

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、アフィニートール®（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(JTSC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①TSC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.