

第 503 回東京医科大学臨床懇話会

卵巣腫瘍を認める基底細胞母斑症候群の適切な管理

Managements of Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome with ovarian tumors

司 会 : 小野 政徳 准教授
担 当 : 東京医科大学産科婦人科学分野
関連診療科 : 東京医科大学皮膚科学分野
東京医科大学病院遺伝子診療センター

小野 (司会) : 皆様、お忙しい中ご参集くださりありがとうございます。それでは、第 503 回東京医科大学臨床懇話会を開催させていただきます。

本日の担当診療科は産科婦人科学分野で、関連診療科としまして皮膚科学分野と遺伝子診療センターからご発表いただきます。最初に産科婦人科学分野から河村ともみ先生に「卵巣腫瘍を認める基底細胞母斑症候群の適切な管理」ということでご発表いただき、引き続きまして、皮膚科学分野の堺先生から「皮膚から見た基底細胞母斑症候群」という皮膚科学からのお話をいただきます。そして遺伝子診療センターの稲垣先生から「基底細胞母斑症候群と遺伝学的検査」という題目で、遺伝診療に関するお話をいただきます。このように盛りだくさんの内容で、実り多い会となっておりますので、皆様、どうかご清聴いただけましたら幸いです。

それでは河村先生、よろしく願いいたします。

卵巣腫瘍を認める基底細胞母斑症候群の管理について

河村 (産科婦人科学分野) : 今回我々は、卵巣腫瘍と既往歴から基底細胞母斑細胞癌症候群を疑い適切な管理につなげた例について報告させていただきます。また、皮膚科の堺先生と遺伝子診療センターの稲垣先生にご協力をいただきまして、その専門的管理について各科より説明いただきます。今回の演題に関して、開示すべき利益相反はございません。

疾患の概要

基底細胞母斑症候群は、ヘッジホッグ経路の *PTCH1* 遺伝子に変異を有する常染色体顕性遺伝性疾患です。基底細胞母斑症候群は、高発癌性と骨格異常を特徴とする先天奇形を特徴とします。基底細胞癌や髄芽腫、下顎嚢胞、卵巣腫瘍など、多彩な症状を呈することが多く、臨床診断基準に基づいて診断をつけています。また、放射線や日光曝露による皮膚の癌化が知られており、早期に診断することにより、直射日光や放射線被曝を控えることが発癌予防に大変重要であると考えられております。

こちらが基底細胞母斑症候群の診断基準です。複数の診断基準が提唱されておりますが、多く使用されているのはこちらの診断基準です (図 1)。こちらに示すように各 6 個の大項目と小項目によりなっております。これらの臨床症状のうち、大症状 2 個、もしくは大症状 1 個と小症状 2 個を満たす場合に基底細胞母斑症候群と診断されます。

その他の臨床症状ですが、前のスライドで挙げましたように診断基準を満たさない症例も約 68% に認められるとされておりまして、そちらの症状は特に乳幼児期に多いとされています。内訳としては、形態形成異常と構造機能障害が挙げられ、多様性に富んでいます (図 2)。基底細胞母斑症候群に発生する腫瘍は年齢依存性に出現すると言われております。そのため、長期にわたる全身観察が必要である

NBCCSの診断基準

大症状2つ、もしくは大症状1つと小症状2つ、を満たす場合にNBCCSと診断

大症状	小症状
<ul style="list-style-type: none"> ▶ 2個以上、あるいは20歳以下の基底細胞癌 ▶ 顎骨の歯原性角化嚢胞 ▶ 3個以上の手掌、足底の小陥凹 ▶ 大脳鎌の石灰化 ▶ 肋骨異常（二分肋骨、癒合あるいは極端な扁平化等） ▶ 第1度近親（親、子、同胞、二卵性双生児）にNBCCSを持つ 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 大頭症（身長で補正後） ▶ 先天奇形（口唇口蓋裂、前頭突出、粗野顔貌、両眼解離） ▶ その他の骨格異常（Sprengel変形、胸郭変形、合指症） ▶ X線検査の異常 ▶ 卵巣線維腫 ▶ 髄芽腫

Kimonis et al. Am J Med Genet. 1997

図1 NBCCSの診断基準

NBCCS その他の臨床症状

- ▶ 診断基準に満たさない症例が68%に認められる
- ▶ 形態形成異常：脳梁低形成、empty sella, 脳室拡大、巨頭症、楔形の椎骨
- ▶ 構造機構異常：脂肪腫、心臓線維腫、星状膠細胞腫、てんかん、精神運動発達遅延、稗粒腫、マイボーム腺嚢胞、心線維腫

図2 NBCCS その他の臨床症状

と考えられます。また、若年発症の傾向があり、早期診断の利点として腫瘍の早期発見が可能になるということが挙げられます（図3）。

次に、遺伝子解析です。後ほど堺先生と稲垣先生に説明いただきますが、簡単に説明させていただきます。PTCHIはヘッジホッグ受容体をコードする遺伝子です。また、ヘッジホッグ経路は、細胞の分化増殖、形態形成や細胞増殖に関与する重要な経路です。その経路は、リガンドのヘッジホッグ、受容体のPTCHI、隣接遺伝子であるスモースンド(SMO)、転写因子のGLIからなっております。

この伝達系は、こちらのヘッジホッグリガンドが

結合することによって開始されます。ヘッジホッグリガンドがない状態ではPTCHIがSMOを抑制しています。このような状況では、転写因子のGLIはSUFUと結合して活性が阻害され、ヘッジホッグ伝達系は作動しません。一方でPTCHIにヘッジホッグリガンドが結合しますと、SMOが一次繊毛のほうに移動し、GLIがSUFUから離れてフリーになって核に移動することによってヘッジホッグ遺伝子の経路が活性化されます。基底細胞母斑症候群では、責任遺伝子がPTCHIの変異が認められることにより、ヘッジホッグ経路の異常活性化が認められます。それゆえに胎生期では形態形成異常を来し、

腫瘍と好発年齢の相関

腫瘍	好発年齢 (Mean)	References
心線維腫	0-1カ月	Evans et al.
髄芽腫	2-3歳	Evans et al.
基底細胞癌	3-53歳 (21.4歳)	Kimonis et al.
歯原性角化嚢胞	6-12歳 (15.5歳)	Shanley et al.
卵巣線維腫	16-45歳 (30.6歳)	Kimonis et al.

Fujii et al. *Pediatr Int.* 2014

図3 腫瘍と好発年齢の相関

発達・成人期では癌化促進に至り、多様な症状を呈します。

症例の概要

症例1は、34歳の女性、主訴は挙児希望です。化学流産という尿や血液検査から妊娠反応が陽性で、超音波検査で妊娠が確認できる前の流産はありますが、出産歴はありませんでした。既往歴として2回口腔外科で下顎嚢胞手術を受けていました。家族歴は特記すべき事項はありませんでした。

現病歴ですが、自然妊娠するも化学流産を2回繰り返しまして、前医を受診したところ、不育症の原因検索で抗カルジオリピン抗体が軽度上昇ということ指摘され、不育症の原因となる抗リン脂質抗体症候群が疑われていた状況でした。また、不妊治療を前医で行っていましたが妊娠に至らず、同時期に右付属器領域に5 cm 大の腫瘤性病変を指摘され、当院リプロダクションセンターへ紹介となりました。

診察所見です。身長は174 cm、体重70 kg。顔貌は、眼間乖離と前額突出が認められました。皮膚科診察で、両側の手掌に小陥凹が多発していました。婦人科診察で、右付属器周囲に手拳大の硬い腫瘤を触知し、経膈超音波で右卵巣に5 cm 大の充実性腫瘤を認めました。血液検査で特記すべき異常はなく、腫瘍マーカー陰性でした。不育・不妊関連の検査で、抗カルジオリピン抗体は前医同様に軽度上昇を認めましたが、臨床症状から不育症という診断には至り

ませんでした。

また、卵巣の機能評価として、FSHが一桁台後半で、多少卵巣機能低下も疑われましたが、大きく問題はないと判断いたしました。AMHは、卵巣の中にどの程度卵胞が残っているかというものを表す値ですが、こちらに関しては低値で、40代半ば程度の値でした。骨盤部MRIです。超音波の所見と同様に、右卵巣に55×32 mm 大の充実性腫瘍を認め、卵巣線維腫が疑われました。

以上から、下顎嚢胞の既往と卵巣線維腫を認めていたため、基底細胞母斑症候群を疑い皮膚科にコンサルトしました。皮膚科にて全身精査をしていただき、左下眼瞼の黒色結節を認めまして、ダーモスコピーで樹状血管を認め、基底細胞癌が疑われました。そのため、同年同月に形成外科にて悪性腫瘍切除術を施行いたしました。

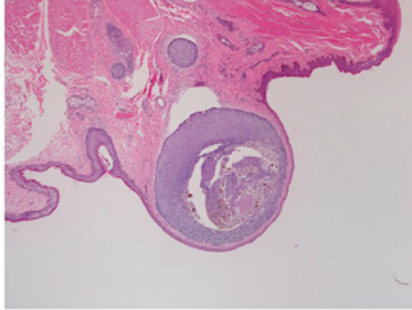
病理組織診断です。胞巣内にはメラニン沈着を認めており、胞巣周囲に裂隙を認めます。また、胞巣辺縁に索状配列を認め、基底細胞癌の診断となりました(図4)。

臨床経過です。下顎嚢胞の既往、基底細胞癌の大症状が2つ、さらに卵巣線維腫や眼間乖離の小症状も2つ認め、診断基準を満たすことから基底細胞母斑症候群と診断しました。今後は、遺伝カウンセリングで責任遺伝子であるPTCH1遺伝子解析を提示する予定です。また、本症例に関しましては、既にAMHの値から卵巣予備能の低下が疑われており、妊孕性温存のために体外受精で受精卵凍結を行った

病理組織診断

基底細胞癌

H&E (×4)



H&E (×40)

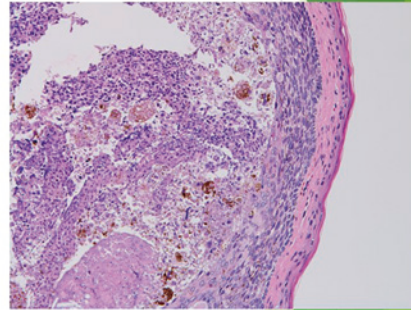


図4 病理組織診断

後に卵巣腫瘍摘出術を予定しています。

症例2は24歳の女性です。下腹部痛を主訴に来院されました。この方も既往に下顎嚢胞の手術歴がありました。下腹部痛を主訴に来院されたのですが、診察上、巨大卵巣腫瘍が疑われたため、MRI検査を施行したところ、左卵巣に25 cm大の巨大な卵巣線維腫を疑う充実性腫瘍と、右卵巣に2 cm大の充実性腫瘤を認め、両側卵巣線維腫が疑われました。家族歴からは、顕性遺伝形式であり、患者の妹は2歳時に髄芽腫と卵巣線維腫を認め、基底細胞母斑症候群と診断されております。また、患者の母も下顎嚢胞を認めておりました。手術後早期に妊娠トライをして、子供2人の出産に至りました。

卵巣腫瘍は病理組織診断で卵巣線維腫でした。またPTCH1の遺伝子解析を行ったところ、coding DNAの2774番目と2725番目の塩基の間に塩基Tが挿入され、フレームシフト変異を認めました(図5)。

文献の考察で、基底細胞母斑症候群は非常にまれな疾患であることには変わりませんが、アメリカ、イギリス、オーストラリアに関しましては5万人から10万人に1人の割合とされている中、本邦では23万人に1人の割合で発症しており、頻度が少ないとされています。また、本邦では、基底細胞癌の発症率が低く、歯原性角化嚢胞の頻度が高いとされています。本邦では、下顎嚢胞を契機に基底細胞母斑症候群に至った症例が報告されています。

卵巣腫瘍の罹患率は大体12%~25%で、その多

くが卵巣腫瘍の茎捻転や巨大卵巣腫瘍として発見されることが多いとされています。基底細胞母斑症候群ではない孤発性の卵巣線維腫は片側性が多いのに比べて、基底細胞母斑症候群の卵巣線維腫は両側性であること、また、石灰化・結節性を特徴としており、正常卵巣組織を完全に破壊してしまう可能性も高いとされています。

基底細胞母斑症候群の女性における妊娠出産例は少なく、その原因として高発癌性により性腺機能を低下させる治療、また手術によって健常卵巣組織を残せない等の妊孕性温存の機会を得られなかったケースが多いことにも起因すると考えられます。また、PTCH1遺伝子変異で最も多いのが少数の塩基の挿入・欠失を伴うフレームシフト変異ですが、同胞発症例で全く同一の遺伝子変異でも表現型が一致せず、遺伝子型と疾患の表現型との相関はないとされています。現在、米国で分子標的薬が開発されて、臨床試験が進行中です。

本症例は卵巣機能低下が疑われ、卵巣腫瘍摘出によるさらなる妊孕性低下が予想されたため、早期診断により妊孕性温存し得たと考えられます。また、卵巣腫瘍摘出においては、極力正常卵巣を残すことが妊孕性温存につながると考えます。基底細胞母斑症候群では、卵巣線維腫が若年性に発生するため妊孕性低下のリスクが高くなります。そのため、早期診断と適切な手術により妊孕性温度につながると考えます。

基底細胞母斑症候群は、基底細胞癌のリスクが高

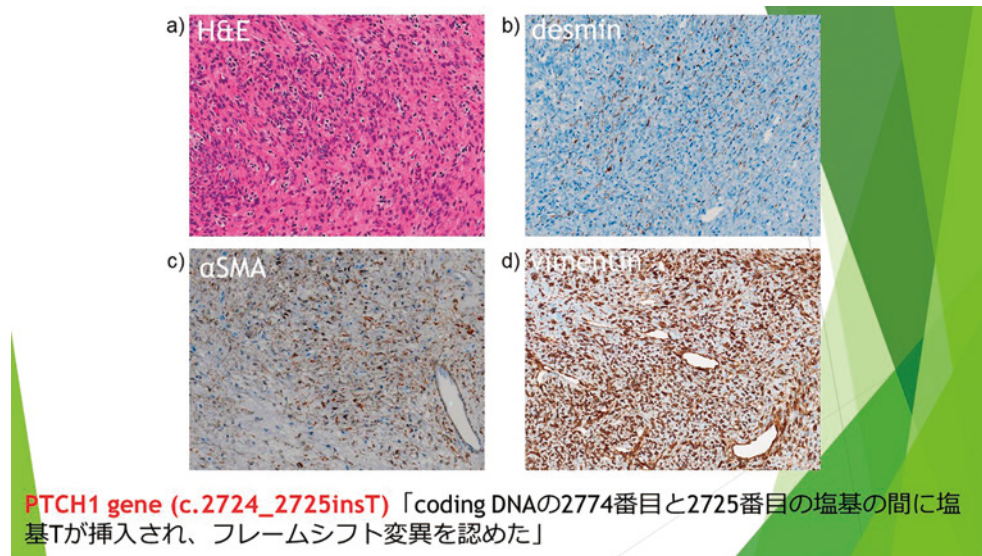


図5 病理組織診断と遺伝学的検査

く、放射線や紫外線に対する感受性が高くこれらへの曝露により基底細胞癌のリスクが上がります。そのため、必要最小限の放射線被曝となるよう心掛け、日焼け止めを利用し、長袖や帽子などで皮膚を覆って直射日光を避けることで基底細胞癌のリスクを軽減できます。また同時に、本疾患は関連する産婦人科、皮膚科、形成外科、循環器、心臓外科、遺伝子診療センター、小児科、口腔外科、脳外科、眼科など多分野で専門的診療を要するため、円滑な連携が患者自身のQOLを改善させることができると考えられました。

以上です。

質疑応答

小野：河村先生、ご発表ありがとうございます。NBCCSでは若年でしかも両側性に卵巣腫瘍が発生してくると伺いました。妊孕性温存に関してどのように治療計画を立てていますかという質問が来ております。

河村：症例2であったように、かなり巨大で結節性の病変で充実性の腫瘍ですと卵巣温存できないことがあり、付属器摘出に至ったのですが、できる限り卵巣実質を残して手術をしたことで、妊孕性を温存できたと考えます。やはり手術の戦略として、卵巣実質をできるだけ多く残すことが治療戦略になります。

小野：次の質問です。今回、産婦人科で診断をつけたということですが、その診断に至った経緯と、

この診断をつけることによる患者さんのメリットについて教えてくださいという質問が来ております。

河村：症例1は既往に下顎嚢胞手術が2回あったということと、卵巣線維腫を認めたということでカンファレンスをしたところ、基底細胞母斑症候群に詳しい小野先生がいらっしゃり、皮膚科にコンサルトし、精査したところ、基底細胞母斑症候群の診断に至ったという経緯です。また、早期診断のメリットとして、卵巣腫瘍摘出術をすることによって妊孕性が低下してしまう可能性があり、その可能性を早く患者さんに提示させていただくことで、例えば受精卵凍結や卵子凍結など、今後、妊孕性の温存につながるような治療の選択肢を提示できることが大きなメリットだと考えます。

小野：ありがとうございます。いただいた質問は以上です。

河村先生、どうもありがとうございます。

続きまして、皮膚科学分野の堺先生、ご発表をよろしく申し上げます。

皮膚から見た基底細胞母斑症候群

堺（皮膚科学分野 准教授）：皮膚科の堺です。よろしくお願いたします。

皮膚から見た基底細胞母斑症候群について説明させていただきます。このアニメみたいなキャラクターはソニック・ザ・ヘッジホッグとって、ソニック・ヘッジホッグを発見した人がこのSEGAのゲームのファンだったということで名前がついたという

本当のエピソードです。とげとげしたハリネズミがモデルのゲームから、この経路の名前がついているという非常に有名なエピソードがありますので持ってきました。

基底細胞母斑症候群は Gorlin 症候群という別名もあり、Gorlin らによって報告されたものです。皮膚科で有名なのは、基底細胞癌という皮膚癌が若くから多発するという事です。ほかにも癌の症状、髄芽腫や卵巣腫瘍等が出てきて、加齢に伴って多くの腫瘍が発生する。ヘッジホッグシグナルは、PTCH1 という、いわゆる抑制系、細胞増殖の抑制をかけているような膜タンパクの遺伝子が異常になり、ふだん抑制されているシグナルが常にオンの状態になってしまうことで、関係する癌が発症してしまうというのがこの病気のメカニズムです (図6)。

皮膚の症状です。皮膚科ですので、皮膚のコンサルトをされる事がすごく多いのですが、まず基底細胞癌は皮膚癌の一種です。基底細胞癌の生物学的な振る舞いというのは、実はそんなに悪性度は高くないです。転移することは非常にまれで、転移したらレポートを書けるぐらいです。世界でも本当に何十例という例ぐらいしか転移の例がありません。ただ、局所浸潤性が高いです。例えば、顔の基底細胞癌をずっと放っておくと、局所が破壊されて骨まで破壊されてしまう。そういう意味では、悪性度としてはあるものです。ただ、転移しないので、その点では、比較的ちゃんと見つけさえすれば治療

しやすい癌ではあります。

それから、基底細胞母斑症候群で出る皮膚の症状として有名な掌蹠、手のひら、足の裏の点状陥凹があります。これは角層の欠損で、直径数ミリぐらいまでで小さいので見つけづらいです。穴がぼこぼこ空いているところがあり、角層の欠損があって、点状陥凹が見られます。その程度ですので、よく見ないと分かりづらいです。

基底細胞癌を少し説明させていただきます。いわゆる皮膚癌の中では一番多い癌で、顔面にできることが多いです。平均年齢が65歳と高いです。基本的には高齢者の癌です。毛芽細胞、髪の毛とかの毛の元になる細胞のところから発生すると言われていいます。局所浸潤性が高いのが特徴です。また、潰瘍を形成することもあります。

診断は、典型例だとかなり簡単です。これは基底細胞癌ではないかなと、普通の視診だけで分かることもあります。今はダーモスコピーといって特殊な拡大鏡が浸透しているので、ダーモスコピーで見ても、これは基底細胞癌かなという診断は比較的つけやすいです。ただ、もちろん悩む場合もあります。また非常に数が多い癌なので、その分、臨床型も多彩です。迷う場合もあります。迷う場合も病理診断をつければ、比較的容易に診断をつけられます。

治療は外科的切除です。化学療法も教科書には書いてありますが、現実には外科的に切除することがほとんどです。

基底細胞母斑症候群 (OMIM # 109400)

同義語: 三叉基底細胞癌候群, Gorlin症候群 (ゴーリン症候群)

概念: 1960年Gorlin RJによって報告された、奇形と遺

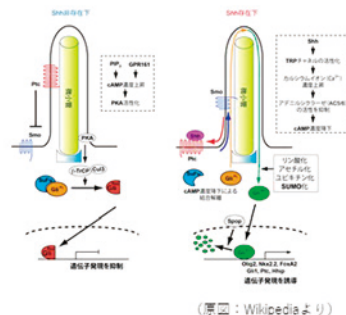
伝性高発癌性を有する神経皮膚症候群。

症状: 掌蹠の皮膚陥凹、顎骨嚢胞、二分肋骨ないし

癒合肋骨、椎骨異常、大脳鎌石灰化。発癌には基底細胞癌、髄芽腫、卵巣腫瘍の発生。加齢とともに、多くの癌腫が発生する。

責任遺伝子: ヘッジホッグシグナル伝達経路のPTCH1

(Patched 1, 9q22.32。癌抑制遺伝子)であり、ハプロ不全で発症する、常染色体優性遺伝。genotype-phenotype correlationはないとされる。



(原図: Wikipediaより)



図6 基底細胞母斑症候群

基底細胞癌は、典型的なタイプだと結節型といって、先ほどのものにちょっと似ていて、腫瘍の周りが索状配列を呈します。腫瘍の周りの索状の境界の部分と、その脇の間質部分等に裂隙が生じるのが病理学的な特徴です。これが割と典型的なタイプで、充実型 **solid type** と言われているものです。こんな感じでちょっと大きくなって、中に嚢腫ができていたりすることもありますし、あとは、支腺なんかの異なる組織が中で結構発達しているようなこともあります。そうすると、少し白っぽかったり黄色っぽかったりして、少し違った形に見えたりすることもあります。基本的にはこの索状の癌の部分がメインです(図7)。ちょっと変わったタイプで、皮膚の表面に広がるタイプがあり、表在形といいます。これは少し横方向の広がり強いタイプの基底細胞癌で、見慣れると分かりますけれども、診断が少し難しいです。それから、皮膚の有棘細胞癌とボーエン病と鑑別を要することがありますが、これも組織が特徴的なので、組織学的に診断すると、まず間違えることはないかなという感じです。基底細胞癌が若くしてできるということはほとんどありませんので、もし20代の方に基底細胞癌が出たとなると、皮膚科医としては何か背景にあるのではないかと考えるのが通常です。

基底細胞母斑症候群以外の有名な病気としては、色素性乾皮症という若くして皮膚癌が出るような病気がありますけれども、色素性乾皮症には光線過敏

があります。色素性乾皮症は教科書にはよく載っている病気ですが、DNAを修復する酵素の機能不全が起きますので、癌は何でも起きてしまいます。だから、皮膚癌であっても、基底細胞癌以外の有棘細胞癌ですとか、メラノーマ等ほかの皮膚癌も発生するというのが大きな違いです。写真は、色素性乾皮症があって、顔に基底細胞癌が出てきた方です。これも半年前は写真のところに全くなかったのが、経過観察中に出てきたという方です。若くして出てしまうというのが特徴です。

ほかの **Bazex** 症候群とか、**Rombo** 症候群とか、こういう病気があっても、ほかの随伴症状がある場合が多く、こういう随伴症状で診断することが多いです。基底細胞癌の予防をどのようにマネジメントするかということですが、リスクファクターを挙げてみました(図8)。何といても日光暴露を避けるというのが一番大事です。紫外線防御することです。具体的には、日焼け止めをつけるのももちろん大事ですが、やはり物理的防御が大事です。ですから、紫外線を避けられるようなできるだけ色の濃い洋服とか色の濃い帽子をつけたりして、紫外線をできるだけ当てない。皮膚科では治療に紫外線を使うことがあるのでここに書きましたが、紫外線を治療に使わない。それから、免疫抑制剤の使用でリスクが上がるということが知られていますので、メトトレキサートとかシクロスポリンなんかもよほど慎重に、リスクよりもベネフィットのほうが多いと考え

結節型 Nodular type
 • 充実型 solid

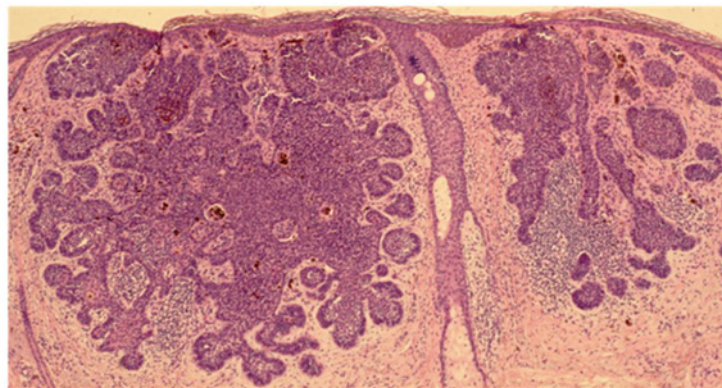


図7 結節型 Nodular type

基底細胞母斑症候群における基底細胞癌の予防・マネジメント

日光曝露を避ける： 紫外線防御し、日焼けをしない。治療に紫外線を使わない。

免疫抑制剤の使用でリスク増： メトトレキサート、シクロスポリンなど。（ステロイドについては明らかでない）。

ヒ素の摂取を避ける： 井戸水や汚染水を飲まない。ヒジキなどの高ヒ素食の過度な摂取をしない。

喫煙を避ける： 喫煙は基底細胞癌のリスク増加

放射線高感受性あり： 放射線診断の数をできるだけ少なくする。放射線照射部位に基底細胞癌が出やすい（小児期に髄芽腫の放射線治療を受けた例は要注意。）

皮膚病変の定期的チェック： とくに結節や局面の評価が必要。3ヶ月～1年に1回は。

図8 基底細胞母斑症候群における基底細胞癌の予防・マネジメント

たときに使わないと、癌の発症率が上がると言われています。ステロイドについては、リスクが明らかでないと言われてしています。あとは、ヒ素の摂取です。これは、皮膚癌ができる病気でヒ素の摂取が問題になることがあります。井戸水や汚染水に結構含まれているので、こういうものを飲まない。昔は井戸水をたくさん飲んでいましたが、こういうものをできるだけ避けることが大事です。実は、食事にも微量のヒ素が含まれており、特にヒジキは比較的ヒ素が多いと言われています。あまり極端なことを意識しないほうがいいかと思いますが、厚労省のホームページでも、ヒジキも極端に多く摂取しなければ特にヒ素を気にしなくていいということが書いてあります。それから、喫煙を避ける。やはり癌を生じやすいものは、一般的にそうですけれども、喫煙に関してはリスクが増加するということが分かっています。それと放射線です。医学的にはこれが一番重要かと思っています。放射線高感受性なので、できるだけ放射線を照射しないというのが原則です。診療のときにどうしても必要になってしまうことがあると思いますが、基本的には照射した部位だけに基底細胞癌が出現するので注意が必要です。

基底細胞母斑症候群では、子供の頃に髄芽腫ができることがありますけれども、切除不能例だったりした場合に放射線治療を受けていることがあります。その場合は、照射部位の基底細胞癌も出やすくなります。ですから、その部分をより注意して見なければいけません。

あとは、定期的にチェックさせていただくことです。特に結節が出た場合に、これは基底細胞癌ではないかなというのを常に注意して見ていかなければいけないと思います。大体短くて3か月、長くても1年に1回はチェックをして、基底細胞癌はないかなというのをを見せていただいて、怪しい分子があったら積極的に取っていくというのが大事なと思います。

基本的に、ちゃんと見つけてしまえば生命を脅かすことはない癌ですので、きっちり見つけていくことが大事なと個人的には思っております。

私からは以上になります。どうもありがとうございました。

小野：堺先生、ありがとうございました。

質疑応答

参加者からの質問で、診断基準から様々な症状が出る疾患ということですが、具体的に皮膚科に患者さんがいらっしゃる際に、どの分野からの紹介が多いですかという質問が来ております。

堺：そもそも、この病気ではないですかという形で来ることは少ないです。強いて言うと、基底細胞癌がたくさんできていますが、いかがでしょうかということで、紹介になった方が何人かいらっしゃいます。そのうちこの病気だった方というのは、私も以前に1例しか経験がないので、非常に少ない病気だと思います。

小野：なるほど。下顎嚢胞の発症時期が比較的若

年が多くて、もちろん髄芽腫等であればもっと早いのですが、そこが診断の起点になるのではないかと思いますがいかがでしょうか。

堺：それは先生のおっしゃるとおりだと思います。たまたまそういうような紹介がなかったというだけで、そこは非常に重要なポイントではないかと思っております。

小野：ありがとうございます。

いただいた質問は以上になります。堺先生、どうもありがとうございました。

堺：ありがとうございました。

小野：では、引き続きまして、遺伝子診療センターの稲垣先生、ご発表をよろしく申し上げます。

基底細胞母斑症候群と遺伝学的検査

稲垣（遺伝子診療センター 准教授）：遺伝子診療センターの稲垣です。画面を共有させていただきます。

遺伝子診療センターからは、基底細胞母斑症候群（Gorlin 症候群）と遺伝学的検査についてお話をさせていただきますと思います。よろしく申し上げます。

ここまで河村先生、堺先生のご発表の中でも説明があったように、基底細胞母斑症候群は *PTCHI* と呼ばれる遺伝子にバリエーションを生まれつき持っていることで、発生異常と易腫瘍形成を特徴とする神経皮膚症候群の一つになっています。

PTCHI 遺伝子というのは、人間には約 2 万個の遺伝子があり、そのうちの一つです。それで、発生や腫瘍形成を抑制する。先ほど堺先生が抑制系とおっしゃったのはこのことです。抑制する働きがある遺伝子ということになります。

この *PTCHI* 遺伝子の病的バリエーション、病的バリエーションというのは疾患の原因となる遺伝子の変化のことで、これにより発生異常や易腫瘍形成が起こりやすくなるということになります。

次の項目で、浸透率はほぼ 100% と書きました。遺伝の用語で浸透率というのは、ある遺伝子に病的変異を持っている集団で、この変異があると何らかの症状が出る確率ということです。これが 100% ということは、*PTCHI* 遺伝子にこの遺伝子の違いがあった場合、ほぼ 100% 症状が出るというふうに考えていただいてもいいかと思います。

遺伝形式は常染色体顕性遺伝、昔は優性遺伝と言

いましたけれども、今は顕性遺伝という表現を使います。遺伝形式については、後ほど説明をさせていただきます。

次に、原因遺伝子である *PTCHI* 遺伝子について簡単にご説明をさせていただきますと思います。

人間の体は約 30 兆個の細胞でできていて、細胞の真真中に核があります。核の中に染色体があって、染色体というのは、DNA が折り畳まれて入っている構造のことになります。人の体には、22 種類の染色体があって、それぞれ両親から 1 本ずつ引き継がれるので、合計 46 個の染色体が入っています。*PTCHI* 遺伝子というのは、9 番の染色体の中の長腕に存在している遺伝子です。

PTCHI 遺伝子というのは、23 個のコーディングエクソンからなります。遺伝子の縦棒のところはエクソンといって遺伝子の重要な情報が入っている場所になります。このエクソン領域に重要な情報が入っているので、遺伝子検査、遺伝解析となると、主にエクソンの部分の解析を行うということになります（図 9）。

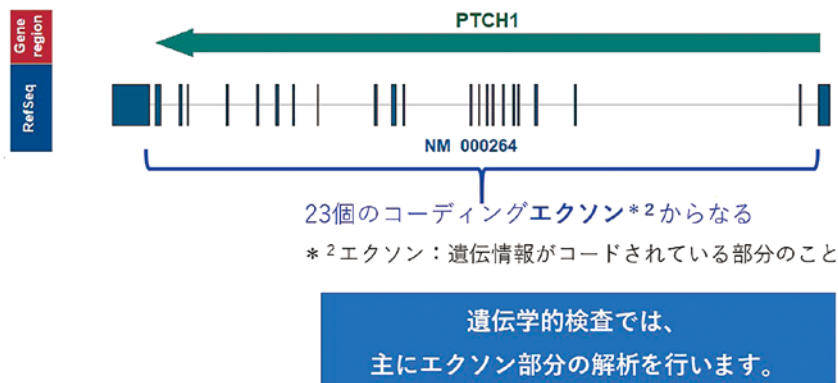
先ほど河村先生の発表で、遺伝子のタイプで一番多いのが小さな欠失型ですとお話しがありましたが、基底細胞母斑症候群の場合、ある遺伝子のタイプがあるとその表現型が出るというような遺伝子変異と臨床症状の相関というのがないと言われていました。

ただし、すごく広い範囲で遺伝子が欠失している。例えば、23 個のエクソンのうち、丸々全部一つのエクソンがない場合とかというように、大きな範囲で遺伝子が欠失している場合は症状が重症となるというような報告も出ております。

先ほどお話しした常染色体顕性遺伝（優性遺伝）の説明をさせていただきます。

基底細胞母斑症候群の場合は、遺伝形式は常染色体顕性遺伝になります。人が持つ遺伝子というのは、両親からそれぞれ引き継いだものが 1 つずつで、二組になります。

例えば、今回の場合だと、グレーの人が基底細胞母斑症候群だとすると、グレーの黒い星が遺伝子の違いがある場所で、これが引き継がれる可能性というのは、どちらが引き継がれるか分からないのですが、この黒が引き継がれた場合、患者さんが 2 つのうち 1 つを引き継ぐということで、50% の確率で親から子にこの遺伝子が引き継がれる、要はこの



- 遺伝子型（変化のタイプ）と表現型（臨床症状）の相関はない
- 広い範囲で遺伝子が欠失している場合は、重症となる報告がある

<https://www.jcga-scc.jp/ja/gene/PTCH1>

図9 PTCH1 遺伝子の構造

体質が引き継がれるということになります。

PTCH1 の遺伝学的検査は、日本では健康保険の対象とはなりません。健康保険の対象とはならないので、正確に言うと遺伝学的検査という言い方はせず、遺伝子解析というような言い方をするのが正しいのかもしれませんが。検査費用は自費で約4万円、結果が出るまでの期間は約1か月～2か月です。簡単に行える検査の値段や期間ではないということを感じておいていただければと思います。

また、PTCH1 の遺伝学的検査、遺伝解析は誰でも受けられる検査ではありません。多くの場合は、主治医の判断の下、遺伝子の病的バリエーション、変化を持つ可能性が高いと推測される方、あとは、基底細胞母斑症候群を強く疑う方を対象として行われます。全く家族歴も症状もない方に対して行う検査ではありません。

河村先生のスライドを一部お借りしてここに載せました。ここに腫瘍と好発年齢の相関というものがあり、0歳からかなり高齢のところまで、いろいろな症状が多岐にわたって出ています。基底細胞母斑症候群と診断された場合、その可能性があると考えられる人に対して適切な形で情報を伝えて、好発年齢に合わせた適切な検査や治療、様々な症状を想定した健康管理を行うことが重要というようなお話でしたが、確かに、この場合、早期発見や確定診断のツールとして、この遺伝子解析、遺伝子診断を使っただけということとはとても有用なことではない

かと思います。

また、遺伝学的な診断を行うことにはメリットとデメリットが伴います。これは、この疾患に限ったことではありませんが、遺伝子解析をする場合は、メリットとデメリットをそれぞれきっちり患者さんにお話ししていただくことが重要になります。メリットとしては、遺伝子の状況を把握することにより、より適切な管理を行うことが可能となることです。今後出現し得る症状に対する予防策の検討ができ、また、より適切な治療法が選択できることとなります。そして血縁者の方々のリスク管理につながることもメリットとして挙げられるのではないかと思います。

また、遺伝学的な検査を行うことのデメリットとしては、遺伝学的に診断されることへの精神的な負担、これはご本人もそうですし、血縁者の方も同じだと思います。その後の人生設計（妊娠、出産、就学、就労など）への影響です。症状が出ている場合はあまり関係ないかもしれませんが、任意加入の医療保険に入れないなどの影響が出てくるともデメリットの一つになります。

遺伝学的検査が役に立つかどうかというのは、我々医療サイドが決めることではなくて、それぞれ患者さんや血縁者の方々の状況によって異なるので、それぞれ検査を受ける方に決めていただくということが重要になってきます。基底細胞母斑症候群である可能性が高い場合でも、遺伝学的検査を行う

意義を説明した上で、患者さんが遺伝学的に検査、診断されることを希望しないことを選択された場合は、医療側が遺伝子検査を強制するとかいうようなことはあってはならないことになります。

複数の診療科で連携して、患者さんの予後を改善させていくことが重要です。遺伝子診療センターにどういう役割があるかということを見ると、やはりこの疾患の診療を進める中で、遺伝学的検査を行うことはどうかとか、この検査が診断、治療にどれくらい役に立つのか、検査結果によってどのようなことを次に考えていく必要があるのかということのカウンセリングの中で話し合い、患者さんの疾患への理解・受け入れを促し、この疾患を受け入れて治療を続けていただくということが大事になるのではないかと思います。

遺伝子診療センターからは以上になります。ありがとうございました。

小野：稲垣先生、ありがとうございました。

質疑応答

参加者よりいただいた質問をさせていただいてよろしいでしょうか。

稲垣：大丈夫です。

小野：常染色体顕性遺伝ということですが、家族歴のない方にこの疾患が出てくることはありますかという質問が来ております。

稲垣：家族歴のない方に関して、大体2割～3割ぐらいにこの疾患が認められます。

また、今回はこのPTCHI遺伝子1つだけについてお話しましたが、実は、2～3%になりますけれども別の遺伝子も幾つか原因遺伝子として挙げられますので、調べる場合は一度にそれらの遺伝子も全部調べることが必要になってきます。

小野：ありがとうございます。

あともう1つ質問が来ていまして、この疾患の方がお子さんを欲しいということになったときには、どのようなことに留意して遺伝カウンセリングを行いますかという質問が来ております。

稲垣：これは、この疾患に限らないことと、この疾患に限ったこと、両方あると思います。ただ、お子さんが欲しいと言われた場合、まず、先ほどの河村先生のお話のように妊孕性ということもありますので、治療のタイミングとお子さんを持つタイミングというものをしっかり考えてお話をし、治療方針なり、今後の検査などを進めていくというのが大事になるかと思っています。それは、女性の場合は特にしっかりお話しさせていただきたいと思っています。

また、今後お子さんに同じような疾患が出た場合どうしようかと悩まれる方がかなり多いのではないかと思います。この疾患があるから子供を持つ選択をしないというようなことは、その方にとってすごく大きな負担になると思うので、そういう場合は、子供を持たないという選択をしなくてもいいように、どうすると安心して出産していただけるか、遺伝の形式が引き継がれるのが50%で、50%はそうではない。もし仮にこの遺伝子が子供に引き継がれたとしても、提示症例のように早く分かれば対処することができるということを重点的にお話しして、今後の治療や出産に臨んでいただくようにしていただこうと思います。

以上です。

小野：ありがとうございました。

おわりに

今回、産科婦人科からの症例提示に対して、関連課として皮膚科、それから遺伝子診療センターから発表いただきまして、大変勉強になりました。どうもありがとうございました。

また、会場の皆様からも積極的なご質問をいただいて、このように活発な臨床懇話会となったことに感謝申し上げます。

それでは、時間となりましたので、今回の会を終了させていただきます。皆様、ご参加、どうもありがとうございました。

(宍戸孝明編集委員査読)