

結節性硬化症における新生児心横紋筋腫による
エマージェンシーに対するエベロリムス治療
エキスパートオピニオンコンセンサス

第1版

2019年12月04日

日本結節性硬化症学会 編



はじめに

2019年8月に結節性硬化症 (Tuberous sclerosis complex, TSC) に対するエベロリムス (アフィニートル®) 治療の適応拡大が承認された。現状で治験に基づくエビデンスがあるのは、成人腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫及びてんかん部分発作のみであるが、添付文書上の効能効果としては、“上記以外の症状に対する本剤の有効性及び安全性は確立していないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること”とされている。これにより事実上、新生児心横紋筋腫によるエマーゼンシーに対しても、エベロリムス治療が保険診療の枠内で可能となった。結節性硬化症における心横紋筋腫の合併頻度は高く、少なくとも過半数に認められるが、新生児期に治療介入を要する症例は稀である。一方で血行動態に異常を来したり、さらに不整脈を合併する場合には致命的と成り得る病変であり、結節性硬化症における周産期～乳児早期死亡の主原因となっている。

近年、このような新生児心横紋筋腫によるエマーゼンシーに対して、エベロリムス投与の高い有効性が示されつつあるが、希少病態であり、纏まった研究はなされていない。現状ではケースレポートの散見に留まり、その対象症例の病態、投与量および投与期間等についても定まったものはない。今後、症例を蓄積し診療ガイドラインを策定すべき課題であるのは明白であるが、実際に治療を要する場合には患者の生命予後を左右する緊急事態であり、副作用の懸念はあるものの、高い治療効果が期待されるが故に、今後国内での治療症例数は増加するものと予想される。そしてその際に、このままでは各主治医が全く何もないところから手探りで患者の診療にあたることになるという事態が強く懸念される。

そこで日本結節性硬化症学会では、日本国内で結節性硬化症における新生児期心横紋筋腫のエベロリムス治療の経験を持つ医師の意見を取りまとめ、エキスパートオピニオンコンセンサスという形で公表する事とした。本コンセンサスは2019年9月15日の第7回日本結節性硬化症学会学術総会特別シンポジウムで発表、討議された内容をもとに、その後シンポジスト及び国内のエキスパートにより議論を深め作成されたものである。本コンセンサスはエビデンスのあるガイドラインではないが、治療を必要としている患者とその主治医に、現時点で判明している事項を整理して届けることを第一義として作成されたものである。また将来のガイドライン作成への橋渡しとなるよう、意見収集、相談窓口としての機能も持たせた。本コンセンサスが、1人でも多くのTSCに伴う新生児心横紋筋腫エマーゼンシー患者の治療方針決定の一助となる事を祈念する。

令和元年12月04日

金沢医科大学病院 ゲノム医療センター
新井田 要

TSC 心横紋筋腫エキスパートオピニオンコンセンサス作成委員会

委員長

金沢医科大学病院 ゲノム医療センター 新井田 要

委員

兵庫県立尼崎総合医療センター 小児脳神経内科 加藤 竹雄
兵庫県立尼崎総合医療センター 小児循環器内科 猪熊 洸太郎
和歌山県立医科大学 小児科 津野 嘉伸
新潟大学医学部 小児科 鳥越 司
東京慈恵会医科大学附属病院 小児科 山岡 正慶
東京大学医学部附属病院 小児科 犬塚 亮
順天堂大学医学部 小児科 池野 充
順天堂大学医学部 小児科 福永 英生
大阪市立総合医療センター 小児神経内科 九鬼 一郎

日本結節性硬化症学会

理事長 東京大学大学院医学系研究科 国際保健学 発達医科学 水口 雅
副理事長 JR 東京総合病院 泌尿器科 波多野孝史
理事 香川県立中央病院 脳神経外科 市川 智継
 大阪大学大学院医学系研究科 情報統合医学 皮膚科学 金田 眞理
 独立行政法人国立成育医療研究センター 神経内科 久保田雅也
 順天堂大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 瀬山 邦明
 金沢医科大学病院 ゲノム医療センター 新井田 要
 聖隷浜松病院 てんかんセンター 藤本 礼尚
監事 聖隷浜松病院 小児神経科 岡西 徹

目次

本エキスパートオピニオンコンセンサスを参照する際の前提事項	6
1. アフィニール適正使用ガイド結節性硬化症編（2019年9月改訂）と、本エキスパートオピニオンコンセンサスの主旨の違いに関して	
2. 新生児の心臓腫瘍に関して	
3. 結節性硬化症の診断に関して	
4. 結節性硬化症に伴う心横紋筋腫について	
5. 治療施設環境について	
CQ 1. 結節性硬化症における新生児心横紋筋腫に対するエベロリムス治療の適応基準とは何か？	9
<i>解説</i>	
1. 治療適応症例の選択基準（案）	
1-1. 腫瘍による解剖学的な問題により血行動態悪化や心機能低下を来している場合（単独または複合があり得る）	
1-2. 不整脈により血行動態悪化や心機能低下を来している場合	
2. 予防的治療（先行治療）に関して	
2-1. 腫瘍による解剖学的な問題による血行動態悪化や心機能低下が予測される場合	
2-2. 不整脈による血行動態悪化や心機能低下が予測される場合	
CQ 2. 結節性硬化症における新生児心横紋筋腫に対するエベロリムス治療の副作用として起こり得るものはなにか？またその対策は？	11
<i>解説</i>	
1. 急性期の有害事象とその頻度	
1-1. 急性期の有害事象として主なものは	
1-2. 文献上報告されている乳幼児期におけるエベロリムス使用に関連する有害事象について	
2. 副作用対策として考慮される事項	
2-1. 定期的血液検査	
2-2. TDMの有用性について	
2-3. エベロリムス投与中の予防接種に関して	
CQ 3. 結節性硬化症に伴う新生児心横紋筋腫に対するエベロリムス治療の投与量および投与スケジュールは？	13
<i>解説</i>	
1. 文献上の治療例における用法・用量および血中濃度の推移	
2. 国内の治療例における用法・用量	
3. SEGA併発例では治療プロトコルを変更する必要があるか？	
CQ 4. 結節性硬化症に伴う新生児心横紋筋腫に対するエベロリムス治療の終了基準、および終了時の注意点はなにか？	17
<i>解説</i>	
1. 心横紋筋腫に対する治療期間について	
2. 治療中止後の再発に関して	
3. 不整脈併発例に関して	
4. てんかんの併発と予防的投与に関して	

Q5. 新生児心横紋筋腫症例に対する TSC1/2 遺伝子検査の意義と問題点はなにか？	19
解説	
1. 結節性硬化症の診断について	
2. 遺伝子検査の陽性率	
3. 遺伝子検査の結果の解釈（遺伝型-表現型相関）	
4. 遺伝子検査に伴う遺伝カウンセリング・家族支援の重要性	
5. TSC 遺伝子検査のアクセスに関して	
連絡先	21
文献	22
症例提示	25
症例 1 血中濃度の急上昇を認めエベロリムスの一時中断を余儀なくされた例	
症例 2 出生後に心横紋筋腫の増大を認めエベロリムス治療が必要となった例	
症例 3 腫瘍縮小と平行して発作性上室性頻拍 (PSVT) の改善を認めた例	
症例 4 エベロリムス投与中止後 1 か月に発作性上室性頻拍 (PSVT) で再燃し再投与を行った例	

本エキスパートオピニオンコンセンサスを参照する際の前提事項

1. アフィニトール適正使用ガイド結節性硬化症編（2019年9月改訂）¹⁾と、本エキスパートオピニオンコンセンサスの主旨の違いに関して

適正使用ガイドQ&A19にあるように、TSCに伴う心横紋筋腫患者を対象としたエベロリムスの臨床試験は実施されていない。また、低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（臨床試験における使用経験がない）。TSC心横紋筋腫のエベロリムス治療は複数の症例報告のシリーズに留まり、この範疇でのみ、エベロリムスの心横紋筋腫に対する有用性、および有害事象の多くは臨床試験で認められたものと同様であったことが示されている。これを受けて、適正使用ガイドQ&A20では、TSC心横紋筋腫のエベロリムス治療の適応は、腫瘍の自然退縮を期待した支持療法や、手術が困難な症例とされている（CQ1参照）。これが現時点で**エビデンスをもとに推奨できる限界**であることは強く認識しておく必要がある。

一方で臨床の現場においては、循環動態が不安定な中、いたずらに支持療法で時間を稼ぐことのリスクや、手術リスク、手術可能施設への到達度、手術待機時間などの諸問題を考慮すれば、エベロリムス療法は極めて魅力的な治療法に映るだろう。現実的には、適正使用ガイドを踏まえつつも、エベロリムス治療が実施されるケースは多いと予想される。しかし、ここで問題となるのは、先行する症例報告において新生児期のエベロリムス投与スケジュールが定まっていないこと、また新生児に対する適切な用法用量は幼児期～成人期とは大きく異なることが示されていることである。本エキスパートオピニオンコンセンサスでは、内外の文献や、国内の複数施設で実際に行われたTSC新生児心横紋筋腫に対するエベロリムス治療の経験から、治療適応、安全かつ有効な治療スケジュール、副作用対策、管理指針等を提案するものである。十分なエビデンスに基づくものではないが、安易なエベロリムス投与に警鐘を鳴らすと同時に、現時点で新生児に対しエベロリムスを投与する際の、より実践的な指針を打ち出そうとするものである。

2. 新生児の心臓腫瘍に関して

心横紋筋腫は新生児の心臓腫瘍で最も多く認められるものであるが、その全てではない。新生児の心臓腫瘍には線維腫や奇形腫などの報告もある²⁾。このため心臓腫瘍から短絡的にTSCと診断することは出来ない。TSCの診断は、あくまで国際診断基準に従ってなされる³⁾。

3. 結節性硬化症の診断に関して

本エキスパートオピニオンコンセンサスの対象は、あくまでもTSCに伴う新生児心横紋筋腫に限定される。現状ではTSC以外の原因による新生児心横紋筋腫があり得るかどうかは定かではない。エベロリムス（mTOR阻害剤）の抗腫瘍効果はTSC関連腫瘍におけるmTOR活性亢進に依存しており、TSCの診断が確定できない場合にはその効果も保証の限りではない。

TSCの診断は基本的には臨床診断による（表1）。心横紋筋腫以外に大症状がもう1つ以上、ないしは小症状が2つ以上あれば確定診断となる。ただし結節性硬化症の症状出現には年齢依存性があるため注意を要する。表1の大症状のうち2,3,4の皮膚病変、および10,11の内臓病変は新生児期に出現することはない。新生児期に出現し得る心横紋筋腫以外の大症状としては、低色素斑（長径5mm以上の白斑が3つ以上）、多発性網膜過誤腫（新生児例の報告あり⁴⁾）、上衣下結節、皮質形成異常（皮質結節または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）が挙げられる。また小症状としては網膜無色素斑（頻度不明だが1歳未満の報告例あり⁵⁾）、多発性腎嚢胞があり得る（TSC2/PKDI隣接遺伝子症候群では新生児期からの多発性嚢胞腎が認められることがある⁶⁾）。このうち頻度が高いものは低色素斑と上衣下結節（側脳室周囲の石灰化病変）であり、皮膚科的診察と頭部画像検査が重要となる。髄鞘化が十分でない新生児期には皮質形成異常は検出しにくい場合がある。また上衣下結節の石灰化は、使用される機器によってはCTの方がMRIより検出率が高い場合があることに留意する。また眼底所見が診断に有用な場合がある。

精査の上で臨床診断基準を満たさなかった場合は、遺伝子検査を考慮するが、その実施に際しては様々な問題が伴う。これに関してはCQ5で解説する。

表 1: 結節性硬化症の臨床的診断基準(TSC Clinical Consensus Guideline for Diagnosis 2012)³⁾

大症状

1. 低色素斑(長径 5mm 以上の白斑が 3 つ以上)
2. 顔面血管線維腫(3 つ以上)または前額や頭皮の線維性局面
3. 爪線維腫(2 つ以上)
4. シャグリンパッチ(粒起革様皮)
5. 多発性網膜過誤腫
6. 皮質形成異常(皮質結節または放射状大脳白質神経細胞移動線)
7. 上衣下結節
8. 上衣下巨細胞性星細胞腫
9. 心横紋筋腫
10. 肺リンパ管平滑筋腫症*
11. 腎血管筋脂肪腫(2 つ以上)*

小症状

1. 金平糖様皮疹
2. 歯エナメル小窩(3 つ以上)
3. 口腔内線維腫(2 つ以上)
4. 網膜無色素斑
5. 多発性腎嚢胞
6. 腎以外の過誤腫

<診断のカテゴリー>

確定診断(Definite diagnosis): 大症状2つ、または大症状1つと2つ以上の小症状

疑い診断(Possible diagnosis): 大症状1つ、または小症状2つ以上

注釈: 肺リンパ管平滑筋腫症と腎血管筋脂肪腫の 2 症状のみで、その他の症状がない場合は、確定診断の基準を満たさない。

4. 結節性硬化症に伴う心横紋筋腫について

心横紋筋腫は TSC の少なくとも過半数に認められる病変であり、母体ホルモンの影響を受け妊娠後期にかけて増大するが、生後は自然退縮を認める例も多い。ただし全例で退縮するものでもなく、生後に増大傾向を示すものもある(症例提示 2 参照)。近年は胎児画像診断の技術進歩に伴い、胎児期での診断も増えている。多発性心横紋筋腫のほぼ 100%が TSC であり、TSC の診断上価値が高い病変であるが、殆どの場合は無症状に経過し治療を要さない。一方で、周産期～新生児期死亡の原因と成り得る病変であり、TSC におけるエマージェンシー病態の一つである。外科手術がなされた症例もあるが、手術を必要とする患者の状態は悪く、ハイリスクの手術となることが多い。腫瘍の完全切除が不可能な場合も、部分切除で効果を得ることが出来、報告例の手術成績は概ね悪くない。ただし術後早期死亡例の報告もされている⁷⁾。

5. 治療施設環境について

新生児 TSC 心横紋筋腫のエベロリムス治療に際しては、在胎週数や低出生体重に伴う合併症、および呼吸循環動態を維持するための治療が必要とされるため、新生児医療および小児循環器の専門医が常駐する施設における新生児集中治療室(NICU)での管理が必要となる。一般的な新生児医療において、エベロリムス治療と競合するものはない。

結節性硬化症における新生児心横紋筋腫による エマージェンシーに対するエベロリムス治療

CQ (Clinical Questions)

以下に当委員会で作成したCQと、それに対する見解を示す。記載内容は、あくまで実際の症例の治療経験を持つ医師の意見の集約（エキスパートオピニオンコンセンサス）である。エビデンスに基づいたガイドラインではなく、推奨グレードを示せるものではない。しかし、結節性硬化症における新生児心横紋筋腫の治療にエベロリムス治療を行う際には、様々な問題が生じ得ることが既に分かっており、これから治療を行おうとしている医師に対して、一定の方向性を指し示すものである。

CQ1: 結節性硬化症における新生児心横紋筋腫に対するエベロリムス治療の適応基準とは何か？

TSCにおいて心横紋筋腫により心不全を呈する患者は乳児期～小児期を通じて2～5%とされ⁷⁾、大部分の患者では心横紋筋腫が存在しても治療の適応とはならない。また、TSCに伴う心横紋筋腫の治療法に関しては、従来から行われている薬物による支持療法や外科手術も選択肢として挙げられる。アフィニートール適正使用ガイド（2019年9月改訂）ではQ&A20に以下の記述がある。

Q20 結節性硬化症に伴う心横紋筋腫の患者で、アフィニートールの治療が必要になる患者はどのような患者ですか？

A20 結節性硬化症に伴う心横紋筋腫は経過とともに自然退縮することが多いため、血行動態や不整脈等の問題がなければ経過観察が可能ですが、高度の狭窄病変、心機能の低下、不整脈による血行動態の悪化がみられる場合は、ジギタリス、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、抗不整脈薬などによる腫瘍の自然退縮を期待した対症療法が行われます。また、症状が重症で自然退縮が待てない場合は手術が選択肢となります。一方、腫瘍が巨大な場合や心臓内の腫瘍病変の場所によっては、手術が困難な場合もあり、このような場合には、本剤による治療が選択肢の一つとして検討されます。

但し、実際には患者の状態（治療の緊急性の程度）、自然退縮を期待しての支持療法により集中管理期間が延長することに伴うリスク、当該施設・地域における手術実施の現実性など、様々な要因を鑑みたくてアフィニートールの使用を検討することになる。

結節性硬化症に伴う新生児心横紋筋腫に対するエベロリムス治療適応症例の選択基準（案）

結節性硬化症の新生児心横紋筋腫による心不全の原因は、占拠性病変による解剖学的な問題と、不整脈合併による調律障害とがある。また、この2つは併発し得る。腎血管筋脂肪腫(AML)のように腫瘍径による治療介入の適応は検証されておらず、腫瘍の大きさ・占拠部位・個数に関わらず、血行動態悪化や心機能低下を来している症例に対してエベロリムスの適応を慎重に考慮する。この際には、小児循環器専門医による心機能評価が重要となる。以下の1-1, 1-2の一方または双方を満たしている場合は治療適応ありと考える。

解説

1-1. 腫瘍による解剖学的な問題により血行動態悪化や心機能低下を来している場合（単独または複合があり得る）

- ・腫瘍による流入路狭窄 and/or 流出路狭窄
- ・多発性あるいは巨大腫瘍による心筋障害
- ・高度弁逆流
- ・冠動脈周囲に占拠し、虚血性所見を呈する場合

より具体的には以下のような状態が想定される。

- (1) 利尿剤やカテコラミンによる心不全治療を要する場合。
- (2) 左室内腫瘍により低拍出となり、体循環維持のため動脈管開存維持（右左短絡維持）が必要でプロスタグランジン E1 製剤投与を要する場合。同様の理由により経皮的心房中隔裂開術（Balloon atrial septostomy, BAS）を要する場合。
- (3) 左室流入障害のため肺うっ血をきたす場合。
- (4) 右室流入路・流出路障害のため右心不全（右房拡大、下大静脈拡大、浮腫など）をきたす場合や、

酸素化不十分で肺循環維持のため動脈管を開存（左右短絡維持）させる必要がある場合。
(5) 低拍出が原因と推測される全身循環不全が疑われる場合。

注：エベロリムス治療が上記治療の代わりになるという根拠はない。エベロリムス使用時は、上記治療との併用療法になると考えられる。

1-2. 不整脈により血行動態悪化や心機能低下を来している場合

持続性頻拍性不整脈や高度徐脈を呈しており、不整脈管理が従来の抗不整脈薬で不十分な場合

2. 予防的治療（先行治療）に関して

循環動態が維持されている症例に対する治療は不要であるが、心横紋筋腫は生後も増大傾向を示す場合があり（**提示症例2**）、将来的に心不全を来す可能性もある。ただし現時点では血行動態・心機能の悪化を確実に予測する指標はなく、エベロリムスの予防的投与は推奨されない。以下の場合には慎重な経過観察を行い、機を逸せずエベロリムス投与が行えるよう待機する。

2-1. 腫瘍による解剖学的な問題による血行動態悪化や心機能低下が予測される場合

現時点では無症状ではあるが、経時的な心エコー検査で腫瘍増大が認められ、今後血行動態の破綻が予測される症例。

2-2. 不整脈による血行動態悪化や心機能低下が予測される場合

腫瘍最大径が 30mm 以上の場合、治療必要な不整脈が生じる可能性が高いという報告がある⁸⁾。

既に不整脈（ブロックや期外収縮・デルタ波）を認め、経過観察で増悪する場合や、標準的な抗不整脈薬の投与で効果が不十分の場合は、致死的不整脈に移行する可能性を考慮しエベロリムス投与を慎重に検討する。

例えばβ遮断薬など標準的な抗不整脈療法に反応しない PVC が存在し、徐々に連発数や頻度が増加する場合には心室頻拍に移行する前にエベロリムス投与を考慮するといった事態が想定される。ただし、実際には不整脈の増悪を予測することは困難であり、腫瘍の増大による解剖学的な問題や、患児の全身状態などを加味してエベロリムスの適応を考えることになる。その際の明確な基準は現時点では提示できない。

CQ2: 結節性硬化症における新生児心横紋筋腫に対するエベロリムス治療の副作用として起こり得るものはなにか？またその対策は？

新生児心横紋筋腫に対するエベロリムス投与は、腫瘍の退縮に伴う心機能改善を目的とした短期間の投与が主体となると考えられ、副作用対策は主に急性期の有害事象に向けられる。

解説

1. 急性期の有害事象とその頻度

1-1. 急性期の有害事象として主なものは

- ▶ 高頻度に認められるもの：口内炎、高脂血症、下痢、感染症（上気道炎・胃腸炎・中耳炎など）、好中球減少
*これらは比較的軽症であることが多いが、SEGAを対象とした市販後調査ではGrade 3の感染・高脂血症の報告があり注意を要する。
- ▶ 低頻度であるが重症と考えられるもの：腎不全、消化管出血、間質性肺炎（小児での間質性肺炎の報告は少ないが皆無ではない。EXIST-1では6歳児が1人、EXIST-3では3歳児2人（日本人1名含む）、5歳児1人が報告されている。）

1-2. 文献上報告されている乳幼児期におけるエベロリムス使用に関連する有害事象について

2歳以下でのエベロリムス使用報告（17例）⁹⁾

Grade1-2の有害事象が70.6%で認められているが、Grade3-4の有害事象は認められていない。

- ・皮膚症状（軽度の一過性口内炎、乳児湿疹の悪化）
- ・無症状の検査値異常（上昇：Cho, TG, ChE, LDH, P値の変動、貧血、好中球減少）
- ・合併症のない感染症

5歳以下のエベロリムス使用症例（SEGA）¹⁰⁾

- ・12ヶ月以内の使用期間での発症について（28症例）
口内炎（67.9%）、上気道感染（57.1%）、中耳炎（35.7%）、副鼻腔炎（35.7%）、発熱（25.0%）、下痢（21.4%）、皮膚炎（21.4%）、蜂窩織炎（17.9%）、けいれん（17.9%）、嘔吐（17.9%）、体白癬（17.9%）、胃腸炎（14.3%）、外耳道炎（7.1%）、異常行動（3.6%）、皮膚感染（3.6%）、肺炎（3.6%）
- ・Grade 3有害事象 50.0%（14 of 28）、Grade 4有害事象 7.1%（2 of 28）の報告

2. 副作用対策として考慮される事項

口内炎の発生頻度は高く、これに伴う哺乳不良、機嫌不良に注意する。口腔ケアも考慮されるが、現状では予防効果のエビデンスに乏しい。未熟児を含め新生児においては、発熱や咳嗽など感染症に伴う臨床症状は乏しいため、定期的な培養検査、血液検査による感染症のモニタリングを行う。また、血算・血液生化学・血中濃度（TDM）の定期的な測定を行う。

2-1. 定期的血液検査

2（～4）週に1回の血液検査⁹⁾

血液検査の内容（一例）：血算（白血球分画）、生化学（肝機能、腎機能、TG、T-Cho、ChE、LDH、P）、CRP、血糖、TDM（エベロリムス、抗てんかん薬）など

*循環管理として必要に応じて、血液ガス分析、BNP、トロポニンなどの測定を追加する

2-2. TDMの有用性について【重要事項】

新生児心横紋筋腫に対してエベロリムスを投与する際には、治療薬物モニタリング（TDM）は必須と考えられる。新生児例において、血中濃度が予想を超えて上昇するという報告は多数なされている。また血中濃

度の推移は個体差も大きいと考えられる。フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピンなどの抗てんかん薬を併用する場合には、CYP3A などの薬物代謝酵素の誘導作用により血中エベロリムス濃度が低下する場合があります。注意を要する。このように新生児症例では投与量から血中濃度の予測は難しく、定期的な TDM 測定による用量調整が推奨される (CQ3 表 2 参照)。

新生児においてエベロリムス血中濃度が上昇しやすい要因の一つとしては、薬物代謝酵素である CYP3A4, CYP3A5, 及び CYP3A7 が年齢 (成長) による影響を受け未熟であることが知られている¹¹⁾。成人においては CYP3A4 が最多で、全 CYP3A の 30~40% を占め、肝臓および小腸で活性を持つ。一方 CYP3A5 は主に腎臓で働く。胎生期は CYP3A4 の活性は殆どなく、CYP3A7 の活性が高い。生後 1 週間で CYP3A7 の活性は急激に低下し、その後 CYP3A4 の活性が漸増し生後 6~12 か月の間に成人の 50% に達する¹²⁾。新生児期の肝臓における cytochrome P450 総量は成人の 30~60% とする報告もある¹³⁾。症例報告では、TSC 心横紋筋腫を有する新生児期の治療において、エベロリムスの血中半減期が 84-128 時間と延長していることが推定されたものがある (通常血中濃度半減期は 25-43 時間)^{14)*}。

* 0.4mg/day (2.8mg/m²) 連日投与 day4 から開始し 4 回投与し肝障害のため中止。Day7 の血中濃度は 76.1ng/mL (target 5-15) と上昇。

2-3. エベロリムス投与中の予防接種に関して

2-3-1. 生ワクチン接種については推奨されない。

添付文書では併用禁忌薬に該当する。

文献的には 2 症例でエベロリムス使用期間中に接種施行したものがあるが、明らかな有害事象の発生は認めなかった。ただし、予防接種の効果は不明⁹⁾。

2-3-2. 不活化ワクチン接種についても積極的に推奨されない。

添付文書では併用注意薬に該当する。

免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。

補足：

国内の治療症例で、エベロリムス中断後に不活化ワクチンを続けて接種し、最後に生ワクチン (MR, 水痘) を接種した例がある。このように乳児ではエベロリムス投与を中断した際に予防接種を計画する事も重要となる。

エベロリムスの免疫抑制作用の機序は、mTOR 阻害作用により IL-2 受容体からの増殖シグナルを阻害し T 細胞、B 細胞の細胞増殖を抑制することによる。この効果は可逆的であるため、エベロリムスの中止により回復すると考えられる¹⁵⁾。ただし中止後どのくらい経てばワクチン接種が可能であるかに関するデータはない。エベロリムスの血中半減期は通常でも 25-43 時間と長く¹⁶⁾、新生児ではさらに延長している可能性があるため、中止後もしばらくはエベロリムスの免疫抑制効果が持続する事は念頭に置く必要がある。

CQ3: 結節性硬化症に伴う新生児心横紋筋腫に対するエベロリムス治療の投与量および投与スケジュールは？

ポイント：添付文書上の用法・用量は 3.0 mg/m^2 1日1回投与（新生児の体表面積を 0.2m^2 とすると 0.6mg/day ）であるが、過去の複数の報告例によれば、新生児に対してこの量を投与した場合、血中濃度が上昇しすぎ副作用が発現する可能性がある。また血中濃度上昇および腫瘍縮小効果には個体差がある。そこで、より少量から開始し TDM により用量調整を行う事が推奨される。

結節性硬化症に伴う新生児心横紋筋腫に対するエベロリムス治療プロトコール（案）

- 新生児(体重 3Kg)に対するエベロリムス初回投与量は 0.1mg/day 連日(ないしはその倍量程度を隔日投与)とする。
- 目標エベロリムストラフ濃度は $5\text{--}15\text{ng/ml}$ とし、TDM でモニタリングする。
- 初回血中濃度測定は1週間以内に行う。
- 血中濃度と治療効果により増量を考慮。増量は1～2週間隔で1回につき 20-50%程度とし、最大投与量の目安は 0.2mg/day 連日とする。
- 増量後1～2週間で TDM を再測定する。
- SEGA 併発例に対しても、新生児には上記プロトコールを適用する。

解説

1. 文献上の治療例における用法・用量および血中濃度の推移

1-1. 用法・用量

新生児心横紋筋腫に対するエベロリムス治療は、文献上の使用量にかなりの幅があり、下記のように連日投与もあれば週2回投与もあり、定まったプロトコールは存在しない。治療方法による腫瘍縮小効果、並びに副作用出現率に関する比較検討はされておらず、エビデンスのある投与スケジュールは提示できない（アフィニール適正使用ガイド結節性硬化症編 Q&A19 の報告例における用法・用量の一覧表も参照）。

- ・ 連日投与； $0.03125\text{--}0.5\text{mg/day}$ まで様々の報告あり（個々の症例の体重、体表面積により）¹⁷⁻²⁵⁾
 0.1mg/day 未満：2例、 0.1mg/day ：6例、 $0.1\text{--}0.2\text{mg/day}$ ：2例、 0.25mg/day ：1例、 0.4mg/day ：2例、 0.5mg/day ：1例
- ・ 週に2回投与； $0.25\text{mg/day} \times 2\text{days/week}$ の場合が多い²⁶⁻²⁹⁾
1週間あたりの投与量： $0.28, 0.59 \text{ mg/kg/week}$ ；1回投与量はおよそ $0.14\text{--}0.295 \text{ mg/kg/day}$ ($0.49\text{--}1.03\text{mg/day}$)

1-2. 用量と血中濃度の関係

文献上の投与量は少量投与された群と、 $3 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ （通常用量）を目安に投与された群とに大別できる。このうちエベロリムス血中濃度の記載があるものを抜粋すると表2のように纏められる。後者の群において血中濃度の急激な上昇と副作用発現の報告がなされており、しかもこの血中濃度急上昇および副作用発現は投与開始後1週間以内で認められている。

エベロリムスの血中濃度が定常状態に達するのは開始から8日というデータもあるが、過剰投与を避け安全に使用するためには、初回血中濃度測定は1週間以内に行うことが推奨される。

表2 文献上のエベロリムス投与量と血中濃度, 副作用発現

少量投与群

文献	エベロリムス使用量	エベロリムス血中濃度(いずれも目標トラフ濃度は5~15ng/ml)
Chang 2017 ²⁵⁾	症例1	
	1週目 0.0625 mg/日 (0.334 mg/m ² /日)	1週後 3.5 ng/mL
	2週目 0.427 mg/m ² /日	
	3週目 0.558 mg/m ² /日	45日目 20 ng/mL
	0.241 mg/m ² /日 に減量	80日目 14.18 ng/mL
	症例2 (フェノバルビタール併用例)	
	0.0625 mg/日	7日目 5.53 ng/mL
		14日目 1.68 ng/mL (フェノバルビタール併用あり)
	0.125 mg/日 (0.613 mg/m ² /日),	21日目 1.92 ng/mL
	0.25 mg/日 (1.2 mg/m ² /日).	28日目 1.5 ng/mL 以下 (フェノバルビタール濃度 80 mg/L)
	35日目 5.59 ng/mL	
症例3		
0.125 mg/日 (0.658 mg/m ² /日).	5日目 16.12 ng/mL	
0.0625 mg (0.33 mg/m ² /日)	2週, 3週, 4週目 4.41, 3.39, 2.86 ng/mL,	
Bornaun 2016 ²⁹⁾	0.25 mg x 2 回/日 を週2回	0.4 ~ 2.6 ng/mL
Dogan 2015 ²⁷⁾	0.25 mg x 2 回/日 を週2回	3.6 ~ 7.8 ng/ml
Goyer 2015 ¹⁹⁾	症例1	
	0.1mg/日	4日目 13.7 ng/mL, 1週後 11 ng/ml
	症例2	
	0.1mg/日	6日目 11 ng/mL, 2週後 11.5 ng/ml
症例3		
0.1mg/日	13日目 5.4 ng/mL, 20日目 10.2 ng/ml	

通常量投与群

文献	エベロリムス使用量	エベロリムス血中濃度(いずれも目標トラフ濃度は5~15ng/ml)
Kago 2019 ³⁰⁾	0.5mg/日 (3 mg/m ² /日)	6日目 59 ng/ml
	投与中止	12日目 16 ng/ml
	13日目 0.25mg/日 (1.5 mg/m ² /日)で再開	14日目 21.8 ng/ml と再上昇
	16日目より 0.25mg/日 隔日	5-15 ng/ml に安定
Shibata 2019 ¹⁴⁾	0.4 mg/d (2.8 mg/m ² /d, 0.2 mg/kg/d)	3日目 76.1ng/ml 肺出血、凝固能低下、肝酵素上昇で中止

	21 日目 0.025mg/日で再開するも肝酵素上昇で再中止	20 日目 12.2 ng/ml, 30 日目 3.5 ng/ml
提示症例1	3mg/m ² で開始. 翌日より 2mg/m ² で維持 7~18 日目休薬し 0.5mg/m ² で再開	最大 66.3ng/mL まで上昇し, 血球減少や腎障害が出現 10ng/mL 前後で安定
Wagner 2015 ²¹⁾	1.5-2 mg/m ² /日 (0.4 or 0.45 mg Certican) 4 日間 休薬 1 mg/m ² /日 (0.15 or 0.2 mg Certican)で再開	4 日目 108ng/ml 副作用発現なし 10 ~ 15 ng/mL で安定
Demir 2012 ²⁶⁾	0.25 mg x 4 回/日 を週2回 0.25 mg x 2 回/日 を週2回	4 回投与後 83.5 ng/ml トリグリセライド 398mg/dl まで上昇 15.1 ng/ml

2. 国内の治療例における用法・用量

2-1. 日本国内における治療例に関しても施設間により差がある。

施設 A : 0.5~1.0mg/m²/day を連日投与

施設 B : 0.25mg/day の隔日投与から開始を標準治療
(新生児では血中濃度半減期が倍以上に延長している可能性がある)

施設 C : 0.50-0.60 mg/m²/day より開始し、血中濃度を 5-15 ng/ml に維持するように適時増減
増量は 0.1~0.2 mg/m²/day 毎とし、最大 1.0mg/m²/day を超えない範囲が望ましい (ただし必要に応じ、血中濃度モニタリングのもと慎重に増量可)

増量スピードは、エベロリムス血中半減期から考えて 1~2 週間毎が望ましい
可能であれば、投与 2-3 日目に血中濃度を確認し、血中濃度が中毒域に達していないか確認する

施設 D : 0.1mg/day から開始し、目標トラフ濃度を 5-15ng/ml に設定。
最初は 1 週間以内に TDM 測定し、トラフ値に応じて用量調整。増量する場合は 20-50%程度の増量にて、さらに 2 週以内にトラフ値を再検する。

2-2. しかし、各施設の開始量を新生児 (3kg, 50cm, BSA 0.2m²) にあてはめると大きな差はない。

施設 A : 0.1~0.2mg/day 連日

施設 B : 0.25mg/day 隔日

施設 C : 0.1~0.12mg/day 連日

施設 D : 0.1mg/day 連日

また、増量や TDM 測定の方針に関しても共通している。

いずれの施設においてもエベロリムス投与による高い治療効果 (腫瘍縮小に伴う血行動態、不整脈の改善) が得られており、重篤な副作用は生じていない (提示症例 2, 3 参照)。

以上を踏まえて、暫定的な投与スケジュールを提示すると冒頭に示した通りとなる。

補足事項 :

新生児や乳児を年長児と同様に体表面積換算すると過大評価となってしまうため、3 歳未満や 10kg 未満の児においては、投与量 mg/m² を 30 で除したものを体重換算で投与するという方法が標準的に用いられる。
例えば プレドニゾロンの場合 60mg/m²/day (成人) → 2mg/kg/day (乳幼児)。
エベロリムスにこれを当てはめると 3.0 mg/m²/day (成人) → 0.1mg/kg/day (乳幼児) となる。新生児

(3kg, 50cm, BSA 0.2m²) にあてはめると、前者の式では0.6mg/day となるところ、後者の式では0.3mg/day と半量になる。さらにこれよりも少量から開始した方が安全と思われる。

3. SEGA 併発例では治療プロトコールを変更する必要があるか？

SEGA 併発例、並びにてんかん併発例に関しても、新生児期における血中濃度上昇の可能性を重視して、心横紋筋腫におけるエベロリムス投与スケジュールに準じ、少量投与から開始することが望ましい。目標エベロリムストラフ濃度は5-15ng/ml とし、TDM でモニタリングする。てんかん併発例では抗てんかん薬の TDM も同時に行う。

補足事項：

新生児期のエベロリムス使用報告 (SEGA : 6 例) では0.05~0.3 mg/day と少量投与の報告もある⁹⁾。

新生児～乳児期の場合、SEGA 摘出術のリスク、合併症は、年長児より多いことが予測されるため、一期的に手術するよりはエベロリムス治療で縮小させておき、その後増大傾向を認めたり、てんかん外科治療の際に合わせて切除する方針を取っている施設もある。

QC4: 結節性硬化症に伴う新生児心横紋筋腫に対するエベロリムス治療の終了基準、および終了時の注意点はなにか？

結節性硬化症に伴う新生児心横紋筋腫に対するエベロリムス治療終了に関する提言

- エベロリムス投与は心横紋筋腫の縮小に伴う循環病態の安定化、不整脈の安定化を確認して中止する。
- 過去の症例の平均的な投与期間は、およそ1~2か月間である。
- 中止に際しては、血中半減期が25-43時間(通常)と長い事を考慮すると、即時断薬が可能であり、原則的には漸減中止する必要はない*。
- エベロリムス中止後に心横紋筋腫の再増大を認める症例があるが、血行動態が安定していれば再投与の必要はない。再投与の適応は初回導入時の基準に準ずる。
- 腫瘍の再増大は中止後2週間以内の症例が多いため、エベロリムス治療終了後の初回評価としては2週間以内に心エコー検査を行い、その後は定期的なフォローアップ評価を行う。
- 不整脈合併症例ではより長期の内服継続が必要となる場合がある。また、致死的不整脈の発生は必ずしも腫瘍径でモニタリングできない。投与終了の検討は慎重に行う必要があり、頻回なモニタリングが困難な場合などにはエベロリムスの漸減中止も考慮する。
- 心横紋筋腫治療終了後のエベロリムス継続投与による、てんかん発症の予防効果や発達予後改善効果に関しては現状ではエビデンスがない。
- 現時点ではエベロリムス中断後に予防接種を行うことの方が推奨される。

* 新生児期はCYP3系の代謝酵素の未熟性によりさらに血中半減期が延長する可能性がある。逆に新生児で半減期が短縮するという報告はない。

解説

1. 心横紋筋腫に対する治療期間について

文献上の心横紋筋腫に対するエベロリムス投薬期間は平均50.77日(14-90日)で、全ての報告で心横紋筋腫の縮小化に伴う循環病態の安定化、不整脈の安定化を確認して中止を行なっている(長期継続例の報告はない)。

また、乳児期早期から自然退縮した心横紋筋腫の報告もあり、この観点からも不必要に治療を長引かせるべきではない³¹⁾。

2. 治療中止後の再発に関して

過去の報告を見ると、エベロリムス中止後の心横紋筋腫の再増大に伴い再治療を必要とする症例において、そのほとんどは中止後2週間前後(10-16 days)で再増大を確認し、臨床症状を伴うようになり治療再開している。従ってエベロリムス治療終了後の評価は2週間後までに心エコーにて腫瘍径を確認し、その後、定期的な評価を行うことが推奨される

3. 不整脈併発例に関して

不整脈合併症例は不整脈のコントロールのためより長期の内服継続が必要となる場合がある。また腫瘍径でモニタリングできない範囲で突然致死的不整脈を来す可能性があるため、投与終了時期の検討は慎重に行うべきである。

4. てんかんの併発と予防的投与に関して

救命を必要とする症例の殆どは新生児～乳児期早期であるため、心横紋筋腫の治療終了時期が、West 症候群を主体とするてんかん治療開始時期に該当する症例が出てくる。しかし、エベロリムスの West 症候群発症予防効果に関しては現状ではエビデンスはない。

TSC で West 症候群を発症した場合、ビガバトリンが第一選択薬となるが、施設基準が厳しく国内で使用できる医療機関は限られている。ACTH 療法を行う場合は、そのホルモン作用により心横紋筋腫が再増大する可能性があるためモニタリングが必要であり、必要に応じて投与再開を考慮する。この場合も ACTH 療法を行う際にエベロリムスを予防的に投与することに関してはエビデンスがない。

TSC で West 症候群を発症する患者の割合は最大見積もりで 50%程度。また新生児期に治療を要する心横紋筋腫を呈した症例のてんかん発症や発達予後が必ずしも悪いとは限らない。従って、てんかんに対する予防的なエベロリムス投与は、少なくとも TSC の全例で必要とはならない。現時点では West 症候群の予防を目的としたエベロリムス投与は推奨されない。

補足事項：

以前は TSC 患者の約 2/3 が West 症候群を発症するとされていたが (Gomez text 3rd ed.³²)、これは重症患者の集団に偏ったデータであると考えられる。成人患者の腎 AML に対するエベロリムス治療を経て TSC の疾患認知度が向上したこと、および遺伝子診断の普及により、軽症患者の診断率は上昇している。近年の国内での統計を見ると TSC におけるてんかんの合併率は 64.6% (106/164 人)、治療によりてんかん発作が消失していないものは 54.9% (90/164 人) である (Niida et al. International TSC Research Conference 2018 発表データ)。

CQ5: 結節性硬化症に伴う新生児心横紋筋腫症例に対する TSC1/2 遺伝子検査の意義と問題点はなにか？

新生児心横紋筋腫症例でエベロリムス治療が考慮される際の TSC1/2 遺伝子検査に関する提言

- 結節性硬化症の診断は臨床診断が基本である。当該症例が、心横紋筋腫以外の TSC 関連症状（低色素斑や頭蓋内病変）を伴い、臨床的確定診断例となる場合には、エベロリムス治療導入に際して遺伝子検査は必須とはならない。
- 臨床的非確定診断例における TSC 遺伝子検査の変異同定率は低い。しかし、当該症例に心横紋筋腫以外の TSC 関連症状がないか、あっても確実ではないときには、診断確定のために遺伝子検査を行うことには一定の意義がある。
- 遺伝子検査を実施する際には、遺伝診療部やコメディカルと連携の上、家族に対する遺伝医療を含めた支援体制が必須となる。

解説

1. 結節性硬化症の診断について

TSC の診断は基本的には臨床診断による（表 1）。ただし 2012 年の国際診断基準では、遺伝子診断が併記されており、精査の上で臨床的確定診断とならなかった場合には遺伝子診断が考慮される。遺伝子検査を行い正常組織（通常は血液）で TSC1 または TSC2 の病的と確定できる遺伝子変異が検出されれば、結節性硬化症の診断は確定となる。

参照：結節性硬化症の改訂診断基準 2012 (Recommendation of the 2012 international TSC consensus conference)³⁾

A. 遺伝学的診断基準

TSC1 または TSC2 の病的遺伝子変異が正常組織由来の DNA で同定されれば、結節性硬化症の確定診断に十分である。病的変異とは、TSC1 または TSC2 タンパクの機能を明らかに不活化する変異（例えばフレームシフト変異やナンセンス変異）、タンパク産生を妨げる変異（大きなゲノム欠失など）、あるいはタンパク機能に及ぼす影響が機能解析により確立しているミスセンス変異と定義される。それ以外の機能への影響があまり確実ではない TSC1 または TSC2 遺伝子の変化は、上記の基準を満たさず、結節性硬化症と確定診断するには不十分である。なお、結節性硬化症患者の 10～25% は通常の遺伝子検査で変異が同定されないため、正常な検査結果は結節性硬化症を否定するものではなく、また臨床的診断基準を用いることに何らかの影響を与えるものでもない事に留意せよ。

2. 遺伝子検査の陽性率

遺伝子検査で変異が同定できれば診断は確定できるが、残念ながら遺伝子検査の感度は 100% とはならない。これはモザイク変異症例や、深部イントロンなど検査対象外の領域に変異を持つ患者が存在するためである。金沢医科大学における TSC 遺伝子検査結果の統計では臨床診断確定例で遺伝子検査を行った場合の変異検出率は約 70% であるのに対し、臨床診断非確定例（TSC 疑い診断例）で遺伝子検査を行った場合の変異検出率は約 10% と低下する。このため、心横紋筋腫以外に TSC 関連症状がなく臨床診断基準を満たさない症例に対し、遺伝子検査を行えば必ず TSC であるかどうかを確定できるとは言い難い。臨床的不全例における遺伝子検査による診断率は低いと考えられると同時に、臨床診断確定例であっても 30% で変異を同定できない事実は、遺伝子検査の陰性が必ずしも TSC を否定するものではないことを意味する。

一方で、少数例の経験ではあるが、金沢医科大学で新生児心横紋筋腫を主訴に TSC 遺伝子検査を行った症例は 4 例あり、全例で TSC 変異（TSC2 変異 3 例、TSC1 変異 1 例）が同定されている。うち 2 例は最初のスクリーニングでは心横紋筋腫以外に TSC 関連症状がない非確定診断例であった。

このような経験からは、新生児心横紋筋腫によるエマージェンシーに際しては、エベロリムス治療の可能性を念頭に、臨床診断非確定例に対しても TSC 遺伝子検査を行う一定の意義はあると考えられる。

3. 遺伝子検査の結果の解釈（遺伝型-表現型相関）

TSC には 2 つの疾患責任遺伝子 *TSC1* (9q34.13), *TSC2* (16p13.3) が存在し、個々の患者は正常細胞（非病変部細胞）に、どちらか一方の遺伝子の機能喪失型変異をヘテロ接合性を持つ。症状の出現部位、重症度は患者間でばらつき、同一家系内（従って同一の遺伝子変異を保有する）においても大きな差が生じる。全体としてみると、*TSC1* 患者は *TSC2* 患者に比べて軽症化しやすい傾向があるが、個人差は大きく、個々の患者に関していえば、遺伝子変異から重症度を予測する事は困難である。

金沢医科大学の統計によれば、心横紋筋腫は *TSC1* 変異陽性患者の 24% (7/29 人)、*TSC2* 変異陽性患者の 43% (42/98 人) に認められており、*TSC2* 患者に多い傾向がみられる ($p=0.069$)。また精神運動発達遅滞の頻度は *TSC1* 変異陽性患者の 25% (9/36 人)、*TSC2* 変異陽性患者の 59% (34/58 人) に認められており、*TSC2* 患者に有意に高い ($p=0.001$)。しかしこの統計は、新生児期に治療介入が必要となった TSC 心横紋筋腫症例の発達予後が、他の TSC 患者に比べて特に不良であることを示すものではない。TSC 新生児心横紋筋腫の治療に際しては、遺伝子検査の意義はあくまでも診断確定に限定され、患児の重症度や予後を決定するものではないことに留意する。

TSC1 変異陽性患者と *TSC2* 変異陽性患者を比較して、心横紋筋腫に対するエベロリムス治療の効果に差があるかどうかは、現状では症例数が少なく断言できない。ただし提示症例においては *TSC1* 患者（症例 2）においても *TSC2* 患者（症例 3, 4）においても、高い治療効果が得られている。

4. 遺伝子検査に伴う遺伝カウンセリング・家族支援の重要性

患児で遺伝子変異が確定した場合は、一見無症状に見える家族（親、子、同胞）が実は軽症 TSC 患者（モザイク例を含む）である可能性が生じる。TSC はそれほど表現度の差異が大きい疾患で、実際に孤発例と思われた患者の親の一方に変異が同定された例は、金沢医科大学の解析では 25 家系中 4 家系（16%）に認められた。このように患児の遺伝子検査を行う際には、その結果を受けて、家族自身に対する遺伝カウンセリング、TSC 病変のサーベイランスおよび遺伝子検査の必要性が生じる事も念頭に置く。

ただし、この際には患者家族の心的負担を軽減する配慮が必要となる。両親にとってみれば、ただでさえ周産期に子供に重篤な疾患が見つかったという不安の中、それが遺伝性疾患であり自分たちや家族の他のメンバーにも同様の疾患が潜んでいるかもしれないという情報は受け入れがたく、心の整理に時間を要するものである。

患児に対する遺伝子検査実施前のカウンセリングにおいて、急性期には患児の治療を優先し、家族の検査に関しては患児の病態が落ち着いたところで行うことを提言する、あるいは患児の治療と平行して継続的な遺伝カウンセリングを行うなど、家族の不安の分散や解消にも努める必要がある。また昨今では胎児超音波検査や、胎児 MRI により出生前に TSC 診断が疑われる（あるいは頭蓋内病変を伴い確定される）ケースも増えており、早期からの遺伝カウンセリング、家族支援体制が望まれる。

以上の理由により、結節性硬化症新生児の治療に際しては、遺伝診療部やコメディカルとの連携は特に重要となる。自施設で対応が困難な場合は、地域の遺伝診療部に親のカウンセリングを依頼するなどの対応も必要となる。また、金沢医科大学ではメールによる個別相談も受け付けている（次ページ連絡先）。

5. TSC 遺伝子検査のアクセスに関して

2019 年 11 月現在、結節性硬化症の遺伝子検査は保険収載されていない。国内の複数施設で TSC 遺伝子検査は可能となっているが、自費検査となり、また心横紋筋腫によるエマージェンシーの治療に際する緊急検査の対応はなされていない。

金沢医科大学では、このような状況に対応すべく、希少疾患の遺伝子診断支援事業（研究検査、無償）の一環として TSC 遺伝子の緊急検査（検体到着後最短 48 時間以内、最長 5 日以内に検査結果を返却）を受け入れている（次ページ連絡先）。

連絡先

本エキスパートオピニオンコンセンサスに関連して、以下の要件に関するご連絡・お問い合わせがございましたら、下記まで電子メールをお送りください。

金沢医科大学病院 ゲノム医療センター

新井田 要 (にいだ よう)

メールアドレス: niida@kanazawa-med.ac.jp

1. TSC 遺伝子検査を必要とするとき

患児の治療に先立ち、遺伝子検査による確定診断をお考えの際にはメールでご連絡ください。折り返し必要資料を添付してお返事いたします。

TSC遺伝子検査は希少疾患の遺伝子診断支援事業として行っておりますので、患者さんの検査費用負担はありません。検体 (EDTA2Na 血 3~5ml) の送料のみ御負担いただくことになります。エベロリムス治療の是非を判定するための緊急検査の場合は、可及的速やかに解析結果を返却いたします (検体到着後、最短 48 時間以内、最長 5 日以内)。

患児で遺伝子変異が確定し、ご家族に対する遺伝子検査が必要となった場合も、引き続き対応いたします。ただしご家族に対しては緊急検査とはなりません。他の検体とともに検査いたしますので、検査結果の返却には数か月を要します。

また、結節性硬化症の出生前診断は受け付けておりません。遺伝子検査により TSC 罹患非罹患の判定が可能であっても、重症度の判定は不能であり、疾患の性状を考えると出生前診断の適応はないと判断しております。

2. 遺伝カウンセリング上のアドバイスを必要とするとき

結節性硬化症の遺伝にはモザイク症例など複雑なケースが存在し、専門的な知識を要する場合があります。患者さんの遺伝カウンセリング上のご質問に関しても、メールで対応させていただきます。

3. 本エキスパートオピニオンコンセンサスに対するご意見、ご感想など

結節性硬化症の心横紋筋腫に対するエベロリムス治療は、今後症例を蓄積し最終的にはエビデンスに基づくガイドラインを策定すべき課題です。本エキスパートオピニオンコンセンサスに関するご意見や、実際に使ってみた感想など、メールを頂けましたら幸いです。今後の改善に役立たせて頂きます。

文献

- 1) アフィニトール適正使用ガイド結節性硬化症編(2019年9月改定), ノバルティス
<https://drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/afinitor/document/>
- 2) Stiller B, Hetzer R, Meyer R, Dittrich S, Pees C, Alexi-Meskishvili V, et al. Primary cardiac tumors: when is surgery necessary? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20(5):1002–6.
- 3) Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013;49(4):243–54. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001.
- 4) Coskun Y, Gurel S, Kocak G, Hazar V, Akman I and Kiziloglu O. Previously undiagnosed tuberous sclerosis complex in a newborn: A case report. *Journal of Rare Disorders: Diagnosis & Therapy.* 2017;3(2):12. doi: 10.21767/2380–7245.100165
- 5) Shields C, Reichstein D, Bianciotto C, Shields J. Retinal pigment epithelial depigmented lesions associated with tuberous sclerosis complex. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(3):387–90. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.1707.
- 6) Griffin M, Gamble V, Milliner D, Gomez M, Harris P, Torres V. Neonatal presentation of autosomal dominant polycystic kidney disease with a maternal history of tuberous sclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12(11):2284–8.
- 7) Hinton RB, Prakash A, Romp RL, Krueger DA, Knilans TK, International Tuberous Sclerosis Consensus Group. Cardiovascular manifestations of tuberous sclerosis complex and summary of the revised diagnostic criteria and surveillance and management recommendations from the International Tuberous Sclerosis Consensus Group. *J Am Heart Assoc.* 2014;25;3(6):e001493. doi: 10.1161/JAHA.114.001493.
- 8) Ide T, Miyoshi T, Katsuragi S, Neki R, Kurosaki KI, Shiraishi I, et al. Prediction of postnatal arrhythmia in fetuses with cardiac rhabdomyoma. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(15):2463–8. doi: 10.1080/14767058.2018.1438402.
- 9) Saffari A, Brösse I, Wiemer–Kruel A, Wilken B, Kreuzaler P, Hahn A, et al. Safety and efficacy of mTOR inhibitor treatment in patients with tuberous sclerosis complex under 2 years of age – a multicenter retrospective study. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):96. doi: 10.1186/s13023–019–1077–6.
- 10) Franz DN, Agricola K, Mays M, Tudor C, Care MM, Holland–Bouley K, et al. Everolimus for subependymal giant cell astrocytoma: 5–year final analysis. *Ann Neurol.* 2015;78(6):929–38. doi: 10.1002/ana.24523.
- 11) Strolin Benedetti M, Whomsley R, Baltés EL. Differences in absorption, distribution, metabolism and excretion of xenobiotics between the paediatric and adult populations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2005;1(3):447–71.
- 12) de Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS, van den Anker JN. Cytochrome P450 3A: ontogeny and drug disposition. *Clin Pharmacokinet.* 1999;37(6):485–505. doi: 10.2165/00003088–199937060–00004.
- 13) Faa G, Ekstrom J, Castagnola M, Gibo Y, Ottonello G, Fanos V. A developmental approach to drug–induced liver injury in newborns and children. *Curr Med Chem.* 2012;19(27):4581–94.
- 14) Shibata Y, Maruyama H, Hayashi T, Ono H, Wada Y, Fujinaga H, et al. Effect and complications of everolimus use

for giant cardiac rhabdomyomas with neonatal tuberous sclerosis. *AJP Rep.* 2019;9(3):e213–e7. doi: 10.1055/s-0039-1692198.

- 15) 奥見雅由. 新規免疫抑制剤エベロリムス. *Organ Biology* VOL.20 NO.2 2013 227(147)
- 16) 増田智先. TDMに基づくエベロリムスの個別化投与. *Organ Biology* VOL.22 NO.2 2015 207(105)
- 17) Breathnach C, Pears J, Franklin O, Webb D, McMahon CJ. Rapid regression of left ventricular outflow tract rhabdomyoma after sirolimus therapy. *Pediatrics.* 2014;134(4):e1199–202.
- 18) Mohamed I, Ethier G, Goyer I, Major P, Dahdah N. Oral everolimus treatment in a preterm infant with multifocal inoperable cardiac rhabdomyoma associated with tuberous sclerosis complex and a structural heart defect. *BMJ Case Reports.* 2014;2014:bcr2014205138.
- 19) 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(4):450–3
- 20) Mlczoch E, Hanslik A, Luckner D, Kitzmuller E, Prayer D, Michel-Behnke I. Prenatal diagnosis of giant cardiac rhabdomyoma in tuberous sclerosis complex: a new therapeutic option with everolimus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(5):618–21.
- 21) Wagner R, Riede FT, Seki H, et al. Oral everolimus for treatment of a giant left ventricular rhabdomyoma in a neonate – rapid tumor regression documented by real time 3D echocardiography. *Echocardiography.* 2015;32:1876–9.
- 22) Colaneri M, Quarti A, Pozzi M. Everolimus-induced near-resolution of giant cardiac rhabdomyomas and large renal angiomyolipoma in a newborn with tuberous sclerosis complex. *Cardiol Young.* 2016;26(5):1025–8.
- 23) Hoshal SG, Samuel BP, Schneider JR, Mammen L, Vettukattil JJ. Regression of massive cardiac rhabdomyoma on everolimus therapy. *Pediatr Int.* 2016; 58(5):397–9.
- 24) 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(2):394–400.
- 25) 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(7):1478–84.
- 26) Demir A, Ekici F, Erdem AY, Emir S, Tunç B. Everolimus: A challenging drug in the treatment of multifocal inoperable cardiac rhabdomyoma. *Pediatrscs.* 2012;130:e243–7.
- 27) Dogan V, Yesil S, Kayali S, Beken S, Özgür S, Ertuğrul İ et al. Regression of symptomatic multiple cardiac rhabdomyomas associated with tuberous sclerosis complex in a newborn receiving everolimus. *J Trop Pediatr.* 2015;61:74–7.
- 28) Öztunç F, Atik SU, Güneş AO. Everolimus treatment of a newborn with rhabdomyoma causing severe arrhythmia. *Cardiol Young.* 2015;25:1411–14.
- 29) Bornaun H, Öztarhan K, Erener-Ercan T, Dedeoğlu R, Tugcu D, Aydoğmuş Ç, et al. Regression of cardiac rhabdomyomas in a neonate after everolimus treatment. *Case Rep Pediatr.* 2016;2016:8712962. doi: 10.1155/2016/8712962.

- 30) Kago H, Fukunaga H, Ikeno M, Tanaka N, Matsui K, Harada M, et al. Everolimus treatment in a neonate with heart failure caused by cardiac rhabdomyomas. *Journal of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery*. 3(2): 113–117 (2019)
- 31) Bornaun H, Öztarhan K, Erener–Ercan T, Dedeođlu R, Tugcu D, Aydođmuş Ç, et al. Regression of cardiac rhabdomyomas in a neonate after everolimus treatment. *Case Rep Pediatr*. 2016;2016:8712962. doi: 10.1155/2016/8712962.
- 32) Gomez M, Sampson J, Whittemore V. *Tuberous sclerosis complex* 3rd ed. Oxford University Press, 1999

結節性硬化症における新生児心横紋筋腫による エマージェンシーに対するエベロリムス治療

症例提示

以下の4症例では患者さんの個人情報保護のため施設名、主治医名は敢えて伏せてある。

4症例ともエベロリムス（アフィニートル®）適応拡大（2019年8月）以前の症例であり、各施設における倫理委員会の承認を受け治療が実施された。全例で高い治療効果が得られたが、各々にエベロリムス治療における異なるポイントが示されている。

症例1 血中濃度の急上昇を認めエベロリムスの一時中断を余儀なくされた例

エベロリムスにより救命された新生児

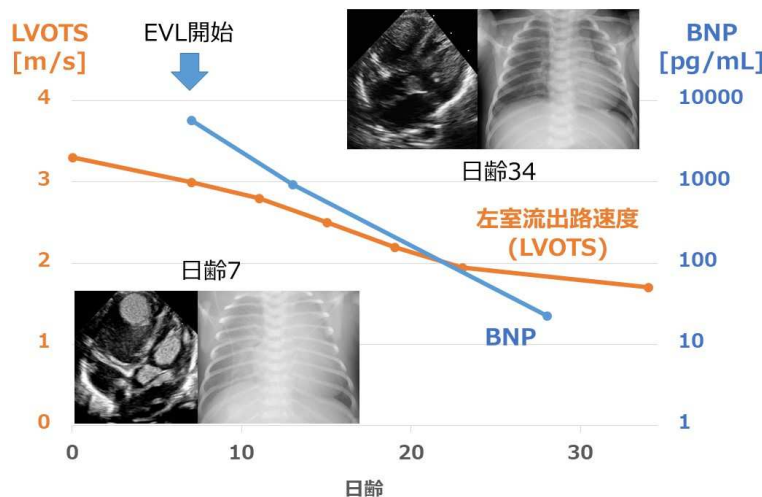
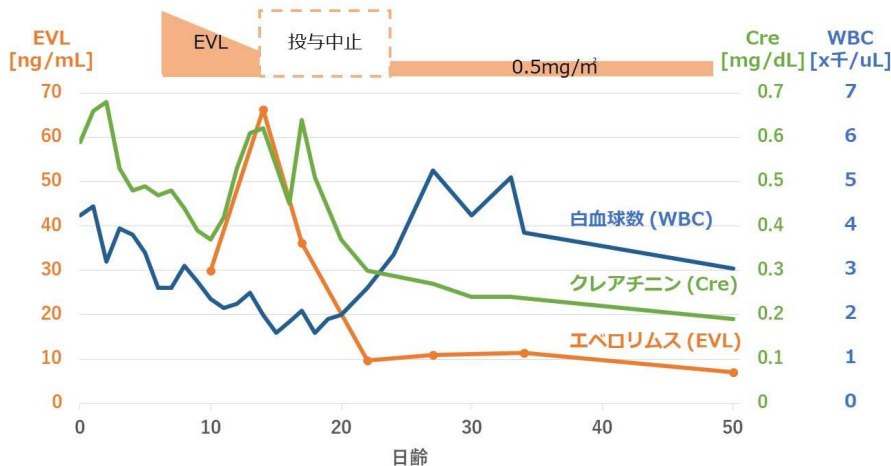
～高度左室流出路狭窄をきたした心横紋筋腫に対する使用経験～

【症例】

症例は自然妊娠にて妊娠成立した結節性硬化症の新生児である。在胎 29 週の胎児心エコーにて複数個の心臓腫瘍を認め、うち 1 つが胎児期より左室流出路狭窄 (LVOTS) をきたしていた。在胎 36 週 0 日に胎児不整脈のため分娩誘発となり、体重 3535g で経膈分娩にて出生した。頭部 MRI で SEGAs を認め、結節性硬化症と確定診断した。LVOTS は心エコーにて 3.3m/s と高度であった。順行性血流が不十分で突然死の可能性があると考え、体循環確保のため心房中隔裂開術施行し、プロスタグランジン E1 製剤を開始した。結果的に動脈管は左右短絡で体循環が動脈管依存ではないと判断し、プロスタグランジン E1 製剤は漸減中止した。LVOTS は徐々に進行し、心不全から肺水腫や胸水が出現した。全身状態不良のため、日齢 7 より挿管管理に至った。日齢 7 にエベロリムス (EVL) を $3\text{mg}/\text{m}^2$ で開始した。翌日より $2\text{mg}/\text{m}^2$ で維持量としたが、血中濃度が最大 $66.3\text{ng}/\text{mL}$ まで上昇し、血球減少や腎障害が出現したため、日齢 14 より休薬、日齢 25 に $0.5\text{mg}/\text{m}^2$ で再開した。その後 EVL の血中濃度は $10\text{ng}/\text{mL}$ 前後で安定して推移した。投与開始 4 日後の日齢 11 には腫瘍の縮小により LVOTS と不整脈が改善し、日齢 16 に抜管、日齢 23 には心不全症状が消失した。日齢 42 に退院となり、外来にて EVL 内服を継続している。

【考察】

心横紋筋腫に対して EVL を使用した報告は複数あり、いずれも EVL 投与後に改善を認めている。本症例のように高度な LVOTS を伴う心横紋筋腫に対しても、加療後に著明な改善を認めた。不安定な血行動態をきたす心横紋筋腫に対しては、EVL の使用を積極的に考慮すべきである。



症例2 出生後に心横紋筋腫の増大を認めエベロリムス治療が必要となった例

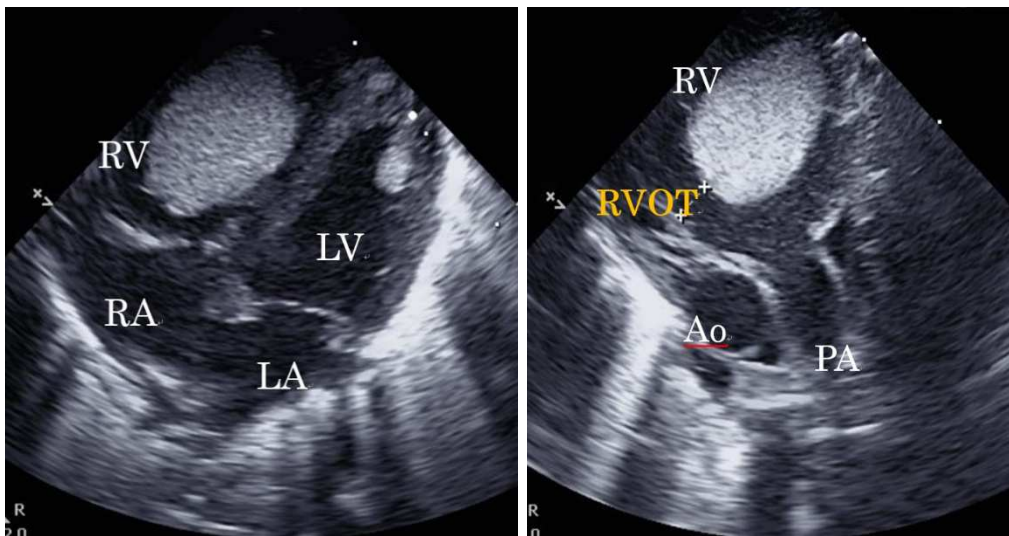
胎児期に心臓横紋筋腫を指摘された極低出生体重児に対して、Everolimus を使用した 1 症例

【症例】

在胎 30 週 5 日, 1350g, 男児. 母体は妊娠 25 週時に心臓内腫瘍を指摘, 妊娠 29 週 2 日に前期破水のため当院に母体搬送となった. 胎児エコーでは右室流出路の加速血流は認めず, 動脈管血流は右左方向であった. 妊娠 30 週 5 日に経膈分娩にて出生した. 出生後の心エコーで右室腔を占拠する 3 個の巨大腫瘍を認めたが, 右室流入路および流出路の高度狭窄は認めず, 循環動態は安定していたため経過観察とした. その後, 心臓横紋筋腫は**増大傾向を示し**, 右室圧上昇を認めたことから, 日齢 28 より Everolimus 内服を開始, 腫瘍は徐々に縮小傾向を認め, 日齢 65 に退院となった. 外来にて Everolimus を漸減, 6 ヶ月時に内服を終了, 全体を通して重篤な副作用は見られなかった. 内服終了後, 半年が経過しているが, 腫瘍の再増大は見られず, 現在も定期的に外来にてフォローされている. 心臓横紋筋腫に加え, 頭部 MRI で皮質結節を認め, 遺伝子検査にて *TSC1* 変異が明らかになったため, 結節性硬化症と診断された.

【考察】

本症例では, 低体重のため外科的切除が不可能, 腫瘍が増大し右室流出路の狭窄(右室圧上昇)を認めたことより, Everolimus の内服を選択した. 極低出生体重児で薬物代謝機能が未熟であるため, 海外の報告を参考に $0.7\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ と少量から開始, 重篤な副作用なく腫瘍は縮小し, 良好な血中濃度を維持することができた. Everolimus は外科的切除に代わる新治療法になりえると思われ, 今後の症例蓄積が期待される.



症例3 腫瘍縮小と平行して発作性上室性頻拍(PSVT)の改善を認めた例

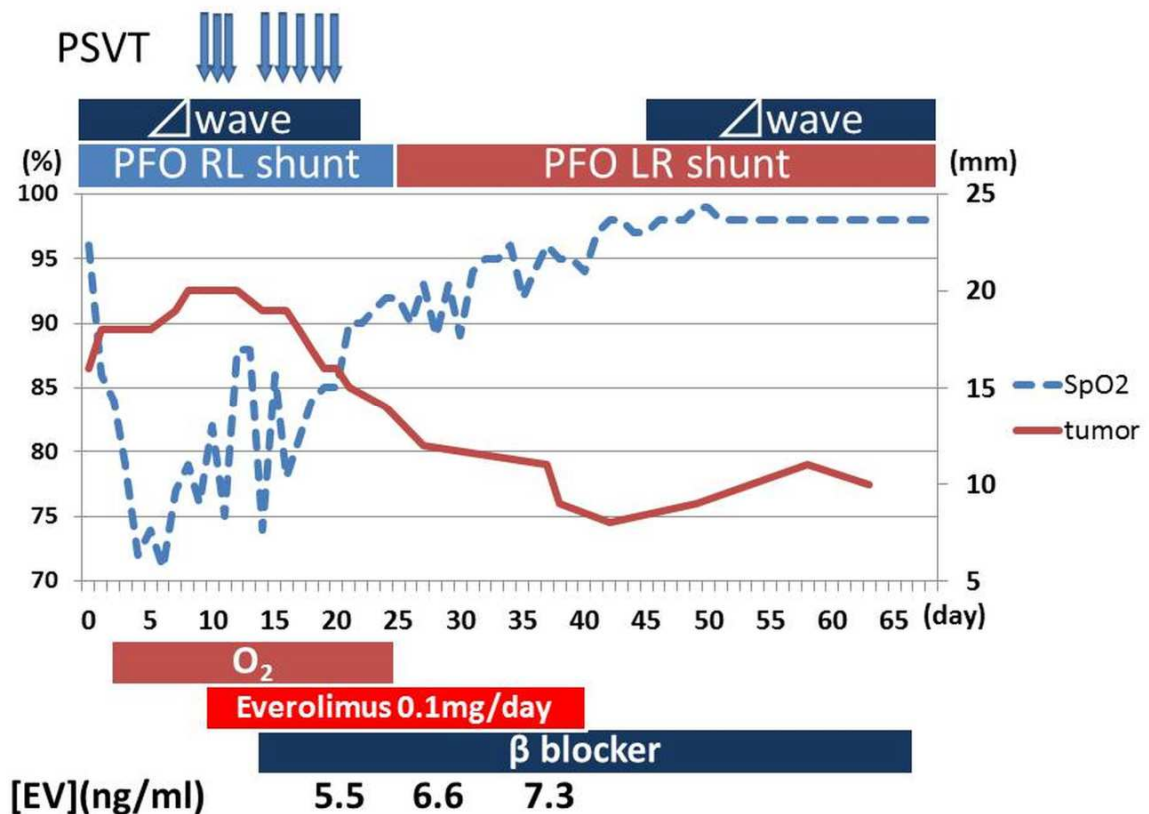
胎児診断された結節性硬化症合併心横紋筋腫によるチアノーゼと WPW 症候群にエベロリムスが有効だった新生児例

【症例】

胎児期に先天性肺気道奇形(CPAM)疑いで紹介され、胎児エコーで高エコー多発性心臓腫瘍を認め、内1つが右室流入部で三尖弁中隔尖と一体化し右室流入血流を障害していた。胎児MRIで上衣下結節を認めTSCが疑われた。39週、Apgar 8/9、3394gで出生し、心エコーで最大腫瘍は径16mm、右房拡大、卵円孔右左短絡、ECGはデルタ波、頭部MRIは上衣下結節、皮質結節を認めた。遺伝子検査でTSC2ナンセンス変異を認めた。出生後腫瘍は増大し、SpO₂は70%台まで低下し、さらに発作性上室性頻拍(PSVT)を頻回に認めβ遮断薬投与を要した。弁と一体化した腫瘍は手術困難で、CPAM合併もあったためエベロリムス(EV)投与を選択した。9生日に0.1mg/dayで開始し、投与8日目から縮小効果を認め、右房拡大、卵円孔短絡(右左→左右)、SpO₂は徐々に改善した。PSVTは10日目、デルタ波は14日目に消失した。30日目に腫瘍は径9mmまで縮小し、極軽度の三尖弁閉鎖不全(TR)を認めた。急速な縮小によるTR悪化と長期投与による副作用出現のリスクを考慮し投与中止した。経過中副作用なく、血中濃度は5.5-7.3ng/mlと適正だった。中止後に腫瘍はやや増大しデルタ波も再出現したがSpO₂低下やPSVTはなくEV再投与はせず退院した。

【考察】

新生児期症候性心横紋筋腫で外科治療困難例にEVは有効で安全に投与された。EVは侵襲的 newborn 心臓手術に対する新たな治療選択であるが、より有効・安全に使用するため投与方法、副作用モニタリングなど今後の研究を要する。



症例4 エベロリムス投与中止後1か月に発作性上室性頻拍(PSVT)で再燃し再投与を行った例

巨大心臓横紋筋腫に合併した難治性 PSVT に対して Everolimus が奏功した新生児例

【症例】

在胎 40 週に胎児心拍低下により緊急帝王切開で出生し、生後よりチアノーゼ、心雑音を認め、エコーで巨大心臓腫瘍が確認された。三尖弁周囲に突出した腫瘍により右室流入障害を呈し、順行性肺血流は制限され、心房間は右左短絡を認めた。遺伝子検査が施行され TSC2 にミスセンス変異が認められた。経時的な腫瘍増大による右室流入路狭窄の進行を認めたが、外科的切除は困難と判断し、日齢 16 から Everolimus の内服を開始した。治療開始後から腫瘍は著明に退縮し、循環動態の改善を得たため、内服は1ヶ月間で中止・退院したが、**内服中止後1ヶ月頃に PSVT が出現し、再入院に至った**。各種抗不整脈薬に対して頻拍発作はコントロール不良であった。前回退院時に比して**腫瘍再増大**を認めていたため、Everolimus 内服を再開したところ、腫瘍縮小に伴い、PSVT は消失した。その後、月齢 8 ヶ月まで内服を継続した。以後は内服終了後の腫瘍増大および PSVT の再燃は認めず、経過良好である。

【考察】

心臓横紋筋腫合併の頻拍発作では、腫瘍組織が副伝導路となっていると考えられ、本症例の難治性 PSVT において、Everolimus 投与による三尖弁輪周囲に及ぶ腫瘍の縮小が有効であった。心臓横紋筋腫に合併の難治性不整脈において mTOR 阻害剤は治療選択の一つとなり得る。

結節性硬化症における新生児心臓横紋筋腫によるエマージェンシーに対する
エベロリムス治療エキスパートオピニオンコンセンサス

2019年12月4日 第1版

編集 日本結節性硬化症学会
TSC 心臓横紋筋腫エキスパートオピニオンコンセンサス作成委員会