

結節性硬化症 に伴う てんかんの 治療ガイドライン

2025

監修

日本小児神経学会／日本結節性硬化症学会

編集

結節性硬化症に伴うてんかんの
治療ガイドライン策定ワーキンググループ



診断と治療社

結節性硬化症 に伴う てんかんの 治療ガイドライン 2025

監修

日本小児神経学会／日本結節性硬化症学会

編集

結節性硬化症に伴うてんかんの
治療ガイドライン策定ワーキンググループ



診断と治療社

結節性硬化症 に伴う てんかんの 治療ガイドライン 2025

監 修

日本小児神経学会／日本結節性硬化症学会

編 集

結節性硬化症に伴うてんかんの
治療ガイドライン策定ワーキンググループ



診断と治療社

結節性硬化症に伴うてんかんの治療ガイドライン 2025

■ 発刊にあたって

日本小児神経学会は小児神経疾患の診療標準化を目指しており、2011年にガイドライン統括委員会を発足させました。本学会ではこれまでに5つの診療ガイドライン「熱性けいれん(熱性発作)診療ガイドライン 2023」,「小児急性脳症診療ガイドライン 2023」,「小児てんかん重積状態・けいれん重積状態治療ガイドライン 2023」,「小児痙縮・ジストニア診療ガイドライン 2023」,「小児チック症診療ガイドライン」を発刊しています。そしてこのたび、「結節性硬化症に伴うてんかんの治療ガイドライン」を策定しました。本ガイドラインは、日本小児神経学会「結節性硬化症に伴うてんかんの治療ガイドライン策定ワーキンググループ」(岡西 徹委員長)によって原案が作成され、本学会評価委員ならびに評議員による内部評価、関連学会と患者団体による外部評価、さらに Minds による AGREE II 評価を経て発刊に至りました。本ガイドライン策定に尽力されました策定ワーキンググループ委員、ならびにご協力いただきました関連学会、患者団体の皆様、日本小児神経学会員の皆様には、心より感謝申し上げます。

結節性硬化症は全身の疾患で神経系に加えて皮膚、眼、心、腎、肺、骨など様々な臓器に過誤腫とよばれる良性の腫瘍や過誤組織とよばれる病変が生じる疾患です。mTOR の活性化により蛋白合成や細胞増殖が促進されることが基本病態です。わが国の発生頻度は7,000人に1人とされており決してまれな疾患ではありません。常染色体顕性遺伝形式をとりますが、孤発例も多いです。中枢神経症状としててんかん、知的発達症、神経発達症が好発し、MRI 検査では皮質結節や上衣下巨細胞性星細胞腫が見つかることがあります。てんかんは結節性硬化症患者さんの70~90%に認められ、乳児期に乳児てんかん性スパズム症候群(点頭てんかん、West 症候群)で初発する患者さんも多くおられます。結節性硬化症のてんかんはしばしば薬剤抵抗性であり、診療上大きな問題となります。種々の抗てんかん発作薬、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、外科的治療、食事療法などに加えて、mTOR 阻害薬(エベロリムス)が臨床応用されています。

本ガイドラインはCQに加えて、結節性硬化症の疾患概念と疫学・病態、検査、薬剤抵抗性てんかんの考え方、治療の全5章から構成されており、臨床現場で直ちに役立つものとなりました。特に、mTOR 阻害薬の併用に関してはCQとしてシステマティックレビューに基づき検討され「結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんにおいて、mTOR 阻害薬の併用は同剤を併用しな

いことに比べて条件付きで推奨される」と記載されました。一方で、本ガイドラインは画一的な治療法を示したのではなく、実際の治療方針の決定は主治医の総合的判断に基づいて個々に決定されることが原則です。また、本ガイドラインは医療の質の評価、医事紛争や医療訴訟などの判断基準を示すものではないため、医療裁判に本ガイドラインを用いることは認めていません。

本ガイドラインが、結節性硬化症の診療に携わる医療者、患者さん・ご家族の皆様にとって、役立つものであることを願っています。本ガイドラインをご活用いただき、皆様からのフィードバックをいただくことにより、今後の改訂に役立てて参りたいと思います。

2025 年 4 月

日本小児神経学会

理事長 加藤 光広

ガイドライン統括委員会担当理事 高梨 潤一

ガイドライン統括委員会委員長 柏木 充

結節性硬化症に伴うてんかんの治療ガイドライン 2025

序文

2018年に構想された結節性硬化症に伴うてんかんの治療ガイドラインの策定は、コロナ禍が間に入ったこともあり時間がかかりましたが、2025年6月に刊行の運びとなりました。委員長を長きにわたり支えてくださった委員の方々、アドバイスを下さった日本小児神経学会の先生方、日本結節性硬化症学会の先生方、途中の推奨決定において参加いただいた外部委員の方々には、この場をもって厚く御礼申し上げます。

結節性硬化症(TSC)は、多臓器にまたがり様々な症状を合併します。合併する臓器においては皮膚、脳、眼、口腔内、肺、心臓、腎臓といった臓器に過誤腫や過誤組織、腫瘍が発生します。時に肝臓や骨などにも病変が認められます。また近年はTSC関連神経精神症状(TAND)とよばれる精神神経症状もクローズアップされています。

かつてTSCは生命予後が悪く、脳の巨細胞性星細胞腫による水頭症、腎臓の血管筋脂肪腫の破裂、肺リンパ脈管筋腫症による呼吸不全などにより若いうちに死に至るイメージが強かったのですが、合併症への検査管理方法、治療介入の進歩と、mTOR阻害薬の登場により生命予後が大きく改善してきております。代わって生活の質(QOL)にかかわる機能的な病態が患者さんにとっての一番の関心事となりつつあります。

そのなかでもてんかんは、治療方法が非常に発展した現在でも薬剤抵抗性の割合が高く、また他の治療としてもてんかん外科手術、迷走神経刺激療法(VNS)、食事療法とmTOR阻害薬と、医学が進歩した分だけ複雑多岐にわたる治療選択が必要になってきています。

本ガイドラインが、てんかんに悩むTSCの患者さん、そのご家族、診療する医療者にとり少しでも役立ち、管理や治療の道しるべになることを願って序文といたします。

2025年4月

日本小児神経学会
結節性硬化症に伴うてんかんの治療ガイドライン
策定ワーキンググループ委員長
日本結節性硬化症学会 理事
岡西 徹

目次

発刊にあたって	ii
序文	v
ガイドラインサマリー	viii
略語一覧	xii
結節性硬化症に伴うてんかんの治療ガイドライン 2025 作成組織	xiv
結節性硬化症に伴うてんかんの治療ガイドライン 2025 作成過程	xvii
海外の結節性硬化症に伴うてんかんに対する治療ガイドライン	xxiii

第1章 クリニカルクエスチョン

- CQ1** 結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんにおいて、mTOR 阻害薬の併用は同剤を併用しないことよりも推奨されるか 2

第2章 疾患の概念と疫学・病態

- 2-1 結節性硬化症とはどのような病気か 18
- 2-2 結節性硬化症の診断はどのように行うか 25
- 2-3 結節性硬化症に伴うてんかんの疫学 28
- 2-4 結節性硬化症に伴うてんかんの病態 30

第3章 検査

- 3-1 結節性硬化症の診療に有用な頭部画像検査は何か 34
- 3-2 結節性硬化症に伴うてんかんの通常脳波検査の意義は何か 39
- 3-3 結節性硬化症に伴うてんかんの長時間ビデオ脳波モニタリング検査の意義は何か 41
- 3-4 結節性硬化症に伴う乳児てんかん性スパズム症候群 (West 症候群を含む) の早期発見には何を行うか 43

第4章 薬剤抵抗性てんかんの考え方

- 4-1 結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんの定義とは何か 48
- 4-2 結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんとなる患者の特徴は何か 51

第5章 治療

5-1	新規発症の焦点てんかんへの選択薬には何があるか	56
5-2	結節性硬化症の患者において、てんかん未発症の段階で脳波異常を認める場合の治療の考え方にはどのようなものがあるか	59
5-3	結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんにおける治療には、どのようなものがあるか	63
5-4	結節性硬化症に伴う乳児てんかん性スパズム症候群 (West 症候群含む) において、ビガバトリンは有用か	67
5-5	結節性硬化症に伴う乳児てんかん性スパズム症候群 (West 症候群含む) において、ACTH 療法は有用か	71
5-6	結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんへのてんかん外科手術 (開頭) は有用か	74
5-7	結節性硬化症に伴うてんかんへの mTOR 阻害薬の使用はどのように行うか	79
5-8	結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんにおいて迷走神経刺激療法は有用か	82
5-9	結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんにおいて食事療法は有用か	84

付録

外部評価	88
索引	91

ガイドラインサマリー

第1章 クリニカルクエスチョン

CQ-1 結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんにおいて、mTOR 阻害薬の併用は同剤を併用しないことよりも推奨されるか

推奨

結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんにおいて、mTOR 阻害薬の併用は同剤を併用しないことに比べて条件付きで推奨される。

推奨度：2(弱い推奨)／エビデンスの確実性(強さ)：C(弱い)

付帯事項：

口内炎や感染症などの副作用を高率に認めること、間質性肺疾患などの重篤な副作用が生じる可能性を念頭におき、2種類以上の抗発作薬を投与しても抑制できない場合に考慮される。特に年少者には、生ワクチンの接種時期についても考慮する必要がある。

第2章 疾患の概念と疫学・病態

2-1 結節性硬化症とはどのような病気か

要約

1. 結節性硬化症は全身の臓器に過誤組織・過誤腫が発生することにより生じる疾患である。
2. *TSC1*, *TSC2* 遺伝子の病的バリエーションが原因である。
3. 臓器ごとで病的所見や症状を発現しやすい時期が異なり、包括的な診療を必要とする。

2-2 結節性硬化症の診断はどのように行うか

要約

1. 診断は遺伝学的診断基準と臨床的診断基準のいずれかを満たすと確定診断となる。
2. 臨床的診断には、11 個の大症状、7 個の小症状からなる診断基準が提唱されている。
3. 遺伝学的検査は、被検者の結節性硬化症関連の所見や症状が診断基準を満たさない場合や、患者の家族の診断において有意義である。
4. 臨床的診断基準を満たす場合でも遺伝学的検査で病的バリエーションが見つからないことがある。体細胞モザイクの例もあることから、遺伝カウンセリングを交えた検査を行うべきである。

2-3 結節性硬化症に伴うてんかんの疫学

要約

1. 結節性硬化症では7～9割にてんかんを発症する。
2. 結節性硬化症に伴うてんかんは乳児期から遅くとも3歳までに発症する例が多い。
3. 発作型は焦点起始発作とてんかん性スパズムが多く、焦点起始発作は複数出現しうる傾向にある。
4. 乳児てんかん性スパズム症候群は4割程度の発症率である。
5. 薬剤抵抗性てんかんとなる率が高い。
6. 一部では寛解例もみられるが、その後の再燃については長期的に監視する必要がある。

2-4 結節性硬化症に伴うてんかんの病態

要約

1. 結節性硬化症に伴うてんかんの発生には大脳皮質結節が深くかわかり、結節とその周囲の大脳皮質組織がてんかん原性を有している。
2. ミクロレベルでは分子レベルとして、NMDA 受容体の発現上昇、GABA_A 受容体の発現低下、炎症、SV2A 産生低下、細胞レベルとして異常な神経細胞と神経接続の異常が起こっている。
3. てんかんの活動が経年的に悪化し、広いてんかんネットワークを作っていく傾向がある。

第3章 検査

3-1 結節性硬化症の診療に有用な頭部画像検査は何か

要約

1. 結節性硬化症における脳病変は、皮質結節、放射状大脳白質神経細胞移動線、上衣下巨細胞性星細胞腫、上衣下結節がある。
2. これらの検索や変化の評価には、一般的に行われる頭部画像検査のなかでは頭部 MRI 画像を選択する。
3. てんかんに関連の強い皮質結節はいくつかのサブタイプがあり、MRI の各撮像法を組みあわせて評価する。
4. 上衣下巨細胞性星細胞腫は、増大すると水頭症による死亡リスクのある病変であり、25 歳頃までは定期画像評価を行う。

3-2 結節性硬化症に伴うてんかんの通常脳波検査の意義は何か

要約

1. 通常脳波検査は乳児期のてんかん発症、神経発達症、てんかん外科手術後の発作予後の評価に有用な可能性がある。

3-3 結節性硬化症に伴うてんかんの長時間ビデオ脳波モニタリング検査の意義は何か

要約

1. 長時間ビデオ脳波モニタリングは、発作型の判定と発作焦点の同定を通じた適切な治療方針の決定に有用である。また乳児期早期、てんかん発症前から定期的に繰り返し施行すれば、臨床発作の出現に先行して早期診断とその後の経過の予測に有用な可能性がある。

3-4 結節性硬化症に伴う乳児てんかん性スパズム症候群(West 症候群を含む)の早期発見には何をを行うか

要約

1. 結節性硬化症に伴う乳児てんかん性スパズム症候群の早期発見には、生後早期からの脳波モニタリングが有用な可能性がある。

第4章 薬剤抵抗性てんかんの考え方

4-1 結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんの定義とは何か

要約

1. 結節性硬化症の研究における薬剤抵抗性てんかん(難治てんかん)の定義は文献ごとで異なっており、多くの文献は具体的な薬剤数や発作頻度にふれず、「結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかん」と述べるにとどまっている。
2. 国際抗てんかん連盟による定義である「忍容性があり、適切に選択および使用された2種類以上の抗発作薬(単剤または併用療法)を十分に試しても持続的なてんかん発作消失が得られない場合」に準じていると考えられる。
3. 結節性硬化症におけるてんかん患者のうち5〜6割が薬剤抵抗性であると考えられる。

4-2 結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんとなる患者の特徴は何か

要約

1. 結節性硬化症においては、7〜9割の患者でてんかん、4〜6割の患者(てんかんを発症した結節性硬化症患者の5〜7割)で薬剤抵抗性てんかんを合併する。
2. 結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんとなる患者の特徴には、1〜2歳未満の発症、乳児てんかん性スパズム症候群の既往、知的発達症、自閉スペクトラム症の併存、4〜7か所以上の皮質結節、脳実質の石灰化、TSC2 遺伝子の病的バリエーションなどがあげられる。

第5章 治療

5-1 新規発症の焦点てんかんへの選択薬には何があるか

要約

1. 結節性硬化症に伴う新規発症の焦点てんかんへの抗発作薬の選択は、一般的な他の焦点てんかんの治療に準じる。

5-2 結節性硬化症の患者において、てんかん未発症の段階で脳波異常を認める場合の治療の考え方にはどのようなものがあるか

要約

1. てんかん発作未発症でてんかん性の脳波異常のみ示す段階でピガバトリンを使用すると、てんかんの予後をよくするという少数の報告がある。
2. わが国でのピガバトリンの適応は点頭てんかんに限られ、また他の抗発作薬もてんかんやてんかん発作の診断が適応であるため、発作未発症段階での抗発作薬の治療適応はない。
3. mTOR 阻害薬であるアフィニートール[®]については結節性硬化症自体が適応となっているため、未発症の病態でも使用可能であるが、ヒトにおける mTOR 阻害薬のてんかん未発症段階への治療について、まとまった報告はない。

5-3 結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんにおける治療には、どのようなものがあるか

要約

1. 結節性硬化症の薬剤抵抗性のてんかんに対しては、てんかん外科手術、迷走神経刺激療法、食事療法、mTOR 阻害薬があげられる。
2. 外科手術(開頭)が有効性及び即効性において利点があるため優先して考える、というエキスパートオピニオンがある。
3. 外科手術の効果不十分例や不適応例であった場合は、残りの治療を組みあわせて考える。それぞれの治療の有効性、即効性、副次的効果(結節性硬化症合併症への特異的なものも含む)、副作用について考慮しながら組みあわせる。

5-4 結節性硬化症に伴う乳児てんかん性スパズム症候群(West 症候群含む)において、ピガバトリンは有用か

要約

1. 結節性硬化症に伴う乳児てんかん性スパズム症候群において、ピガバトリンは第1選択薬として考慮される。
2. 特に不可逆性の求心性視野狭窄の副作用には留意が必要である。

5-5 結節性硬化症に伴う乳児てんかん性スパズム症候群(West 症候群含む)において、ACTH 療法は有用か

要約

1. ACTH 療法は第1選択薬ではなく、第2選択薬として考慮される。
2. ピガバトリンが無効あるいは使用できない場合に、副作用(特に心横紋筋腫の増大)に留意して ACTH 療法の実施を検討する。

5-6 結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんへのてんかん外科手術(開頭)は有用か

要約

1. 結節性硬化症に伴う薬剤抵抗性てんかんへのてんかん外科手術(開頭)は発作抑制に有用であり、できるだけ早期の外科適応評価を検討する。
2. てんかん原性結節と非てんかん原性結節を区別することは非常に困難であり、切除範囲の決定には侵襲的脳波検査を要する場合もある。

5-7 結節性硬化症に伴うてんかんへの mTOR 阻害薬の使用はどのように行うか

要約

1. てんかんに対しての mTOR 阻害薬は、結節性硬化症そのものが適応となっており、アフィニトール®（薬品名：エペロリムス）が使用可能である。
2. 使用開始の基準は明確ではないが、薬剤抵抗性であれば考慮され、上衣下巨細胞性星細胞腫、腎血管筋脂肪腫の合併は使用開始の理由になりうる。

5-8 結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんにおいて迷走神経刺激療法は有用か

要約

1. 結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんにおいて、迷走神経刺激療法は有用な可能性がある。

5-9 結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんにおいて食事療法は有用か

要約

1. 結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんには食事療法は有用な可能性がある。
2. ケトン食療法が結節性硬化症において一般的なてんかんよりも有効な可能性を示す報告はあるが、長期的フォローがなされた高いエビデンスの研究はない。

略語一覧

略語	名称 (英語)	名称 (日本語)
ACTH	adrenocorticotrophic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
ADHD	attention-deficit/hyperactivity disorder	注意欠如多動症
ARDS	acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窮迫症候群
ASD	autism spectrum disorder	自閉スペクトラム症
ASMs	antiseizure medications	抗発作薬 / 抗てんかん発作薬
BOLD	blood-oxygen-level dependent	
CI	confidence interval	信頼区間
DBS	deep brain stimulation	脳深部刺激療法
DRE	drug resistant epilepsy	薬剤抵抗性てんかん
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
GABA	gamma-aminobutyric acid	γ-アミノ酪酸
HRCT	high-resolution computed tomography	高分解能 CT
IESS	infantile epileptic spasms syndrome	乳児てんかん性スパズム症候群
ILAE	the International League Against Epilepsy	国際抗てんかん連盟
LAM	lymphangioleiomyomatosis	リンパ脈管筋腫症
mTOR	mammalian target of rapamycin	哺乳類ラパマイシン標的蛋白質
NET/NEN	neuroendocrine tumor/neoplasm	神経内分泌腫瘍
NMDA	N-methyl-D-aspartate	N-メチル-D-アスパラギン酸
OR	odds ratio	オッズ比
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PKD	polycystic kidney disease	多発性嚢胞腎
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多発性白質脳症
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較試験
RNS	responsive neurostimulation	発作反応型脳刺激療法
SEEG	stereoelectroencephalography	定位的頭蓋内脳波
SEGA	subependymal giant cell astrocytoma	上衣下巨細胞性星細胞腫
SEN	subependymal nodule	上衣下結節
SR	systematic review	システマティックレビュー
SV2A	synaptic vesicle protein 2A	
TAE	transcatheter arterial embolization	経皮的腎動脈塞栓術

TAND	TSC associated neuropsychiatric disorders	結節性硬化症関連神経精神症状
TMA	thrombotic microangiopathy	血栓性微小血管障害
TSC	tuberous sclerosis complex	結節性硬化症
ULN	upper limit of normal	施設基準値上限
VEEG	long-term video EEG monitoring	長時間ビデオ脳波モニタリング
VNS	vagus nerve stimulation	迷走神経刺激療法

治療薬

略語	正式名称
CBZ	carbamazepine (カルバマゼピン)
LEV	levetiracetam (レベチラセタム)
LTG	lamotrigine (ラモトリギン)
OXC	oxcarbazepine (オクスカルバゼピン)
TPM	topiramate (トピラマート)
VGB	vigabatrin (ビガバトリン)
VPA	valproic acid (バルプロ酸)

結節性硬化症に伴うてんかんの治療ガイドライン 2025 作成組織

監修

日本小児神経学会
日本結節性硬化症学会

編集

結節性硬化症に伴うてんかんの治療ガイドライン策定ワーキンググループ

日本小児神経学会ガイドライン統括委員会 (委員・アドバイザー：五十音順)

●担当理事

高梨 潤一 東京女子医科大学八千代医療センター小児科

●委員長

柏木 充 市立ひらかた病院小児科

●委員

稲垣 真澄 鳥取県立鳥取療育園
今高 城治 獨協医科大学医学部小児科学
金井創太郎 カリフォルニア州立大学ロサンゼルス校小児神経科
菊池健二郎 埼玉県立小児医療センター神経科
島田 姿野 JIHS 国立国際医療研究所メディカルゲノムセンター
白石 秀明 獨協医科大学医学部小児科学
馬場 信平 NCNP 病院国立精神・神経医療研究センター脳神経小児科
藤井 裕士 広島市立舟入市民病院小児科
ハツ賀秀一 函館五稜郭病院臨床遺伝科

●アドバイザー

福田冬季子 浜松医科大学医学部医学科浜松成育医療学講座
前垣 義弘 鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経小児科学分野

結節性硬化症に伴うてんかんの治療ガイドライン策定ワーキンググループ (委員：五十音順)

●委員長

岡西 徹 鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経小児科学分野(鳥取県)

●委員

伊藤 進	東京女子医科大学医学部小児科学分野(東京都)
岡成 和夫	大分県立病院小児科(大分県)
菊池健二郎	埼玉県立小児医療センター神経科(埼玉県)
佐久間 悟	大阪公立大学大学院医学研究科発達小児医学(大阪府)
藤本 礼尚	獨協医科大学医学部脳神経外科学(栃木県)
本田 涼子	独立行政法人国立病院機構長崎医療センター小児科(長崎県)
水口 雅	社会福祉法人日本肢体不自由児協会心身障害児総合医療療育センターむらさき愛育園 (東京都)(途中退任)

●外部委員

武井 愛	JTSC ファミリーネット委員会(患者家族会)
堀 理沙	TSC SALON CHUBU(患者家族会)

パネル会議メンバー(五十音順)

伊藤 進	東京女子医科大学医学部小児科学分野
大羽 沢子	鳥取大学医学部附属病院ワークライフバランス支援センター(教員・心理学者)
岡成 和夫	大分県立病院小児科
久保村仁美	鳥取大学医学部附属病院看護部(看護師)
佐藤慶史郎	聖隷浜松病院神経内科
武井 愛	JTSC ファミリーネット委員会(患者家族会)
中下 裕子	コスモス法律事務所(弁護士)
藤本 礼尚	獨協医科大学医学部脳神経外科学
堀 理沙	TSC SALON CHUBU(患者家族会)
本田 涼子	独立行政法人国立病院機構長崎医療センター小児科
増田 洋亮	筑波大学附属病院脳神経外科
三浦 明彦	鳥取大学医学部附属病院精神科
山本 大介	湘南鎌倉総合病院脳神経内科

システマティックレビューチーム(五十音順)

岡西 徹	鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経小児科学分野
菊池健二郎	埼玉県立小児医療センター神経科
佐久間 悟	大阪公立大学大学院医学研究科発達小児医学

CQ 図表作成

九鬼 一郎 大阪市立総合医療センター小児脳神経・言語療法内科

評価委員(五十音順)

奥村 彰久 愛知医科大学医学部小児科

白石 秀明 獨協医科大学医学部小児科学

外部評価

日本神経学会

日本精神神経学会

日本てんかん学会

日本脳神経外科学会

Minds ガイドライン作成相談

公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部

診療ガイドライン選定部会・診療ガイドライン評価専門部会

結節性硬化症に伴うてんかんの治療ガイドライン 2025 作成過程

作成の経緯

結節性硬化症(TSC)は、全身の臓器に過誤腫や過誤組織を呈する疾患であり、患者は多臓器の合併症を呈する。そのうち、大脳に出現する皮質結節はてんかんの発症に関与している。TSC 患者におけるてんかんの出現率は7～9割と考えられており、多くは3歳未満に発症するため、小児期のTSC患者においてはてんかんが最も重要な合併症となることが多い。一方、てんかん診療からみても、TSCに伴うてんかんは、発症後の発達に重大な影響を与えうる乳児てんかん性スパズム症候群(IESS, 旧名: West 症候群, 点頭てんかん)や、薬剤抵抗性てんかん(DRE)となる率が高く、大きなトピックとなっている。薬剤抵抗性となった場合はてんかん外科手術、迷走神経刺激療法(VNS)、食事療法といった治療方法が絡み合い、それだけでなく、ビガバトリン(VGB)のIESS治療への優位性や、TSCのてんかんに有効性が証明されたmTOR 阻害薬の1つであるエベロリムスの存在があるため、複雑になりやすい。

海外では2012年に国際TSCコンセンサス会議が開催され、TSCの診断とてんかんを含む各臓器疾患の治療に関する総合的なエキスパートオピニオンが提言された。また同時期より、米国や欧州ではTSCの診療を総合的に行う外来が拠点病院に設置されるようになり、これらの国際的な動きを受けて、日本においても2012年に日本結節性硬化症学会が設立され、日本各地の医療施設に結節性硬化症総合外来が設置された。TSCに伴うてんかんは複雑な診療選択が必要であることから、2018年に日本結節性硬化症学会よりガイドライン作成の発案がなされ、日本小児神経学会において、TSCに伴うてんかんの診療に対するガイドラインを提示することを目的とした「結節性硬化症に伴うてんかんの治療ガイドライン(以下:本ガイドライン)策定ワーキンググループ(WG)」(委員長:岡西 徹, 委員:伊藤 進, 岡成和夫, 菊池健二郎, 佐久間悟, 藤本礼尚, 本田涼子, 水口 雅)が立ち上げられた。

作成方針

わが国では、TSCに伴うてんかんに対する治療薬としては、一般的な抗発作薬(ASMs, 抗てんかん発作薬)に加えて、mTOR 阻害薬の1つであるエベロリムス(保険適用:TSC)が使用可能である。一方、海外にて一部使用報告があるもう1つのmTOR 阻害薬であるシロリムス(ラパマイシン)は、国内においてはTSCに合併する肺リンパ脈管筋腫症(LAM)のみに保険適用があり、てんかんに対して使うことはできない。

TSCに伴うてんかんは、発症段階のてんかん分類として、てんかん性スパズムとよばれる発作を呈するIESSと焦点てんかんに分かれ、それぞれ診療方針が異なる。VGBはTSCに伴うIESSに対して有効性が高い薬剤としてよく知られている。国内では、VGBの保険適用はTSCの有無にかかわらず点頭てんかん(注:IESSの旧名)となっている一方、海外ではTSCに

伴う焦点てんかんにおいて使用可能な国もある。IESS に対しての内服薬以外の治療薬としてはホルモン注射剤である副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 療法があり、TSC の有無にかかわらず IESS で広く行われている。

ASM を複数使用 (IESS においては VGB や ACTH 療法をさらに使用) しても、発作のコントロールが十分にできないてんかんの状態を DRE という。DRE の段階では、てんかん分類としては IESS、焦点てんかんに加えて強直発作を起こしやすい全般焦点合併てんかん (Lennox-Gastaut 症候群を含む) に分けられる。DRE 患者に対しては、てんかん外科手術 (根治術〈皮質切除術、前方離断術、後方離断術、半球離断術〉および緩和術〈脳梁離断術〉)、VNS、脳深部刺激療法 (DBS)、食事療法が国内では適応となる。米国では近年、埋め込み型デバイスである発作反応型脳刺激療法 (RNS、国内未承認) が行われている。一方、わが国の特徴としては、てんかん外科手術の 1 つである脳梁離断術が積極的に行われており、国際雑誌への文献報告も多い。特に、IESS のてんかん性スパズムや強直発作に対して、海外よりも日本において広く行われており、TSC に伴う薬剤抵抗性の IESS (あるいはてんかん性スパズム) や強直発作に対しても多く行われるという特殊性がある。

これらの複雑な治療方法の選択と、わが国の実情にあわせて委員会内で議論した結果、2018 年 2 月にスコープを作成した。このなかでは重要臨床課題として以下があげられた (このスコープ検討時点では日本では DBS は未承認の段階であり、今回の検討には含まれていない)。

- ・診断と病状評価 (頭部画像・頭部機能画像・通常脳波・長時間ビデオ脳波モニタリング〈VEEG〉および早期発見のための検査)
- ・薬物療法 (一般抗発作薬、VGB、ACTH 療法、mTOR 阻害薬)
- ・てんかん外科手術 (開頭)
- ・VNS
- ・食事療法

作成方針については、日本結節性硬化症学会に所属する患者会 (JSTSC ファミリーネット委員会および TSC SALON CHUBU) の意見を聴取した。特にエベロリムスやてんかん外科手術など、ASM 以外の治療の有用性について検討と記載の要望があった。

ガイドライン全体の作成においては、公益財団法人日本医療機能評価機構の EBM 医療情報部 (Minds 事務局) の『Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver3.0 (以下: Minds2020)』に準拠すべく検討を重ねた。

ガイドラインの目的

TSC はてんかんを合併する割合が高く、DRE となりやすく、疾患の特異性から複雑な治療になりやすい。本ガイドラインの対象患者は① TSC を有し、② てんかんを発症した、あるいは発症しうる患者、としている。性別は問わず、年齢は新生児期から成人にかけて想定している。これらの対象患者について、利用対象者が臨床現場における診療に役立つ疾患の知識や検査の知識の獲得、適切な治療の選択に役立つことを目的とした。疾患背景には TSC 自体の知

識も含まれており、てんかんについては発症前から発症後の重症なてんかん病態である DRE や IESS についても含まれている。利用対象者はすべての診療機関で勤務されている医師、看護師、その他のメディカルスタッフを想定した。本ガイドラインにより利用対象者が適切な知識を得ることで対象患者の診療向上に役立つことが期待される。

使用上の注意

本ガイドラインは日本国内にて使用されることを前提としている。日本国内のてんかんの治療においては、薬物療法が主体の一般的な二次・三次医療施設、小児病院と、てんかん外科手術・VNSを行うてんかんセンター施設に大別される。診療にあたる医師は一般的に小児科医・小児神経科医・脳神経内科医・脳神経外科医・精神科医が多く、地域の事情などによりそれ以外の診療科の医師も診療を担当しうる。これらの施設や医師の背景により、行える診療が異なる。また、患者ごとで治療に対する反応性は異なり、副作用の出現や程度も異なる。TSC は特に併存症が多い疾患であり、患者自身の知的な問題・行動上の問題から、診療の制限がかかりやすい。日本においててんかんの治療として承認されていない、あるいは本ガイドラインのスコープ作成段階では、承認されていなかったカンナビノイドを含む一部の ASM_s、シロリムス(ラパマイシン)、DBS、RNS などについては本ガイドラインでは扱っていない。

本ガイドラインは、利用対象者である医療者、患者とその家族や保護者、保育・学校関係者に対して、現時点で得られる最新のエビデンスをもとに適切な医療の提供を目指すものである。しかしながら、TSC に伴うてんかんの治療については、エビデンスレベルの高いデータはごく限られている。本ガイドラインには、TSC に伴うてんかんにおける画一的な治療方法や遵守すべき規則を策定する意図はなく、すべての対象患者に良好な転帰をもたらすことを約束するものではない。本ガイドラインにおいて扱われるエベロリムス、VGB、ACTH 療法、てんかん外科手術、VNS、食事療法などの治療法はいずれもそれぞれの副作用や合併症の危険が伴うことには留意する必要がある。記載されている推奨やその強さに強制力はなく、実際の診療においては医療や医師の背景、患者や家族背景、併存症などを多面的に考慮して柔軟に治療方針を決めるべきである。また医療の質の評価、医事紛争・医療訴訟などの判断基準になるものでもないため、医事裁判の証拠として本ガイドラインを使用することを認めない。記述内容に関する責任は学会が負うが、診療結果についての責任は直接の診療担当者に帰属すべきであり、日本小児神経学会、日本結節性硬化症学会、本ガイドライン策定 WG は一切の責任を負わない。

利益相反 (COI)

本ガイドラインの作成に携わった委員長、委員、外部委員は「日本小児神経学会医学系研究の COI 管理に関する方針」に則り、日本小児神経学会に COI (conflict of interest) 状態を申告し、ガイドライン作成への影響はないと考えた。経済的 COI については、資金提供者がガイドライン作成に影響を与えていないことを確認した。学術的 COI については、後述する推奨決定

時のパネル会議に外部委員を招聘した。

作成資金

本ガイドラインは、日本小児神経学会の経済的負担により作成された。資金提供によるガイドライン内容への影響はない。

組織編成

本ガイドラインは、日本小児神経学会および日本結節性硬化症学会の公式ガイドラインである。日本小児神経学会がガイドライン統括委員会を形成し、その下部組織として2018年2月に「結節性硬化症に伴うてんかんの治療ガイドライン策定ワーキンググループ」を発足した。

このWGは、委員長のほか作成委員として小児神経専門医6名、脳神経外科医1名、外部委員として患者会から2名、計9名により構成された。またsystematic review(SR)に対して、日本小児神経学会システマティックレビュー委員会の援助を受けた。そのもとでSRについて、本ガイドライン策定WGのうち3名が進行した。

作成工程

1. スコープ

上述の作成方針を踏まえ、Minds2020に則りスコープを作成した。背景疑問である疾患トピックの臨床的特徴・疫学的特徴については総論にて記述した。TSC自体の解説が必要であったため、TSC自体の説明の後にTSCに伴うてんかんについての記載をしている。診療の全体的な流れに関する特徴については、TSCのてんかんの診断に関する背景疑問は各論で記述した。治療に関しての背景疑問についても、各論に記述した。

2. エビデンスの収集

エビデンス収集は日本医学図書館協会に依頼した。検索データベースはPubMed、医中誌を用いて、英語および日本語記載の文献のみとし、検索期間は1983年1月から2021年5月とした。これはすべての総論とclinical question(CQ)に対して行った。このほかにもPubMedから、適宜ハンドサーチによりエビデンスとなる文献を収集した。

3. クリニカルクエスション(CQ)

a. CQの設定

本ガイドライン策定WG内で会議を行い、以下の1つをSRを行うCQとして設定した。

CQ1「結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんにおいて、mTOR阻害薬の併用は同剤を併用しないことよりも推奨されるか」

このCQについてはforeground question(前景疑問)として推奨文を作成した。

b. エビデンス選択基準・除外基準

以下の内容をあらかじめ設定し、これに従ってエビデンスを選択・除外した。

- ①採用条件を満たす SR 文献，meta-analysis 文献がある場合はそれを第一優先とする。
- ②①に該当する文献がない場合には，ランダム化比較試験(RCT)，非 RCT，観察研究を対象とする。
- ③条件を満たす RCT を優先して使用する。採用条件を満たす RCT がない場合は非 RCT を対象とする。
- ④条件を満たす非 RCT がない場合は，観察研究を対象とする。
- ⑤条件を満たす観察研究がない場合は，SR を行わない。

対象 CQ に対して 3 名の SR チーム委員が独立してスクリーニングを行い，結果を照合した。結果が一致しなかったときは SR チーム全員で協議した。

c. エビデンス評価，エビデンス総体，サマリーレポート作成

CQ に対して，エビデンス評価シートを用いて各アウトカムのエビデンス評価を行った。その後，エビデンス相対評価シートや meta-analysis を用いて，CQ 全体のエビデンス総体を評価した。その結果を summary of findings (SoF) テーブルにまとめて，本ガイドライン策定 WG に提出した。

4. 推奨設定

推奨決定はパネル会議を開催して行った。パネル会議参加委員は，本ガイドライン策定 WG に加えて外部委員として，医師，看護師，患者家族会代表者，教員，弁護士の方に加わっていただいた。パネル会議は，ビデオ会議システム Google Meet を用いたオンライン会議で開催した。

パネル会議に参加した外部委員一覧(敬称略)

大羽沢子	鳥取大学医学部附属病院ワークライフバランス支援センター(教員・心理学者)
久保村仁美	鳥取大学医学部附属病院看護部(看護師)
佐藤慶史郎	聖隷浜松病院神経内科(脳神経内科医)
武井 愛	JSTSC ファミリーネット委員会(患者家族会)
中下裕子	コスモス法律事務所(弁護士)
堀 理沙	TSC SALON CHUBU(患者家族会)
増田洋亮	筑波大学附属病院脳神経外科(脳神経外科医)
三浦明彦	鳥取大学医学部附属病院精神科(精神科医)
山本大介	湘南鎌倉総合病院脳神経内科(脳神経内科医)

パネル会議参加者には事前に CQ に関する疾患，医療的背景を説明し，推奨決定の過程を説明するスライドを配布した。

推奨の強さを決定する方法は GRADE grid 法を採用した。設定した CQ では，すでに実臨床で行われている治療薬に関して比較する内容が含まれているため，該当介入が比較対象と比べ

て利益や害が同等である場合を想定し、推奨タイプは以下のように設定して無記名投票を行った。

1. 該当介入することを強く推奨する
2. 該当介入を条件付きで推奨する(弱い推奨)
3. 該当介入しないことへ条件付きで推奨する(弱い推奨)
4. 該当介入しないことを強く推奨する

推奨決定前に委員を定年辞任した1名はパネル会議に参加せず、またSRチームの3名はパネル会議には参加したが、投票には参加しなかった(委員の投票参加者：伊藤 進，岡成和夫，佐久間悟，藤本礼尚，本田涼子)。パネル会議参加人数は17名，うち投票人数は14名であった。

推奨の強さの決定は、あらかじめ以下のような方法による無記名投票を設定した。

- ①全投票数の80%以上の一致が得られたものとする。
- ②1回の投票でいずれかの推奨タイプが80%以上の一致に至らなかった場合は、3回まで投票を実施する。
- ③いずれの推奨タイプにも80%以上の一致に至らなかった場合は推奨なしとする。

パネル会議での外部委員からの意見などは、CQ1の「パネル会議」(p4～)に記載した。

5. 公開に向けた最終調整

推奨決定のパネル会議の結果を踏まえて推奨文と解説を作成し、本ガイドライン策定WG内で推敲した。またそれぞれ総論，CQについての内容も推敲した。この後、本ガイドライン草案への外部評価委員と関連学会による外部評価を受けた。また、日本小児神経学会ホームページでパブリックコメントを募集した。外部評価委員への対応は、日本小児神経学会ガイドライン統括委員会、本ガイドライン策定WGと共有した。

6. 公開と今後の予定

本ガイドラインは発刊後、日本小児神経学会、日本結節性硬化症学会、日本てんかん学会のシンポジウムなどを通じてアナウンスされ、潜在的な利用者への普及と啓発を行っていく。発刊後は一定期間を経て日本小児神経学会のホームページにて公開される予定である。また本ガイドラインの要約を国際医学雑誌に掲載し、本ガイドラインの国際的な認知も目指す。

発刊後に一定期間を経て、日本小児神経学会、日本結節性硬化症学会、日本てんかん学会を通じ利用状況を確認していく。推奨の実臨床への影響がどの程度かもアンケート調査をする。発刊後5年で改訂を行う予定とし、調査の結果も反映する。

海外の結節性硬化症に伴うてんかんに対する治療ガイドライン

海外に結節性硬化症(TSC)に伴うてんかんを扱うガイドラインはないが、推奨を提示する論文や団体は存在する。

欧州の専門家会議

TSCに伴うてんかんに関する治療推奨としては、2012年3月に欧州の専門家会議が行われ、てんかんの管理についての臨床的な推奨が発表された¹⁾。その後のエビデンスの蓄積により、Curatoloらにより2018年に更新が行われて発表されている(表1)²⁾。

この2018年の推奨においては、抗発作薬(ASM)としてvigabatrin(VGB)、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)(またはプレドニゾロン)療法、他のASMとの併用療法について推奨されている。VGBについては、TSCに伴うてんかんへの効果の高さを強調しており、TSCに関連するてんかん性スパズムまたは1歳未満の小児の焦点起始発作に対してfirst-lineの治療としている。また、臨床発作の始まる前に投与開始することが、長期のてんかんと神経発達の予後を改善する可能性があり、焦点性の棘波が脳波上出現する段階で臨床症状がなくとも開始しうるとしている。このことは、日本におけるVGBの使用状況とはかなり異なる。日本においては、VGBの保険適用は点頭てんかん(2025年4月現在の疾患名では乳児てんかん性スパズム症候群(IESS))のみとなっており、発症前治療や焦点起始発作への治療は適応がない。他の薬物療法としては、ACTH療法をTSCにおける乳児のてんかん性スパズムにおけるsecond-lineの治療としてあげている。また、ASMとの併用療法はfirst-lineの治療が効果不十分であった場合に適切に行うとしており、「トピラマート、カルバマゼピン、oxcarbazepine(日本では承認済・未販売)など」という記載でこれらの薬剤があげられている。またmTOR阻害薬については、エベロリムスについて記載されている。その効果のエビデンスについて述べられ、欧州医薬品庁(EMA)に2016年に承認され、2歳以上の薬剤抵抗性の焦点起始発作(二次性全般化〈焦点起始両側強直間代発作含む〉)に適応となっている。

外科手術については、有効性が高いにもかかわらず十分に行われていないことが懸念事項としてあげられ、2剤の薬剤抵抗性であれば直ちに外科手術のための検査を行うべきとしている。早い外科手術によって発作消失の可能性があること、多焦点であっても外科手術を妨げないこととしている。一方、外科の内容については皮質切除手術についての議論であって、日本において多く行われている脳梁離断術にはふれられていない。

食事療法については早期の乳児、小児において外科手術が選択されない場合や外科手術の効果が不良であった場合、多焦点であった場合に考慮すべきことなどが述べられている。迷走神経刺激療法(VNS)については食事療法が受け入れられない例や食事療法と併用での適応かもしれないとしている。

また、大麻由来成分であるカンナビジオールについてはエビデンスが乏しいとしている。

国際 TSC コンセンサス会議

国際 TSC コンセンサス会議による TSC 診療全体についての会議が 2012 年に開かれ、そのまとめが 2013 年に出版された³⁾。その後 2018 年までの新しいエビデンスを加えた世界 TSC 会議による議論が再度行われ、これを踏まえた内容が 2021 年に出版された⁴⁾。このなかにおいて、てんかんのマネジメントについても記載がなされている。ここでは脳波検査を無症候の TSC の乳児であっても生後 12 か月までは 6 週ごとに、生後 24 か月までは 3 か月ごとに行うこと、発作が出現しているか不明瞭の場合や睡眠・行動の変化がある場合は長時間ビデオ脳波 (VEEG) を行うことが記載されている。治療については前述の Curatolo らの 2018 年の推奨と大きくは変わらないが、相違点をあげるとすれば、手術は 3 剤の抵抗性を目安にしている点である。ASM の選択については、一般的なたんかん治療の考え方で行うとしている。

米国の TSC アライアンス

米国における TSC アライアンスは 1974 年に National Tuberous Sclerosis Association として TSC の患者の母親たちが発足した団体で、現在は多くの患者と家族、医療者が参加し学術集会を積極的に開催しており、様々な公的支援や製薬企業の支援を受けている団体である。TSC アライアンスの提示する推奨は国際 TSC コンセンサス会議と同様の脳波検査、薬物療法、外科手術について、より簡潔に記載されている⁵⁾。

英国の Tuberous Sclerosis Association (TSA)

英国の TSA からは UK guidelines for managing tuberous sclerosis complex⁶⁾ が公開されており、てんかんに関する記載がある。Delphi コンセンサスでは脳波検査を全例にするべきというコンセンサスはなく、間欠期脳波異常を治療するコンセンサスもないとしている。エキスパートオピニオンとして、てんかん発作を疑った場合に脳波を行い、行動や認知面の異常があるようであれば VEEG (24-h video EEG と記載) を行うとしている。

乳児期の IESS に対しては VGB の投与を最初に行い、効果不十分の場合は ACTH またはプレドニゾロンによる治療を行う。IESS 以外の発作型への ASM の選択は他のてんかんでの使用原則と同様に行う。治療抵抗性の焦点起始発作にはできればエベロリムスを開始する。外科手術は薬剤抵抗性であれば行い、特に若年者で退行がある場合は配慮する、外科手術は指定されたセンターで行う、といったことが記載されている⁷⁾。

表 1 2018 年の欧州の専門家会議による、TSC に伴うてんかんへの治療推奨

治療			制限事項
抗てんかん薬 (AEDs) *	ピガバトリン	・ TSC に関連するけいれんや局所発作に対して、1 歳未満の子供には第 1 選択として推奨 ・ 早期の年齢または臨床発作の発症前に治療を開始することで、てんかんと神経発達の長期的アウトカムが改善する可能性 ・ 焦点性棘波がある場合、症状が現れる前でも治療を開始しうる	・ 網膜毒性 ・ 現時点では経時的な脳波モニタリングを行って VGB で発作を防ぐ臨床研究はない ・ 相乗効果を最大にし、副反応や毒性を最小にするよう慎重に選択する
	他の AED	・ ACTH 療法は TSC 関連の点頭てんかん * に有効であり、第 2 選択の治療となる	
	AED 併用療法	・ 第 1 選択の治療で効果が示されない場合	
mTOR 阻害薬	エベロリムス	・ 治療抵抗性の TSC に伴うてんかん患者を対象としたオープンラベルの第 I/II 相臨床試験において発作頻度の大幅な減少が確認された ・ EXIST-3 試験のコアフェーズでは、低用量および高用量エベロリムスがプラセボと比較して発作頻度の 50% 以上の減少を示し、良好な忍容性が確認された ・ EXIST-3 の延長フェーズでは、継続的に薬剤を服用した患者において持続的な効果が示された ・ 2016 年 12 月に EMA より、TSC に関連する難治性部分発作 * に対する補助治療として 2 歳以上の患者に承認された ・ エベロリムスを併用治療として導入することは、TSC に関連する発作が 2 種類以上の AED に反応しない場合に検討されるべき	・ 薬物相互作用の可能性がある ・ 一部の欧州のセンターでの経験に限られている ・ 中止時に発作が再発する可能性がある
	てんかん外科手術	・ TSC 関連の難治性発作に対しては現在十分には活用されていない ・ 手術前に包括的な評価が必要 ・ 2 種類の AED が無効であれば、早期の手術前評価が推奨される ・ 早期の手術が発作消失率を高める ・ 皮質結節の境界よりも広く切除したほうが、発作消失率が高くなる ・ 多発性や両側性病変であっても手術前評価やその後の切除手術は適応される	・ 1/3 の患者において発作が残存する

(次ページにつづく)

表 1 2018 年の欧州の専門家会議による、TSC に伴うてんかんへの治療推奨(つづき)

治療	制限事項
ケトン食療法	・ 外科手術が選択肢とならない場合、早期の乳児期や小児期に検討すべき ・ 外科手術が適応ではない患者、無効であった患者、または多焦点の発作がある患者に検討すべき ・ ビガバトリンが無効な場合に他の AED の代わりに使用するべきか議論の余地がある ・ 動物モデルにおける mTOR の活性低下は、TSC に発生する発作の作用機序 (mechanism of action : MOA) の生物学的根拠となりうる
VNS	・ 発作消失に至る患者はほとんどいない
カンナビノイド：カンナビジオール	・ 臨床試験の結果は保留中 ・ 欧州での使用経験は限られている ・ 発作抑制のメカニズムは不明 ・ おもに anecdotal(逸話的)な報告に基づく

(Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex : Updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2018 ; 22 : 738-48. より翻訳. * 訳語については原文の表記を尊重し、当時の用語を用いた)

文献

- 1) Curatolo P, Jóźwiak S, Nabbout R ; TSC Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC) : clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2012 ; 16 : 582-6.
- 2) Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex : Updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2018 ; 22 : 738-48.
- 3) Krueger DA, Northrup H ; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management : recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013 ; 49 : 255-65.
- 4) Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, et al. ; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol* 2021 ; 123 : 50-66.
- 5) TSC Alliance. <https://www.tscalliance.org/> [閲覧日 : 2024.7.1]
- 6) UK guidelines for managing tuberous sclerosis complex A summary for clinicians in the NHS. <https://tuberous-sclerosis.org/wp-content/uploads/2019/10/SummaryofUKguidelinesformanagingTSCFINAL.pdf> [閲覧日 : 2024.7.1]
- 7) Amin S, Kingswood JC, Bolton PF, et al. The UK guidelines for management and surveillance of Tuberous Sclerosis Complex. *QJM* 2019 ; 112 : 171-82.

第 1 章

クリニカル クエスチョン

結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんにおいて、mTOR 阻害薬の併用は同剤を併用しないことよりも推奨されるか

推奨

結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんにおいて、mTOR 阻害薬の併用は同剤を併用しないことに比べて条件付きで推奨される。

推奨度：2(弱い推奨)／エビデンスの確実性(強さ)：C(弱い)

付帯事項：

□内炎や感染症などの副作用を高率に認めること、間質性肺疾患などの重篤な副作用が生じる可能性を念頭におき、2種類以上の抗発作薬を投与しても抑制できない場合に考慮される。特に年少者には、生ワクチンの接種時期についても考慮する必要がある。

解説

はじめに

mTOR 阻害薬であるエベロリムスは、結節性硬化症(TSC)の原因となる *TSC1* / *TSC2* 遺伝子関連複合蛋白の機能異常により異常亢進している mTOR 活性を選択的に抑制する。

欧州では、2歳以上の TSC に伴う薬剤抵抗性焦点起始発作に対する併用療法として、2016年に欧州医薬品庁(EMA)の承認を受けた。わが国では2012年より TSC に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA)と腎血管筋脂肪腫に対して、2019年に TSC 自体に対して保険適用となり、てんかん合併の有無にかかわらず、エベロリムスの内服薬が使用可能となった。mTOR 阻害薬の内服薬にはシロリムス(ラパマイシン)も存在するが、こちらは TSC に対しては、本ガイドライン発刊時点(2025年6月)において、肺リンパ脈管筋腫症(LAM)にのみ適応となっている。

背景、この問題の優先度

TSC に伴うてんかんは、薬剤抵抗性で発作のコントロールに難渋することが多い。小児期の長期にわたる発作コントロール不良は、精神運動発達遅滞の原因となるため、抗発作薬(ASMs)に代わる治療としてあげられる mTOR 阻害薬の有効性について評価する必要

がある。

エビデンスの要約

TSCにおける薬剤抵抗性てんかん(DRE)を対象に、mTOR 阻害薬の有用性に関して、PubMed, 医中誌を検索対象として systematic review を行った。PRISMA2009 Flow Diagram¹⁾に従い、ランダム化比較試験(RCT)の文献検索を行った対象論文は2件あったが^{2,3)}、うち1件は同一の研究対象から18歳未満の小児に絞って事後解析した研究であったため除外し、対象論文は1件のみであった³⁾。ワーキンググループ内でのパネル会議の結果、以下の5項目を重大なアウトカムとして選定した。

アウトカム1：発作完全消失率

アウトカム2：50% 発作減少率

アウトカム3：発作減少割合

アウトカム4：有害事象による投与中止率

アウトカム5：グレード3および4の副作用出現率

1. アウトカム1：発作完全消失率

コア期の維持期間12週間終了時(18週時)での焦点起始発作完全消失率は、エベロリムス低トラフ群で5.1%(95%信頼区間<CI>:1.9-10.8)、エベロリムス高トラフ群で3.8%(95%CI:1.3-8.7)と、プラセボ群0.8%(95%CI:0-4.6)と比較してエベロリムス使用群で高かった。

2. アウトカム2：50% 発作減少率

18週後における50%以上の発作減少率は、低トラフ群28%(95%CI:20.3-37.3)、高トラフ群40.0%(95%CI:31.5-49.0)、プラセボ群15%(95%CI:9.2-22.8)で、両エベロリムス群はプラセボ群間と比較し継続治療の効果を認めた(層別Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定低トラフ群 $p=0.0077$, 高トラフ群 $p<0.0001$)。

3. アウトカム3：発作減少割合

18週時での発作減少率中央値は、低トラフ群29%(95%CI:18.8-41.9)、高トラフ群40%(95%CI:35.0-48.7)、プラセボ群15%(95%CI:0.1-21.7)で、両エベロリムス群とプラセボ群間に有意差(順位ANOVA低トラフ群 $p=0.0028$, 高トラフ群 $p<0.0001$)を認め、短期的な有効性も確認された。

4. アウトカム4：忍容性(有害事象による投与中止率)

維持期間12週間での投与中止率は、エベロリムス低トラフ群で5%、エベロリムス高トラフ群で3%と、プラセボ群2%であった。中止に至ったおもな理由は口内炎であった。

5. アウトカム5：グレード3および4の副作用出現率

維持期間12週間でのグレード3および4の副作用出現率は、エベロリムス投与群の低

トラフ群で 18%、高トラフ群で 24%、プラセボ群 11% であった。投与群では口内炎が最も多く認められた。

パネル会議

パネル会議においては外部委員として弁護士(1 名)、看護師(1 名)、患者家族会代表(2 名)、教員・心理学者(1 名)、脳神経内科医(2 名)、精神科医(1 名)、脳外科医(1 名)が参加した。

パネル会議の前に、結節性硬化症という疾患についての説明、日本におけるガイドラインの制作背景、このガイドラインの制作背景、mTOR 阻害薬についての説明、mTOR 阻害薬以外の治療を含めた治療の選択肢と説明を記述したスライドを事前に外部委員に送付して、当日も説明した。

外部委員からの質問としては、mTOR 阻害薬以外の治療選択と、それぞれの想定される利益と害について、mTOR 阻害薬の副作用について、mTOR 阻害薬による治療を行った場合と行わなかった場合のてんかんの予後や見通しについて、mTOR 阻害薬のてんかん以外への効果とその患者利益についての質問があり、それぞれについて説明を行った。

以下の 1～5 について、本ガイドライン策定ワーキンググループによるパネル会議で評価した。

1. アウトカム全般に関するエビデンスの質はどうか

バイアスリスクに関して、当該論文における選択・施行・検出・報告においていずれも低リスクと考えられたため、「深刻でない」と判断した。結果の非一貫性に関して、当該文献が 1 つの RCT 研究であり、「評価できない」と判断した。非直接性は本 CQ で設定した PICO と差異がなく、「深刻でない」と判断した。不精確性は、RCT が 1 つであり、サンプル数とイベント数が少ないため、2 段階グレードダウンして「非常に深刻である」と判断した。出版バイアスは当該文献が 1 件であるため、出版バイアスの否定は困難であった。各アウトカムのエビデンスの質は「弱」であり、これらを統括してエビデンス総体の確実性は「低」とした。

2. 利益と害のバランスはどうか

本剤を投与することにより、投与しない場合と比べてエベロリムスの発作完全消失率、50% 発作減少率、発作減少割合がいずれも増加しており、グレード 3 および 4 の副作用が増加していた。各群での投与中止に至った割合の差は少なかった。使用しない場合の他の治療選択での見込みや、患者および家族の視点を含め、おそらく利益が害を上回ると判断した。

3. 患者の価値観や好みはどうか

エベロリムスによる口内炎や間質性肺疾患のリスクについて患者が許容可能かにより選択しない場合が考えられる。乳児期～1 歳の患者へのエベロリムスの使用に伴って生ワクチンが接種できないことによる感染症の罹患のリスクから選択しない場合が考えられる。

4. 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか

エベロリムスの薬価は、頻繁な入院や外科的治療による総医療費を勘案すると、コストの差は小さいと考える。

5. 推奨のグレーディング

パネル会議では、mTOR 阻害薬を使用する場合、mTOR 阻害薬を使用しない場合に比べて「当該介入をすることへ条件付きで推奨する」が1回目の投票で100%の得票率を得た。エビデンスの確実性は「弱い」であり、推奨度:2(弱い推奨)/エビデンスの確実性(強さ):C(弱い)とした。条件としては患者や家族への十分な利益と害の説明、他の治療選択の提示、生ワクチン接種など他のイベントの考慮、患者価値観の考慮があげられた。

関連する他の診療ガイドラインにおける記載

日本皮膚科学会から「結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン—改訂版—」が、日本泌尿器科学会、日本結節性硬化症学会から「結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫診療ガイドライン 2016 年版」が公表されているが、同様の CQ の記載は国内のガイドラインにおいては無い。

治療中のモニタリングと評価

mTOR 阻害薬の使用については、おもにてんかん専門医、小児神経専門医、脳神経内科専門医により処方されることが考えられる。専門的知識および経験に基づき、mTOR 阻害薬の血中濃度トラフ値および副作用をモニタリングし評価する。

今後の研究の可能性

TSC における薬剤抵抗性てんかん(DRE)を対象に、mTOR 阻害薬の有用性に関する RCT は1件のみであった。今後、さらに症例数の多い RCT が行われる可能性はある。これらの結果により推奨グレードが変更される可能性はある。

本推奨の適用

適用については前述した利益と害のバランスを考慮して行う。一方、DRE の状態でエベロリムスと他のてんかん外科手術、迷走神経刺激療法(VNS)、食事療法のいずれを優先するか示すエビデンスが無いため、選択においては担当する医師の考えや、患者の医療環境に左右されることが考えられる。パネル会議にてもこの点は今後解決すべき課題としてあげられた。

本 CQ で対象とした RCT 論文

French JA 2016³⁾

資料一覧(以下後出)

資料 systematic review の解説

資料 CQ1 フローダイアグラムと検索式

資料 CQ1 Risk of bias サマリー

資料 CQ1 Risk of bias グラフ

資料 CQ1 Summary of findings (SoF) テーブル

資料 CQ1 Evidence to Decision テーブル

システマティックレビュー

1. 文献解説

データベース検索により Medline (PubMed) 32 件, 医中誌 2 件の研究が同定された。ハンドサーチで 1 件追加された計 35 件から, タイトル・アブストラクトスクリーニングで 22 件を除外し, 質的に統合された研究は 13 件であった。そのなかで, TSC の DRE において mTOR 阻害薬の有効性を検討した RCT は同群を扱った 2 件で^{2,3)}, 一方²⁾は一部抽出データの解析のため除外した。使用したのは 1 件³⁾であり, meta-analysis は行わなかった。

2. 結果

TSC に伴う ASM の単剤, または併用による 2 種類以上のレジメンでの治療で抑制できないてんかん焦点起始発作を対象とした第 III 相国際共同比較検証試験 (EXIST-3 試験) で, 366 例 (日本人 35 例) に対し, エベロリムス低トラフ群 (3~7ng/mL), 高トラフ群 (9~15ng/mL), プラセボ群にランダムに割りづけし, ASM の併用下でエベロリムスまたはプラセボを投与した³⁾。18 週後における焦点起始発作の 50% 発作減少率は, 低トラフ群 28% (95%CI : 20.3-37.3), 高トラフ群 40% (95%CI : 31.5-49.0), プラセボ群 15% (95%CI : 9.2-22.8) で, 両エベロリムス群はプラセボ群間と比較し継続治療の効果を認めた (層別 Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定 低トラフ群 $p=0.0077$, 高トラフ群 $p<0.0001$)。また, 12~18 週後の発作減少率は, 低トラフ群 29% (95%CI : 18.8-41.9), 高トラフ群 40% (95%CI : 35.0-48.7), プラセボ群 15% (95%CI : 0.1-21.7) で, 両エベロリムス群とプラセボ群間に有意差 (順位分散分析 〈analysis of variance : ANOVA〉 低トラフ群 $p=0.0028$, 高トラフ群 $p<0.0001$) を認め, 短期的な有効性も確認された。

エベロリムスに関するいくつかの観察研究^{4~8)}が報告されている。前方視的非盲検の第 I/II 相臨床試験で, エベロリムスを 48 か月間治療継続した症例 (2.0~21.3 歳 : 中央値 8.0 歳) では, 投与 12 週間での 50% 以上発作の減少を認めたのは, 17/20 例 (85%) で, 中央値は 73% であった⁴⁾。

長期継続投与例 (10 か月, 13 か月, 36 か月, 40 か月) で, 50% 以上の発作減少は, それぞれ 13/17 例 (76%), 12/16 例 (75%), 12/15 例 (80%), 13/14 例 (93%) となり, 継続投与

の期間が長くなるほど発作減少率は上昇した⁵⁾。また、別の前方視的観察研究において、15人(1～18歳：中央値6歳)にエベロリムスを投与し、6～50か月(中央値22か月)の観察終了時点で、80%(12/15例)がレスポnderであり、58%(7/12例)に発作は認めなかった。なお、発作頻度全体の減少は、焦点起始発作で60%、全身性强直間代発作で80%、転倒発作で87%と多くの発作型で有効であった。一過性の副作用は93%(14/15例)で認めたが、投与中止となるような重篤な副作用は認めなかった⁶⁾。

また、TSCに伴うてんかん発作にリンパ脈管筋腫に適応のあるmTOR阻害薬であるシロリムス(ラパマイシン)を投与した報告がある^{7,8)}。23人(1.0～10.9歳)の小児例の非盲検RCTでは、シロリムス早期投与群、後期投与はITT(intention-to-treat)解析し、発作頻度が41%(95%CI：-69% - +14%, p=0.11)減少した⁷⁾。治療6か月後に目標トラフ値に達した14例の小児では、Per protocol解析で発作頻度が61%(95%CI：-86% - +6%, p=0.06)減少したが、有意差はなかった。

1年以上シロリムス(ラパマイシン)を服用した長期投与例では、108例(3か月～10歳：平均2.2歳、中央値1.4歳)のうち、53例(49%)で発作が消失、32例(30%)で50%減少し効果を認めた⁸⁾。

RCTとこれらの観察研究の結果を総合的に判断した結果、TSCのDREにおいて、mTOR阻害薬は推奨されると結論した。

前述のEXIST-3試験において、何らかの有害事象(高トラフ群：低トラフ群：プラセボ群でそれぞれ95%：92%：77%)、口内炎(64%：55%：9%)、下痢(22%：17%：5%)、鼻咽頭炎(16%：14%：16%)、上気道感染症(15%：13%：13%)、発熱(14%：20%：5%)において認め、口内炎をはじめ少なからぬ有害事象を認めた。

注意が必要である副作用に間質性肺疾患があり、死亡例が報告されている。その他、感染症の重篤化、B型肝炎の再活性化による肝不全に至った例での死亡が報告されている。また、生ワクチン接種は、本剤による免疫抑制で発症するおそれがあり禁忌である。生ワクチンの接種時期にあたる乳児期～1歳は特に注意が必要である。

検索式

- PubMed 検索：2021年7月14日
"tuberous sclerosis" [mesh] AND ("TOR Serine-Threonine Kinases" [mesh] OR everolimus [mesh] OR sirolimus [mesh] OR mTOR [tiab]) AND (english [la] OR japanese [la]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
= 32件
"tuberous sclerosis" [mesh] AND "randomized controlled trial" AND ("TOR Serine-Threonine Kinases" [mesh] OR everolimus [mesh] OR sirolimus [mesh] OR mTOR [tiab]) AND (english [la] OR japanese [la]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
= 29件
- 医中誌検索：2021年7月14日
(((結節性硬化症／TH or 結節性硬化症／AL) and (てんかん - 薬物抵抗性／TH or てんかん - 薬物抵抗性／AL)) and ((Everolimus／TH or everolimus／AL) or (Sirolimus／TH or sirolimus／AL) or (Sirolimus／TH or rapamycin／AL) or ("TOR Serine-Threonine Kinases"／TH or mTOR／AL))) and (DT=1983 : 2021 and PT= 会議録除く)
= 2件
PubMedにおいてハンドサーチによる文献検索も行った。
医中誌においてハンドサーチによる文献検索も行った(日本語による文献)。

文献

- 1) Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG ; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses : the PRISMA Statement. *Open Med* 2009 ; **3** : e123-30. Epub 2009 Jul 21.
- 2) Curatolo P, Franz DN, Lawson JA, et al. Adjunctive everolimus for children and adolescents with treatment-refractory seizures associated with tuberous sclerosis complex : post-hoc analysis of the phase 3 EXIST-3 trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2018 ; **2** : 495-504.
- 3) French JA, Lawson JA, Yapici Z, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3) : a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2016 ; **388** : 2153-63.
- 4) Krueger DA, Wilfong AA, Holland-Bouley K, et al. Everolimus treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol* 2013 ; **74** : 679-87.
- 5) Krueger DA, Wilfong AA, Mays M, et al. Long-term treatment of epilepsy with everolimus in tuberous sclerosis. *Neurology* 2016 ; **87** : 2408-15.
- 6) Samuelli S, Abraham K, Dressler A, et al. Efficacy and safety of Everolimus in children with TSC - associated epilepsy - Pilot data from an open single-center prospective study. *Orphanet J Rare Dis* 2016 ; **11** : 145.
- 7) Overwater IE, Rietman AB, Bindels-de Heus K, et al. Sirolimus for epilepsy in children with tuberous sclerosis complex : A randomized controlled trial. *Neurology* 2016 ; **87** : 1011-8.
- 8) Zhang MN, Zou LP, Wang YY, et al. Calcification in cerebral parenchyma affects pharmacoresistant epilepsy in tuberous sclerosis. *Seizure* 2018 ; **60** : 86-90.

文献検索式とフローダイアグラム

文献検索

PICO

P : 結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんにおいて

I : mTOR 阻害薬を使用すると

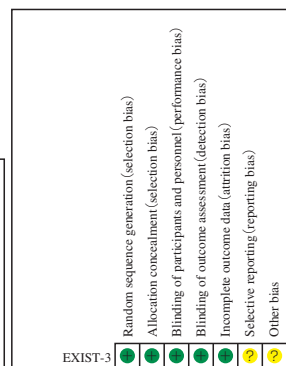
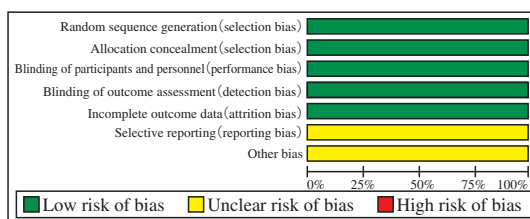
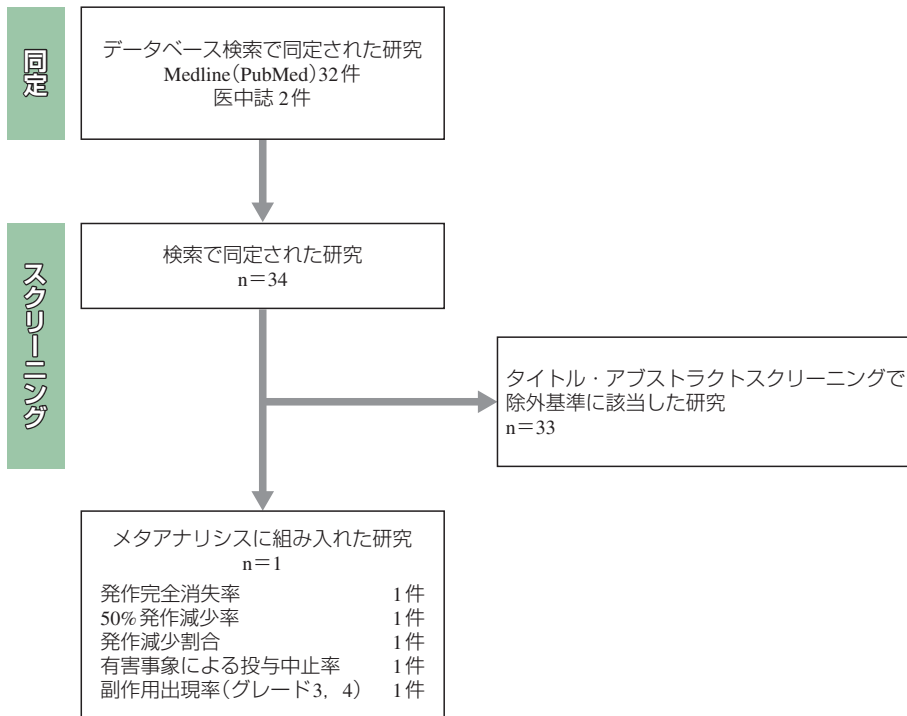
C : mTOR 阻害薬を使用しない場合に比べて

O : 1) 焦点てんかん発作の発作完全消失率, 2) 50% 発作減少率, 3) 発作減少割合はそれぞれ上昇し, 4) 有害事象による投与中止率, 5) グレード3 および4 の副作用出現率は減少するか

検索式・参考にした二次資料

- PubMed 検索 : 2021 年 7 月 14 日
"tuberous sclerosis" [mesh] AND ("drug resistant epilepsy" [mesh] OR (epilepsy [mesh] AND "drug resistance" [mesh]) OR (refractory [tiab] AND epilepsy [tiab])) AND ("TOR Serine-Threonine Kinases" [mesh] OR everolimus [mesh] OR sirolimus [mesh] OR mTOR [tiab]) AND (english [la] OR japanese [la]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
= 32 件
- 医中誌検索 : 2021 年 7 月 14 日
(((結節性硬化症 / TH or 結節性硬化症 / AL) and (てんかん - 薬物抵抗性 / TH or てんかん - 薬物抵抗性 / AL)) and ((Everolimus / TH or everolimus / AL) or (Sirolimus / TH or sirolimus / AL) or (Sirolimus / TH or rapamycin / AL) or ("TOR Serine-Threonine Kinases" / TH or mTOR / AL))) and (DT=1983 : 2021 and PT= 会議録除く)
= 2 件
PubMed においてハンドサーチによる文献検索も行った。

文献検索フローダイアグラム (PRISMA2009 改変)



CQ1 Risk of bias サマリー (右)

CQ1 Risk of bias グラフ (左)

対象の一次研究が 1 報であり、すべてのアウトカムで共通

アウトカム 1：発作完全消失率

アウトカム 2：50% 発作減少率

アウトカム 3：発作減少割合

アウトカム 4：有害事象による投与中止率

アウトカム 5：グレード 3 および 4 の副作用出現率

CQ1 Forest plot

アウトカム 1：発作完全消失率

アウトカム 2：50% 発作減少率

アウトカム 3：発作減少率割合

アウトカム 4：有害事象による投与中止率

アウトカム 5：グレード 3 および 4 の副作用出現率

対象の一次研究が 1 報であるために、フォレストプロットは記載していない。

CQ1 Summary of findings (SoF) テーブル

【結果のまとめ (SoF 表) (ペア比較の meta-analysis)】

重要臨床課題 : CQ: 結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんにおいて, mTOR 阻害薬の併用は同剤を併用しないことよりも推奨されるか

疾患/対象者 : 2 歳 ~ 65 歳の結節性硬化症に合併した 1 ~ 3 剤の抗てんかん薬を内服中の薬剤抵抗性てんかん患者

セティング : 米国, 日本を含む世界 25 개국, 99 医療施設

介入 : mTOR 阻害薬使用

対照 : mTOR 阻害薬不使用

アウトカム 対象者数 (研究数)	期待される絶対効果* (95%信頼区間)		相対効果 : オッズ比 OR (95%信頼区間)	エビデンス の質	コメント
	対照	介入			
アウトカム 1: 発作完全消失率 経過観察期間 : 18 週間 対象者数 (研究数) : 366 名 : 対象 群 119 名, 介入 (低トラフ群) 117 名, 介入 (高トラフ群) 130 名 (366 エピソード)	0.8% (0-4.6)	低トラフ群 5.1% (1.9- 10.8) 高トラフ群 3.8% (1.3- 8.7)	不測定	⊕⊕○○ 低 不精確性に 懸念点がある	mTOR 阻害 薬の投与に より発作完 全消失率を 上げることが 期待される。
アウトカム 2: 50% 発作減少率 経過観察期間 : 18 週間 対象者数 (研究数) : 366 名 : 対象 群 119 名, 介入 (低トラフ群) 117 名, 介入 (高トラフ群) 130 名	15.1% (9.2-22.8)	低トラフ群 28.2% (20.3-37.3) p=0.0077 高トラフ群 40.0% (31.5-49.0) p<0.0001	低トラフ群 2.2 (1.2-4.2) 高トラフ群 3.9 (2.1-7.3)	⊕⊕○○ 低 不精確性に 懸念点がある	mTOR 阻害 薬の投与に より 50% 発 作消失率を 上げることが 期待される。
アウトカム 3: 発作減少割合 経過観察期間 : 18 週間 対象者数 (研究数) : 366 名 : 対象 群 119 名, 介入 (低トラフ群) 117 名, 介入 (高トラフ群) 130 名	14.9% (0.1-21.7)	低トラフ群 29.3% (18.8-41.9) p=0.0028 高トラフ群 39.6% (35.0-48.7) p<0.0001	不測定	⊕⊕○○ 低 不精確性に 懸念点がある	mTOR 阻害 薬の投与に より発作減 少割合を上げ ることが期待 される。
アウトカム 4: 有害事象による 投与中止率 経過観察期間 : 18 週間 対象者数 (研究数) : 388 名 : 対象 群 119 名, 介入 (低トラフ群) 117 名, 介入 (高トラフ群) 130 名	2%	低トラフ群 5% 高トラフ群 3%	不測定	⊕⊕○○ 低 不精確性に 懸念点がある	mTOR 阻害 薬の投与に よる有害事 象の発生は 低いことが 期待される。
アウトカム 5: グレード 3, 4 の副作用出現率 経過観察期間 : 18 週間 対象者数 (研究数) : 388 名 : 対象 群 119 名, 介入 (低トラフ群) 117 名, 介入 (高トラフ群) 130 名	11%	低トラフ群 17.9% 高トラフ群 23.8%	不測定	⊕⊕○○ 低 不精確性に 懸念点がある	mTOR 阻害 薬の投与に よる重篤な 副作用の発 生は低いこ とが期待さ れる。

* : 介入群のリスク (および 95% 信頼区間) は, 対照群におけるリスクと介入による効果 (および 95% 信頼区間) に基づいて推定した。

解説

1RCT が 1 報のみで, サンプルサイズが小さいため, 不精確性が懸念され結果の解釈に慎重が必要である。

CQ1 Evidence to Decision テーブル

【RC-7 EtD フレームワーク (Clinical recommendation: Individual perspective)】

疑問

CQ1: 結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんにおいて、mTOR 阻害薬の併用は同剤を併用しないことよりも推奨されるか

集団	2 歳～65 歳の結節性硬化症に合併した 1～3 剤の抗てんかん薬を内服中の薬剤抵抗性てんかん患者
介入	mTOR 阻害薬使用
比較対照	mTOR 阻害薬不使用
主要なアウトカム	発作完全消失率, 発作減少率平均値, 発作減少率中央値, 忍容性 (有害事象による投与中止率), 副作用 (グレード 3, 4)
セッティング	米国, 日本を含む世界 25 か国, 99 医療施設
視点	individual perspective
背景	結節性硬化症に合併する薬剤抵抗性てんかんの薬物治療の選択
利益相反	なし

評価

基準 1. 問題 この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ いいえ ☐ おそらく, いいえ ☐ おそらく, はい ☒ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	TSC に伴うてんかんは, 薬剤抵抗性で発作のコントロールに難渋することが多い. 小児期の長期にわたる発作コントロール不良は, 精神運動発達遅滞の原因となるため, ASMs に代わる治療としてあげられる mTOR 阻害薬の有効性について評価する必要がある.	TSC に合併する多臓器の過誤腫に対して使用されるが, ASMs としてもその有用性が期待できる点で臨床的な優先事項が高いと考えられる.

基準 2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察												
☐ わずか ☐ 小さい ☒ 中 ☐ 大きい ☐ さまざま ☐ 分からない	関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値 (The relative importance of values of the main outcomes of interests) <table border="1"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th><th>相対効果</th><th>エビデンス確実性</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>発作完全消失率</td><td>重要</td><td>⊕⊕○○ 低</td></tr> <tr> <td>50% 発作減少率</td><td>重要</td><td>⊕⊕○○ 低</td></tr> <tr> <td>発作減少割合</td><td>重要</td><td>⊕⊕○○ 低</td></tr> </tbody> </table>	アウトカム	相対効果	エビデンス確実性	発作完全消失率	重要	⊕⊕○○ 低	50% 発作減少率	重要	⊕⊕○○ 低	発作減少割合	重要	⊕⊕○○ 低	RCT 以外の症例報告などでもてんかん発作に対する有効性が複数報告されている.
アウトカム	相対効果	エビデンス確実性												
発作完全消失率	重要	⊕⊕○○ 低												
50% 発作減少率	重要	⊕⊕○○ 低												
発作減少割合	重要	⊕⊕○○ 低												

基準 3. 望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察									
☐ 大きい ☐ 中 ☒ 小さい ☐ わずか ☐ さまざま ☐ 分からない	<table border="1"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th><th>相対効果</th><th>エビデンス確実性</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有害事象による投与中止率</td><td>重要</td><td>⊕⊕○○ 低</td></tr> <tr> <td>グレード 3, 4 の副作用出現率</td><td>重要</td><td>⊕⊕○○ 低</td></tr> </tbody> </table>	アウトカム	相対効果	エビデンス確実性	有害事象による投与中止率	重要	⊕⊕○○ 低	グレード 3, 4 の副作用出現率	重要	⊕⊕○○ 低	口内炎や感染症などの副作用を高率に認めること, 間質性肺疾患などの重篤な副作用が生じる可能性を念頭に置き, 2 種類以上の ASMs を投与しても抑制できない場合に考慮される.
アウトカム	相対効果	エビデンス確実性									
有害事象による投与中止率	重要	⊕⊕○○ 低									
グレード 3, 4 の副作用出現率	重要	⊕⊕○○ 低									

基準 4. エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察												
☐ 非常に弱い ☒ 弱 ☐ 中 ☐ 強 ☐ 採用研究なし	関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値(The relative importance of values of the main outcomes of interests) <table border="1"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th><th>相対的な重要性</th><th>エビデンスの確実性</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>発作消失・減少率</td><td>重要</td><td>⊕⊕○○ 低 不精確性に懸念点がある</td></tr> <tr> <td>有害事象による投与中止率</td><td>重要</td><td>⊕⊕○○ 低 不精確性に懸念点がある</td></tr> <tr> <td>グレード 3, 4 の副作用出現率</td><td>重要</td><td>⊕⊕○○ 低 不精確性に懸念点がある</td></tr> </tbody> </table>	アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性	発作消失・減少率	重要	⊕⊕○○ 低 不精確性に懸念点がある	有害事象による投与中止率	重要	⊕⊕○○ 低 不精確性に懸念点がある	グレード 3, 4 の副作用出現率	重要	⊕⊕○○ 低 不精確性に懸念点がある	該当する RCT が 1 つであったため、エビデンスの確実性が弱いと判断した。今後さらなる RCT 結果の蓄積が期待される。
アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性												
発作消失・減少率	重要	⊕⊕○○ 低 不精確性に懸念点がある												
有害事象による投与中止率	重要	⊕⊕○○ 低 不精確性に懸念点がある												
グレード 3, 4 の副作用出現率	重要	⊕⊕○○ 低 不精確性に懸念点がある												

基準 5. 価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 重要な不確実性またはばらつきあり ☐ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり ☐ 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ☒ 重要な不確実性またはばらつきはなし	発作完全消失率・減少率、有害事象による投与中止率、グレード 3, 4 の副作用出現率は、投与を検討する人々にとって価値判断に重要な不確実性や多様性はない。	TSC に合併するてんかんは難治に経過するため、発作コントロールへの有効性に関する情報は様々なステークホルダーにとって期待されるものと考えられる。

基準 6. 効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 比較対照が優れている ☐ 比較対照がおそらく優れている ☐ 介入も比較対照もいずれも支持しない ☒ おそらく介入が優れている ☐ 介入が優れている ☐ さまざま ☐ 分からない	ASMs に追加して行われた治療介入で mTOR 阻害薬の低トラフ群、高トラフ群ともにプラセボ群に対して有効性が示されており、おそらく介入が優れている。	個々の症例により mTOR 阻害薬の利益と害の発現は異なるものの、本剤の害がそれほど重篤ではないことから利益が上回ると考えられる。

基準 7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 比較対照の費用対効果がよい ☐ 比較対照の費用対効果がおそらくよい ☒ 介入も比較対照もいずれも支持しない ☐ 介入の費用対効果がおそらくよい ☐ 介入の費用対効果がよい ☐ さまざま ☐ 採用研究なし	長期的な有効性については不明であり、費用対効果に対しては判断不能である。	TSC に合併するてんかんは難治であり、多剤併用療法や外科手術を要することもあるため、mTOR 阻害薬の投与だけの費用対効果を評価するのは困難と考える。
基準 8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きい？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 大きな増加 ☐ 中等度の増加 ☐ 無視できるほどの増加や減少 ☐ 中等度の減少 ☐ 大きな減少 ☐ さまざま ☒ わからない	評価未実施	mTOR 阻害薬は TSC の症例に対して、わが国では保険適用があり、今後の検討課題と考える。
基準 9. 容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☒ はい ☐ さまざま ☐ わからない	DRE に罹患する患者にとって治療選択が増える選択肢は妥当である。	mTOR 阻害薬は TSC の症例に対してわが国では保険適用があり、利害関係者にとっても容認できると考えられる。
基準 10. 実行可能性 その介入は実行可能か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☒ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	専門医が在籍する医療機関であれば実施可能である。	mTOR 阻害薬は TSC の症例に対して、わが国では保険適用があるため実行可能である。

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	わからない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	わからない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	わからない
エビデンスの 確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確 実性または ばらつきあり	重要な不確 実性または ばらつきの 可能性あり	重要な不確実性 またはばらつき はおそらくなし	重要な不確 実性または ばらつきは なし			
効果のバラン ス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく優 れている	介入も比較対照 もいずれも支持 しない	おそらく介 入が優れて いる	介入が優れ ている	さまざま	わから ない
費用対効果	比較対照の 費用対効果が よい	比較対照の 費用対効果が おそらくよ い	介入も比較対照 もいずれも支持 しない	介入の費用 対効果がお そらくよい	介入の費用 対効果がよい	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できるほど の増加や減少	中等度の 減少	大きな 減少	さまざま	わから ない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	わから ない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	わから ない

推奨のタイプ

当該介入に反対する 強い推奨	当該介入に反対する 条件付きの推奨	当該介入または比較対 照のいずれかについて の条件付きの推奨	当該介入の条件付き の推奨	当該介入の強い 推奨
○	○	●	○	○

結論

推奨

mTOR 阻害薬を使用する場合、mTOR 阻害薬を使用しない場合に比べて利益が害を上回ると考えられ「mTOR 阻害薬の併用は同剤を併用しないことに比べて条件付きで推奨される」が1回目の投票で100%の得票率を得た。エビデンスの確実性は「低」であり、推奨度：2(弱い推奨)/エビデンスの確実性(強さ)：C(弱い)とした。

付帯事項：□内炎や感染症などの副作用を高率に認めること、間質性肺疾患などの重篤な副作用が生じる可能性を念頭に置き、2種類以上のASMsを投与しても抑制できない場合に考慮される。

正当性

疑問(CQ)：結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんにおいて、mTOR 阻害薬の併用は同剤を併用しないことよりも推奨されるか

P：結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんにおいて

I：mTOR 阻害薬を使用すると

C：mTOR 阻害薬を使用しない場合に比べて

O：てんかん発作の消失率、減少率、発作減少率中央値は上昇し、忍容性(有害事象による投与中止率)、副作用(グレード 3, 4)は減少するか

患者(P)：結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかん患者

介入(I)：mTOR 阻害薬を使用すると

対照(C)：mTOR 阻害薬を使用しない場合に比べて

アウトカム(O)：1) てんかん発作の完全消失率

2) 発作減少率平均値

3) 発作減少率中央値

4) 忍容性(有害事象による投与中止率)

5) 副作用(グレード 3, 4)

エビデンスの要約：SRの結果、2件のRCTが該当した。しかし、1件は同一の研究対象から18歳未満の小児に絞って事後解析した研究であったため除外し、該当するRCTは1件とした。発作完全消失率は、エベロリムス低トラフ群で5.1%、高トラフ群で3.8%と、プラセボ群0.8%と比較してエベロリムス使用群で高かった。50%発作減少率平均値は、低トラフ群、高トラフ群ともにプラセボ群間と比較し効果を認めた(低トラフ群:28.2%, $p=0.0077$, 高トラフ群:40.0%, $p < 0.0001$)。18週時での発作減少率中央値は、低トラフ群、高トラフ群ともにプラセボ群間に短期的な有効性(低トラフ群:29.3%, $p=0.0028$, 高トラフ群:39.6%, $p < 0.0001$)が確認された。投与中止率は、エベロリムス低トラフ群で5%、エベロリムス高トラフ群で3%と、プラセボ群2%であった。グレード3-4の副作用出現率は、エベロリムス投与群で低トラフ群18%、高トラフ群24%、プラセボ群11%であった。

エビデンスの確実性：バイアスリスクは該当文献がRCTであるため「深刻でない」と判断した。結果の非一貫性は当該文献が1つのRCT研究であり「評価できない」と判断した。非直線性は本CQで設定したPICOと差異がなく、「深刻ではない」と判断した。不精確性は、RCTが1つであり、サンプル数とイベント数が少ないため「非常に深刻である」と判断した。出版バイアスは該当文献が1件であるため、否定は困難であった。各アウトカムの質は「低」であり、これらを総括してエビデンス総体の確実性は「低」とした。

利益と害、負担、コストの判定：mTOR 阻害薬の使用による発作完全消失率、50%発作減少率、発作減少割合はいずれも使用しない場合に比べ増加し、副作用(Grade3, 4)も増加した。副作用は既存の他のASMsと大きな差はなく、その他の治療選択での副作用も考慮して利益が害を上回ると考えた。mTOR 阻害薬の薬価と、入院や外科手術による医療費を勘案すると、本剤だけの費用対効果を判断するのは困難と考えられた。

サブグループに関する検討事項

特になし。

実施にかかわる検討事項

内服投与が正確に行われることを確認する。内服中は、生ワクチン接種は禁忌である。

監視と評価

エベロリムス内服継続による口内炎や感染症、間質性肺炎などの副作用の出現に注意する。重篤な副作用が出現した際には投与中止を検討する。

研究上の優先事項

結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんにおいて mTOR 阻害薬の有用性に関する研究報告は多数あるものの、RCTの報告は1件である。今後さらに症例数の多いRCTが行われる可能性はあり、その結果によっては推奨の強さやエビデンスの強さも変わる可能性はある。

[Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment.org/handbook. より作成]

第 2 章

疾患の概念と 疫学・病態

結節性硬化症とはどのような病気か

要約

1. 結節性硬化症は全身の臓器に過誤組織・過誤腫が発生することにより生じる疾患である。
2. *TSC1*, *TSC2* 遺伝子の病的バリエーションが原因である。
3. 臓器ごとで病的所見や症状を発現しやすい時期が異なり、包括的な診療を必要とする。

解説

疾患の概要

結節性硬化症(TSC)は *TSC1*, *TSC2* 遺伝子の病的バリエーションにより、外胚葉もしくは中胚葉系の臓器(脳, 眼, 皮膚, 心臓, 腎臓, 肺, 口腔等)に過誤組織(生後増大しない)や過誤腫(増大する)を呈する神経皮膚症候群である¹⁾。1880年に脳病理(皮質結節)と知的発達症・てんかんを合併した3症例を報告した Bourneville と、1890年に顔面血管線維腫について報告した Pringle の名前を冠して Bourneville-Pringle 病ともよばれる²⁾。

TSC では各臓器の病的所見や症候は好発の出現、発症年齢が異なる。新生児や乳児期に発症する所見や症候は、早期診断において重要である。一方、生涯にわたって新規の病的所見や症候が出現しうるため、診断後は各年齢に応じた検査が必要である。

近年、mTOR 阻害薬であるエベロリムス、シロリムス(ラパマイシン)の国内保険適用が TSC および TSC 合併症に対して追加され、新規の過誤腫の出現や増大を抑えることが可能となってきた。

診療においては国際 TSC コンセンサス会議が2012年、2021年に診断基準、全身検索、マネジメントの推奨を発表しており、総合的な診療の目安となっている^{3,4)}。また、国内外に TSC の総合外来が登場してきており、施設に集約した診療を行いやすくなってきている。

疫学

TSC の発生頻度は海外の文献では人種差がなく、6,000 人に 1 人とされる⁵⁾。日本の鳥取県米子市での調査においては 39 歳以下では 7,000 人に 1 人であり⁶⁾、海外と同程度と推測される。

TSC1/TSC2 遺伝子と mTOR 蛋白

遺伝形式は常染色体顕性遺伝であるが、患者の 2/3～3/4 は孤発例である。遺伝子は hamartin(TSC1)をコードする *TSC1* 遺伝子(9q34)と tuberin(TSC2)をコードする *TSC2* 遺伝子(遺伝子座 16p13.3)の 2 つが知られている^{7~11)}。*TSC1* 遺伝子は 23 エクソン、*TSC2* 遺伝子は 41 エクソンからなる、ともに大きな遺伝子である^{8,9)}。hamartin と tuberin は複合体(TSC 複合体)を形成し、この複合体が Rheb を介して mTOR を制御する¹¹⁾。mTOR は細胞増殖、細胞分裂、細胞の大きさを制御している。TSC では、*TSC1* 遺伝子、*TSC2* 遺伝子のいずれかの機能喪失型バリエントが発生することで mTOR が活性化して、過剰な蛋白合成や細胞増殖、細胞分裂を促すことで発症する^{7,10,11)}。バリエントの形式としては、1 塩基バリエントから大きな欠失まであり、病的バリエントに関するホットスポットとなる明らかな部位はない。日本では TSC における *TSC1* 遺伝子由来の比率が欧米に比べて高く、日本は *TSC1* : *TSC2* = 1 : 2.2 であるが⁷⁾、欧米は 1 : 5.5 である^{7,10)}。*TSC1* 遺伝子由来の患者は *TSC2* 遺伝子由来に比べ中枢神経症状が軽い。臨床的確定診断をした患者において病的バリエントが同定されないことも多くあり⁷⁾、体細胞モザイクやイントロンバリエントなどの症例も存在する。

臨床症状

TSC は全身の臓器に過誤組織 / 過誤腫が発生することにより生じる疾患である。出現する臓器は代表的なものが脳、眼、皮膚、心臓、腎臓、肺、口腔、歯であるが、それ以外にも肝臓、脾臓、腸管、副腎、甲状腺、卵巣、精巣、骨、大血管に及ぶ¹⁾。もう 1 つの大きな特徴は、年齢に応じてこれら臓器ごとの病変や症状が出現する時期が異なることである^{1,10)}。胎児・新生児期は心横紋筋腫、乳児期はてんかん(特に乳児てんかん性スパズム症候群 : IESS)や脱色素斑、幼児期から学童期はてんかん(特に焦点てんかん)、顔面血管線維腫、思春期からは腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA)、成人期からは女性は肺リンパ脈管平滑筋腫が発症および問題になりやすい。また TSC 関連神経精神症状(TAND)として知的発達症、神経発達症(自閉スペクトラム症 <ASD>)、注意欠如多動症 <ADHD>、限局性学習症)、精神障害(うつ病や不安症等)が起こりうる。神経発達症は幼児期以後、精神障害は思春期以後に問題になりやすい。

1. 中枢神経

中枢神経症状と所見としては、てんかん、SEGA、上衣下結節 (SEN)、皮質結節があげられる。

てんかんについては 2-3, 2-4 にて記述しているため、参照されたい。

SEGA は TSC の患者の 5～20% 程度に発生し、幼児期から学童期に見つかることが多く、増大は 25 歳までとされている。Monro 孔近傍に好発して閉塞性水頭症を起こしうるため、小児期の TSC 診断例では慎重なフォローアップを必要とする^{1, 4, 10)}。TSC の患者は SEGA がなくとも新規発生の検索のために 1～3 年に 1 回以上の MRI のフォローが推奨される⁴⁾。治療にはエベロリムス投与と摘除手術がある^{12, 13)}。エベロリムスは増大をほぼ抑制するため、水頭症のリスクがあると判断された場合は適応になる¹³⁾。手術摘除は取りきれた場合には同部位では再発しない。SEN は TSC の 90% に認め、側脳室内の様々な場所にできる。大きさは 10mm 以下であり、増大はしない。診断的意義があるが、病的意義は乏しい。

皮質結節は過誤組織であり胎児期に発生し、出生後に増大する症例は報告があるものの、ごくまれである。遺伝学的にも結節にはヘテロ接合性の消失 (loss of heterozygosity : LOH) が起きている細胞の割合が少なく、増大の傾向に乏しいことが示唆されている¹⁴⁾。病理学的には、てんかん原性をもつ大脳皮質異形成の 1 つである、限局性皮質異形成の IIb 型 (focal cortical dysplasia : FCD IIb) と同じ構造の皮質白質の構造異常が認められる。てんかんの発生に深くかわり、結節と周囲の組織がてんかん原性の中心となる。

2. 眼

眼科的疾患として最も重要なのは星状膠細胞性過誤腫であり、40～50% の TSC 患者に認められ、年齢の偏りは少ない。多くは無症状であるが、黄斑部に過誤腫がかかる場合に視力低下を起こす。また中心窩から離れた部位でも非裂孔原性網膜剥離や硝子体出血を起こして視力低下を起こすことがある¹⁰⁾。

3. 歯・口腔内

エナメル質に小さな孔が散見するエナメル質小窩状欠損をほぼ全例の患者に認める。乳歯よりも永久歯に発生する。欠損が大きいと知覚過敏を起こすことがある。う歯も通常より起こしやすいと考えられている。腫瘍性病変が口腔粘膜に発生することがあり^{15, 16)}、成人での発生率は 69% との報告がある¹⁶⁾。特に歯肉粘膜には線維腫 (歯肉線維腫) が発生しやすい。機能的な問題がある場合は切除手術を行う^{15, 16)}。

4. 心臓

TSC の成人の 20%、乳児の 90% に心横紋筋腫を認める¹⁾。乳児で心横紋筋腫を認めた患者の 96% が後に TSC の診断を受けたとの報告がある¹⁰⁾。胎児期を含め、超音波検査で発見された場合は診断特異性が高いため、TSC の早期診断のうえで特に重要である^{1, 17)}。胎児期後期に増大し、出生後は縮小していくことが多い。ほとんどは心機能に影響する大きさではないが、大きい場合は心臓内腔や流出路、流入路の狭窄病変となり心不全を起こしう。TSC 合併の心横紋筋腫の数 % に心不全を合併する¹⁸⁾。322 例のレビューでは 11

例(3%)が心合併症で死亡していた¹⁹⁾。治療は血行動態にあわせて内科治療や心筋腫瘍摘出が行われる。エベロリムスが奏効した報告が近年相次いでいる²⁰⁾。腫瘍は電動路に発生すれば不整脈を起こすことがあり^{17,19)}、心電図検査は出生後も定期的に行う³⁾。

5. 呼吸器

呼吸器の腫瘍性病変としては、肺に起きるリンパ脈管筋腫症(LAM)が生命予後にかかわり、最も重要である。女性のTSC患者の80%(日本の報告では40%)が無症候のLAMを発生し、5～10%では呼吸不全につながる症候を発症する^{1,21)}。男性では10%以下である²¹⁾。女性ホルモンがLAMの促進因子であるので、二次性徴後に発症することがほとんどである。成人女性のTSC患者では問題となりやすい^{21,22)}。

臨床症状は嚢胞病変から起きる労作時呼吸困難、咳嗽、気胸、血痰やリンパ流の障害による乳び胸水、下肢リンパ浮腫がある。進行すれば呼吸機能が低下していく。LAM細胞は血行性、リンパ行性に進展する。LAM細胞の進展により二次的に嚢胞を形成し、分布は両側に散在～びまん性・対称性に広がる²³⁾。

検査は通常診療では画像検査、呼吸機能検査が主体に行われる。画像では1～2mm スライス厚の高分解能CT(HRCT)が推奨されている。境界明瞭の1cm以内の嚢胞が両側の全肺野に均等に認められる。呼吸機能検査では閉塞性換気障害のパターンを示すことが多く、一部は拘束性換気障害を呈する^{21～24)}。

治療はmTOR 阻害薬であるシロリムス(ラパマイシン、内服)が国内で保険適用となっている。その他、閉塞性換気障害には気管支拡張薬を使う。気胸は嚢胞由来のため再発しやすい²⁴⁾。多巣性微小結節性肺細胞過形成はⅡ型肺胞上皮細胞が増殖して多発する小結節状の病変である。TSCにはほぼ特異的な病変であるが、LAMに比較して進行は極めて遅く、無症候であることがほとんどである^{1,3,10)}。

6. 腎臓

TSC患者の70%に腎病変が認められる¹⁾。最も問題になりやすい病変は血管筋脂肪腫(angiolipoma: AML)であるが、ほかにも多発性嚢胞腎(PKD)と腎細胞がんも起こりうる¹⁾。AMLの発生頻度はWataya-Kanedaらの報告では日本人TSC患者の61%に起こり、9歳以下では12%、10代では65%であった²⁵⁾。乳幼児期には少ないが、2歳以下でも16%に認めるとの報告もある¹⁰⁾。AMLは初期には無症状であり、腎機能への影響は巨大化するまでは起きない。しかし無症状の段階でも腫瘍内の血管が破裂して出血性ショックにより死亡する場合があります。TSC合併症のなかでも、特に慎重なフォローが必要とされる病態である^{1,10)}。思春期以後に増大しやすく、特に女性ではLAM同様、女性ホルモンが悪化因子であり、妊娠分娩で増大・破裂が起きやすい¹⁰⁾。

臨床症状としてはAML増大そのものについては腹痛、背部痛、腹部膨満、悪心、血尿などがあり、出血時は激痛とショック症状、尿路へ出血した場合は血尿が起きる^{1,10,25,26)}。

検査としてはTSC診断時にMRI検査で一度腎臓の評価を行い、1～3年ごとのフォローアップを生涯行う³⁾。増大増加するAMLや嚢胞がある場合はそれに応じて検査を増やす。詳細な画像評価にはCTやMRIが望ましいが、年少者や発達遅滞などの困難症例では超

音波検査で代替する。腎機能評価は年1回の血清クレアチニンやeGFRの評価を行う³⁾。血清シスタチンCも有用である。血圧の測定は簡便でもあるので、できるだけフォローする。成人では腎細胞がんが生じうるため、腎生検が必要になる場合もある¹⁾。

AMLの治療にはmTOR阻害薬であるエベロリムスが使用される。Yamakadoらの研究では、腫瘍径4cm以上かつ動脈瘤が5mm以上である症例で破裂が多かったとされる²⁶⁾。国際TSCコンセンサス会議では治療開始基準を大規模臨床試験(EXIST-2試験)の結果から無症状でも3cm以上の腫瘍径がある場合としている^{3, 27)}。小児におけるエビデンスは少なく、現時点では主治医の判断により行う状況にある。経皮的腎動脈塞栓術(TAE)はカテーテルを経皮的に腎動脈に挿入して塞栓する方法で出血時にも出血の予防としても行われる。AMLの部分切除(出血予防)や腎摘除(急性期や巨大腫瘍例)も適応になる。

TSCに伴うPKDは両側の腎臓に多数の嚢胞が発生する病態で、経時的に増大増加する。TSCに合併する場合はTSC2と隣接するPKD1(孤発PKDの原因遺伝子)の欠失による隣接遺伝子症候群として発症する²⁸⁾。PKDについては初期には無症状であることが多く、症状を出すのは30代以後が多い。70歳までに半数が末期腎不全になる²⁹⁾。治療は孤発PKDに準じて、降圧薬やバゾプレシンV₂受容体拮抗薬(腎嚢胞の増大・腎機能低下の抑制)が用いられる³⁰⁾。

7. 皮膚症状

皮膚症状は気がつかれやすいためTSCの診断に重要である。顔面血管線維腫は結合組織と血管成分からなる過誤腫であり、5歳以上では80%に認める¹⁰⁾。初期は小さく赤い平坦な血管腫から始まり、増大隆起するため整容上大きな問題になる。シロリムスの塗布薬(保険適用あり)が使用される。進行した病変にはレーザー治療、ピーリング、冷凍凝固法、外科的切除が治療方法としてあげられ、病状に応じて選択される¹⁵⁾。

脱色素斑(白斑)は98%のTSC患者に認める。出生児から出現して体幹、臀部、四肢に非対称に出現する^{1, 10)}。典型的には葉状の形態であり、紙吹雪様白斑は5mm以下の丸いものが集簇したものを指す。頭部線維性局面(fibrous cephalic plaque)は頭皮に出現し固く、隆起増大してゆく。粒起革様皮(shagreen patch)は5歳以後に出現し、思春期以後はよく認める^{1, 10)}。腰仙部、腹部や背部に出現しやすく、表面は碁石状・みかんの皮状などと表現される。爪線維腫は15～29歳の間に出現しやすい¹⁰⁾。爪の基部、爪甲や辺縁から生じる固い腫瘤である。爪の下に出現すると、白癬と間違われやすい。

8. TSC 関連神経精神症状(TAND)

知的発達症は40～50%に認め、30%が重度である^{1, 10, 31, 32)}。重度の例は乳児期から発達の遅れが認められる。特異的な治療法はないが、てんかん(特にIESS)の合併が二次的な知的発達症を起こしうるため³³⁾、てんかんのコントロールは重要である³²⁾。ASDの合併率は20～40%程度である^{1, 31)}。男女比が1:1であり、一般のASDの4:1に比べて差がないため、TSCの病態が発症に強く影響している。ADHDの発症率は20～50%である^{1, 10, 31, 32)}。ASDとADHDは幼児期以後に発見されることが多い。思春期を過ぎると不安症(28～33%)、気分障害(26～30%)を合併する^{31, 34～36)}。うつ病は6%に認める³¹⁾。い

ずれの症状も非 TSC 患者に認められた場合と同じ教育・療育的対処や投薬が原則である。

検索式・参考にした二次資料

- PubMed 検索：2021 年 7 月 14 日
 "Tuberous Sclerosis" [majr] AND "Signs and Symptoms" [mesh] AND review [pt] AND (english [la] OR japanese [ja])
 AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
 = 50 件
- 医中誌検索：2021 年 7 月 14 日
 ((結節性硬化症／TH or 結節性硬化症／AL) and (徴候と症状／TH or 徴候と症状／AL)) and (DT=1983 : 2021 and PT= 会議録除く)
 = 157 件
 PubMed においてハンドサーチによる文献検索も行った。

文献

- 1) Henske EP, Jóźwiak S, Kingswood JC, Sampson JR, Thiele EA. Tuberous sclerosis complex. *Nat Rev Dis Primers* 2016 ; **26** : 16035.
- 2) Gomez MR. History. In : Gomez MR (ed.), Tuberous Sclerosis. 2nd ed., New York : Raven Press, 1988 : 1-8.
- 3) Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, et al. ; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol* 2021 ; **123** : 50-66.
- 4) Krueger DA, Northrup H ; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management : recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013 ; **49** : 255-65.
- 5) Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1991 ; **615** : 125-7.
- 6) Ohno K, Takeshita K, Arima M. Frequency of tuberous sclerosis in San-in district (Japan) and birth weight of patients with tuberous sclerosis. *Brain Dev* 1981 ; **3** : 57-64.
- 7) Niida Y, Wakisaka A, Tsuji T, et al. Mutational analysis of TSC1 and TSC2 in Japanese patients with tuberous sclerosis complex revealed higher incidence of TSC1 patients than previously reported. *J Hum Genet* 2013 ; **58** : 216-25.
- 8) van Sleight M, de Hoogt R, Hermans C, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science* 1997 ; **8** : 277 : 805-8.
- 9) European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 1993 ; **75** : 1305-15.
- 10) Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous Sclerosis. *Lancet* 2008 ; **372** : 657-68.
- 11) Martin KR, Zhou W, Bowman MJ, et al. The genomic landscape of tuberous sclerosis complex. *Nat Commun* 2017 ; **15** : 15816.
- 12) de Ribaupierre S, Dorfmueller G, Bulteau C, et al. Subependymal giant-cell astrocytomas in pediatric tuberous sclerosis disease : when should we operate? *Neurosurgery* 2007 ; **60** : 83-9.
- 13) Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Long-Term Use of Everolimus in Patients with Tuberous Sclerosis Complex : Final Results from the EXIST-1 Study. *PLoS One* 2016 ; **11** : e0158476.
- 14) Fryer AE, Chalmers A, Connor JM, et al. Evidence that the gene for tuberous sclerosis is on chromosome 9. *Lancet* 1987 ; **21** : 659-61.
- 15) 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** : 1095-101.
- 16) Sparling JD, Hong CH, Braham JS, Moss J, Darling TN. Oral findings in 58 adults with tuberous sclerosis complex. *J Am Acad Dermatol* 2007 ; **56** : 786-90.
- 17) Holley DG, Martin GR, Brenner JI, et al. Diagnosis and management of fetal cardiac tumors : a multicenter experience and review of published reports. *J Am Coll Cardiol* 1995 ; **26** : 516-20.
- 18) Nir A, Tajik AJ, Freeman WK, et al. Tuberous sclerosis and cardiac rhabdomyoma. *Am J Cardiol* 1995 ; **76** : 419-21.
- 19) Benyounes N, Fohlen M, Devys JM, Delalande O, Moures JM, Cohen A. Cardiac rhabdomyomas in tuberous sclerosis patients : a case report and review of the literature. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012 ; **105** : 442-5.
- 20) Aw F, Goyer I, Raboisson M J, Boutin C, Major P, Dahdah N. Accelerated Cardiac Rhabdomyoma Regression with Everolimus in Infants with Tuberous Sclerosis Complex. *Pediatr Cardiol* 2017 ; **38** : 394-400.
- 21) Tanaka M, Hirata H, Wataya-Kaneda M, Yoshida M, Katayama I. Lymphangioleiomyomatosis and multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia in Japanese patients with tuberous sclerosis complex. *Respir Investig* 2016 ; **54** : 8-13.

- 22) Moss J, Avila NA, Barnes PM, et al. Prevalence and clinical characteristics of lymphangioleiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; **15** : 669-71.
- 23) Harari S, Torre O, Cassandro R, Moss J. 4 The changing face of a rare disease : lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2015 ; **46** : 1471-85.
- 24) Taveira-DaSilva AM, Moss J. Clinical features, epidemiology, and therapy of lymphangioleiomyomatosis. *Clin Epidemiol* 2015 ; **7** : 249-57.
- 25) 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.
- 26) Yamakado K, Tanaka N, Nakagawa T, Kobayashi S, Yanagawa M, Takeda K. Renal angiomyolipoma : relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture. *Radiology* 2002 ; **225** : 78-82.
- 27) Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2) : a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013 ; **381** : 817-24.
- 28) Longa L, Brusco A, Carbonara C, et al. A tuberous sclerosis patient with a large TSC2 and PKD1 gene deletion shows extrarenal signs of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Contrib Nephrol* 1997 ; **122** : 91-5.
- 29) Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2008 ; **359** : 1477-85.
- 30) Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012 ; **367** : 2407-18.
- 31) de Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, et al. TSC-associated neuropsychiatric disorders (TAND) : findings from the TOSCA natural history study. *Orphanet J Rare Dis* 2018 ; **13** : 157.
- 32) Jülich K, Sahin M. Mechanism-based treatment in tuberous sclerosis complex. *Pediatr Neurol* 2014 ; **50** : 290-6.
- 33) Tuberous Sclerosis Study Group. Tuberous sclerosis complex and epilepsy : recent developments and future challenges. *Epilepsia* 2007 ; **48** : 617-30.
- 34) Gillberg IC, Gillberg C, Ahlsén G. Autistic behaviour and attention deficits in tuberous sclerosis : a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 1994 ; **36** : 50-6.
- 35) Prather P, de Vries P J. Behavioral and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004 ; **19** : 666-74.
- 36) Muzykewicz DA, Newberry P, Danforth N, Halpern EF, Thiele EA. Psychiatric comorbid conditions in a clinic population of 241 patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav* 2007 ; **11** : 506-13.

2-2

第2章 疾患の概念と疫学・病態

結節性硬化症の診断はどのように行うか

要約

1. 診断は遺伝学的診断基準と臨床的診断基準のいずれかを満たすと確定診断となる。
2. 臨床的診断には、11 個の大症状、7 個の小症状からなる診断基準が提唱されている。
3. 遺伝学的検査は、被検者の結節性硬化症関連の所見や症状が診断基準を満たさない場合や、患者の家族の診断において有意義である。
4. 臨床的診断基準を満たす場合でも遺伝学的検査で病的バリエーションが見つからないことがある。体細胞モザイクの例もあることから、遺伝カウンセリングを交えた検査を行うべきである。

解説

1908 年の Vogt の報告では結節性硬化症 (TSC) をてんかん、知的発達症、顔面血管線維腫 (皮脂腺腫) が診断のための三徴とされた¹⁾。この考えはわが国でも広く浸透していた。その後、Gomez がその他の臓器の徴候もまとめることで診断精度が向上し²⁾、TSC 家系内の連鎖解析から遺伝子の同定につながった³⁾。Gomez の基準を修正しつつ 2021 年の国際 TSC コンセンサス会議が提示した診断基準では大症状 11 項目、小症状 7 項目からなる臨床的診断基準が提示されている (表 1)^{4, 5)}。

臨床基準または *TSC1*、*TSC2* 遺伝子いずれかの病的バリエーションがあれば、もう片方を満たさなくとも診断は確定する⁴⁾。いくつかの TSC の特異的所見がありながら臨床診断基準を満たさない場合でも、のちに症状が出現して確定となることも想定される。遺伝学的診断は、TSC 関連の所見があった場合にその患者における診断を確認し、全身検索につなげるうえで重要である。

TSC1、*TSC2* 遺伝子において、TSC を発症させる病的バリエーションは基本的に *TSC1* 蛋白 (hamartin)、*TSC2* 蛋白 (tuberin) の産生を妨げる、または蛋白の機能を不活化するバリエーション (ナンセンス、フレームシフトバリエーション、大きな欠失など)、または蛋白機能にかかわる部位のミスセンスバリエーションである⁴⁾。これまでに見つかった *TSC1*、*TSC2* のバリエーションについての情報は Leiden Open Variation Database (LOVD) のホームページ (<https://databases.lovd.nl/shared/genes/TSC1>, <https://databases.lovd.nl/shared/genes/TSC2>) にまとめられている。発症者の病的バリエーションが確定している場合は、血縁者の診断に役立てることが

できる。一方、TSCではイントロンバリエーション、構造異常、モザイクバリエーションの例があり、TSCの確定診断を受けた患者においても、10～15%は従来の遺伝学的検査の手法では病的バリエーションの同定ができないことに注意すべきである⁴⁾。遺伝学的検査で病的バリエーションがないことによって疾患の診断を否定することはできない。モザイクバリエーションの場合は、TSCの症状や所見が少ない場合もある。この場合でも、胚細胞に病的バリエーションが含まれていると次世代では胚細胞変異として通常の重症度で罹患する可能性がある⁴⁾。

このように遺伝学的検査の結果の解釈は複雑であり、遺伝学的検査は遺伝カウンセリングを前提として行うべきである。

表 1 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バリエーションがあれば、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、TSC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. シャグリーンパッチ (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 (angiolipomas) *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 angiolipoma 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

(結節性硬化症診療ガイドライン 2024〈文献 5〉より(用語一部改変)。英文のオリジナルは国際 TSC コンセンサス会議による文献 4 に記述されている)

検索式・参考にした二次資料

- PubMed 検索：2021 年 7 月 14 日
"Tuberous Sclerosis/diagnosis" [majr] AND review [pt] AND (english [la] OR japanese [ja]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
= 102 件
- 医中誌検索：2021 年 7 月 14 日
((結節性硬化症／MTH) and (DT=1983 : 2021 and PT= 会議録除く and SH= 診断の利用, 診断, 画像診断, X 線診断, 放射性核種診断, 超音波診断)) and (PT= 症例報告・事例除く)
= 115 件
PubMed においてハンドサーチによる文献検索も行った。

文献

- 1) Vogt H. Zur Pathologie und pathologischen Anatomie der verschiedenen Idiotieform Monatsschr Psychiatr Neurol 1908 ; **24** : 106-150.
- 2) Gomez MR. Tuberous Sclerosis. New York : Raven Press, 1979.
- 3) Fryer AE, Chalmers A, Connor JM, et al. Evidence that the gene for tuberous sclerosis is on chromosome 9. *Lancet* 1987 ; **21** : 659-61.
- 4) Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, et al. ; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol* 2021 ; **123** : 50-66.
- 5) 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, 他. 結節性硬化症診療ガイドライン 2024. 日皮会誌 ; **134** : 2237-54.

結節性硬化症に伴うてんかんの疫学

要約

1. 結節性硬化症では7～9割にてんかんを発症する。
2. 結節性硬化症に伴うてんかんは乳児期から遅くとも3歳までに発症する例が多い。
3. 発作型は焦点起始発作とてんかん性スパズムが多く、焦点起始発作は複数出現する傾向にある。
4. 乳児てんかん性スパズム症候群は4割程度の発症率である。
5. 薬剤抵抗性てんかんとなる率が高い。
6. 一部では寛解例もみられるが、その後の再燃については長期的に監視する必要がある。

解説

結節性硬化症(TSC)では患者の7～9割がてんかんを発症する^{1～6)}。TSCに伴うてんかんの調査として、Chu-Shoreら¹⁾が291人の患者に対して後方視的に小児期の詳細を解析している。TSCのてんかんの発症時期の中央値は生後7か月～1歳頃であるが^{1, 5)}、6～7%は新生児期から発症し¹⁾、初発の頻度の一番高い月齢は生後3か月である¹⁾。73%は2歳までに、82%は3歳までにてんかんの診断をなされている^{1, 5)}。TSCの2/3の患者において、てんかん発作が最初に気づかれた症状であり^{7, 8)}、年少時のてんかんはTSC自体の診断につながることが多い。一方、13歳以後の初発もまれにありうる¹⁾。また前方視的に130人のTSC患者を追跡したCapalらの報告では、生後6か月までのてんかん発症は45%、12か月までは67%、24か月までは73%であった⁹⁾。

TSCのてんかんでは患者の67%は焦点起始発作を呈し、39%は乳児てんかん性スパズム症候群(IESS)を呈する⁵⁾。IESSの患者でも、焦点起始発作が先行または同時期に発症することも多く、TSCに伴うIESSにおいては96%で、てんかん性スパズム以外の発作を合併した¹⁾。IESS以外の患者においても半数で2種類以上の発作型を認める。総合的には、93%の症例では明らかな焦点起始発作の形を有する³⁾。このように発作型が焦点起始発作とてんかん性スパズムに分かれること、焦点起始発作が複数起り得ることはTSCに伴うてんかんの特徴である。

TSCに伴うてんかんのうち51～67%は薬剤抵抗性てんかん(DRE)となり^{1～3, 10)}、一般のてんかんより高率に薬剤抵抗性となる。IESSの既往のある患者はその後のてんかんが75%において薬剤抵抗性であり、既往のない患者の場合の40%に比べて有意に多い¹⁾。

TSCに伴うてんかんは全体的には薬剤抵抗性の経過となりやすいが、長期のフォローができた患者において、33%が発作消失を12か月以上維持(平均12歳)できており、そのうち37%(TSCのてんかん全体の12%)が抗発作薬の内服を平均13歳で終了できている¹⁾。このように一部の患者においては寛解傾向も認める。しかしながら、いったん寛解に至った症例でも1/4で再発し、再発までの期間は平均5.6年¹¹⁾と長く、数年間発作が消失していても将来再発するリスクは続くため、長期の監視が必要と考えられる。

検索式・参考にした二次資料

- PubMed 検索 : 2021 年 7 月 14 日
"Tuberous Sclerosis" [majr] AND epilepsy [majr] AND epidemiology [sh] AND (english [la] OR japanese [la]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
= 39 件
- 医中誌検索 : 2021 年 7 月 14 日
((結節性硬化症/TH or 結節性硬化症/AL) and (てんかん/TH or てんかん/AL)) and (DT=1983 : 2021 and PT=会議録除く and SH= 病因, 疫学)
= 82 件
PubMed においてハンドサーチによる文献検索も行った。

文献

- 1) Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010 ; **51** : 1236-41.
- 2) Vignoli A, La Briola F, Turner K, et al. Epilepsy in TSC : certain etiology does not mean certain prognosis. *Epilepsia* 2013 ; **54** : 2134-42.
- 3) Jeong A, Nakagawa JA, Wong M. Predictors of Drug-Resistant Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex. *J Child Neurol* 2017 ; **32** : 1092-8.
- 4) Nababout R, Belousova E, Benedik MP, et al. ; TOSCA Consortium and TOSCA Investigators. Epilepsy in tuberous sclerosis complex : Findings from the TOSCA Study. *Epilepsia Open* 2018 ; **4** : 73-84.
- 5) Kingswood JC, d'Augères GB, Belousova E, et al. ; TOSCA consortium and TOSCA investigators. Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA)-baseline data on 2093 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2017 ; **12** : 2.
- 6) Henske EP, Jóźwiak S, Kingswood JC, Sampson JR, Thiele EA. Tuberous sclerosis complex. *Nat Rev Dis Primers* 2016 ; **26** : 16035.
- 7) Jóźwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, Bielicka-Cymerman J. Usefulness of diagnostic criteria of tuberous sclerosis complex in pediatric patients. *J Child Neurol* 2000 ; **15** : 652-9.
- 8) Thiele EA. Managing epilepsy in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004 ; **19** : 680-6.
- 9) Capal JK, Bernardino-Cuesta B, Horn PS, et al. ; TACERN Study Group. Influence of seizures on early development in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav* 2017 ; **70** (Pt A) : 245-52.
- 10) Vignoli A, La Briola F, Turner K, et al. Epilepsy in adult patients with tuberous sclerosis complex. *Acta Neurol Scand* 2021 ; **144** : 29-40.
- 11) Sparagana SP, Delgado MR, Batchelor LL, Roach ES. Seizure remission and antiepileptic drug discontinuation in children with tuberous sclerosis complex. *Arch Neurol* 2003 ; **60** : 1286-9.

結節性硬化症に伴うてんかんの病態

要約

1. 結節性硬化症に伴うてんかんの発生には大脳皮質結節が深くかわり、結節とその周囲の大脳皮質組織がてんかん原性を有している。
2. ミクロレベルでは分子レベルとして、NMDA 受容体の発現上昇、GABA_A 受容体の発現低下、炎症、SV2A 産生低下や、細胞レベルとして異常な神経細胞と神経接続の異常が起こっている。
3. てんかんの活動が経年的に悪化し、広いてんかんネットワークを作っていく傾向がある。

解説

皮質結節とてんかん発生のメカニズム

結節性硬化症(TSC)に伴うてんかんの特徴の1つは、皮質結節を中心としててんかん原性を獲得することである。皮質結節は過誤組織であり胎児期に発生し、出生後に増大する症例は報告があるがまれである。遺伝学的にも結節にはヘテロ接合性の消失(LOH)が起きている細胞の割合が少なく、増大の傾向に乏しいことが示唆されている¹⁾。

病理学的には、てんかん原性をもつ大脳皮質異形成の1つである、限局性皮質異形成のIIb型(FCD IIb)と同じ構造の皮質白質の構造異常が認められる²⁾。近年、FCD IIbの脳組織の遺伝子解析においてMTOR遺伝子の体細胞変異が見つかったため³⁾、TSCの皮質結節とFCD IIb両者の組織学的な類似には共通の分子学的な背景があると考えられる。

Majorらは、TSCに伴うてんかん外科手術症例の術前脳波検査において、大脳皮質結節のなかと周囲の組織に電極を留置し、周囲の組織からのみ発作性の異常波が検出されたことを報告し⁴⁾、皮質結節周囲の組織にてんかん原性が認められると考えた。また、皮質結節がなくとも乳児てんかん性スパズム症候群(IESS)を生じたTSC症例⁵⁾や、TSC症例の切除脳組織やTSCモデルマウスでは皮質結節がない場所でもてんかん原性を有するという報告⁶⁾は皮質結節の外でてんかん原性を有しているという点でMajorの主張を支持している。しかしその後、MohamedらがMajorと同様の方法にて検討したところ、すべての患者において、皮質結節のなかのみ、もしくは結節のなか、および結節周囲の組織から発

作性の異常波が出現した。また結節の切除のみで従来の報告と同程度のでんかん発作の抑止が得られたことから、結節自体がむしろてんかん発生の主役と主張している⁷⁾。

実際には、TSC 症例の頭部画像や手術中の肉眼において結節と判断される部位は、判断者によって差異があり境界が曖昧である。実際に文献ごとで扱っている結節の形態も微細なものからはっきりしたものまで様々である。MRI 画像も撮像技術の進歩に伴い、より微細な構造異常部位も検出されるようになってきている⁸⁾。てんかん原性をもつ脳組織と皮質結節の関係については、今後の研究の進歩に期待したい。

ミクロレベルでのてんかん発生のメカニズム

てんかんはさらにミクロなレベルでの現象が原因となりうる。分子レベルの異常、神経細胞レベルの異常、神経細胞がある程度集まってできる局所のネットワークの異常である。

分子レベルの異常については、NMDA 受容体の mRNA の発現上昇や、GABA_A 受容体の mRNA の発現低下が認められることや⁹⁾、炎症性サイトカインの上昇、神経興奮を抑制するシナプス小胞を構成する蛋白の1つである synaptic vesicle protein 2A (SV2A) の産生低下¹⁰⁾が起きていると考えられている。細胞レベルでは、皮質結節の周囲に存在する巨細胞、異形神経細胞、非定型星細胞は GABA 系神経細胞による抑制系が減少傾向にあり、てんかん原性が生じる^{4, 11)}。結節にみられる cytomegalic neuron の活動電位の出現が頻回であったり、mTOR を介した神経シナプス産生の過剰¹²⁾もてんかん原性の獲得につながる。ネットワークの異常としては FCD IIb においては興奮性に作用する神経の異常な接続や、抑制性神経細胞の接続の減少が局所で起こっているため、TSC でも同様の現象が起きていると推察される²⁾。

てんかんネットワークの形成と経年的な拡大

このように、マクロの視点では皮質結節が出現し、結節やその周囲の組織がてんかん原性にかかわる。ミクロの視点では局所のネットワークや細胞・分子レベルの異常が起こっている。TSC 以外においても、てんかんを理解するためには、マクロとミクロの視点が必要であるが、TSC に伴うてんかんでは、前述したように特に疾患に特異的なマクロ・ミクロの現象が複合的にあわさって起きている。TSC に伴うてんかんでは、年齢が上がるるとてんかんネットワークが脳葉や脳全体のマクロなレベルで広がり、てんかん発作が悪化していく¹¹⁾。

てんかんでは一般的に kindling とよばれる現象が存在し、大脳皮質のある部位でてんかん発作が頻回に出現して周辺の皮質にもてんかんが拡がる時間が続くと、二次的に巻き込まれて発火していた皮質がてんかん原性を獲得し、時間経過とともに自律しててんかんを起こすようになって考えられている¹³⁾。TSC の患者ではミクロレベルでももともと大脳皮質がてんかん原性を獲得しやすい状況にあるため、てんかん初期では小さい範囲の焦点

起始発作であったものが、発作が拡がることで周囲の組織もてんかん原性を獲得していく。てんかん原性を新たに獲得した部位ともの部位が機能的につながり、てんかんネットワークとして拡がっていくと考えられている¹¹⁾。発症初期には単一の焦点であっても、急速に複数もしくは広範にてんかん原性部位が拡がる¹⁴⁾。皮質/皮質下のネットワークの異常形成が、発作を全般化させたり、てんかん性スバズムの発生を促す¹⁵⁾。難治化したてんかん性スバズムや多焦点の発作を呈する症例では、高周波脳波解析や脳磁図解析により広範に複数の複雑な分布でのてんかん関連の部位を認める^{16, 17)}。

検索式・参考にした二次資料

- PubMed 検索：2021 年 7 月 14 日
"Tuberous Sclerosis" [majr] AND epilepsy [majr] AND (pathology [sh] OR physiopathology [sh]) AND (english [la] OR japanese [la]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
= 195 件
- 医中誌検索：2021 年 7 月 14 日
(結節性硬化症/TH or 結節性硬化症/AL) and (てんかん/TH or てんかん/AL)) and (DT=1983 : 2021 and PT=会議録除く and SH=病理学)
= 35 件
PubMed においてハンドサーチによる文献検索も行った。

文献

- 1) Niida Y, Stemmer-Rachamimov AO, Logrip M, et al. Survey of somatic mutations in tuberous sclerosis complex (TSC) hamartomas suggests different genetic mechanisms for pathogenesis of TSC lesions. *Am J Hum Genet* 2001 ; **69** : 493-503.
- 2) Wong M. Mechanisms of epileptogenesis in tuberous sclerosis complex and related malformations of cortical development with abnormal glioneuronal proliferation. *Epilepsia* 2008 ; **49** : 8-21.
- 3) Lim JS, Kim WI, Kang HC, et al. Brain somatic mutations in MTOR cause focal cortical dysplasia type II leading to intractable epilepsy. *Nat Med* 2015 ; **21** : 395-400.
- 4) Major P, Rakowski S, Simon MV, et al. Are cortical tubers epileptogenic? Evidence from electrocorticography. *Epilepsia* 2009 ; **50** : 147-54.
- 5) Kaufmann R, Kornreich L, Goldberg-Stern H. Unusual clinical presentation of tuberless tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2009 ; **24** : 361-4.
- 6) Wang Y, Greenwood JS, Calcagnotto ME, Kirsch HE, Barbaro NM, Baraban SC. Neocortical hyperexcitability in a human case of tuberous sclerosis complex and mice lacking neuronal expression of TSC1. *Ann Neurol* 2007 ; **61** : 139-52.
- 7) Mohamed AR, Bailey CA, Freeman JL, Maixner W, Jackson GD, Harvey AS. Intrinsic epileptogenicity of cortical tubers revealed by intracranial EEG monitoring. *Neurology* 2012 ; **79** : 2249-57.
- 8) Widjaja E, Simao G, Mahmoodabadi SZ, et al. Diffusion tensor imaging identifies changes in normal-appearing white matter within the epileptogenic zone in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Res* 2010 ; **89** : 246-53.
- 9) White R, Hua Y, Scheithauer B, Lynch DR, Henske EP, Crino PB. Selective alterations in glutamate and GABA receptor subunit mRNA expression in dysplastic neurons and giant cells of cortical tubers. *Ann Neurol* 2001 ; **49** : 67-78.
- 10) Toering ST, Boer K, de Groot M, et al. Expression patterns of synaptic vesicle protein 2A in focal cortical dysplasia and TSC-cortical tubers. *Epilepsia* 2009 ; **50** : 1409-18.
- 11) Curatolo P. Intractable epilepsy in tuberous sclerosis : is the tuber removal not enough? *Dev Med Child Neurol* 2010 ; **52** : 987.
- 12) McDaniel SS, Wong M : Therapeutic role of mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition in preventing epileptogenesis. *Neurosci Lett* 2011 ; **497** : 231-9.
- 13) Morrell F. Varieties of human secondary epileptogenesis. *J Clin Neurophysiol* 1989 ; **6** : 227-75.
- 14) Weiner HL. Tuberous sclerosis and multiple tubers : localizing the epileptogenic zone. *Epilepsia* 2004 ; **45** Suppl 4 : 41-2.
- 15) Seri S, Cerquiglini A, Pisani F, Michel CM, Pascual Marqui RD, Curatolo P : Frontal lobe epilepsy associated with tuberous sclerosis : electroencephalographic-magnetic resonance image fusioning. *J Child Neurol* 1998 ; **13** : 33-8.
- 16) Okanishi T, Akiyama T, Tanaka S, et al. Interictal high frequency oscillations correlating with seizure outcome in patients with widespread epileptic networks in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2014 ; **55** : 1602-10.
- 17) Okanishi T, Akiyama T, Mayo E, et al. Magnetoencephalography spike sources interrelate the extensive epileptogenic zone of tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Res* 2016 ; **127** : 302-10.

第 3 章

検査

結節性硬化症の診療に有用な頭部画像検査は何か

要約

1. 結節性硬化症における脳病変は、皮質結節、放射状大脳白質神経細胞移動線、上衣下巨細胞性星細胞腫、上衣下結節がある。
2. これらの検索や変化の評価には、一般的に行われる頭部画像検査のなかでは頭部 MRI 画像を選択する。
3. てんかんに関連の強い皮質結節はいくつかのサブタイプがあり、MRI の各撮像法を組みあわせて評価する。
4. 上衣下巨細胞性星細胞腫は、増大すると水頭症による死亡リスクのある病変であり、25 歳頃までは定期画像評価を行う。

解説

TSC の病変全体について

結節性硬化症(TSC)における脳病変には皮質結節、放射状大脳白質神経細胞移動線、上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA)、上衣下結節(SEN)があげられる。皮質結節は実際には皮質下にも及ぶ結節である。

2,093 人の TSC 患者を集計した Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) のレジストリ研究では、それぞれの発生率は皮質結節が 82%、放射状大脳白質神経細胞移動線が 21%、SEGA が 24%、SEN が 78% となっている¹⁾。

2021 年に国際 TSC コンセンサス会議が発表した Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations(以下、ITSC-CG の推奨)において、TSC を疑った例は、年齢に関係なく頭部 MRI を行うべきであるとしている²⁾。MRI の利用できない環境では、CT や超音波検査(大泉門が開いている乳児まで)が代替されるが、解像度や検索範囲が限定されるため詳細な評価には不向きである²⁾。CT は皮質結節、SEGA、SEN における石灰化を見つけやすいが、石灰化病変自体の病的意義は乏しい。

早期の病変発見は TSC の早期診断につながり、意義が大きい。胎児超音波検査や胎児 MRI においても、大半の例では皮質結節や SEGA、SEN を見つけることができる^{3, 4)}。

Słowińska らの研究では生後4か月以内に診断に至った TSC の例では、頭部 MRI による病変の発見が 74% 例において確定診断の決め手となったとしている⁵⁾。

皮質結節について

皮質結節はてんかんの発生と関連の深い病変であり、病理的には FCD IIb に類似している⁶⁾。皮質結節の周囲の皮質組織または皮質結節内部がてんかん原性を有し、てんかん外科の皮質切除手術の範囲決定において重要である^{7,8)}。また以下に示すように、皮質結節の程度は、ある程度てんかんを含む神経学的予後の推測に役立つ。

1. MRI について

MRI 画像では、FLAIR 像において高信号の皮質および皮質下にまたがる病変として出現し、大きさは皮質内に収まる小さいものもあれば、脳葉レベルで広がり、深部白質から側脳室に接するものもある。また T2 強調像・FLAIR 像において結節の直下から側脳室に向けて放射状大脳白質神経細胞移動線が高信号の線状病変として認める。

いくつかの論文では、Type A: T2 強調像と FLAIR 像にて高信号、T1 強調像にて等信号、拡散変化なし、Type B: T2 強調像と FLAIR 像にて高信号で T1 強調像で低信号、拡散増加、Type C: T2 強調像で高信号、FLAIR 像で rim があり中心低信号、T1 強調像にて低信号、拡散増加の3種類に分ける方法が採られている^{9,10)}。

また、結節内が髄液と等信号になる病変分類^{11,12)}をシスト状病変と定義する文献(これは Type C のうち、より構造異常が強い病変と考えられる)や、皮質側に広く一塊に分布し側脳室まで連続するものをびまん性病変と呼ぶ文献もある¹²⁾。

皮質結節と神経学的予後についての検討もなされてきており、Doherty の研究では皮質結節の個数とてんかんおよび発達の重症度は相関するとしているが¹³⁾、実際に皮質結節はサイズの差が大きいため、その後の研究では結節全体の個数と神経学的予後の相関については否定的である^{10,14)}。皮質結節の体積について FLAIR 像の高信号領域を結節とみなした Jansen の研究では、結節の脳大脳に対する体積比がてんかん発症の早さと発達の遅れとの相関を示している¹⁴⁾。Type B の結節の数、総面積とてんかんの早期発症の相関や¹⁰⁾、Type A 病変が主体の個体は神経学的予後がよく、Type C 病変主体では SEGA の発生、乳児てんかん性スパズム症候群 (IESS) の発症、てんかん発作の頻度の高い傾向にある。シスト状病変の出現や個数の多さは、TSC2 遺伝子病的バリエーション、IESS の発症、てんかんの発症、薬剤抵抗性てんかん (DRE) となること、重度の発達の遅れと相関する^{12,15)}。びまん性病変の存在は IESS の発症や重度の発達の遅れと相関する¹⁵⁾。

また、皮質結節の出現部位とてんかんに関する研究としては、結節の周囲に脳波や脳磁図においててんかん性放電を認めることや¹⁶⁾、結節が頭頂葉下部、中前頭回、中側頭回、中心回付近にある場合はてんかん原性を持つことが多いことが報告されている¹⁷⁾。皮質結節の多い患者や熱性けいれんを経験した患者では、海馬形態の異常や海馬硬化が認められる傾向がある¹⁸⁾。

MRI を用いたより詳細な検討としては、皮質結節とてんかんの関連としては拡散係数の増加がてんかん原性をもつ皮質結節に強くみられることや^{19,20)}、コネクティビティ解析における淡蒼球と皮質結節の結合が IESS の予測因子であることが証明されているが²¹⁾、コンピュータによる特殊な計算が必要であり、臨床的には応用が難しい。

2. その他の画像について

脳磁図を用いた解析では、発作間欠期にてんかん活動のある皮質結節周辺にてんかん活動が収束する傾向にあるが、必ずしも得られた間欠期活動部位がてんかん原性部位そのものを表すとは限らない^{22~27)}。脳波記録から MRI 画像に重複させる電流源推定イメージも、間欠期の脳波活動がてんかん原性の領域に収束する傾向がある^{28,29)}。FDG-PET および発作間欠期脳血流 SPECT の低下部位はてんかん焦点を表すが、乳児では糖の取り込みがもともと少ないため、特異性が低い^{30,31)}。発作時脳血流 SPECT は発作起始領域となる領域をよく反映する^{32,33)}。 α -[11C] methyl-L-tryptophan を用いた PET では、てんかん活動のある皮質結節領域の取り込みが高い^{34,35)}。機能的 MRI はてんかん活動を有する皮質結節領域に BOLD (blood-oxygen-level dependent) 効果を認める³⁶⁾。

SEGA と SEN について

SEGA は Monro 孔付近に好発する所見で、組織学的良性の腫瘍 (WHO グレード I) であるが、増大すると急性または緩徐進行性の水頭症を発症させることがあり、生命予後にかわる病変である。胎児期から見つかることもある。TSC2 病的バリエントと TSC1 病的バリエントではそれぞれ発生率が 34%、13% と TSC2 の病的バリエントに多い³⁷⁾。SEGA の増大傾向は 20 歳頃までと考えられているため³⁷⁾、25 歳までの 1~3 年ごとの MRI 撮影が ITSCCG によって推奨されている²⁾。増大傾向にある場合、1 cm 以上の長径がある場合は SEGA とみなす^{38,39)}。ガドリニウム造影剤による造影 MRI は SEGA の弁別、サイズ評価、rim の評価に役立つとされるが、「脳腫瘍診療ガイドライン 2019 年版」においても腫瘍の造影は SEGA の診断項目には入っておらず³⁹⁾、ITSCCG の推奨においても潜在的な副作用を考慮して小児期は造影を避けるべきとしている²⁾。

SEN は側脳室内の尾状核に沿って出現する病変であり、T1 強調像で高信号、T2 強調像では様々な信号で認められ、造影効果があるときもある。内部に石灰化が伴いやすい。Monro 孔付近にある SEN で、石灰化が不完全、5 mm 以上の長径、ガドリニウムの造影効果がある場合は SEGA に移行するリスクが高いとされる⁴⁰⁾。

検索式・参考にした二次資料

- PubMed 検索：2021 年 7 月 14 日
Tuberous Sclerosis [majr] AND epilepsy [mesh] AND ("tomography, x-ray computed" [mesh] OR "magnetic resonance imaging" [mesh] OR ultrasonography [mesh] OR "positron emission tomography" [mesh]) AND (english [la] OR Japanese [ja]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
= 167 件

- 医中誌検索：2021年7月14日
 ((結節性硬化症/TH or 結節性硬化症/AL) and (てんかん/TH or てんかん/AL) and ((X線CT/TH or X線CT/AL) or (MRI/TH or MRI/AL) or (超音波診断/TH or 超音波診断/AL)) and (DT=1983:2021 and PT=会議録除く)
 = 77件
 PubMedにおいてハンドサーチによる文献検索も行った。

文献

- 1) TOSCA investigators. Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) - baseline data on 2093 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2017 ; **12** : 2.
- 2) Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, et al.; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol* 2021 ; **123** : 50-66.
- 3) Malinger G, Prabhu A, Maroto González A, et al. Fetal neurosonography as accurate tool for diagnosis of brain involvement in tuberous sclerosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2023 ; **62** : 391-7.
- 4) Bekiesinska-Figatowska M, Sobieraj P, Pasieczna M, Szymkiewicz-Dangel J. Early Diagnosis of Tuberous Sclerosis Complex : Prenatal Diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2023 ; **44** : 1070-6.
- 5) Słowińska M, Józwiak S, Peron A, et al. Early diagnosis of tuberous sclerosis complex : a race against time. How to make the diagnosis before seizures? *Orphanet J Rare Dis* 2018 ; **13** : 25.
- 6) Wong M. Mechanisms of epileptogenesis in tuberous sclerosis complex and related malformations of cortical development with abnormal glioneuronal proliferation. *Epilepsia* 2008 ; **49** : 8-21.
- 7) Major P, Rakowski S, Simon MV, et al. Are cortical tubers epileptogenic? Evidence from electrocorticography. *Epilepsia* 2009 ; **50** : 147-54.
- 8) Mohamed AR, Bailey CA, Freeman JL, Maixner W, Jackson GD, Harvey AS. Intrinsic epileptogenicity of cortical tubers revealed by intracranial EEG monitoring. *Neurology* 2012 ; **79** : 2249-57.
- 9) Gallagher A, Grant EP, Madan N, Jarrett DY, Lyczkowski DA, Thiele EA. MRI findings reveal three different types of tubers in patients with tuberous sclerosis complex. *J Neurol* 2010 ; **257** : 1373-81.
- 10) Jesmanas S, Norvainytė K, Gleizienė R, Šimoliūnienė R, Endzinienė M. Different MRI-defined tuber types in tuberous sclerosis complex : Quantitative evaluation and association with disease manifestations. *Brain Dev* 2018 ; **40** : 196-204.
- 11) Gallagher A, Chu-Shore CJ, Montenegro MA, et al. Associations between electroencephalographic and magnetic resonance imaging findings in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Res* 2009 ; **87** : 197-202.
- 12) Okanishi T, Fujimoto A, Kanai S, et al. Association between diffuse cerebral MRI lesions and the occurrence and intractability of West syndrome in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav* 2020 ; **103** (Pt A) : 106535.
- 13) Doherty C, Goh S, Young Poussaint T, Erdag N, Thiele EA. Prognostic significance of tuber count and location in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2005 ; **20** : 837-41.
- 14) Jansen FE, Vincken KL, Algra A, et al. Cognitive impairment in tuberous sclerosis complex is a multifactorial condition. *Neurology* 2008 ; **70** : 916-23.
- 15) Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010 ; **51** : 1236-41.
- 16) Seri S, Cerquiglini A, Pisani F, Michel CM, Pascual Marqui RD, Curatolo P. Frontal lobe epilepsy associated with tuberous sclerosis : electroencephalographic-magnetic resonance image fusion. *J Child Neurol* 1998 ; **13** : 33-8.
- 17) Ellingson BM, Hirata Y, Yogi A, et al. Topographical Distribution of Epileptogenic Tubers in Patients With Tuberous Sclerosis Complex. *J Child Neurol* 2016 ; **31** : 636-45.
- 18) Gama HP, da Rocha AJ, Valério RM, da Silva CJ, Garcia LÁ. Hippocampal Abnormalities in an MR Imaging Series of Patients with Tuberous Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010 ; **31** : 1059-62.
- 19) Jansen FE, Braun KP, van Nieuwenhuizen O, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging and identification of the epileptogenic tuber in patients with tuberous sclerosis. *Arch Neurol* 2003 ; **60** : 1580-4.
- 20) Yogi A, Hirata Y, Karavaeva E, et al. DTI of tuber and peritubular tissue can predict epileptogenicity in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2015 ; **85** : 2011-5.
- 21) Cohen AL, Mulder BPF, Prohl AK, et al.; Tuberous Sclerosis Complex Autism Center of Excellence Network Study Group. Tuber Locations Associated with Infantile Spasms Map to a Common Brain Network. *Ann Neurol* 2021 ; **89** : 726-39.
- 22) Koptelova A, Bikmullina R, Medvedovsky M, et al. Ictal and interictal MEG in pediatric patients with tuberous sclerosis and drug resistant epilepsy. *Epilepsy Res* 2018 ; **140** : 162-5.
- 23) Okanishi T, Akiyama T, Mayo E, et al. Magnetoencephalography spike sources interrelate the extensive epileptogenic zone of tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Res* 2016 ; **127** : 302-10.
- 24) Kamimura T, Tohyama J, Oishi M, et al. Magnetoencephalography in patients with tuberous sclerosis and localization-related

- epilepsy. *Epilepsia* 2006 ; **47** : 991-7.
- 25) Wu JY, Sutherling WW, Koh S, et al. Magnetic source imaging localizes epileptogenic zone in children with tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2006 ; **66** : 1270-2.
 - 26) Jansen FE, Huiskamp G, van Huffelen AC, et al. Identification of the epileptogenic tuber in patients with tuberous sclerosis : a comparison of high-resolution EEG and MEG. *Epilepsia* 2006 ; **47** : 108-14.
 - 27) Iida K, Otsubo H, Mohamed IS, et al. Characterizing magnetoencephalographic spike sources in children with tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2005 ; **46** : 1510-7.
 - 28) Kargiotis O, Lascano AM, Garibotto V, et al. Localization of the epileptogenic tuber with electric source imaging in patients with tuberous sclerosis. *Epilepsy Res* 2014 ; **108** : 267-79.
 - 29) Kalantari BN, Salamon N. Neuroimaging of tuberous sclerosis : spectrum of pathologic findings and frontiers in imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2008 ; **190** : W304-9.
 - 30) Nishida M, Asano E, Juhász C, Muzik O, Sood S, Chugani HT. Cortical glucose metabolism correlates negatively with delta-slowing and spike-frequency in epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Hum Brain Mapp* 2008 ; **29** : 1255-64.
 - 31) Rintahaka PJ, Chugani HT. Clinical role of positron emission tomography in children with tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 1997 ; **12** : 42-52.
 - 32) Aboian MS, Wong-Kissel LC, Rank M, Wetjen NM, Wirrell EC, Witte RJ. SISCOM in children with tuberous sclerosis complex-related epilepsy. *Pediatr Neurol* 2011 ; **45** : 83-8.
 - 33) Koh S, Jayakar P, Resnick T, Alvarez L, Liit RE, Duchowny M. The localizing value of ictal SPECT in children with tuberous sclerosis complex and refractory partial epilepsy. *Epileptic Disord* 1999 ; **1** : 41-6.
 - 34) Asano E, Chugani DC, Muzik O, et al. Multimodality imaging for improved detection of epileptogenic foci in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2000 ; **54** : 1976-84.
 - 35) Chugani DC, Chugani HT, Muzik O, et al. Imaging epileptogenic tubers in children with tuberous sclerosis complex using alpha- [11C] methyl-L-tryptophan positron emission tomography. *Ann Neurol* 1998 ; **44** : 858-66.
 - 36) Jacobs J, Rohr A, Moeller F, et al. Evaluation of epileptogenic networks in children with tuberous sclerosis complex using EEG-fMRI. *Epilepsia* 2008 ; **49** : 816-25.
 - 37) Jansen AC, Belousova E, Benedik MP, et al. Clinical Characteristics of Subependymal Giant Cell Astrocytoma in Tuberous Sclerosis Complex. *Front Neurol* 2019 ; **10** : 705.
 - 38) Roth J, Roach ES, Bartels U, et al. Subependymal giant cell astrocytoma : diagnosis, screening, and treatment. Recommendations from the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference 2012. *Pediatr Neurol* 2013 ; **49** : 439-44.
 - 39) 2. 小児脳腫瘍編 上衣下巨細胞性星細胞腫 (SEGA). 日本脳腫瘍学会, 編. 日本脳神経外科学会, 監修. 脳腫瘍診療ガイドライン 2019 年版, 第 2 版. 東京 : 金原出版, 2019.
 - 40) Nabbut R, Santos M, Rolland Y, Delalande O, Dulac O, Chiron C. Early diagnosis of subependymal giant cell astrocytoma in children with tuberous sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999 ; **66** : 370-5.

3-2

第3章 検査

結節性硬化症に伴うてんかんの通常脳波検査の意義は何か

要約

1. 通常脳波検査は乳児期のてんかん発症、神経発達症、てんかん外科手術後の発作予後の評価に有用な可能性がある。

解説

結節性硬化症(TSC)では、7～9割の症例でてんかんを合併し^{1～4)}、そのうち6～8割は生後12か月以内に発症する^{1,5～7)}。そのため、乳児期早期にTSCと診断された場合はてんかんの発症リスクが高いといえる⁸⁾。てんかんを合併したTSCの6%において新生児期にてんかんを発症したという報告⁷⁾や、生後7か月までにTSCと診断された28例のうち19例(68%)でてんかんを認め、そのうちの14例(74%)が臨床発作より先行して背景活動の異常や棘波/棘徐波などのてんかん性異常波を認めたという報告がある⁸⁾。てんかん発症前のてんかん性の脳波異常に対する治療を行う試験が海外ではいくつか行われている。これらについては5-2で詳述する。

薬剤抵抗性てんかん(DRE)のTSC症例に対して外科手術が行われているが、術前の通常脳波検査所見と術後発作予後の関連についての報告がある。外科手術後の発作消失に関して、①頭部MRI所見と頭蓋内脳波結果により決定されたてんかん原性病変の完全除去、②限局する頭皮上発作間欠期脳波活動の存在、③発作間欠期脳波と発作時脳波の病変部位の一致が強い予後予測因子であるという報告⁹⁾や、発作間欠期脳波での片側性焦点性異常波が関連しているという報告¹⁰⁾がある。

TSC患者において、自閉スペクトラム症(ASD)や知的発達症を含む神経発達症と通常脳波検査所見の関連についての報告もある。TSC患者66例の認知適応能力の変化を後方視的に検討した研究では、1分間あたりの発作間欠期てんかん性異常波の出現頻度は、知能指数(intelligence quotient: IQ)/発達指数(developmental quotient: DQ)が低い症例で増加し、IQ/DQが改善した症例では減少していた¹¹⁾。Numisらは、TSC患者80人をASDあり群34人、ASDなし群46人に分けて通常脳波検査を実施したところ、ASDあり群で発作間欠期に側頭部と後頭葉の異常波出現率が高く(特に左側で高かった)、限局性徐波や全般性徐波の出現頻度は両群で有意差を認めなかった¹²⁾。その他の臨床情報を組みあわせて多変量解析を行ったところ、TSC患者においてTSC1遺伝子の病的バリエーションを伴うとASD発症リスクは減少し、左側頭葉に発作間欠期棘波を認めるとASD発症リスクが上昇

したと報告している¹²⁾。Staley らは、TSC 患者 257 例を対象に通常脳波検査を行い、自傷行為を認めた症例では、精神症状を伴わない症例に比べて左前頭葉に棘波を認める頻度が有意に高かったと報告している¹³⁾。

検索式・参考にした二次資料

- PubMed 検索：2021 年 7 月 14 日
Tuberous Sclerosis [majr] AND epilepsy [mesh] AND "electroencephalography" [mesh] AND (english [la] OR Japanese [ja]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
= 144 件
- 医中誌検索：2021 年 7 月 14 日
((結節性硬化症 /TH or 結節性硬化症 /AL) and (てんかん /TH or てんかん /AL) and (脳波記録法 /TH or 脳波記録法 /AL)) and (DT=1983 : 2021 PT= 会議録除く)
= 59 件
PubMed においてハンドサーチによる文献検索も行った。

文献

- 1) Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010 ; **51** : 1236-41.
- 2) Vignoli A, La Briola F, Turner K, et al. Epilepsy in TSC : certain etiology does not mean certain prognosis. *Epilepsia* 2013 ; **54** : 2134-42.
- 3) Jeong A, Nakagawa JA, Wong M. Predictors of Drug-Resistant Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex. *J Child Neurol* 2017 ; **32** : 1092-8.
- 4) Nabbout R, Belousova E, Benedik MP, et al.; TOSCA Consortium and TOSCA Investigators. Epilepsy in tuberous sclerosis complex : Findings from the TOSCA Study. *Epilepsia Open* 2018 ; **4** : 73-84.
- 5) Słowińska M, Józwiak S, Peron A, et al. Early diagnosis of tuberous sclerosis complex : a race against time. How to make the diagnosis before seizures? *Orphanet J Rare Dis* 2018 ; **13** : 25.
- 6) Tuberous Sclerosis Complex Autism Center of Excellence Research Network. Presentation and Diagnosis of Tuberous Sclerosis Complex in Infants. *Pediatrics* 2017 ; **140** : e20164040.
- 7) Kotulska K, Jurkiewicz E, Domańska-Pakieła D, et al. Epilepsy in newborns with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol* 2014 ; **18** : 714-21.
- 8) Wu JY, Peters JM, Goyal M, et al. Clinical Electroencephalographic Biomarker for Impending Epilepsy in Asymptomatic Tuberous Sclerosis Complex Infants. *Pediatr Neurol* 2016 ; **54** : 29-34.
- 9) Krsek P, Jahodova A, Kyncl M, et al. Predictors of seizure-free outcome after epilepsy surgery for pediatric tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2013 ; **54** : 1913-21.
- 10) Zhang K, Hu WH, Zhang C, Meng FG, Chen N, Zhang JG. Predictors of seizure freedom after surgical management of tuberous sclerosis complex : A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res* 2013 ; **105** : 377-83.
- 11) van Eeghen AM, Chu-Shore CJ, Pulsifer MB, Camposano SE, Thiele EA. Cognitive and adaptive development of patients with tuberous sclerosis complex : a retrospective, longitudinal investigation. *Epilepsy Behav* 2012 ; **23** : 10-15.
- 12) Numis AL, Major P, Montenegro MA, Muzykewicz DA, Pulsifer MB, Thiele EA. Identification of risk factors for autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2011 ; **76** : 981-7.
- 13) Staley BA, Montenegro MA, Major P, et al. Self-injurious behavior and tuberous sclerosis complex : frequency and possible associations in a population of 257 patients. *Epilepsy Behav* 2008 ; **13** : 650-3.

3-3

第3章 検査

結節性硬化症に伴うてんかんの 長時間ビデオ脳波モニタリング検査の意義は何か

要約

1. 長時間ビデオ脳波モニタリングは、発作型の判定と発作焦点の同定を通じた適切な治療方針の決定に有用である。また乳児期早期、てんかん発症前から定期的に繰り返し施行すれば、臨床発作の出現に先行して早期診断とその後の経過の予測に有用な可能性がある。

解説

結節性硬化症(TSC)に伴うてんかんはしばしば難治性であり、適切な治療方針を決めるために長時間ビデオ脳波モニタリング(VEEG)を行い、発作時脳波を観察して発作型を可能な限り正確に判定する必要がある。51症例に対してVEEGを行ったSaviniらの報告¹⁾では、焦点起始発作と焦点起始のてんかん性スパズムが最も高頻度の発作型であった。発作波の起始は様々であるが、前頭中心領域が40%と多く、起始時の臨床症状は行動の停止が最も多かった。てんかん性スパズムは全年齢で見られ、しばしば非対称性であったという。

てんかん外科手術(焦点切除術など)の適応や術式を判断するためには、VEEGにより複数の発作を記録して発作焦点の数や局在を把握することが不可欠である。TSCにおけるてんかん焦点のほとんどは皮質結節かその周囲、一部は海馬に存在する。焦点の局在は発作時脳波に加え、頭部MRI、脳血流SPECT(発作時ないし発作間欠期)²⁾、PET、脳磁図など複数の神経生理学的検査と神経画像検査を組みあわせることにより総合的に推定される。焦点切除術における手術範囲を決めるうえでは、VEEGによる発作時脳波とMRIにおける皮質結節の局在を対応させ、主たるてんかん原性結節を同定する³⁾。これは手術による良好な転帰、すなわち発作の減少ないし消失、知能・行動発達の改善、あるいは生活の質(QOL)の改善に寄与すると考えられる^{4,5)}。

なお近年の研究成果として、てんかん発症前のTSCの乳児(7か月未満)において、臨床発作の発症前にVEEGを定期的に繰り返し施行することにより検出されたてんかん性異常波が、近未来のてんかん発症リスクを予測するバイオマーカーとして有用であることが報告された。Wuらによると、発作間欠期のてんかん性放電(interictal epileptiform discharges)の存在は、その後の臨床発作の出現異常をかなりの程度予測する⁶⁾。ただし、感度と陽性的中率は約80%と比較的高いが、特異度は約60%、陰性的中率は約70%とあま

り高くない⁷⁾。脳波にてんかん性放電が出現する以前に臨床発作が出現してしまう患者もまれではない⁸⁾。それでも多くの患者においては、てんかん性放電が出現してから臨床発作が出現するまでの間に早期治療(予防的治療)を行える時間(therapeutic time window)を見出せることが明らかになった。この時間を利用して、早期(臨床発作の出現する前)からビガバトリン(VGB)投与を開始する予防的治療に関する共同研究が近年、欧米諸国で進められた。そのうち欧州諸国を中心に進められた EPISTOP プロジェクトの研究の一部として、乳児期早期から定期的に繰り返す VEEG がその後のてんかんや知能・行動発達の予後を予測するバイオマーカーとなるかが検討された。その成果によると、初回脳波検査における背景脳波異常(とりわけ dysmature パターン)は生後 24 か月における自閉スペクトラム症(ASD)的傾向と相関する⁹⁾。また、脳波検査でてんかん性異常波が初めて検出された月齢が若いと、その後(生後 24 か月まで)の知的発達が遅れやすく、てんかんは薬剤抵抗性となりやすい⁸⁾。

検索式・参考にした二次資料

- PubMed 検索：2021 年 7 月 14 日
Tuberous Sclerosis [majr] AND epilepsy [mesh] AND ("electroencephalography" [mesh] AND video [tw]) AND (english [la] OR Japanese [la]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
= 32 件
- 医中誌検索：2021 年 7 月 14 日
((結節性硬化症 / TH or 結節性硬化症 / AL) and (てんかん / TH or てんかん / AL) and (脳波記録法 / TH or 脳波記録法 / AL) and (ビデオ / AL or Video / AL)) and (DT=1983 : 2021 PT= 会議録除く)
= 5 件
PubMed においてハンドサーチによる文献検索も行った。

文献

- 1) Savini MN, Mingarelli A, Vignoli A, et al. Ictal signs in tuberous sclerosis complex : Clinical and video-EEG features in a large series of recorded seizures. *Epilepsy Behav* 2018 ; **85** : 14-20.
- 2) Song P, Joo EY, Seo DW, Hong SB. Seizure localization in patients with multiple tubers : presurgical evaluation in tuberous sclerosis. *J Epilepsy Res* 2012 ; **2** : 16-20.
- 3) Baumgartner JE, Wheless JW, Kulkarni S, et al. On the surgical treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Pediatric Neurosurg* 1997 ; **27** : 311-8.
- 4) Koh S, Jayakar P, Dunoyer C, et al. Epilepsy surgery in children with tuberous sclerosis complex : presurgical evaluation and outcome. *Epilepsia* 2000 ; **41** : 1206-13.
- 5) Karenfort M, Kruse B, Freitag H, Pannek H, Tuxhorn I. Epilepsy surgery outcome in children with focal epilepsy due to tuberous sclerosis complex. *Neuropediatrics* 2002 ; **33** : 255-61.
- 6) Wu JY, Peters JM, Goyal M, et al. Clinical Electroencephalographic Biomarker for Impending Epilepsy in Asymptomatic Tuberous Sclerosis Complex Infants. *Pediatr Neurol* 2016 ; **54** : 29-34.
- 7) Wu JY, Goyal M, Peters JM, et al. Scalp EEG spikes predict impending epilepsy in TSC infants : A longitudinal observational study. *Epilepsia* 2019 ; **60** : 2428-36.
- 8) De Ridder J, Verhelle B, Vervisch J, et al. Early epileptiform EEG activity in infants with tuberous sclerosis complex predicts epilepsy and neurodevelopmental outcomes. *Epilepsia* 2021 ; **62** : 1208-19.
- 9) De Ridder J, Lavanga M, Verhelle B, et al. Prediction of Neurodevelopment in Infants With Tuberous Sclerosis Complex Using Early EEG Characteristics. *Front Neurol* 2020 ; **11** : 582891.

3-4

第3章 検査

結節性硬化症に伴う乳児てんかん性スパズム症候群 (West 症候群を含む)の早期発見には何を行うか

要約

1. 結節性硬化症に伴う乳児てんかん性スパズム症候群の早期発見には、生後早期からの脳波モニタリングが有用な可能性がある。

解説

てんかん発作は TSC 患者の 9 割の初発症状であり、初診時の主症状および診断の根拠となることが多い症状とされている¹⁾。てんかんの初発年齢は生後 4～6 か月で、なかでも幼児期のてんかん発作は、TSC 患者の 65% 以上にみられる。乳児期には乳児てんかん性スパズム症候群 (IESS, West 症候群を含む)が多く、てんかん性スパズムを発症した 76% の患者の IQ は 70 未満であり²⁾、発症後は知的発達症を将来的に合併する可能性が極めて高いため、できるかぎり早期に診断して治療を行う必要がある^{1～4)}。

てんかんの検査には、脳波検査を用いる。小児の TSC 患者では、てんかんの有無にかかわらず、生後早期からの脳波モニタリングは、転帰を大幅に改善する^{3, 4)}。

Wu らは、前方視的観察研究に登録された TSC とてんかん性放電を有するすべての乳児が、その後てんかんを発症することを報告した(陽性適中率 100%)⁵⁾。欧州エキスパートオピニオンとして、乳児期早期に TSC と診断された場合は生後 6 か月までは月 1 回の頻度で睡眠時と覚醒時の脳波検査を行い、異常所見が認められなくてもその後は 6～8 週間ごとに脳波検査を行うことを推奨している。特定の脳波パターンは、その後の発作の発症を予測する可能性がある⁵⁾。臨床的発作を伴わなくても、発作性てんかん発射を認めた場合は、mTOR 阻害薬やビガバトリン (VGB) の早期導入を考慮する⁴⁾。生後 1 か月までの患者においても、TSC 患者の場合、乳幼児期にてんかんを発症する可能性が予測されるので、脳波の検査を行うことはてんかん発作の早期発見に有用である。そのほか、保護者にてんかん性スパズムがどのようなものであるかをよ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³⁾。てんかん性スパズムは TSC 患者の 50～70% にみられ、従来の治療を受けた 25 人中 10 人 (40%) がてんかん性スパズムを発症したのとは対照的に、前述の脳波モニタリングをしながら、予防治療を受けた小児は 2 年間の研究期間中、誰もてんかん性スパズムを発症しなかった⁶⁾。

ただし、過密な脳波モニタリングは多くの被験者にとって困難であり、脱落率が 10% と高い要因になっている。毎月ビデオ脳波モニタリング (VEEG) を行っても、94 人中 22

人の患者(23%)において、臨床発作の前に無症候性てんかん性放電を同定できなかった。無症候性てんかん性放電の発作の発症に対する陽性的中率は77%であった。脳波の判読は特に幼児においては困難な場合があり、多くの場合、評価者間に所見の不一致が生じる。

EPISTOP 試験では、すべての脳波が3人の独立した脳波判読者によって判読されたが、電氣的発作または臨床的発作の認識に関して判読は一致したものの、7例(7%)でてんかん性放電の診断に関して不一致を認めた。てんかん発症の信頼できるバイオマーカーとしての脳波の使用は、まだ厳密に検証されていないが、てんかんに進展するリスクの高い小児を同定し、不顕性発作を有する患者を検出するうえで、十分な予測価値がある。

TSC2 遺伝子の病的バリエーションをもつ症例は *TSC1* 遺伝子の病的バリエーションをもつ症例に比べて、てんかンを伴う割合が有意に高いと報告されている($p=0.02$)⁷⁻⁹⁾。なかでも *TSC2* 遺伝子の病的バリエーション患者の56%が乳児てんかん性スパズムを呈し、*TSC1* 遺伝子の病的バリエーション患者およびバリエーション非同定患者より多い($p<0.0005$)⁸⁾。*TSC2* 遺伝子の病的バリエーションはてんかん性スパズムおよび他のてんかん型の発生を有意に増加させた。しかし、*TSC2* 遺伝子の中央領域(エクソン23~33)に位置するミスセンス変異は、てんかん性スパズムの発生率の有意な低下と関連するという報告もある¹⁰⁾。

TSC患者のてんかんの原因は、大脳皮質から皮質下にかけて多発する結節であり、脳の発生段階の形成異常である。TSCに特異的な脳病変(大脳皮質結節, SEN, SEGAを含む)はCTやMRIで観察される。TSCのてんかん原性焦点は、大脳皮質結節と考えられており¹¹⁾、皮質結節の個数の多さ(7個以上)は、IESSや薬剤抵抗性てんかん(DRE)の発症と相関することが示唆されている。また、直径4 cm以上の皮質結節を含むびまん性病変を有する患者のIESSの既往は感度68%、特異度96%であった。びまん性病変が2か所以上ある患者では、薬剤抵抗性IESSの既往があり、その感度は89%、特異度は91%であった¹²⁾。特定の結節の位置がけいれんと有意に関連することはないとする報告¹³⁾と、前頭部の皮質結節よりも頭頂・後頭部の皮質結節のほうがてんかん発作の発症年齢が早いとする報告^{14,15)}がある。

検索式・参考にした二次資料

- PubMed 検索：2021年7月14日
Tuberous Sclerosis [majr] AND ("spasms, infantile" [mesh] OR west [tiab]) AND diagnosis [sh] AND (english [la] OR Japanese [la]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
= 40件
- 医中誌検索：2021年7月14日
(結節性硬化症/TH or 結節性硬化症/AL) and ((てんかん - 点頭/TH or てんかん - 点頭/AL) or (てんかん - 点頭/TH or ウエスト症候群/AL) or West/AL)) and (DT=1983 : 2021 and PT= 会議録除く and SH= 診断の利用, 診断, 画像診断, X線診断, 放射性核種診断, 超音波診断)
= 28件
PubMedにおいてハンドサーチによる文献検索も行った。

文献

- 1) Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008 ; **372** : 657-68.

- 2) Muzykewicz DA, Costello DJ, Halpern EF, Thiele EA. Infantile spasms in tuberous sclerosis complex : prognostic utility of EEG. *Epilepsia* 2009 ; **50** : 290-6.
- 3) Curatolo P, Jóźwiak S, Nabbout R ; TSC Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC) : clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2012 ; **16** : 582-6.
- 4) Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex : Updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2018 ; **22** : 738-48.
- 5) Wu JY, Peters JM, Goyal M, et al. Clinical Electroencephalographic Biomarker for Impending Epilepsy in Asymptomatic Tuberous Sclerosis Complex Infants. *Pediatr Neurol* 2016 ; **54** : 29-34.
- 6) Kotulska K, Kwiatkowski DJ, Curatolo P ; EPISTOP Investigators. Prevention of Epilepsy in Infants with Tuberous Sclerosis Complex in the EPISTOP Trial. *Ann Neurol* 2021 ; **89** : 304-14.
- 7) Napolioni V, Moavero R, Curatolo P. Recent advances in neurobiology of Tuberous Sclerosis Complex. *Brain Dev* 2009 ; **31** : 104-13.
- 8) Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet.* 2001 ; **68** : 64-80.
- 9) Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010 ; **51** : 1236-41.
- 10) Okanishi T, Fujimoto A, Kanai S, et al. Association between diffuse cerebral MRI lesions and the occurrence and intractableness of West syndrome in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav* 2020 ; **103** (Pt A) : 106535.
- 11) van Eeghen AM, Nellist M, van Eeghen EE, Thiele EA. Central TSC2 missense mutations are associated with a reduced risk of infantile spasms. *Epilepsy Res* 2013 ; **103** : 83-7.
- 12) Nabbout R, Santos M, Rolland Y, Delalande O, Dulac O, Chiron C. Early diagnosis of subependymal giant cell astrocytoma in children with tuberous sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999 ; **66** : 370-5.
- 13) Wilbur C, Sanguanersmri C, Chable H, et al. Manifestations of Tuberous Sclerosis Complex : The Experience of a Provincial Clinic. *Can J Neurol Sci* 2017 ; **44** : 35-43.
- 14) Yamada H, Akiyoshi K, Izumi T. The ominous sequence in patients with tuberous sclerosis complex. *Brain Dev* 2014 ; **36** : 254-8.
- 15) Wong V, Khong PL. Tuberous sclerosis complex : correlation of magnetic resonance imaging (MRI) findings with comorbidities. *J Child Neurol* 2006 ; **21** : 99-105.

第4章

薬剤抵抗性 てんかんの 考え方

結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんの定義とは何か

要約

1. 結節性硬化症の研究における薬剤抵抗性てんかん(難治てんかん)の定義は文献ごとで異なっており、多くの文献は具体的な薬剤数や発作頻度にふれず、「結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかん」と述べるにとどまっている。
2. 国際抗てんかん連盟による定義である「忍容性があり、適切に選択および使用された2種類以上の抗発作薬(単剤または併用療法)を十分に試しても持続的なてんかん発作消失が得られない場合」に準じていると考えられる。
3. 結節性硬化症におけるてんかん患者のうち5～6割が薬剤抵抗性であると考えられる。

解説

結節性硬化症(TSC)の各研究における薬剤抵抗性てんかん(DRE)の定義は、一般的に受け入れられている2010年に提唱された国際抗てんかん連盟(ILAE)の定義「忍容性があり、適切に選択および使用された2種類以上の抗発作薬(ASMs, 単剤または併用療法)を十分に試しても持続的なてんかん発作消失が得られない場合」¹⁾に沿っているか^{2~6)}、3種類以上のASMsに抵抗性としているか⁷⁾、もしくは「抗発作薬の使用数は提示せず、多数の抗発作薬を使用してもてんかん発作消失が得られず、または薬物に反応しない状態」を定義^{8~10)}として多くの論文が執筆されている。ILAEの定義に沿っている文献や明確な薬剤数、発作頻度を定義づけしている文献は少なく、定義に言及せず「TSCの難治てんかん・薬剤抵抗性てんかん」としている文献が多い。例えばいくつかのTSCのDREのてんかん外科手術の評価方法についての研究や^{11~13)}、DREをもつTSCにおいててんかん外科手術群と非手術群の群間差を比べる研究において²⁾DREについての定義が明示されていない。TSCのてんかんに特異的なDREの定義を示しているものはない。

TSCのDREの定義が明示されていない文献では「薬剤抵抗性」に相当する用語として「Refractory」「Uncontrivable」「Medically refractory」「Pharmacoresistant」などで記載がなされている。

TSCのてんかんにおける代表的なランダム化比較試験(RCT)としてEXIST-3試験があるが、EXIST-3試験におけるDREの定義は「8週間の観察期間に16回以上の焦点性てん

かん発作があり、かつ21日以上が発作間欠期がないこと」としている¹⁴⁾。またTSCのてんかん焦点切除術における後方視的多施設共同研究では「①薬剤に抵抗性のあるてんかんの診断を受けていること、②月に2回以上の発作があること」を定義としている¹⁴⁾。

単施設もしくは多施設のTSC患者の自然史を調べ、てんかん発症者における「DRE」に至った割合を調べた比較的大きな調査がいくつかある。Chu-Shoreらによる291人のTSC患者についての調査であり、てんかんの発症率が85%、てんかん発症者中63%がDRE(3種類の第1選択薬となるASMsでもコントロールできないことと定義)に至っている¹⁵⁾。Vignoliらによる160人のTSC患者への調査で、てんかんの発症率が73%であり、てんかん発症者中51%がDRE(2種類の第1選択薬となるASMsでもコントロールできないことと定義)に至っている⁵⁾。同じくVignoliらによる成人患者257人の調査ではてんかん発症率は71%であり、そのうち薬剤抵抗性(「忍容性があり、適切に選択および使用された2種類以上のASMs(単剤または併用療法)を十分に試しても持続的なてんかん発作消失が得られない場合」と定義)は67%であった⁵⁾。Jeongらの米国とベルギーにおけるTSC患者1,816人の調査では焦点てんかんを発症した患者のうち60%が薬剤抵抗性(「適切に選択および使用された2種類以上のASMs(単剤または併用療法)を十分に試しても持続的なてんかん発作消失が得られない場合」と定義)であった¹⁶⁾。これは一般のてんかんにおいて、成人の1/3、小児の20～25%において薬剤抵抗性であること^{17, 18)}に比して高い割合と考えられる。

ASMsで効果が得られない場合の他の治療方法として、外科手術^{2, 13, 19～21)}、脳深部刺激療法(DBS)²²⁾、responsive neurostimulation(RNS)²³⁾、食事療法²⁴⁾、エベロリムス²⁵⁾、カンナビジオール²⁶⁾による研究があるが、これらの研究においてもTSCのDREの定義を明確にはしていない。

総じて、てんかんにおいて一般的に受容されているILAEの分類を以てDREと考えている研究が多いと推察できる。

検索式・参考にした二次資料

- PubMed 検索：2021年7月14日
"tuberous sclerosis" [mesh] AND ("drug resistant epilepsy" [mesh] OR (epilepsy [mesh] AND "drug resistance" [mesh]) OR (refractory [tiab] AND epilepsy[tiab])) AND (english [la] OR japanese [la]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
= 148件
- 医中誌検索：2021年7月14日
((結節性硬化症／TH or 結節性硬化症／AL) and (てんかん - 薬物抵抗性／TH or てんかん - 薬物抵抗性／AL)) and (DT=1983 : 2021 and PT= 会議録除く)
= 9件
PubMedにおいてハンドサーチによる文献検索も行った。

文献

- 1) Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy : consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010 ; **51** : 1069-77.
- 2) Teutonico F, Mai R, Devinsky O, et al. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex : early predictive elements and outcome. *Childs Nerv Syst* 2008 ; **24** : 1437-45.

- 3) Zamponi N, Petrelli C, Passamonti C, Moavero R, Curatolo P. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in tuberous sclerosis. *Pediatr Neurol* 2010 ; **43** : 29-34.
- 4) Guerreiro MM, Andermann F, Andermann E, et al. Surgical treatment of epilepsy in tuberous sclerosis : strategies and results in 18 patients. *Neurology* 1998 ; **51** : 1263-9.
- 5) Vignoli A, La Briola F, Turner K, et al. Epilepsy in adult patients with tuberous sclerosis complex. *Acta Neurol Scand* 2021 ; **144** : 29-40.
- 6) Grayson LE, Peters JM, McPherson T, et al. Pilot Study of Neurodevelopmental Impact of Early Epilepsy Surgery in Tuberous Sclerosis Complex. *Pediatr Neurol* 2020 ; **109** : 39-46.
- 7) Youn SE, Park S, Kim SH, Lee JS, Kim HD, Kang HC. Long-term outcomes of ketogenic diet in patients with tuberous sclerosis complex-derived epilepsy. *Epilepsy Res* 2020 ; **164** : 106348.
- 8) Koh S, Jayakar P, Resnick T, Alvarez L, Liit RE, Duchowny M. The localizing value of ictal SPECT in children with tuberous sclerosis complex and refractory partial epilepsy. *Epileptic Disord* 1999 ; **1** : 41-6.
- 9) Lazarowski A, Seveler G, Taratuto A, Massaro M, Rabinowicz A. Tuberous sclerosis associated with MDR1 gene expression and drug-resistant epilepsy. *Pediatr Neurol* 1999 ; **21** : 731-4.
- 10) Vannicola C, Tassi L, Barba C, et al. Seizure outcome after epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex : Results and analysis of predictors from a multicenter study. *J Neurol Sci* 2021 ; **427** : 117506.
- 11) Connolly MB, Henderson G, Steinbok P. Tuberous sclerosis complex : a review of the management of epilepsy with emphasis on surgical aspects. *Childs Nerv Syst* 2006 ; **22** : 896-908.
- 12) Weiner HL, Carlson C, Ridgway EB, et al. Epilepsy surgery in young children with tuberous sclerosis : results of a novel approach. *Pediatrics* 2006 ; **117** : 1494-502.
- 13) Jansen FE, van Huffelen AC, Algra A, van Nieuwenhuizen O. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis : a systematic review. *Epilepsia* 2007 ; **48** : 1477-84.
- 14) French JA, Lawson JA, Yapici Z, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3) : a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2016 ; **388** : 2153-63.
- 15) Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010 ; **51** : 1236-41.
- 16) Jeong A, Nakagawa JA, Wong M. Predictors of Drug-Resistant Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex. *J Child Neurol* 2017 ; **32** : 1092-8.
- 17) Drug resistant epilepsy. EPILEPSY FOUNDATION. <https://www.epilepsy.com/treatment/medicines/drug-resistant-epilepsy> [閲覧日 : 2024.7.1]
- 18) Perucca E, Perucca P, White HS, Wirrell EC. Drug resistance in epilepsy. *Lancet Neurol* 2023 ; **22** : 723-34.
- 19) Lachhwani DK, Pestana E, Gupta A, Kotagal P, Bingaman W, Wyllie E. Identification of candidates for epilepsy surgery in patients with tuberous sclerosis. *Neurology* 2005 ; **64** : 1651-4.
- 20) Bollo RJ, Kalhorn SP, Carlson C, Haegeli V, Devinsky O, Weiner HL. Epilepsy surgery and tuberous sclerosis complex : special considerations. *Neurosurg Focus* 2008 ; **25** : E13.
- 21) Moavero R, Cerminara C, Curatolo P. Epilepsy secondary to tuberous sclerosis : lessons learned and current challenges. *Childs Nerv Syst* 2010 ; **26** : 1495-504.
- 22) Zheng H, Chengcheng W, Bin J, et al. Deep Brain Stimulation of Anterior Thalamic Nucleus for Treatment of Patient with Tuberous Sclerosis-Related Refractory Epilepsy. *World Neurosurg* 2020 ; **138** : 141-4.
- 23) McDermott DS, Mirro EA, Fetrow K, et al. Brain-Responsive Neurostimulation for the treatment of adults with epilepsy in tuberous sclerosis complex : A case series. *Epilepsia Open* 2021 ; **6** : 419-24.
- 24) Coppola G, Klepper J, Ammendola E, et al. The effects of the ketogenic diet in refractory partial seizures with reference to tuberous sclerosis. *Eur J Paediatr Neurol* 2006 ; **10** : 148-51.
- 25) Kadish NE, Riedel C, Stephani U, Wiegand G. Developmental outcomes in children/adolescents and one adult with tuberous sclerosis complex (TSC) and refractory epilepsy treated with everolimus. *Epilepsy Behav* 2020 ; **111** : 107182.
- 26) Barnett JR, Grinspoon RA, Harisinghani M, Caruso PA, Thiele EA. The efficacy of cannabidiol on renal angiomyolipoma and subependymal giant cell tumor volume in tuberous sclerosis complex. *J Clin Neurosci* 2020 ; **77** : 85-8.

4-2

第4章 薬剤抵抗性てんかんの考え方

結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんとなる患者の特徴は何か

要約

1. 結節性硬化症においては、7～9割の患者でてんかん、4～6割の患者(てんかんを発症した結節性硬化症患者の5～7割)で薬剤抵抗性てんかんを合併する。
2. 結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんとなる患者の特徴には、1～2歳未満の発症、乳児てんかん性スパズム症候群の既往、知的発達症、自閉スペクトラム症の併存、4～7か所以上の皮質結節、脳実質の石灰化、TSC2遺伝子の病的バリエーションなどがあげられる。

解説

結節性硬化症(TSC)においては、7～9割の患者でてんかん、4～6割の患者(てんかんを発症したTSC患者の5～7割)で薬剤抵抗性てんかん(DRE)を合併する^{1～5)}。

2010年にChu-Shoreらは、291例のTSC患者の後方視的研究において、84%でてんかん、38%で乳児てんかん性スパズム症候群(IESS)を合併し、53%でDREを呈した(てんかんを発症したTSC患者のうち63%)と報告している¹⁾。また、2013年にVignoliらは、160例のTSC患者の後方視的研究において、72%でてんかんを合併し、37%でDREを呈した(てんかんを発症したTSC患者のうち51%)と報告している²⁾。また、2017年にJeongらは、2,034例のTSC患者の多施設自然歴データベースによる後方視的研究において、86%でてんかん、45%でIESS、84%で焦点てんかんを合併し、焦点てんかん患者の60%で薬剤抵抗性を呈したと報告している³⁾。さらに、2018年にNabboutらは、2,216例のTSC患者の国際多施設疾患レジストリ(TOSCA study)による後方視的および前方視的研究において、84%でてんかんを合併したと報告している⁴⁾。また、2021年にVignoliらは、257例のTSC成人患者の後方視的研究において、71%でてんかんを合併し、47%(てんかんを発症した患者のうち67%)でDREを呈したと報告している⁵⁾。

これらの研究においては、DREの危険因子として、Chu-Shoreらは、IESS既往(75%, $p<0.0001$)をあげ、また、IESSはTSC2病的バリエーション患者(56%)のほうがTSC1病的バリエーション患者および変異非同定患者より多かった($p<0.0005$)と報告している¹⁾。また、Vignoliらは、2013年の報告では、生後1年以内発症(66%, $p>0.05$)の焦点てんかん(54%)およびIESS(37%)、知的発達症(知的障害)(重度36% ($p<0.05$)、中等度15% ($p>0.05$)、軽

度 20% ($p<0.05$)), 精神疾患 (39%, $p<0.05$), 7 か所以上の皮質結節 (88%, $p<0.05$), 上衣下結節 (86%, $p<0.05$), 上衣下巨細胞性星細胞腫 (22%, $p<0.05$), *TSC2* 病的バリエーション (66%, $p<0.05$) が DRE の特徴であると報告した²⁾。一方, 2021 年の成人 TSC 患者の報告では, DRE 患者とそうでないてんかん患者を比較して, 病的バリエーション, 皮質結節, 上衣下結節の有無では有意差は認めず, DRE では孤発例 (83%, $p<0.01$), 発症月齢が低い (中央値 6 か月, $p=0.001$), 診断年齢が低い (中央値 3.0 歳, $p<0.001$), IESS 既往 (49%, $p=0.007$), 正常知能ではない ($p<0.001$), 精神疾患を有する (59%, $p=0.013$), 特に自閉スペクトラム症 (ASD) を有する (44%, $p=0.004$) ことが有意に多いことを報告している⁵⁾。また, Jeong らは, 焦点てんかん患者においては, 1 歳以前の焦点起始発作の発症 (オッズ比 (OR) : 1.9, 95% 信頼区間 (CI) : 1.4-2.5, $p<0.001$), *TSC2* 病的バリエーション (*TSC1* 病的バリエーションに対して) (OR : 1.7, 95%CI : 1.1-2.5, $p<0.001$), IESS 既往 (OR : 2.0, 95%CI : 1.5-2.5, $p<0.001$), 治療不応の IESS 既往 (OR : 47.6, 95%CI : 6.7-333.3, $p<0.001$), ASD (OR : 1.9, 95%CI : 1.4-2.6, $p<0.001$), 軽度～中等度知的発達症 (OR : 2.3, 95%CI : 1.4-3.6, $p<0.001$), 重度知的発達症 (OR : 4.3, 95%CI : 2.3-7.9, $p<0.001$) が DRE と関連していたと報告している³⁾。

2018 年に Benova らは, 22 例の TSC 患者の前方視的研究において, 知的発達症 ($p<0.001$), *TSC2* 病的バリエーション ($p<0.01$), 頭部 MRI 上の限局性皮質異形成様病変の数の多さ ($p<0.0001$) が抗発作薬 (ASMs) の内服数の多さと関連していたと報告している⁶⁾。また, 2018 年に Zhang らは, 108 例のラパマイシンを 1 年以上内服中の TSC 患者の後方視的研究において, 脳実質石灰化が DRE の危険因子 (OR : 4.831, 95%CI : 1.577-14.795, $p=0.006$) であり, 石灰化したてんかん焦点からの発作は薬剤抵抗性 ($p=0.01$) となることを報告している⁷⁾。2019 年には Mert らが, 83 例のてんかんを合併した TSC 患者の後方視的研究において, 新生児期発作, 2 歳未満発症, ASD, てんかん重積状態, Lennox-Gastaut 症候群, IESS, 脳波上広汎化所見, 4 か所以上の皮質結節が DRE と関連 ($p<0.05$) していたと報告している⁸⁾。

以上より, TSC の DRE となる患者の特徴には, 1～2 歳未満の発症, IESS の既往, 知的発達症, ASD の併存, 4～7 か所以上の皮質結節, 脳実質の石灰化, *TSC2* 病的バリエーションなどがあげられる。

検索式・参考にした二次資料

- PubMed 検索 : 2021 年 7 月 14 日
 "tuberous sclerosis" [mesh] AND (("drug resistant epilepsy" [mesh]) OR (epilepsy [mesh] AND "drug resistance" [mesh]) OR (refractory [tiab] AND epilepsy [tiab])) AND ("follow-up studies" [mesh] OR prognosis [tw] OR predictor* [tiab]) AND (english [la] OR japanese [la]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
 = 35 件
- 医中誌検索 : 2021 年 7 月 14 日
 ((結節性硬化症/TH or 結節性硬化症/AL) and (てんかん - 薬物抵抗性/TH or てんかん - 薬物抵抗性/AL) and ((患者/TH or 患者/AL) or (予後/TH or 予後/AL))) and (DT=1983 : 2021 and PT= 会議録除く)
 = 6 件
 PubMed においてハンドサーチによる文献検索も行った。

文献

- 1) Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010 ; **51** : 1236-41.
- 2) Vignoli A, La Briola F, Turner K, et al. Epilepsy in TSC : certain etiology does not mean certain prognosis. *Epilepsia* 2013 ; **54** : 2134-42.
- 3) Jeong A, Nakagawa JA, Wong M. Predictors of Drug-Resistant Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex. *J Child Neurol* 2017 ; **32** : 1092-8.
- 4) Nababout R, Belousova E, Benedik MP, et al. Epilepsy in tuberous sclerosis complex : Findings from the TOSCA Study. *Epilepsia Open* 2018 ; **4** : 13-84.
- 5) Vignoli A, La Briola F, Turner K, et al. Epilepsy in adult patients with tuberous sclerosis complex. *Acta Neurol Scand* 2021 ; **144** : 29-40.
- 6) Benova B, Petrak B, Kyncl M, et al. Early predictors of clinical and mental outcome in tuberous sclerosis complex : A prospective study. *Eur J Paediatr Neurol* 2018 ; **22** : 632-41.
- 7) Zhang MN, Zou LP, Wang YY, et al. Calcification in cerebral parenchyma affects pharmacoresistant epilepsy in tuberous sclerosis. *Seizure* 2018 ; **60** : 86-90.
- 8) Mert GG, Altunbaşak Ş, Hergüner Ö, et al. Factors affecting epilepsy prognosis in patients with tuberous sclerosis. *Childs Nerv Syst* 2019 ; **35** : 463-8.

第 5 章

治療

新規発症の焦点てんかんへの選択薬には何があるか

要約

1. 結節性硬化症に伴う新規発症の焦点てんかんへの抗発作薬の選択は、一般的な他の焦点てんかんの治療に準じる。

解説

焦点起始発作は結節性硬化症(TSC)で最も多くみられる発作型であり、てんかんを有するTSC患者の67～93%において観察される^{1～3)}。TSC患者の国際的な大規模コホートであるTOSCAのレジストリ研究によると、治療によって発作がコントロールされるのは焦点起始発作で58%、てんかん性スパズムで76%と、焦点起始発作のほうが治療への反応性は低い¹⁾。

TSC関連の焦点起始発作に対する抗発作薬(ASM)sに関するコンセンサスを提示するようなまとまった研究や提言はない。2021年に国際TSCコンセンサス会議より発表されたTSC診断基準、サーベイランスおよび管理に関する推奨事項の改訂では、乳児てんかん性スパズム症候群(IESS)を除き、TSC関連のてんかんにおけるASM)sや食事療法、てんかん外科手術などの選択は、他の一般的なてんかんの治療に準じるべきとされている⁴⁾。TSCに関連する焦点起始発作に対するASM)sとしては、ビガバトリン(VGB)、バルプロ酸(VPA)、ラモトリギン(LTG)、レベチラセタム(LEV)、トピラマート(TPM)、oxcarbazepine(OXC、日本では承認済・未販売)、カルバマゼピン(CBZ)などが使用されており、その多くは後方視的研究で評価されている^{5,6)}。

VGBはTSCのてんかん性スパズムに対する有効性に関して高いエビデンスが得られており、IESSの第1選択薬であるが、てんかん性スパズム以外のTSCに関連する焦点起始発作に対しても有効性が報告されており、VGB投与により34～85%の患者で50%以上のresponder rateが得られている^{1,7～11)}。ただし、いずれもサンプルサイズが小さく、得られたエビデンスのレベルは低い。Yumらの研究ではVGBによる治療を受けたてんかんを有する31人の小児TSC患者を後方視的に評価したところ、VGB追加から1年後の時点で発作消失が得られていたのは、てんかん性スパズムでは89%であったのに対し、焦点起始発作では46%であり、短期的な効果はてんかん性スパズムよりも劣ると考えられる¹¹⁾。またOverwaterらは71人のてんかんを有するTSC患者における、初回治療に用いられた薬剤について検討しているが、てんかん性スパズム以外の小児のTSC関連発作に

について、VGB は他の ASMs に対する優越性は示さなかった¹²⁾。ただし、2012 年に発表された欧州エキスパートパネルによる TSC 関連てんかんの管理に関する臨床的勧告では、1 歳以前の焦点起始発作に対しては VGB が単剤療法の第 1 選択薬として推奨されている¹³⁾。それはこの年齢層では、IESS 患者の 9 割で発症前に焦点起始発作が先行、または発症後に合併するという知見に基づいている³⁾。わが国では VGB は点頭てんかん、すなわち IESS にのみ適応があり、現時点では焦点起始発作に対しての使用は適応外である。

VGB 以外の ASMs に関しては、やはり小規模の後方視的な観察研究にて有効性が報告されている。焦点起始発作での発作消失を含む 50% 以上の responder rate は、LTG では 79%、LEV は 40%、クロバザム (CLB) で 69%、ラコサミド (LCM) で 48%、ペランパネル (PER) で 67% であった^{14~18)}。しかしながら、これらの薬剤の TSC に対する特異的な有効性については不明であり、いずれかの薬剤を推奨する比較有効性データは存在しない。

検索式・参考にした二次資料

- PubMed 検索：2021 年 7 月 14 日
"tuberous sclerosis" [mesh] AND "Epilepsies, Partial" [mesh] AND (Anticonvulsants [mesh] OR Anticonvulsants [Pharmacological Action]) AND (english [la] OR japanese [la]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
= 16 件
- 医中誌検索：2021 年 7 月 14 日
((結節性硬化症 / TH or 結節性硬化症 / AL) and (てんかん - 焦点 / TH or てんかん - 焦点 / AL)) and (DT=1983 : 2021 and PT= 会議録除く and SH= 薬物療法)
= 0 件
PubMed においてハンドサーチによる文献検索も行った。

文献

- 1) Nabbout R, Belousova E, Benedik MP, et al. Epilepsy in tuberous sclerosis complex : Findings from the TOSCA Study. *Epilepsia Open* 2018 ; **4** : 73-84.
- 2) Gupta A, de Bruyn G, Toussey S, et al. Epilepsy and Neurodevelopmental Comorbidities in Tuberous Sclerosis Complex : A Natural History Study. *Pediatr Neurol* 2020 ; **106** : 10-6.
- 3) Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010 ; **51** : 1236-41.
- 4) Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, et al.; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol* 2021 ; **123** : 50-66.
- 5) Welin KO, Carlqvist P, Svensson A, Althin R, Eklund E, Rask O. Epilepsy in tuberous sclerosis patients in Sweden - Healthcare utilization, treatment, morbidity, and mortality using national register data. *Seizure* 2017 ; **53** : 4-9.
- 6) Lennert B, Farrelly E, Sacco P, Pira G, Frost M. Resource utilization in children with tuberous sclerosis complex and associated seizures : a retrospective chart review study. *J Child Neurol* 2013 ; **28** : 461-9.
- 7) Nabbout RC, Chiron C, Mumford J, Dumas C, Dulac O. Vigabatrin in partial seizures in children. *J Child Neurol* 1997 ; **12** : 172-7.
- 8) Hemming K, Maguire MJ, Hutton JL, Marson AG. Vigabatrin for refractory partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 : CD007302.
- 9) Friedman D, Bogner M, Parker-Menzer K, Devinsky O. Vigabatrin for partial-onset seizure treatment in patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav* 2013 ; **27** : 118-20.
- 10) Schubert-Bast S, Strzelczyk A. Review of the treatment options for epilepsy in tuberous sclerosis complex : towards precision medicine. *Ther Adv Neurol Disord* 2021 ; **14** : 17562864211031100.
- 11) Yum MS, Lee EH, Ko TS. Vigabatrin and mental retardation in tuberous sclerosis : infantile spasms versus focal seizures. *J Child Neurol* 2013 ; **28** : 308-13.
- 12) Overwater IE, Bindels-de Heus K, Rietman AB, et al. Epilepsy in children with tuberous sclerosis complex : Chance of remission and response to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2015 ; **56** : 1239-45.

- 13) Curatolo P, Jóźwiak S, Nabbout R ; TSC Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC) : clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2012 ; **16** : 582-6.
- 14) Franz DN, Tudor C, Leonard J, et al. Lamotrigine therapy of epilepsy in tuberous sclerosis. *Epilepsia* 2001 ; **42** : 935-40.
- 15) Collins JJ, Tudor C, Leonard JM, Chuck G, Franz DN. Levetiracetam as adjunctive antiepileptic therapy for patients with tuberous sclerosis complex : a retrospective open-label trial. *J Child Neurol* 2006 ; **21** : 53-7.
- 16) Jennesson M, van Eeghen AM, Caruso PA, Paolini JL, Thiele EA. Clobazam therapy of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Res* 2013 ; **104** : 269-74.
- 17) Geffrey AL, Belt OD, Paolini JL, Thiele EA. Lacosamide use in the treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Res* 2015 ; **112** : 72-5.
- 18) Chang FM, Fan PC, Weng WC, Chang CH, Lee WT. The efficacy of perampanel in young children with drug-resistant epilepsy. *Seizure* 2020 ; **75** : 82-6.

5-2

第5章 治療

結節性硬化症の患者において、 てんかん未発症の段階で脳波異常を認める場合の 治療の考え方にはどのようなものがあるか

要約

1. てんかん発作未発症でてんかん性の脳波異常のみ示す段階でvigabatrinを使用すると、てんかんの予後をよくするという少数の報告がある。
2. わが国でのvigabatrinの適応は点頭てんかんに限られ、また他の抗発作薬もてんかんやてんかん発作の診断が適応であるため、発作未発症段階での抗発作薬の治療適応はない。
3. mTOR 阻害薬であるアフィニートール®については結節性硬化症自体が適応となっているため、未発症の病態でも使用可能であるが、ヒトにおける mTOR 阻害薬のてんかん未発症段階への治療について、まとまった報告はない。

解説

一般的には、てんかんは非誘発性の発作が24時間以上の間隔をあけて2回以上、または1回であるが神経学的異常、脳波異常などから再発リスクが高い場合に診断される¹⁾。抗発作薬(ASMs)による治療は原則として複数回の発作が確認された後になされる²⁾。一方、結節性硬化症(TSC)の患者は生涯を通じて7~9割と高率にてんかんを発症する^{3~6)}。TSCのてんかんの発症時期の中央値は7か月から1歳頃であり^{7,8)}、73%は2歳までに、82%は3歳までにてんかんの診断をなされている^{3,8)}。TSCの2/3の患者において、てんかん発作が最初に気づかれた症状であるが^{9,10)}、てんかん発症よりもTSCの診断が先行した場合にはその後、高率に発症するてんかんを警戒しつつ診療することになる。またASMsの開始時期についても上記の一般的な原則よりも予防的介入・早期介入をすべきという考えが存在する。

TSCにおいてはてんかん原性の獲得のマーチが考えられている。TSC1, TSC2 遺伝子の病的バリエーションによるmTORC1の過剰活性が背景にあり、てんかん発症から悪化の過程における潜伏期、発症、進行の3段階があげられ、潜伏期はてんかん発作の発症前の脳波におけるてんかん性放電が認められる時期とされる¹¹⁾。この時期において治療介入をすべきという考えがある¹¹⁾。またTSCのてんかんの特徴を踏まえて、CuratoloはTSCの診断後にできるだけ早く発作を予防またはコントロールすることで、認知神経発達や生活の質(QOL)が改善する可能性があることを提示している¹²⁾。

これらの考えを踏まえて実際に行われた臨床研究として、Jóźwiak の報告^{13, 14)}がある。この研究では生後 2 か月までに診断された早期診断 TSC 症例 45 人を発作発症後に ASMs で治療した標準治療群と、発作未発症であるがてんかん性放電出現時点でビガバトリン (VGB) を投与した予防治療群に分けて経過を追っている。生後 24 か月時点では知的発達症(知的障害)の発生率が標準治療群で 48%, 予防治療群で 14%, 5 年以上経過を追った結果では知能指数(IQ)の中央値が標準治療で 46, 予防治療で 94, てんかんの未発症率がそれぞれ 5%, 50% といずれも統計学的に優位に予防治療群の成績が勝った^{13, 14)}。また、同様に生後 4 か月までに TSC の診断を受けた 54 人への VGB の投与の検討をした EPISTOP とよばれる研究では、予防的治療群で有意に発作発症の日齢を延長し、発作発症率を下げ(オッズ比〈OR〉: 0.21), 薬剤抵抗性てんかん(DRE)発生率を下げ(OR: 0.23), 乳児てんかん性スパズム症候群(IESS)の発症を抑えた(OR: 0)¹⁵⁾。一方、同患者群における自閉スペクトラム症(ASD)と発達指数(DQ)を評価した追加検討では、いずれにおいても発生に差がなかったとしている。また、この ASD 発生率と DQ はどちらの群も一般的な値よりも良好であり、標準治療群自体も、一般の臨床経過の想定よりも早期治療を開始していたことが差を生まなかった理由であると議論している¹⁶⁾。

これらの結果からは、研究自体は小さいがてんかん発作未発症であっても、脳波上のてんかん性放電が出現した時点で VGB の治療開始を考慮してもよいと考えられるが、わが国にて使用される VGB 製剤であるサブリン®の適応は保険病名における點頭てんかん(現在の分類では IESS に相当)とされている。発作発症前や、てんかん性スパズム以外の発作しか認めない状況での VGB の開始はできない。VGB 以外の ASMs を未発症段階に使用するまとまった検討はなく、他の ASMs を使用する直接のエビデンスはない。また、一般的なてんかんおよびその周辺の診療において、臨床的に一般の ASMs がてんかんの診断に満たない段階で使用されていることは推測されるが、いずれの薬剤も適応上、何らかのてんかん・てんかん発作の診断が必要となる^{注釈)}。

TSC のてんかんに対する特異的な治療として mTOR 阻害薬があげられる。mTOR 阻害薬のてんかん発症の予防効果については、その機序から可能性が示唆されている^{11, 12)}。TSC モデルやそれ以外のモデルにおける動物実験でのてんかん発生の予防効果を示唆する研究は存在するが、ヒトに対する検討はない。心横紋筋腫や上衣下脳巨細胞性星細胞腫(SEGA)へのエベロリムスによる治療をてんかん未発症段階で行った結果についての症例報告はいくつかあるが、発作が出なかった症例もあれば、てんかん性スパズムを発症した例もある^{17~20)}。わが国においてエベロリムス製剤であるアフィニトール®の適応は TSC そのものであるため、処方することは可能であるが、明らかなエビデンスのない状況で、易感染性などの副作用を有するアフィニトール®を使用することは慎重を要する。

以上のことを総合的に判断すれば、てんかん発作未発症の段階における VGB の有効性について示唆する研究はあるが、わが国での適応はなく、mTOR 阻害薬については動物実験レベルのみである。実際にわが国で使用できる VGB 以外の ASMs についてはまとまった検討がない。TSC の病態を考えればてんかんは悪化しやすい病態が背景にあり、てん

かん未発症段階でかつ脳波上のでんかん性活動がある段階における治療は、その後のてんかんの予後を改善する可能性はあるが、実際に治療を行うか、あるいはどの薬剤を使用するかについてはまとまったコンセンサスは本項執筆現在ではないと考えられる。

注釈) EPISTOP 試験の後に発表された PREVeNT 試験²¹⁾の結果では、てんかん性放電がある TSC の乳児へ、臨床発作発症前に VGB を投与することは IESS の発症率は低下させたが、生後 24 か月時点での認知機能や焦点起始発作、DRE の発症率は低下させなかった。この研究は本ガイドラインの文献検索期間より後であったが重要な報告であるため追記する。

検索式・参考にした二次資料

- PubMed 検索：2021 年 7 月 14 日
"tuberous sclerosis" [mesh] AND epilepsy [mesh] AND ((late [tiab] OR before [tiab]) AND onset [tiab] OR early [tiab]) AND therapy [sh] AND electroencephalography [tw] AND (english [la] OR japanese [la]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
= 24 件
- 医中誌検索：2021 年 7 月 14 日
((結節性硬化症／TH or 結節性硬化症／AL) and ((てんかん／TH or てんかん／AL) or (けいれん性発作／TH or けいれん性発作／AL)) and ((脳波／TH or 脳波／AL) or (脳波記録法／TH or 脳波記録法／AL))) and (DT=1883 : 2020 PT= 会議録除く)
= 78 件
PubMed においてハンドサーチによる文献検索も行った。

文献

- 1) Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report : a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014 ; **55** : 475-82.
- 2) 日本てんかん学会, 編. てんかん専門医ガイドブック てんかんに関わる医師のための基本知識, 改訂第2版. 東京 : 診断と治療社, 2020.
- 3) Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010 ; **51** : 1236-41.
- 4) Vignoli A, La Briola F, Turner K, et al. Epilepsy in TSC : certain etiology does not mean certain prognosis. *Epilepsia* 2013 ; **54** : 2134-42.
- 5) Jeong A, Nakagawa JA, Wong M. Predictors of Drug-Resistant Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex. *J Child Neurol* 2017 ; **32** : 1092-8.
- 6) Nabbout R, Belousova E, Benedik MP, et al.; TOSCA Consortium and TOSCA Investigators. Epilepsy in tuberous sclerosis complex : Findings from the TOSCA Study. *Epilepsia Open* 2018 ; **4** : 73-84.
- 7) Henske EP, Jóźwiak S, Kingswood JC, Sampson JR, Thiele EA. Tuberous sclerosis complex. *Nat Rev Dis Primers* 2016 ; **2** : 16035.
- 8) Kingswood JC, d'Augères GB, Belousova E, et al.; TOSCA consortium and TOSCA investigators. Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) - baseline data on 2093 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2017 ; **12** : 2.
- 9) Jóźwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, Bielicka-Cymerman J. Usefulness of diagnostic criteria of tuberous sclerosis complex in pediatric patients. *J Child Neurol* 2000 ; **15** : 652-9.
- 10) Thiele EA. Managing epilepsy in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004 ; **19** : 680-6.
- 11) Schubert-Bast S, Strzelczyk A. Review of the treatment options for epilepsy in tuberous sclerosis complex : towards precision medicine. *Ther Adv Neurol Disord* 2021 ; **14** : 17562864211031100.
- 12) Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex : Updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2018 ; **22** : 738-48.
- 13) Jóźwiak S, Kotulska K, Domańska-Pakieła D, et al. Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol* 2011 ; **15** : 424-31.
- 14) Jóźwiak S, Słowińska M, Borkowska J, et al. Preventive Antiepileptic Treatment in Tuberous Sclerosis Complex : A Long-Term, Prospective Trial. *Pediatr Neurol* 2019 ; **101** : 18-25.
- 15) Kotulska K, Kwiatkowski DJ, Curatolo P, et al.; EPISTOP Investigators. Prevention of Epilepsy in Infants with Tuberous

- Sclerosis Complex in the EPISTOP Trial. *Ann Neurol* 2021 ; **89** : 304-14.
- 16) EPISTOP Consortium. Is autism driven by epilepsy in infants with Tuberous Sclerosis Complex? *Ann Clin Transl Neurol* 2020 ; **7** : 1371-81.
 - 17) Goyer I, Dahdah N, Major P. Use of mTOR inhibitor everolimus in three neonates for treatment of tumors associated with tuberous sclerosis complex. *Pediatr Neurol* 2015 ; **52** : 450-3.
 - 18) Chang JS, Chiou PY, Yao SH, Chou IC, Lin CY. Regression of Neonatal Cardiac Rhabdomyoma in Two Months Through Low-Dose Everolimus Therapy : A Report of Three Cases. *Pediatr Cardiol* 2017 ; **38** : 1478-84.
 - 19) Aw F, Goyer I, Raboisson MJ, Boutin C, Major P, Dahdah N. Accelerated Cardiac Rhabdomyoma Regression with Everolimus in Infants with Tuberous Sclerosis Complex. *Pediatr Cardiol* 2017 ; **38** : 394-400.
 - 20) Hoshal SG, Samuel BP, Schneider JR, Mammen L, Vettukattil JJ. Regression of massive cardiac rhabdomyoma on everolimus therapy. *Pediatr Int* 2016 ; **58** : 397-9.
 - 21) Bebin EM, Peters JM, Porter BE, et al. Early Treatment with Vigabatrin Does Not Decrease Focal Seizures or Improve Cognition in Tuberous Sclerosis Complex : The PREVeNT Trial. *Ann Neurol* 2023 ; **28** : 10.

5-3

第5章 治療

結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんにおける治療には、どのようなものがあるか

要約

1. 結節性硬化症の薬剤抵抗性のてんかんに対しては、てんかん外科手術、迷走神経刺激療法、食事療法、mTOR 阻害薬があげられる。
2. 外科手術（開頭）が有効性と即効性において利点があるため優先して考える、というエキスパートオピニオンがある。
3. 外科手術の効果不十分例や不適応例であった場合は、残りの治療を組みあわせて考える。それぞれの治療の有効性、即効性、副次的効果（結節性硬化症合併症への特異的なものも含む）、副作用について考慮しながら組みあわせる。

解説

結節性硬化症 (TSC) における薬剤抵抗性てんかん (DRE) の明確な定義はないが、本項では 2-1 における詳細な考察に基づき、国際抗てんかん連盟 (ILAE) による一般的なてんかん診療における、DRE の定義「忍容性があり、適切に選択および使用された 2 種類以上の抗発作薬 (単剤または併用療法) を十分に試しても持続的なてんかん発作消失が得られない場合」¹⁾ を TSC においても指すものとする。また、乳児てんかん性スパズム症候群 (IESS) においては、優先される治療としてビガバトリン (VGB) または副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 療法があげられる^{2,3)}。IESS においては、これらの一方または両方の治療にて発作消失に至らない場合を薬剤抵抗性とする。

抗発作薬 (ASMs) 以外の治療については、わが国で可能な治療手段として、外科手術、迷走神経刺激療法 (VNS)、食事療法、mTOR 阻害薬があげられる。これらの治療方法の個別の詳細については、5-6～5-9 において記述する。これらの治療方法の適応となる段階では治療方針が複雑となり、TSC に伴うてんかんの診療に十分な知識と経験のある医師に相談すべきである²⁾。

これらの治療の優先順位であるが、効果を直接比較する試験はない。Curatolo らが 2018 年に提示した欧州のエキスパートオピニオン³⁾では、TSC に伴うてんかんが薬剤抵抗性であった場合には早期の外科手術を推奨している。

外科手術は、画像において結節が多数あったとしても不適応にはならない。両側大脳半球にてんかん焦点があった場合は適応になりにくい³⁾、両側例への積極的な手術介入施

設もある⁴⁾。単一焦点，発達が良い，画像と脳波の焦点が合致している，全般起始発作がない場合は手術成績がよい⁵⁾。これらの海外における手術治療成績を考察した文献のほとんどの例は根治術(大脳皮質を切除するもので，最大のものは半球離断術)である。一方，わが国では緩和術である脳梁離断術がてんかん性スパズムなどにおいて積極的に行われており⁶⁾，薬剤抵抗性の IESS では脳梁離断術も選択肢となる⁷⁾。外科手術は一般的に治療直後から効果を期待できる利点がある。一方，開頭外科手術であるため，手術による頭蓋内出血などの重大合併症のリスクがある。

外科手術の結果が不十分である場合，患者が手術適応でない場合には，VNS，食事療法があげられる。

VNS は TSC に合併するてんかんへの報告数が少ないが，発作減少についてはある程度期待でき，少数例で発作消失に至ることがある^{8,9)}。治療の特性として，推奨設定まで電流を上げるのに時間を要することがあげられる。一方，長期でみると経年的な効果上昇が期待できる¹⁰⁾。副次的な効果として，意識の清明さや気分，記憶の改善などもある¹¹⁾。合併症や副作用として，術創の感染，嘔声，咳嗽，違和感などがあげられる¹²⁾。

食事療法は古典的ケトン食，修正アトキンス食，中鎖脂肪酸(medium chain triglyceride:MCT)ケトン食，低炭水化物指数食があり，TSC の DRE への治療報告は少ないが，発作減少への期待は多くの患者でできるというものがあり，発作消失に至ることもある^{3,9,13)}。3 か月程度かけて治療効果判定を行う¹⁴⁾。

mTOR 阻害薬の使用は，TSC に伴うてんかんに特異的な治療方法である。Curatolo らが 2018 年に提示した欧州のエキスパートオピニオンでは，TSC に伴うてんかんに対して mTOR 阻害薬の使用を検討するタイミングは，一般の DRE 同様に 2 剤の ASM 抵抗性であった場合としている³⁾。mTOR 阻害薬のうち，エベロリムスがわが国で使用可能(保険適用は TSC そのものに対して)であり，EXIST-3 試験をはじめとして有効性が確認されている^{15,16)}。効果についての詳細は [CQ1](#) と [5-7](#) を参照されたい。治療薬として，もともと TSC の腫瘍性病変(上衣下脳巨細胞性星細胞腫〈SEGA〉，腎血管筋脂肪腫)への強い効果が期待できる薬剤である^{17,18)}。副作用としては重大なものには易感染性や間質性肺疾患があげられ，頻度の多いものには口内炎・口腔潰瘍などがあげられる^{15~18)}。

VNS，食事療法，mTOR 阻害薬をみた場合，患者が治療の即効性を求める状況にある場合では，食事療法が効果発現や，効果不十分である場合の見切りが早く行える利点がある。VNS は機械が自動的に治療刺激を送り続けるため，服薬や食事療法と異なり，患者の治療アドヒアランスにかかわらず治療を継続しやすい利点がある。また，VNS，mTOR 阻害薬は長年かけて効果が出現することもあり，効果不十分という見切りをつけるのが難しい治療法である。VNS，mTOR 阻害薬はてんかん以外への副次的な治療効果もあり，TSC 関連神経精神症状(TAND)や腫瘍性病変といった，合併症の多い TSC においてはこれらの効果も加味して治療する必要がある²⁾。2023 年の欧州のエキスパートオピニオンでは，SEGA や腎血管筋脂肪腫が，DRE と合併している場合には早期にエベロリムスの投与を考慮するとしている¹⁹⁾。また，ASM 同士の組みあわせで考える内服治療とは異なり，こ

これらの治療方法はてんかんへの治療効果発現の機序が独立している。一つひとつの治療において、必ずしも効果不十分の見切りをつけてから次に進むのではなく、相乗効果を期待して同時に行うことも受け入れられる。特に VNS と mTOR 阻害薬は効果発現に時間がかかることもあり、治療中に他の治療を重ねることも多い。患者や家族のてんかん発作減少への期待、即効性の必要度、他の TSC 関連症状への治療効果の期待も踏まえて治療を組み立てる必要がある。

検索式・参考にした二次資料

- PubMed 検索：2021 年 7 月 14 日
 "tuberous sclerosis" [mesh] AND ("drug resistant epilepsy" [mesh] OR (epilepsy [mesh] AND "drug resistance" [mesh]) OR (refractory [tiab] AND epilepsy [tiab])) AND therapy [sh] AND (english [la] OR japanese [la]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
 = 115 件
- 医中誌検索：2021 年 7 月 14 日
 ((結節性硬化症／TH or 結節性硬化症／AL) and (てんかん - 薬物抵抗性／TH or てんかん - 薬物抵抗性／AL)) and (DT=1983 : 2021 and PT= 会議録除く and SH= 治療の利用, 治療, 薬物療法, 外科的療法, 移植, 食事療法, 精神療法, 放射線療法)
 = 9 件
 PubMed においてハンドサーチによる文献検索も行った。

文献

- 1) Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy : consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010 ; **51** : 1069-77.
- 2) Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, et al.; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol* 2021 ; **123** : 50-66.
- 3) Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex : Updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2018 ; **22** : 738-48.
- 4) Weiner HL. Tuberous sclerosis and multiple tubers : localizing the epileptogenic zone. *Epilepsia* 2004 ; **45** Suppl 4 : 41-2.
- 5) Fallah A, Guyatt GH, Snead OC 3rd, et al. Predictors of seizure outcomes in children with tuberous sclerosis complex and intractable epilepsy undergoing resective epilepsy surgery : an individual participant data meta-analysis. *PLoS One* 2013 ; **8** : e53565.
- 6) Baba H, Toda K, Ono T, Honda R, Baba S. Surgical and developmental outcomes of corpus callosotomy for West syndrome in patients without MRI lesions. *Epilepsia* 2018 ; **59** : 2231-39.
- 7) Okanishi T, Fujimoto A, Okanari K, et al. Corpus callosotomy for drug-resistant spasms associated with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav* 2019 ; **98** (Pt A) : 228-32.
- 8) Zamponi N, Petrelli C, Passamonti C, Moavero R, Curatolo P. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in tuberous sclerosis. *Pediatr Neurol* 2010 ; **43** : 29-34.
- 9) Elliott RE, Carlson C, Kalhorn SP, et al. Refractory epilepsy in tuberous sclerosis : vagus nerve stimulation with or without subsequent resective surgery. *Epilepsy Behav* 2009 ; **16** : 454-60.
- 10) Elliott RE, Morsi A, Tanweer O, et al. Efficacy of vagus nerve stimulation over time : review of 65 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy treated with VNS > 10 years. *Epilepsy Behav* 2011 ; **20** : 478-83.
- 11) Englot DJ. A modern epilepsy surgery treatment algorithm : Incorporating traditional and emerging technologies. *Epilepsy Behav* 2018 ; **80** : 68-74.
- 12) Wheless JW, Gienapp AJ, Ryvlin P. Vagus nerve stimulation (VNS) therapy update. *Epilepsy Behav* 2018 ; **88S** : 2-10.
- 13) Major P, Thiele EA. Vagus nerve stimulation for intractable epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav* 2008 ; **13** : 357-60.
- 14) 浜野晋一郎, 編. 新分類・新薬でわかる小児けいれん・てんかん診療—Classification and Practice. 東京 : 中山書店, 2022.
- 15) French JA, Lawson JA, Yapici Z, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3) : a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2016 ; **388** : 2153-63.

- 16) Franz DN, Lawson JA, Yapici Z, et al. Everolimus for treatment-refractory seizures in TSC : Extension of a randomized controlled trial. *Neurol Clin Pract* 2018 ; **8** : 412-20.
- 17) Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2) : a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013 ; **381** : 817-24.
- 18) 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 multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013 ; **381** : 125-32.
- 19) Specchio N, Nabbout R, Aronica E, et al. Updated clinical recommendations for the management of tuberous sclerosis complex associated epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2023 ; **47** : 25-34.

5-4

第5章 治療

結節性硬化症に伴う乳児てんかん性スパズム症候群 (West 症候群含む) において、ビガバトリンは有用か

要約

1. 結節性硬化症に伴う乳児てんかん性スパズム症候群において、ビガバトリンは第1選択薬として考慮される。
2. 特に不可逆性の求心性視野狭窄の副作用には留意が必要である。

解説

わが国における乳児てんかん性スパズム症候群 (IESS, West 症候群含む) の治療薬は、従来は副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 療法 (国外では高用量ステロイド療法もあるが、わが国では本ガイドライン作成時点では保険適用外) が第1選択薬であったが¹⁾、2016年にはビガバトリン (VGB) も承認され選択できるようになった。

VGB は、 γ -アミノ酪酸 (GABA) の異化にかかわる酵素である GABA アミノ基転移酵素に擬似基質として不可逆的に結合し、酵素活性を阻害して脳内の GABA 濃度を増加させることにより、てんかん発作を抑制する作用を発揮すると考えられている。

結節性硬化症 (TSC) 以外の様々な病因による IESS に対しては、ACTH 療法もしくは高用量ステロイド療法のほうが VGB よりも有効性が高いとの報告から推奨されており^{2,3)}、最近では高用量ステロイド療法と VGB の併用療法も推奨されるようになってきている^{4,5)}。

一方、TSC による IESS に対しては、そのみを対象とした VGB と ACTH 療法とのランダム化比較試験 (RCT) や前方視的研究の報告は見当たらないが、様々な病因を含む IESS を対象とした報告からは、VGB 単剤の高い有効性が示唆されている。

1997年に Vigevano らは、様々な病因による IESS に対する VGB と ACTH 療法との RCT において、初回選択薬として VGB 群 23 例に含まれる TSC 患者全 3 例 (全体では 23 例中 11 例 <48%)、ACTH 療法群 19 例に含まれる TSC 患者全 1 例 (全体では 19 例中 14 例 <74%) で、前者は 14 日以内 (IESS 全体)、後者は 12 日以内 (同) のてんかん性スパズムの消失を報告している。一方、有害事象 (IESS 全体) については、VGB 群の 13% で傾眠、筋緊張低下、過敏性、ACTH 療法群の 37% で過敏性、高血圧を報告している⁶⁾。

また、2016年に Knupp らは、様々な病因による IESS に対する VGB、ACTH 療法、経口ステロイド薬の多施設共同前方視的研究において、初回選択薬として VGB 群 47 例に

含まれる TSC 患者 8 例中 5 例 (63%) (全体では 47 例中 17 例 〈36%〉), ACTH 療法群 97 名に含まれる TSC 患者 1 例中 0 例 (全体では 97 例中 53 例 〈55%〉) で, 3 か月後までの発作消失とヒプスアリスミアの改善を報告している⁷⁾.

その他, TSC による IESS に対する VGB の有効性については, 1997 年の Chiron らの RCT (対象はヒドロコルチゾン) では, 2 か月後に初回選択の 11 例全例 (100%) でてんかん性スパズムが消失し, 一方, 有害事象については, クロスオーバー例を含む 18 例中 5 例 (28%) に認め, 傾眠 3 例, 過興奮・過運動 3 例 (うち重度 1 例), 体幹過緊張 1 例 (重度), 低緊張 1 例, VGB 減量 2 例を報告している⁸⁾. また, 2001 年の Elterman らの TSC を含む IESS に対する RCT (14 日間は低用量群と高用量群に割付) では, 3 か月後に 25 例中 23 例 (92%) (IESS 全体 142 例中 92 例 〈65%〉) でてんかん性スパズムが消失し, 一方, 有害事象については, IESS 全体 167 例中 150 例 (90%) に認め, おもに鎮静 42 例 (25%), 不眠 15 例 (9%), 過敏性 15 例 (9%), VGB 中止 9 例 (5%) を報告している⁹⁾. さらに, 2010 年の最終報告では, 開始 14 日以内に 38 例中 8 例 (21%) (IESS 全体 221 例中 25 例 〈11%〉) でてんかん性スパズムおよびヒプスアリスミアが消失し, 一方, 有害事象については, IESS 全体 222 例中 115 例 (51%) に認め, 延べ 219 例が VGB との関連が考慮され, 5 例 (2%) が重度, 64 例 (29%) が中等度, 150 例 (69%) が軽度, 2 例 (1%) が不詳であり, おもに鎮静 37 例 (17%), 傾眠 30 例 (14%), 過敏性 22 例 (10%), 不眠 14 例 (6%), 睡眠障害 10 例 (5%), 便秘 8 例 (4%), 無気力 8 例 (4%), 食欲低下 7 例 (3%), 筋緊張低下 5 例 (2%), VGB 中止 19 例 (9%) を報告している¹⁰⁾.

それらを含め, 2023 年の Prezioso らの TSC による IESS に対する VGB の有効性についての systematic review (SR) では, てんかん性スパズムの消失率は全体で 67% (343 例中 231 例), うち 3 件の RCT では 88% (33 例中 29 例) と報告している¹¹⁾.

一方, 2015 年の Riikonen らの IESS 全体に対する VGB における視野欠損の副作用についての国際多施設共同前方視的研究では, 32 例中 11 例 (34%) に視野欠損の副作用を認め, 処方 1 年間未満 (平均累積処方量 140.5g) では 11 例中 1 例 (9%), 処方 1~2 年間 (同 758.8g) では 10 例中 3 例 (30%), 処方 2 年間以上 (同 2,712 g) では 11 例中 7 例 (64%) と治療期間が長くなるほど視野欠損が多くなり, また, TSC は 10 例中 6 例とリスクが高いと報告している¹²⁾. 2020 年の Biswas らの IESS 全体に対する VGB の副作用についての meta-analysis では, 網膜電図検査による網膜毒性は 29% (95% 信頼区間 〈CI〉: 7-69%), 視野検査による視野欠損は 28% (95% CI: 4-78%) であり, 危険因子は治療期間の長さであり, 累積処方量の多さが視野欠損のリスクと重症度を増加させたとしている¹³⁾. また, VGB により視床・基底核・脳幹・小脳等に頭部 MRI 上で T2 強調像高信号, 拡散強調像異常信号を呈することがあり, vigabatrin-associated brain abnormalities on MRI (VABAM) とよばれる. VABAM の発生率は VGB 使用において 21% (95% CI: 15-29%) であり, 発生の危険因子として生後 12 か月未満の開始および VGB の高用量投与があり, 発生例のうち 88% は可逆性であったとしている¹³⁾. また, 23% (95% CI: 16-34%) にその他の副作用があり, おもに中枢神経症状であるが, 多くは治療変更を要さなかったとしている¹³⁾.

これらの結果より、2021年改訂のTSC国際ガイドラインでは、TSCによるIESSに対してVGBが第1選択薬として推奨され、ACTH療法、ステロイド薬は2週間のVGBの最大量による治療でも発作、脳波の改善がない場合に使用するとされた¹⁴⁾。

また、2022年改訂の英国てんかんガイドラインでも、TSCによるIESSに対してはVGB単剤が第1選択薬として推奨され、1週間後も無効であれば高用量経口ステロイド薬の追加が推奨された(わが国では保険適用外)⁴⁾。また、2021年のインドIESSガイドライン、2022年改訂のドイツIESSガイドラインでも、同様にVGBが第1選択薬として推奨され、視野欠損のリスクのため、6か月間で中止すべきとしている^{5,15)}。

わが国では、VGBは特に不可逆性の求心性視野狭窄の副作用に対する管理を目的として、「サブリル® 処方登録システム」(<https://srspjapan.com/SRSP/>)に登録された薬剤師、眼科専門医との連携可能な登録医療機関のみが処方する体制が構築され、2023年7月時点では全国85施設が登録公開されている。よって、VGBについては、本システム管理下で定期的な網膜電図検査を含む眼科診察/検査、また、定期的な頭部MRI検査を実施しながら処方していく必要がある。サブリル®は、VGBとして1日50mg/kgから投与を開始し、3日以上の間隔をあけて1日投与量として50mg/kgを超えない範囲で漸増する。1日最大投与量は150mg/kgまたは3gのいずれか低いほうを超えないこととし、いずれも1日2回に分け、用時溶解して経口投与する。投与開始後2～4週間に治療効果が認められない場合、あるいは最高投与量である150mg/kg/日を投与しても症状の改善が認められない場合には、投与中止を考慮する(添付文書等参照)。また、眼科診察/検査を少なくとも投与開始時と3か月ごと、視野検査(網膜電図検査)を少なくとも投与開始時、投与3か月後、9か月後、12か月後、それ以降は6か月ごとに実施する必要がある。また、1年に1回を目安として定期的に頭部MRI検査を実施する必要がある(適正使用ガイド等参照)。

以上より、TSCのIESSにおいては、VGBは第1選択薬として有用であるが、特に不可逆性の求心性視野狭窄の副作用には留意が必要である。

検索式・参考にした二次資料

- PubMed 検索：2021年7月14日
"Tuberous Sclerosis" [mesh] AND ("spasms, infantile" [mesh] OR west [tiab]) AND vigabatrin [tw] AND (english [la] OR japanese [la]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
= 150件
- 医中誌検索：2021年7月14日
(((結節性硬化症/TH or 結節性硬化症/AL) and ((てんかん - 点頭/TH or てんかん - 点頭/AL) or (てんかん - 点頭/TH or ウエスト症候群/AL) or West/AL)) and ((Vigabatrin/TH or vigabatrin/AL) or (Vigabatrin/TH or ビガバトリン/AL))) and (DT=1983 : 2021 and PT= 会議録除く)
= 109件
PubMedにおいてハンドサーチによる文献検索も行った。

文献

- 1) 伊藤正利, 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会. 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会報告 ウエスト症候群の診断・治療ガイドライン. てんかん研 2006; 24 : 68-73.
- 2) Go CY, Mackay MT, Weiss SK, et al. Evidence-based guideline update : medical treatment of infantile spasms. Report of the

- Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2012 ; **78** : 1974-80.
- 3) Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures : Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia* 2015 ; **56** : 1185-97.
 - 4) National Institute for Health and Care Excellence. Epilepsies in children, young people and adults. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217> [閲覧日 : 2023.7.31]
 - 5) Ramantani G, Bölsterli BK, Alber M, et al. Treatment of Infantile Spasm Syndrome : Update from the Interdisciplinary Guideline Committee Coordinated by the German-Speaking Society of Neuropediatrics. *Neuropediatrics* 2022 ; **53** : 389-401.
 - 6) Vigeveno F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms : a randomized, prospective study. *Epilepsia* 1997 ; **38** : 1270-4.
 - 7) Knupp KG, Coryell J, Nickels KC, et al. Response to treatment in a prospective national infantile spasms cohort. *Ann Neurol* 2016 ; **79** : 475-84.
 - 8) Chiron C, Dumas C, Jambaqué I, et al. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Res* 1997 ; **26** : 389-95.
 - 9) Elterman RD, Shields WD, Mansfield KA, et al.; US Infantile Spasms Vigabatrin Study Group. Randomized trial of vigabatrin in patients with infantile spasms. *Neurology* 2001 ; **57** : 1416-21.
 - 10) Elterman RD, Shields WD, Bittman RM, Torri SA, Sagar SM, Collins SD. Vigabatrin for the treatment of infantile spasms : final report of a randomized trial. *J Child Neurol* 2010 ; **25** : 1340-7.
 - 11) Prezioso G, Chiarelli F, Matricardi S. Efficacy and safety of vigabatrin in patients with tuberous sclerosis complex and infantile epileptic spasm syndrome : a systematic review. *Expert Rev Neurother* 2023 ; **23** : 661-71.
 - 12) Riikonen R, Renner-Primec Z, Carmant L, et al. Does vigabatrin treatment for infantile spasms cause visual field defects? An international multicentre study. *Dev Med Child Neurol* 2015 ; **57** : 60-7.
 - 13) Biswas A, Yossofzai O, Vincent A, Go C, Widjaja E. Vigabatrin-related adverse events for the treatment of epileptic spasms : systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Neurother* 2020 ; **20** : 1315-24.
 - 14) Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, et al.; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol* 2021 ; **123** : 50-66.
 - 15) Sharma S, Kaushik JS, Srivastava K, et al.; Association of Child Neurology (AOCN)-Indian Epilepsy Society (IES) Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of West Syndrome. *Indian Pediatr* 2021 ; **58** : 54-66.

5-5

第5章 治療

結節性硬化症に伴う乳児てんかん性スパズム症候群 (West 症候群含む) において, ACTH 療法は有用か

要約

1. ACTH 療法は第1選択薬ではなく, 第2選択薬として考慮される.
2. ビガバトリンが無効あるいは使用できない場合に, 副作用 (特に心横紋筋腫の増大) に留意して ACTH 療法の実施を検討する.

解説

結節性硬化症 (TSC) の乳児てんかん性スパズム症候群 (IESS, West 症候群含む) に対する第1選択薬は, 海外のガイドラインや総説ではビガバトリン (VGB) が推奨されている^{1~4)} (5-1 参照). 本項執筆現在, ACTH 療法は第2選択薬として位置づけられており^{5,6)}, てんかん性スパズムの短期的コントロールにおいて有効とされている⁷⁾.

VGB は 1989 年に英国で, 2009 年に米国で, IESS に対して承認されたが, それ以前は TSC の IESS に対して ACTH 療法が実施されており, その有用性についていくつかの報告がある. 1990 年に, Riikonen ら⁸⁾は TSC の IESS 24 例に対する ACTH 療法の有用性を報告している. 24 例のうち, ACTH 療法が実施された 22 例中 16 例 (73%) でてんかん性スパズムが消失したが, このうち 10 例 (62%) で再発し, 再発時期は ACTH 療法終了後平均 1.6 か月 (1 週間~3 か月) であった. 長期経過観察 (2.5~19 年間) では, 24 例中 1 例 (4%) は seizure-free であったが, 14 例 (58%) で焦点てんかん, 9 例 (38%) でミオクロニー脱力発作または Lennox-Gastaut 症候群を認めた. IESS に対する第1選択薬として ACTH 療法と VGB の有用性を比較した Vigevano らのランダム化前方視的研究において, TSC は VGB 群 23 例中 3 例, ACTH 療法群 19 例中 1 例がそれぞれ含まれ, どちらの群においてもてんかん性スパズムは全例で消失した⁹⁾. その後, 2000 年に Riikonen は ACTH 療法と VGB の有用性に関する既報告をまとめ, ACTH 療法の有効率は 23 例中 16 例 (73%), VGB の有効性は 93 例中 67 例 (72%) とし, 両治療法に有意差はないという結果を示した¹⁰⁾. IESS の病因が TSC でも, VGB が ACTH 療法を含むステロイド治療よりも効果があるとは思えないと結論づけている. さらに, 2021 年に Riikonen らは 31 例の TSC の IESS を後方視的にまとめ, ACTH 療法を行った 25 例中 16 例 (64%) でてんかん性スパズムの消失を認めたと報告している¹¹⁾. わが国でも, 浜野らの報告¹²⁾では 7 例中 3 例 (43%), 安藤らの報告¹³⁾では 5 例中 2 例 (40%) で, ACTH 療法が有効であった. さらに, 再発性 TSC の IESS

に対する weekly ACTH 療法の有用性に関する症例報告¹⁴⁾があるもののエビデンスレベルの高い報告はない。

1940 年代～2015 年の TSC の IESS に対する治療法の経年的変化をまとめた Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) の報告¹⁵⁾では、第 1 選択薬として ACTH 療法は 1980～1995 年は約 30% で実施されていたが、それ以降は徐々に実施頻度が減少し、2010～2015 年では 10% まで減少していた。一方で、第 1 選択薬として VGB は 1980 年以降から 60% 以上で実施され、2010～2015 年では約 90% にまで達している。

TSC の IESS に対して ACTH 療法を実施するにあたり、一般的な ACTH 療法の副作用に加え、心横紋筋腫を含めた心筋への影響を考慮する必要がある。ACTH 療法による心筋肥厚のため流出路狭窄を呈した症例¹⁶⁾や、心横紋筋腫の増大による死亡症例の報告^{17, 18)}がある。

ステロイド治療の 1 つであるヒドロコルチゾンに関して、TSC の IESS に対する VGB とヒドロコルチゾンの有用性に関する多施設非盲検ランダム化比較試験(RCT)がある¹⁹⁾。VGB 群(投与量:150mg/kg/日)に 11 例、ヒドロコルチゾン群(投与量:15mg/kg/日 = ACTH:40IU/日に相当)に 11 例が割りつけられ、漸増せずに各薬剤を 1 か月間投与した。治療開始後 1 か月の時点でてんかん性スパズムが残存している症例では、薬剤を入れ替えて(crossed over)さらに 1 か月治療した。最初の 1 か月終了時点で、てんかん性スパズムが消失したのは VGB 群で 11 例中 11 例(100%)、ヒドロコルチゾン群で 11 例中 5 例(45%)であり、有意に VGB 群で高かった($p<0.01$)。ヒドロコルチゾンが無効であった 6 例とヒドロコルチゾンの副作用により投与中断した 1 例に対して VGB を投与したところ、7 例全例でてんかん性スパズムが消失した。てんかん性スパズム消失時期も、VGB 群で平均 4 日(0.5～14 日)、ヒドロコルチゾン群で平均 12.8 日(3～30 日)であり、VGB 群で早かったが統計学的有意差は認められなかった($p=0.058$)。ヒドロコルチゾンから VGB に切り替えた 7 例を加えると、VGB 投与例(18 例)ではてんかん性スパズムの消失平均時期は治療開始後 3.5 日となり、有意に早かった($p<0.01$)。脳波所見の変化に関して、本試験開始時にヒプスアリスミアを認めた 9 例では、最終的に VGB が 6 例、ヒドロコルチゾンが 3 例に投与され、最終評価時に全例で消失した。副作用は、VGB 投与 18 例中 5 例、ヒドロコルチゾン投与 11 例中 9 例で認められた($p=0.006$)。以上より、ヒドロコルチゾンよりも VGB が第 1 選択薬として考慮されるべきであると結論づけられた。

これまで述べたように、TSC の IESS に対して、ACTH 療法は副作用に留意して第 2 選択薬として実施することが検討される。

検索式・参考にした二次資料

- PubMed 検索：2021 年 7 月 14 日
 "Tuberous Sclerosis" [mesh] AND ("spasms, infantile" [mesh] OR west [tiab]) AND ("Adrenocorticotrophic Hormone" [mesh] OR ACTH [tiab]) AND (english [la] OR japanese [la]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
 = 14 件

- 医中誌検索：2021年7月14日
 (結節性硬化症／TH or 結節性硬化症／AL) and ((てんかん-点頭／TH or てんかん-点頭／AL) or (てんかん-点頭／TH or ウエスト症候群／AL) or West／AL)) and (ACTH／TH or ACTH／AL)) and (DT=1983 : 2021 and PT= 会議録除く)
 = 28 件
 PubMedにおいてハンドサーチによる文献検索も行った。

文献

- 1) Appleton R, Freeman A, Cross JH. Diagnosis and management of the epilepsies in children : a summary of the partial update of the 2012 NICE epilepsy guideline. *Arch Dis Child* 2012 ; **97** : 1073-6.
- 2) Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ; **6** : CD001770.
- 3) Sharma S, Kaushik JS, Srivastava K, et al. Association of Child Neurology (AOCN)-Indian Epilepsy Society (IES) Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of West Syndrome. *Indian Pediatr* 2021 ; **58** : 54-66.
- 4) Ramantani G, Bölsterli BK, Alber M, et al. Treatment of Infantile Spasm Syndrome : update from the Interdisciplinary Guideline Committee Coordinated by the German-Speaking Society of Neuropediatrics. *Neuropediatrics* 2022 ; **53** : 389-401.
- 5) Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex : updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2018 ; **22** : 738-48.
- 6) Northrup H, Aronow ME, Bebin ME, et al.; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol* 2021 ; **123** : 50-66.
- 7) Wilmschurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures : Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia* 2015 ; **56** : 1185-97.
- 8) Riikonen R, Simell O. Tuberous sclerosis and infantile spasms. *Dev Med Child Neurol* 1990 ; **32** : 203-9.
- 9) Vigevano F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms : a randomized, prospective study. *Epilepsia* 1997 ; **38** : 1270-4.
- 10) Riikonen RS. Steroids or vigabatrin in the treatment of infantile spasms? *Pediatr Neurol* 2000 ; **23** : 403-8.
- 11) Riikonen R. Could prevention of infantile spasms have been possible in a historical cohort of 31 tuberous sclerosis patients? *Eur J Paediatr Neurol* 2021 ; **35** : 153-7.
- 12) 浜野晋一郎, 田中学, 今井祐之, 奈良隆寛, 前川喜平. West 症候群を呈した結節性硬化症の皮質結節と予後の関連. *脳と発達* 1998 ; **30** : 152-8.
- 13) 安藤直樹, 藤本伸治, 石川達也, ら. 結節性硬化症に伴う West 症候群に対する vigabatrin の有効性について. *脳と発達* 2010 ; **42** : 444-8.
- 14) Nakata M, Kato T, Ide M, et al. Long-term weekly ACTH therapy for relapsed West syndrome in tuberous sclerosis complex : a case report. *Brain Dev* 2016 ; **38** : 431-4.
- 15) Nabbout R, Belousova E, Benedik MP, et al. Historical patterns of diagnosis, treatments, and outcome of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex : results from TOSCA registry. *Front Neurol* 2021 ; **12** : 697467.
- 16) 吉見修子, 大迫豊, 西畠信, 家室和宏. ACTH 治療中に, 心臓腫瘍に伴う両心室流出路狭窄をきたした結節性硬化症の1例. *脳と発達* 1999 ; **31** : 165-70.
- 17) 浜野晋一郎, 田中学, 望月美佳, ら. West 症候群における ACTH 療法に関連した死亡例の検討. *埼玉医会誌* 2005 ; **39** : 603-606.
- 18) Hishitani T, Hoshino K, Ogawa K, et al. Rapid enlargement of cardiac rhabdomyoma during corticotropin therapy for infantile spasms. *Can J Cardiol* 1997 ; **13** : 72-4.
- 19) Chiron C, Dumas C, Jambaqué I, Mumford J, Dulac O. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Res* 1997 ; **26** : 389-95.

結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんへの てんかん外科手術(開頭)は有用か

要約

1. 結節性硬化症に伴う薬剤抵抗性てんかんへのてんかん外科手術(開頭)は発作抑制に有用であり、できるだけ早期の外科適応評価を検討する。
2. てんかん原性結節と非てんかん原性結節を区別することは非常に困難であり、切除範囲の決定には侵襲的脳波検査を要する場合もある。

解説

結節性硬化症(TSC)に伴う薬剤抵抗性てんかん(DRE)に対しては、ケトン食療法や迷走神経刺激療法(VNS)、開頭術を伴う外科手術などのいくつかの非薬物療法が選択肢としてあげられるが、このうちケトン食療法やVNSは発作消失効果が乏しいのが現状である。一方、外科手術の有用性については多くの観察研究が報告されている。これまでに発表された1つのsystematic review(SR)と3つのmeta-analysisによると、切除手術による発作消失率は56～67%と高く^{1~4)}、長期的にも50～60%で寛解を維持できており、TSC関連のDREに対する非常に有効な治療といえる。2012年の国際TSCコンセンサス会議では「内科的治療に抵抗性のTSC関連のてんかんに対しては手術を考慮すべきである」という結論がなされ⁵⁾、同年の欧州エキスパートパネルでも「適切な2剤の抗てんかん発作薬を使用してもコントロールされない、かつ明瞭な病変があるTSC関連てんかんに対しては手術が適切である」という点で合意がなされた⁶⁾。さらに2018年のアップデートでは、「早期の術前評価が推奨され、多巣性や両側性病変は術前評価の妨げにはならない」ことが追加されている⁷⁾。

発作予後の予測因子

術後の良好な発作予後予測因子として、強直発作や全般発作がないこと、発達遅滞がないか軽度であること、脳波での異常が単巣性であること、脳波異常とMRI病変の局在の一致などがあげられている^{1~3)}。Zhangらのmeta-analysisでも、間欠期・発作時ともに脳波異常が片側性であるほうが両側性よりも発作消失率が高く(間欠期:オッズ比<OR>:2.42, 95%信頼区間<CI>:1.11-5.27, p=0.03, 発作時:OR:2.48, 95%CI:1.17-5.24,

$p=0.02$), また結節切除術(tubectomy)のほうが脳葉切除術(lobectomy)よりも発作消失率が有意に低かった($OR: 0.51, 95\%CI: 0.27-0.99, p=0.05$)²⁾.

外科的介入の際、発作抑制のためにはてんかん原性領域の位置を特定することが最も重要である。TSC 関連の DRE では、結節が多発しているとてんかん原性領域の推定が困難となりやすい。TSC におけるてんかん原性については様々な考え方があり、結節の中心から結節周囲の皮質と接する結節縁に限局しているという説、あるいはより周辺領域まで広がっているという説、さらには解剖学的に離れた複数の結節間のネットワークに関連するなどの仮説があり、いまだ明確な結論は出ていない^{8,9)}。そのため様々な手術アプローチがとられているが、術前 MRI の FLAIR 所見に基づいて行う次の3つの手術法が主流である:

- ①結節切除術: てんかん原性と思われる皮質結節のみを切除する方法
- ②結節切除術 + α : 結節切除に加え、皮質結節に接する周囲の皮質をさらに 1~2cm 切除する方法
- ③脳葉切除術: てんかん原性と思われる皮質結節を含む脳葉をすべてまたは部分的に切除する方法

従来、TSC 関連てんかんの切除手術としては結節切除術と脳葉切除術が一般的であり、上述したように脳葉切除術のほうが発作抑制効果は高い。ただし切除範囲が広範囲に及ぶことで、術後に機能障害が出現するリスクもあるため、可能なかぎり必要最小限の切除範囲にとどめることが望ましい。そこで、切除手術を施行された TSC 関連てんかん患者のコホート研究を対象とした 2023 年の meta-analysis では、切除範囲によって 327 人の TSC 患者を結節切除術群と結節切除術 + α 群の 2 群に分けて発作転帰との関連性について検討している。その結果、結節切除術群の発作消失率が 58% であったのに対し、結節切除術 + α 群では 77% と有意に高い発作消失率が得られていた($RR = 0.72, 95\%CI: 0.60-0.87, p<0.05$)⁴⁾。

術後の発作転帰を決定するのは、いかに完全にてんかん原性領域を切除できるかにかかっている。結節が 1 つまたは大きな結節であり、電気生理学的所見の局在が病変周辺に終息していて、かつ発作型が単一である症例に対しては一期的な切除手術が選択しやすい。一方、複数の結節があり、多巣性の脳波所見や複数の発作型を呈する患者の場合は、より精密なてんかん原性領域の推定のために侵襲的な脳波検査(硬膜下電極脳波、定位的頭蓋内脳波(SEEG))を行ったうえで切除範囲を決定する、二期的な手術が選択されることもある。Neal らは SEEG を用いて患者のてんかん原性を評価した結果、TSC 患者のてんかん原性領域は、主要な 1 つの皮質結節周辺に限局する場合と、MRI で正常な部分や遠隔の結節をも巻きこんだ、より広範囲の複雑なネットワークを形成している場合の 2 つのパターンに分類されると報告している¹⁰⁾。前者は 1 つの結節を中心に、周辺に向かっててんかん原性の勾配がみられ、結節切除術により患者の 80% で発作消失が得られている。てんかん原性を有する結節は MRI 所見が特徴的で、86% で FLAIR・T1 強調像ともに低信号を伴っている。これらの結節では、頭蓋内脳波、特に深部電極や SEEG によって結節内

において間欠期に連続性のてんかん性放電を確認でき、結節を電気刺激することで高率に発作を誘発できることから、てんかん原性の有無を確認することができる。逆に、複雑なてんかんネットワークを形成している場合は単一のてんかん原性を特定することが困難であり、切除手術では効果を得られにくいと考えられる。深部電極脳波を併用した硬膜下電極脳波や SEEG は、手術適応を判断するうえで有用である可能性が示唆される。これまでの報告では頭蓋内脳波モニタリングの有無による発作転帰の差は認めないものの、今後切除手術の対象となる患者がより限定され、手術成績が向上する可能性はあり得る。

またてんかん原性領域の推定に重要な非侵襲的な検査として、PET、発作時 SPECT、脳磁図、機能的 MRI、拡散テンソル像(diffusion tensor imaging : DTI)などの有用性についても複数報告されている¹¹⁾。いずれも検査での異常部位と切除範囲との一致が良好な発作転帰と有意に相関するというものであり、今後さらなる研究の進歩によって MRI や脳波の所見を補完する重要な情報となる可能性がある。

その他の予後予測因子として、てんかん発症年齢と乳児てんかん性スパズム症候群(IESS)の合併についても多くの論文で論じられている。発症年齢については生後 12 か月未満で発症した群の発作消失率は有意に低い(OR : 0.47, 95%CI : 0.24-0.92, $p=0.03$)^{1, 2)}。IESS の既往に関しては、多施設共同研究において既往がある患者のほうが発作転帰が悪い可能性が報告されており¹²⁾、2013 年の meta-analysis でも同様の結果であった(OR : 0.45, 95%CI : 0.24-0.85, $p=0.01$)²⁾。しかし、それ以外の meta-analysis や SR では明らかな関連性は指摘されておらず、TSC 患者において IESS の既往が予後不良因子であるという結論は慎重になされるべきであると著者らも述べている。皮質結節の数や精神症状の有無に関しては術後の発作転帰との有意な関連性は示されていない。

緩和手術の効果

脳梁離断術は切除手術の適応のない DRE に対して選択される緩和的な手術の 1 つであり、発作の頻度や重症度の軽減を目的として行われる。脳梁は左右の大腦半球間の最大の交連線維であり、離断することでてんかん活動の両側同期化を抑制する効果が期待できるため、焦点起始両側強直間代発作や脱力発作、非定型欠神発作、てんかん性スパズムにおいては一定の有効性が報告されている。Okanishi らはてんかん性スパズムを有する TSC 関連てんかん患者 7 例に対して脳梁離断術を施行し、3 例で発作が消失したと報告している¹³⁾。しかし発作の完全抑制という意味での効果は十分ではなく、Madhavan らは TSC 関連てんかんに対する脳梁離断術後に発作消失が得られたのは 17% のみであったと報告している¹²⁾。2007 年の SR においても脳梁離断術を受けた 7 例すべての患者で発作の再発がみられている¹⁾。しかしながら 7 例中 3 例で発作頻度が 90% 以上減少しており、また Madhavan らは術後に動作性 IQ と QOL の改善が得られ、特に術前の IQ が低い群で効果が高かったと報告しており¹²⁾、QOL の観点からのアジュバント的な治療としての有効性は示唆される。

VNS はすべての DRE のあらゆる発作型に対して適応がある。TSC 関連てんかんを含む DRE の小児 347 例に対する VNS の 2 年間の追跡調査によると、発作消失率は 8% と低かったが、治療開始時に最も顕著であった発作型に対する 50% レスポンダー率は 49% で得られており、切除適応のない DRE に対する非薬物療法として一定の有効性が示されている¹⁴⁾。TSC 関連の DRE に対する VNS に対する小規模のコホート研究では、50% レスポンダー率は 50～90% と比較的高い^{15～19)}。外科手術を要さないことから脳梁離断術よりは侵襲性は高くないため、全身状態があまりよくない患者や、脳梁離断術後の離断症状の出現が懸念される症例に対しても施行が可能な治療である。

発達への効果

一般の DRE において、小児患者では成人よりも薬剤耐性と判断されてから早期に外科手術が考慮されるべきであり、発作の認知や行動発達面への影響を考慮してタイミングを逃さず行うべきとされている²⁰⁾。TSC の小児においても手術によって発作の改善とともに、IQ と QOL の改善が報告されている^{21, 22)}。てんかん原性のある領域が同定された場合には、発達の観点からも早期の外科的介入が有用である。

検索式・参考にした二次資料

- PubMed 検索：2021 年 7 月 14 日
"tuberous sclerosis" [mesh] AND ("drug resistant epilepsy" [mesh] OR (epilepsy [mesh] AND "drug resistance" [mesh]) OR (refractory [tiab] AND epilepsy [tiab])) AND surgery [sh] AND (english [la] OR japanese [la]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
= 63 件
- 医中誌検索：2021 年 7 月 14 日
((結節性硬化症／TH or 結節性硬化症／AL) and (てんかん - 薬物抵抗性／TH or てんかん - 薬物抵抗性／AL)) and (DT=1983 : 2021 and PT= 会議録除く and SH= 外科的療法)
= 3 件
PubMed においてハンドサーチによる文献検索も行った。

文献

- 1) Jansen FE, van Huffelen AC, Algra A, van Nieuwenhuizen O. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis : a systematic review. *Epilepsia* 2007 ; **48** : 1477-84.
- 2) Zhang K, Hu WH, Zhang C, Meng FG, Chen N, Zhang JG. Predictors of seizure freedom after surgical management of tuberous sclerosis complex : a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res* 2013 ; **105** : 377-83.
- 3) Fallah A, Guyatt GH, Snead OC3rd, et al. Predictors of seizure outcomes in children with tuberous sclerosis complex and intractable epilepsy undergoing resective epilepsy surgery : an individual participant data meta-analysis. *PLoS One* 2013 ; **8** : e53565.
- 4) Wei Z, Fallah A, Wang Y, et al. Influence of resective extent of epileptogenic tuber on seizure outcome in patients with tuberous sclerosis complex-related epilepsy : A systematic review and meta-analysis. *Seizure* 2023 ; **108** : 81-8.
- 5) Krueger DA, Northrup H ; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management : recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013 ; **49** : 255-65.
- 6) Curatolo P, Jóźwiak S, Nabbout R ; TSC Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC) : clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2012 ; **16** : 582-6.
- 7) Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, et al. ; Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex : Updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2018 ; **22** : 738-48.
- 8) Jacobs J, Rohr A, Moeller F, et al. Evaluation of epileptogenic networks in children with tuberous sclerosis complex using

- EEG-fMRI. *Epilepsia* 2008 ; **49** : 816-25.
- 9) Alexander H, Govindan RB, Anwar T, et al. Global and intertuberal epileptic networks in tuberous sclerosis based on stereoelectroencephalographic (sEEG) findings : a quantitative EEG analysis in pediatric subjects and surgical implications. *Childs Nerv Syst* 2022 ; **38** : 407-19.
 - 10) Neal A, Ostrowsky-Coste K, Jung J, et al. Epileptogenicity in tuberous sclerosis complex : A stereoelectroencephalographic study. *Epilepsia* 2020 ; **61** : 81-95.
 - 11) Specchio N, Pepi C, de Palma L, et al. Surgery for drug-resistant tuberous sclerosis complex-associated epilepsy : who, when, and what. *Epileptic Disord* 2021 ; **23** : 53-73.
 - 12) Madhavan D, Schaffer S, Yankovsky A, et al. Surgical outcome in tuberous sclerosis complex : a multicenter survey. *Epilepsia* 2007 ; **48** : 1625-8.
 - 13) Okanishi T, Fujimoto A, Okanari K, et al. Corpus callosotomy for drug-resistant spasms associated with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav* 2019 ; **98**(Pt A) : 228-32.
 - 14) Orosz I, McCormick D, Zamponi N, et al. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy : a European long-term study up to 24 months in 347 children. *Epilepsia* 2014 ; **55** : 1576-84.
 - 15) Major P, Thiele EA. Vagus nerve stimulation for intractable epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav* 2008 ; **13** : 357-60.
 - 16) Zamponi N, Petrelli C, Passamonti C, Moavero R, Curatolo P. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in tuberous sclerosis. *Pediatr Neurol* 2010 ; **43** : 29-34.
 - 17) Tong X, Wang X, Qin L, et al. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy induced by tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav* 2022 ; **126** : 108431.
 - 18) Parain D, Penniello MJ, Berquen P, Delangre T, Billard C, Murphy JV. Vagal nerve stimulation in tuberous sclerosis complex patients. *Pediatr Neurol* 2001 ; **25** : 213-6.
 - 19) Elliott RE, Carlson C, Kalhorn SP, et al. Refractory epilepsy in tuberous sclerosis : vagus nerve stimulation with or without subsequent resective surgery. *Epilepsy Behav* 2009 ; **16** : 454-60.
 - 20) 「てんかん診療ガイドライン」作成委員会, 編. 日本神経学会, 監修. てんかん診療ガイドライン 2018. 東京 : 医学書院, 2018.
 - 21) Liang S, Zhang J, Yang Z, et al. Long-term outcomes of epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex. *J Neurol* 2017 ; **264** : 1146-54.
 - 22) Weiner HL, Carlson C, Ridgway EB, et al. Epilepsy surgery in young children with tuberous sclerosis : results of a novel approach. *Pediatrics* 2006 ; **117** : 1494-502.

5-7

第5章 治療

結節性硬化症に伴うてんかんへの mTOR 阻害薬の使用はどのように行うか

要約

1. てんかんに対しての mTOR 阻害薬は、結節性硬化症そのものが適応となっており、アフィニトール®(薬品名: エベロリムス)が使用可能である。
2. 使用開始の基準は明確ではないが、薬剤抵抗性であれば考慮され、上衣下巨細胞性星細胞腫、腎血管筋脂肪腫の合併は使用開始の理由になりうる。

解説

mTOR 阻害薬のうち、国内でてんかんに対して使用できる薬剤はエベロリムスであるアフィニトール®である。アフィニトール®のわが国での適応は腎細胞がん、神経内分泌腫瘍、手術不能または再発乳がん、結節性硬化症(TSC)である。TSCについては適応にいずれの合併症の有無を問わないため、てんかんの有無にかかわらず TSC の診断があれば使用できる¹⁾。

てんかんにおけるエベロリムスの使用開始の適応基準については定められていない。Curatolo らが 2018 年に提示した欧州のエキスパートオピニオンでは、一般の薬剤抵抗性てんかん(DRE)と同様に、2 剤の抗発作薬(ASM)s に抵抗性であった場合としている²⁾。エベロリムスの TSC 合併症への有効性について、ランダム化対照試験(RCT)にて効果が示されたのは上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA)(EXIST-1 試験)³⁾、腎血管筋脂肪腫(EXIST-2 試験)⁴⁾、てんかん(EXIST-3 試験)⁵⁾であるため、エベロリムスが具体的な症状への効果に期待して使用開始されるのはこれらの所見や症状が出現してきた場合が多いと考えられる。EXIST-3 試験においてエベロリムスを使用された患者は、使用前の 8 週間に 16 回以上発作があり、すべての患者で 1 剤以上の ASM)s を先行して使用されていた⁵⁾。2023 年の欧州のエキスパートオピニオンでは、SEGA や腎血管筋脂肪腫が、薬剤抵抗性てんかん(DRE)と合併している場合には早期にエベロリムスの投与を考慮するとしている⁶⁾。これらを総合的に考えると、DRE の状態、発作が多いこと、SEGA や腎血管筋脂肪腫の合併がある場合が、エベロリムスの開始の目安と考えることができる。

アフィニトール®に関しては製剤添付文書、適正使用ガイド(結節性硬化症)、患者向けの薬のしおり、患者指導箋などの製剤情報および患者向け説明の書類が、ノバルティスファーマ株式会社が運営するサイトに公開されており、閲覧およびダウンロードが可能で

ある(同社の医療関係者向けサイト「DR's Net」. 製品情報>アフィニートル>製品基本情報<添付文書等> <https://www.drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/afinitor/document/#TG>).

投与前には胸部 CT 検査により間質性肺疾患, 感染症罹患のチェック(B 型肝炎, 結核等)について検査する. ただし小児の場合は, CT については被ばくによる不利益と診断上の有益性を考慮して検査を施行するか検討する. また投与前検査項目として, 骨髓機能としては好中球(基準値 $1,000/\text{mm}^3$ 以上), 血小板数($80,000/\text{mm}^3$ 以上), 腎機能としては血清クレアチニン($1.5 \times \text{ULN}$ 以下), 肝機能としてはトランスアミナーゼ濃度($2.5 \times \text{ULN}$ 以下), 血清ビリルビン($1.5 \times \text{ULN}$ 以下. 肝機能障害がある場合は Child-Pugh 分類も評価), 脂質代謝機能としては空腹時血清コレステロール(300mg/dL 以下または 7.75mmol/L 以下), 空腹時トリグリセリド濃度($2.5 \times \text{ULN}$ 以下), 糖代謝検査($1.5 \times \text{ULN}$ 以下)を検査する¹⁾.

剤型には錠剤と分散錠がある. 使用量は, 腎血管筋脂肪腫以外の治療目的である場合は $3.0\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回としており, 患者の状態や血中トラフ濃度により適宜増減するとしており¹⁾, てんかんに対して使用する場合はこの量を開始量の目安とし, 血中トラフ濃度をモニタリングしつつ調整する. EXIST-3 試験における投与量は血中トラフ濃度で設定しており, 低曝露群を $3 \sim 7\text{ng/mL}$, 高曝露群を $9 \sim 15\text{ng/mL}$ と設定している⁴⁾. また EXIST-3 試験から予想される効果としては, $>5\text{ng/mL}$ の血中トラフ濃度で 50% 以上発作減少する患者の割合(50% 発作減少率)は中央値で 30~50% と予想され, 50% 発作減少率は血中トラフ濃度と正相関した. $<5\text{ng/mL}$ の血中トラフ濃度では効果は様々であった^{4,5)}. また, この研究を軸に再度統計学的に解析した結果では, 治療による発作頻度の減少はエベロリムスの血中濃度との強い相関が示され, 推奨する血中トラフ濃度は $5 \sim 15\text{ng/mL}$ としている⁶⁾.

重要な副作用としては, 間質性肺疾患や感染症(免疫抑制による肝炎ウイルス・結核の再活性化を含む), 腎不全, 高血糖, 貧血, ヘモグロビン減少, 白血球減少, リンパ球減少症, 好中球減少, 血小板減少, 口内炎, アナフィラキシー, 急性呼吸窮迫症候群, 肺塞栓症, 深部静脈血栓症, 悪性腫瘍(二次発がん), 創傷治癒不良, 進行性多発性白質脳症, BK ウイルス腎症, 血栓性微小血管障害, 肺胞蛋白症, 心嚢液貯留などがあげられる. このうち, 口内炎, 間質性肺疾患, 感染症, 皮膚障害については前述のノバルティスファーマ株式会社の運営サイトより副作用マネジメントが公開されている. 小児については, 低出生体重児, 新生児, 乳児を対象とした臨床試験は実施されていないが¹⁾, 2 歳未満における使用も副作用は一般的なものと変わらず, 重篤なものは少なかったことや⁷⁾, EXIST-1 試験に 3 歳未満で参加した患者の平均 35 か月の治療においても有害事象の発生は年長小児や成人と同程度であったと報告されている⁸⁾. 高齢者については患者の状態を観察しながらの慎重投与としている.

生ワクチンの併用は禁忌である¹⁾. 血中濃度測定は, 血中トラフ値の測定を, 開始や用量変更後 2 週以後に行う. CYP3A4 によって代謝され, 酵素誘導による他剤との相互作用に気をつける¹⁾(詳細については薬剤添付文書を参照). 不活化ワクチンについては, 腎移

植後のエベロリムス投与患者においてインフルエンザワクチンの効果が得られなかったというデータ⁹⁾や、肺炎球菌ワクチン、破傷風ワクチン接種後のIgG抗体価上昇がエベロリムス使用群と健常者では差がなかったという報告¹⁰⁾、ボランティア高齢者におけるインフルエンザワクチン接種後の抗体価はエベロリムス投与によりむしろ上昇したという報告¹¹⁾があり、結果は様々である。TSCにおいては移植後などと異なりエベロリムスの休薬が可能なが多いため、投与中にワクチン投与が必要であれば休薬して行うことが多いと推測される。休薬期間についての明確な基準はない。

検索式・参考にした二次資料

- PubMed 検索：2021 年 7 月 14 日
 "tuberous sclerosis" [mesh] AND ("drug resistant epilepsy" [mesh] OR (epilepsy [mesh] AND "drug resistance" [mesh]) OR (refractory [tiab] AND epilepsy [tiab])) AND ("TOR Serine-Threonine Kinases" [mesh] OR everolimus [mesh] OR sirolimus [mesh] OR mTOR [tiab]) AND (english [la] OR japanese [la]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
 = 32 件
- 医中誌検索：2021 年 7 月 14 日
 (((結節性硬化症／TH or 結節性硬化症／AL) and (てんかん - 薬物抵抗性／TH or てんかん - 薬物抵抗性／AL)) and ((Everolimus／TH or everolimus／AL) or (Sirolimus／TH or sirolimus／AL) or (Sirolimus／TH or rapamycin／AL) or ("TOR Serine-Threonine Kinases"/TH or mTOR/AL))) and (DT=1983 : 2021 and PT= 会議録除く)
 = 2 件
 PubMed, 医中誌においてハンドサーチによる文献検索も行った。またアフィニートール® 適正使用ガイドについては一般の Google 検索にて情報を得た。

文献

- 1) アフィニートール® 適正使用ガイド 結節性硬化症編(2024 年 6 月改訂). ノバルティスファーマ株式会社 2023.
- 2) Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex : Updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2018 ; **22** : 738-48.
- 3) 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 multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013 ; **381** : 125-32.
- 4) Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2) : a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013 ; **381** : 817-24.
- 5) French JA, Lawson JA, Yapici Z, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3) : a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2016 ; **388** : 2153-63.
- 6) Specchio N, Nabbout R, Aronica E, et al. Updated clinical recommendations for the management of tuberous sclerosis complex associated epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2023 ; **47** : 25-34.
- 7) Krueger DA, Capal JK, Curatolo P, et al.; TSCure Research Group. Short-term safety of mTOR inhibitors in infants and very young children with tuberous sclerosis complex (TSC) : Multicentre clinical experience. *Eur J Paediatr Neurol* 2018 ; **22** : 1066-73.
- 8) Kotulska K, Chmielewski D, Borkowska J, et al. Long-term effect of everolimus on epilepsy and growth in children under 3 years of age treated for subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol* 2013 ; **17** : 479-85.
- 9) Tsujimura K, Ota M, Chinen K, et al. Effect of Influenza Vaccine in Patients With Kidney Transplant. *Transplant Proc* 2018 ; **50** : 2443-46.
- 10) Struijk GH, Minnee RC, Koch SD, et al. Maintenance immunosuppressive therapy with everolimus preserves humoral immune responses. *Kidney Int* 2010 ; **78** : 934-40.
- 11) Mannick JB, Del Giudice G, Lattanzi M, et al. mTOR inhibition improves immune function in the elderly. *Sci Transl Med* 2014 ; **6** : 268ra179.

結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんにおいて 迷走神経刺激療法は有用か

要約

1. 結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんにおいて、迷走神経刺激療法は有用な可能性がある。

解説

結節性硬化症(TSC)に伴う薬剤抵抗性てんかん(DRE)に対する治療には切除手術、ケトン食療法、エベロリムスの投与、迷走神経刺激療法(VNS)が選択される¹⁾。

TSCのDREにおいて、VNSはいくつか報告がある。2001年にParainら²⁾はTSCのDRE患者10例(7～20歳、平均年齢13歳)に対するVNSの有用性を報告している。10例のうち9例(90%)は発作頻度の減少率50%以上(McHugh分類IまたはII)、1例(10%)は改善なし(McHugh分類V)であった。2008年にMajorら³⁾は16例(2～44歳、平均年齢15歳)のうち8例(50%)は発作頻度減少率50%以上(McHugh分類IまたはII)、3例(19%)は発作減少率50%未満(McHugh分類IIIまたはIV)、5例(31%)は改善なし(McHugh分類V)との報告をした。2009年にElliottら⁴⁾は12例(2～44歳、平均年齢16歳)のうち、10例(83%)は発作減少率50%以上、1例(8%)は発作減少率50%未満、1例(8%)は評価不能、2010年にZamponiら⁵⁾は自験例11例(2～35歳、平均年齢14歳)と上記3報告を含め49例(平均年齢14.5歳)で、発作減少率50%以上が71%(うち2例は完全に発作消失)、50%未満が14%と報告し、TSCのDREにおいてVNSは有効な治療法として報告している。さらに6歳以下の小児13人がVNS植え込みを受けており、そのうち7人(54%)が発作頻度の有意な減少を得ており(McHugh分類IまたはII)、6歳以前にVNSを導入した患者ほど、認知機能や神経心理学的機能が改善することが示唆された。発作の早期制御は、その後のてんかん性脳症を予防し、発作による認知および行動の影響を軽減するうえで重要な役割を担っている⁶⁾。

難治性発作の軽減におけるVNSの正確な作用機序はまだ解明されていないが、VNSは、GABA_A受容体密度の正常化を決定する皮質の興奮性を調節する可能性がある⁶⁾。また、VNSはてんかん発作の抑制の有無にかかわらず、認知機能と神経心理学的な機能レベルを改善するのに有効である可能性も示唆された⁶⁾。Zamponiらの症例11例では、VNS導入後11例中4例(36%)で抗発作薬(ASMs)を減量できた⁵⁾。てんかん発作予後とは無関係に行動面の改善を認めた。生活の質(QOL)は11例全例で改善していた。これは、TSC患

者だけではなく、てんかん発作の軽減とは無関係に、注意力、認知力、行動、気分、QOLに効果があるという過去の報告と一致している^{7,8)}。

Grioni らは4例(3～14歳、平均年齢7歳)全例(100%)で発作減少率50%以上(McHugh分類Ⅰ:3人またはⅡ:1人)であり、うち2例はASMを中止し1例は無発作、1例はMcHugh分類Ⅰを維持していると報告している⁹⁾。

Fallah らは、TSC 小児のDREに対する競合する治療戦略の費用効用分析では、迷走神経刺激装置植え込み術はASMの追加、ケトン食療法、てんかん切除術など他の治療法よりも費用が高いが効果が低く、費用対効果の側面からは他の治療法より優先されないと報告している¹⁰⁾。

Zamponi らの報告では、術後合併症は2/49例(4%)の術創部の感染、1/49例(2%)の一過性の咳嗽と嘔吐を認めるのみであった⁵⁾。

VNSは内科的治療に抵抗性のもてんかん発作を有するTSC患者に対する有効かつ忍容性の高い補助療法であることが示唆される。

検索式・参考にした二次資料

- PubMed 検索：2023年7月14日
 検索式："tuberous sclerosis" [mesh] AND ("drug resistant epilepsy" [mesh] OR (epilepsy [mesh] AND "drug resistance" [mesh]) OR (refractory [tiab] AND epilepsy [tiab])) AND "Vagus Nerve Stimulation" [mesh] AND (english [la] OR japanese [la]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
 = 5 件
- 医中誌 Web 検索：2023年7月14日
 検索式：((結節性硬化症／TH or 結節性硬化症／AL) and (てんかん - 薬物抵抗性／TH or てんかん - 薬剤抵抗性／AL) and (迷走神経刺激療法／TH or 迷走神経刺激療法／AL)) and (DT=1983 : 2021 and PT= 会議録除く)
 = 1 件
 PubMed においてハンドサーチによる文献検索も行った。

文献

- 1) Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010 ; **51** : 1236-41.
- 2) Parain D, Penniello MJ, Berquen P, Delangre T, Billard C, Murphy JV. Vagal nerve stimulation in tuberous sclerosis complex patients. *Pediatr Neurol* 2001 ; **25** : 213-6.
- 3) Major P, Thiele EA. Vagus nerve stimulation for intractable epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav* 2008 ; **13** : 357-60.
- 4) Elliott RE, Carlson C, Kalhorn SP, et al. Refractory epilepsy in tuberous sclerosis : vagus nerve stimulation with or without subsequent resective surgery. *Epilepsy Behav* 2009 ; **16** : 454-60.
- 5) Zamponi N, Petrelli C, Passamonti C, Moavero R, Curatolo P. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in tuberous sclerosis. *Pediatr Neurol* 2010 ; **43** : 29-34.
- 6) Moavero R, Cerminara C, Curatolo P. Epilepsy secondary to tuberous sclerosis : lessons learned and current challenges. *Childs Nerv Syst* 2010 ; **26** : 1495-504.
- 7) Helmers SL, Wheless JW, Frost M, et al. Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy : retrospective study. *J Child Neurol* 2001 ; **16** : 843-8.
- 8) Hallböök T, Lundgren J, Stjernqvist K, Blennow G, Strömblad LG, Rosén I. Vagus nerve stimulation in 15 children with therapy resistant epilepsy ; its impact on cognition, quality of life, behaviour and mood. *Seizure* 2005 ; **14** : 504-13.
- 9) Grioni D, Landi A. Does Vagal Nerve Stimulation Treat Drug-Resistant Epilepsy in Patients with Tuberous Sclerosis Complex? *World Neurosurg* 2019 ; **121** : 251-3.
- 10) Fallah A, Weil AG, Wang S, Lewis E, Baca CB, Mathern GW. Cost-utility analysis of competing treatment strategies for drug-resistant epilepsy in children with Tuberous Sclerosis Complex. *Epilepsy Behav* 2016 ; **63** : 79-88.

結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんにおいて食事療法は有用か

要約

1. 結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんには食事療法は有用な可能性がある。
2. ケトン食療法が結節性硬化症において一般的なてんかんよりも有効な可能性を示す報告はあるが、長期的フォローがなされた高いエビデンスの研究はない。

解説

結節性硬化症(TSC)の病態には mTOR 経路が関与している。そのため、EXIST-3 試験では mTOR を抑制する mTOR 阻害薬がてんかん発作抑制に効果がある、と結論づけている¹⁾。ケトン食療法は mTOR 経路を抑制することが知られており^{2,3)}、薬剤抵抗性てんかん(DRE)のなかでも、TSC においては食事療法は一般的なてんかん人口よりも効果が期待できる、という研究がある⁴⁾。

しかしながら、TSC に伴う DRE へのケトン食療法の研究は、症例報告⁵⁾、ケースシリーズ⁴⁾で短期的フォローが中心である。長期フォローがなされていてもエビデンスレベルは低く⁶⁾、RCT はもとより case-control study もないため、食事療法が高いエビデンスを以て TSC の DRE に効果がある、という結論はつけられない。

検索式・参考にした二次資料

- PubMed 検索：2021 年 7 月 14 日
"tuberous sclerosis" [mesh] AND ("drug resistant epilepsy" [mesh] OR (epilepsy [mesh] AND "drug resistance" [mesh]) OR (refractory [tiab] AND epilepsy [tiab])) AND ("diet therapy" [sh] OR atkins [tiab] OR ketogenic [tiab]) AND (english [la] OR japanese [la]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
= 6 件
- 医中誌検索：2021 年 7 月 14 日
(結節性硬化症／TH or 結節性硬化症／AL) and (てんかん - 薬物抵抗性／TH or てんかん - 薬剤抵抗性／AL) and (DT=1983 : 2021 and PT= 会議録除く and SH= 食事療法)
= 0 件
PubMed においてハンドサーチによる文献検索も行った。

文献

- 1) French JA, Lawson JA, Yapici Z, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3) : a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2016 ; **388** : 2153-63.

- 2) McDaniel SS, Wong M. Therapeutic role of mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition in preventing epileptogenesis. *Neurosci Lett* 2011 ; **497** : 231-9.
- 3) McDaniel SS, Rensing NR, Thio LL, Yamada KA, Wong M. The ketogenic diet inhibits the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway. *Epilepsia* 2011 ; **52** : e7-11.
- 4) Kossoff EH, Thiele EA, Pfeifer HH, McGrogan JR, Freeman JM. Tuberous sclerosis complex and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2005 ; **46** : 1684-6.
- 5) Coppola G, Klepper J, Ammendola E, et al. The effects of the ketogenic diet in refractory partial seizures with reference to tuberous sclerosis. *Eur J Paediatr Neurol* 2006 ; **10** : 148-51.
- 6) Youn SE, Park S, Kim SH, Lee JS, Kim HD, Kang HC. Long-term outcomes of ketogenic diet in patients with tuberous sclerosis complex-derived epilepsy. *Epilepsy Res* 2020 ; **164** : 106348.



付録

外部評価

外部評価まとめ

目的	草案段階の診療ガイドラインの作成方法・記載内容の妥当性を確認する	
方法	項目・版	草案
	期間	2024年10月1日～2024年11月15日
	評価者	日本小児神経学会における専門家2名および本ガイドラインに関連する4学会により外部評価が行われた。また日本小児神経学会ホームページ上の会員向けページに、同学会会員に向けてのパブリックコメントを公開募集した。
	ツール	なし
	その他	評価を受けて草案を修正し、作成・記載方法やシステマティックレビューに関する最終評価として日本医療機能評価機構に審査を依頼した。
経過	2024年9月30日に草案完成。 2024年10月1日～2024年11月15日までの期間で外部評価を依頼した。 2024年11月16日から外部評価に対する草案の修正をガイドライン策定ワーキンググループで行った。	
結果	全体としておおむね良好であるとの評価結果を得た。 適切な表現への修正、記載の間違いに対する修正を行った。	

外部評価返答リスト

番号	項目・版	評価内容	修正・返答内容
1	p xvii など。抗てんかん発作薬の用語について	「抗てんかん薬」の記載については「抗てんかん発作薬」の記述が望ましい。	全体を通して修正した。
2	p xviii. 脳深部刺激療法について	スコープ検討時では脳深部刺激療法は日本で未承認であったが、現在は承認されている。またスコープにこのガイドラインでは脳深部刺激療法を検討しなかった理由を記述すべき。	現在承認済であると修正した。またスコープ作成時点では日本において未承認であったため本ガイドラインでは扱っていないことを記載した。
3	p xix など。「脳神経内科医」の記述	「神経内科医」ではなく「脳神経内科医」と記述すべき。	「脳神経内科医」に修正した。
4	p xxv. 表 1. 表記言語について	英文表記となっているが、読者にわかりやすいように日本語に訳すべき。	日本語に訳して記載した。
5	p xi および p82. 5-8 の推奨という表現について	「結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんにおいて、迷走神経刺激は推奨される」と記載しているが、推奨はシステマティックレビューを行った CQ に対して行うべきである。	推奨という記述をやめて「結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんにおいて、迷走神経刺激療法は有用な可能性がある」との記載に変更した。
6	p 22. シロリムスの治験についての記載	シロリムスの塗布薬について、保険適用前の記述になっているが、現在は保険適用になっている。	現在保険適用があるという内容に変更した。
7	p 22. 頭部線維性局面・粒起革様皮の表記について	頭部線維性局面・粒起革様皮の表現は英語も追記したほうが理解されやすいであろう。	頭部線維性局面 (fibrous cephalic plaque) ・粒起革様皮 (shagreen patch) とそれぞれ追記した。

(次ページにつづく)

8	p 26. 診断基準の表について	日本皮膚科学会が作った結節性硬化症診療ガイドラインの表の記述のほうが見やすいので、こちらを使用すべきであろう。	日本皮膚科学会のガイドラインは元の国際TSC コンセンサス会議のものをより見やすく記述しており、それを参考に修正した。
9	p 28 など. 乳児の月齢の表記について	生後〇〇か月で統一すべきである。	記載のばらつきがあったため、全体を通して統一した。
10	p 34. 放射状大脳白質神経細胞移動線の記述について	放射状移動線としているが、別の部位と合わせ放射状大脳白質神経細胞移動線とすべきである。	全体を通して表記を見直した。
11	p 39. 脳波の記述について	てんかん発症前の脳波検査と治療を行った過去の試験の内容については別項目で詳述しており、重複している。	詳細な記述を削除し、5-2 で別に解説していることを記述した。
12	p 48. 4-1. 薬剤抵抗性の定義の記述について	薬剤抵抗性の定義について、記述のばらつきがある。	全体を通して、薬剤抵抗性の定義の基本はてんかん学上最も中核となっている Kwanらの報告から「忍容性があり、適切に選択および使用された2種類以上の抗発作薬(単剤または併用療法)を十分に試しても持続的なてんかん発作消失が得られない場合」とした。定義は過去の研究ごとに細かな違いがあるため、文献ごとの説明については4-1の本文内でそれぞれの記述を残している。
13	p 56. oxcarbamazepinの国内承認について	国内においては未承認と記述しているが誤りで、承認済であるが未販売が実態である。	「日本では承認済・未販売」と修正した。
14	p 61. EPISTOP 試験の後に発表されたPREVeNT試験結果の追記について	EPISTOP 試験ではてんかん発作の発症を抑えたなどの結果であったが、その後に行われたPREVeNT試験では生後24か月での焦点起始発作の発症や薬剤抵抗性てんかんの発症率を下げられなかった。このことからEPISTOP試験の内容だけではてんかん発症前のピガバトリンの効果について過大に捉えられかねない。	PREVeNT試験の発表は今回のガイドラインでの文献収集期間よりも後に発表されたものであるが、特に重要な結果であると捉え、注釈をつけて「[注釈] EPISTOP試験の後に発表されたPREVeNT試験 ²¹⁾ の結果では、てんかん性放電があるTSCの乳児へ、臨床発作発症前にVGBを投与することはIESSの発症率は低下させたが、生後24か月時点での認知機能や焦点起始発作、DREの発症率は低下させなかった。この研究は本ガイドラインの文献検索期間より後であったが重要な報告であるため追記する。」と追記した。
15	p 64. エベロリムスのてんかんへの効果について	てんかんへのエベロリムスの効果について、経年的な効果増強傾向の断定的な記述は避けて、詳述しているCQの案内をすべきである。	該当の記述を避けて、「効果についての詳細はCQ1と5-7を参照されたい。」と変更した。
16	p 64. アドヒアランスの記述	コンプライアンスと記述があるが間違いでありアドヒアランスである。	コンプライアンスをアドヒアランスに記述変更した。
17	p 68. ビガバトリンの使用量やVABAMの記述	ビガバトリン治療の情報について、日本での使用量や、近年理解されてきた副作用であるVABAMについての記述を追加すべきである。	VABAMについての追記と日本における投与量や増量の仕方について記述を追加した。

(次ページにつづく)

18	p 77. てんかん外科の発達への影響についての記述	てんかん外科により、認知や行動発達にどのような影響があるというのは、過去に日本で問題となった精神外科の考えであり、間違いではないのか。	患者の個性が高い領域で、均一化した大規模な Study による高いエビデンスは無いが、エキスパートオピニオンとしては国際抗てんかん連盟などから繰り返し、認知や発達・行動についての観点から、特に小児においては適応者は早い外科治療を推奨されているため、わかるようにより詳しい記述に修正した。参考文献も「てんかん診療ガイドライン」を追加した。
----	----------------------------	---	--

委員長・委員・外部委員における COI リスト

日本小児神経学会申告規定に基づき、企業・営利団体からの本人・一親等以内の親族または収入財産を共有する者への報酬・研究費・寄付金などの提供、企業・営利団体への所属歴、本人の所属機関・部門・長にかかる施設 COI で開示すべきもの。

岡西 徹	なし
伊藤 進	なし
岡成和夫	なし
菊池健二郎	サイネオス・ヘルス・ジャパン株式会社、ヤンセンファーマ株式会社より受託研究費
佐久間悟	なし
藤本礼尚	ユーシービージャパン株式会社よりコンサルタント料・講演料
本田涼子	サイネオス・ヘルス・ジャパン株式会社、ユーシービージャパン株式会社、武田薬品株式会社、IQVIA サービスーズジャパン合同会社より研究費など
水口 雅	なし
武井 愛	なし
堀 理沙	なし

いずれにおいても本ガイドライン作成への影響はないと考えた。

索引

和文

【あ行】

アフィニートール 79
疫学〈結節性硬化症〉 19
疫学〈てんかん〉 28
エベロリムス 2, 79

【か行】

ガイドライン 69
概要 18
間質性肺疾患 4
外科手術 74
口内炎 4

【さ行】

サブリル® 69
自閉スペクトラム症 52
視野欠損 68
上衣下巨細胞性星細胞腫 34
上衣下結節 34
焦点起始発作 28, 56
焦点てんかん 56
食事療法 63
シロリムス(ラパマイシン) 2
心横紋筋腫 72
診断〈結節性硬化症〉 25

——基準〈結節性硬化症〉 25
ステロイド治療 71

【た行】

第 III 相国際共同比較検証試験
(EXIST-3 試験) 6
知的発達症 51
長時間脳波 41
長時間ビデオ脳波モニタリング
..... 41
治療 63
通常脳波検査 39
てんかん外科手術 63, 74
てんかん原性 30
てんかん性異常波 39
てんかん未発症 59
頭部画像検査 34

【な行】

生ワクチン接種 7
乳児てんかん性スパズム症候群
..... 28, 51, 67
脳磁図 36
脳波異常 59
脳波モニタリング 43

【は行】

発症率〈乳児てんかん性スパズム
症候群〉 28
ビガバトリン(VGB) 67, 71
皮質結節 34, 35
ヒドロコルチゾン 72
病態〈てんかん〉 30
副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)
療法 67
放射状大脳白質神経細胞移動線
..... 34
発作完全消失率 3
発作時脳波 41

【ま行】

迷走神経刺激療法(VNS) 63, 82

【や行】

薬剤抵抗性 2
——てんかん 29, 51, 63
有害事象 7

【ら行】

臨床症状 19
臨床の診断 25

欧文・数字

ACTH 療法	71	PET (positron emission tomog-	VGB	67, 71
IESS	67	raphy)	VNS	63, 82
Lennox-Gastaut 症候群	52	SPECT	West 症候群	67
MRI	35	VABAM (vigabatrin-associated	50% 発作減少率	3
mTOR 阻害薬	2, 63, 79	brain abnormalities on MRI)		
——の使用	79			68

- ・ **JCOPY** 〈出版者著作権管理機構 委託出版物〉
本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。
複写される場合は、そのつど事前に、出版者著作権管理機構
(電話 03-5244-5088, FAX03-5244-5089, e-mail: info@jcopy.or.jp)
の許諾を得てください。
- ・ 本書を無断で複製 (複写・スキャン・デジタルデータ化を含みます) する行為は、著作権法上での限られた例外 (「私的使用のための複製」など) を除き禁じられています。大学・病院・企業などにおいて内部的に業務上使用する目的で上記行為を行うことも、私的使用には該当せず違法です。また、私的使用のためであっても、代行業者等の第三者に依頼して上記行為を行うことは違法です。

けっせつせいこう かしょう ともしょう ちりょう
結節性硬化症に伴うてんかんの治療ガイドライン 2025

ISBN978-4-7878-2618-3

2025 年 6 月 13 日 初版第 1 刷発行

監 集	いっばんしゃだんほうじん にほんしょうに しんけいがっかい にほんけっせつせいこう かしょうがっかい 一般社団法人 日本小児神経学会, 日本結節性硬化症学会
編 集	けっせつせいこう かしょう ともしょう ちりょう 結節性硬化症に伴うてんかんの治療ガイドライン 策定ワーキンググループ(日本小児神経学会)
発 行 者	藤実正太
発 行 所	株式会社 診断と治療社 〒100-0014 東京都千代田区永田町 2-14-2 山王グランドビル 4 階 TEL: 03-3580-2750 (編集) 03-3580-2770 (営業) FAX: 03-3580-2776 E-mail: hen@shindan.co.jp (編集) eigyobu@shindan.co.jp (営業) URL: https://www.shindan.co.jp/
印刷・製本	広研印刷 株式会社

ISBN978-4-7878-2618-3
C3047 ¥3500E



9784787826183

定価(本体 3,500 円+税)



1923047035004

