母斑性基底細胞癌症候群 10 家系 14 例の臨床的検討

野池 淳一・川原理 絵・清水 武
五島 秀樹・柴田 哲伸・横林 敏夫

Clinical study of 14 cases of nevoid basal cell carcinoma syndrome in 10 families

NOIKE Jun-ichi・KAWAHARA Rie・SHIMIZU Takeshi
GOTO Hideki・SHIBATA Akinobu・YOKOBAYASHI Toshio

Abstract: Nevoid basal cell carcinoma syndrome (NBCCS) is a syndrome with autosomal dominant inheritance, and strict management is needed for patients and their families owing to the high incidence of tumors that occurs with advancing age. We clinically studied 14 cases of NBCCS in 10 families that we encountered in our clinic and discussed the appropriate clinical management of NBCCS.

The major symptoms in the 14 cases were basal cell carcinoma (BCC) in 3 cases (21.4%), keratocystic odontogenic tumor (KCOT) in 14 cases (100%), palmar or plantar pits in 11 cases (78.6%), falx calcification in 9 cases (64.3%), rib abnormalities in 5 cases (35.7%), and ovarian fibroma in 1 case. No patient had medulloblastoma.

The following is considered to be appropriate as clinical management for NBCCS. For patients in whom KCOT is suspected in a department of oral and maxillofacial surgery, NBCCS screening should be performed by examination for pits and by checking family and past medical histories. In patients in whom NBCCS is suspected, examinations should be carried out for falx calcification and rib abnormalities, and further examinations should also be done in a department of dermatology for BCC and in a department of gynecology for ovarian fibroma. It should be explained to patients who meet the diagnostic criteria for NBCCS that family intervention is necessary. For infant born to NBCCS patients, examinations should be carried out from immediately after birth for early detection of medulloblastoma, and periodic examinations should be done for KCOT from the age of about 6 years, when successional teeth start to appear.

Key words: nevoid basal cell carcinoma syndrome (母斑性基底細胞癌症候群), basal cell carcinoma (基底細胞癌), keratocystic odontogenic tumor (角化嚢胞性歯原性腫瘍), medulloblastoma (髄芽腫), human patched-1 gene (PTCH1 遺伝子)

緒 言

母斑性基底細胞癌症候群 (nevoid basal cell carcinoma syndrome: 以下, NBCCS と略す) は, 易腫瘍形成, 骨格を中心とする小奇形, 異所性石灰化を特徴とする常染色体優性遺伝性疾患であり, その臨床上的管理においては, 患者自身はもちろんのこと, 家族に対しても介入が必要であ

る。本邦において NBCCS に関する文献は多数みられるが, ほとんどが少数例の報告であり, 単一施設における多数例の臨床的検討を行ったものは少ない。当科では開設以降 29 年間に 10 家系 14 例の NBCCS を経験したので, これらの臨床的検討を行い, NBCCS 患者とその家族に対する歯科医師の立場での臨床上的管理についても検討した。

長野赤十字病院口腔外科
(主任: 横林敏夫部長)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nagano Red Cross Hospital (Chief: Dr. YOKOBAYASHI Toshio)

受付日: 2012 年 11 月 5 日

採択日: 2013 年 3 月 26 日

対象および方法

対象は, 当科が開設した 1983 年 10 月から 2012 年 9 月までの 29 年間に, 当科にて診断あるいは治療を行った NBCCS の 10 家系 14 例である。診断には Kimonis ら¹⁾ の

診断基準を用いた(表1)。なお、歯原性角化嚢胞は2005年のWHO分類²⁾において角化嚢胞性歯原性腫瘍(kerato-cystic odontogenic tumor: 以下, KCOTと略す)に名称が

変更され、良性腫瘍に分類された。この診断基準をもとにNBCCSの主要な徴候の発現状況につき調査した。

結 果

1. 性別および年齢, 経過観察期間(表2)

性別は男性が6例, 女性が8例であり, 明らかな性差は認めなかった。当科初診時の年齢は, 最低が6歳, 最高が69歳で, 平均30歳であった。年代別にみると, 20歳代が4例(28.6%)と最も多く, ついで10歳未満が3例(21.4%), 10歳代が2例(14.3%)であり, 30歳未満のものが多かったが, 30歳以上のものも5例(35.7%)みられた。経過観察期間は最短が1年, 最長が27年であり, 7例は経過観察を継続中であるが, 7例は転居や自己判断で通院をやめてしまい, 以後の経過観察が不可能であった。

2. 家系(図1)

家系1: 症例1は両親に関しては不明であったが, 兄に顎骨嚢胞(診断不明)摘出の既往があった。

家系2: 症例2は父親に顎骨嚢胞(診断不明)摘出の既往があった。長女(症例10)は6歳時, 次女(症例12)は7歳時に当科を受診し, いずれもNBCCSと診断された。

家系3: 症例3は母親に顎骨嚢胞(診断不明)摘出の既往があった。妹(症例8)は16歳時に当科を受診しNBCCSと診断された。症例3の娘は出生後早期に他院を受診した

表1 Kimonis ら¹⁾による母斑性基底細胞癌症候群の診断基準

大症状2つ, あるいは大症状1つと小症状2つを満たす場合, 母斑性基底細胞癌症候群(NBCCS)と診断

大症状
1. 2個以上, あるいは20歳未満の基底細胞癌
2. 歯原性角化嚢胞(角化嚢胞性歯原性腫瘍)(組織学的に証明)
3. 3個以上の手掌, 足底の小陥凹
4. 大脳鎌の石灰化
5. 肋骨異常(二分肋骨, 癒合あるいは極端な扁平化等)
6. 第一度近親(親, 子, 同胞, 二卵性双生児)にNBCCSをもつ
小症状
1. 大頭症(身長で補正後)
2. 先天奇形(口唇口蓋裂, 前頭突出, 粗野顔貌, 両眼隔離)
3. その他の骨格異常(Sprengel変形, 胸郭変形, 合指症)
4. X線検査の異常(トルコ鞍骨性架橋, 脊椎の異常, 手足のモデリング欠損, 手足の火焰様透過像)
5. 卵巣線維腫
6. 髄芽腫

表2 自験例の概要および主要な徴候の発現状況

症 例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
性 別	女	男	女	男	男	女	男	女	男	女	女	女	男	女	男:女=6:8
初診時年齢(歳)	49	21	8	27	26	59	25	16	14	6	30	7	69	66	平均30歳
経過観察期間	10y6m (中止)	27y (継続)	26y8m (継続)	4y7m (中止)	2y5m (中止)	1y (中止)	1y9m (中止)	15y5m (継続)	1y4m (中止)	13y6m (継続)	1y (中止)	9y7m (継続)	3y (継続)	1y3m (継続)	
最終診察時年齢(歳)	60	48	35	32	28	60	27	31	15	20	31	17	72	67	平均39歳
基底細胞癌			○										○	○	3/14 (21.4%)
初発年齢(歳)			26										69	66	平均54歳
病変数			4										3	2	平均3.0個
角化嚢胞性歯原性腫瘍	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	14/14 (100%)
初発年齢(歳)	49	15	8	27	14	59	25	16	14	10	30	8	69	66	平均29歳
病変数	2	4	6	2	5	1	5	5	3	6	2	8	1	1	平均3.6個
再発病変数			2							2		3			再発率15.2%
手掌・足底の小陥凹		○	○	○	○		○	○	○		○	○	○	○	11/14 (78.6%)
大脳鎌石灰化	○	○		○	○	○	○				○		○	○	9/14 (64.3%)
肋骨異常		○		○	○					○		○			5/14 (35.7%)
卵巣線維腫	○	—		—	—		—		—	△*			—		1/8 (12.5%)
髄芽腫															0/14

*右卵巣に充実性腫瘤を認め, 卵巣線維腫が疑われる所見であるが, 摘出せずに経過観察中である。

図1 当科で経験した母斑性基底細胞癌症候群の10家系
NBCCSの診断を受けているものを斜線で示した。

が、NBCCSとは診断されなかった。

家系4：症例4は両親に関しては不明で同胞はなかった。

家系5：症例5は姉も他院にてNBCCSの診断を受けていた。母親(症例6)に対しても当科で検査を行ったところ、KCOTが発見され、NBCCSと診断された。

家系6：症例7は両親に関しては不明であった。二人の兄も当科を受診したが、NBCCSとは診断されなかった。

家系7：症例9は父親に顎骨嚢胞(診断不明)摘出の既往があった。妹も当科を受診したが、NBCCSとは診断されなかった。

家系8：症例11は両親に関しては不明で同胞はなかった。

家系9：症例13の母親と二人の妹は他院にてNBCCSと診断されていた。兄は病名不明であるが1歳で死亡していた。弟も他院を受診していたがNBCCSとは診断されなかった。息子に対しても検査を勧め、他院を受診したが

NBCCSとは診断されなかった。

家系10：症例14は弟が他院でNBCCSと診断されたため当院皮膚科を受診し、BCCが認められたためNBCCSと診断された。紹介にて当科を受診し、KCOTが発見された。母親に皮膚癌(診断不明)切除の既往があった。二人の妹ともう一人の弟も他院を受診したがNBCCSとは診断されなかった。二人の息子に対しても当科受診を勧めているが、現在のところ来院していない。

3. 主要な徴候の発現状況および処置

1) 基底細胞癌(basal cell carcinoma: 以下、BCCと略す)

BCCについては、視診あるいは患者からの申告にてBCCが疑われた5例のみ、当院皮膚科に精査を依頼した。症例14は、当院皮膚科でBCCを指摘されたのちに当科を受診していた。

BCCは症例3、症例13、症例14の3例(21.4%)に認め

た。初発年齢は、症例3が26歳、症例13が69歳、症例14が66歳であった。年代別にみると、最終診察時20歳未満の2例にはBCCを認めず、20歳以上40歳未満の7例中1例(14.3%)、40歳以上の5例中2例(40.0%)にBCCを認めた。部位および病変数は、症例3が頭頂部、顔面2箇所、上背部の計4病変、症例13が側頭部、大腿屈側、陰囊の計3病変、症例14が側頭部2箇所の計2病変であった。形状は、症例3はいずれも母斑に類似した茶褐色の腫瘍、症例13はいずれも発赤を伴うびらん、症例14はいずれも黒色結節状の腫瘍であった。

2) 角化嚢胞性歯原性腫瘍(KCOT)

KCOTについては、全例で初診時にパノラマX線検査を施行し、病変が確認された場合にはCT検査を追加し、摘出標本の病理組織学的検査にて確定診断を得た。術後1年間は3か月毎のパノラマX線検査、それ以降は1年毎のパノラマX線検査および、必要に応じてCT検査による経過観察を行うことを原則とした。初診時のパノラマX線検査にて病変を認めなかった場合には、1年毎のパノラマX線検査による経過観察を行った。なお、症例2は当科初診時21歳、症例5は26歳であったが、それぞれ15歳時、14歳時に他施設にてKCOT摘出の既往があった。

KCOTは14例全例(100%)に認めた。初発年齢は最低が8歳、最高が69歳で、平均29歳であった。年代別にみると、初発年齢が20歳未満のものは14例中7例(50.0%)、20歳以上40歳未満のものは3例(21.4%)、40歳以上のものは4例(28.6%)であった。若年時より継続的に経過を観察しえた症例についてみると、症例3では当科初診の8歳時に2病変を認め、18歳までにさらに4病変を生じたが、その後35歳まで新規病変を認めていない。症例10では6歳時のパノラマX線検査においてKCOTを認めなかったが、10歳時に3病変を認め、18歳までにさらに3病変を生じていた。症例12では7歳時のパノラマX線検査においてKCOTを認めなかったが、8歳時に2病変を認め、16歳までにさらに6病変を生じていた。一人あたりの病変数は、最低が1病変、最高が8病変で、平均3.6病変であった。単発例は3例(21.4%)、多発例は11例(78.6%)であった。

治療は全病変に対して手術が施行されていた。当科一次症例である46病変についてみると、手術方法は摘出術が43病変(93.5%)、開窓後摘出術が3病変(6.5%)で、顎骨切除術を施行されたものはなかった。摘出標本の裏装上皮はすべて錯角化を呈していた。再発は46病変中7病変(15.2%)に認めた。再発までの期間は最短が4か月、最長が4年8か月で、平均3年2か月であった。再発部位は保存した埋伏歯の周囲が4病変、近接する歯根の周囲が3病変であった。

3) 手掌あるいは足底の小陥凹(pits)

手掌あるいは足底のpitsについては、全例で初診時に視診にて診断した。

pitsは14例中11例(78.6%)に認めた。年齢は最低が7歳、最高が69歳で、平均28歳であった。年代別にみると、初診時20歳未満の5例中4例(80.0%)、20歳以上40歳未満の5例全例(100%)、40歳以上の4例中2例(50.0%)にpitsを認めた。

4) 大脳鎌の石灰化

大脳鎌の石灰化については、全例で初診時に頭部正面X線検査にて診断した。

大脳鎌の石灰化は14例中9例(64.3%)に認めた。年齢は最低が21歳、最高が69歳で、平均41歳であった。年代別にみると、初診時20歳未満の5例では1例も認めなかったが、20歳以上40歳未満の5例全例(100%)、40歳以上の4例全例(100%)に大脳鎌の石灰化を認めた。

5) 肋骨異常

肋骨異常については、全例で初診時に胸部X線検査にて診断した。

肋骨異常は14例中5例(35.7%)に認めた。年齢は最低が6歳、最高が27歳で、平均17歳であった。年代別にみると、初診時20歳未満の5例中2例(40.0%)、20歳以上40歳未満の5例中3例(60.0%)に肋骨異常を認め、40歳以上の4例には1例も認めなかった。肋骨異常を認めた5例のうち、2例は第3肋骨の二分、2例は第4肋骨の二分、1例は第3肋骨と第4肋骨の癒合であった。

6) 小症状

先天奇形については、口唇口蓋裂は1例も認めず、前頭突出を7例(50.0%)、両眼隔離(interocular biorbital index(両外眼角間距離/両内眼角間距離×100)が300以下のもの)を全例(100%)に認めた。骨格異常については、症例3と症例8の姉妹に両側の第2足指と第3足指の合指症を認めた。X線検査の異常については、症例2に脊椎の側弯を認めた。卵巣線維腫について、症例1は52歳時に当院婦人科にて腫瘍摘出術を施行され、病理組織学的に卵巣線維腫の診断を受けた。症例3は26歳時、症例8は24歳時、症例10は19歳時、症例12は16歳時に、当院婦人科に精査を依頼したが、症例10以外には異常所見は認めなかった。症例10は右卵巣に4cm大の充実性腫瘍を認め、卵巣線維腫が疑われる所見であるが、摘出せずに経過観察中である。症例6、症例11、症例14は卵巣の検査を行っていない。髓芽腫は1例も認めなかった。

考 察

近年、本邦においてNBCCSが注目されており、2009年から2011年にかけて厚生労働省難治性疾患克服研究事業

表 3 主要な徴候の発現頻度 ～疫学調査の比較～

	英 国	豪 州	米 国	日 本	自験例
症例数	84	118	105	157	14
家系数	29	64	26	139	10
基底細胞癌：合計 (%)	33 / 70 (47)	90 / 118 (76)	71 / 90 (80) *	56 / 148 (38)	3 / 14 (21)
20 歳以上 (%)	33 / 45 (73)	71 / 84 (85)	58 / 64 (91) *	53 / 103 (51)	3 / 12 (25)
40 歳以上 (%)	19 / 21 (91)	35 / 37 (95)	34 / 35 (97) *	33 / 46 (72)	2 / 5 (40)
角化嚢胞性菌原性腫瘍：合計 (%)	46 / 70 (66)	85 / 113 (75)	78 / 118 (74)	126 / 146 (86)	14 / 14 (100)
20 歳以上 (%)	37 / 45 (82)	66 / 82 (80)	60 / 74 (81)	92 / 101 (91)	7 / 7 (100)
40 歳以上 (%)	19 / 21 (91)	25 / 35 (71)	29 / 38 (76)	32 / 39 (82)	4 / 4 (100)
手掌，足底の小陥凹 (%)	50 / 70 (71)	82 / 103 (80)	89 / 102 (87)	86 / 143 (60)	11 / 14 (79)
大脳鎌の石灰化 (%)		81 / 89 (92)	53 / 82 (65)	78 / 98 (80)	9 / 14 (64)
肋骨異常 (%)			30 / 82 (38)	44 / 121 (36)	5 / 14 (36)
卵巣線維腫 (%)	6 / 25 (24)	9 / 63 (14)	9 / 52 (17)	5 / 40 (13)	1 / 8 (13)
髄芽腫 (%)	3 / 84 (4)	1 / 118 (1)	4 / 105 (4)	4 / 120 (3)	0

*白人に限定した数値

の一環として本症候群の全国調査が行われ、47 施設より 311 例が集計された^{3,4)}。これは本邦の人口当たり換算すると 235,800 人に 1 人の割合となる。一方、英国における最新の報告⁵⁾では、出生時における NBCCS の罹患率は 18,976 人に 1 人にのぼるとされており、この結果と比較すると、本邦における NBCCS 患者の報告数は少ない。

NBCCS 患者にみられる主要な徴候について、英国⁶⁾、豪州⁷⁾、米国¹⁾、日本⁴⁾における発現状況の比較を表に示す(表 3)。本邦においては海外と比較して BCC の発現率が低く、KCOT の発現率はやや高い。また、全国調査^{3,4)}の回答数より、本邦において NBCCS を取り扱う診療科は歯科・口腔外科がもっとも多かった。そのため、われわれ歯科医師は他の診療科との連携治療において重要な役割を担う必要がある。そこで、NBCCS 患者とその家族に対する歯科医師の立場での臨床上的管理について検討した。

口腔外科を受診し KCOT が疑われる患者においては、KCOT が NBCCS に関連して発生している可能性を考慮しなければならない。NBCCS 患者における KCOT は必ずしも多発性にみられるとは限らないため、KCOT が疑われる患者に対しては、単発性であっても全例で NBCCS のスクリーニングを行うべきである。手掌および足底の pits は、視診のみで診断が可能であること、出生後早期より高率に確認されること、NBCCS 患者以外ではほとんどみられず特異性が高いこと^{1,6,7)}より、NBCCS のスクリーニングにおいてきわめて有用で、自験例においても各国の疫学調査と同様に、全年齢層で高率に認められた。また、NBCCS 患者は特徴的な顔貌を呈することが多く、自験例では両眼隔離が全例、前頭突出が半数に認められた。家族

歴および既往歴、手掌あるいは足底の pits、特徴的な顔貌所見などから NBCCS が疑われる場合には、X 線検査にて大脳鎌の石灰化および肋骨異常の有無を確認し、診断を進める。これらも pits と同様に、NBCCS において高率に発現し、かつ特異性が高い徴候である¹⁾。大脳鎌の石灰化は若年者では確認できないことが多いが、加齢に伴い発現率が上昇し、自験例では 20 歳以上の全例に認められた。肋骨異常は他の大症状と比較すると発現率が低いものの、出生時より確認されるため、若年者の診断においては特に有用である。ここまでの検査で NBCCS であると考えられる場合には、腫瘍性疾患である BCC および卵巣線維腫の精査を行う必要がある。BCC は、自験例では衣服で覆われる部位にもみられ、形状は患者により異なっていたため、皮膚科での精査が望ましいと思われた。また、卵巣線維腫は無症状の場合が多いが、茎捻転を伴うと卵巣の閉塞をきたすことがあるため、思春期以降の特に出産歴のない女性に対しては、婦人科に精査を依頼するべきであると考え、自験例においても、婦人科でのスクリーニング検査にて、19 歳女性に無症状の卵巣腫瘍が発見された。NBCCS の診断基準を満たす場合には、遺伝性疾患であることを説明し、家族に未検査のものがいる場合には、医療機関を受診するように勧めることが必要と思われる。また、遺伝カウンセリングについて説明し、希望する場合には遺伝子科を紹介する。NBCCS の責任遺伝子としては human patched-1 (PTCH1) が同定されており^{8,9)}、確定診断としての遺伝子検査が臨床応用され、近年は発症前診断、保因者診断、出生前診断が可能となっている。

NBCCS 患者から産まれた児に対しては、出生後早期か

ら高率に認められる pits および肋骨異常が診断に有用であるが、成長とともに顕在化する徴候が多いため、確定診断のために必要に応じて遺伝子検査も検討する。NBCCS と診断された児に対しては、特に髄芽腫に対する注意が必要である。髄芽腫は自験例では1例も認められず、各国の疫学調査においても発現率が低い、きわめて悪性度の高い腫瘍である。NBCCS 患者における初発年齢は孤発例より低く、平均で28か月という報告¹⁰⁾があるため、出生後早期より定期的なMRI検査を施行することが望ましい。また、BCCの予防のため、幼少期より過度の紫外線を浴びないように指導する必要がある。KCOTの発生時期は不明であるが、当科で若年時より継続的に経過を観察し得た患者についてみると、KCOTの形成は歯の交換期より開始されるのではないかと推察される。そのため、KCOTに対しては永久歯の萌出し始める6歳頃から積極的に介入するのがよいと考える。

BCCや髄芽腫に対する治療は、いずれも手術が第一選択となることが多いが、放射線感受性が高いため、根治療法や補助療法として放射線療法が施行されることもある。しかし、NBCCS患者においては、放射線照射野にBCCが多発し、深刻な浸潤傾向を示すことが多いとされているため^{1,6,7)}、注意が必要である。KCOTに対しては、多くの場合に摘出術や開窓後摘出術により根治が期待できるが、腫瘍が増大した場合には、近接する歯の抜去や顎骨切除術が必要となることも考えられるため、早期発見・早期治療がきわめて重要である。KCOTの再発は自験例ではいずれも混合歯列期に生じており、この時期には特に注意が必要であると思われた。自験例では保存した埋伏歯の周囲や近接する歯根の周囲にみられたため、このような歯に対しては抜歯や歯根端切除術といった根本的な対応をとるか、保存した場合には特に慎重な経過観察が必要であると考えられる。

NBCCS患者に対しては、その家族も含め長期的に介入し、早期診断および、適切な時期に適切な検査・治療を行うことが重要である。そのためには、本邦における診断基準やガイドラインの作成が必要であると思われた。

結 語

当科で経験したNBCCSの10家系14例の臨床的検討を行い、歯科医師の立場からその臨床上の管理について検討した。

引用文献

- 1) Kimonis VE, Goldstein AM, et al : Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet* 69: 299-308, 1997.
- 2) Barnes L, Eveson J, et al : WHO classification of tumours: Pathology and genetics of head and neck tumors. IARC Press, Lyon, 2005, p306-307.
- 3) 宮下俊之, 桐生麻衣子, 他 : 見逃してはいけない家族性腫瘍 : 本邦における母斑性基底細胞癌症候群の遺伝子変異と臨床的特徴. *家族性腫瘍* 11: 14-18, 2011.
- 4) Endo M, Fujii K, et al : Nationwide survey of nevoid basal cell carcinoma syndrome in Japan revealing the low frequency of basal cell carcinoma. *Am J Med Genet* 158: 351-357, 2012.
- 5) Evans DG, Howard E, et al : Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from UK family genetic register service. *Am J Med Genet* 152: 327-332, 2010.
- 6) Evans DG, Ladusans EJ, et al : Complications of naevoid basal cell carcinoma syndrome: results of a population based study. *J Med Genet* 30: 460-464, 1993.
- 7) Shanley S, Ratcliffe J, et al : Nevoid basal cell carcinoma syndrome: review of 118 affected individuals. *Am J Med Genet* 50: 282-290, 1994.
- 8) Hahn H, Wicking C, et al : Mutations of the human homolog of *Drosophila* patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell* 85: 841-851, 1996.
- 9) Johnson RL, Rothman AL, et al : Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. *Science* 272: 1668-1671, 1996.
- 10) Amlashi SFA, Riffaud, L, et al : Nevoid basal cell carcinoma syndrome: relation with desmoplastic medulloblastoma in infancy. *Cancer* 98: 618-624, 2003.