同一家系に発現した母斑基底細胞癌症候群の3例

渡辺 高^{1,2)}・友松 伸允²⁾・細木 美佐^{2,3)}
稲葉 好則²⁾・原田 清²⁾・藤井 英治¹⁾

Nevoid basal cell carcinoma syndrome: A report of 3 cases in a maternal relationship

WATANABE Takashi^{1,2)}・TOMOMATSU Nobuyoshi²⁾・HOSOKI Misa^{2,3)}
INABA Yoshinori²⁾・HARADA Kiyoshi²⁾・FUJII Eiji¹⁾

Abstract: The main stigmata of the nevoid basal cell carcinoma syndrome (NBCCS) are developmental abnormalities, including palmar or plantar pits, bifid ribs, calcification of the falx cerebri, and a high susceptibility to several neoplasms, such as basal cell carcinomas of the skin, keratocystic odontogenic tumors (KCOTs) of the jaw, and medulloblastomas. NBCCS is a hereditary disorder caused by mutations in human patched-1 gene (*PTCH1*) and transmitted in an autosomal dominant manner. Three cases of NBCCS in a maternal relationship are reported. We analyzed the *PTCH1* gene in 2 patients (siblings) and detected identical deletion mutations (germline mutations). In patients with NBCCS, the KCOT-causing mutation is usually inherited through the germline. Thus the susceptibility to KCOT is present in every cell of the body. Consequently, KCOT associated with NBCCS shows a trend toward multiplicity. The early detection of KCOT during follow-up using computed tomography and other diagnostic imaging techniques allowed minimally invasive surgical treatment and good outcomes.

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

緒 言

母斑基底細胞癌症候群 (Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome: NBCCS) は、掌蹠小陥凹、二分肋骨、大脳鎌の石灰化などの異常や基底細胞癌、角化嚢胞性歯原性腫瘍、髄芽腫などにおける易腫瘍形成性を特徴とし、腫瘍抑制遺伝子とされる *PTCH1* 遺伝子 (*human patched-1 gene*) の変異を伴う常染色体優性遺伝性疾患である。NBCCS に関連した角化嚢胞性歯原性腫瘍 (keratocystic odontogenic tumor: KCOT) の臨床症状の特徴はその高い再発率と多発性にある。今回われわれは NBCCS を有する同一家系内のうち3名と遭遇した。このうち2名の患者 (兄妹) で *PTCH1* の遺伝子検査を

実施した結果、全く同一の欠失変異 (生殖細胞系変異) が認められた。初回治療後の経過観察期間中は、KCOT の新発生や再発の早期発見につとめ、侵襲の少ない治療により良好な結果を得ることができたのでその概要を報告する。また、NBCCS に関連した KCOT と孤発性 KCOT の再発率の相違についても文献的考察を加えた。

症 例 1

患 者: 11 歳, 男児。

主 訴: X 線写真異常像の精査希望。

初 診: 2007 年 5 月。

¹⁾ 市立甲府病院歯科口腔外科
(主任: 藤井英治部長)

²⁾ 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科顎顔面頸部機能再建学講座顎顔面外科学分野
(主任: 原田 清教授)

³⁾ 東京都保健医療公社大久保病院歯科口腔外科
(主任: 三上 眞医長)

¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kofu Municipal Hospital (Chief: Dr. FUJII Eiji)

²⁾ Division of Maxillofacial Surgery, Department of Maxil-

lofacial and Neck Reconstruction, Faculty of Medical and Dental Sciences, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University (Chief: Prof. HARADA Kiyoshi)

³⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation Ohkubo Hospital (Chief: Dr. MIKAMI Makoto)

受付日: 2014 年 10 月 15 日

採択日: 2016 年 2 月 23 日

現病歴：学校歯科検診にて歯列不正を指摘され近在歯科医院を受診。パノラマX線写真にて多発性の嚢胞様透過像を指摘された。

既往歴：喘息疑い。

全身所見：身長 154cm, 体重 43kg, 栄養状態良好。

顔貌所見：顔貌左右対称。幅広鼻根, 両眼隔離を認めた。

口腔内所見：歯列不正, 過蓋咬合および高口蓋で, 「1-5」の歯肉頬移行部には腫脹を認めた。

画像所見：

顎骨 X 線画像所見：パノラマ X 線, CT で下顎正中中部, 「7」部から右側下顎枝, 左側上顎臼歯部から上顎洞内にかけて軟部濃度を示す病変が存在した (写真 1)。

胸部 X 線画像所見：左側第3肋骨が前方部分で2本に分岐している二分肋骨を認めた。

臨床診断：NBCCS。

処置および経過：2007年6～7月に生検を兼ねてすべての嚢胞様病変の開窓術を施行。同年11月, 全身麻酔下に3か所の腫瘍摘出術を施行し, 周囲骨を削除した (摘出・搔爬術)。翌2008年1月に「8」 (埋伏歯) の歯冠を取り囲む透過像の増大を認めたため, 局所麻酔下に抜歯して病変の摘出・搔爬術を施行した。2010年9月には左側上顎臼歯部に再発所見を認めたため, 局所麻酔下に病変を摘出・搔爬した。2013年9月, すでに抜歯してあった「8」相当部位に嚢胞様病変が形成されたため局所麻酔下に摘出・搔爬術を施行した。術後1年11か月経過した現在, 再発所見は認められていない。

病理組織学的診断：いずれも KCOT。

症例 2

患 者：9歳, 女兒, 症例1の妹。

主 訴：X線写真異常像の精査希望。

初 診：2007年5月。

現病歴：2007年5月に症例1とともに近在歯科医院を受診。パノラマX線写真にて左側下顎臼歯部に嚢胞様透過像を指摘された。

既往歴：喘息疑い。

全身所見：身長 134 cm, 体重 30.5kg, 栄養状態良好で, 手掌部に点状小窩 (Pit) を認めた。

顔貌所見：顔貌左右対称。幅広鼻根, 両眼隔離を認めた。

口腔内所見：顕著な歯列不正は認められなかったが左側下顎臼歯部歯槽頂に羊皮紙様感を触知した。

画像所見：

顎骨 X 線画像所見：パノラマ X 線および CT で「7」 (未萌出歯) の歯冠を含んだ軟部濃度を示す病変を認めた (写真 2)。

胸部 X 線画像所見：右側第4肋骨が前方部分で2本に分岐している二分肋骨を認めた。下位頸椎に癒合不全のた

写真 1 初診時パノラマ X 線画像 (症例 1)
パノラマ X 線画像の 3 か所 (矢頭) に嚢胞様透過像を認める。

写真 2 初診時パノラマ X 線画像 (症例 2)
パノラマ X 線画像の 1 か所 (矢頭) に嚢胞様透過像を認める。

め左右に分かれた二分脊椎を認めた。

臨床診断：NBCCS。

処置および経過：2007年6月, 局所麻酔下に「7」 (未萌出歯) の歯冠周囲の病変を摘出し, 周囲骨を削除した。2009年2月に「4」 (未萌出歯) 歯冠周囲の透過像拡大を認めたため, 局所麻酔下に「D」を抜歯して, 病変摘出・搔爬術を施行した。同年8月には「3」 (未萌出歯) 歯冠周囲の透過像拡大を認めたため, 局所麻酔下「C」抜歯して, 病変摘出・搔爬術を施行した。2011年4月, CT画像にて「8」相当部に埋伏智歯は存在しないものの嚢胞様病変を認め, 摘出・搔爬術を施行した。2012年3月, 「7」未萌出歯 (既手術部) の歯冠を取り囲む透過像が再度拡大傾向を示したため, 病変摘出・搔爬とともに「7」抜歯した。術後3年5か月が経過した現在, KCOT摘出部位には骨形成が認められ, 再発所見は認められていない。

病理組織学的診断：いずれも KCOT。

症 例 3

患 者：13歳, 男児, 症例1の従兄弟。

主 訴：「8」部の腫脹と疼痛。

初 診：2013年4月。

現病歴：2013年1月頃より「8」部に腫脹疼痛を自覚し,

写真3 初診時パノラマX線画像(症例3)

パノラマX線画像の5か所(矢頭)に嚢胞様透過像を認める。

近在歯科を受診。パノラマX線写真にて同部に嚢胞様透過像が認められた。

既往歴：アトピー性皮膚炎，右目視力障害。

全身所見：身長170cm，体重53kg，栄養状態良好で右側手掌部に点状小窩を認めた。

顔貌所見：顔貌左右対称，右目に斜視，両眼隔離を認めた。

口腔内所見： $\overline{8}$ は埋伏しており同部歯肉に圧痛を認めた。過蓋咬合を認めるが，顕著な歯列不正，高口蓋および口蓋裂等は認められなかった。

画像所見：

顎骨X線画像所見：パノラマX線写真では $\overline{8}$ の歯冠を含む透過像を認めた(写真3)。CTでは $\overline{8}$ 歯冠部および $\overline{76}$ 舌側歯槽部に嚢胞様病変を認めた，さらに両側上顎洞内に $\overline{8}$ 埋伏歯を内部に含む嚢胞様病変を認めた。

頭部X線画像所見：正面像(PA)で大脳鎌に軽度の石灰化を認めた。

胸部X線画像所見：右側第4肋骨が前方部分で2本に分岐している二分肋骨を認め，下位頸椎には癒合不全のため左右に分かれた二分脊椎を認めた(写真4)。

臨床診断：NBCCS。

処置および経過：2013年5月，全身麻酔下に計5か所の病変を摘出し，周囲骨を削除した。術後3か月時のCT画像にて $\overline{4}$ 舌側歯槽部に嚢胞様病変を認めたため(写真5A)，2013年12月に局所麻酔下に摘出・搔爬術を施行した。術後1年1か月を経過した時点で，再発所見は認められていない。

病理組織学的所見：いずれの摘出標本においても，嚢胞壁は柵状に配列した基底細胞層と錯角化した重層扁平上皮から成り，結合組織との境界は平坦であった(写真6A)。嚢胞壁から離れた部位に上皮島や娘嚢胞が認められた(写真6B)。

病理組織学的診断：いずれもKCOT。

遺伝子検査：PTCHI遺伝子の遺伝子解析に関して，書

写真4 胸部X線画像(症例3)

二分肋骨(矢頭)，二分脊椎(矢印)を認める。

写真5 KCOTの画像所見(症例3)

CT画像(A)で確認できる舌側の病変(矢印)はパノラマX線画像(B)では認知することができない(矢頭)。

面による同意の得られた症例1，2に対して，山梨大学医学部附属病院遺伝子疾患診療センターに遺伝子検査を依頼した。遺伝子解析は，倫理委員会での承認を得たうえで，北里大学医学部分子遺伝学教室において実施された。その結果，症例1，2ともに全く同じ変異が確認され，PTCHI遺伝子のエクソン15の塩基配列の2,477番目のTが1塩基欠失していた(図1，c.2477delTと表記)。塩基配列が欠

損したTから次のCに代わることでコドンがずれ、該当部のフェニルアラニン (F) がセリン (S) に変わっていた (図1, p.F826SfsX4 と表記)。

写真6 病理組織像 (H-E 染色) (症例3)
典型的な KCOT 像を示す (A:×400)。
矢頭で示す部位に上皮島, *で示す部位に娘嚢胞を認める (B:×100)。

考 察

NBCCS の診断基準は、多様な臨床症状を大基準と小基準に分類しその組み合わせで決められている。2011年に BCNS Colloquium Group が提示した診断基準¹⁾を用いて自験例を照らし合わせると、3例とも条件を満たしていた (表1)。NBCCS は常染色体優性遺伝性疾患であり、両親の1人から70～80%は疾患を受け継いでいるとされる^{2,3)}。日本における出生時の全国調査 (2009～2011年) では311例が集計され、発症率は235,800人に1人の割合である⁴⁾。自験例でも同一家系内に5名 (自験例3名とその母親2名) のNBCCS患者を認め、その他に顎嚢胞の既往は2名に認められた (図2)。

このNBCCSの責任遺伝子である *PTCH1* は、臨床的に分子遺伝学的検査により同定され²⁾、診断基準の1つとされている¹⁾。*PTCH1* は胎児期には体の形態を形成し、生後は毛や皮膚の維持に働くと考えられているソニックヘッジホッグ (Shh) シグナル経路^{3,5)}の受容体タンパク質として存在する。自験例のうち遺伝子解析を実施できた症例1, 2において、*PTCH1* にフレームシフト変異を認めた。塩基が1つ欠失することにより、図1のような終止コドン (TGA) が形成されて、不完全タンパク質が生じたと考えられる。この受容体タンパク構造の変化により Shh シグナル経路の機能が低下し、本疾患の発症につながったと推測される。*PTCH1* 変異にはホットスポットは知られておらず、新たな家系では、ほとんどが未検出の変異となる。

図1 症例1, 2の遺伝子変異

症例1, 2ともに *PTCH1* 遺伝子のエクソン15に c.2477delT (タンパク質表記で p.F826SfsX4) と表記したフレームシフト変異 (1塩基欠損) が検出された。

F: フェニルアラニン S: セリン *終止コドン

表1 NBCCS 診断基準

・大基準	自験例		
	症例 1	症例 2	症例 3
(1) 20 歳までの基底細胞癌	—	—	—
(2) 20 歳までの顎骨性の角化嚢胞性歯源性腫瘍	○	○	○
(3) 手掌または足底の点状小窩	—	○	○
(4) 大脳鎌の層状石灰化	—	—	○
(5) 髄芽腫（主に線維形成性）	—	—	—
(6) 一親等血縁者に NBCCS をもつ	○	○	○
・小基準			
(1) 肋骨異常	○	○	○
(2) 他の特異的な骨格奇形 （脊椎奇形、脊椎後側湾症、短縮第 4 中手骨、軸前性・後性指過剰症）	—	○	○
(3) 巨頭症	—	—	—
(4) 口唇・口蓋裂	—	—	—
(5) 卵巣 / 心臓線維腫	—	—	—
(6) 腸間膜リンパ節嚢胞	—	—	—
(7) 目の異常（斜視、両目隔離症、先天性白内障、緑内障など）	○	○	○
計）大基準	2	3	4
小基準	2	3	3

○：有り —：ないもしくは未検査

① 1 つの大基準＋分子遺伝的確認 ② 2 つの大基準 ③ 1 つの大基準＋2 つの小基準

①～③ のどれかを満たせば母斑基底細胞癌症候群（NBCCS）と診断

BCNS Colloquium Group：Am J Med Genet Part A 155: 2091-2097. より

図2 本症例の家系図

同一家系内に NBCCS を 5 名、顎嚢胞を 2 名に認めた。

また、*PTCH1* 変異の種類ではフレームシフト変異が最も多く、検出される *PTCH1* 変異の半数以上 (53%) になると報告されている⁴⁾。なお、NBCCS の遺伝子型と表現型との間には明らかな相関関係は認められていない⁴⁾。

口腔外科領域に関連する KCOT は、NBCCS の 60～90% に認められ^{3,6)}、5 歳頃より発生し 12～19 歳にかけてその発育のピークを示すため⁵⁾、その存在を把握することは NBCCS の早期発見に有用である。*PTCH1* 変異は NBCCS と関連のない孤発性の KCOT においても認められることから、KCOT の発現そのものに関わっている可能性が指摘されている。従来の報告では、孤発性 KCOT において確認される *PTCH1* 変異の発現頻度は 30% 前後とされていた。しかし Qu ら⁷⁾ は孤発性 KCOT の検体から結合組織を取り除き上皮層のみを取り出して分析した結果、84% に *PTCH1* 変異が認められたとしている。これは NBCCS に関連した KCOT における *PTCH1* 変異の発現頻度とほぼ一致している。組織発生に関して、KCOT は歯堤由来の歯源性遺残上皮や迷入した口腔粘膜上皮から生じるとされているが、*PTCH1* 変異は、この遺残上皮が成長の段階で退行していくのを妨げることで腫瘍発生に関わっていると考えられている⁷⁾。

遺伝子の変異には生殖細胞系変異と体細胞変異があり、生殖細胞に生じた遺伝子の変異は生まれてくる子供のすべての細胞の DNA に組み込まれて遺伝する。一方、体細胞

変異は後天的に獲得される遺伝子変異で、原則的に次世代に受け継がれることはない。Guo ら⁸⁾は、NBCCSに関連した KCOT 症例の 71.43%に *PTCH1* の生殖細胞系変異を認めている。これに対して孤発性 KCOT に認められた *PTCH1* 変異はすべて体細胞変異であった⁸⁾。NBCCSに関連した KCOT の再発率について、植村らは 38.1%と報告しており⁹⁾、孤発性 KCOT の再発率 15.8%¹⁰⁾と比較するとかかなり高いことが分かる。その要因の1つに、嚢胞周辺にある娘嚢胞や上皮島の存在が指摘されている。これらは細胞増殖能も高く、NBCCS に発現が多いことが知られている¹¹⁾。前述したように、NBCCS では腫瘍を発生させる遺伝子変異が生殖細胞系列を通して遺伝するため、体のすべての細胞に受け継がれている。したがって KCOT は、歯堤の遺残上皮の存在し得る上下顎のあらゆる部分から multifocal に発生することになる。この考え方は、娘嚢胞や上皮島の存在を示す病理組織学的な所見とも矛盾せず、NBCCS における KCOT の多発性、易再発性を説明し得るものであろう。これに対し、孤発性 KCOT における遺伝子変異は体細胞変異であるため、腫瘍化した細胞内だけに生じており、病変を取り残さなければ再発しないことになる。そのため当科では、すべての KCOT 摘出後、周囲骨を一層削除している。

この NBCCS に関連した KCOT の経過観察においては、最初の腫瘍摘出後、2年間以上腫瘍の再発を認めなくなるまで、もしくは21歳に達するまでは、6か月に1回のパノラマ X 線画像診断が推奨されている²⁾。さらに、CT もしくは MRI 検査を追加すると KCOT の新発生や再発の早期発見につながると考えている。自験例のなかでも、肉眼所見やパノラマ X 線画像では見過ごした歯槽部の小嚢胞を CT で検出できた症例を経験している(写真 5A, B)。2015 年時点で、症例 1, 2 はいずれも経過観察期間が 8 年であり、症例 3 は 2 年となる。

初診時に存在した比較的大きな KCOT の摘出・搔爬には全身麻酔を要したが、それ以降に再発あるいは新発生した病変は早期に発見できたことから、すべて局所麻酔下に摘出・搔爬術が可能であった。経過観察は、全身麻酔手術後 3 か月間はおよそ 2 週間隔、術後半年までは 1 か月間隔で行った。局所麻酔下での KCOT 摘出術の場合には、術後 2 か月間は 2 週間隔で診察を行った。それ以外の期間は、学校の休暇を利用して経過を観察した。経過観察中は、肉眼所見および臨床症状に問題がなければ、パノラマ X 線および CT 撮影を 6 か月～1 年の間隔で実施した。

NBCCS は、適切に症状に応じた治療を行えば、髄芽種の発症を除いて平均余命は一般人と大差はないとされている³⁾。再発多発傾向が高く無痛性に増大しやすい KCOT を、早期発見し治療することが歯列不正、顎の成長低下お

よび病的骨折の予防につながる。遺伝性疾患であることも考慮してリスクのある血縁者では幼少期から他科との連携をとって、定期的予防的に精査を続ける必要がある。

謝辞

稿を終えるにあたり、症例の遺伝子解析に際して多大な御協力をいただきました山梨大学医学部小児科・遺伝子疾患診療センター准教授の中根貴弥先生、千葉大学大学院医学研究院小児病態学講師の藤井克則先生、そして北里大学医学部・分子遺伝学教授の宮下俊之先生および教室員の先生方に深く感謝いたします。また、病理組織診断を施行していただきました市立甲府病院病理診断科科長の宮田和幸先生に深謝致します。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- 1) Alanna FB and Maulik RS : Consensus statement from the first international colloquium on basal cell nevus syndrome (BCNS). Am J Med Genet Part A 155: 2091-2097, 2011.
- 2) Evans DG and Farndon PA : Nevroid basal cell carcinoma syndrome. GeneReviews® [Internet]. Initial Posting: June 20, 2002; Last Update: March 7, 2013. Available at : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1151/>. Accessed November 4, 2013.
- 3) Lorenzo LM : Nevroid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). Orphanet J Rare Dis 3: 32, 2008. Available at : <http://www.ajrd.com/content/3/1/32>. Accessed August 31, 2014.
- 4) 藤井克則, 宮下俊之, 他 : Gorlin 症候群の病態解明と治療法確立のための臨床的研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 平成 21 年度総括・分担研究報告書. 1-36, 2010.
- 5) Scales SJ, de Sauvage FJ, et al : Mechanisms of hedgehog pathway activation in cancer and implications for therapy. Trends Pharmacol Sci 30: 303-312, 2009.
- 6) GoInn RJ and Sedano HO : The multiple nevroid basal cell carcinoma syndrome revisited. Birth Defects 7: 140-147, 1971.
- 7) Qu J, Yu F, et al : Underestimated PTCH1 mutation rate in sporadic keratocystic odontogenic tumors. Oral Oncology 51: 40-45, 2015.
- 8) Guo YY, Zhang JY, et al : PTCH1 gene mutations in keratocystic odontogenic tumors: A study of 43 chinese patients and a systematic review. PLOS ONE 8 (10), October 2013. Available at : <http://www.plosone.org>. Accessed January 23, 2014.
- 9) 上松隆司, 浦出雅裕, 他 : 基底細胞母斑症候群における歯原性角化嚢胞の検討. 日口外誌 38: 1431-1436, 1992.
- 10) 友松伸允, 鶴澤成一, 他 : 角化嚢胞性歯原性腫瘍の臨床的検討. 日口外誌 54: 323-333, 2008.
- 11) 岡本英里, 重松久夫, 他 : 角化嚢胞性歯原性腫瘍の再発に関する病理組織学的および免疫組織化学的検討. 小児口外 21: 51-63, 2011.