

201024175A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

Gorlin 症候群の病態解明と  
治療法確立のための臨床的研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 藤井克則

平成 23 年（2011 年）5 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

Gorlin 症候群の病態解明と  
治療法確立のための臨床的研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 藤井克則

平成 23 年（2011 年）5 月

# 目 次

## I. 総括研究報告

- Gorlin 症候群の病態解明と治療法確立のための臨床的研究 ..... 1  
藤井 克則 (千葉大学大学院医学研究院小児病態学)

## II. 分担研究報告

1. 本邦における Gorlin 症候群患者の実態に関する研究 (第二次調査) ..... 11  
藤井 克則 (千葉大学大学院医学研究院小児病態学)  
杉田 克生 (千葉大学教育学部基礎医科学)  
遠藤真美子 (千葉大学大学院医学研究院小児病態学)
2. Gorlin 症候群の病態解明と治療法確立のための臨床的研究 ..... 25  
宮下 俊之 (北里大学医学部分子遺伝学)
3. Gorlin 症候群における遺伝カウンセリング ..... 28  
斎藤加代子 (東京女子医科大学附属遺伝子医療センター)
4. Gorlin 症候群患者由来細胞における放射線応答機構に関する研究 ..... 32  
杉田 克生 (千葉大学教育学部基礎医科学)

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ..... 35

## IV. 研究成果の刊行物・別刷 ..... 39

# I 総括研究報告

## Gorlin 症候群の病態解明と治療法確立のための臨床的研究

研究代表者 藤井 克則 千葉大学・大学院医学研究院・講師

### 研究要旨

Gorlin 症候群は、1960 年に Gorlin らによって報告された身体奇形と高発癌性を特徴とする神経皮膚症候群である。欧米での疫学調査により Gorlin 症候群の診断基準と有病率がそれぞれ示されているが、本邦を含めアジアでの報告はない。我々は本事業において初めて全国調査を行い、日本国内に 300 人の Gorlin 症候群患者が存在すること、日本人 Gorlin 症候群の臨床症状の有病率、基底細胞癌の発症率が欧米豪と比較して少ないこと、Gorlin 症候群の有病率が 26 万人に 1 人であることを明らかにした。これらは従来報告のない疫学データであり、今後は日本国内における診断基準を策定し治療方針を定めてゆきたい。

### 研究分担者

- ・宮下 俊之 北里大学医学部、分子遺伝  
教授
- ・齋藤加代子 東京女子医科大学小児科  
教授
- ・杉田 克生 千葉大学教育学部基礎医科学 教授

### 研究協力者

- ・遠藤真美子 千葉大学大学院医学研究院  
小児病態学 大学院生
- ・野口一馬 兵庫医科大学歯科口腔外科  
講師
- ・塩浜 直 千葉大学大学院医学研究院  
小児病態学 大学院生
- ・須山麻衣子 千葉大学医学部附属病院  
小児科医員

### A. 研究目的

Gorlin 症候群は 1960 年に Gorlin らによって報告された身体奇形と高発癌性を特徴とする神経皮膚症候群である。身体奇形には、手掌足底の皮膚小陥凹、顎骨嚢胞、椎骨肋骨奇形、大頭症、大脳鎌石灰化がある。また基底細胞癌、髄芽腫等を多発する高発癌性遺伝疾患でもあり、別名母斑性基底細胞癌症候群 (Nevoid basal cell carcinoma syndrome; NBCCS)、基底細胞母斑症候群 (Basal cell nevus syndrome; BCNS)とも呼ばれる。

Gorlin 症候群は欧米では 27,000 人に 1 人 (英国データ)の有病率を示す遺伝性高発癌性疾患だが、本邦では症例報告はあるものの現在までにまとまった報告はない。Gorlin 症候群では、年齢とともに基底細胞癌を初めとした癌が発生しやすい特徴がある。2-3 歳では小脳腫瘍である髄芽腫が、7 歳以上では顎骨内に生じる角化性嚢胞性歯原性腫瘍 (Keratocystic Odontogenic Tumor; KCOT)

が、そして20歳以上では皮膚癌である基底細胞癌が生じる。これ以外にも髄芽腫や心臓線維腫、卵巣線維腫が好発することが報告されている。

これら易腫瘍形成性の最大の問題点は加齢とともに発生する癌に対して現在予防法や治療方法が確立されていないことにある。このような状況の中で、医療者は手探りで診療を行っているのが実情であり、その対処法の確立は長年望まれてきている。

さらに Gorlin 症候群の疫学調査はアジア諸国では行われたことがない。欧米白人種とは違うアジアで、癌形成の有病率が異なることが予想されるため何らかの疫学調査の必要性が提起されていた。Gorlin 症候群の多岐にわたる合併症の有病率についても、その早期対処の必要性から実態調査が必要と考えられる。

これらを踏まえ、本研究の目的は全国調査を通じて Gorlin 症候群の現状を探るとともに、日常生活上の対応を含め具体的な診療指針を作成し、本症候群への医療的対応を示すこととし、平成 21 年から難治性疾患克服研究事業の中で本事業がスタートした。

Gorlin 症候群では臨床症状が多岐にわたるため診療科が複数に渡る傾向がある(藤井ら、脳と発達 1996)。すなわち先天奇形では小児科を、歯原性腫瘍(顎骨内嚢胞)では口腔外科を、皮膚小陥凹および基底細胞癌では皮膚科を、髄芽腫では脳神経外科を、そして側彎症や肋骨椎骨異常では整形外科を受診することが多い。Gorlin 症候群における合併症の報告は欧米を中心に行われているが(Kimonis et al., 1998)、いずれも Caucasian 中心の白人における検討である。基底細胞癌などは有色人種で発生率の相違がすでに予想されており、本研究では国内外で初めて有色人種における Gorlin 症候群の現状を診療科横断的に解析することになる。人種差の

具体例としては基底細胞癌の発症率の相違が考えられるが、その詳細は未だ明らかでない。昨年度行われた我々の1次調査により、日本国内に300人もの患者数の存在が明らかになった。本研究は現在行われている治療の内容を検討することで本症候群における望ましい診療指針を策定することが独創的な特色であるといえる。

## B. 研究方法

研究を達成するための具体的な研究計画及び方法は下記の通りである。

研究計画は(a)臨床研究面と(b)基礎研究面の双方より策定した。臨床研究は疫学的調査が主体となり、現在行なわれている疾患治療の現状とその予後について調査し、Gorlin 症候群における治療指針を策定するとともに、基礎的研究では疾患原因遺伝子の PTCH1 解析を通じて疾患発症メカニズムを解明する。具体的研究内容は下記の通りである。

1. 臨床研究面: 研究代表者の藤井と研究分担者の杉田、そして研究協力者の遠藤が中心となって全国調査を行い、Gorlin 症候群の有病率を明らかにするとともに、年齢別の腫瘍発生を解析しそれに対して行われた治療法とその予後を明らかにする。また発達上奇形(顎骨内嚢胞、手掌足底皮膚小陥凹、肋骨異常、大脳鎌石灰化)の発生年齢とその推移を明らかにする。腫瘍および発達上奇形についてはそれぞれ好発年齢が不明であるため、臨床医家に対する早期診断のための情報提供を行ってゆく。近年骨成熟に PTCH1 遺伝子が重要な役割を果たしていることが我々の研究で判明し、PTCH1 遺伝子変異を持つ Gorlin 症候群患者で骨異常がないかどうかについても検討する。
2. 基礎研究面: 研究代表者の藤井と研究分

担者の宮下が中心となって、PTCHI 遺伝子解析を通じて表現型と遺伝子型の関連を調査し、疾患発生のメカニズム解明に役立てる。PTCHI 遺伝子解析はすでに方法として確立し、我々はすでに効率的なプライマー対を開発して高感度に PTCHI 遺伝子変異を検出している。本研究もその方法を踏襲して引き続き PTCHI 遺伝子解析を継続していく。すでに 22 家系 25 例の検討で 80%以上の精度で PTCHI 変異を同定している。また我々は染色体微小欠失例の報告も行っており、腫瘍にこの微小欠失がないか CGH アレイ解析を新たに行う。

3. 研究代表者(藤井)は全体の研究を統括すると共に、倫理面への配慮を全般的に行なう。特に遺伝カウンセリングについては研究分担者の斎藤が総括的に行うこととした。臨床研究面は研究代表者の藤井と研究分担者の杉田と斎藤が、また基礎研究面については研究分担者の宮下が原因となる PTCHI 遺伝子解析を通じて疾患の発症メカニズムを解明する。研究協力者(遠藤、塩浜、須山)はそれぞれ研究代表者と研究分担者を臨床面および基礎面から補佐する。いずれの構成員も長年の診療経験から Gorlin 症候群を熟知しており、遅滞なく計画を実行することができる。

4. この期間内に本邦における Gorlin 症候群の患者数を明らかにしてその有病率を算出するとともに、本患者における悪性腫瘍の頻度およびそれに対して選択された治療法とその予後について調査し今後の本患者に対する治療指針を策定する。Gorlin 症候群は診療科が多岐にわたるため、関連科(小児科、皮膚科、脳神経外科、整形外科、口腔外科)にすでに調査票を郵送し、集計した結果を解析する。具体的には続発する癌に対する治療効果を判定し、放射線療法の許容範囲など望ましい治療方

法を提示する。これら結果を受けて医療機関および患者家族向けのパンフレットおよびリーフレットを作成し、関連関連医療機関に配布する。また Gorlin 症候群の発生機序の解明に関わる PTCHI 遺伝子解析も継続して行い、従来に行き続いて PTCH 遺伝子が形態形成ならびに発癌に関与するメカニズムを解明する。

5. 倫理面について:研究対象者に対する人権擁護上の配慮は十分に行い、個人情報保護に留意するとともに、不利益・危険性の排除や説明と同意(インフォームドコンセント)を取得して研究計画を実行する。現在本研究施行のための新たな説明・同意文書をすでに作成し、倫理委員会での承諾をすでに得ている。なお、本研究では実験動物を使用しないため、動物愛護上の配慮は必要としていない。

・なお今回の研究で行われる PTCHI 遺伝子解析(ヒト遺伝子解析研究)についてはすでに千葉大学の倫理委員会の承認を得ている。患者由来細胞についてはすでに患者より同意を得て採取されているが、近年合意されたあらためて臨床研究指針にのっとり、現在千葉大学生命医学倫理委員会に審査を申請し認可された。今後、再度患者本人より書面により同意を得る予定である。

・ヒトの遺伝子解析研究については、ヒト由来試料等の提供者、その家族・血縁者その他の関係者の人権および利益の保護の取り扱いに十分配慮する。Gorlin 症候群の遺伝子診断については、すでに千葉大学の生命倫理審査委員会から承認を受けておりその決定事項を遵守する。

・供給者およびその家族に対しては十分な説明を行いインフォームドコンセントを文書で取得する。また疾患関連情報について提供者に供給する場合には、遺伝カウンセリ

ングを受ける機会を与える等の配慮を行っている。

### C. 研究結果

詳細は各分担研究者の報告を参照いただきたい。具体的には、1)平成22年度の全国二次調査による Gorlin 症候群患者の臨床症状の実態把握、2)PTCH1 遺伝子解析による PTCH1 全欠失症例の発見、3)遺伝カウンセリングの体制整備、4)Gorlin 症候群シンポジウムの開催、の4点が平成22年度の研究成果である。

- 1) **全国二次調査(藤井克則講師・杉田克生教授、遠藤真美子大学院生:千葉大学)**:一次調査では本邦における Gorlin 症候群の実態を調査するため、全国主要施設の小児科、小児神経科、遺伝科、脳神経外科、皮膚科、歯科口腔外科を対象にアンケート調査を行った。57.8%の施設から回答があり、のべ311症例が報告された。歯科口腔外科が62.1%と最も多く、次いで皮膚科が26.4%であった。年齢分布は10歳代が最多であり、症状は歯科疾患77.5%、皮膚科疾患57.2%、骨奇形30.9%の順であった。今回新たに第二次調査を行いさらに詳細に検討した。
- 2) **PTCH1 遺伝子解析(宮下俊之教授:北里大学)**:我々は以前より Gorlin 症候群の遺伝子解析を行っており、今年度は通常の PCR-シーケンシング法で責任遺伝子 *PTCH1* に変異が見出されなかった症例について、コピー数解析用のカスタムアレイを作製しアレイ CGH 法で解析したところ、2家系でそれぞれ 1.1 Mb と 2.4 Mb にわたるゲノムの半量欠損を認め、*PTCH1* はいずれの欠損領域にも含まれていた。昨年度までに解析した症例を含めると、日本人 NBCCS の 16%(5/32)は

*PTCH1* 遺伝子の全欠損が原因であり、通常の方法で変異が見出されない家系に限ると、遺伝子欠損例は63%(5/8)であった。以上の点から、変異陰性例では *PTCH1* のコピー数解析が重要と考えられた。

- 3) **Gorlin 症候群患者に対する遺伝カウンセリングの体制整備(齋藤加代子教授:東京女子医科大学)**:Gorlin 症候群における遺伝カウンセリングでは、病歴、家系図などの情報を収集し、再発率評価を行い、医療情報の提供を行うと共に、必要に応じて社会的支援の提供を行うことの重要性を再確認した。未成年や未発症者における遺伝カウンセリングでは、十分な配慮が望まれる。Gorlin 症候群では複数の診療科、遺伝医療の専門家、ソーシャルワーカー、患者サポート組織などの連携体制の整備、チーム医療の構築が必要と考えられた。
- 4) **Gorlin 症候群シンポジウムの開催(藤井克則講師、宮下俊之教授、齋藤加代子教授、杉田克生教授、野口一馬講師、遠藤真美子大学院生)**:Gorlin 症候群についての初めてのシンポジウムが平成23年1月26日東京、アルカディア市ヶ谷において開催された。シンポジウムでは、Gorlin 症候群の歴史に始まり、臨床症状、遺伝子解析、歯科科病変(KCOT)、皮膚病変、遺伝カウンセリング体制、環境要因などがテーマとして取り上げられ、活発な討議が行われた。患者家族も参加し、医療サイドに留まらず、幅広い議論が展開されて有意義な一日となった。来年度は関西でこれらシンポジウムを開催する予定になっている。今後は患者家族会の結成に向けて積極的な支援を行ってゆきたいと考えている。

## D. 考察

### 1) 全国二次調査:

昨年度初めて日本国内における Gorlin 症候群患者の一次調査(実数把握)がなされ、当初予想をはるかに超える 311 名もの患者数が判明した。本年度ではこれら 311 名の患者に対して第二次アンケート調査を行い、157 症例(67 施設)の症状詳細について回答があった。年齢分布は、10~30 歳代と 60 歳以降が多い二峰性となり、それぞれ角化嚢胞性歯原性腫瘍(KCOT)および基底細胞癌(BCC)の発症年齢と合致すると思われた。BCC 発症頻度は米英豪より少なく、発症年齢は邦人で有意に高かった。これらは初めてのアジアからの報告であり、人種差および地理的要因が関与している可能性が高いと考えられた。KCOT はやや邦人に多いが発症年齢に有意差はなかった。その他の症状は、既報告との有意な相違はなかった。大脳鎌石灰化は 8 歳未満では認められず、幼少時の診断には有用でないと考えられた。また本疾患の有病率はおおよそ 10 万人あたり 0.42 人と推計された。これら詳細については、分担研究報告書を参照されたい。

これら二次調査を行う中で、Gorlin 症候群に関わる複雑な社会状況が明らかとなった。まず成人期の基底細胞癌に対する治療が予想以上に困難を極めている。基底細胞癌に対して手術療法および抗癌剤治療が行われているが、経時的に多発するため根治させることが困難である。癌転移による生命の危険も生じており、基底細胞癌に対する根本的な治療法の開発が期待される。現在 PTCH タンパクの隣接タンパクである SMO を標的とした分子標的治療薬が登場し、臨床応用が行われている。現在までにヒトの基底細胞癌と髄芽腫に投与されその効

果が限定的ではあるが確認されている(N Engl J Med, 361:164-72, 2009, 361:1173-8, 2009)。分子標的薬の使用に伴って SMO 遺伝子に新たな変異が加わることで薬剤効果が減じることも報告されており(N Engl J Med, 361:1173-8, 2009)、本格的な治療応用にはまだ時間が必要であろう。またこれら分子標的治療薬は骨成長を停止させるため(Dev Cell, 14:689-699, 2008)、小児における臨床応用は現時点では考えられていない。これらのことから成人領域の基底細胞癌ではともかく、小児期に発症する髄芽腫の治療はやはり早期発見、早期治療に尽きるといっても過言ではない。

しかし従来根本的治療がなかった Gorlin 症候群で多発する基底細胞癌に対する分子標的薬の登場は、本疾患における早期診断の重要性をますます高めるものとなるだろう。

### 2) PTCH1 遺伝子解析:

Gorlin 症候群の責任遺伝子である *PTCH1* はヒト 9 番染色体上で 24 個のエクソンから構成され、1447 個のアミノ酸をコードしている。*PTCH1* は 12 個の膜貫通領域、2 個の細胞外大ループ、1 個の細胞内大ループを有する 12 回膜貫通型細胞膜タンパクであり、ソニックヘッジホッグタンパクの受容体として機能する。*PTCH1* 遺伝子変異は、現在までに 160 以上の変異が同定されている。また *PTCH1* には選択的スプライシングに由来する様々なアイソフォームが存在し、それらが臓器特異的に発現することも報告されている。欧州とオーストラリアからの *PTCH1* 遺伝子解析の多症例の報告はあるものの、アジアからの多症例の報告は少なく人種差について不明な点が多い。我々はこの *PTCH1* 遺伝子解析を系統的に行ない、80%以上の症例でその遺伝子

変異を同定している。

今回宮下らは NBCCS7 例において発症した 9 個の KCOT の遺伝子解析を行い、その発症機序を解析した。7 例中 3 例で NBCCS の責任遺伝子である *PTCH1* に新たな体細胞変異を見出した。そのうち 1 例は腫瘍化との関連は不明であった。1 例では上顎と下顎で異なる遺伝子型を示した。*PTCH1* プロモーターのメチル化によるエピジェネティックな不活化は認めなかった。また *PTCH1* 同様に Shh シグナル伝達の構成分子をコードする *SMO*、*SUFU* 遺伝子に変異の検出された症例はなかった。

Gorlin 症候群には易腫瘍形成性があり早期発見・早期治療が望ましい。その上で *PTCH1* 遺伝子解析の意義は次の二通りが考えられる。すなわち第一に小児期早期の Gorlin 症候群には特徴的な臨床症状がそろわないことがあるため、*PTCH1* 遺伝子解析により早期診断を行い、注意深い経過観察と可能な治療に入ることが可能になる。第二に分子標的薬が今後臨床応用される際に、その治療効果の予測に遺伝子解析が用いられる可能性がある。Gorlin 症候群における Germline 変異を明らかにすることで分子レベルの治療選択が実現することも考えられ、本解析はその意味でも意義深いものになるだろう。

### 3) Gorlin 症候群患者の臨床像と遺伝子変異:

Gorlin 症候群には今までに複数の診断基準が提唱されているが、中でも Kimonis らの診断基準が临床上最も汎用されている。その内容は 6 つの大項目 (基底細胞癌、顎骨嚢胞、手掌足底小陥凹、大脳鎌石灰化、肋骨異常、第 1 度近親の本症家族歴) と 6 つの小項目 (大頭症、先天奇形、骨格異常、X 線異常、卵巣線維腫、髄芽腫) か

らなり、2 つの大項目、あるいは 1 つの大項目と 2 つの小項目があれば Gorlin 症候群と診断できる。この中で、主要 5 症候の基底細胞癌、皮膚小陥凹、顎骨内嚢胞、椎骨肋骨異常、大脳鎌石灰化は临床上よく認められる症状であるがこれらは年齢依存性に出現し、診断基準にない症候も多く存在するため早期には診断に難渋することが多い。また常染色体優性遺伝でありながら新規の突然変異が多く、家族歴が存在しない症例も多い。従ってこのような状況においては、今回斎藤らが示したように、Gorlin 症候群と確定診断するためにその責任遺伝子である *PTCH1* 解析が有用である。

なお今回の二次調査で注目すべき臨床点としては、基底細胞癌の有色人種における発症率の低さが挙げられる。二次調査の詳細な解析では、欧米人種と比較して明らかに日本人の基底細胞癌の発症頻度は低く、その発症機序に人種差が存在することが考えられた。今後基底細胞癌の予防法および治療法を考える上で重要な易学情報になりうると思われる。

Gorlin 症候群は次の三つの理由から早期診断が非常に重要な疾患といえる。第一に高発癌性疾患であり、様々な腫瘍が年齢依存性に出現する。早期診断により発生する癌を定期的にチェックすることで腫瘍の早期発見から治療に導くことが重要である。第二に早期診断により治療や環境に伴って発生する二次癌を予防することができる。

Gorlin 症候群では髄芽腫における放射線治療により、その照射域に一致して多数の基底細胞癌やその他の二次癌が生じる現象が報告されている。また早期診断により不必要な放射線や紫外線照射を避け、基底細胞癌の発症リスクを低下させることが求められる。第三には正しい診断により不必要な検査を避けることができる。経時的な頭

部 CT は頭部 MRI で代用可能であり、顎骨嚢胞はその好発年齢時に限って検査を行なうことができる。このように年齢依存性に出現する症状を必要最小限の検査で捉えるためにも早期診断は重要である。

Gorlin 症候群は今回我々が示したように非常に広い症候スペクトラムを呈するがゆえに診断に難渋し、なおかつ未だ不明な点も多い。今後も二次調査を通じて更なる症例の解析を行い、疾患理解を深めていくことが必要である。

## E. 結論

今年度の全国第二次調査により、157 名の Gorlin 症候群患者の臨床症状の詳細が明らかになった。またその臨床像は欧米豪とは異なり、基底細胞癌の低い発生疫学が明らかになり、成人期の発癌問題の特殊性が改めて注目された。今後これらの発癌に対してアジア独自の方策を立てる必要性が考えられた。

本研究成果により Gorlin 症候群の診断率向上、一般診療現場に貢献するのみならず、疾患発生の分子機序の解明を通じて、新たな局面を開くことが今後期待される。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

(主要原著論文および発表のみを記す。発表の詳細は分担研究報告を参照のこと)

### 1. 論文発表

Komoike Y, Fujii K, Nishimura A, Hiraki Y, Hayashidani M, Shimojima K, Nishizawa T, Higashi K, Yasukawa K, Saitsu H, Miyake N, Mizuguchi T, Matsumoto N, Osawa M, Kohno Y, Higashinakagawa T, Yamamoto T. Zebrafish gene knockdowns imply roles for

human *YWHAG* in infantile spasms and cardiomegaly. *Genesis* 2010;48:233-43.

Sasaki R, Miyashita T, Saito K, Fujii K, Ando T, Akizuki T. Multiple keratocystic odontogenic tumors associated with nevoid basal cell carcinoma syndrome having distinct *PTCH1* mutations. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*. 2010;110:e41-6.

Endo M, Fujii K, Miyashita T, Uchikawa H, Tanabe R, Yamada Y, Kohno Y. Clinical manifestations in Japanese Gorlin syndrome patients. *Child Neuropsychiatry* 2010;vol.7 (suppl) 100, 2010.

Fujii K, Miyashita T, Endo M, Uchikawa H, Kohno Y. Germline and somatic *PTCH1* mutations in Japanese basal cell nevus syndrome. *Child Neuropsychiatry* 2010;vol.7 (suppl) 102.

Nagao K, Fujii K, Saito K, Sugita K, Endo M, Motojima T, Hatsuse H, Miyashita T. Entire *PTCH1* deletion is a common event in point mutation-negative cases with nevoid basal cell carcinoma syndrome in Japan. *Clin Genet* 2011;79:196-8.

藤井克則「基底細胞母斑症候群」小児科臨床ピクシス17「年代別子どもの皮膚疾患」中山書店 五十嵐隆総編集、専門編集 馬場直子。P34-35。2010年4月28日刊行。

藤井克則「急性小脳失調症、オプソクローヌスミオクローヌス症候群」P753-754。小児科診療 診断と治療社 2010年増刊号「小児の治療指針」。2010年4月刊行。

藤井克則「Posterior Leukoencephalopathy Syndrome」月刊小児科 第51巻第7号 943-948, 2010。

塩浜直、金澤正樹、安斎聡、加藤いづみ、阿部克昭、武田紳江、山口賢一、地引利昭、黒崎知道、藤井克則、河野陽一。「けいれん重積小児例の検討」日本小児科学会雑誌 第114巻6号、956-960, 2010。

藤井克則「顎骨内嚢胞、手掌小陥凹、粗野顔貌を呈した11歳女児例」イメージからせまる小児神経疾患50 p35-36。編集:杉田克生、林雅晴 監修:日本小児神経学会。診断と治療社 2010。

宮下俊之、桐生麻衣子、齋藤加代子、杉田克生、遠藤真美子、藤井克則。「見逃してはいけない家族性腫瘍:本邦における母斑基底細胞癌症候群の遺伝子変異と臨床的特徴」家族性腫瘍 第11巻第1号14-8, 2011。

橋本祐至、藤井克則「ヘルペス脳炎」小児内科 第43巻3号490-493。特集号「けいれん、意識障害—その時どうする」

須山麻衣子、藤井克則「鎮静の方法」小児科 第52巻5号 775-779。小児科臨時増刊号「乳幼児診療A to Z」2011年4月刊行。金原出版株式会社。

奥主朋子、石和田稔彦、須山麻衣子、本田喜子、菱木はるか、藤井克則、河野陽一。「インフルエンザA/H1N1 2009脳症に対しベラパミルを使用した1例」小児内科(in press)

藤井克則、宮下俊之。ヘッジホッグと形態形成—Gorlin 症候群とPTCH 遺伝子変異—日本小児皮膚科学会雑誌 2010;28, 65-71。

## 2. 学会発表

11th International Child Neurology Congress, Cairo, Egypt (2010)

Endo M, Fujii K, Miyashita T, Uchikawa H, Tanabe R, Yamada Y, Kohno Y. Clinical manifestations in Japanese Gorlin syndrome

patients.

Fujii K, Miyashita T, Endo M, Uchikawa H, Kohno Y. Germline and somatic PTCH1 mutations in Japanese basal cell nevus syndrome.

遠藤真美子、藤井克則、内川英紀、宮下俊之、齋藤加代子、杉田克生。本邦における Gorlin 症候群の臨床的検討—厚労省研究班の全国調査より 第115回小児血液腫瘍懇話会(東京医科歯科大学) 2011/1/21 東京

宮下俊之、長尾和右、遠藤真美子、本島敏乃、齋藤加代子、杉田克生、藤井克則 日本人母斑基底細胞癌症候群の16%はPTCH1 遺伝子の全欠損で発症する 第16回家族性腫瘍学会 2010/7/10 新潟  
遠藤真美子、水落弘美、内川英紀、藤井克則、宮下俊之、齋藤加代子、杉田克生、河野陽一 本邦における Gorlin 症候群 157例の検討—欧米豪との相違と診断基準について— 第22回千葉県小児神経懇話会 2010/11/6 千葉

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## II 分担研究報告

厚生労働科学省研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)  
分担研究報告書

本邦におけるGorlin症候群患者の実態に関する研究(第二次調査)

研究代表者 藤井 克則 千葉大学・大学院医学研究院・講師  
研究分担者 杉田 克生 千葉大学教育学部基礎医科学 教授  
研究協力者 遠藤真美子 千葉大学大学院医学研究院小児病態学 大学院生

研究要旨

本邦におけるGorlin症候群の実態把握のため、全国の医療機関にアンケート調査を行った。本疾患の有病率はおよそ10万人あたり0.42人と推計された。第二次調査では邦人の本疾患患者は白人での調査と比較し有意に基底細胞癌の発症が少なく発症年齢が遅いことがわかった。また角化嚢胞性歯原性腫瘍は邦人でやや頻度が高く、それ以外の症状は既報とほぼ同等であった。遺伝子検査が施行されたのは30%であり、多くは臨床症状から診断されていた。外科的治療は全患者の86%に行われ、基底細胞癌あるいは角化嚢胞性歯原性腫瘍を発症した患者では多くが複数回施行されていた。今後、この結果から本邦での診断治療指針について検討したい。

研究目的

我々は平成21年度に「本邦におけるGorlin症候群患者の実態に関する研究」第一次調査を行った。一次調査では、本疾患患者の受診が期待される診療科(小児科または小児神経科、遺伝科、脳神経外科、皮膚科、歯科口腔外科)を対象に、全国の500床以上を有する施設および該当する診療科の専門医研修施設に認定されている医療施設に調査票を送付し、のべ311名の患者が報告された。

今回、第一次調査結果より邦人におけるGorlin症候群の有病率を推定すること、および、第二次調査として第一次調査で把握された患者311名の詳細について調査し、本疾患の邦人における症状の特徴、診断および治療管理の現状を明らかにすることを目的とした。

研究方法

調査対象は、第一次調査(平成21年度実施)

において「患者あり」と回答した施設とした。また、本研究班班員が今回の全国調査以前に把握していた患者も対象に含めた。

調査方法は、対象となる施設に対し患者詳細について問う調査票を郵送し、その回答を集計した。調査内容は、患者背景(年齢、性別)、診療施設の背景、症状の詳細(初発症状、主な症状の発症有無、診断基準以外の症状の有無、各症状の発症年齢など)、行われた検査とその結果、診断方法(遺伝子検査の有無など)、治療内容とした(資料)。今回の調査において、本疾患の診断にはKimonisらが報告した診断基準を用いた(表1)。

統計学的検討にはSPSS Statistics 18 for Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois)を使用した。有病率の推定には総務省統計局が報告した2008年10月1日現在の都道府県別推計人口を用いた。

なお、本研究は千葉大学大学院医学研究院

における倫理委員会の承認を得て行った。

## 研究結果

### 有病率

第一次調査より得られた患者数(表2)および地域分布から、邦人におけるGorlin症候群の有病率は人口10万人あたりおおよそ0.42人(1:235,800)と推定された。

### 第二次調査結果

第二次調査の調査票は計159施設(歯科口腔外科78施設、小児科および遺伝科22施設、脳神経外科7施設、皮膚科51施設、神経内科1施設)に送付した。67施設から回答があり(回答率41.9%)、139家系157例についての患者詳細が得られた(表3)。

### 患者背景

患者の性別は男性83例、女性74例(男:女=1.1:1)と男女差はなかった。年齢は0歳9カ月から77歳であり、平均年齢は33.1歳(男性30.1歳、女性36.3歳)であった。男女とも第一次調査と同様に10~30歳代が最も多く、60歳以上にやや多い二峰性の分布となった(図1)。診療科別の年齢分布では、10歳未満は小児科および遺伝科、10~30歳は歯科・歯科口腔外科、50歳以上は皮膚科が多かった(図2)。初診時年齢を診療科別にみると、遺伝科0~8歳(平均1.6歳、中央値0歳)、小児科0歳~40歳(平均13.8歳、中央値10.0歳)、脳神経外科0~20歳(中央値10歳)、皮膚科1歳10カ月~74歳(平均41.6歳、中央値44.0歳)、神経内科60歳であった(図3)。

調査時点で転帰が判明している145例のうち、外来通院が最も多く101例(69.7%)であった。入院中は3例(2.1%)であり、1例は転移した基底細胞癌の治療中、2例は施設入所であった。死亡例が1例(0.7%)あったが本疾患との関連などの詳細は不明である。その他、転院9例(6.2%)、診察終了12例(8.3%)、自己中断19例(13.1%)であった。

### 家族歴

家系内発症は不明を除き、「あり」が62例(48.

4%)、「なし」が66例(51.6%)であった。今回の調査結果には同一家系の報告は少なかったが、約半数が家族歴を有していた。同様に家系内の腫瘍性疾患については、「あり」41例(44.1%)、「なし」52例(55.9%)であった。

### 臨床症状

今回得られた157例にみられた臨床症状について、頻度順に表5に示した。50%以上に見られたのは、角化嚢胞性歯原性腫瘍(86.3%)、大脳鎌石灰化(79.4%)、手掌・足底の小陥凹(69.2%)、平坦な鼻根部(58.4%)であった。診断基準の大項目に含まれているが半数以下だったものは、基底細胞癌(37.8%)、肋骨奇形(36.4%)、家族歴(48.4%)であった(表5)。診断基準に含まれる代表的な臨床症状について英、米、豪で行われた大規模調査の報告と比較すると、本邦では基底細胞癌の発症頻度が有意に少なく発症年齢が遅かった。また角化嚢胞性歯原性腫瘍はやや頻度が多かった。それ以外の症状は既報との明らかな相違を認めなかった(表4、図4)。

### 腫瘍性疾患

#### 基底細胞癌

157例のうち、56例(35.7%)が基底細胞癌を発症しており、発症頻度に男女差はなかった(男性34.62%、女性42.03%)。基底細胞癌「あり」群の平均年齢は33.1歳(9~77歳)であり、年齢別の発症頻度では、20歳以降で51.4%(103例中53例)が、40歳以降で71.7%(46例中33例)が基底細胞癌を発症しており、高年齢ほど頻度が多かった(図5)。発症年齢は平均37.4歳(4~69歳)であり、10歳以前に発症した2例(4歳、5歳)ではそれぞれ髄芽腫、急性白血病に対する放射線治療歴があった。

欧米の白人での調査と比較すると、邦人における基底細胞癌の発症頻度は全ての年齢層で有意に少なかった(表4)。Kaplan-Meier法による発症率の解析において、Kimonisらが報告したアメリカ合衆国の白人と有意差をもって発症年齢が遅かった(図6A、Log-Rank検定  $p < 0.001$ )。また、Shanleyらの報告における累積発症率と比較しても、邦人が有意に遅く発症していた(図6B)。

一症例ごとの基底細胞癌の個数は1個から多数であり、現在の年齢、発症年齢、発症からの期間のいずれとも相関はなかった(図7)。

#### 角化嚢胞性菌原性腫瘍

146例中126例(86.3%)に角化嚢胞性菌原性腫瘍の既往があった。発症頻度に男女差はなかった(男性81.8%、女性91.2%)。平均年齢は32.8歳(5~77歳)であり、年齢別の発症頻度は、20歳以降で91.1%(101例中92例)、40歳以降で82.0%(39例中32例)であった。発症年齢は平均19.8歳(4~64歳)、中央値は14歳であった。発症年齢の分布は10~30歳代に集中していた(図8)。

邦人の本疾患患者における角化嚢胞性菌原性腫瘍の発症頻度は既報と比較しやや高い傾向であり、特に若年層では有意に高かった(表4)。発症年齢においては、本邦での累積発症率と、KimonisらのKaplan-Meier法による解析およびShanleyらの累積発症率曲線とをそれぞれ比較しても、有意な相違はなかった(図9)。

一症例ごとの角化嚢胞性菌原性腫瘍の個数は平均3.68個(1~10個)であった。この腫瘍の数は発症年齢と負の相関があり、若年発症ほど個数が多い傾向があった(図10、 $r=-0.453$ )。

#### 脳腫瘍

髄芽腫は120例中4例(3.4%)に認めた。発症年齢は0~4歳(平均年齢1.8歳)だった。全4症例に放射線治療が行われ、そのうち2例が調査時点までに基底細胞癌を発症していた。二次的な頭蓋内腫瘍の発症はなかった。

その他の頭蓋内腫瘍は、髄膜腫が4例、神経芽細胞腫、神経節膠腫、星細胞腫、脈絡叢乳頭腫、視神経腫瘍、半球間脂肪腫がそれぞれ1例ずつであった。

#### 卵巣腫瘍

74例の女性のうち40例が検査され、そのうち5名に卵巣線維腫を認めた(12.5%)。診断時の年齢は16~25歳(平均20.8歳)であった。発症頻度は既報よりやや少なかったが、検査が施行されていない症例も多く、実際の発症頻度が異なる可能性がある。

その他に、卵巣筋腫1例、卵巣のう腫1例、未熟

奇形腫1例を認めた。

#### 心臓腫瘍

心臓検査が行われた95例のうち、2例に心臓線維腫を認めた(2.1%)。診断時の年齢は6歳と7歳だった。2例とも診断後に大きさの変化はなく心機能障害はなかった。

#### その他の腫瘍性疾患

上記以外に報告された腫瘍性疾患は、眼底腫瘍1例、上顎洞がん1例、顎骨内髄膜腫1例、乳がん1例、甲状腺腫瘍2例、急性リンパ性白血病1例、子宮筋腫2例、横紋筋肉腫1例、脊椎腫瘍1例、石灰化上皮腫1例、脂肪腫1例であった。

#### 外表奇形

本疾患に合併する外表奇形の代表的なものは、口唇裂/口蓋裂、特異顔貌、合指趾症/多指趾症である。

口唇裂は8.2%(146例中12例)、口蓋裂は5.3%(132例中7例)に認めた。そのどちらかでも認めた症例は9.0%(133例中12例)であり、既報との相違はなかった。特異顔貌の詳細は、眼間解離68.8%、幅広い鼻根部58.4%、前頭突出47.0%、弓なりの眉44.0%、粗野顔貌36.8%、顎前突症25.2%であった。合指趾症は2.1%、多指趾症は1.5%に認めた。

#### 皮膚症状

基底細胞がん以外の皮膚症状として、手掌足底の小陥凹が大項目に含まれている。今回の調査では69.2%(143例中99例)に認められており、個数は1個~多数だった。小陥凹が認められた最小年齢は0歳であった。既報では71~87%に認められており、やや本邦での頻度が少ない傾向であった(表4)。

それ以外の皮膚症状として、類表皮のう胞6例(うち2例は多発)、類皮のう胞1例、仙尾骨部先天性皮膚洞1例、尋常性白斑1例、カフェオレ斑1例が報告された。

#### 中枢神経徴候

診断基準の小項目に含まれる大頭症は26.5%に認められた。大頭症が確認された年齢は、判明している範囲では1歳以下が半数以上をしめていた。

頭部X線あるいはCT検査により検討された症例のうち、大脳鎌石灰化は79.4%に認められた。大脳鎌石灰化を認めた最小年齢は8歳であり、年齢分布も「なし」群では若年に偏っていた(図)。平均年齢は石灰化「なし」群で25.2歳、「あり」群で36.2歳であり有意に「なし」群は若年であった(Mann-WhitneyのU検定、 $p < 0.01$ )。大脳鎌以外の硬膜石灰化は39.4%に、トルコ鞍骨性架橋は23.7%に認められた。

診断基準に含まれない中枢神経徴候として、水頭症を16.2%に認め、てんかんは9.0%、精神遅滞は17.6%であった。さらに少数に認められた症状として、軽度の脳室拡大7例、脳梁低形成あるいは無形成4例、クモ膜のう胞3例、巨脳症2例、Empty Sella2例、小脳奇形、異所性髄膜瘤、Crozon症候群、三角頭蓋、脳性まひをそれぞれ1例ずつに認めた。

#### 骨格異常

肋骨奇形は36.4%(128例中44例)に認めた。二種類以上の奇形をもつ症例もあり、肋骨奇形の内訳は二分肋骨76.2%、癒合肋骨19.0%、扁平肋骨7.1%であった。椎骨奇形は15.1%(106例中16例)に認めた。肋骨あるいは椎骨のどちらかに奇形を認めた症例は55例であった。椎骨奇形以外の脊柱異常として脊柱側彎症は29例(23.6%)、脊柱管狭窄症1例、椎間板関節部石灰化1例を認めた。その他、診断基準に含まれる骨格異常としてはSprengel変形2.9%、胸郭変形6.8%、火焰様透亮像2.5%であり、手足モデリング欠損は認めなかった。単純X線にて中手骨短縮を認めたのは10.5%であった。

他に骨異常として、胸椎圧迫骨折1例、第5指内彎1例、骨年齢亢進1例があった。

#### その他の合併症

少数だが、報告のあった合併症を列挙する。

循環器疾患として先天性心奇形4例、心電図異常1例があった。消化器系では、胃潰瘍2例、潰瘍性大腸炎1例、脂肪肝1例であった。

内分泌疾患は、甲状腺機能亢進症1例、糖尿病1例、高脂結晶1例、肥満3例だった。

泌尿生殖器系だが、腎疾患として先天性水腎

症2例、重複尿管1例、膀胱尿管逆流症1例、慢性糸球体腎炎(疑)1例があり、生殖器系では停留精巣3例、そ径ヘルニア1例、陰嚢水腫1例、双角子宮1例、子宮および卵巣機能不全に伴う原発性無月経1例だった。

感覚器では、眼疾患として斜視7例、乱視1例、先天性白内障2例、緑内障2例、霰粒腫2例、美声視神経萎縮1例、乱視1例が認められ、耳疾患として難聴2例(うち1例は突発性難聴)が認められた。

#### 検査(図12)

単純X線検査は88.7%(146例中126例)に行われていた。中でも最も多く行われていたのは胸部X線検査で78.4%、次いで顎骨パントモグラフィ70.1%、頭蓋骨X線検査65.9%、椎骨X線検査13.3%、腹部X線検査12.6%であった。

頭部CT検査は61.0%に行われ、頭部MRI検査は30.8%に施行されていた。頭部MRI検査が行われた44例のうち25例に異常所見が認められていた(56.8%)。

超音波検査が行われた症例は少数にとどまり、心臓超音波検査は15.7%、腹部超音波検査は17.6%に行われていた。女性に限ると、超音波検査の有無が判明している35例のうち、施行されていたのは9例(25.7%)であった。

染色体検査は15例(10.5%)に行われ、そのうち7例に染色体異常が認められた。また、本疾患の原因遺伝子であるPTCH1の遺伝子検査は45例(30.0%)に行われており、そのうち38例に異常が認められていた。

#### 確定診断の方法

確定診断は、既報の診断基準により臨床症状から行われた症例が70.1%と最も多く、染色体および遺伝子検査によるものが27.4%、他院で診断されており詳細不明が1.9%であった(図13)。

#### 治療

薬物療法は9.6%に行われ、内訳は各種腫瘍に対する化学療法6例、抗てんかん薬6例が主なものであった。

放射線療法は9例(6.2%)に行われていた。対

象疾患は、髄芽腫4例(うち1例は大脳脊髄再発に対し)、右眼窩横紋筋肉腫1例、神経芽細胞腫1例、視神経腫瘍1例、基底細胞癌(頭部浸潤に対する姑息照射)1例、急性白血病(骨髄移植前処置としての全身照射)1例であった。基底細胞癌に対する放射線治療を行った1例を除いた8例のうち、その後基底細胞癌を発症したのは半数の4例であった。

外科的治療は86.4%(154例中133例)に行われていた。基底細胞癌がある症例では全例で外科的切除が行われ、角化嚢胞性歯原性腫瘍に対しては経過観察中および主となる診療施設以外からの報告である5例を除き全例に外科的処置が行われていた。基底細胞癌、角化嚢胞性歯原性腫瘍ともに多発症例がほとんどであり、複数回の手術が行われていた。

## 考察

Gorlin症候群について、初めての日本における実態調査を行った。本疾患についてこれまでに報告されたものは、アメリカ合衆国の105例、英国の84例、オーストラリアの118例の報告であり、今回行った日本人157例の調査はアジア人種では初めての大規模調査である。

第一次調査の結果より、本邦におけるGorlin症候群の有病率はおよそ24万人に1人であった。これまでに報告されている英国(1/55600人)、オーストラリア(1/164000人)より少ない頻度であり、調査方法によるバイアスのため実際と異なる数値である可能性があるが、欧米の白人種よりも有病率が少ない可能性が示唆された。

第二次調査においてGorlin症候群患者の詳細な症状についてのアンケート調査を行った。これまでの白人種での調査と最も異なったものは、基底細胞癌の発症率であった。基底細胞癌は皮膚の基底細胞が異常増殖する悪性腫瘍であり、アメリカ合衆国の白人種においては年間1万人以上が発症している。Gorlin症候群患者における基底細胞癌の発症率は、アメリカ合衆国の白人種では91%、オーストラリアでは85%、英国では73%

と報告されており、今回の我々の調査で得られた邦人のGorlin症候群患者における基底細胞癌発症率37.8%は大きな有意差をもって低い結果であった。Kimonisらの報告ではアメリカ合衆国内の黒人種での基底細胞癌発症率は37%と白人種より有意に低く、また、Ahnらは韓国のGorlin症候群患者33例のうち基底細胞癌の発症は15.2%にとどまると報告している。基底細胞癌の発症率は、皮膚色、人種差によって異なることが知られているが、Gorlin症候群患者についても同様の要因による発症率の差があると考えられた。また、英国の発症率は白人種の中でもやや低く、環境中の紫外線被ばく量に依存しているとされるが、この点も今回の調査に影響した可能性がある。

一方、角化嚢胞性歯原性腫瘍の頻度は既報と同等あるいは邦人でやや多い結果となった。角化嚢胞性歯原性腫瘍は顎骨内に多発性の嚢胞を形成する良性腫瘍である。以前は歯原性角化嚢胞として嚢胞に分類されていたが、2005年のWHO分類より腫瘍として取り扱われるようになった。多発する顎骨内嚢胞による顎骨の破壊と、嚢胞内の細菌感染を防ぐために外科的治療が必要となる。今回の調査では、邦人のGorlin症候群患者における角化嚢胞性歯原性腫瘍の発症年齢は平均19.8歳であり、アメリカ合衆国の17.3歳、オーストラリアの15.5歳とは有意差がなく、またそれら二報の累積発症率曲線とも相違がなかった。しかし、20歳以上の群での発症率91.1%は、わずかであるがアメリカ合衆国の81%、オーストラリアの80%、英国の82%より有意に高かった。環境要因、あるいは人種差によるものも考えられるが、相違は大きくないため今後の更なる調査が必要であろう。また今回の調査結果では、一症例ごとの角化嚢胞性歯原性腫瘍の数と発症年齢との間に負の相関を認めた。これまでに報告がない結果であり、邦人特有の傾向であるかどうか、さらなる症例の蓄積と再検討を要する。

Gorlin症候群患者における髄芽腫の発症は多くはないが、重症度が高く重要な合併症である。Gorlin症候群以外の髄芽腫孤発例と比較し発症

年齢が早いことが知られている(孤発例が平均6歳に対し平均2歳4カ月)が、今回の調査においても発症率3.4%、平均発症年齢1.8歳であり、ともに既報と同等であった。卵巣線維腫の発症頻度は既報よりやや少なく12.5%であったが、腹部超音波検査が行われた症例が女性患者のうち約半数と少なく、実際の発症頻度を反映していない可能性がある。心臓線維腫は2例報告があった。Evansらが報告した発症率は2.5%であり同等であったが、卵巣線維腫と同様に超音波検査が行われた症例が少ないため、さらなる検討が必要である。

大脳鎌石灰化は今回の調査でも約8割に認められており、代表的な徴候の一つであるが、これまでに言われているように年少児には見られず最小年齢は8歳であった。本疾患に比較的特徴的な症状ではあるが、幼少児の診断時には有用でないことが示唆された。

大頭症は26.5%に認め、特に1歳以下の症例に多かった。今回の調査では頭囲が記入されていない回答結果も多く、診察時に頭囲計測が必須となる乳幼児を除いては主治医の判断での記載である。大頭症の正確な頻度を知るためにも、本疾患患者の診察の際に、一度は身長とともに頭囲計測を行うことを推奨したい。

その他の中枢神経徴候について、水頭症を認めた症例は軽度の脳室拡大まで含めると19.1%に及んだ。水頭症が診断された年齢がわかっている症例では1例を除き全例が1歳以下であり、先天性水頭症(二分脊椎によるものを除く)の発生率が1000出生あたり0.2~0.8人とされていることを考えると、本疾患での発症頻度が高いことが示唆される。精神遅滞も比較的頻度が高かった。

肋骨あるいは脊椎に奇形を認めた症例は全体の35%に及んだ。脊柱側湾症も23.6%に認め、*ptch1*遺伝子変異による体節分化への影響と考えられた。肋骨や脊椎奇形を伴わない胸郭変形も認められた。骨そのものの性質について、本疾患では易骨折性があると報告があり、基礎研究では骨密度が亢進しているとする結果も報告され

ている。今回の結果では易骨折性として若年での腰椎圧迫骨折が1例報告されたが、骨密度についての検討は行われていない。本疾患と骨代謝については今後の検討を要すると考える。

今回の調査において、診断基準に含まれているもの以外にも多くの合併症が報告された。眼疾患や泌尿生殖器系の先天奇形などはこれまでも報告されているが、これらの合併症と本疾患との関連については、さらに多くの症例を蓄積し検討する必要がある。

また今回の調査では、Gorlin症候群の診療の現状についても回答を得た。自己中断や診察終了となった症例が約2割あったが、その他の8割は継続的な診療を必要としていた。施行された検査では、胸部、頭部、顎骨の単純X線検査が最も頻度が高く、次いで頭部CT検査であった。これらは、角化嚢胞性歯原性腫瘍の診断および治療と、大脳鎌石灰化や骨格奇形の診断とを目的としたものと考えられる。頭部MRI検査が行われた症例は30.1%と比較的少数であった。心臓線維腫や卵巣線維腫を診断するための超音波検査が行われた症例は、心臓、腹部ともに2割以下とさらに少数にとどまった。本疾患では他科にまたがって診療が行われており、今回の調査方法では全体を把握できていない可能性もあるが、特に合併頻度の少ない徴候を検索するための検査の頻度が低い結果となっている。低頻度であっても重要な合併症を見逃さず早期発見するために、本疾患における臨床徴候とその経過を明らかにし、それに対する管理指針を周知することが必要と考えられた。

Gorlin症候群には今の医療では根本治療はなく、現在行われている治療のほとんどは、発症した悪性腫瘍に対するものだった。薬物治療は約10%に行われ、その半数は腫瘍に対する化学療法であり、半数は中枢神経合併症であるてんかん治療であった。放射線治療は6%に行われており、致命率の高い頭蓋内腫瘍や急性白血病、浸潤性の基底細胞癌が対象だった。Gorlin症候群患者は放射線感受性が高く、放射線治療部位

に基底細胞癌や二次性脳腫瘍が発症しやすいことが報告されているが、今回の調査では二次性脳腫瘍の報告はなかった。また、放射線治療を行った症例の中で半数が基底細胞癌を発症していたが、治療部位に出現したかどうかは調査できなかった。

外科的治療は86%の患者に行われ、ほとんどが合併した腫瘍性疾患の治療のためだった。基底細胞癌は多いものでは1症例に100個を超える腫瘍が全身に生じ、出現する度に切除されていた。多くは局所麻酔下での切除であったが、一度に数多く切除するために全身麻酔下での手術が行われた症例もあった。最も頻度の高い角化嚢胞性歯原性腫瘍では、無症状のうちに発見され経過観察中のもの以外は全例に外科的処置が施行されていた。腫瘍の発症部位の傾向はまだ解析途中だが、左右上下顎すべてに手術が行われた症例も多かった。今回、症例ごとの手術回数は調査しなかったが、手術詳細についての回答からは、一つの嚢胞性腫瘍に対し複数回の手術が行われた、複数の嚢胞により顎骨の損傷が激しく歯牙や顎骨自体の再建が必要となったなど、一症例で複数回の手術が行われている現状が明らかとなった。また咬合不全のため歯列矯正が行われている症例も散見されており、本疾患患者ではその多くに歯科口腔外科的管理が重要であることが改めて示された。

我々の調査によって本邦におけるGorlin症候群患者の実態が明らかとなり、これまでに報告された白人の調査と邦人とでは相違点があることがわかった。今後、邦人特有の症状や経過をさらに詳細に検討し、本邦での本疾患の診断指針を作成する必要があると考えられた。現時点では遺伝子検査が行われている症例はまだ少数だが実施可能な検査である。今後の新たな治療法の開発により、本疾患の正確な診断が必要とされる時代も遠くはないと思われる。本疾患の診断における遺伝子検査の重要性についても検討する必要があると思われた。

Gorlin症候群は直接的な致命率が高い疾患で

はないが、生涯にわたる医療的介入が大多数の患者に必要なことが明らかとなった。今後、現状で行われている医療をさらに詳細に検討して個々に必要とされている医療、経済的負担など明らかにし、その上で、本疾患患者の治療指針について提案したいと考えている。

## 結論

本邦におけるGorlin症候群について、初めての大規模調査を行い、邦人における特徴について報告した。既報とは異なる臨床症状が明らかとなり、本邦での診断治療指針が必要であると考えられた。

なお最後に、この調査に際してご協力いただいた多くの先生方に深謝する。

表 1 Kimonis の診断基準(米国)

(Kimonis; Am J Med Genet 1997)

大項目2つ、または大項目1つと小項目2つを  
満たした場合に確定診断とする

### 大項目

1. 基底細胞癌(2つ以上、または20歳未満)
2. 歯原性角化性嚢胞(組織学的に証明)
3. 手掌または足底小陥凹(3つ以上)
4. 大脳鎌石灰化
5. 肋骨奇形  
(二分肋骨、癒合肋骨、著明な扁平肋骨)
6. 家族歴(1親等以内)

### 小項目:以下のどれか1つを満たすもの

1. 大頭症(身長補正したもの)
2. 先天奇形:口蓋裂あるいは口唇裂、前額突出、粗野顔貌、中等度から重度の眼間乖離
3. その他の骨奇形:スプレングル変形、  
胸郭変形、著明な合指症
4. 放射線学的異常:トルコ鞍の骨性架橋、椎骨奇形(片椎体、癒合/延長椎体)、手足のモデリング変形、手足の火焰様透過像、
5. 卵巣線維腫
6. 髓芽腫