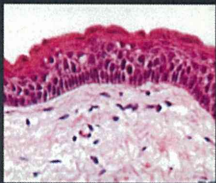
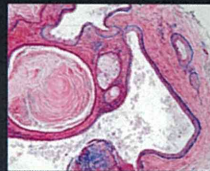


Gorlin症候群と単発性KCOTの比較

	Gorlin症候群	単発性KCOT
発生部位	上・下顎いずれも前歯部にも発生	下顎、それも臼歯部にほぼ限定
発生時期と個数	永久歯交換期早期多発性	ほぼ単発性
再発率	再発率は高い	再発しにくい
がん化の可能性	適切な処置をせず放置すればがん化の可能性は高いと言われている	一般的にGorlin症候群よりは低いと言われている

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

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。

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れている（われわれは成功している）



歯列矯正は保険診療です！

適応症例について

（厚生労働省HPより抜粋）

- 顎顎口蓋裂に起因した咬合異常
- 顎髄断等の手術を必要とする顎変形症
- 以下の疾患に起因する咬合異常

ゴールデンハー症候群（髭弓異常症を含む）、顎骨・顎蓋異形成症、クルーゾン症候群、トリーチャー・コリンズ症候群、ピエールロバイン症候群、ダウン症候群、ラッセルシルバー症候群、ターナー症候群、ベックウィズ・ウィードマン症候群、尖頭合指症、ロンベルグ症候群、先天性ミオパチー、顔面半側肥大症、エリス・ヴァン・クレベルト症候群、軟骨形成不全症、外胚葉異形成症、神経線維腫症、基底細胞母斑症候群、ヌーナン症候群、マルファン症候群、ブラダーウィリー症候群、顔面裂、筋ジストロフィー、大理石骨病、色素失調症、ロー顔一指症候群、メービウス症候群、カブキ症候群、クリッペル・トレノーネイ・ウエーバー症候群、ウィリアムズ症候群、ビンダー症候群、スティックラー症候群

自立支援医療（更生・育成医療）指定機関とは

- 歯科矯正の診断・治療を行うのに十分な医療スタッフ体制および医療機器設備を有していること
- 専門科目について、適切な医療機関における研究従事年数が（歯科では）5年以上であること
- これまでの研究内容と口蓋裂の歯科矯正の臨床内容とに関連が認められること
- 歯科矯正を標榜していること
- 関係学会（日本矯正歯科学会および日本口蓋裂学会）に加入していること



5. Gorlin 症候群の診療

c) 放射線環境と疾患

杉田 克生

千葉大学教育学部 基礎医科学

遺伝子に傷を与えるストレス



2

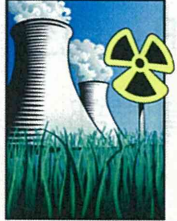
小児の放射線被ばく

- 成人より放射線に対する感受性が著しく高い
- 平均余命が長く放射線障害が発現する機会がより多い

放射線発がん発症リスクが成人に比し
数倍高い可能性

遺伝性放射線高感受性疾患

網膜芽細胞腫
神経線維腫症1型
Li-Fraumeni症候群
Gorlin症候群



発癌

閾値なし直線モデル

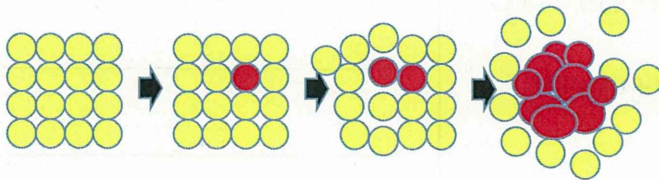
放射線

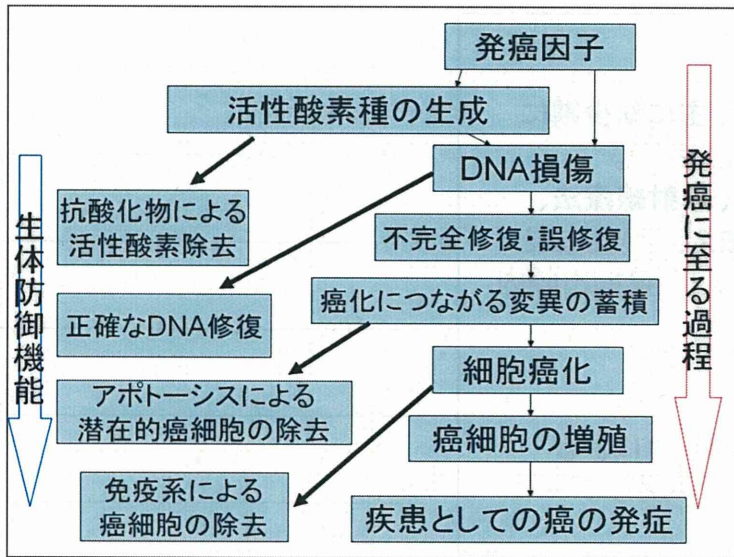
DNA損傷

突然変異

癌

1個の細胞から生ずる癌





ゴーリン症候群と放射線治療

↓

髄芽腫放射線治療部位から
多発性基底細胞癌が数年後に発生

↓

放射線に代わりうるの治療法は？

髄芽腫・膠芽腫に対し、HuIFN-βによる抗腫瘍効果とmiR-431発現に関する検討

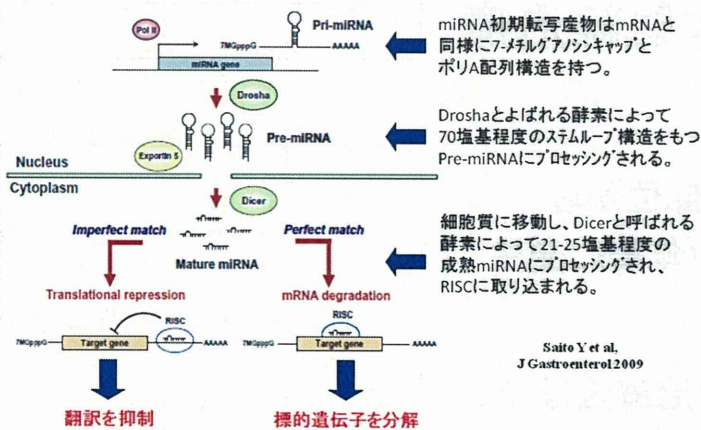
【背景】

Gorlin症候群患者において、主に幼少期に合併することが多い**髄芽腫、膠芽腫**。
標準的治療法は、手術療法、放射線療法、化学療法であるが、それに加え、**免疫療法として、HuIFN-βの静脈内投与、腫瘍摘出腔内投与等**が試みられている

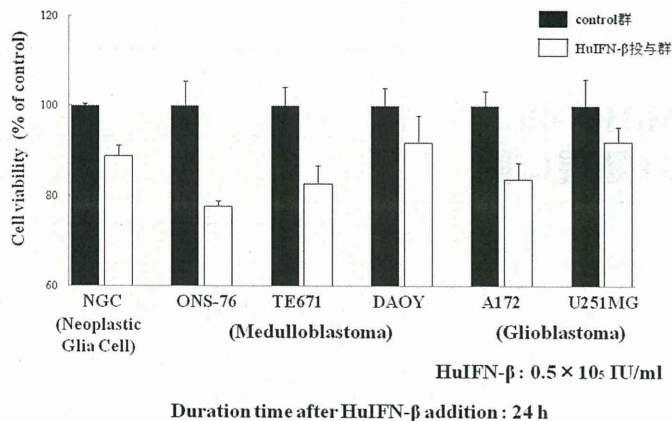


髄芽腫、膠芽腫において、**HuIFN-βによる抗腫瘍効果にmiR-431の発現が関与？**

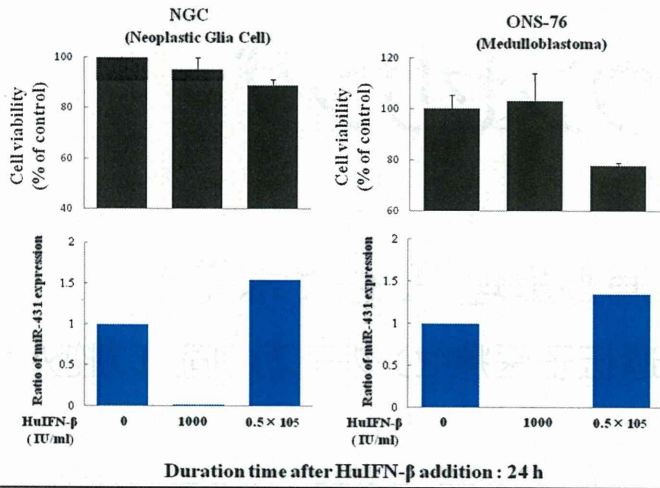
【microRNA発生の分子機構】



HuIFN-β致死感受性 (MTS assay)



HuIFN-β 添加後の細胞生存率とmiRNA発現変化



髄芽腫治療後

- 二次癌の早期発見
- MRI検査
- 皮膚癌の早期症状に対する患者教育

ALARA

米国の被ばく低減キャンペーン
as low as reasonably achievable
 「合理的に達成できる限り低線量
 で撮影しよう」

5. Gorlin 症候群の診療

d) 遺伝カウンセリング

齋藤加代子¹⁾、浦野真理¹⁾、佐々木亮²⁾

1)東京女子医科大学附属遺伝子医療センター 2) 同 口腔外科

遺伝カウンセリングの定義

National Society of Genetic Counselors, 2005

遺伝カウンセリングとは、人々が遺伝性疾患における医学的、心理学的、家族的影響について理解し、それに適応できるように支援するプロセスである。

このプロセスは、以下を統合したものである。

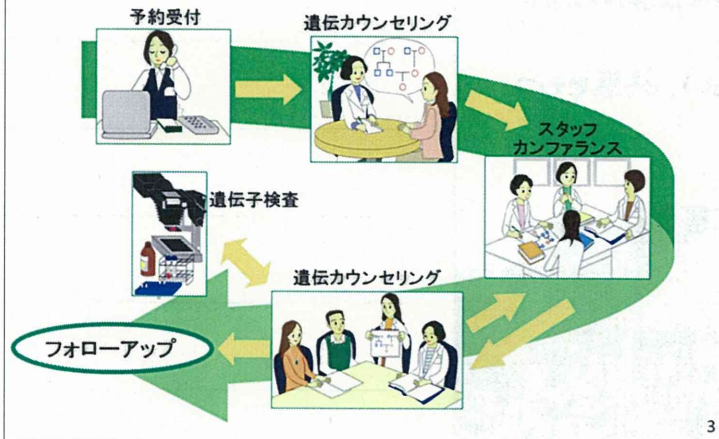
- 疾患の発生または再発の可能性を評価するための家族歴や病歴の解釈
- 遺伝、検査、管理、予防、資源、および研究に関する教育
- リスクまたは状況に対するインフォームドチョイスや適応を促すためのカウンセリング



遺伝カウンセリングでは何をするのか？

- 情報収集 家系図、病歴、検査と追加の評価
- 評価 身体所見、臨床検査、画像検査、診断の検証
- 再発率の評価 追加または将来の検査の可能性
- 遺伝子検査 説明と同意
結果解釈、説明
- カウンセリング 疾患の自然歴と疾患による影響
再発に対する不安のケア
- 意思決定 他の専門家の紹介
保険に関する情報提供
支援団体に関する情報提供
- 診断がつかない症例についての継続的臨床評価
- 心理社会的支援

遺伝カウンセリングの流れ



3

Gorlin症候群＝母斑性基底細胞癌(NBCC)症候群の診断基準

Kimonisら, 1997

NBCCの診断は、大基準2 または 大基準1と小基準2によってなされる。

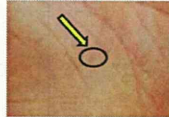
大基準

1. 20歳以前の2個以上または1個の基底細胞癌
2. 顔における歯原性角化嚢胞の病歴
3. 3個以上の手掌足底小陥凹
4. 大脳鎌の薄板状の石灰化
5. 肋骨異常(二分、癒合、低形成)
6. 1度近親者におけるNBCC症候群

大脳鎌の石灰化



手掌の小陥凹



小基準

1. 大頭症
2. 先天奇形: 口唇口蓋裂、前頭突出、粗な顔貌、中等度から重度の眼間乖離
3. 他の骨格異常: Sprengel変形、鳩胸、合指症
4. X線における異常: トルコ鞍の架橋、半側椎体、椎体の癒合などの脊椎異常、指骨の炎型の透過領域
5. 卵巣線維腫
6. 髄芽腫

Sprengel変形



遺伝カウンセリングの対象

- 遺伝性疾患の診断を受けた場合
 - 確定診断としての**遺伝子検査**
- 家族歴がある場合 → 保因者診断、**発症前診断**
- 外表奇形、先天性多発奇形、精神発達遅滞、先天異常
 - **細胞遺伝学的検査(CGHアレイ)**
- 出生前診断
 - 高齢妊娠 → 染色体検査
 - 重篤な遺伝性疾患 → 遺伝子検査
- 着床前診断
- 習慣流産、不妊 → 染色体検査
- 血族結婚
- 母体血清マーカーテスト陽性
- 超音波診断で胎児異常診断
- 催奇形物質の曝露

遺伝カウンセリングの心得

- ・ プライバシーの保たれた、快適な空間の確保
- ・ 話のしやすい雰囲気：傾聴
- ・ クライアントの感情に注意を払い、共感をもって支える
- ・ 情報をわかりやすく伝える
- ・ 質問にはわかりやすく、正確に答える
- ・ 自己決定の支援



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) 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

早期診断、腫瘍摘出：家族性腫瘍(Gorlin症候群)

特徴：対象の多くは難病

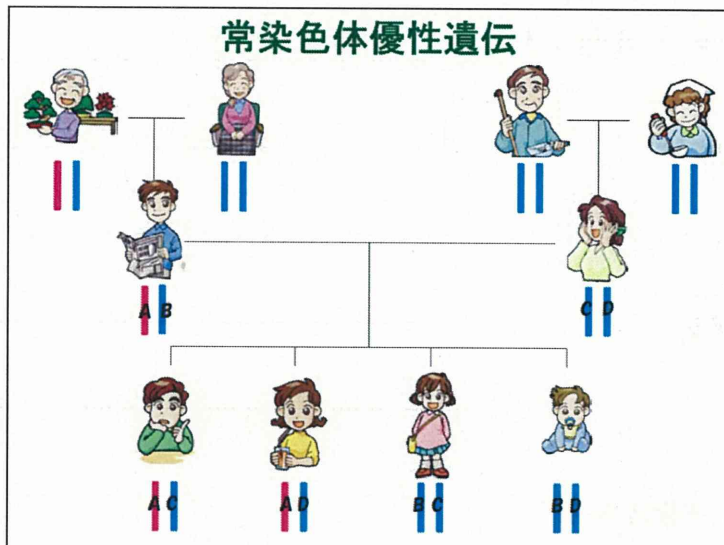
- 両親・本人にとって、不安と葛藤が生じる可能性

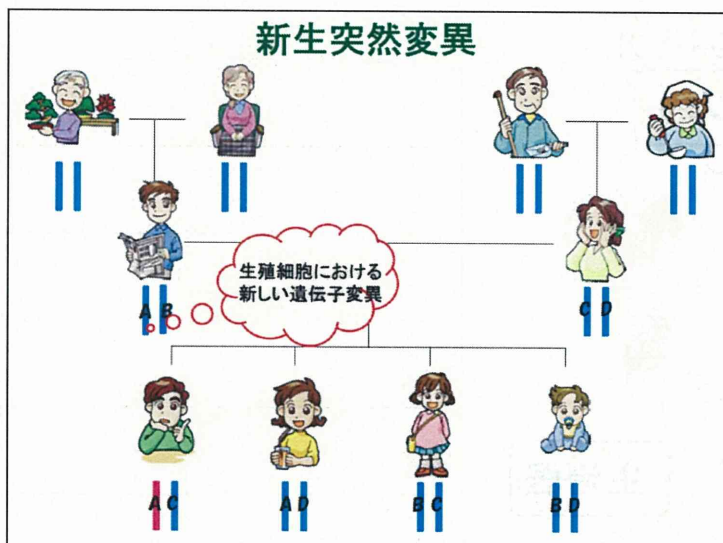
患者・家族の心理的葛藤への理解・共感

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。





Gorlin症候群の遺伝カウンセリングに 関連した問題点

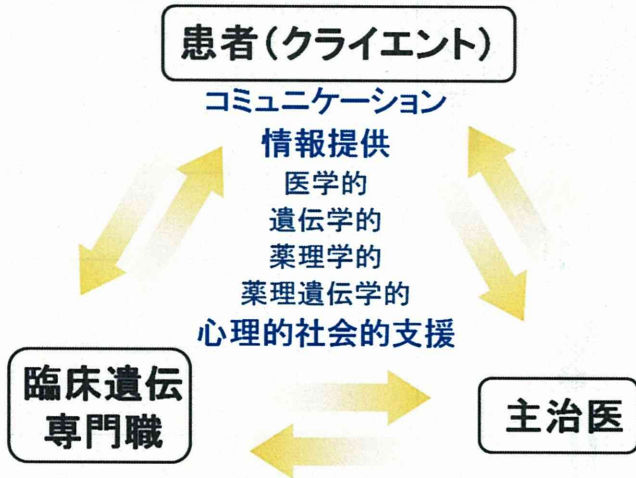
- 小児における遺伝子検査
→ 本人への **インフォームド・アセント**
- Gorlin症候群のリスクはあるが、無症状の場合の遺伝子検査
→ **発症前診断**
- **出生前診断、着床前診断**
→ 本邦では実施されていないが、
欧米で実施

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

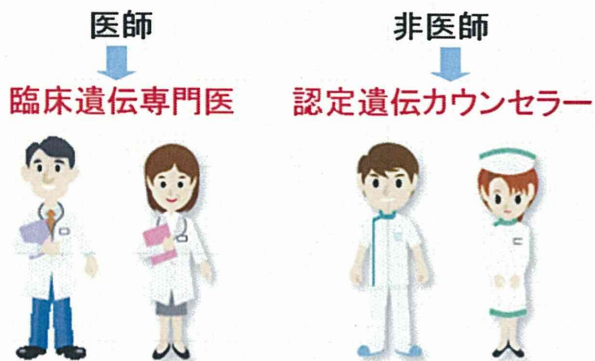
遺伝カウンセリングのあり方



10

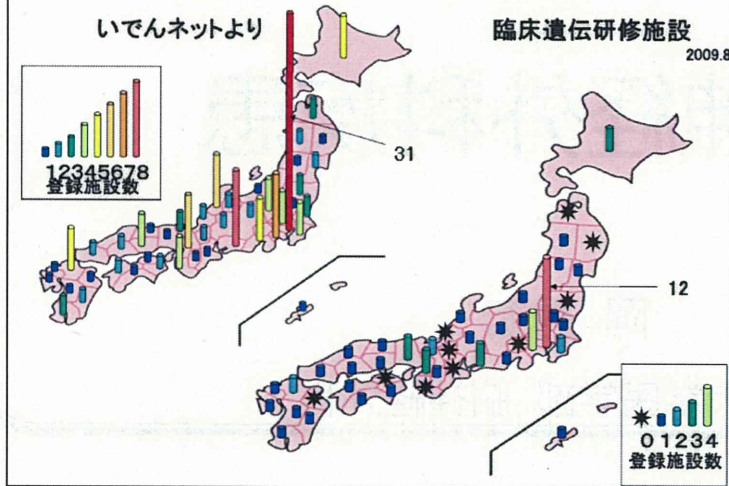
臨床遺伝専門職・遺伝カウンセリング専門職

日本人類遺伝学会、日本遺伝カウンセリング学会認定



11

遺伝カウンセリング登録施設



まとめ

- 遺伝カウンセリングとは、人々が遺伝性疾患における医学的、心理学的、家族的影響について理解し、それに適応できるように支援するプロセスである。
- 遺伝カウンセリングにおいては、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。
- 未成年の遺伝カウンセリングでは、保護者と十分に話し合いつつ、本人の気持ちを尊重することが大切である。
- Gorlin症候群は複数の診療科が関わるので、遺伝カウンセリングにおいても、各科の連携が必要である。

日本人類遺伝学会 第57回大会

解析から応用へ、そして未来への飛躍

平成24年10月24日(水)~27日(土)

森田記念代子(森田)女子医科大学国際遺伝学センター

京王プラザホテル・横浜駅前店

講演者 Professor Mark Lathrop
The Centre d'Etude de Polymorphismes Humains CEPH, Paris
Genomics and Diseases (演題)

5. Gorlin 症候群の診療

e) 脳神経外科疾患

岡 秀宏

北里大学医学部 脳神経外科

Gorlin症候群

【診断基準】

Kimonisらによる診断基準 大症状2つ、もしくは大症状1つと小症状2つ

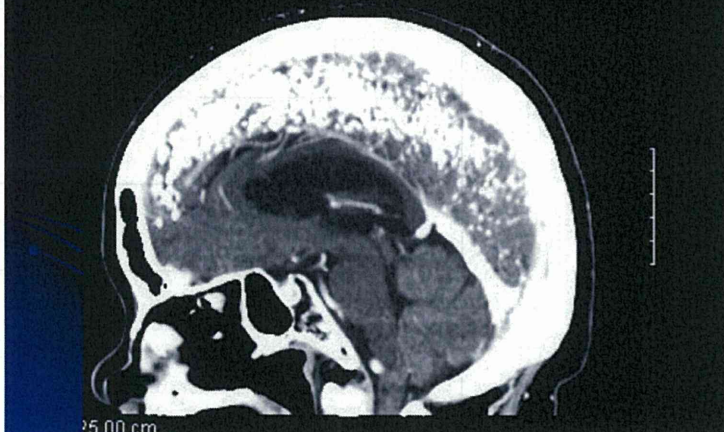
大症状

- 1: 2個以上、あるいは20歳以下の基底細胞癌(38%)
- 2: 顎骨の歯原性角化嚢胞(86%)
- 3: 3個以上の手掌、足底の小陥凹(60%)
- 4: 大脳鎌の石灰化(79%)
- 5: 肋骨異常(36%)
- 6: 第一度近親に当疾患をもつ(40%)

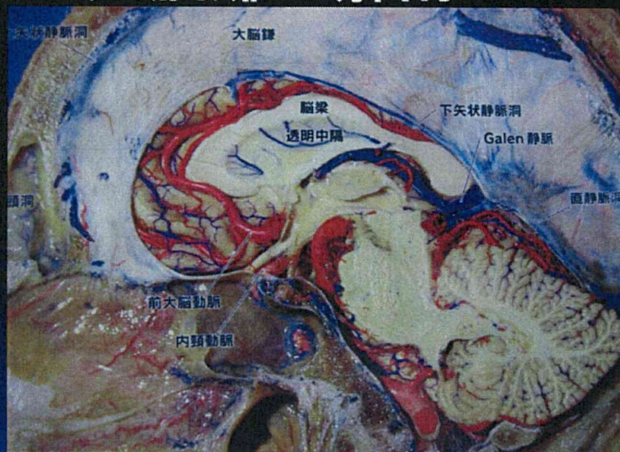
小症状

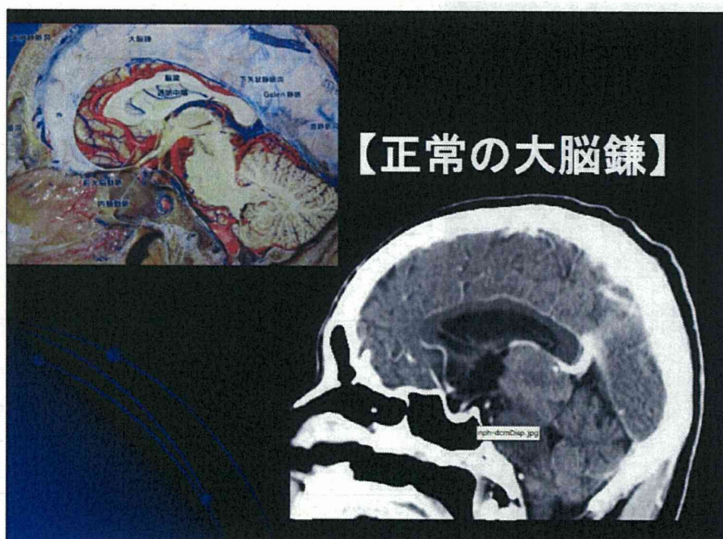
- 1: 大頭症(27%)
- 2: 先天奇形(口唇口蓋裂8%、前頭突出47%、粗野顔貌37%、両眼離開69%)
- 3: その他の骨格異常 4: レントゲン異常(トルコ鞍の骨性架橋)
- 5: 卵巣線維腫(4%)
- 6: 髄芽腫(3%)

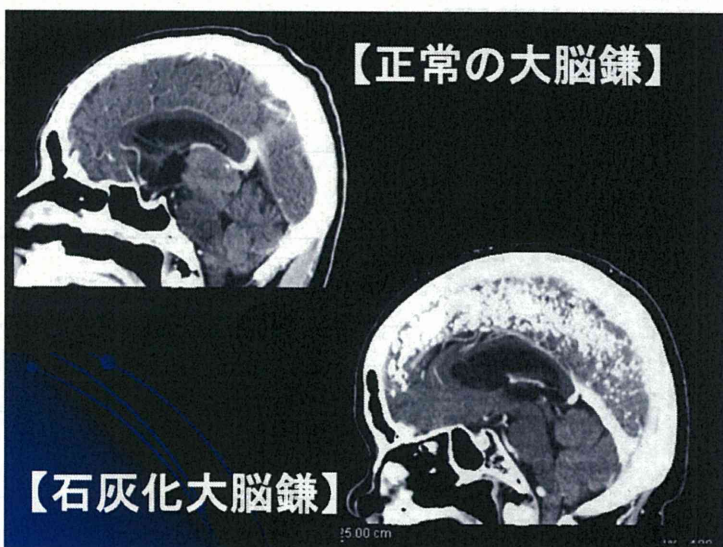
【大症状】 4. 石灰化大脳鎌(79%)



大脳鎌の解剖

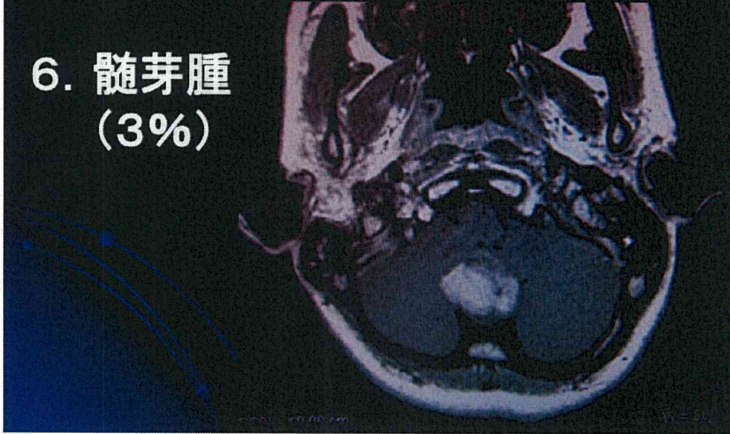






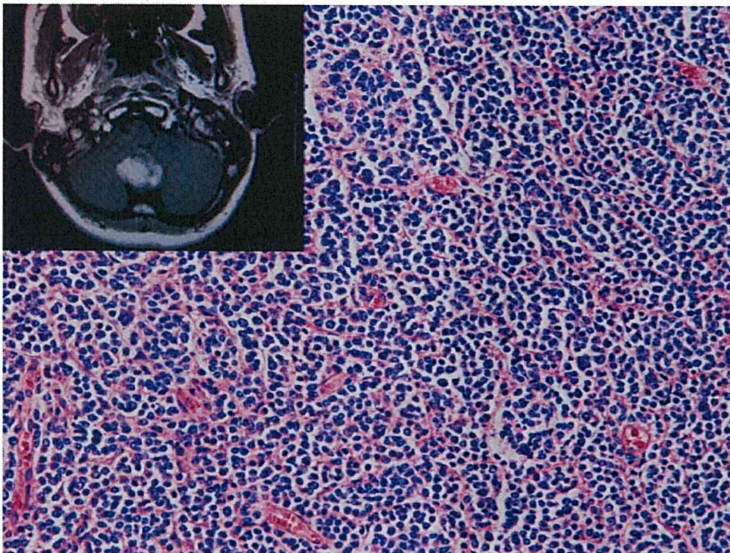
【小症状】

6. 髄芽腫 (3%)



髄芽腫 (Medulloblastoma)

- 定義:
小児の小脳に発生する悪性腫瘍で、神経外胚葉性の未分化な小型細胞が腫瘍を構成するもの
- 特徴
小児に好発 学童期に多い(原発性脳腫瘍の約2%)
しかし、近年世界的に減少傾向にある。
男児:女児 1.8:1
小脳虫部に好発
治療:手術、放射線治療、抗がん剤治療
予後:5年生存は40%を下回っていた。
近年の化学療法の進歩で5年生存が50%以上期待できるようになった。

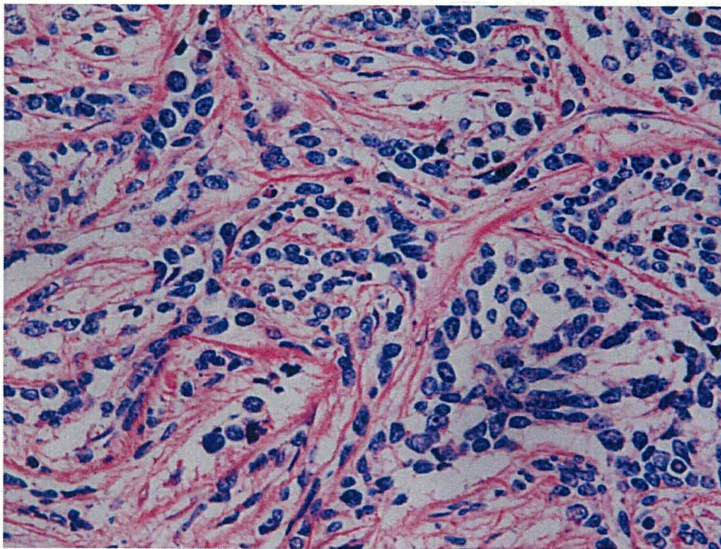
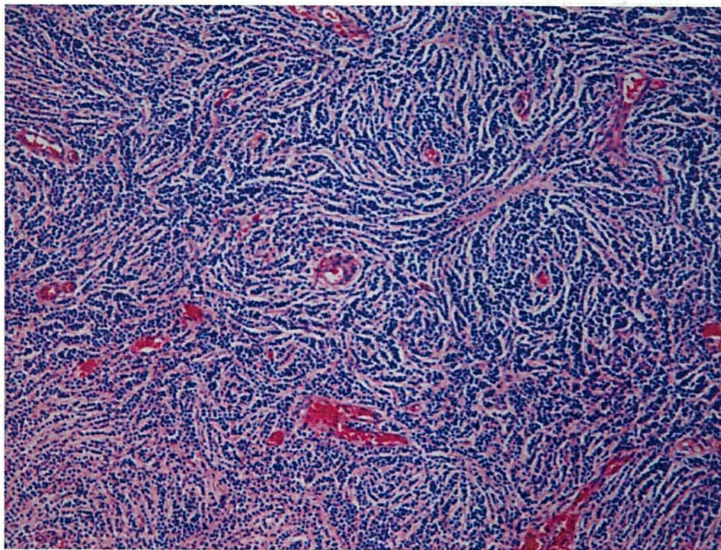


線維形成性髄芽腫 (Desmoplastic medulloblastoma)

定義: 髄芽腫の1亜型
髄芽腫に類似の腫瘍であるが、間質に著しい線維形成を伴う。

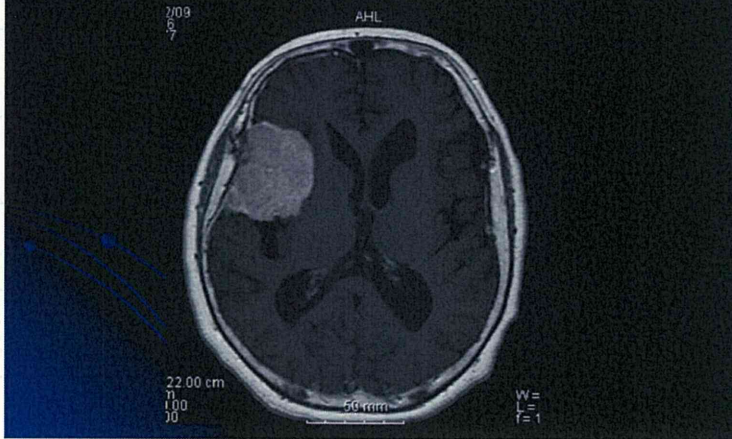
特徴: 小児～思春期に好発
小脳半球の表層部に好発
境界明瞭で硬い腫瘍
通常の髄芽腫に比べ、予後良好

↓
このタイプがGorlin症候群に多い
転帰良好の一因？



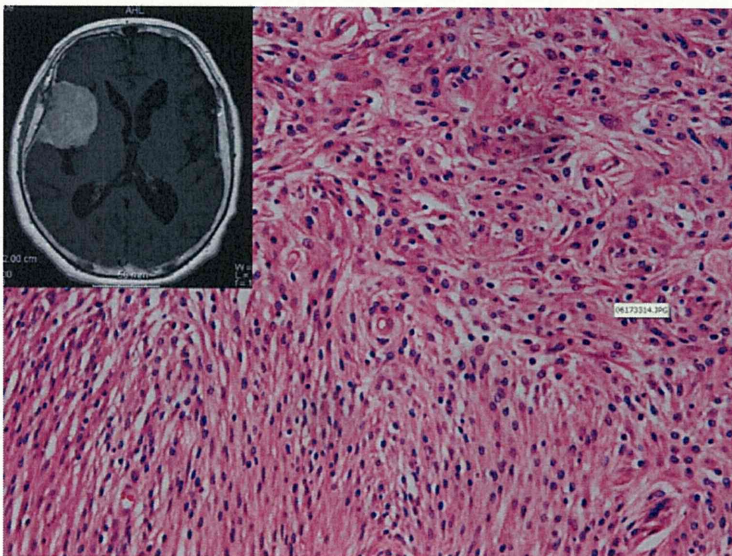
髄膜腫

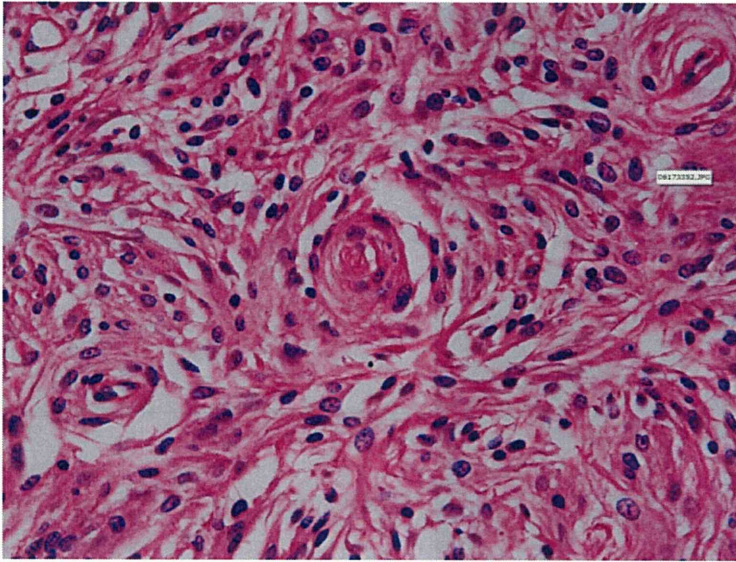
診断基準には含まれていないが合併することのある脳腫瘍



髄膜腫 (Meningioma)

- 定義:
成人のくも膜表層細胞から発生し、硬膜に付着して発育する**良性腫瘍**。
- 特徴
成人に好発(原発性脳腫瘍の約23%)
男性:女性 1:2
上矢状静脈洞、円蓋部等に好発
治療:手術
予後:良好





自験例(2例)

【症例1】 66歳女性

【主訴】 左大腿部皮疹

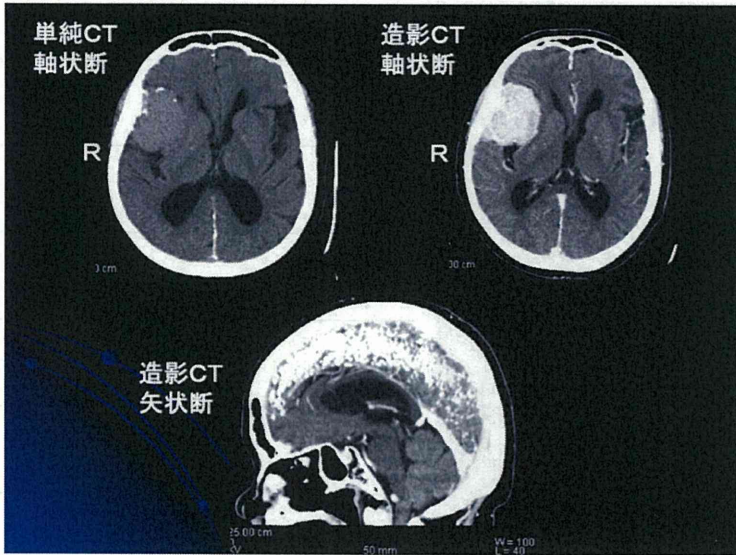
【既往歴】 変形性膝関節症

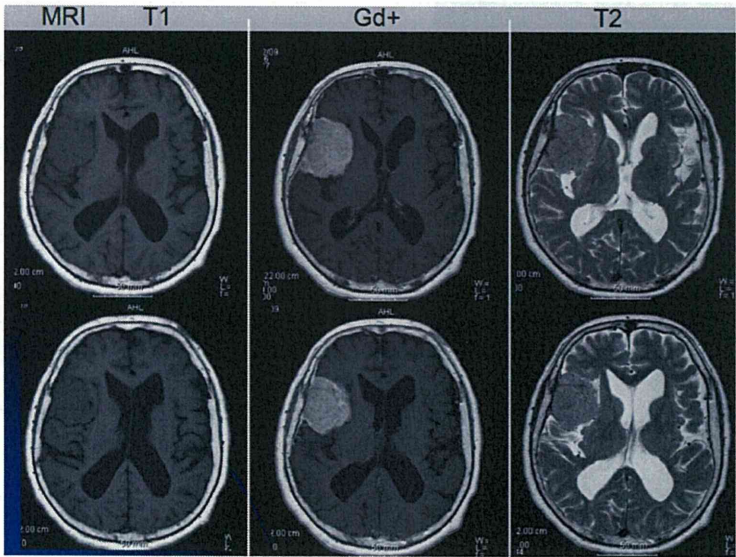
【現病歴】

2010年5月大腿部皮疹の皮膚生検を行い基底細胞癌と診断され、その後の精査で全身に基底細胞癌が発見される。

また上顎洞嚢胞と頭蓋内腫瘍を認めた。

2011年4月当科紹介受診。





【遺伝子検索】
 腫瘍検体から9番染色体のPTCH1対立遺伝子のいずれにも変異あり。
 この2種類の変異のうち、一方は血液から検出された変異と同様。
 PTCH1遺伝子に配偶子変異を生じた同部位(エクソン2)に体細胞変異を生じたことにより髄膜腫を発症した。

WT:	
	CTGGGTTGTTACATTCAAAAAAAGTCGGCAAGTTCCTTGGTTGTGGCC
	L G C Y I Q K N C G K F L V V G
	c.290dupA (p.Asn97LysfsX43)
血液検体	
	CTGGGTTGTTACATTCAAAAAAAGTCGGCAAGTTCCTTGGTTGTGGG
	L G C Y I Q K K L R Q V L G C G
	c.307delG (p.Val103LeufsX15)
髄膜腫検体	
	CTGGGTTGTTACATTCAAAAAAAGTCGGCAAGTTCCTTGGTTGTGGCC
	L G C Y I Q K N C G K F L L W A
