCA investigators: Rare manifestations and malignancies in tuberous sclerosis complex: findings from the Tuberous Sclerosis registry to increase disease awareness (TOSCA), *Orphanet J Rare Dis*, 2021; 16 (1): 301.
 - 13) 大塚藤男ほか：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，東京，2001，87–92.
 - 14) 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.
 - 15) Roach ES, Gomez MR, Northrup H: Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria, *Journal of child neurology*, 1998; 13: 624–628.
 - 16) 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.
 - 17) 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.
 - 18) 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.
 - 19) Kwiatkowski JD, Whitemore HV, Thiele AE: *Tuberous sclerosis complex*, WILLY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 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*, 1997; 12: 2155–2161.
 - 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*, 1999; 64: 1305–1315.
 - 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*, 1999; 36: 285–289.
 - 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) Togi S, Ura H, Hatanaka H, Niida Y: Genotype and Phenotype Landscape of 283 Japanese Patients with Tuberous Sclerosis Complex, *Int J Mol Sci*, 2022; 23: 11175.
 - 26) Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, Crowson CS: Cause of death in patients with tuberous sclerosis, *Mayo Clin Proc*, 1991; 66: 792–796.
 - 27) 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）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 エク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
 - 28) Teng JM, Cowen EW, Wataya-Kaneda M, et al: Dermatologic and Dental Aspects of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Statements, *JAMA Dermatol*, 2014; 150: 1095–1101.
 - 29) Chekaluk Y, Moss J, Kwiatkowski DJ, et al: Dermatologic manifestations of tuberous sclerosis complex, In: Kwiatkowski DJ, Whitemore VH, Thiele EA, eds: *Tuberous Sclerosis Complex: Genes, Clinical Features, and Therapeutics*, Weinheim, Germany, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co KGaA, 2010; 285–309.
 - 30) Tyburczy ME, Wang JA, Li S, Thangapazham R: Sun exposure causes somatic second-hit mutations and angiofibroma development in tuberous sclerosis complex, *Human Molecular Genetics*, 2014; 23: 2023–2029.
 - 31) 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: 337–342.
 - 32) Belmar P, Boixeda P, Baniandrés O, Fernández-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: 498–503.
 - 33) 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: 1849–1851.
 - 34) 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: 357–360.
 - 35) Dabora SL, Franz DN, Ashwal S, et al: Multicenter phase 2 trial of sirolimus for tuberous sclerosis, *PLoS One*, 2011; 6: e23379.
 - 36) Bissler 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: 817-824.
- 37) Pallet N, Legendre C: Adverse events associated with mTOR inhibitors, *Expert Opin Drug Saf*, 2013; 12: 177-186.
 - 38) 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: 547-561.
 - 39) 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): a multicenter, randomized, Placebo-controlled, phase 3 trial, *Lancet*, 2013; 381: 125-132.
 - 40) Curatolo P, Moavero R: mTOR inhibitors in tuberous sclerosis complex, *Curr Neuropharmacol*, 2012; 10: 404-415.
 - 41) Haemel AK, O'Brian AL, Teng JM: Topical rapamycin: a novel approach to facial angiofibromas in tuberous sclerosis, *Arch Dermatol*, 2010; 146: 715-718.
 - 42) 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: 912-916.
 - 43) 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: 121-126.
 - 44) Tu J, Foster RS, Bint LJ, Halbert AR: Topical rapamycin for angiofibromas in paediatric patients with tuberous sclerosis, *Australas J Dermatol*, 2014; 55: 63-69.
 - 45) Wataya-Kaneda M, Nakamura A, Tanaka M, et al: Efficacy and Safety of Topical Sirolimus Therapy for Facial Angiofibromas in the Tuberous Sclerosis Complex: A Randomized Clinical Trial, *JAMA Dermatol*, 2017; 153: 39-48.
 - 46) Wataya-Kaneda M, Ohno Y, Fujita Y, Yokozeki H, et al: Sirolimus Gel Treatment vs Placebo for Facial Angiofibromas in Patients With Tuberous Sclerosis Complex: A Randomized Clinical Trial, *JAMA Dermatol*, 2018; 154: 781-788.
 - 47) Wataya-Kaneda M, Nagai H, Ohno Y, et al: Safety and Efficacy of the Sirolimus Gel for TSC Patients With Facial Skin Lesions in a Long-Term, Open-Label, Extension, Uncontrolled Clinical Trial, *Dermatology and Therapy*, 2020; 10: 635-650.
 - 48) Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Yang L, et al: Clinical and Histologic Analysis of the Efficacy of Topical Rapamycin Therapy Against Hypomelanotic Macules in Tuberous Sclerosis Complex, *JAMA Dermatol*, 2015; 151: 722-730.
 - 49) 日本脳腫瘍学会編：日本脳神経外科学会監：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, 東京, 金原出版, 2022, 13-43.
 - 50) 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.
 - 51) 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.
 - 52) 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.
 - 53) 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.
 - 54) Borkowska J, Schwartz RA, Kotulska K, Jozwiak S: Tuberous sclerosis complex: tumors and tumorigenesis, *Int J Dermatol*, 2011; 50: 13-20.
 - 55) Crino PB, Nathanson KL, Henske EP: The tuberous sclerosis complex, *N Engl J Med*, 2006; 355: 1345-1356.
 - 56) Grantham JJ: Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease, *N Engl J Med*, 2008; 359: 1477-1485.
 - 57) Longa L, Scolari F, Brusco A, et al: A large TSC2 and PKD1 gene deletion is associated with renal and extra-renal signs of autosomal dominant polycystic kidney disease, *Nephrol Dial Transplant*, 1997; 12: 1900-1907.
 - 58) Neumann HP, Schwarzkopf G, Henske EP: Renal angiomyolipomas, cysts, and cancer in tuberous sclerosis complex, *Semin Pediatr Neurol*, 1998; 5: 269-275.
 - 59) Harabayashi T, Shinohara N, Katano H, et al: Management of renal angiomyolipomas associated with tuberous sclerosis complex, *J Urol*, 2004; 171: 102-105.
 - 60) 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.
 - 61) Koh JL, Lee YH, Kang CY, Lin CN: Simultaneous cesarean section and radical nephrectomy for angiomyolipoma with spontaneous bleeding during pregnancy: a case report, *J Reprod Med*, 2007; 52: 338-340.
 - 62) Raft J, Lalot JM, Meistelman C, et al: Renal angiomyolipoma rupture during pregnancy, *Gynecol Obstet Fertil*, 2006; 34: 917-919.
 - 63) Halpenny D, Snow A, Mcneil G, et al: The radiological diagnosis and treatment of renal angiomyolipoma-current status, *Clin Radiol*, 2010; 65: 99-108.
 - 64) Rouviere O, Nivet H, Grenier N, Zini L, Lechevallier E: Kidney damage due to tuberous sclerosis complex: management recommendations, *Diagn Interv Imaging*, 2013; 94: 225-237.
 - 65) Castagnetti M, Vezzu B, Laverda A, et al: Urological counseling and follow up in pediatric tuberous sclerosis complex, *J Urology*, 2007; 178: 2155-2159.
 - 66) Levery A, Stevens L, Schmid C, et al: A new equation to estimate glomerular filtration rate, *Ann Intern Med*, 2009; 151: 131-134.

- 2009; 150: 604–612.
- 67) Nehus E, Laskin B, Kathman T, Bissler J: Performance of cystatin C-based equations in a pediatric cohort at high risk of kidney injury, *Pediatr Nephrol*, 2013; 28: 453–461.
- 68) Hatano T, Chikaraishi K, Inaba H, Endo K, Egawa S: 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.
- 69) 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*, 2010; 51: 728–734.
- 70) van Baal JG, Smits NJ, Keeman JN, Lindhout D, Verhoef S: The evolution of renal angiomyolipomas in patients with tuberous sclerosis, *J Urol*, 1994; 152: 35–38.
- 71) Seyam RM, Bissada NK, Kattan SA, et al: Changing trends in presentation, diagnosis and management of renal angiomyolipoma: comparison of sporadic and tuberous sclerosis complex-associated forms, *Urology*, 2008; 72: 1077–1082.
- 72) Dickinson M, Ruckle H, Beagler M, Hadley HR: Renal angiomyolipoma: optimal treatment based on size and symptoms, *Clin Nephrol*, 1998; 49: 281–286.
- 73) Nelson CP, Sanda MG: Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma, *J Urol*, 2002; 168: 1315–1325.
- 74) Steiner MS, Goldman SM, Fishman EK, Marshall FF: The natural history of renal angiomyolipoma, *J Urol*, 1993; 150: 1782–1786.
- 75) Mues AC, Palacios JM, Haramis G, et al: Contemporary experience in the management of angiomyolipoma, *J Endourol*, 2010; 24: 1883–1886.
- 76) Sooriakumaran P, Gibbs P, Coughlin G, et al: Angiomyolipomata: challenges, solutions, and future prospects based on over 100 cases treated, *BJU Int*, 2010; 105: 101–106.
- 77) Oesterling JE, Fishman EK, Goldman SM, Marshall FF: The management of renal angiomyolipoma, *J Urol*, 1986; 135: 1121–1124.
- 78) Kessler OJ, Gillon G, Neuman M, Engelstein D, Winkler H, Baniel J: Management of renal angiomyolipoma: analysis of 15 cases, *Eur Urol*, 1998; 33: 572–575.
- 79) Koh KB, George J: Radiological parameters of bleeding renal angiomyolipoma, *Scand J Urol Nephrol*, 1996; 30: 265–268.
- 80) Kennelly MJ, Grossman HB, Cho KJ: Outcome analysis of 42 cases of renal angiomyolipoma, *J Urol*, 1994; 152: 1988–1991.
- 81) Harabayashi T, Shinohara N, Katano H, Nonomura K, Shimizu T, Koyanagi T: Management of renal angiomyolipomas associated with tuberous sclerosis complex, *J Urol*, 2004; 171: 102–105.
- 82) Hadley DA, Bryant LJ, Ruckle HC: Conservative treatment of renal angiomyolipomas in patients with tuberous sclerosis, *Clin Nephrol*, 2006; 65: 22–27.
- 83) Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al: Everolimus long-term use in patients with tuberous sclerosis complex: Four-year update of the EXIST-2 study, *PLoS One*, 2017; 12: e0180939.
- 84) 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.
- 85) Bissler JJ, Nonomura N, Budde K, et al: Angiomyolipoma rebound tumor growth after discontinuation of everolimus in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis, *PLoS One*, 2018; 13: e0201005.
- 86) Cai Y, Guo H, Wang W, et al: Assessing the outcomes of everolimus on renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex in China: a two years trial, *Orphanet J Rare Dis*, 2018; 13: 43.
- 87) Hatano T, Inaba H, Endo K, Egawa S: Intermittent everolimus administration for renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex, *Int J Urol*, 2017; 24: 780–785.
- 88) Hatano T, Endo K, Tamari M: Efficacy and safety of low-dose everolimus treatment for renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex, *Int J Clin Oncol*, 2021; 26: 163–168.
- 89) Wei CC, Tsai JD, Sheu JN, et al: Continuous low-dose everolimus shrinkage tuberous sclerosis complex-associated renal angiomyolipoma: a 48-month follow-up study, *J Investig Med*, 2019; 67: 686–690.
- 90) Tsai JD, Wei CC, Yang SH, et al: Effects of everolimus on tuberous sclerosis complex associated renal angiomyolipoma: A preliminary report, *Nephrology*, (Carlton), 2017; 22: 1017–1022.
- 91) 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：日本泌尿器科学会編：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，日本結節性硬化症学会協力 メディカルレビュー社，2023.
- 92) McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, et al: ATS/JRS Committee on Lymphangiomyomatosis: Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangiomyomatosis Diagnosis and Management, *Am J Respir Crit Care Med*, 2016; 194: 748–761.
- 93) 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.
- 94) 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.pdf
- 95) Sekimoto Y, Suzuki K, Okura M, et al: Uncommon radio-

- logic computed tomography appearances of the chest in patients with lymphangiomyomatosis, *Sci Rep*, 2021; 11: 7170.
- 96) Maruyama H, Ohbayashi C, Hino O, Tsutsumi M, Koinishi Y: Pathogenesis of multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia and lymphangiomyomatosis in tuberous sclerosis and association with tuberous sclerosis genes TSC1 and TSC2, *Pathol Int*, 2001; 51: 585-594.
- 97) Kobayashi T, Satoh K, Ohkawa M: Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia associated with tuberous sclerosis, *Acta Radiol*, 2005; 46: 37-40.
- 98) 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; 44: 462-466.
- 99) Taveira-DaSilva AM, Steagall WK, Moss J: Lymphangiomyomatosis, *Cancer Control*, 2006; 13: 276-285.
- 100) Avila NA, Dwyer AJ, Rabel A, Moss J: Sporadic lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis complex with lymphangiomyomatosis: comparison of CT features, *Radiology*, 2007; 242: 277-285.
- 101) 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: 8-13.
- 102) Kurihara M, Mizobuchi T, Kataoka H, et al: A total pleural covering for lymphangiomyomatosis prevents pneumothorax recurrence, *PLOS ONE*, 2016; 11: e0163637.
- 103) Northrup H, Koenig MK, Pearson DA, Au KS: Tuberous Sclerosis Complex Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *Gene Reviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1220/>