

**厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書**

皮膚家族性腫瘍症候群

研究分担者	鶴田 大輔	大阪市立大学大学院医学研究科	教授
研究協力者	山西 清文	兵庫医科大学	教授
	中野 芳朗	兵庫医科大学	教育教授
	久保 宣明	徳島大学	教授

研究要旨

母斑性基底細胞癌症候群(Gorlin 症候群)は典型例では Hedgehog シグナル伝達分子である PTCH 遺伝子に変異を認める遺伝性疾患である。臨床的には、皮膚の多発性基底細胞母斑、顎骨嚢胞、骨格異常、異所性石灰化、手掌足底の点状陥凹を認める。Cowden 症候群は典型例では原因遺伝子として癌抑制遺伝子である PTEN 遺伝子に変異を認める遺伝性疾患である。皮膚病変としては、多発外毛根鞘腫、四肢の角化症、口腔粘膜乳頭腫があり、全消化管の過誤腫性ポリポーシスをきたす。

これまでに両疾患の診断基準はいくつか報告されてきた。しかしながら、診断基準案の報告後さらに両疾患の病態解明が進み、いくつかの新規遺伝子なども発見されてきた。このため、現代の医学常識に沿った新しい診断基準案を作成する必要性がでてきた。

また、両疾患の重症度分類はこれまで作成されていなかった。今後、両疾患の難病指定などを検討する場合には、科学的に根拠を持った重症度分類を作成する必要があると考えられる。

このため、本研究では、1) 実際的な Gorlin 症候群および Cowden 症候群の診断基準案を作成する。2) 重症度分類の試案を作成する。その上で、全国施設の協力を得て、診断基準案と重症度分類試案の妥当性を科学的に評価することを目標とする。

平成 26 年度は過去の文献報告を元に両症候群の診断基準案と重症度分類試案 Version 1 を作成した。

平成 27 年度は、研究班会議での議論を踏まえ、両者をブラッシュアップした上で、第一次全国調査を行った。

平成 28 年度は、第二次調査を行うことと、将来的な新規指定難病取得申請を目指す予定を踏まえ、国内のエキスパート 3 名を研究協力者に加え、さらに、日本小児科学会での担当者のご意見を考慮した新規診断基準案と重症度分類試案を作成した。

A . 研究目的

母斑性基底細胞癌症候群（Gorlin 症候群）は典型例ではHedgehogシグナル伝達分子であるPTCH 遺伝子に変異を認める遺伝性疾患である。臨床的には、皮膚の多発性基底細胞母斑、顎骨嚢胞、骨格異常、異所性石灰化、手掌足底の点状陥凹を認める。Cowden 症候群は典型例では原因遺伝子として癌抑制遺伝子であるPTEN 遺伝子に変異を認める遺伝性疾患である。皮膚病変としては、多発外毛根鞘腫、四肢の角化症、口腔粘膜乳頭腫があり、全消化管の過誤腫性ポリポージスをきたす。

これまでに両疾患の診断基準はいくつか報告されてきた。しかしながら、診断基準案の報告後さらに両疾患の病態解明が進み、いくつかの新規遺伝子なども発見されてきた。このため、現代の医学常識に沿った新しい診断基準案を作成する必要性がでてきた。

また、両疾患の重症度分類はこれまで作成されていなかった。今後、両疾患の難病指定などを検討する場合には、科学的に根拠を持った重症度分類を作成する必要があると考えられる。

このため、本研究では、1) 実際的な Gorlin 症候群およびCowden 症候群の診断基準案を作成する。2) 重症度分類の試案を作成する。

その上で、全国施設の協力を得て、診断基準案と重症度分類試案の妥当性を科学的に評価することを目標とする。

B . 研究方法

両疾患の過去の診断基準を含む文献、最近の両疾患の病態生理学および遺伝学的研究の動向を調べ、科学的に妥当な診断基準を作成する。また、両疾患の報告を考慮した重症度分類案を作成する。両者を作成する上で、国内当該疾患に関するエキスパートを研究協力者として議論を重ねた。また、Gorlin 症候群については日本小児科学会の担当者とも議論を重ねた。

また、第一次全国調査も平成 27 年度に行った。

（倫理面への配慮）

特記すべきことなし。第二次全国調査施行にあたり、大阪市立大学倫理委員会へは申請承認済みである（課題番号 3489；皮膚家族性腫瘍症候群【母斑性基底細胞癌症候群（Gorlin 病）とCowden 病】の疫学調査）。

C . 研究結果

両疾患の診断基準案と重症度分類試案を作成した。

Gorlin 症候群の診断基準

A 症状（大項目）

1. 基底細胞癌
2. 手掌・足底の皮膚小陥凹
3. 大脳鎌石灰化
4. 肋骨奇形（二分肋骨、癒合肋骨、扁平肋骨）
5. 角化嚢胞性歯原性腫瘍

6. 1 親等内の家族歴

B 症状（小項目）

1. 大頭症
2. 先天奇形（粗野顔貌、口蓋裂あるいは口唇裂、前額突出、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

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

基底細胞癌（孤発性）、髄膜腫（孤発性）、角化嚢胞性歯原性腫瘍（孤発性）

D 遺伝学的検査

1. *PTCH1*、*PTCH2*、*SMO* や *SUFU* 遺伝子の変異

< 診断のカテゴリー >

Definite：Aのうち2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable：Aのうち1項目以上 + Bのうち1項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

< 重症度分類 >

次の（1）ないし（2）を満たしたものを対象とする。但し、偶発的に（1）、（2）を満たすようになったものは除く。

- （1） Modified Rankin Scale、食事・栄養、呼吸、循環のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上の場合を対象とする（資料参照）
- （2） 精神保健福祉手帳診断書における

「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分、精神症状・能力障害二軸評価を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする（資料参照）。

< 重症度分類（1） >

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸、循環のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上の場合を対象とする（日本脳卒中学会版 判定基準書）。

0. まったく症候がない

1. 症候はあっても明らかな障害はない。日常の勤めや活動は行える。

2. 軽度の障害：

発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える

3. 中等度の障害：

何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える

4. 中等度から重度の障害：

歩行や身体的要求には介助が必要である

5. 重度の障害：

寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする

6. 死亡

参考にすべき点

0. 自覚症状および他覚徴候がともにない状態である

1. 自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である

2. 発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である

3．買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である

4．通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である

5．常に誰かの介助を必要とする状態である

食事・栄養 (N)

0．症候なし。

1．時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活、日常生活に支障ない。

2．食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。

3．食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。

4．補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。

5．全面的に非経目的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

0．症候なし。

1．肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活口日常生活に支障ない。

2．呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。

3．呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。

4．嗜疾の吸引あるいは間欠的な換気補助装置

置使用が必要。

5．気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

循環 (C)

下表参照。

診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。

2．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

活動度制限	不整脈	BNP(pg/ml)	LVEF	3 消化管過誤腫性ポリープ
0 症状無し	無し	<20pg/ml		
2 NYHA I	散発する心室・上室性期外収縮 I度房室ブロック	20-50pg/ml	>55%	
3 NYHA II	非持続性心室頻拍または心房細動など 上室性頻脈性不整脈、工度房室ブロック、洞不全症候群	50-100pg/ml	40-55%	
4 NYHA III	持続性心室頻拍または心室細動、 完全房室ブロック	>100pg/ml	20-40%	
5 NYHA IV			<20%	

Cowden 症候群の診断基準

{ 臨床的診断基準 }

疾患特異的項目（皮膚粘膜病変）

- 1 顔面の外毛根鞘腫
- 2 肢端角化症
- 3 乳頭腫病変
- 4 粘膜病変

4 脂肪腫

5 乳房線維嚢胞性疾患

6 線維腫

7 泌尿生殖器系腫瘍あるいは泌尿生殖器系奇形

大項目

- 1 乳癌
- 2 甲状腺癌（非髄様癌。特に濾胞腺癌）
- 3 巨頭症
- 4 子宮内膜癌
- 5 Lhermitte-Duclos 病 (LDD)（小脳異形成性神経節細胞腫を特徴とする。）

診断基準のうち疾患特異的項目を持つ患者では、6 個以上の顔面の丘疹で、3 個以上は病理組織学的に外毛根鞘腫と確認されているか、病理組織学的に外毛根鞘腫と確認された顔面の丘疹かつ口腔粘膜乳頭腫症の合併か、口腔粘膜乳頭腫症と肢端の角化症の合併あるいは、6 個以上の掌蹠の角化症がある場合に診断される。

疾患特異的項目をもたない場合には、大項目を 2 つ以上有し、なおかつそのうち 1 つは巨頭症か Lhermitte-Duclos 病である、あるいは 大項目を 1 つおよび小項目を 3 つ以上有する場合、小項目を 4 つ以上有する場合に診断される。

小項目

- 1 良性甲状腺病変（甲状腺腺腫、多結節性甲状腺腫）
- 2 精神遅滞

家族内に 1 人が上記の、Cowden 症候群の診断基準を満たす場合、他の親族も下記のいずれかを満たせば Cowden 症候群と診断できる。疾患特異的項目の一つ、大項目の一つ以上、小項目二つ以上、Bannayan-Riley-Ruvalcaba 症候群（巨頭症、

消化管ポリポーシス、脂肪腫、陰茎亀頭の色
素斑を特徴とする)の病歴

遺伝学的に *PTEN* 遺伝子異常を認めた
場合、Cowden 症候群として診断可能とする。

{ 重症度基準 }

- 1 顔面の外毛根鞘腫の個数(9 以下：0 点、
10-19：1 点、20 以上：2 点)
- 2 肢端角化症の個数 (9 以下：0 点、10-
19：1 点、20 以上：2 点)
- 3 口腔粘膜乳頭腫あるいは粘膜病変の有無
(無：0 点、有：1 点)
- 4 乳癌、甲状腺癌、巨頭症、子宮内膜癌、
Lhermitte-Duclos 病のいずれかの有無 (無：
0 点、有：3 点)
- 5 Bannayan-Riley-Ruvalcaba 症候群の病歴
の有無 (無：0 点、有：3 点)
- 6 良性甲状腺病変、精神遅滞、消化管過誤
腫性ポリープ、脂肪腫、乳房線維嚢胞性疾患、
線維腫、泌尿生殖器経腫瘍/奇形のいずれかの
有無 (無：0 点、有：2 点)

重症度：1-6 の合計

4 以下：軽症

5-8：中等症

9 以上：重症

第一次全国調査結果

調査施設数

大学病院：92

基幹病院：15

回答数

大学病院：67

基幹病院：10

総 Gorlin 病家系数：63

総 Gorlin 病患者数：96

総 Cowden 病家系数：11

総 Cowden 病患者数：18

D . 考察

平成 26-28 年度を通して Gorlin 症候群と
Cowden 症候群の診断基準と重症度分類を、研
究班員及び研究協力員、日本小児科学会の担
当者と議論を尽くして作成した。また全国第
一次調査も平成 27 年度に行った。平成 28 年
度は当初第二次調査を行う予定であったが、
将来的な新規指定難病取得申請を目指す予定
を踏まえ、日本小児科学会の担当者との議論
を重視し、特に Gorlin 症候群において重症度
分類を大幅に改変することに専念した。平成
28 年度に新たに Modified Rankin Scale およ
び、精神保健福祉手帳診断書における「G40 て
んかん」の障害等級判定区分、および障害者
総合支援法における障害支援区分、精神症
状・能力障害二軸評価を導入した。しかしな
がら、既存の Scale を用いることに慎重な意
見も班員や日本皮膚科学会から出ている。今
後さらに、独自の Scale を日本小児科学会担
当者とさらに議論して作成した上で、完全な
重症度分類を確立する予定である。その上で、

第二次全国調査を行いたい。

3.その他

E．結論

なし

平成26年度は過去の文献報告を元に両症候群の診断基準案と重症度分類試案 Version 1 を作成した。

平成27年度は、研究班会議での議論を踏まえ、両者をブラッシュアップした上で、第一次全国調査を行った。

平成28年度は、第二次調査を行うことと、将来的な新規指定難病取得申請を目指す予定を踏まえ、国内のエキスパート3名を研究協力者に加え、さらに、日本小児科学会での担当者のご意見を考慮した新規診断基準案と重症度分類試案を作成した。

F．健康危険情報

特記すべきことなし

G．研究発表（平成26-28年度） （発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1．論文発表

特記すべきこと無し

2．学会発表

特記すべきこと無し

H．知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし