

## 補 足

『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8月15日発行第1刷）増刷に下記内容を補足いたしましたので、お知らせいたします。

2019年9月5日

金原出版株式会社

### 記

- ・ P1 「精巣腫瘍診療基本アルゴリズム」 Stage I 解説 18行目

旧	計されている（表2） <sup>8-18)</sup> 。
新	計されている（表2） <sup>8-20)</sup> 。

- ・ P3 表2 結節性硬化症の有病率，罹病率

表の最後に下記を追加

地域	調査年	有病率（10万人あたり）	罹病率(10万人あたり)	患者数	文献
トスカーナ(伊)	2006-2013		2.34	6	19
ドイツ	2015-2017		≥1:17,785 (5.62)	86	20

- ・ P4 参考文献

下記を追加

- 19) Coi A, Santoro M, Pierini A, et al. Prevalence Estimates of rare congenital anomalies by integrating two population-based registries in Tuscany, Italy. *Public Health Genomics*. 2017; 20: 229-234. (V)
- 20) Ebrahimi-Fakhari D, Mann LL, Poryo M, et al. Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study. *Orphanet J Rare Dis*. 2018; 13: 117. (V)

- ・ P27 解説 3行目

旧	USを施行する <sup>2)</sup> 。Yamakado らは
新	USを施行する <sup>2)</sup> 。CTは患者の放射線被曝を考慮した低線量CTが推奨される <sup>3)</sup> 。Yamakado らは

- ・ P27 解説 7行目

旧	<p>いる<sup>3)</sup>。増大する AML の場合、腎機能が正常であれば腹部造影 CT も考慮する (CQ8 の解説「スクリーニングおよび経過観察」の項を参照)。</p> <p>血液検査は少なくとも年に 1 回行い、腎機能を評価する<sup>4)</sup>。腎機能は血清クレアチニンや eGFR で評価するが、血清シスタチン C も有用である<sup>5)</sup>。加えて血圧も測定し高血圧の有無を評価する<sup>6)</sup>。経過観察中に腎機能障害や高血圧を認めた場合、腎臓内科医と連携し診療する。</p> <p>また脂肪成分の乏しい AML で、かつ腫瘍増大速度が速い場合、腎細胞癌の可能性を考え腎生検も考慮すべきである<sup>7)</sup>。</p> <p>TSC-AML 患者が腹痛や肉眼的血尿等を訴えた場合、直ちに腹部 CT もしくは MRI を施行し AML の破裂や出血の有無を精査する<sup>8)</sup>。</p>
新	<p>いる<sup>4)</sup>。増大する AML の場合、腎機能が正常であれば腹部造影 CT を行い、腫瘍内動脈瘤の有無やその大きさを評価する。</p> <p>血液検査は少なくとも年に 1 回行い、腎機能を評価する<sup>5)</sup>。腎機能は血清クレアチニンや eGFR で評価するが、血清シスタチン C も有用である<sup>6)</sup>。加えて血圧も測定し高血圧の有無を評価する<sup>7)</sup>。経過観察中に腎機能障害や高血圧を認めた場合、腎臓内科医と連携し診療する。</p> <p>また脂肪成分の乏しい AML で、かつ腫瘍増大速度が速い場合、腎細胞癌の可能性を考え腎生検も考慮すべきである<sup>8)</sup>。</p> <p>TSC-AML 患者が腹痛や肉眼的血尿等を訴えた場合、直ちに腹部 CT もしくは MRI を施行し AML の破裂や出血の有無を精査する<sup>9)</sup>。</p>

・ P27 参考文献

旧	<p>1) Krueger DA, <u>Northrup H; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group</u>. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendation of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. <i>Pediatr Neurol</i>. 2013; 49: 255-265. (VI)</p> <p>2) Halpenny D, Snow A, McNeill G, et al. The radiological diagnosis and treatment of renal angiomyolipoma-current status. <i>Clin Radiol</i>. 2010; 65: 99-108. (V)</p> <p>3) <u>Yamakado K, Tanaka N, Nakagawa T, et al</u>. Renal angiomyolipoma: relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture. <i>Radiology</i>. 2002; 225: 78-82. (V)</p>
---	---

	<p>4) <u>Leverly AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009; 150: 604-612. (V)</u></p> <p>5) <u>Nehus E, Laskin B, Kathman T, et al. Performance of cystatin C-based equations in a pediatric cohort at high risk of kidney injury. Pediatr Nephrol. 2013; 28: 453-461. (IVb)</u></p> <p>6) <u>Kingswood C, Das P, Popat RJ. Guidelines for diagnosis and management of AMLs in TSC. Br J Renal Medicine 2013; 18: 11-14. (VI)</u></p> <p>7) <u>Patel U, Simpson E, Kingswood JC, et al. Tuberous sclerosis complex: analysis of growth rates aids differentiation of renal cell carcinoma from atypical or minimal-fat-containing angiomyolipoma. Clin Radiol. 2005; 60: 665-673. (IVa)</u></p> <p>8) <u>Rouvière O, Nivet H, Grenier N, et al. Kidney damage due to tuberous sclerosis complex: management recommendations. Diagn Interv Imaging. 2013; 94: 225-237. (VI)</u></p>
新	<p>1) Krueger DA, Northrup H. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendation of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. Pediatr Neurol. 2013; 49: 255-265. (IVb)</p> <p>2) Halpenny D, Snow A, Mcneil G, et al. The radiological diagnosis and treatment of renal angiomyolipoma-current status. Clin Radiol. 2010; 65: 99-108. (V)</p> <p>3) <b>Amin S, Kingswood JC, Bolton PF, et al. The UK guidelines for management and surveillance of tuberous sclerosis complex. QJM 2019; 112: 171-182.</b></p> <p>4) Yamakado K, Tanaka N, Nakagawa T, et al. Renal angiomyolipoma: relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture. Radiology 2002; 225: 78-82. (V)</p> <p>5) Leverly AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009; 150: 604-612. (IVb)</p> <p>6) Nehus EJ, Laskin BL, Kathman TI, et al. Performance of cystatin C-based equations in a pediatric cohort at high risk of kidney injury. Pediatr Nephrol. 2013; 28: 453-461. (II)</p> <p>7) Kingswood C, Das P, Popat RJ. Guidelines for diagnosis and</p>

	<p>management of AMLs in TSC. Br J Renal Medicine 2013; 18: 11-14. (IVb)</p> <p>8) Patel U, Simpson E, Kingswood JC, et al. Tuberous sclerosis complex: analysis of growth rates aids differentiation of renal cell carcinoma from atypical or minimal-fat-containing angiomyolipoma. Clin Rdiol. 2005; 60: 665-673 (IVb)</p> <p>9) Rouviere O, Nivet H, Grenier N, et al. Kidney damage due to tuberous sclerosis complex: management recommendations. Diagnostic and interventional imaging 2013;94:225-237. (IVb)</p>

・P42 6行目

旧	<p>この試験は18歳以上を対象としたため、小児患者の有用性のデータは得られていない。投薬量は10mgを1日1回内服とした。治療の奏効は、全標的AML病変の体積和がベースラインから50%減少した場合で、かつ直径1.0cm以上の新規病変を認めず、最小値から20%以上の体積の増加がいずれかの腎において認められず、AML関連のGrade2以上の出血が認められないことと定義された。</p>
新	削除

・P42 10行目

旧	<p>エベロリムス投与により、41.8%の患者でAMLに対する奏効が認められ、2年間の服用で55%の患者において50%以上の腫瘍縮小効果が認められた。また、有害事象は多くの症例においてGrade1,2であり、Grade4の症例はなかった。</p> <p>小児の結節性硬化症に対するエベロリムス投与の検討としては、エベロリムスの上衣下巨細胞性星細胞腫に対する臨床試験 (EXIST-1) がある<sup>2)</sup>。第Ⅲ相国際共同治験として行われた、二重盲検プラセボ対象ランダム化並行群間比較試験で、<u>0歳から65歳までの、1センチ以上の上衣下巨細胞性星細胞腫 (SEGA) をもつ結節性硬化症患者117名を対象にして行われた。年齢の中央値は9.5歳で、3歳未満が20名、3歳以上18歳未満が81名、18歳以上が16名であった。投薬量は4.5mg/m<sup>2</sup>/日より開始し、以降トラフ濃度が5~15ng/mlの範囲になるよう増量された。主要評価項目はエベロリムスのSEGAに対する奏効率、副次評価項目はてんかん発作の頻度のベースラインから24週時点での変化、SEGA進行までの期間、皮膚病変に対する</u></p>
---	---

	奏効率、安全性等とした。
新	<p>エベロリムス投与により、41.8%の患者で AML に対する奏効が認められ、2 年間の服用で 55%の患者において 50%以上の腫瘍縮小効果が認められた。また、有害事象は多くの症例において Grade1, 2 であり、Grade4 の症例はなかった。しかしこの試験は 18 歳以上を対象としたため、小児患者の有用性、安全性のデータは得られていない。</p> <p>小児の結節性硬化症に対するエベロリムス投与の検討としては、エベロリムスの上衣下巨細胞性星細胞腫に対する臨床試験 (EXIST-1)、てんかんに対する有効性を検討した臨床試験 (EXIST-3) がある<sup>2-3)</sup>。第Ⅲ相国際共同治験として行われた、二重盲検プラセボ対象ランダム化並行群間比較試験で、年齢の中央値は 9.5 歳 (0~65 歳)、1 センチ以上の上衣下巨細胞性星細胞腫 (SEGA) をもつ結節性硬化症患者 117 名を対象に行われた。</p>

・ P43 7行目

旧	<p>EXIST-1 試験の 117 名のうち、1.0 cm以上の大きさの AML を合併する 44 名の症例に対する、層別解析の結果が報告された<sup>3)</sup>。44 名中エベロリムス群が 30 名、プラセボ群が 14 名であった。ほとんどの患者が 18 歳未満で、年齢の中央値は 12.5 歳 (4.5 歳から 23.9 歳)、3 歳未満の症例はなかった。エベロリムスの奏効率は 53.3%で、18 歳未満で 52.2%、18 歳以上で 58.3%であった。24 週時点でのベースラインからの標的 AML の体積の変化率は、エベロリムス群で 56.88%、プラセボ群で 8.08%であった。エベロリムスによる有害事象は、口内炎、けいれん、胃腸炎、食欲低下、皮疹が多く、Grade3~4 の有害事象は、6.7% (2/30) であった。</p>
新	削除

・ P43 17行目

旧	<p>有害事象はより年長者と比べて差はなかった<sup>4)</sup>。</p> <p>エベロリムスの長期投与については、SEGA に対する第 1, 2 相試験<sup>5)</sup> の、オープンラベルで行われた延長試験において検討されている<sup>6)</sup>。</p>
新	<p>有害事象はより年長者と比べて差はなかった<sup>5)</sup>。</p> <p>エベロリムスの長期投与については、SEGA に対する第 1, 2 相試験<sup>6)</sup> の、オープンラベルで行われた延長試験において検討されてい</p>

	る <sup>7)</sup> 。
--	-------------------

・P43 下から5行目

旧	<p>多くの有害事象が Grade1, 2 であったと報告されている。</p> <p><u>以上から、成人においてはエベロリムスの AML に対する有効性、安全性が確認されている。小児においては、エベロリムスは SEGA に対する治療としての有効性が示されている。小児の AML に対する治療としては、十分な検討はなされておらず、その有効性と安全性は確立されているとはいえない。</u></p>
新	<p>多くの有害事象が Grade1, 2 であったと報告されている。</p> <p>さらに、エベロリムスのてんかんに対する有効性を検討した臨床試験 (EXIST-3試験) が行われた<sup>7)</sup>。二重盲検プラセボ対象ランダム化並行群間比較試験の第Ⅲ相国際共同治験で、平均年齢10.1歳 (2.2歳～56.3歳) の、てんかんを有する366名の患者が参加した。6歳未満, 6～12歳未満, 12～18歳未満, 18歳以上の4群で、プラセボ群, 低用量群 (3-7ng/mL), 高用量群の3群 (9-15ng/mL) に分けられ、6週間の容量調節期間に続き、12週間の投与が行われた。奏効率 (50%以上の発作減少) はプラセボ群で15.1%, 低用量群で28.2%, 高用量群で40.0%と、容量依存性に発作抑制効果を認めた。グレード3,4の有害事象がプラセボ群, 低用量群, 高用量群で各々11%, 18%, 24%にみられ、口内炎が最も多く、高用量群においてのみ、2% (3名) に月経不順をみとめた。この結果を受け、2017年に欧州において、2歳以上のTSC患者の難治性焦点性発作への適応が追加承認された。</p> <p>EXIST-3試験における日本人のサブグループ解析は、35名、すべて18歳未満の患者であり、エベロリムス低用量, 高用量群のほとんどの症例で口内炎を生じたが、有害事象による投与中止例はなく、その有効性と安全性が示された<sup>8)</sup>。</p> <p>EXIST-3試験のオープンラベルで行われた延長試験は361名が参加し、40%の患者が2年以上の投与を受けたが、有害事象についてはEXIST-3試験と同様口内炎が最も多く、有害事象のため13%で投与中止となった<sup>9)</sup>。延長試験においても、てんかん発作抑制に対する効果が示されている。</p> <p>以上から、成人においてはエベロリムスの AML に対する有効性、安全性が確認されているが、小児の AML に対する治療としては、十分な検討はなされておらず、その有効性と安全性は確立されている</p>

とはいえない。しかし、小児の SEGA, てんかんに対する有効性と安全性は示されており, AML に対しても投与を検討し得る。

・ P44 参考文献

旧	<p>1) Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2) : a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2013; 381: 817-24. (II)</p> <p>2) 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. (II)</p> <p>3) Kingswood JC, Jozwiak S, Belousova ED, et al. The effect of everolimus on renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex being treated for subependymal giant cell astrocytoma: subgroup results from the randomized, placebo-controlled, Phase 3 trial EXIST-1. Nephrol Dial Transplant. 2014; 29: 1203-10. (II)</p> <p>4) 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. (V)</p> <p>5) Krueger DA, Care MM, Holland K, et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. N Engl J Med. 2010; 363: 1801-11. (IVa)</p> <p>6) Krueger DA, Care MM, Agricola K, et al. Everolimus long-term safety and efficacy in subependymal giant cell astrocytoma. Neurology. 2013; 80: 574-80. (IVa)</p>
新	<p>1) Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2) : a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2013; 381: 817-24. (II)</p>

- 2) 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. (II)
- 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, 29; 388: 2153-2163. (II)
- 4) Kingswood JC, Jozwiak S, Belousova ED, et al. The effect of everolimus on renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex being treated for subependymal giant cell astrocytoma: subgroup results from the randomized, placebo-controlled, Phase 3 trial EXIST-1. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29: 1203-10. (II)
- 5) 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. (IV)
- 6) Krueger DA, Care MM, Holland K, et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med*. 2010; 363: 1801-11. (IVa)
- 7) Krueger DA, Care MM, Agricola K, et al. Everolimus long-term safety and efficacy in subependymal giant cell astrocytoma. *Neurology*. 2013; 80: 574-80. (IVa)
- 8) Mizuguchi M, Ikeda H, Kagitani-Shimono K, et al. Everolimus for epilepsy and autism spectrum disorder in tuberous sclerosis complex: EXIST-3 substudy in Japan. *Brain Dev*. 2019; 41: 1-10. (IIa)
- 9) 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: 412-420. (III)
- 10) Krueger DA, Capal JK, Curatolo P, et al. Short-term safety of mTOR inhibitors in infants and very young children with



	<p>tuberous sclerosis complex (TSC): multicentre clinical experience. <i>Eur J Paediatr Neurol.</i> 2018; 22: 1066-1073. (IV)</p> <p>11) Saffari A, Brösse I, Wiemer-Kruel 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. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2019; 1: 96. (IV)</p>
--	---

以上