

## 遺伝子検査の目的と特徴

目的: 疾患の確定診断(鑑別診断、除外診断のこともある)

- 症状・臨床経過、予後の予測
- 治療方針、療育方針の決定
- 家族における遺伝に関する情報提供
- 根本治療の提供

(例) 早期診断、腫瘍摘出: 家族性腫瘍(Gorlin症候群)

酵素補充療法: ライソゾーム  
キレート剤、亜鉛: ウィルソン病  
造血幹細胞移植: 副腎白質ジストロフィー  
モルフォリン: (近い将来)筋ジストロフィー

特徴: 対象の多くは難病

- 両親・本人にとって、不安と葛藤が生じる可能性

患者・家族の心理的葛藤への理解・共感

この過程で提供される医療の質が患者・家族を支えていく

## Gorlin症候群の遺伝カウンセリング

- 原因遺伝子は染色体9q22.3のPTCH遺伝子
- 浸透率は100%
- 常染色体優性遺伝形式  
罹患者の子は50%の確率で変異遺伝子を有する  
= 罹患者の子は発症の確率が50%
- 診断された患者の70-80%は両親のどちらかが罹患している
- 新生突然変異は20-30%
- 遺伝子変異と表現型の相関は報告されていない。

7

## Gorlin症候群の遺伝カウンセリングに関連した問題点

- Gorlin症候群のリスクはあるが無症状の成人・小児における遺伝子検査  
→ 家族性腫瘍における発症前診断
- 出生前診断、着床前診断  
→ 本邦では実施されていないが、欧米で実施

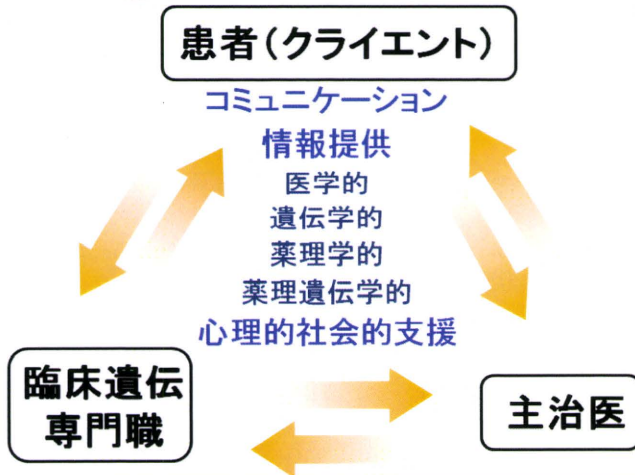
8

## 遺伝カウンセリングにおける心理・社会的介入

- ◇ **心理面接**  
anticipatory guidance  
遺伝学的検査の結果をどのように受け止めるか  
将来を熟慮しているかの分析  
家族との関係、自分の将来  
血縁者の検査に対する考え方
- ◇ **心理検査**  
性格傾向の分析  
YG性格検査、STAI不安検査
- ◇ **医療福祉的支援**  
医療費、経済的問題  
ソーシャルワーカー  
生命保険の加入
- ◇ **フォローアップ体制**
- ◇ **ピアカウンセリング、患者サポート組織の紹介**

9

## 遺伝カウンセリングのあり方



10

## 臨床遺伝専門職・遺伝カウンセリング専門職

日本人類遺伝学会、日本遺伝カウンセリング学会認定



11

## 4. Gorlin 症候群の診療

# b) Gorlin 症候群と口腔疾患

野口 一馬

兵庫医科大学 歯科口腔外科学

### Gorlin症候群患者にみられる口腔疾患

- 唇顎口蓋裂

出生時の先天異常

通常で500人に1人

Gorlin症候群患者では10～20%で発生？（アジア人種）

- 角化嚢胞性歯原性腫瘍(KCOT)

顎骨内に発生する良性腫瘍の中で最も多い

80～90%のNBCCS患者に発生

25～40%に埋伏歯が存在

全KCOTの4～6%はGorlin症候群

(Gonzalez-Alva et al. J Oral Sci. 2008)

その他に、高口蓋・上顎劣成長・下顎過形成など

1

### Gorlin症候群患者の唇顎口蓋裂



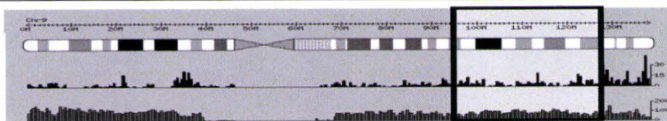
症候性と非症候性の唇顎口蓋裂患者に表現系の差はない

2

## 唇顎口蓋裂

- 世界的には1/700の発生頻度だが、Native American やアジア人種では1/500と高率であるのに対し、Africanでは1/2500と極めて発生頻度が低くなる。  
(Mossey PA and Little J. Epidemiology of oral clefts: a international perspective. In "Cleft Lip and Palate From Origin to Treatment" 2002)
- 最近まで9q21の変異が原因とされてきた。  
(Marazita ML, et al. Genome scan, fine-mapping, and candidate gene analysis of non-syndromic cleft lip with or without cleft palate reveals phenotype specific differences in linkage and association results. Hum Hered 2009;76:404-416)
- SNPを用いたUSA・スペイン・トルコ・グアテマラ・中国における合同研究では9q22.3-34.1に~45%の原因があることが確認された。  
(Letra A et al. Follow-up association studies of chromosome region 9q and nonsyndromic cleft lip/palate. Am J Med Genet 2010;152A(7):1701-10)

3



Details of the SNPs investigated in the study.

SNP No.	SNP name	Chromosome Region	Gene Position	Mapping Core SNP Location	Mapping Core	Function	Best Change
1	rs175344	9q21.31	97244511	FRS3	FRS3	cellular communication	AC
2	rs2234491	9q21.31	97272617	FRS3	FRS3	cellular communication	AC
3	rs2237680	9q21.31	97282840	FRS3	FRS3	cellular communication	AC
4	rs10912248	9q21.31	97294224	FRS3	FRS3	cellular communication	AC
5	rs10912249	9q21.31	97294224	FRS3	FRS3	cellular communication	AC
6	rs1758240	9q21.31	98032969	FRS3	FRS3	cellular communication	AC
7	rs10912249	9q21.31	98032969	FRS3	FRS3	cellular communication	AC
8	rs2288841	9q21.31	100671774	FRS3	FRS3	cellular communication	AC
9	rs2288837	9q21.31	100671785	FRS3	FRS3	cellular communication	AC
10	rs10912249	9q21.31	102204919	FRS3	FRS3	cellular communication	AC
11	rs2232087	9q11.1	218262964	FRS3	FRS3	cellular communication	AC
12	rs2232088	9q11.1	218262963	FRS3	FRS3	cellular communication	AC
13	rs1448874	9q11.1	218262969	FRS3	FRS3	cellular communication	AC
14	rs10912249	9q11.1	218262969	FRS3	FRS3	cellular communication	AC
15	rs10912249	9q11.1	218262969	FRS3	FRS3	cellular communication	AC
16	rs2014243	9q11.1	218262969	FRS3	FRS3	cellular communication	AC
17	rs10912249	9q11.1	218262969	FRS3	FRS3	cellular communication	AC
18	rs2762470	9q11.1	218262969	FRS3	FRS3	cellular communication	AC
19	rs10912249	9q11.1	218262969	FRS3	FRS3	cellular communication	AC
20	rs10912249	9q11.1	218262969	FRS3	FRS3	cellular communication	AC
21	rs10912249	9q11.1	218262969	FRS3	FRS3	cellular communication	AC
22	rs10912249	9q11.1	218262969	FRS3	FRS3	cellular communication	AC
23	rs10912249	9q11.1	218262969	FRS3	FRS3	cellular communication	AC
24	rs10912249	9q11.1	218262969	FRS3	FRS3	cellular communication	AC
25	rs10912249	9q11.1	218262969	FRS3	FRS3	cellular communication	AC
26	rs10912249	9q11.1	218262969	FRS3	FRS3	cellular communication	AC
27	rs10912249	9q11.1	218262969	FRS3	FRS3	cellular communication	AC
28	rs10912249	9q11.1	218262969	FRS3	FRS3	cellular communication	AC
29	rs10912249	9q11.1	218262969	FRS3	FRS3	cellular communication	AC
30	rs10912249	9q11.1	218262969	FRS3	FRS3	cellular communication	AC

(Letra A et al. Follow-up association studies of chromosome region 9q and nonsyndromic cleft lip/palate. Am J Med Genet 2010;152A(7):1701-10)

4

## 角化嚢胞性歯原性腫瘍・KCOT(臨床像)

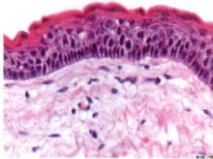
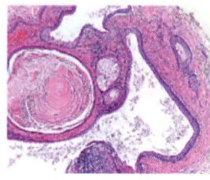
- 歯原性腫瘍全体の4~12%を占める良性腫瘍
- 顎骨内における組織破壊は顕著
- 局所再発も高頻度
- 顎骨内にX線透過性の辺縁明瞭な病変を認める
- 下顎が上顎に比べて好発 (65~83%)
- 症候性(Gorlin症候群)と非症候性に分けられ、症候性のKCOTは同時多発・上下顎ほぼ同率に発生し、再発しやすい特徴を持つ



Mendes RA, Carvalho JFC, and van der Waal.  
"Characterization and management of the keratocystic odontogenic tumor in relation to its histopathological and biological features."  
Oral Oncol. 2010

5

## 角化嚢胞性歯原性腫瘍・KCOT(病理組織像)



クロマチンに濃染する円柱形の基底細胞の増生と錯角化  
角化物様の内容物  
娘嚢胞の形成

Mendes RA, Carvalho JFC, and van der Waal I.  
"Characterization and management of the keratocystic odontogenic tumor in relation to its histopathological and biological features."  
Oral Oncol. 2010

6

---

---

---

---

---

---

---

---

## 症候性KCOTが再発するのは…

- 不完全な腫瘍の摘出（特に顎骨を吸収し、骨膜など軟組織に近接している部位や生検施行部）
- 娘嚢胞の再増殖や埋伏歯周囲の歯原性上皮からの再発
- de novoな病変の発生

細胞増殖の観点からも非症候性のKCOTよりも症候性KCOTは増殖能が旺盛で、組織浸潤も著明である。

7

---

---

---

---

---

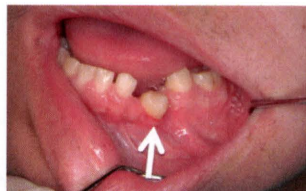
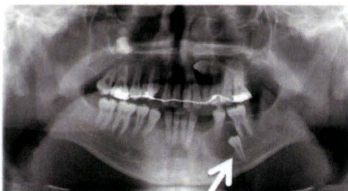
---

---

---

## 症候性KCOTの治療法

- 骨内病変に対しては摘出・開窓が原則。軟組織への浸潤が疑われる場合は骨膜や周囲組織を含めて摘出
- 再発症例は下顎骨区域切除を考慮
- 埋伏歯の矯正治療や歯牙移植については評価は分かっている（われわれは成功している）



8

---

---

---

---

---

---

---

---

## 4. Gorlin 症候群の診療

### c) 基底細胞癌の治療

中村 泰大

筑波大学大学院人間総合科学研究科 皮膚病態医学

#### GORLIN症候群 = 基底細胞母斑症候群

- ・皮膚病変～多発性基底細胞母斑と掌蹠小陥凹
- ・骨病変～多発性顎骨嚢腫
- ・中枢神経病変～脳硬膜石灰化, 水頭症など

##### 基底細胞母斑

- ・直径1～2mm大の褐色小結節で10歳頃までに全身に多発する。
- ・組織学的には基底細胞癌と同一で、ときに漫漶性病変を形成する。
- ・若年で基底細胞癌を生じた場合は本症を疑う必要がある。

(清水宏:あたらしい皮膚科学, 第1版, 中山書店, 2002を改編)

1

#### GORLIN症候群の基底細胞癌の臨床像(小病変)



2

### GORLIN症候群の基底細胞癌の臨床像(浸潤病変)



3

---

---

---

---

---

---

---

### 基底細胞癌とは

- ・皮膚癌のうち最も頻度が高い.
- ・高齢者の顔面正中部に好発.
- ・通常**単発性**.
- ・局所で強い浸潤を示すこともあるが転移はまれ.
- ・治療は外科的切除が基本.

(清水宏:あたらしい皮膚科学, 第1版, 中山書店, 2002) 4

---

---

---

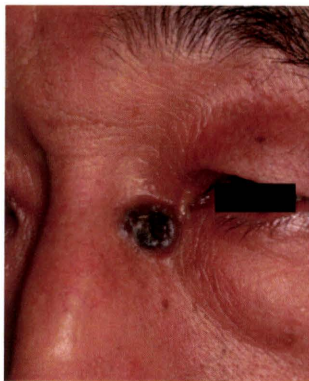
---

---

---

---

### 基底細胞癌の臨床像(1)



結節潰瘍型



表在型

5

---

---

---

---

---

---

---

## 基底細胞癌の臨床像(2)



破壊型



斑状強皮症型

6

---

---

---

---

---

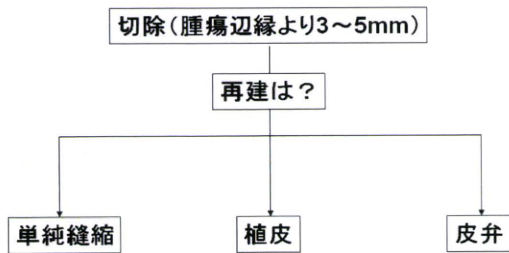
---

---

---

## 基底細胞癌の治療

・治療は外科的切除が基本(95%で再発なく治療できる)



7

---

---

---

---

---

---

---

---

## 単純縫縮例



8

---

---

---

---

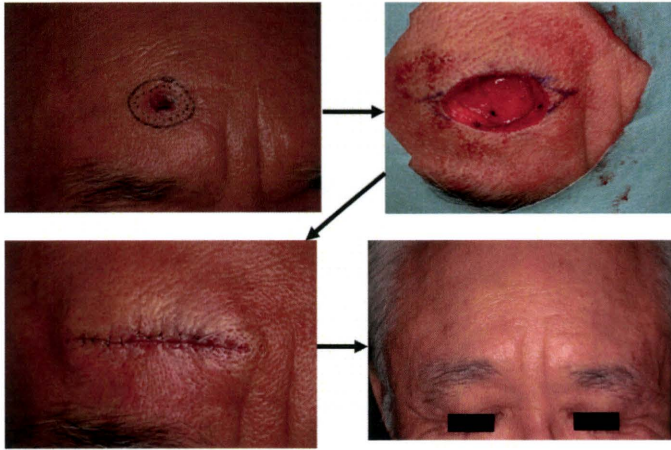
---

---

---

---

### 単純縫縮例



9

---

---

---

---

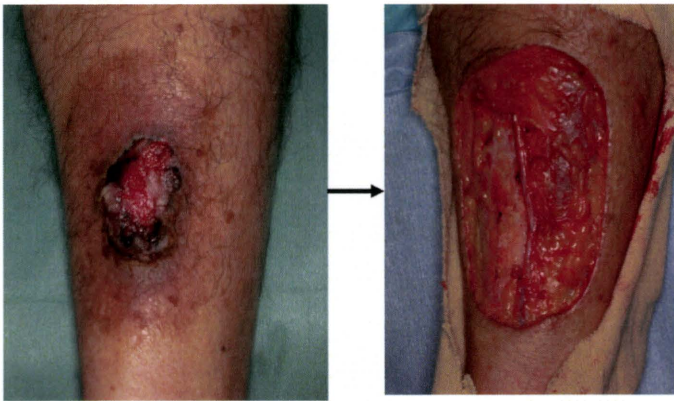
---

---

---

---

### 単純縫縮できない(皮膚欠損大)



10

---

---

---

---

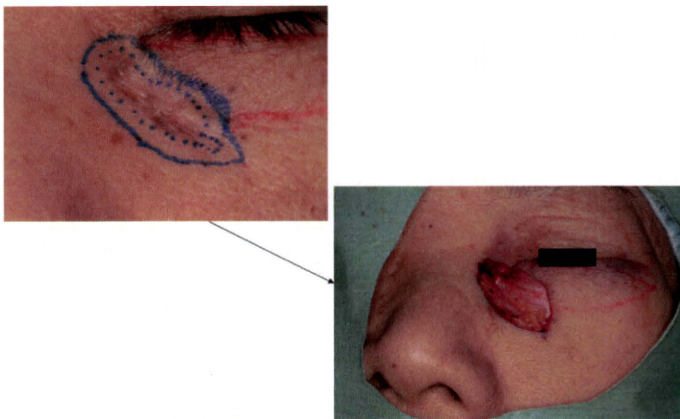
---

---

---

---

### 単純縫縮できない(眼瞼外反の危険)



11

---

---

---

---

---

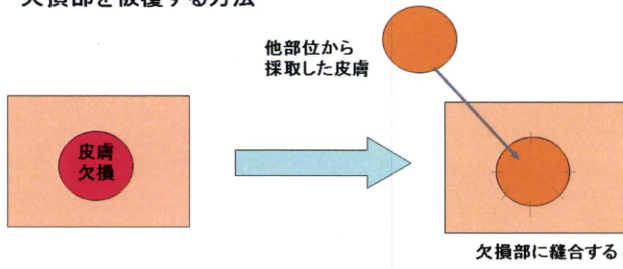
---

---

---

## 植皮とは？

皮膚欠損と同じ大きさの皮膚を他部位から切り離して採取し、  
欠損部を被覆する方法



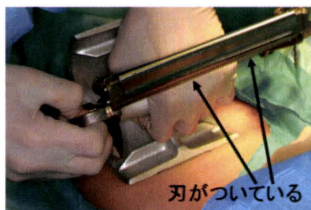
12

## 全層植皮片の採取

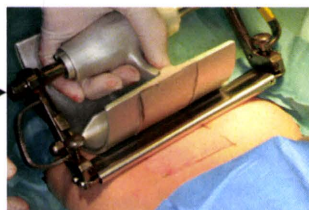


13

## 分層植皮片の採取

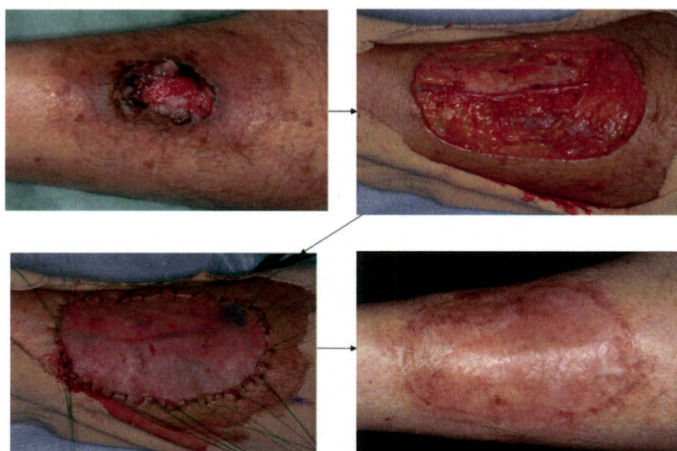


大腿より分層採皮



14

### 植皮例



15

---

---

---

---

---

---

---

---

### 植皮例



---

---

---

---

---

---

---

---

### 植皮の利点・欠点

- 利点: ・手技が簡便  
・大きな組織欠損でも再建が可能

- 欠点: ・美的にやや劣る  
術後植皮皮膚が収縮する  
皮膚のみしか移植できない(厚みがない)  
・下床に血行がないと生着しない(骨、腱など)  
・体表全層欠損には適応できない  
(眼瞼・鼻翼全層欠損など)  
・被髪部の再建ができない  
(毛根を含むことができない)

17

---

---

---

---

---

---

---

---

単純縫縮，植皮共にできない？



18

---

---

---

---

---

---

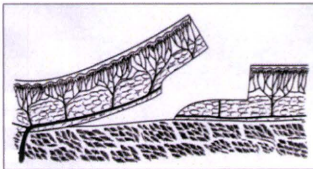
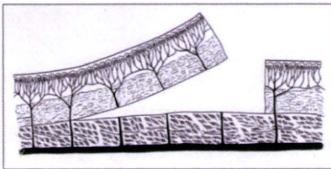
---

---

皮弁とは？

皮膚皮下組織を一部**血行のある茎がつながった状態**で  
 挙上したもので皮弁は茎部から血行を受け生存する

(血行を温存した状態での皮膚皮下組織の移植法)



19

---

---

---

---

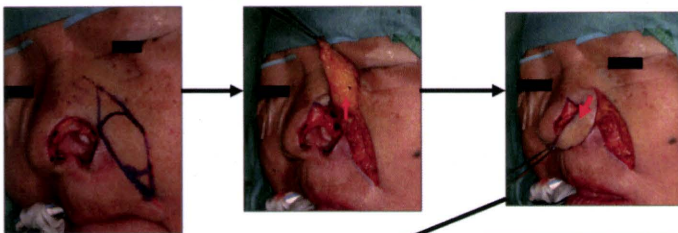
---

---

---

---

皮弁例(下床に血行がない場合)



20

---

---

---

---

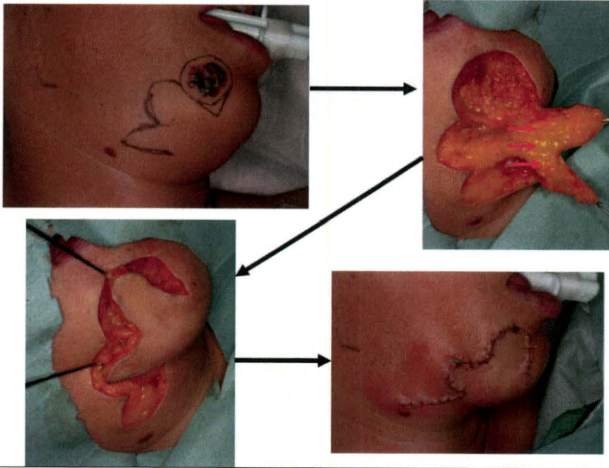
---

---

---

---

皮弁例(整容面を重視する場合)



21

---

---

---

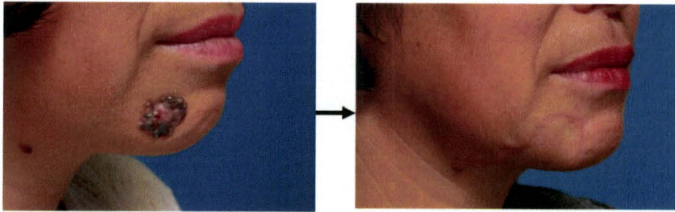
---

---

---

---

---



皮弁再建例



植皮再建例

22

---

---

---

---

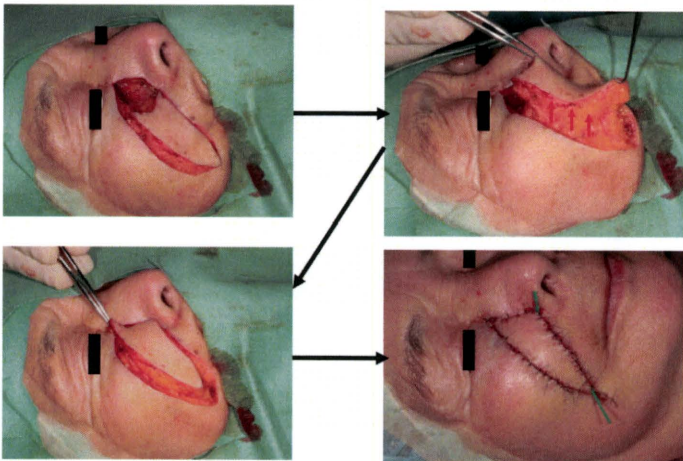
---

---

---

---

皮弁例(整容面を重視する場合)




---

---

---

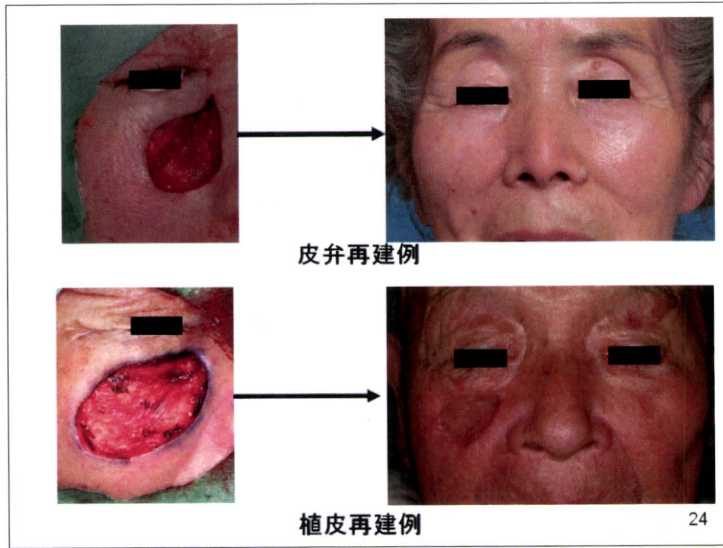
---

---

---

---

---




---

---

---

---

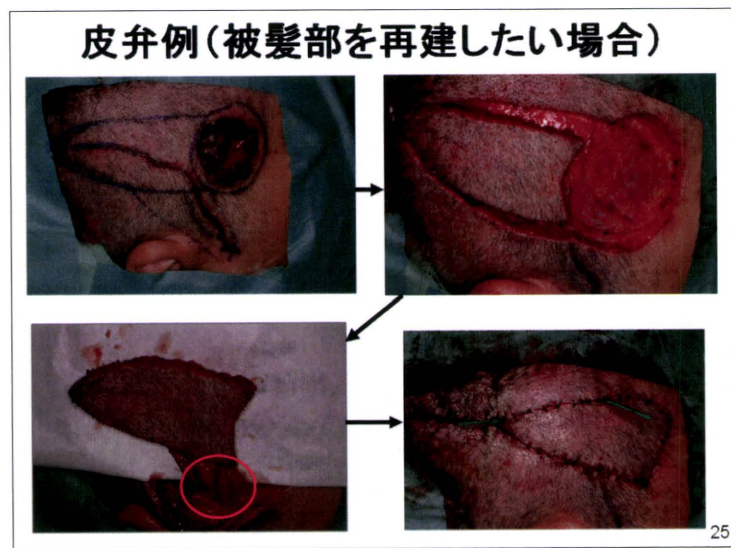
---

---

---

---

24




---

---

---

---

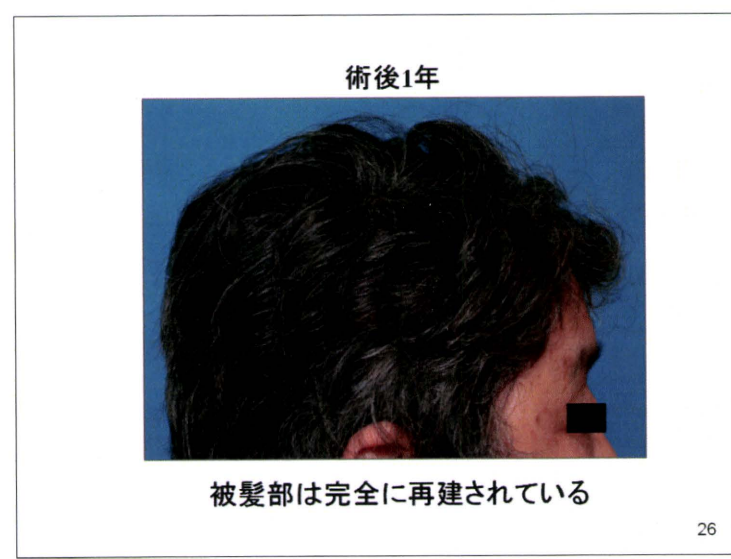
---

---

---

---

25




---

---

---

---

---

---

---

---

26

## 植皮と皮弁の比較

	(全層分層)植皮	有茎皮弁
・整容面	劣る	優れる
厚み	薄い	厚い
色素沈着	あり	ない
収縮	する	しない
・生着までの期間	やや長い	短い
・再建面積	広い(分層ならば)	制限あり
・技術面	容易	技術を要する
・手術時間	比較的短い	やや長い

27

切除(腫瘍辺縁より3~5mm)

再建は?

単純縫縮

植皮

皮弁

基底細胞癌の病型, 欠損の部位, 大きさ, 下床の血行の有無などを総合的に加味して再建方法を選択することが重要である!

28

## GORLIN症候群における基底細胞癌の治療

- ・通常は直径数mm大の病変が大部分  
→多くは単純縫縮で治療可能
- ・ときに浸潤性病変を形成  
→大抵は植皮, 皮弁による再建が可能
- ・病変が多発  
→外来手術で少しずつ摘出  
全身麻酔下に複数箇所をまとめて摘出

29



---

---

---

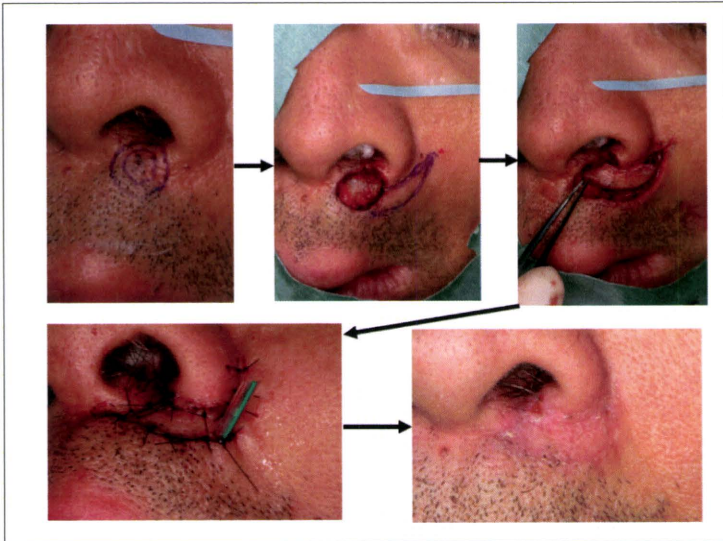
---

---

---

---

---



---

---

---

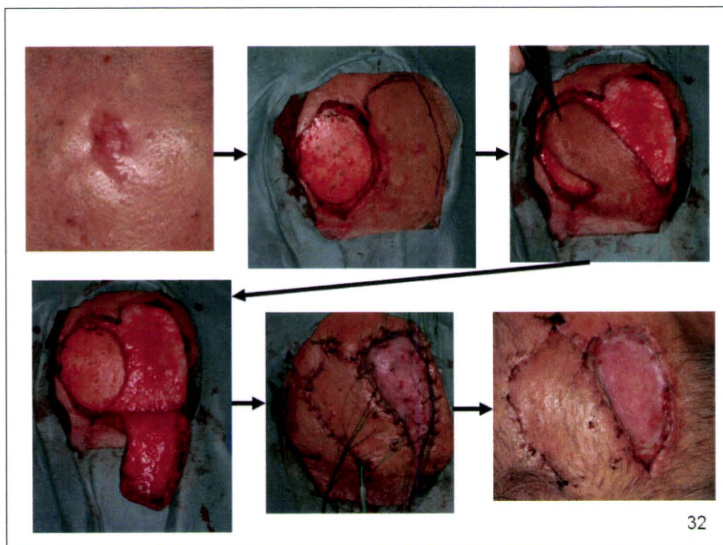
---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---

### 定期診察は重要



4年後 33

---

---

---

---

---

---

---

---

### 見落としやすい部位



34

---

---

---

---

---

---

---

---

### GORLIN症候群における基底細胞癌の治療

- ・皮膚科専門医による定期診察が重要(6ヶ月に1度程度)
- ・簡便な手術で治療可能な小さな病変のうちに発見する
- ・見落としの多い部位には特に注意が必要  
頭皮、下着をつける部位(外陰部、臀部)、足底など

35

---

---

---

---

---

---

---

---

## 4. Gorlin 症候群の診療

# d) Gorlin 症候群と社会環境

杉田 克生

千葉大学教育学部 基礎医科学

### Gorlin症候群と社会環境

ゴーリン症候群患者では、放射線照射等により、基底細胞癌等の腫瘍が発生することが知られている



自然ならびに医療でうける放射線との適切なかわり方は？

1

---

---

---

---

---

---

---

---

### 遺伝子に傷を与えるストレス



2

---

---

---

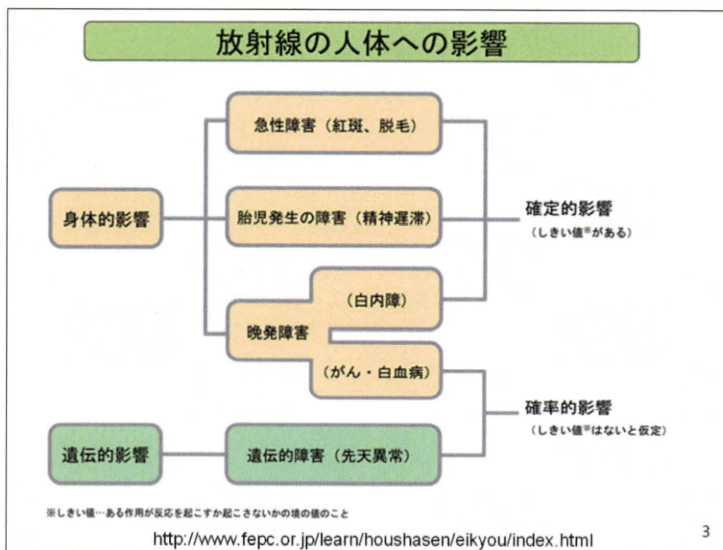
---

---

---

---

---




---

---

---

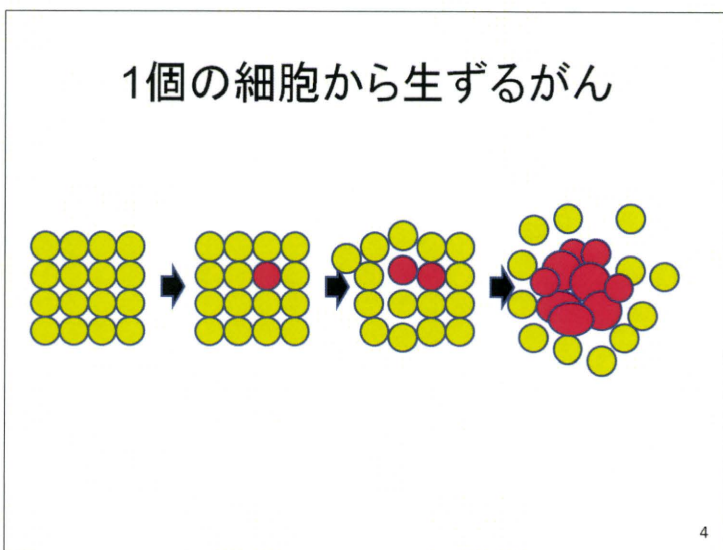
---

---

---

---

---




---

---

---

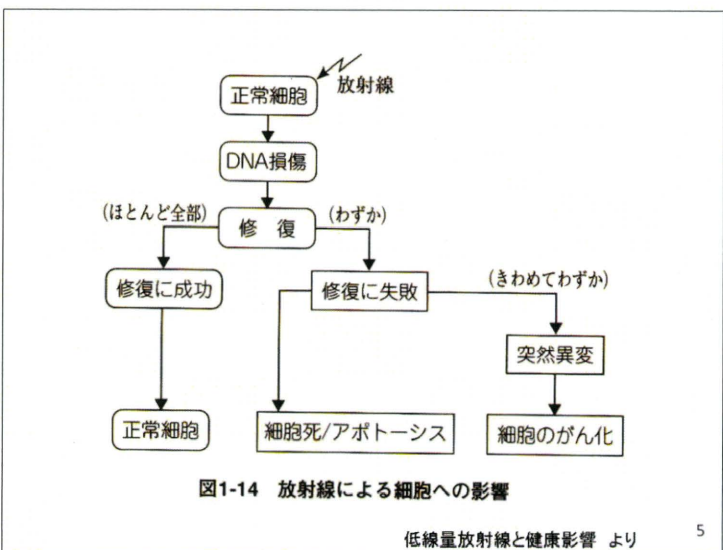
---

---

---

---

---




---

---

---

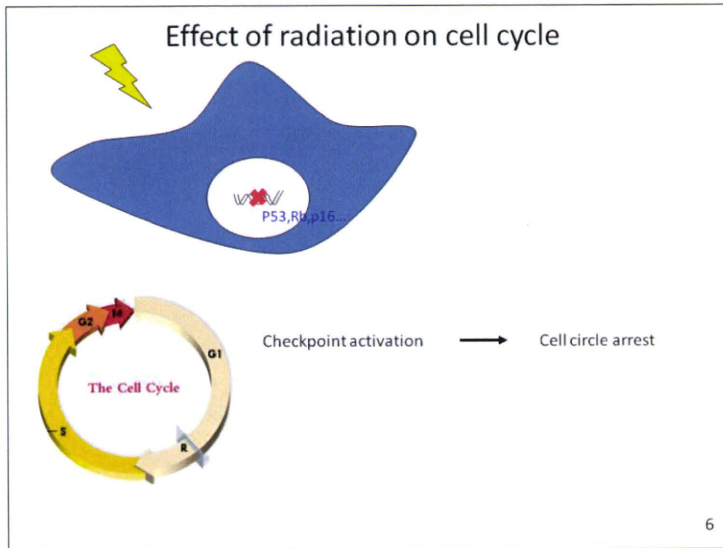
---

---

---

---

---




---

---

---

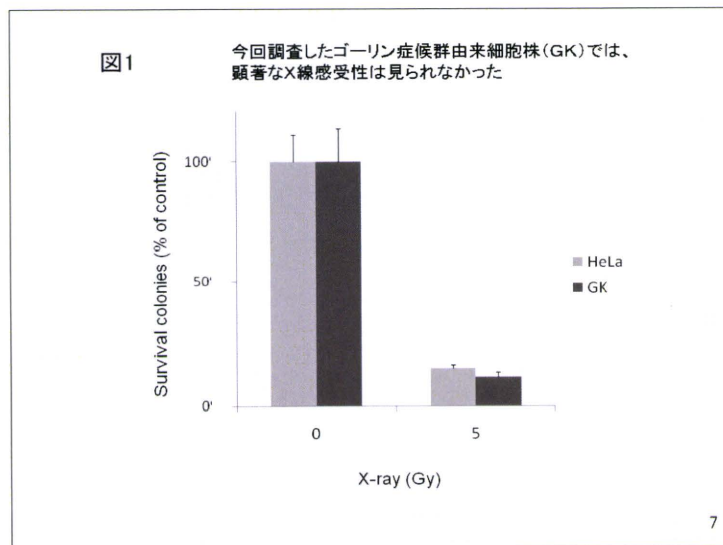
---

---

---

---

---




---

---

---

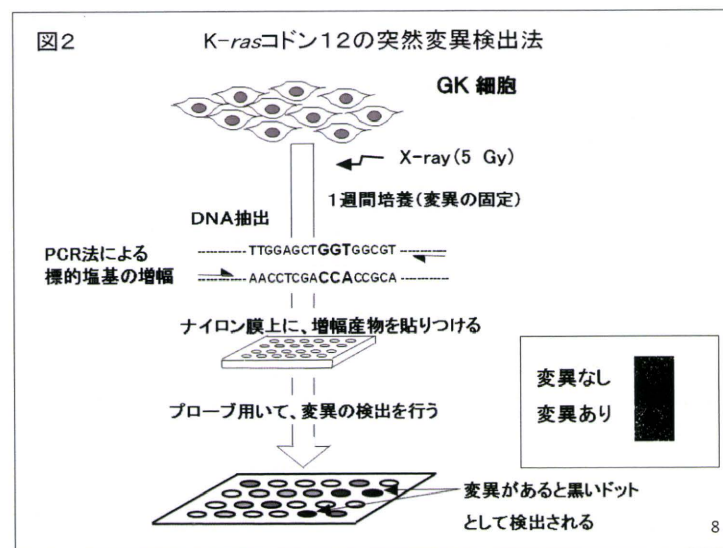
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---