


---

---

---

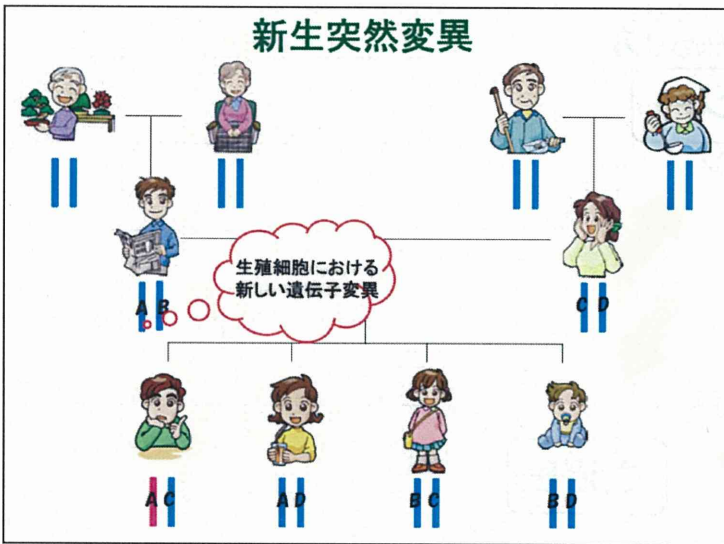
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

### 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

---

---

---

---

---

---

---

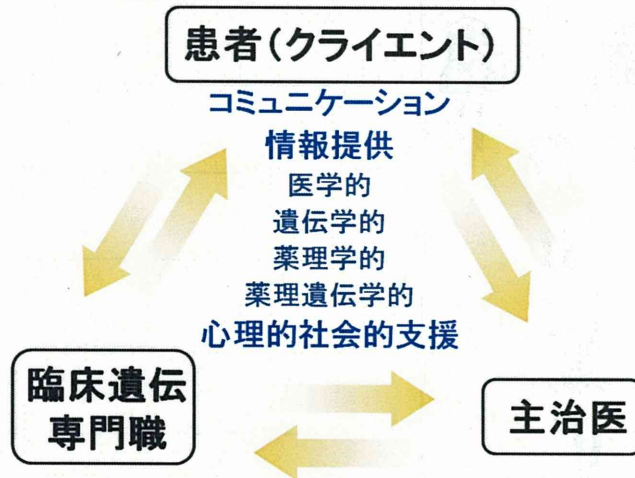
---

## 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

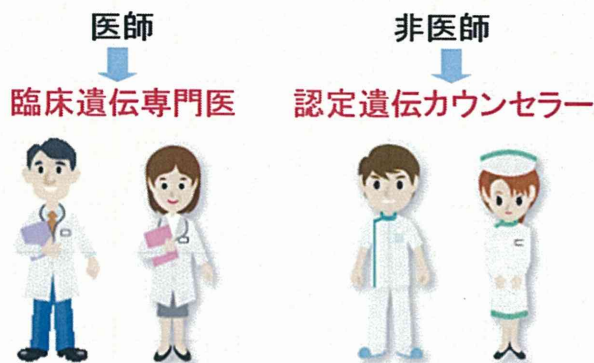
## 遺伝カウンセリングのあり方



10

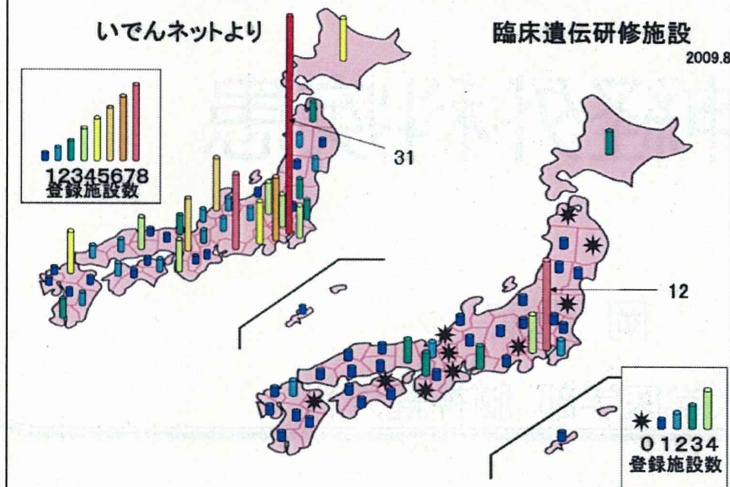
## 臨床遺伝専門職・遺伝カウンセリング専門職

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

開催日時 平成24年(10月24日(水) - 27日(土))

開催地 代子(保ヶ谷)国際ホテル(富山県富山市)

協賛 京王プラザホテル(東京都港区)

招待講演

Professor Mark Lathrop  
The Centre d'Etude du Polymorphisme Humain (CEPH), Paris  
Genomics and Diseases (法蘭)

主催 日本人類遺伝学会 第57回大会事務局  
〒115-0034 東京都文京区湯島3-2-0 YUJIMA3202A300 フォンテプラザ フォンテプラザ内  
電話 03-3826-0227 FAX 03-3826-0228 E-mail jshg@professorlathrop.com



## 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

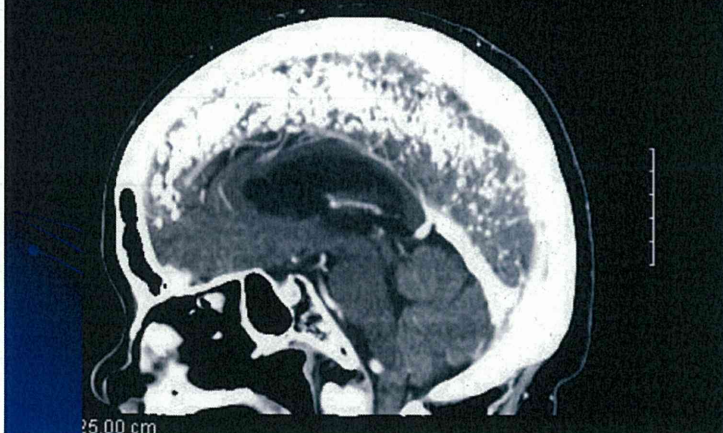
##### 大症状

- 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

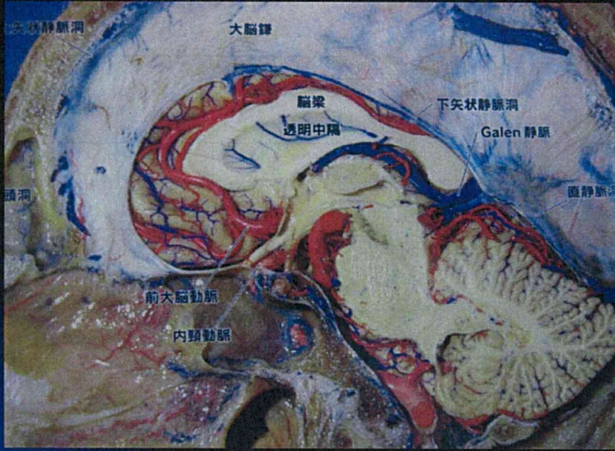
- 1: 大頭症(27%)
- 2: 先天奇形(口唇口蓋裂8%、前頭突出47%、粗野顔貌37%、両眼離開69%)
- 3: その他の骨格異常
- 4: レントゲン異常(トルコ鞍の骨性架橋)
- 5: 卵巣線維腫(4%)
- 6: 髄芽腫(3%)

##### 【大症状】 4. 石灰化大脳鎌(79%)





# 大脳鎌の解剖



---

---

---

---

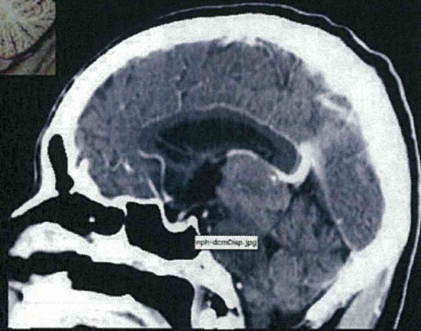
---

---

---

---

## 【正常の大脳鎌】



---

---

---

---

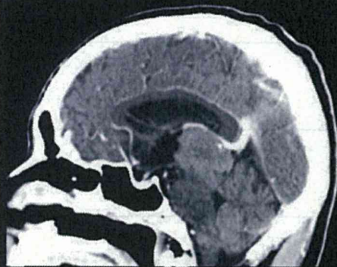
---

---

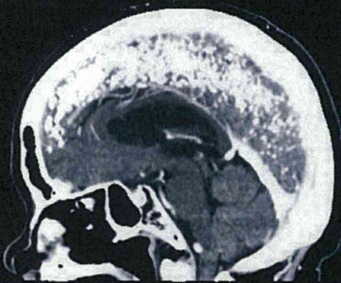
---

---

## 【正常の大脳鎌】



## 【石灰化大脳鎌】



---

---

---

---

---

---

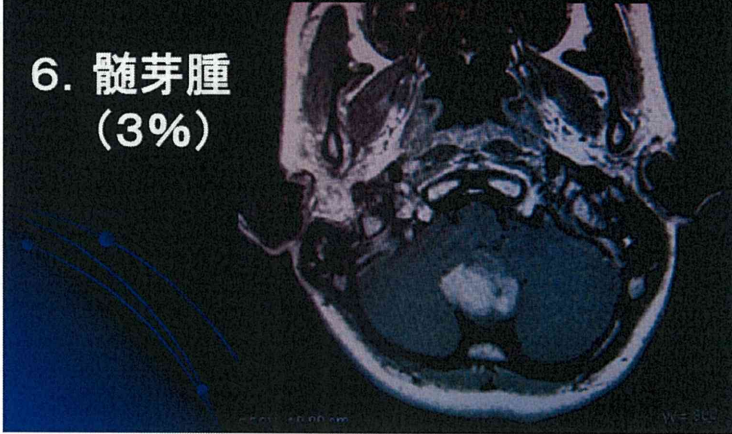
---

---



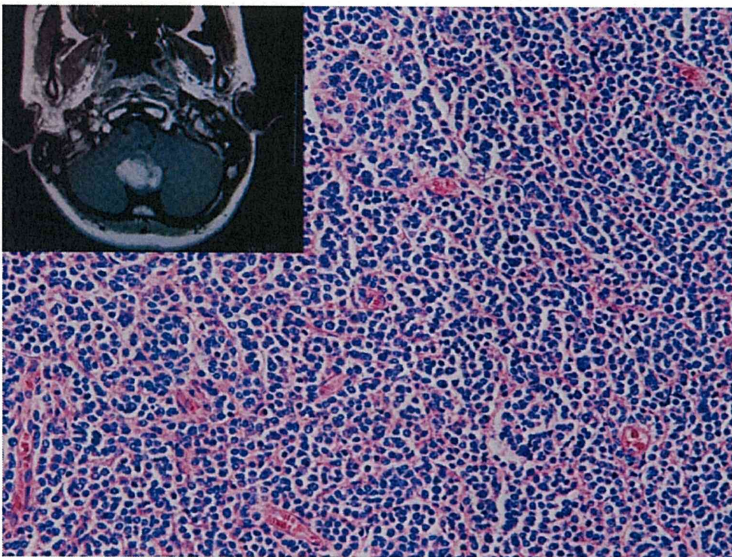
## 【小症状】

### 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。



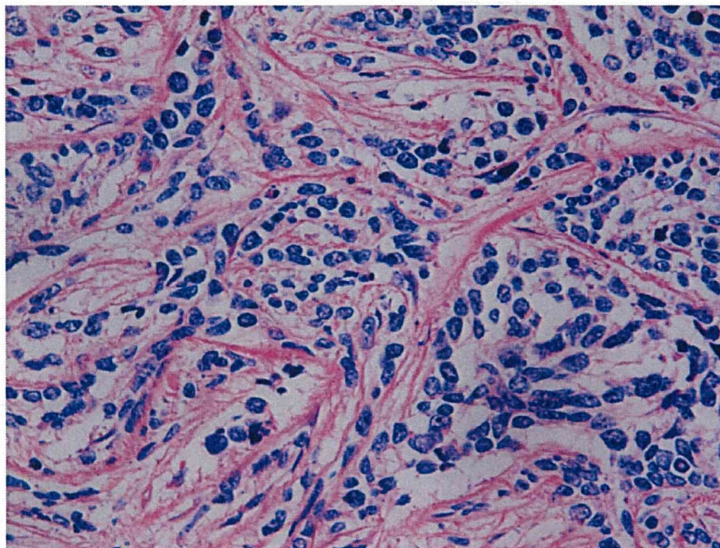
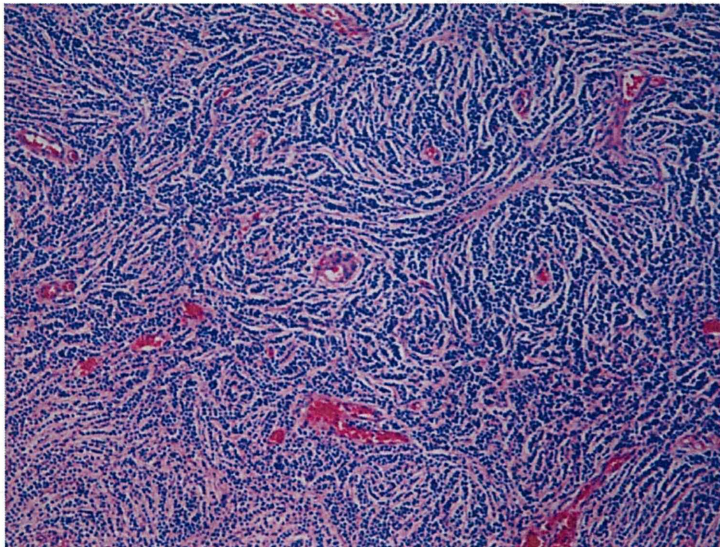


## 線維形成性髄芽腫 (Desmoplastic medulloblastoma)

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

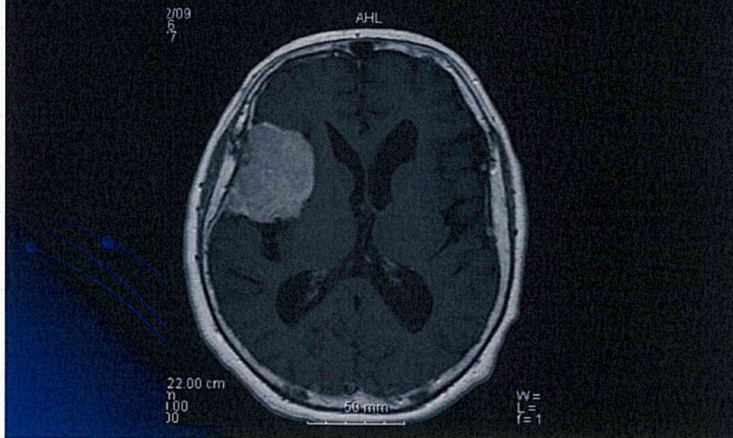
↓  
このタイプがGorlin症候群に多い  
転帰良好の一因?





# 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

---

---

---

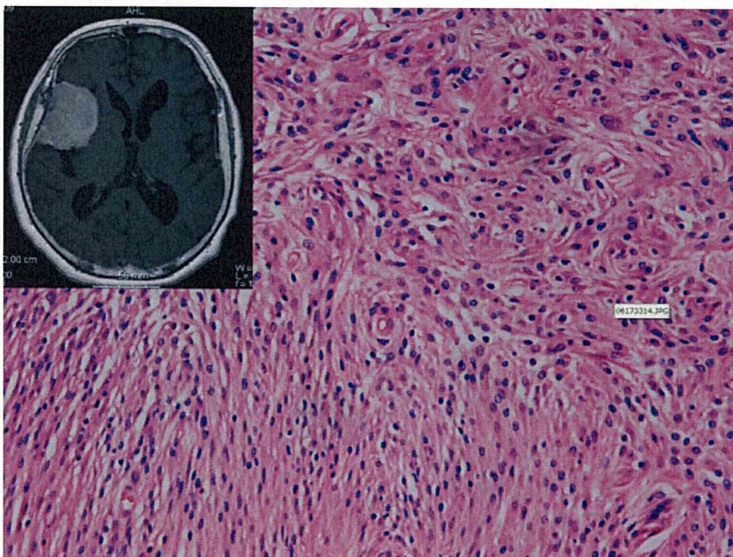
---

---

---

---

---



---

---

---

---

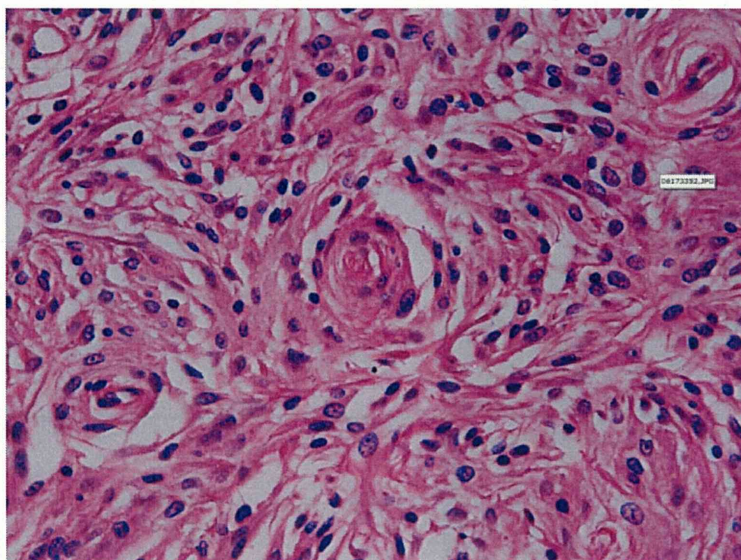
---

---

---

---





## 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

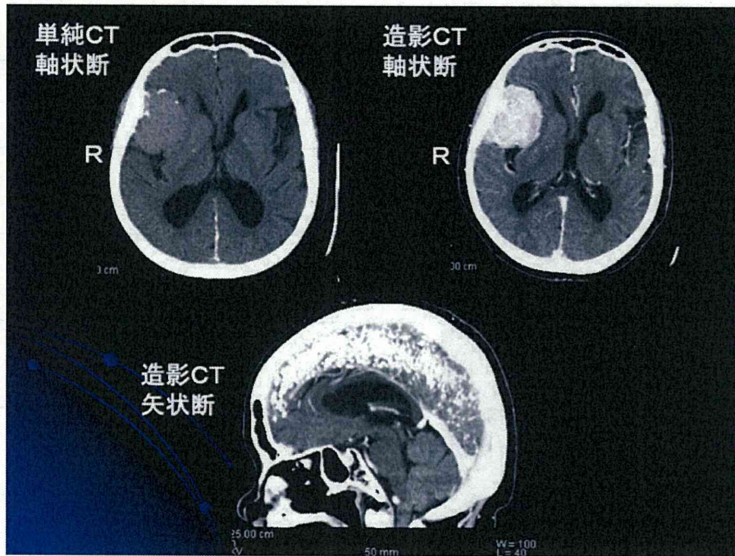
【現病歴】

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。






---

---

---

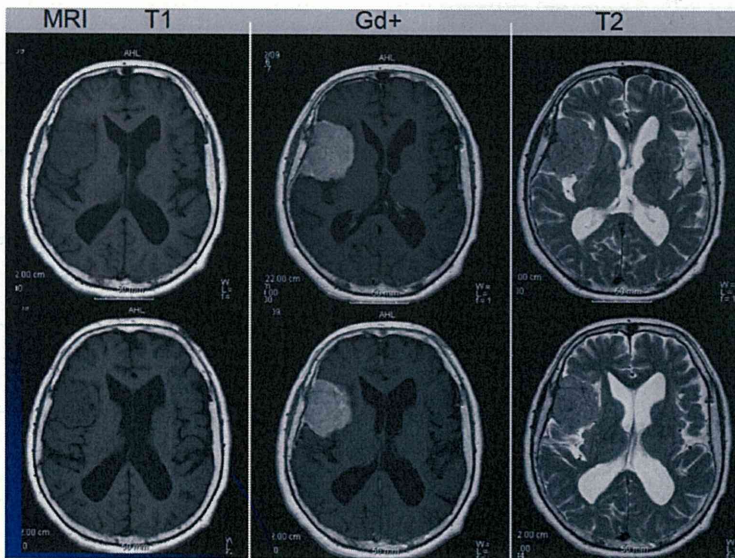
---

---

---

---

---




---

---

---

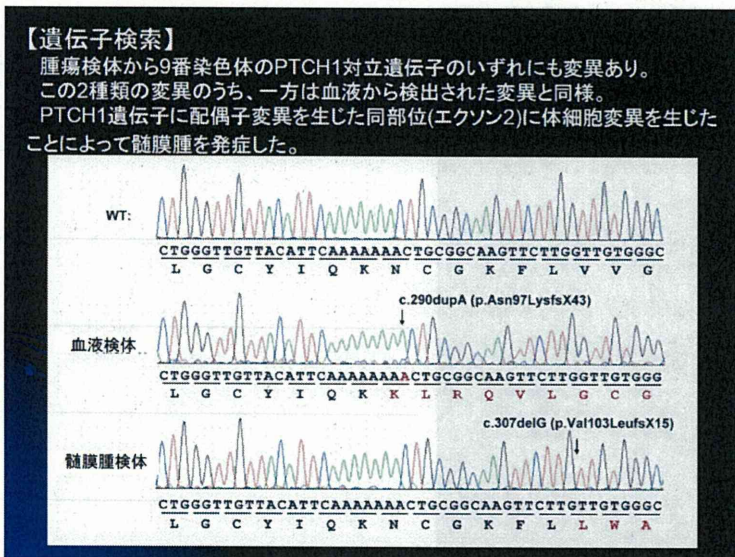
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---



【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。

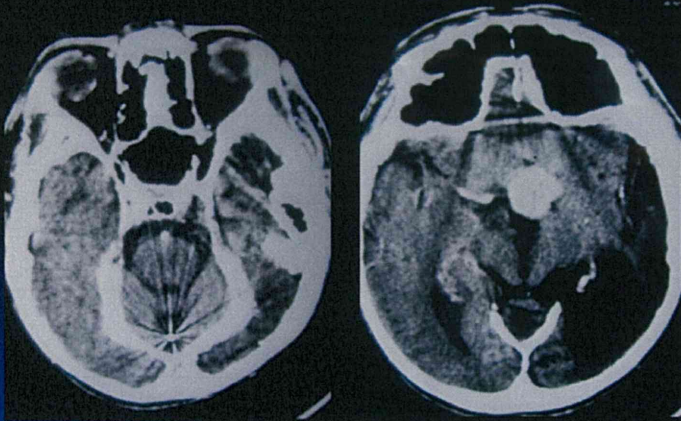
以前から気づかれていた顔面・頸部多発腫瘤を皮膚科で摘出、母斑基底細胞癌と診断。頭部精査で脳腫瘍を指摘され、当科紹介入院となった。

頭部CT 造影

造影

髄芽腫術後、小脳テント石灰化

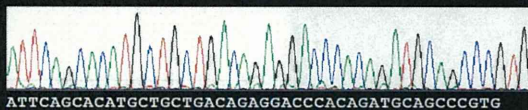
鞍結節部髄膜腫



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.	c.1022+1G>A	足底の小陥凹 大脳鎌石灰化	大頭症	
(5. の父)				
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.	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 頭皮下結節・精神発達遅延 眉癒合
(自験例2)				

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。

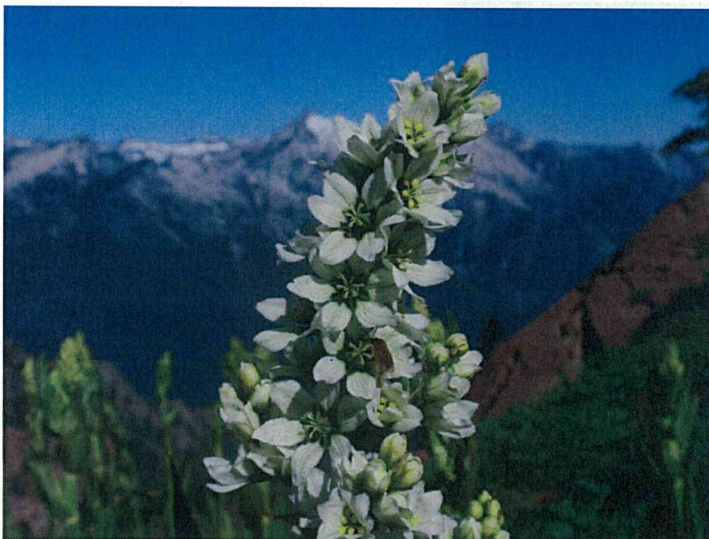
大きな遺伝子欠損のタイプでは、痙攣や重度の精神運動発達遅滞などが生じることがある。

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。

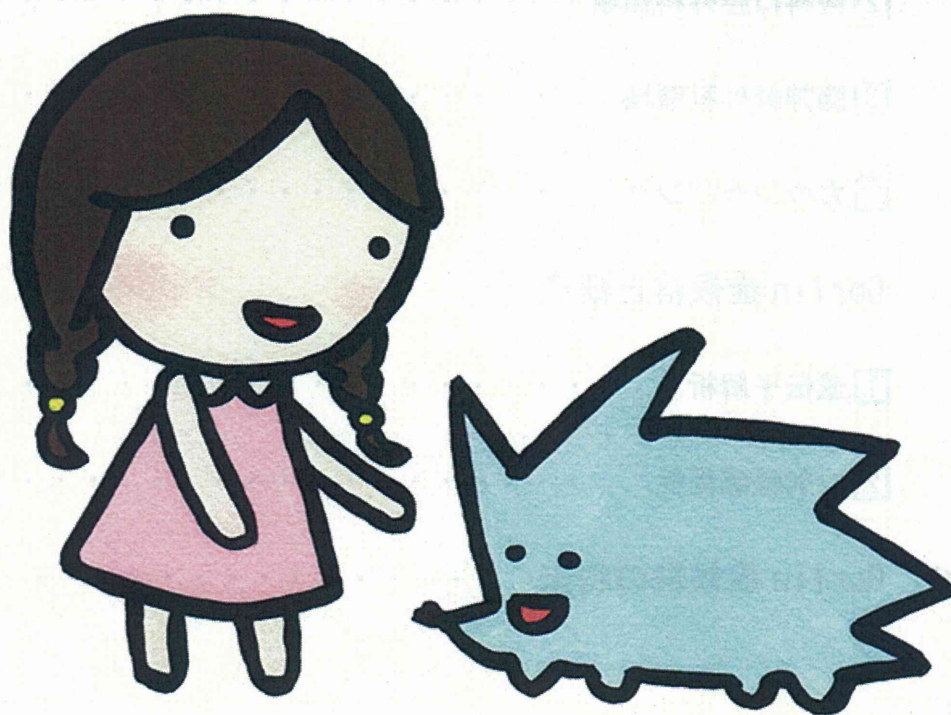
症例2のように放射線照射領域に一致して二次性に多発基底細胞癌や、髄膜腫を発生することがあるため、髄芽腫術後に放射線照射を行った症例は特に注意して経過をみる必要がある。





# 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

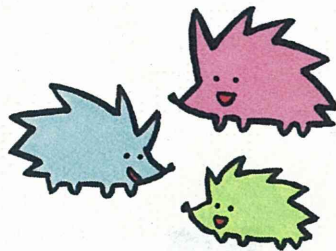
厚生労働省科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

「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に換算すると 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。皆様からご意見をいただけますと幸いです。

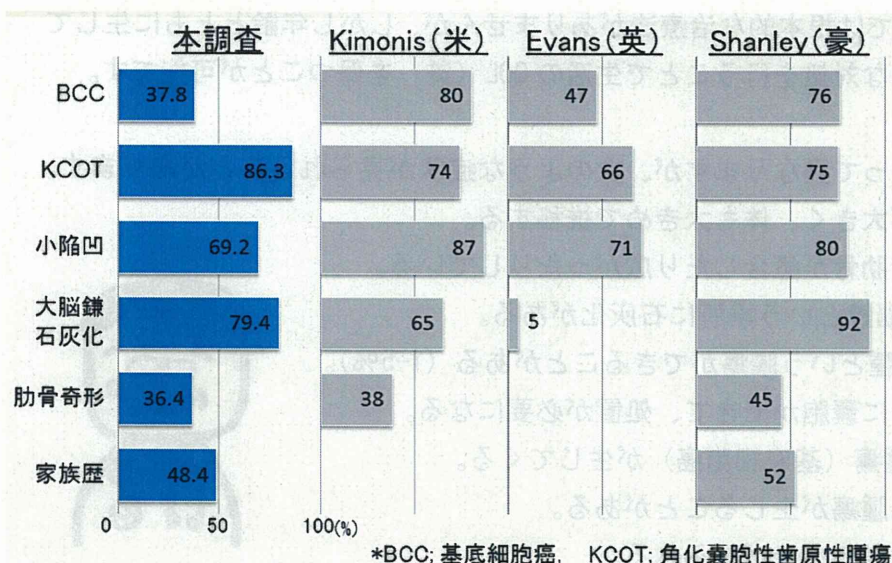
（藤井 克則）



## 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ではなく、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。



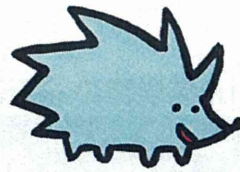
これをみると、基底細胞癌が他の国よりも少ないことがわかります。実際発症年齢も白人のほうが低年齢で発症します。これらから、基底細胞癌の危険性は白人よりは日本人のほうが低いことがわかります。しかし、Gorlin 症候群でない人よりは危険性がずっと高く、注意は必要です。

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。

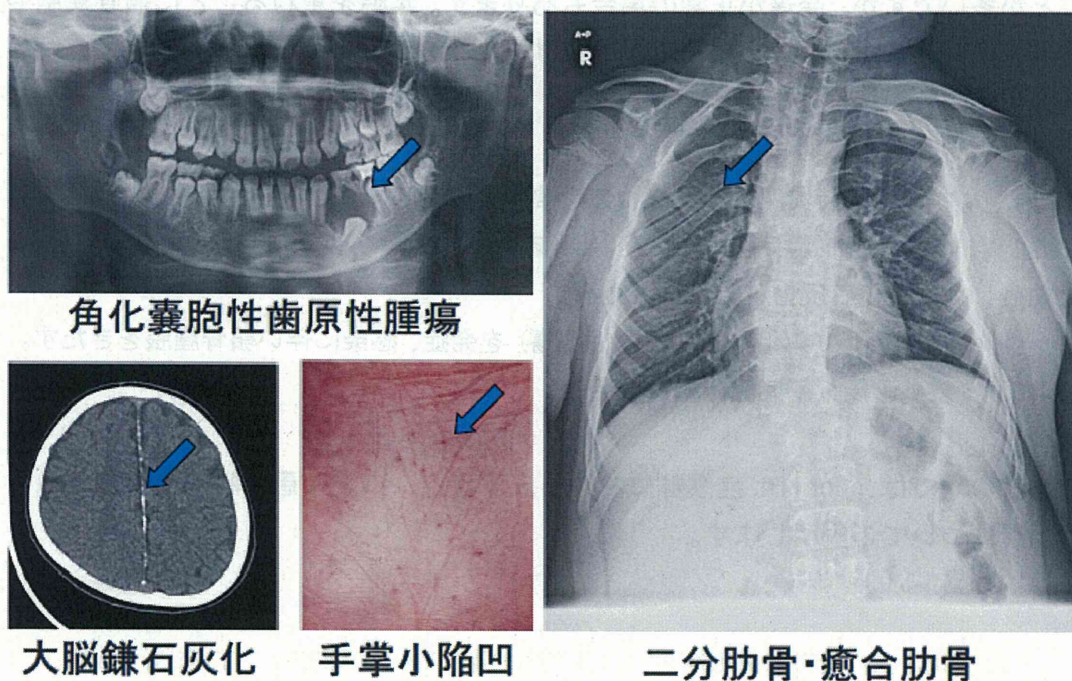
（塩浜 直）



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
<p><b>大項目</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 基底細胞癌 (2 つ以上、または 20 歳未満)</li> <li>2. 角化嚢胞性歯原性腫瘍 (組織学的に証明)</li> <li>3. 手掌または足底小陥凹 (3 つ以上)</li> <li>4. 大脳鎌石灰化</li> <li>5. 肋骨奇形 (二分肋骨、癒合肋骨、著明な扁平肋骨)</li> <li>6. 家族歴 (1 親等以内)</li> </ol> <p><b>小項目: 以下のどれか 1 つを満たすもの</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 大頭症 (身長補正したもの)</li> <li>2. 先天奇形: 口蓋裂あるいは口唇裂、前額突出、粗野顔貌、中等度から重度の間眼乖離</li> <li>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</li> <li>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、</li> <li>5. 卵巣線維腫</li> <li>6. 髄芽腫</li> </ol>	<p><b>大項目</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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</li> <li>2. 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</li> <li>3. 手掌足底小陥凹 (3 つ以上)</li> <li>4. 異所性石灰化: 大脳鎌石灰化 (層状または 20 歳未満)</li> <li>5. 家族歴</li> </ol> <p><b>小項目</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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)</li> <li>2. 大頭症 (97 パーセントイル以上)、前額突出</li> <li>3. 心臓線維腫、または卵巣線維腫</li> <li>4. 髄芽腫</li> <li>5. 腸管膜リンパ嚢胞</li> <li>6. 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)</li> </ol>

図 1 Gorlin 症候群の臨床症状





## 4. Gorlin 症候群の臨床症状（各論）

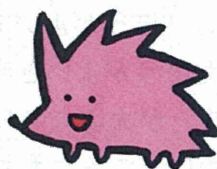
### ① 皮膚科領域

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。

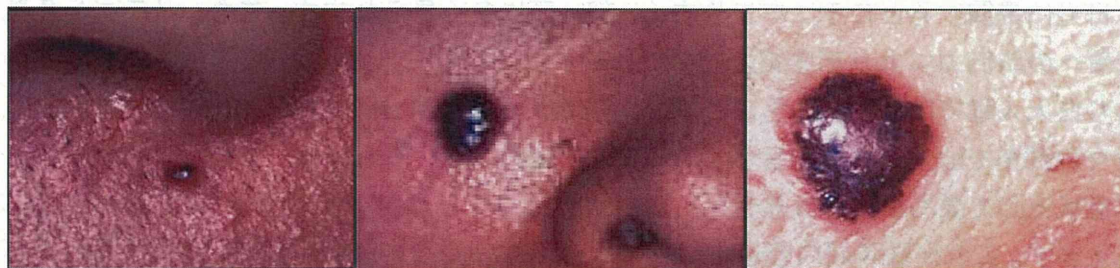
### 気をつけること

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)