

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
令和元年度分担研究報告書

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究  
研究項目：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皮膚病態学 教授  
研究協力者：立石千晴 大阪市立大学大学院医学研究科皮膚病態学 准教授  
山西清文 兵庫医科大学皮膚科学 教授  
中野芳朗 兵庫医科大学遺伝学 教育教授  
久保宣明 徳島大学大学院医歯薬学研究部皮膚科学分野 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が、両疾患の病態解明の進展を鑑み、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。これまで、Gorlin病およびCowden病の診断基準案および重症度分類の試案を作成した。しかしながら、より包括的な診断基準と重症度分類を作成するために、3名の当該疾患研究の第一人者を研究協力者に追加し、議論の末、さらにブラッシュアップした案を作成し二次調査をおこない結果を集計した。また、これらの疾患については日本小児科学会でも診断基準・重症度分類案作成進行中であるため、担当者の意見も参考とし、二次調査結果を統計学的手法を用いて解析をすすめ、日本小児科学会との整合性をとりながら三次調査の準備を行った。

#### A．研究目的

母斑性基底細胞癌症候群（Gorlin 症候群）は典型例では常染色体優性遺伝で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。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が、両疾患の病態解明の進展を鑑み、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。これまで、Gorlin 病および Cowden 病の診断基準案および重症度分類の試案を作成した。しかしながら、より包括的な診断基準と重症度分類を作成することを目的とする。

## 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、3 名の当該疾患研究の第一人者を研究協力者に追加し、議論の末、さらにブラッシュアップした案を作成した。また、Gorlin 症候群については日本小児科学会でも診断基準案・重症度分類案の作成進行中であるため、日本小児科学会の担当者とも議論を重ねた。今年度は、これらの診断基準案および重症度分類案を用いて第二次疫学調査を行った結果を解析し、第三次調査の準備をおこなった。

### 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

※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。

Gorlin 症候群 重症度分類案			
基底細胞癌	6 以上 (4 点)	1-5 個 (2 点)	0 個 (0 点)
掌蹠小陥凹	20 以上 (2 点)	10-19 個 (1 点)	0-9 個 (0 点)
髄芽腫	あり (4 点)	なし (0 点)	
顎角化嚢胞	あり (2 点)	なし (0 点)	
大脳鎌石灰化	あり (2 点)	なし (0 点)	
肋骨異常	あり (2 点)	なし (0 点)	
卵巣線維腫	あり (2 点)	なし (0 点)	
心臓線維腫	あり (2 点)	なし (0 点)	
巨頭症	あり (1 点)	なし (0 点)	
口唇口蓋裂	あり (1 点)	なし (0 点)	
前頭隆起	あり (1 点)	なし (0 点)	
粗野な顔貌	あり (1 点)	なし (0 点)	
両眼隔離	あり (1 点)	なし (0 点)	
スプレングル変形	あり (1 点)	なし (0 点)	
鳩胸	あり (1 点)	なし (0 点)	
合指趾症	あり (1 点)	なし (0 点)	
レントゲン上トルコ鞍ブリッジング	あり (1 点)	なし (0 点)	
レントゲン上脊柱異常	あり (1 点)	なし (0 点)	
レントゲン上掌蹠形成異常・透過像	あり (1 点)	なし (0 点)	
合計点数	( ) 点		
重症度	軽症 (3 点以下)	中等症(4-7 点)	重症 (8 点以上)

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

**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。)

**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

3 消化管過誤腫性ポリープ

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

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。

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。

Cowden 症候群重症度分類案			
外毛根鞘腫	20 以上 (2 点)	10-19 個 (1 点)	0-9 個 (0 点)
肢端角化腫	20 以上 (2 点)	10-19 個 (1 点)	0-9 個 (0 点)
巨頭症	あり (3 点)	なし (0 点)	
悪性腫瘍の合併	あり (3 点)	なし (0 点)	
LDD の合併	あり (3 点)	なし (0 点)	
口腔乳頭腫	あり (2 点)	なし (0 点)	
粘膜病変	あり (2 点)	なし (0 点)	
良性甲状腺腫	あり (2 点)	なし (0 点)	
精神遅滞	あり (2 点)	なし (0 点)	
消化管ポリープ	あり (2 点)	なし (0 点)	
泌尿生殖器異常	あり (2 点)	なし (0 点)	
脂肪腫	あり (1 点)	なし (0 点)	
線維腫	あり (1 点)	なし (0 点)	
線維嚢胞性疾患	あり (1 点)	なし (0 点)	
合計点数	( ) 点		
重症度	軽症 (3 点以下)	中等症 (4-7 点)	重症 (8 点以上)

(倫理面への配慮)

特記すべきことなし。ただし、第二次全国調査にあたっての大阪市立大学倫理委員会承認は得ている(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用いて二次調査を行った。

第二次調査は、110 施設に発送し、37 施設より回答をえることができた。Gorlin 症候群の、合計 25 家計 38 名の結果をえた。集計結果は、3 点以下：軽症 10 例 32%、4~7 点：中等症 10 例 32%、8 点以上：重症 11 例 35%であった。

Cowden 症候群は、9 家計 13 名の結果をえた。集計結果は、3 点以下：軽症 (1 例、11%)、4~7 点：中等症 (5 例、45%)、8 点以上：重症 (3 例、27%)であった。

## D . 考察

平成 26-27 年度に作成した Gorlin 症候群と Cowden 症候群の診断基準と重症度分類を平成 28 年度には、研究班員のみならず、新たに加わった本疾患のエキスパートの意見及び、日本小児科学会の担当者の意見を参考に改変した。H29 年度には、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、特に重症度分類を大幅に改変した。H30 年度から今年度にかけて、第二次調査の結果について統計学的解析をすすめるとともに、日本小児科学会担当者とさらに議論して重症度分類案を作成した上で、第三次調査にむけての準備をおこなった。今後は、第三次調査を行い完全な重症度分類を確立する予定である。

## E . 結論

昨年度までに、主に文献を参考に作成してきた Gorlin 症候群、Cowden 症候群の診断基準と重症度分類を、国内エキスパートと議論を重ね、再考しブラッシュアップした。また、日本小児科学会の担当者

とも議論を重ねて、両学会共通の診断基準、重症度分類作成をすすめており、今後提出予定である。

## F . 健康危険情報

特記すべきことなし

## G . 研究発表

1. 論文発表

特記すべきことなし

2. 学会発表

特記すべきことなし

## H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記すべきことなし