

【症例2】 35歳、男性

【主訴】 顔面、頸部の多発腫瘤

【既往歴】 髄芽腫摘出 (2歳時)

【現病歴】

2歳時に他大学病院で髄芽腫の摘出および40Gyの放射線治療を受けていた。

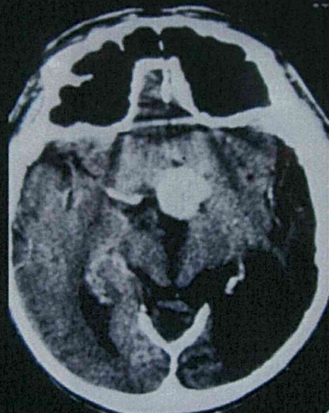
以前から気づかれていた顔面・頸部多発腫瘤を皮膚科で摘出、母斑基底細胞癌と診断
頭部精査で脳腫瘍を指摘され、当科紹介入院となった。

頭部CT 造影

造影

髄芽腫術後、小脳テント石灰化

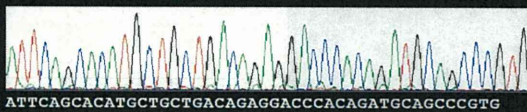
鞍結節部髄膜腫



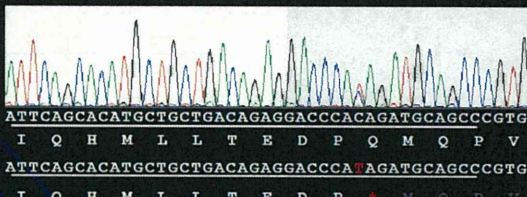
SUFU遺伝子のexon4にナンセンス変異

Nonsense mutation in *SUFU* found in G61T1

健常人



血液・腫瘍
(同じ変異・
体細胞変異
は検出され
ず)



c.550C>T, p.Q184X

SUFUに配偶子変異を認めた症例

症例	遺伝子変異	大症状	小症状	その他の症状
1.	2.5Mb deletion		髄芽腫・先天奇形 (前頭突出・両眼解離)	発達遅延
2.	c.143dupA		髄芽腫	放射線後髄膜腫
3.	c.183-1G>T		髄芽腫	
4. (5.の父)	c.1022+1G>A	足底の小陥凹 大脳鎌石灰化	大頭症	
5.	c.1022+1G>A	手掌・足底小陥凹	髄芽腫・大頭症	運動発達遅延・傾眠 癌の家族歴
6. (自験例2)	c.550C>T	基底細胞癌 大脳鎌石灰化	髄芽腫 先天奇形 (前頭突出・両眼解離)	髄膜腫・下垂体石灰化 脳梁無形成・硬膜石灰化 顔皮下結節・精神発達遅延 眉癒合

1-3: Taylor et al.(2002) Nat Genet 31, 306-310

4,5: Pastorino et al.(2009) Am J Genet 149A, 1539-1543

6:自験例

脳神経外科領域でのGorlin症候群

■ 責任遺伝子

分泌型たんぱく質であるソニックヘッジホッグ(Shh)の抑制性受容体をコードする9番染色体上のPTCH1遺伝子。

大きな遺伝子欠損のタイプでは、痙攣や重度の精神運動発達遅滞などが生じることがある。

SUFU遺伝子に変異が起こること場合は、髄芽腫を伴いやすい。髄膜腫の合併例もあることを念頭におく必要がある。

■ 予後

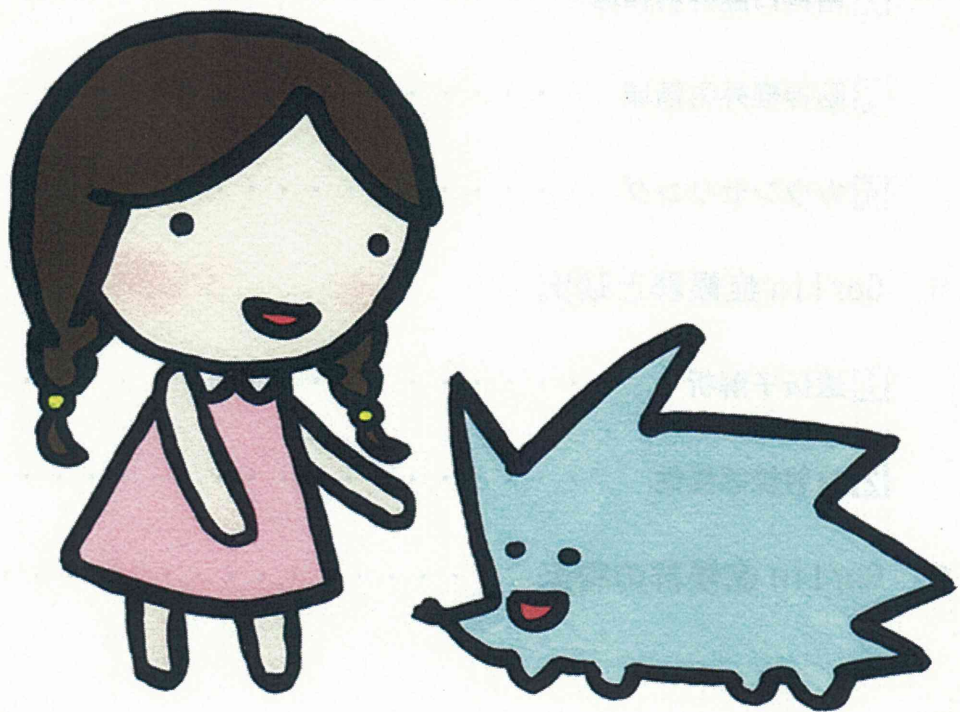
一般的に基底細胞癌や髄芽腫(desmoplastic type)など通常の転帰より予後が良い。

症例2のように放射線照射領域に一致して二次性に多発基底細胞癌や、髄膜腫を発生することがあるため、髄芽腫術後に放射線照射を行った症例は特に注意して経過をみる必要がある。



Gorlin症候群 (基底細胞母斑症候群)

疾患を理解するために



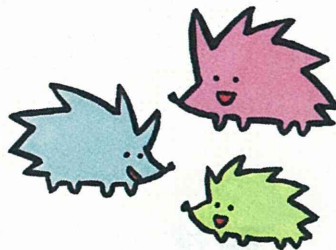
監修

厚生労働省科学研究費補助金
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」班

目次

1. Gorlin 症候群とは	2
2. Gorlin 症候群の疫学	3
3. Gorlin 症候群の臨床症状（総論）	4
4. Gorlin 症候群の臨床症状（各論）	
① 皮膚科領域	6
② 歯科口腔外科領域	8
③ 脳神経外科領域	10
④ カウンセリング	11
5. Gorlin 症候群と研究	
① 遺伝子解析	14
② 放射線感受性	17
6. Gorlin 症候群の将来	19



1. Gorlin 症候群とは

Gorlin 症候群は、1960 年アメリカの Gorlin 博士によって報告された様々な症状を呈する疾患です。この疾患はいくつか別の名前がつけられていて、基底細胞母斑症候群、母斑性基底細胞癌症候群、Gorlin-Goltz 症候群とも呼ばれます。

Gorlin 症候群は、2010 年の厚生労働省の全国調査で日本人口当たり換算すると 23 万人に 1 人の割合で国内に患者さんが存在することがわかりました。この疾患は比較的まれで、なおかつ現時点では根本的な治療法がありませんが、しかし年齢とともに生じてくる症状に対して適切な対処を行うことで生活の QOL（質）を保つことが可能です。

具体的な症状は人によって異なりますが、次のような症状が見られることがあります。

- ・生まれた時から頭が大きく、体も大きめで推移する。
- ・胸部のレントゲンで肋骨が癒合したり広がったりしている。
- ・頭部の CT 検査で大脳鎌という場所に石灰化がある。
- ・2 歳ごろ小脳に髄芽腫という腫瘍ができることがある（1-5%）。
- ・小学校のころに顎骨に嚢胞ができて、処置が必要になる。
- ・20 歳過ぎから皮膚腫瘍（基底細胞癌）が生じてくる。
- ・卵巣や心臓や髄膜に腫瘍が生じることがある。
- ・両親のどちらかに同様の症状がみられる。



このような症状は主に年齢とともに出現してくるため、定期的な医療機関でのチェックが望ましいとされています。受診科は小児科、皮膚科、歯科口腔外科、脳神経外科、遺伝科などが考えられますので、症状に応じて受診されることをお勧めします。

Gorlin 症候群の原因は、PTCH1 という遺伝子に変化がおきて（遺伝子変異）、細胞の増殖コントロールがうまく調節できなくなることです。そのために生まれた時から身体の不具合を伴ったり、時間とともに体に腫瘍ができたりします。しかし近年、医学研究の進歩によりその細胞の増殖コントロールを調節するお薬も登場してきました。実際、アメリカではその薬を用いた治療（治験）がすでに始まっています。

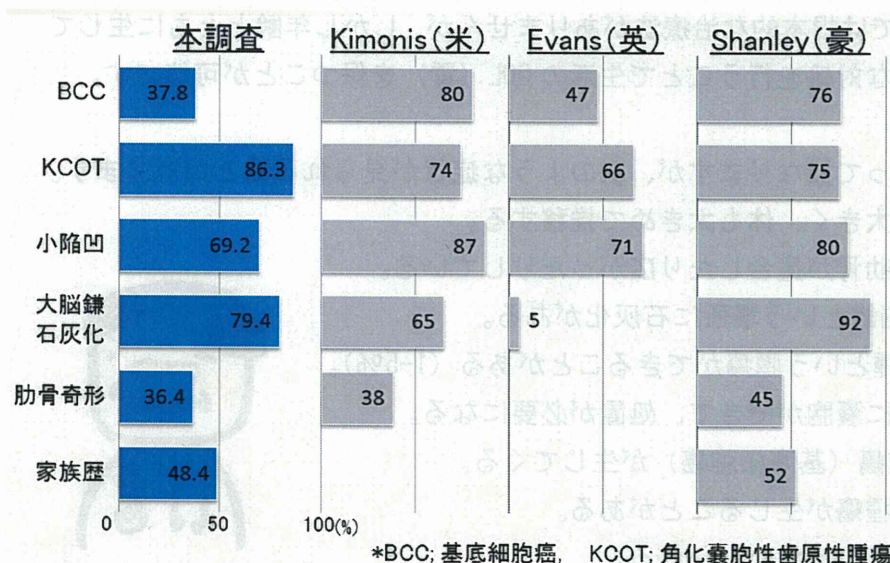
このパンフレットはこの Gorlin 症候群を一般の方々に理解していただくために作成されました。わかりやすさを心がけましたが、それでも専門的な言葉がありやや難しい部分もあるかもしれません。今後より理解されやすいものに変えてゆく予定ですので、皆様からご意見をいただけますと幸いです。

（藤井 克則）

2. Gorlin 症候群の疫学

Gorlin 症候群の全国調査を行ったところ、全国には 311 人の Gorlin 症候群患者がいることがわかりました。これは 23 万人に 1 人ということになります。どの地域に多いということはなく、広く分布しています。男女比は 1.1:1.0 でした。

主だった症状の割合を他の国の報告と合わせて以下に示します。

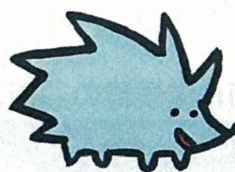


これをみると、基底細胞癌が他の国よりも少ないことがわかります。実際発症年齢も白人のほうが低年齢で発症します。これらから、基底細胞癌の危険性は白人よりは日本人のほうが低いことがわかります。しかし、Gorlin 症候群でない人よりは危険性がずっと高く、注意は必要です。

角化嚢胞性歯原性腫瘍については、多くの患者が発症しています。この症状から Gorlin 症候群の診断に至ることも多いようです。

(内川 英紀)

3. Gorlin 症候群の臨床症状（総論）



Gorlin 症候群（ゴーリン症候群）は、母斑基底細胞癌症候群とも呼ばれる先天性疾患です。この病気では、①生まれつきの身体的特徴（先天奇形）、②若年のうちに腫瘍ができやすい（易腫瘍形成）という症状が見られます。また腫瘍の種類は同じでも、Gorlin 症候群では、他の方よりも低年齢で発症したり、多発する傾向がみられます。各年代で出来やすい腫瘍の種類は分かっているため、腫瘍の早期発見のためにポイントを押さえて、病気の経過を見ていく必要があります。そのため Gorlin 症候群と早期に正しく診断をすることが大切です。

Gorlin 症候群の診断

Gorlin 症候群の診断は、臨床症状から診断基準に基づき行われ、基準を満たす場合に診断となります。主に二つの診断基準（表 1）がありますが、両方で重視されているのは、①基底細胞癌・角化嚢胞性歯原性腫瘍・髄芽腫などの腫瘍形成、②手掌・足底の小陥凹、骨奇形、大頭症など先天奇形、③大脳鎌などの異所性石灰化といった特徴です（図 1）。近年では原因となる PTCH1 遺伝子の変異が検索できるようになり、遺伝子検査での診断も可能になってきました。

Gorlin 症候群の症状

注意すべき症状は年齢により異なります。乳児期には大頭症や発達の遅れで気がつくことが多いですが、発達が正常の場合もあります。年齢を重ねるごとに顎骨嚢胞や皮膚腫瘍を中心とした新生物が多発してきます。症状の出現には個人差が大きく、同じ遺伝子型でも症状が異なることがあります。その原因はわかっていません。一般的な臨床経過は次のようになります。

0～10 歳 : 大頭症、特異顔貌、椎骨肋骨異常、手掌足底に小陥凹が出現。

2～3 歳 : 小脳腫瘍（髄芽腫）を発症（5%未満）

10 歳前後 : 大脳鎌の石灰化が出現し始める。

顎骨部腫瘍（角化嚢胞性歯原性腫瘍）を発症、感染に伴い顎骨腫脹をきたす。

20 歳前後 : 皮膚腫瘍（基底細胞癌）を発症

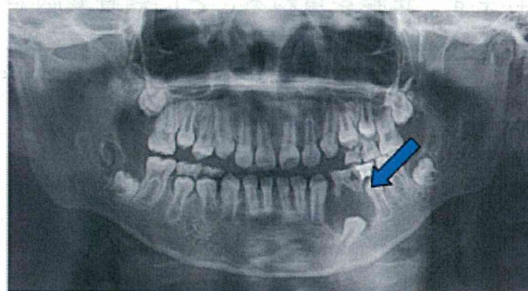
次の各論の項では、Gorlin 症候群における皮膚疾患、口腔疾患、脳外科疾患、カウンセリングについてご説明します。

（塩浜 直）

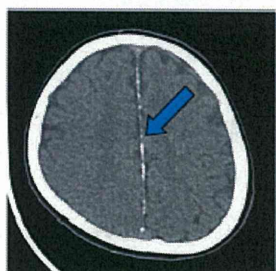
表 1 Gorlin 症候群の診断基準

Kimonis の診断基準 (米国) (Kimonis: Am J Med Genet 1997)	Evans の診断基準 (英国) (DGR Evans: J Med Genet 1993)
大項目 2つ、または大項目 1つと小項目 2つ	大項目 2つ、または大項目 1つと小項目 2つ
大項目 <ol style="list-style-type: none"> 基底細胞癌 (2つ以上、または 20 歳未満) 角化嚢胞性歯原性腫瘍 (組織学的に証明) 手掌または足底小陥凹 (3つ以上) 大脳鎌石灰化 肋骨奇形 (二分肋骨、癒合肋骨、著明な扁平肋骨) 家族歴 (1 親等以内) 	大項目 <ol style="list-style-type: none"> 基底細胞癌 (3 個以上、または 30 歳未満)、あるいは 10 歳以降の基底細胞母斑 角化嚢胞性歯原性腫瘍 (組織学的に証明)、あるいは多骨性骨嚢胞 手掌足底小陥凹 (3つ以上) 異所性石灰化: 大脳鎌石灰化 (層状または 20 歳未満) 家族歴
小項目: 以下のどれか 1つを満たすもの <ol style="list-style-type: none"> 大頭症 (身長補正したもの) 先天奇形: 口蓋裂あるいは口唇裂、前額突出、粗野顔貌、中等度から重度の間眼乖離 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 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)、手足のモデルリング変形、手足の火焰様透過像、 卵巣線維腫 髓芽腫 	小項目 <ol style="list-style-type: none"> 先天骨奇形: 肋骨奇形 (二分、癒合、扁平、欠損) または椎骨奇形 (二分、楔状、癒合) 大頭症 (97 パーセントイル以上)、前額突出 心臓線維腫、または卵巣線維腫 髓芽腫 腸管膜リンパ嚢胞 先天奇形: 口唇裂/口蓋裂、多指症、眼球異常 (白内障、眼球欠損、小眼球症)

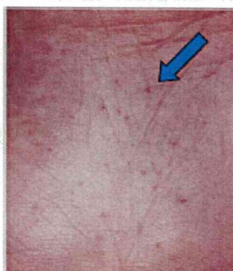
図 1 Gorlin 症候群の臨床症状



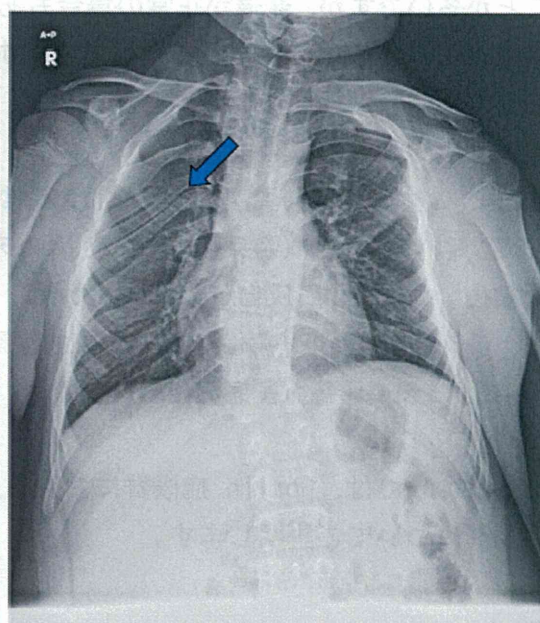
角化嚢胞性歯原性腫瘍



大脳鎌石灰化



手掌小陥凹



二分肋骨・癒合肋骨

4. Gorlin 症候群の臨床症状（各論）

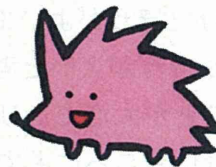
①皮膚科領域

Gorlin 症候群の皮膚症状として、代表的なものに基底細胞癌と手掌足底の小陥凹(pit)があります。他の症状として、多発母斑や稗粒腫、類表皮腫などがみられています。

①手掌小陥凹（ピット Pits）

手のひらや足の裏にできる直径1~3mm、深さは1-3mmの小さなくぼみのことです（図2）。30~60%の患者さんでは10歳までに見られ、年を重ねると数が増えてきます。小児でこのpitsをみつけると、Gorlin症候群の診断の参考になります。治療の必要はありません。

図2 手掌小陥凹（Pits）



②基底細胞癌

基底細胞癌は表皮の最下層である基底層にある細胞や毛包を形成する細胞が悪性化したものです（図3）。

日光に暴露するところによくできやすく、顔・頭に多く見られます。また、メラニン色素沈着への防御力により基底細胞癌のできやすさは異なり、Gorlin 症候群の患者さんのうち白人人種では80%、黒色人種では40%の患者さんに出現すると報告されています。我々の調査では、日本人患者さんの38%に基底細胞癌がみられています。

症状として最も多いのは黒色から黒褐色の軽く盛り上がった皮疹で、ほくろのように見えます。これが数年間の経過で徐々に大きくなり腫瘤を形成します。進行すると中心部は陥没して潰瘍となることもあります（結節・潰瘍型）。まれに、やや光沢のある薄い紅色や白色で傷跡に似た状態のもの（斑状強皮症型）や、境界が鮮明な紅斑で表面にかさぶたのようなポロポロと落ちる皮膚のついた状態（表在型）のものなど、がんには見えないようなものもあります。通常、痛みやかゆみなどの症状はありません。

治療は手術で切除することです。顔面など見えるところに多いため、手術するうえでは傷が目立たないような工夫もなされています。今後の治療法として、Gorlin 症候群の責任遺伝子に関わるヘッジホッグシグナル伝達物質阻害薬が基底細胞癌の治療に有効との報告がなされていて、さらなる研究が望まれています。

Gorlin 症候群患者さんにおける基底細胞癌の特徴

基底細胞癌は Gorlin 症候群ではない人にも起こります。しかし、Gorlin 症候群では多発・再発するという特徴があります。また、Gorlin 症候群の患者さんでは、発症する確率が高く、発症年齢が若いという特徴があります。思春期～35 歳での発症が多いですが、3～4 歳での発症の報告もあります。ただし、Gorlin 症候群の患者さんと一般人口での基底細胞癌を比較すると、出現した後の様子は変わりありません。大きさが大きくなったり、出血する場合は周囲への進展が疑われるため、早急な治療が必要となります。転移（他の離れた場所に癌がうつってしまうこと）は多くありません。

治療は手術で切除することです。一般の基底細胞癌には放射線療法が用いられることがあります。Gorlin 症候群の患者さんでは放射線照射部位の癌化を誘発するため、治療として選択されることはありません。

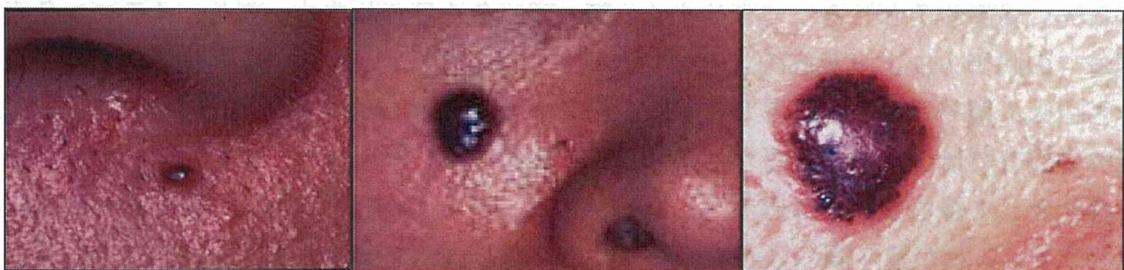
気をつけること

多量の放射線に暴露すると、その部分が数年後に癌化する可能性があるため、放射線を不必要に受けるのは避けたほうがよいでしょう。また、紫外線も癌を誘発するため、過度の紫外線暴露も避けたほうがよいと考えられています。

また、早期に発見することが大切であり、定期受診の際に皮膚の診察を受けることが重要です。日光に当たらないところにもできる可能性もあるため、全身をしっかりと診てもらいましょう。

(水落 弘美)

図3 基底細胞癌



(兵庫県立がんセンター 村田洋三先生のご厚意による)

② 歯科口腔外科領域

Gorlin 症候群で見られるさまざまな症状は人種によって発生頻度は異なりますが、口腔内に見られる症状では、

①口唇口蓋裂

②角化嚢胞性歯原性腫瘍

が代表的なものといえます。それぞれについて解説します。



①口唇口蓋裂（図4）

口唇口蓋裂は、顎顔面領域に最も多い体表先天異常で口唇または口蓋に裂が見られる疾患です。発生学的見地から名付けられたもので裂の見られる部位によって口唇裂、顎裂、口蓋裂と区別されます。最近では超音波診断の発達により出生前から診断がつくこともあります。統計上では500人に1人くらいの割合で生まれるといわれていますが、Gorlin 症候群の患者の場合、人種差はあるものの数%と考えられ、発生頻度は高くなります。Gorlin 症候群における口唇口蓋裂の発生原因としては Gorlin 症候群の責任遺伝子の PTCH1 が存在する第9番染色体長腕(9q22.3)と非常に近いところに口唇口蓋裂の発生に関与する遺伝子群があることが分かっていますので、PTCH1 の変異に影響を受けて疾患が発生しているのではないかとする仮説が立てられています。

治療法としては Gorlin 症候群患者の場合も通常的口唇口蓋裂患者と同じ治療になります。口唇口蓋裂は Gorlin 症候群患者の最初に見られる症状ですが、出生直後で口唇口蓋裂以外の症状（表現系）が見られないため、Gorlin 症候群という診断に至るケースは少ないものと思われます。診断に将来、不正歯列に対する歯列矯正が必要になりますが、一般の歯列矯正とは異なり、指定を受けた矯正歯科専門医による治療であれば保険治療で行われます。



図4 Gorlin 症候群患者の口唇口蓋裂
一般的な口唇口蓋裂と大きな差はありません。

②角化嚢胞性歯原性腫瘍 (KCOT) (図5)

角化嚢胞性歯原性腫瘍 (KCOT) は 2005 年以前までは歯原性角化嚢胞という病名で呼ばれていましたが、WHO 分類で再発性が低く組織を破壊する能力の低い「嚢胞」という疾患から、再発しやすく組織破壊を伴う「腫瘍」として認知されるようになりました。KCOT は歯原性腫瘍の中では約 10%程度を占める比較的頻度の高い疾患で、Gorlin 症候群でない患者さんでも KCOT に罹患することはまれではありません。本研究班による Gorlin 症候群患者の KCOT の発生頻度は、本邦では 86.3%であり、欧米と比較して高い発生頻度（米国：74%、英国：66%、豪国：75%）を示しており、人種間の表現型の差を見ることができます。したがって、KCOT の発生時期（10 歳前後）を考えると本腫瘍の発生で臨床的に Gorlin 症候群と診断されるケースが多いと思われます。

KCOT の発生原因は未だに明らかではありません。Gorlin 症候群患者で高率に KCOT が発生すること、Gorlin 症候群ではない患者の KCOT でも Gorlin 症候群の責任遺伝子である PTCH1 の変異は約 30%に確認されており、KCOT の発生に PTCH1 変異が関与していると思われます。一方で、Gorlin 症候群患者の永久歯すべてに KCOT が発生するわけではありません。KCOT は一般に乳歯列期に発生することはなく、永久歯への交換時期より発生するため歯根形成期との関連が疑われています。われわれは、歯根形成期における組織学的変化との相互関係の中で腫瘍化しているとの仮説を立てて研究中です。

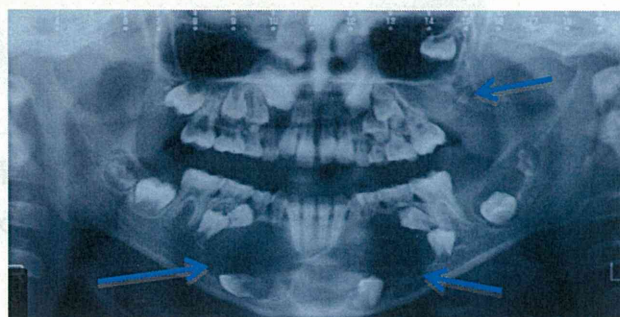
Gorlin 症候群患者の KCOT と非症候群患者の KCOT には違いがあります。Gorlin 症候群の KCOT は、多発しやすく、再発しやすく、がん化しやすい、という特徴があります。WHO では KCOT は顎骨内に発生する扁平上皮癌の原因であると定義しており、現在までがん化の報告は数多く見られますので、KCOT は適切な治療を行う必要があります。

KCOT は良性腫瘍ですので、治療は原則として手術による摘出が原則となります。Gorlin 症候群患者の KCOT の場合、再発しやすいので手術の際は十分な病巣の搔爬が必要となります。再発を繰り返す場合は顎骨切除など侵襲的な治療が必要となります。術後に生じた不正歯列による歯列矯正が必要になりますが、口唇口蓋裂を合併した場合と同様に、指定を受けた矯正歯科専門医による治療であれば保険治療で行われます。

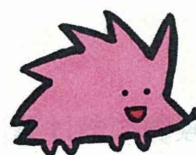
KCOT は組織破壊を伴う腫瘍ですので再発に対しては十分な注意が必要であり、口腔外科での定期的な経過観察が重要となります。経過観察にはパノラマ X 線や CT 検査が一般的です。Gorlin 症候群患者の皮膚への影響を考えながら医療者は画像検査を行う必要があります、同時に二次性がんの誘発を考慮し放射線治療は避けるべきと考えます。

(野口 一馬)

図5
Gorlin 症候群に生じた
多発性の角化嚢胞性歯原性腫瘍



③ 脳神経外科領域



前述のように Gorlin 症候群は先天奇形と易腫瘍形成を特徴とする病気です。したがってこの項でも、その2点に分けて説明いたします。

先天奇形

Gorlin 症候群でみられる脳に関する代表的な特徴は、大頭症と大脳鎌の石灰化です。

私たちの調査では約 50%の患者さんに大頭症を認めました。頭蓋骨と脳の隙間が広くなったり、脳室という髄液の流れるスペースが拡大しているようにみられることがあります。時に水頭症と鑑別が必要なことがあります。

また骨以外の部位に異常な石灰化（骨のようにカルシウムが沈着すること）が見られることがあり、異所性石灰化と呼ばれます。Gorlin 症候群では異所性石灰化が見られますが、その代表的な場所は左右の大脳を仕切る大脳鎌という膜です。CT 検査では左右の大脳を仕切る膜に沿って、途切れ途切れの白線が引かれているように見えます。私たちの調査では大脳鎌の石灰化は 60%の患者さんでみられました。ただし、所見がみられたのは 8 歳以上の方だけでしたので、年少児の方の診断時には、参考にはならないかもしれません。

脳腫瘍

Gorlin 症候群では髄芽腫、膠芽腫という脳腫瘍を発症しやすいことが知られています。私たちの調査では 3%の方が髄芽腫を発症されていました。

膠芽腫、髄芽腫の腫瘍細胞ではヘッジホッグシグナルが亢進するような遺伝子異常を伴っていることが多く、腫瘍の発症に大きく寄与していると考えられています。Gorlin 症候群では、生下時より PTCH1 遺伝子の異常により、ヘッジホッグシグナルが亢進しており、腫瘍を形成しやすい状態にあります。この項では特に脳神経外科領域の腫瘍について述べます。

脳腫瘍を疑わせる症状としては、一般的には次のようなものが言われています。

めまい、物が二重に見える、下痢を伴わない吐き気、頭痛

けいれん、歩行時のふらつき、話し方の異常、手足の麻痺

最も大切な注意点は、過量な放射線照射を避けるという点です。脳腫瘍の治療では放射線照射が治療として選択されることがあります。しかしながら、Gorlin 症候群では照射部位に一致した皮膚に基底細胞癌が生じることが知られており、放射線治療は一般的に禁忌とされています。診断の画像検査も可能な限り、放射線を使用しない MRI を選択するなど過度の放射線照射をさける配慮が必要です。

治療における最近の進歩としては、ヘッジホッグシグナルの阻害剤が臨床応用されるようになったことです。現在 GDG-0449 などの阻害剤が欧米を中心に臨床試験されており、日本でもそう遠くない将来、使用できるようになるかもしれません。

(塩浜 直)

4 Gorlin 症候群における遺伝カウンセリング

はじめに

遺伝子解析研究の進歩により、診療の現場において確定診断としての遺伝子検査が利用され、発症前診断、保因者診断、出生前診断が可能な時代となりました。Gorlin 症候群の診療においても、遺伝子検査により確定診断が可能となり、本人の将来の予測、家族における罹患の可能性などについて言及できるようになってきました。遺伝子情報は本人と血縁者で共通性があり、診断結果が血縁者へ影響を及ぼす場合があります。遺伝子情報漏洩の危険性、遺伝的差別への危惧など倫理的法的社会的問題が生じる可能性もあります。このような背景を考慮して、診療の現場における遺伝カウンセリング実施体制の構築が必要です。

Gorlin 症候群において、PTCH 遺伝子検査による診断の確定は、将来起こりえる基底細胞癌に対する対策や早期治療において重要であると思われます。

遺伝カウンセリングでは

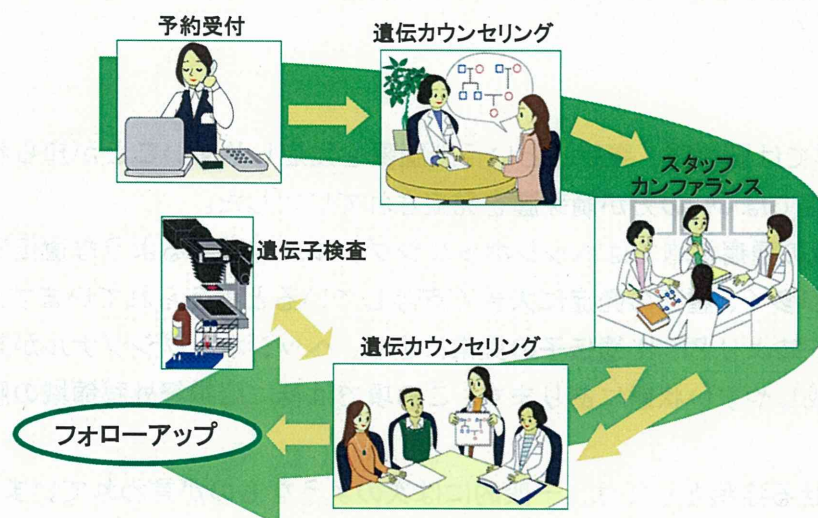


図6 遺伝カウンセリング

図6に示すように、主治医からの紹介や患者さん本人からの連絡によって、遺伝カウンセリングが始まります。遺伝カウンセリングでは、まず、患者さんを中心として家系図を作成します。病歴の聴き取り、検査所見を含む情報収集を行います。そして、診察による身体所見と、画像検査によって診断の検証と評価を行います。

遺伝カウンセリングでは、患者さん本人からは Gorlin 症候群をもつ子が生まれるか、Gorlin 症候群をもつ子の母親からは次の子も Gorlin 症候群に罹患するかという再発率の評価を行います。本症は浸透率 100%の常染色体優性遺伝形式を取るため、患者さんの子は 50%の確率でその患者さんと同じ遺伝子変異を有します。言い換えれば、患者さんの子どもは発症の可能性が 50%です。

診断された患者さんの 70-80%は両親のどちらかが罹患しています。すなわち、新生突然変異が 20-30%に存在します。病気によってはある遺伝子変異がある症状を示すと決まっていますが、Gorlin 症候群では、遺伝子変異と症状（表現型）との関連性は報告されていません。

Gorlin 症候群の確定診断として、PTCH 遺伝子変異の同定がなされるようになってきました。遺伝子検査においては、十分な説明と同意（＝インフォームド・コンセント）とともに、結果が出た後の結果の説明も重要です。そして、説明を受けた際には、不安のケアなどのカウンセリングが必要です。遺伝カウンセリングにおいては、心理社会的支援も必要な実施事項です。

遺伝カウンセリングにおける留意点

遺伝カウンセリングの実施に当たっては、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が必要です。患者さんや家族の気持ちに注意を払い、共感を持って支える心構え、情報をわかりやすく伝えることが求められます。質問には正確に答え、本人の自己決定の支援をします。

遺伝子検査の目的

遺伝子検査が Gorlin 症候群の確定診断には有用です。時に、鑑別診断や除外診断として遺伝子検査を行うこともあります。遺伝子検査の結果、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が可能となり、治療法の選択がなされます。遺伝子検査の前後において、本人と家族にとって、不安と葛藤が生じる可能性があります。このような遺伝子検査においても、患者・家族の心理的葛藤への理解・共感をもって遺伝カウンセリングを行います。この過程で提供される医療の質が、患者と家族を支え得ます。

Gorlin 症候群の遺伝カウンセリングに関連した問題点

Gorlin 症候群の遺伝カウンセリングにおいて、いくつかの問題点があります。その一つは、小児患者における遺伝子検査です。小児患者にとって理解しがたい問題を、分かりやすく説明して理解できるようにすること、そして賛意（アセント）を得ることが必要です。これをインフォームド・コンセントに対して、インフォームド・アセントといいます。

次に、Gorlin 症候群のリスクはありますが、無症状の人に対して、遺伝子検査をどうするか、という問題です。これを発症前診断といいます。Gorlin 症候群のような家族性腫瘍において、早期発見と早期治療は重要です。また、紫外線やX線照射による発がんリスクを考え、確定診断による予防も重要です。一方で、遺伝子検査で明らかになることが、本人と家族にとって大きな不安と葛藤の原因にもなり得ます。ここにおいて十分な遺伝カウンセリングが必要です。さらに、出生前診断、着床前診断の問題があります。本邦では Gorlin 症候群の出生前診断や着床前診断は実施されていません。欧米でも中絶を前提とした出生前診断には慎重です。

遺伝カウンセリングの資格

遺伝カウンセリングは、臨床遺伝学の専門的知識・経験をもつ「臨床遺伝専門医」（日本人類遺伝学会と日本遺伝カウンセリング学会の共同認定）により、患者・家族の心理状態をつねに把握しながら行われます。また、遺伝カウンセリングを担当する非医師の職種として、「認定遺伝カウンセラー」も大学院教育として育成がなされています。

（齋藤 加代子）



メモ

5. Gorlin 症候群と研究

① Gorlin 症候群の遺伝子検査

ここでは Gorlin 症候群の遺伝子解析について述べたいと思います。その前に遺伝子と遺伝について簡単に説明しましょう。

遺伝子とは

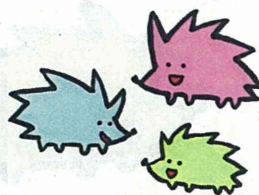
遺伝子は、生き物の体を作る設計図に相当し、細胞のなかにあります。父親と母親から、半分ずつ受け継いだ遺伝子という設計図に従って、1 個の受精卵から体の様々な部分がつくられ、最終的にヒトの体ができあがります。また、完成された体の機能をうまくコントロールするのも遺伝子の役目です。この遺伝子の働きで、生命が維持されています。遺伝子の本態は DNA という物質であり、糖、リン酸、塩基の 3 つの成分で構成されています。そのうち塩基にはアデニン (A)、チミン (T)、グアニン (G)、シトシン (C) の 4 種類あって、その並び方で遺伝情報が決まってきます。

病気と遺伝子

ほとんど全ての病気は、生来ヒトが持っている因子（遺伝因子）と病原体や環境（環境因子）の両者が組み合わされて起こります。これらのどちらかの原因が強く影響しているものもあれば、高血圧や糖尿病などの生活習慣病のように、両者が複雑に絡み合って発症に至るものがあります（図 7）。そのなかで遺伝性疾患とは、遺伝子の異常が主因になって起こる（遺伝因子が強く影響して起こる）病気をいいます。これには、親が遺伝子の異常をもっていて、その異常が子に伝わる（いわゆる遺伝する）場合と、親の遺伝子に全く異常がないのに、精子や卵子の遺伝子に突然変異が生じて病気になる場合とがあります。しかし、遺伝子の異常が何時も病気になるわけではありません。人間には、染色体が 2 本（1 対）ずつあり、1 本の染色体の遺伝子に異常があっても、正常なもう 1 本の遺伝子が機能を補って病気にならないこともあります（劣性遺伝病）。

遺伝子検査とは

特定の病気が遺伝子の異常によるものである可能性が高く、かつその病気の原因となる遺伝子がわかっている場合には、遺伝子検査によって診断を確定し、治療に有用な情報が得られる場合があります。また、原因となる遺伝子がまだ良くわかっていない場合には、その原因をつきとめる研究がすすむことにより、将来病気の治療や対策がより良く行えるようになる可能性があります。



Gorlin 症候群の遺伝子解析

Gorlin 症候群は一部の患者さんを除いて *PTCH1* という遺伝子に異常が生じて引き起こされる病気です。先ほど述べた劣性遺伝病と異なり、Gorlin 症候群は父親と母親から受け継いだ *PTCH1* 遺伝子のいずれか一方にだけ異常があっても発症する病気です。こういった遺伝形式を常染色体優性遺伝といいます。Gorlin 症候群の場合、遺伝子に異常があるとほぼ必ず発症しますが、現れる症状は多種多様です。同じ異常（遺伝子変異）をもっていても家族の中で症状が違うこともあります。従って遺伝子変異の種類がわかっていても病状の重さや、発生する腫瘍の種類や発症年齢を正確に予想することは出来ません。一方でこの病気は特徴的な症状から臨床診断（診察とレントゲンや血液検査などの一般の検査によって下す診断）することも可能ですので、症状がそろっていて診断が確実な患者さんは遺伝子診断によって治療法が変わってくることはありません。しかしこの病気は様々な症状が年齢を重ねるに従ってでてきますので、症状が揃わない子どもさんや若い方で遺伝子検査が有効であると考えられます。なぜかといいますと、遺伝子変異が見つかった場合には、不要な紫外線や放射線照射を避けることにより、ある程度皮膚がんや放射線照射による二次性のがんの予防が可能となるからです。例えば、小児で髄芽腫（脳腫瘍の一種）が発症した場合、外科的切除や抗がん剤治療の他に、放射線照射が行われることがありますが、Gorlin 症候群の患者さんでは放射線に対する感受性が高いことが知られており、何年もしてから皮膚がんや他のタイプの脳腫瘍の発症するリスクが高まることが知られています。また、遺伝子検査で陽性とわかれば、注意深く経過観察をすることで各種腫瘍の早期発見、早期治療が可能となります。一方で変異が陰性であった場合には、全く普通に日常生活を送ることができます。家族の誰かが遺伝子検査をうけて、変異の種類がすでに分かっている場合は、家族の解析は簡便かつ迅速に行うことが可能です。

それでは遺伝子解析をすれば全ての患者さんで変異を明らかにすることができるかといいますと、必ずしもそうとは言いきれません。全体の約 3/4 の方で比較的簡単に変異の同定が可能です（図 8）。一方で 15% ほどの方（遺伝子に大きな欠損や重複がある方）では通常の方法では変異を決めることが難しく、特別な方法を使って解析を行う必要があり、費用の点から常に我々がその検査を提供できるとは限りません。また 1 割足らずではありますが、現在の医学では変異が見つからない患者さんもいます。

現在遺伝子解析は主に国の研究費を使って行われていますが、研究費はいつまでも続く保証はないのが現状です。現在いくつもの希少疾患（患者数が非常に少ない難病）がこの現状に直面しています。

（宮下 俊之）

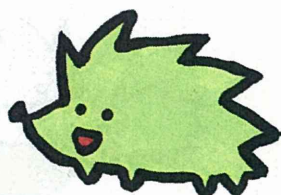
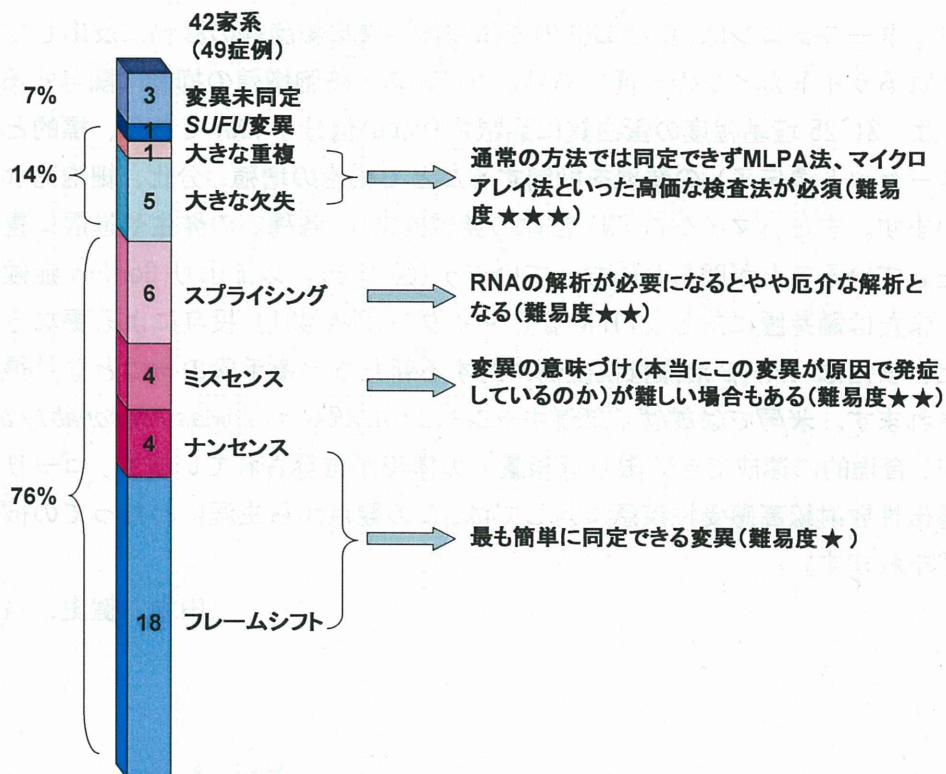


図7 遺伝要因と疾患 左に位置する疾患ほど遺伝要因が強く作用して発症する。



図8 Gorlin 症候群で検出された遺伝子変異 数字は家系数を表す。



② 放射線感受性について

遺伝性放射線高感受性からの注意点

小児癌治療の進歩により生存率は格段に高くなっています。ただし癌治療の長期影響特に放射線関連の二次癌の問題が出てきています。遺伝性高発癌群の小児例の検討から、放射線により多発性発癌を起こしやすい遺伝性疾患がいくつか見出されてきています。遺伝性放射線高感受性疾患と称されており、Gorlin 症候群はその中のひとつです（図 9）。実際には、Gorlin 症候群で比較的予後の良い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することが知られています。したがって遺伝性放射線高感受性疾患の観点からは、髄芽腫治療後には二次癌の早期発見、MRI 検査に加え、皮膚癌の早期症状に対する患者さんへの啓発が重要です。

以前発癌と放射線との関連は、DNA 損傷と（突然）変異を仲立ちとして、放射線と癌のリスクを直線的に結び付けられています。この考えでは癌の誘発には閾値はなく、どのような微量であってもリスクが増加するとされ、「閾値なし直線モデル」と呼ばれていました（図 10）。ただし生体には放射線障害を防御する様々な機能も備わっていることが解明されてきています。したがって障害因子と修復因子の両者の観点から放射線障害を考えることが大切です（図 11）。図 11 に示した「アポトーシスによる潜在的癌細胞の除去」や「免疫系による癌細胞の除去」には色々な生理活性因子が働いており、インターフェロン (IFN) やマイクロ RNA はそれらの代表的な因子です。

インターフェロンは、動物の体内で病原体や腫瘍細胞等の異物に反応して細胞から分泌されるサイトカインの一種であり、ウイルス・細胞増殖の抑制に関与する。マイクロ RNA は、21~25 塩基程度の蛋白質に翻訳されない低分子 RNA であり、標的となる遺伝子（ターゲット遺伝子）の発現を抑制することで細胞の増殖、分化、細胞死などを制御しています。また、マイクロ RNA 自体の発現異常が各種癌の発生や進展に重要な役割を果たしていることが明らかになっています（図 12）。以上より Gorlin 症候群では髄芽腫、または髄芽腫に対し、「IFN- β + マイクロ RNA-431」投与による更なる治療効果の向上、または IFN- β 治療抵抗症例に対する新たな治療手段の一つとなり得ることが期待されます。米国では被ばく低減キャンペーン (ALARA: *as low as reasonably achievable*) 以来、合理的に達成できる限り低線量での撮影が推奨されています。ゴーリン症候群など遺伝性放射線高感受性疾患に対しては、この観点から生涯にわたっての被爆軽減対策が望まれます。

（田中 健史、杉田 克生）

