

201128081B

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～23 年度 総合研究報告書

研究代表者 藤井克則

平成 24 年（2012 年）5 月

目 次

I. 総合研究報告	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	
藤井 克則（千葉大学大学院医学研究院小児病態学）	3
(資料) 国内疫学調査報告	
(資料) 国内調査アンケート用紙	
II. 分担研究報告	19
Gorlin 症候群の病態解明と治療法確立のための臨床的研究	
宮下 俊之（北里大学医学部分子遺伝学）	20
Gorlin 症候群の病態解明と治療法確立のための臨床的研究	
斎藤 加代子（東京女子医科大学附属遺伝子医療センター）	21
Gorlin 症候群の病態解明と治療法確立のための臨床的研究	
杉田 克生（千葉大学教育学部基礎医科学）	22
Gorlin 症候群の病態解明と治療法確立のための臨床的研究	
野口 一馬（兵庫医科大学歯科口腔外科学）	23
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	24
IV. 研究成果の刊行物・別刷	29

I 総合研究報告

厚生労働科学省研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

Gorlin症候群の病態解明と治療法確立に関する臨床的研究

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

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)。

角化嚢胞性歯原性腫瘍

146例中126例(86.3%)に角化嚢胞性歯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歯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歯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。これまでは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。脊柱側彎症も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する報告があり、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死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

患者に必要である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. 髄芽腫

表2 第一次調査結果

	全体	歯科 口腔外科	小児科 遺伝科	脳神経外科	皮膚科
対象施設数	1916	414	423	479	600
有効回答数	1107	213	306	246	342
回答率(%)	57.8	51.6	72.3	50.9	56.7
「あり」施設数	146	77	12	6	51
「あり」施設 /回答施設(%)	13.1	35.7	3.9	2.4	14.9
症例数	311	192	28	8	83

表3 第二次調査結果

	全体	歯科 口腔外科	小児科 遺伝科	脳神経外科	皮膚科	神経内科
送付施設数	159	78	22	7	51	1
回答施設数	67	27	13	2	24	1
回答率(%)	41.9	40.3	59.1	28.6	47.1	100
患者数	157	75	32	2	46	1

図1 全体の年齢分布

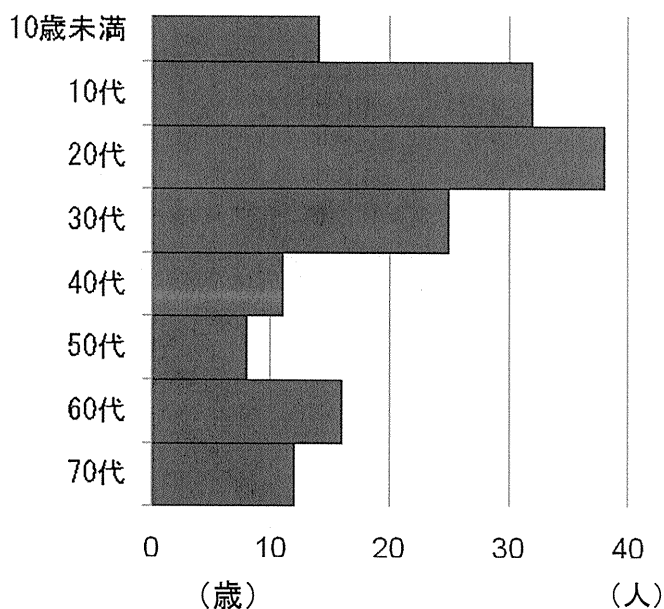


図2 年齢別各科割合

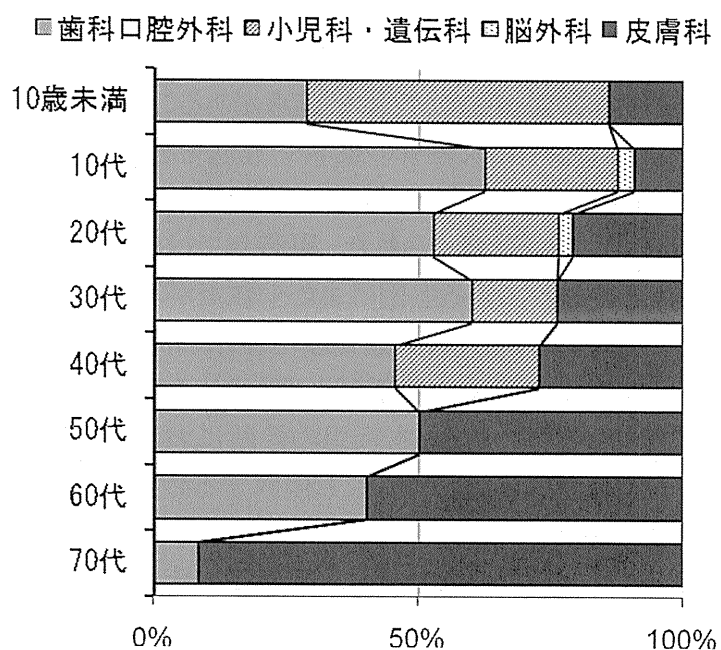
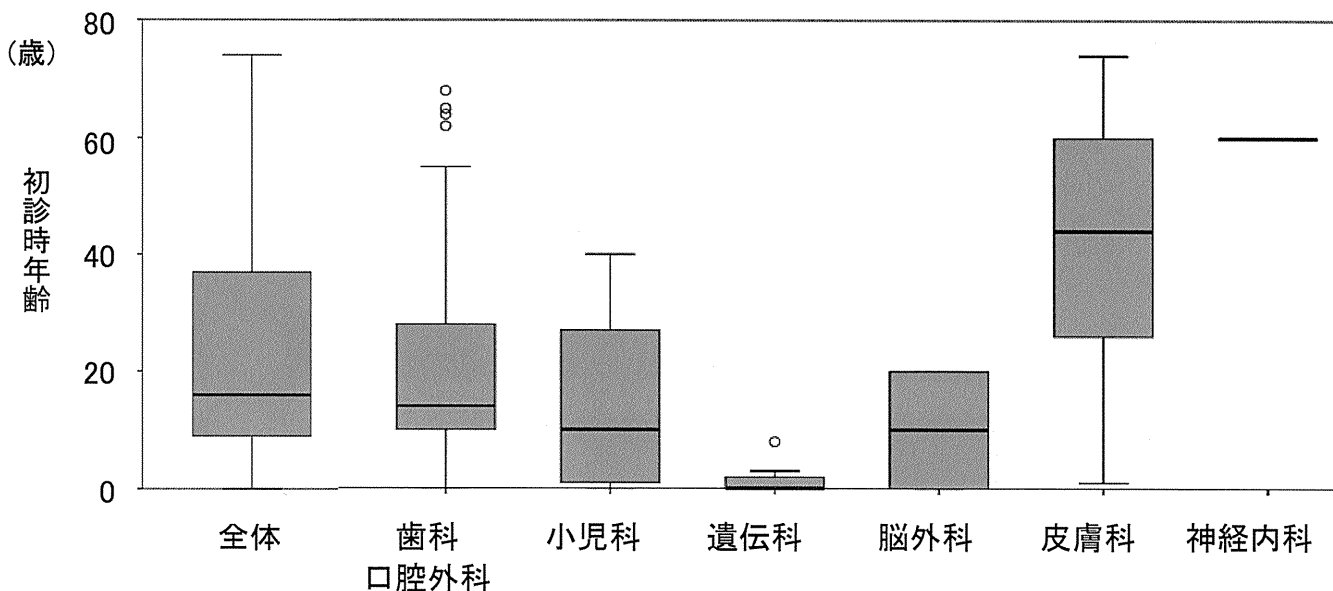


図3 各科別初診時年齢分布



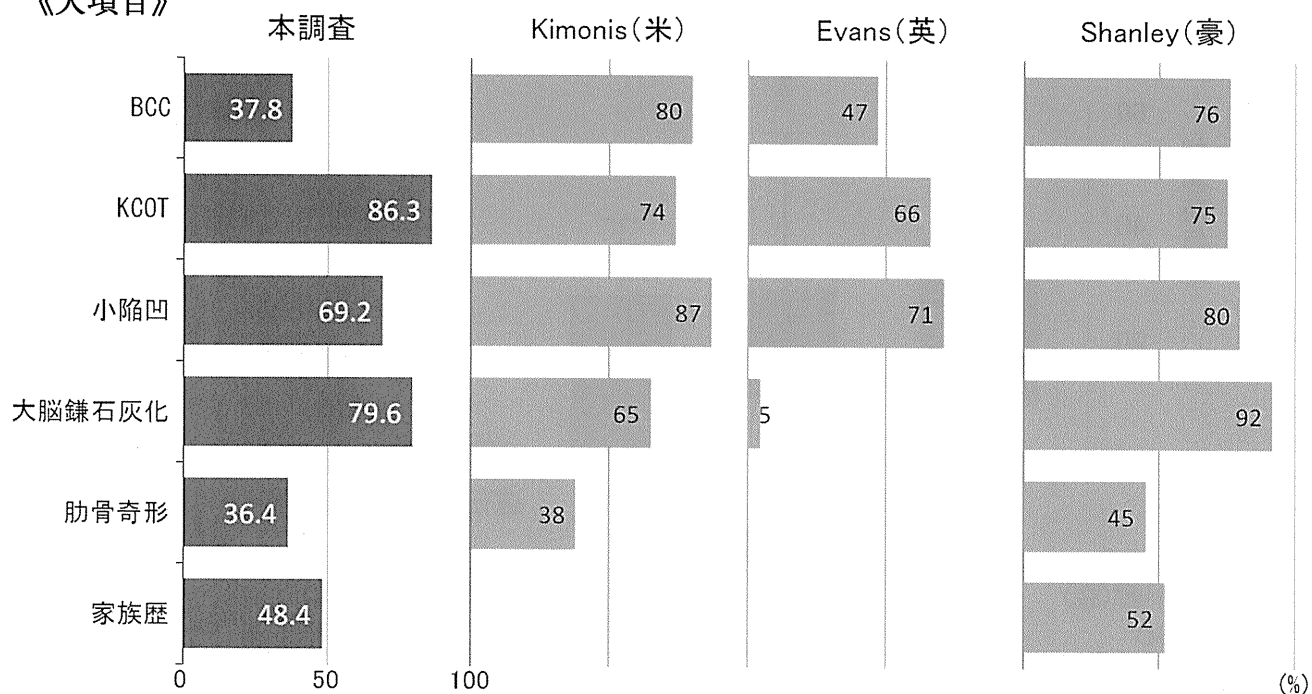
	全体	歯科 口腔外科	小児科	遺伝科	脳外科	皮膚科	神経内科
平均年齢(歳)	24.4	19.9	13.8	1.56	10.0	41.6	60
SD	21.1	16.4	14.1	2.65	14.1	21.3	—
最小値(月)	0	1	0	0	0	22	
中央値(歳)	16.0	14.0	10.0	0.0	10.0	44.0	
最大値(歳)	74	68	40	8	20y	74	

表4 他の大規模調査との比較

	我々の調査 (日本)	Kimonis ら (米)	Evans ら (英)	Shanley ら (豪)
症例数	157	105	84	118
家系数	139	26	29	64
平均年齢 (歳)	33.1	34.5	N.A.	35
男女比	1.1 : 1	1 : 1.2	1 : 1.3	1 : 1.3
BCC あり症例数 (%)	56/148 (37.8)	71/90 (80) ^{a**}	33/70 (47)	90/118 (76) ^{**}
20 歳以上 (%)	53/103 (51.4)	58/64 (91) ^{a**}	33/45 (73) [*]	71/84 (85) ^{**}
40 歳以上 (%)	33/46 (71.7)	34/35 (97) ^{a*}	19/21 (90)	35/37 (95) [*]
BCC 平均発症年齢 (歳)	37.4	21.4	N.A.	20.3
KCOT あり症例数 (%)	126/146 (86.3)	78/105 (74) [*]	46/70 (66) ^{**}	85/113 (75) [*]
20 歳以上 (%)	92/101 (91.1)	60/74 (81)	37/45 (82)	66/82 (80) [*]
40 歳以上 (%)	32/39 (82.0)	29/38 (76)	19/21 (90)	25/35 (71)
一症例の KCOT 個数 (平均)	1-10 (3.68)	1-28 (5.1)	N.A.	1-28 (6)
KCOT 平均発症年齢 (歳)	19.8	17.3	N.A.	15.5
手掌/足底の小陥凹 (%)	86/143 (60.1)	89/102 (87) ^{**}	50/70 (71)	82/103 (80)
口唇裂/口蓋裂 (%)	12/133 (9.0)	3/103 (3)	4/70 (5)	4/107 (4)
大脳鎌石灰化 (%)	78/98 (79.6)	53/82 (65) [*]	N.A.	81/89 (92) [*]
髄芽腫 (%)	4/120 (3.3)	4/105 (4)	3/84 (4)	1/118 (1)
卵巣線維腫 (%)	5/40 (12.5)	9/52 (17)	6/25 (24)	9/63 (14)

図4 診断基準項目の比較

《大項目》



《小項目》

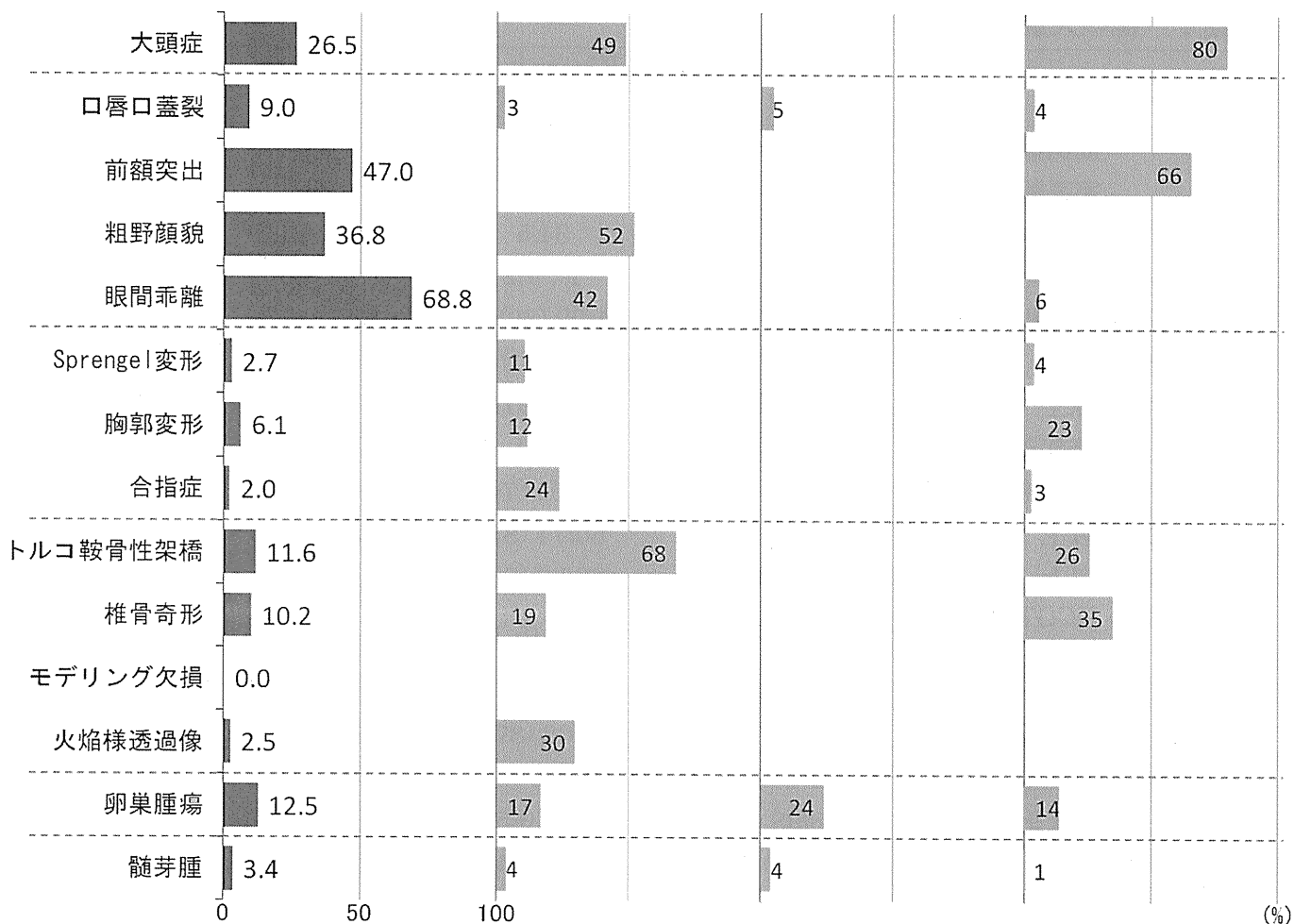


表 5 本邦における Gorlin 症候群の合併症頻度

50%以上		
角化嚢胞性菌原性腫瘍	126/146	86.3%
大脳鎌石灰化	77/97	79.4%
手掌・足底の小陥凹	99/143	69.2%
眼間解離	97/141	68.8%
幅広い鼻根部	73/125	58.4%
15~49%		
家族歴あり	62/128	48.4%
前頭突出	63/134	47.0%
家族内腫瘍発症	41/93	44.1%
高く弓なりの眉	51/116	44.0%
基底細胞癌	56/148	37.8%
粗野顔貌	43/117	27.9%
肋骨奇形	44/121	36.4%
大頭症	36/136	26.5%
顎前突症	30/119	25.2%
トルコ鞍骨性架橋	18/76	23.7%
精神遅滞	24/136	17.6%
水頭症	22/136	16.2%
椎骨奇形	16/106	15.1%
14%以下		
卵巣線維腫	5/40	12.5%
第4指中手骨短縮	4/38	10.5%
口唇裂/口蓋裂	12/133	9.0%
てんかん	12/134	9.0%
胸郭変形	8/118	6.1%
髄芽腫	4/120	3.3%
Splengel 変形	3/102	2.7%
手足の火焰様透亮像	1/40	2.5%
心臓線維腫	2/95	2.1%
合指趾症	3/143	2.1%
多指趾症	2/134	1.5%
手足のモデリング欠損	0/49	0%

図5 基底細胞癌の年齢分布

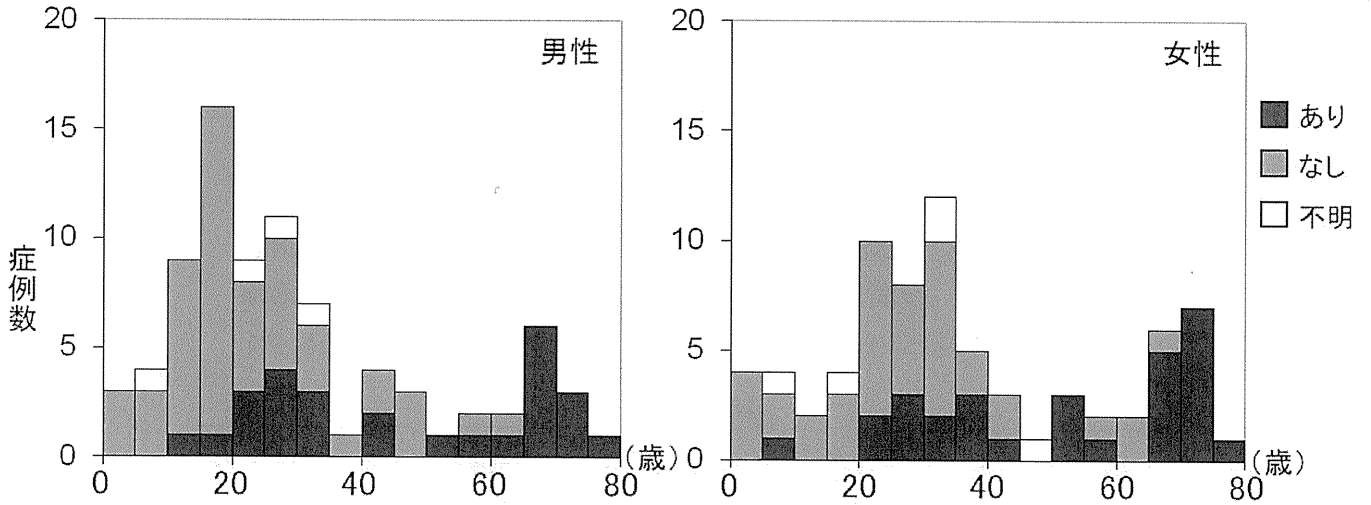


図6 基底細胞癌の累積発症率曲線

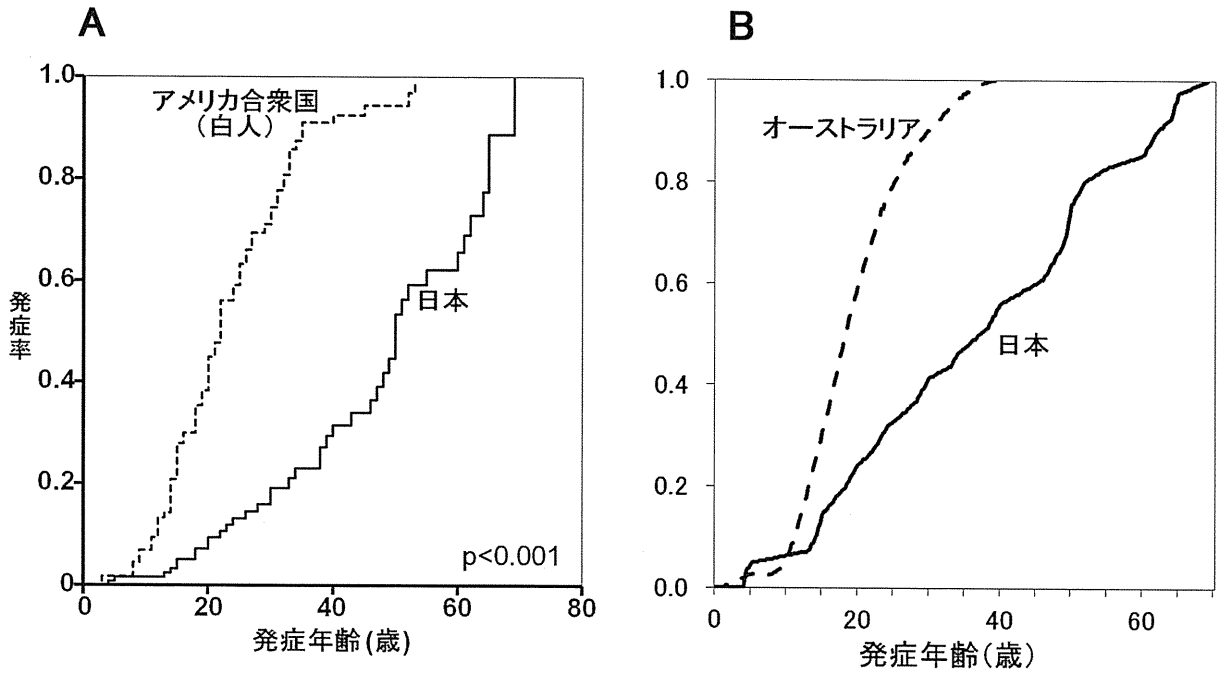


図7 基底細胞癌の個数と年齢

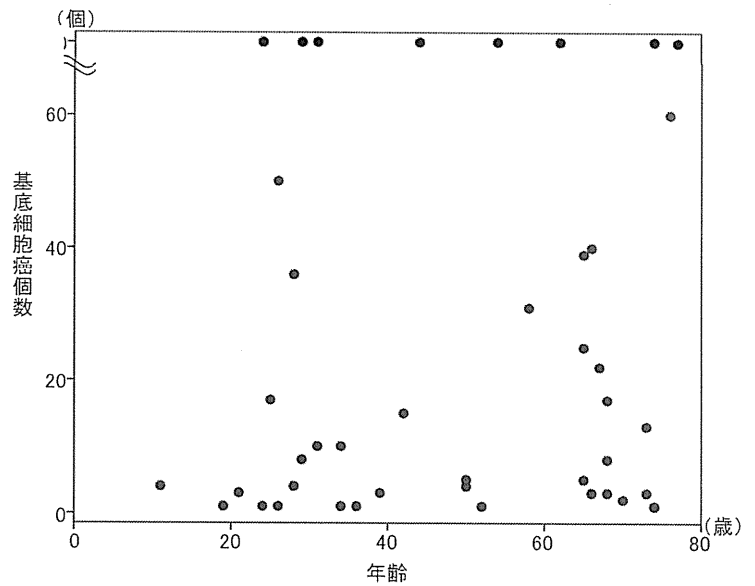


図8 角化嚢胞性菌原性腫瘍の年齢分布

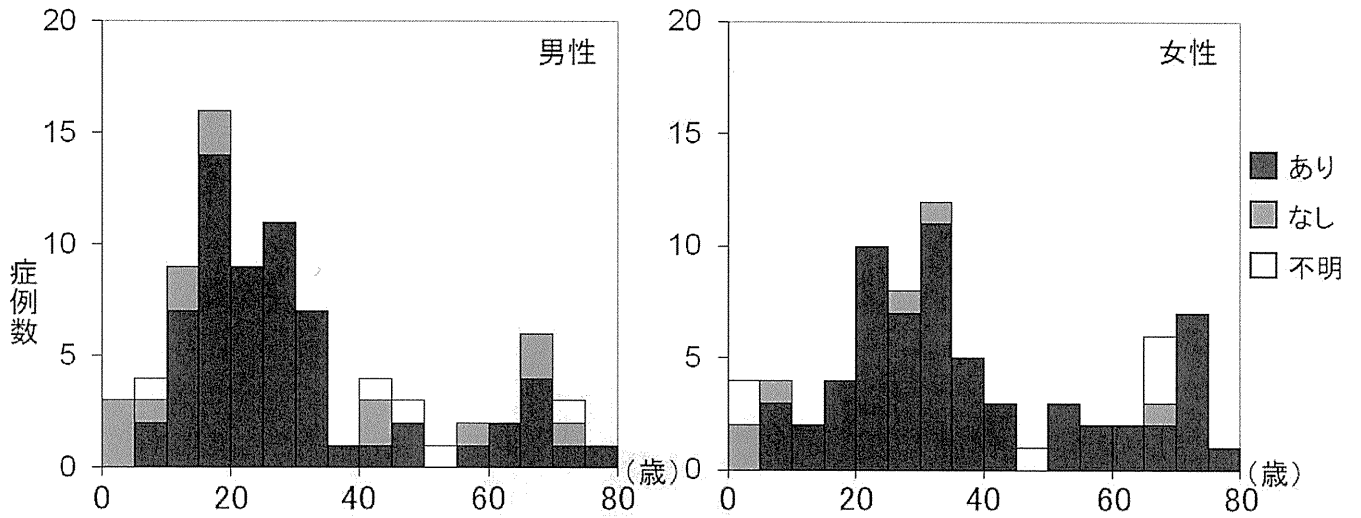


図9 角化嚢胞性菌原性腫瘍の累積発症率曲線

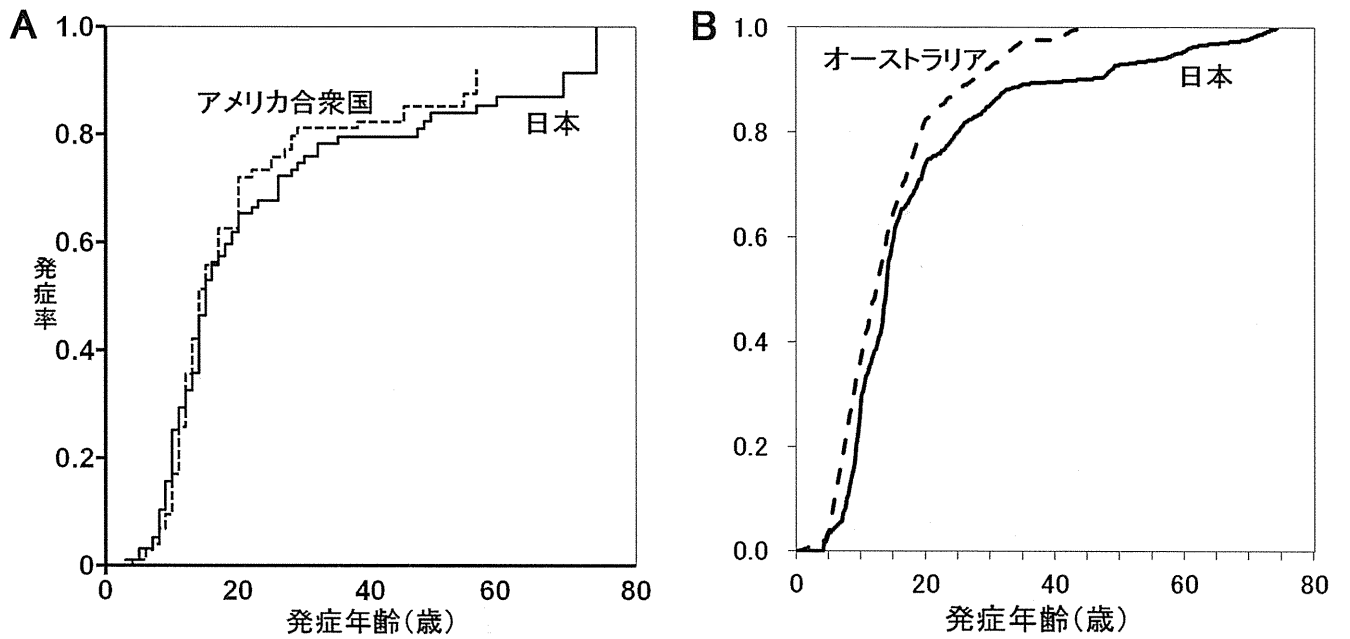


図10 角化嚢胞性菌原性腫瘍の個数と発症年齢

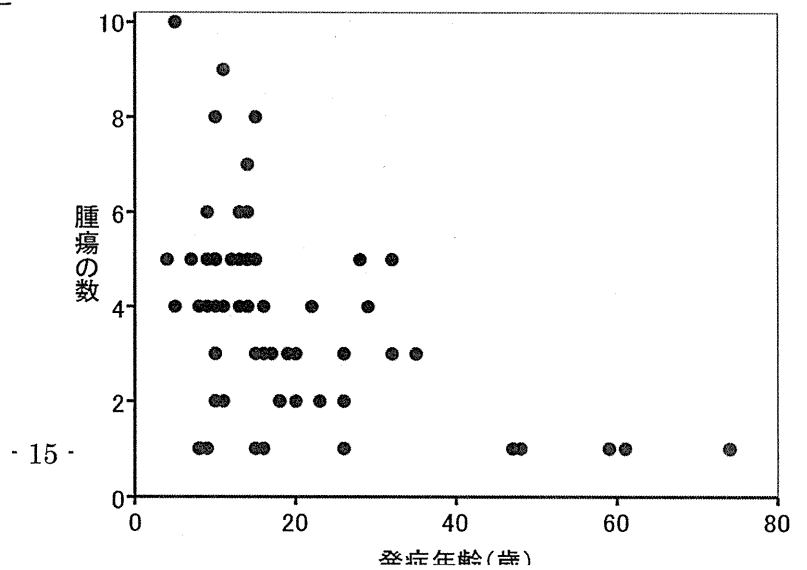


図 11 大脳鎌石灰化の年齢分布

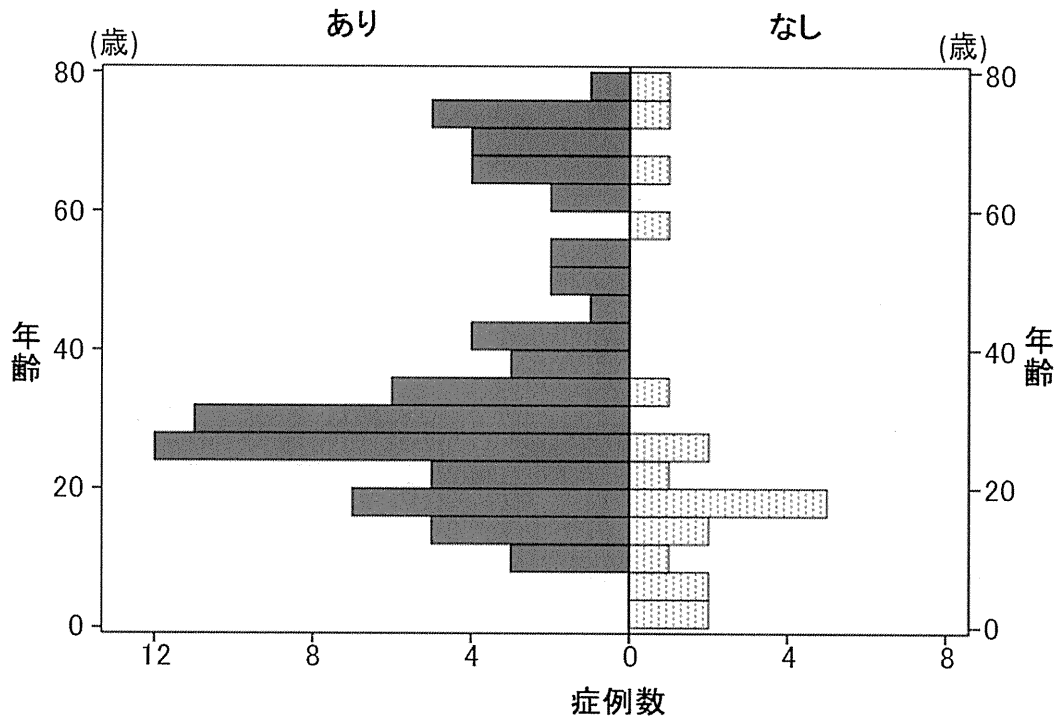


図 12 施行された検査

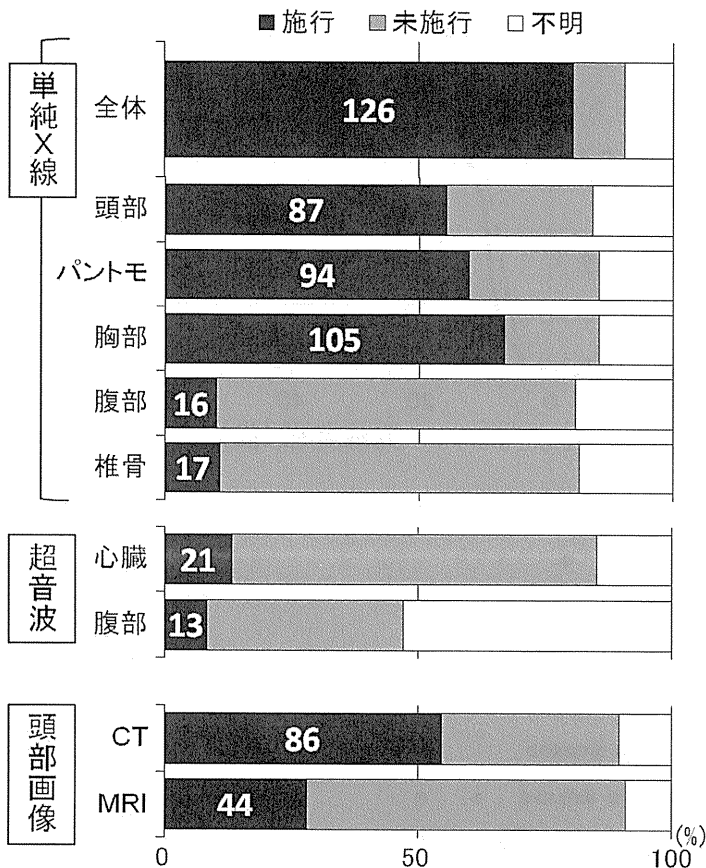
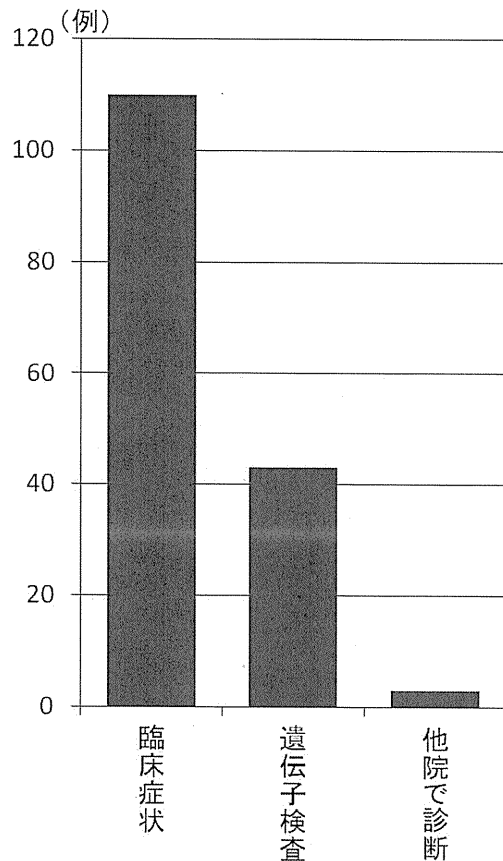


図 13 診断方法



Gorlin 症候群(基底細胞母斑症候群)個人調査表 記入用紙

記入年月日 (2010 年 月 日)

貴施設名			
貴診療科	科	記載医師氏名	

この票は疾患の実態調査のためにのみ使用し、個人の秘密は厳守します。

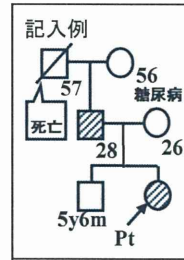
回答可能な範囲でお答えください。該当する項目を○印で選択、あるいは空欄にご記入ください。

患者基本情報

1. イニシャル (姓名: _____) ・性別 (男 ・ 女) ・生年月 (_____年 _____月)
 ・住所 (_____)都道府県
2. 初診医療機関 (貴施設 ・ 不明 ・ 他施設 (_____、診療科: _____科))
3. 貴施設初診年月 (_____年 _____月) 4. 初診時主訴 (_____)
5. 主たる診療機関 (貴施設 ・ 他施設 (施設名: _____、診療科: _____科))
6. 転帰 (通院中 (主に入院 ・ 主に通院) ・ 転院 ・ 中断 (自己 ・ 診察終了) ・ 死亡)

家族状況 「有」の場合、→詳細についてお答えください。

1. 家系内同一疾患 (無 ・ 有 ・ 不明)
 (人数: _____名、続柄: _____)
2. 家系内腫瘍性疾患 (無 ・ 有 (_____名) ・ 不明)
 (続柄: _____、内容: _____)
3. 近親婚 (無 ・ 有 ・ 不明)
4. 家系図を、わかる範囲で右枠内にご記載ください。



臨床症状 「有」の場合、→右記の詳細についてお答えください。

1. 腫瘍性疾患

- ◆ 基底細胞癌 (無 ・ 有 ・ 不明) → (発症年齢: _____ 歳、個数: _____ 個)
- ◆ 顎骨嚢胞 (無 ・ 有 ・ 不明) → (発症年齢: _____ 歳、個数: _____ 個)
- ◆ 脳腫瘍 (無 ・ 有 ・ 不明) → (発症年齢: _____ 歳、内容 (髄芽腫 ・ その他 (_____)))
- ◆ 卵巣線維腫 (無 ・ 有 ・ 不明) → (発症年齢 _____ 歳)
- ◆ 心腫瘍 (無 ・ 有 ・ 不明) → (発症年齢: _____ 歳、内容 (心臓線維腫 ・ その他 (_____)))
- ◆ その他 (_____)

2. 先天奇形

- ◆ 口唇裂 (無 ・ 有 ・ 不明) 口蓋裂 (無 ・ 有 ・ 不明)
- ◆ 特異顔貌
 - 前頭突出 (無 ・ 有 ・ 不明) ● 弓なりの眉 (無 ・ 有 ・ 不明)
 - 眼間解離 (無 ・ 有 ・ 不明) ● 顎前突症 (無 ・ 有 ・ 不明)
 - 粗野顔貌 (無 ・ 有 ・ 不明) ● 幅広鼻根部 (無 ・ 有 ・ 不明)
- ◆ 多指趾症 (無 ・ 有 ・ 不明) 合指趾症 (無 ・ 有 ・ 不明)

3. 皮膚症状

- ◆ 手掌・足底の小陥凹 (無 ・ 有 ・ 不明) → (発症年齢: _____ 歳、個数: _____ 個)

◆ 基底細胞母斑 (無 ・ 有 ・ 不明)

→ (病理

診断 (有 ・ 無)、発症年齢: _____ 歳、個数: _____ 個)

4. 中枢神経症状

◆ 大頭症 (無 ・ 有 ・ 不明)

→ (発症年齢: _____ 歳、頭囲: _____ cm、身長: _____ cm (_____ 歳時))

◆ 水頭症 (無 ・ 有 ・ 不明) → (発症年齢: _____ 歳)

◆ てんかん (無 ・ 有 ・ 不明) → (発症年齢: _____ 歳)

◆ 精神遅滞 (無 ・ 有 ・ 不明) → (知能指数 (IQ) / 発達指数 (DQ) _____ (_____ 歳時))

5. 骨格異常

◆ 脊柱側彎症 (無 ・ 有 ・ 不明) → (発症年齢: _____ 歳)

◆ Sprengel 変形 (無 ・ 有 ・ 不明) → (発症年齢: _____ 歳)

◆ 胸郭変形 (無 ・ 有 ・ 不明) → (はと胸 ・ 漏斗胸 ・ その他 (_____))

6. その他の合併症 (_____)

検査所見 「有」「施行」の場合、→右記の詳細についてお答えください。

1. 単純 X 線 (未施行 ・ 施行) → (頭蓋 ・ パントモ ・ 胸部 ・ 腹部 ・ 椎骨 ・ 他 (_____))

• 脊椎異常 (無 ・ 有 ・ 不明) → (癒合脊椎 ・ 二分脊椎 ・ 他 (_____))

• 肋骨異常 (無 ・ 有 ・ 不明) → (癒合肋骨 ・ 二分肋骨 ・ 他 (_____))

• トルコ鞍骨性架橋 (無 ・ 有 ・ 不明) • 手足の火焰様透亮像 (無 ・ 有 ・ 不明)

• 手足モデリング欠損 (無 ・ 有 ・ 不明) • 中手骨短縮 (無 ・ 有 ・ 不明)

• その他 (_____)

2. 頭部 CT (未施行 ・ 施行 ・ 不明)

• 大脳鎌石灰化 (無 ・ 有 ・ 不明) • その他の硬膜石灰化 (無 ・ 有 (部位: _____))

3. 頭部 MRI (未施行 ・ 施行) → 異常所見 (無 ・ 有 (内容: _____))

4. 超音波 心臓 (未施行 ・ 施行 ・ 不明) 腹部 (未施行 ・ 施行 ・ 不明)

5. 染色体検査 (未施行 ・ 施行) → 異常所見 (無 ・ 有 (内容: _____))

6. *PTCH1* 遺伝子検査 (未施行 ・ 施行)

→ 検体の種類 (末梢血 ・ 病理組織 (_____)) ・ 他 (_____)

→ 変異の内容 (_____)

診断方法 該当するものを選択してください。

• 臨床症状 • 遺伝子検査 • その他 (_____)

これまでの治療 該当するものを全て選択し、内容についてご記入ください。

1. 対症療法 (内容: _____)

2. 薬物療法 (内容: _____)

3. 放射線療法 (部位: _____、線量: _____、治療時年齢: _____ 歳)

(詳細: _____)

4. 外科的治療 (部位: _____、治療時年齢: _____ 歳、術式: _____)

(詳細: _____)

5. その他 (_____)

他に本症例について特記事項や気づいたことなどありましたら、ご記載ください。

ご協力、誠にありがとうございました。

II. 分担研究報告