基底細胞母斑症候群に関する臨床病理学的検討

大屋 高德・千葉 清・横田 光正・石橋 薫
 栢植 信夫・山口 一成・近江 啓一・工藤 啓吾
 藤岡 幸雄・竹下 信義*・佐藤 方信*・鈴木 鍾美*

Clinicopathological investigation of multiple basal cell nevi syndrome

Takanori OHYA・Kiyoshi CHIBA・Mitsumasa YOKOTA・Kaoru ISHIBASHI
 Nobuo TSUGE・Kazushige YAMAGUCHI・Keiichi OHMI・Keigo KUDO
 Yukio FUJIOKA・Nobuyoshi TAKESHITA*・Masanobu SATOH*・Atsumi SUZUKI*

緒 言

1894年 Jarisch¹⁾が、基底細胞母斑症候群（以下 BCNS と略す）と思われる皮膚病変を初めて記載し、以後 Straith²⁾, Binkley and Johnson³⁾, Gross⁴⁾, Gorlin and Goltz⁵⁾らが、基底細胞腫の中に多発性顎骨嚢胞の合併が高頻度に認められることを報告した。さらに Gorlin⁶⁾は、BCNS は皮膚、骨格、中枢神経系、内分泌系および眼科領域にも種々の異常を伴う症候群であることを明らかにした。以来、欧米では多数の報告がみられるようになったが、本邦では皮膚科領域に散見される程度で、口腔外科領域においては太谷ら⁷⁾、原ら⁸⁾の報告がみられるにすぎない。そこで著者らは、これまでに本症候群を4例経験しているので、これを臨床病理学的に検討し、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

検討対象とした症例は、1968年から1977年の10年間に岩手医科大学歯学部第1口腔外科を受診し、BCNS と診断された4症例である。

岩手医科大学歯学部口腔外科学第1講座（主任：藤岡幸雄教授）

* 岩手医科大学歯学部口腔病理学講座（主任：鈴木鍾美教授）

Department of Oral Surgery I, Iwate Medical University School of Dentistry (Chief: Prof. Yukio Fujioka)

* Department of Oral Pathology, Iwate Medical University School of Dentistry (Chief: Prof. Atsumi Suzuki)

受付日：昭和55年6月10日

症例Ⅰ：K. S. 59歳 男性 土木作業員。

現病歴：1年ほど前に、上唇中央部に小豆大の痂皮状を呈する腫瘤に気づき、疼痛はなかったが増大する傾向にあったために来院した。

症例Ⅱ：S. S. 31歳 女性 主婦。

現病歴：2か月前に32部頰側根尖相当部の腫脹に気づき来院。

症例Ⅲ：M. Y. 15歳 男性 学生。

現病歴：約1か月前に18部歯肉部の腫脹に気づき来院。

症例Ⅳ：F. O. 11歳 男性 学生。

現病歴：下顎部のう蝕歯の治療のため約1か月前に某歯科医を受診し、123部歯肉の腫脹を指摘され当科を紹介され来院した。

以下、4症例について種々検索した。

a. 家族歴

症例Ⅰの子供（長男）に左側下顎角を中心に多房性のX線透過像が、また症例Ⅲの母親に左側下顎角部に単房性の、さらに症例Ⅳの父親は両側下顎角部に多房性のX線透過像がおのおのに認められた。また、症例Ⅱの子供（女性）2人に左上唇裂が認められた。

b. 既往歴

症例Ⅰは左脛骨骨折、また、症例Ⅱは生後3か月に左口唇裂の治療ならびに30歳の時、卵巣嚢腫で手術を行った既往があるが、他の2例には特記するような事項はない。

c. 皮膚における母斑の発生部位と局在性

症例Ⅰは、胸部、腹部、背部に多数の母斑と両手掌に多数の点状小窩および頸部の稗粒腫様皮疹が認められた。症例Ⅱ、Ⅲ、Ⅳも局在性に数個ないし数10個の母斑と、手掌および足底部にも数10個の点状小窩を認めた。

d. 顔貌と口腔内所見

症例Ⅰ、Ⅱ、Ⅲに前頭部突出、また症例Ⅳに後頭部の突

写真 1 症例Ⅱの顔貌
母斑が多数認められる。

写真 2 症例Ⅲの口腔内所見
543| 部の歯肉の腫脹, 42| 歯牙の近遠心的移動および
下顎前突症を認める。

写真 3 症例Ⅳの P-A 頭部X線写真
大脳鎌の著明な石灰化像(矢印)を
認める。

写真 4 症例Ⅳの胸部X線写真
二分肋骨と肋骨癒合不全を認める。

出がみられた。症例Ⅱ, Ⅲ, Ⅳに両眼隔離, そして症例Ⅱ, Ⅲに軽度の下顎前突症と幅の広い鼻根を認めた。症例Ⅰは上口唇部の潰瘍形成が著明で, 正中中部が欠損し2+2の歯根が露出していた。また潰瘍部とその周辺部には多数の黒褐色の色素沈着がみられ, さらに左上眼瞼には霰粒腫を認めた(写真1)。そして症例Ⅰは2+2の口腔前庭部からこの歯肉にかけて易出血性で, 潰瘍の底面は凹凸不正であった。他の3例はすべておのおのの腫脹した歯肉部および歯肉頬移行部に比較的境界明瞭な腫脹としてみられ, その表面の粘膜は正常でかつ一部羊皮紙様感あるいは波動を触知できた。また症例Ⅱ, Ⅲ, Ⅳにおいて, 嚢胞に接する歯牙の近遠心あるいは頬舌的な

圧排による移動がみられた(写真2)。

e. X線所見

パノラマX線所見では, 全例に多房性, 多発性嚢胞様X線透過像と, その中に埋伏歯を認めた。また症例Ⅰは, 右大腿骨に嚢胞様X線透過像がみられた。頭部X線写真では全例に大脳鎌の石灰化像がみられ(写真3), また胸部X線写真では症例Ⅰ, Ⅱ, Ⅳに二分肋骨を認め, また症例Ⅳの左第2肋骨に癒合不全をみた(写真4)。

f. 臨床検査成績

全例とも血液一般, 血液化学, 尿一般, 尿化学検査などで異常はみられなかった

写真 5 症例Ⅲの胸部皮膚にみられた母斑の組織像

多数の母斑細胞が結合部および真皮内に認められる。

写真 8 症例Ⅲの顎骨嚢胞の組織像

写真 9 症例Ⅰの頬部皮下組織に浸潤増殖する基底細胞癌

写真 6 症例Ⅱの顎骨嚢胞の組織像

写真 7 症例Ⅳの顎骨嚢胞の組織像

g. 病理組織学的所見

著者らの症例の皮膚にみられた母斑は組織学的に母斑細胞が結合部に存在するもの、あるいは真皮内に、またこのいずれの部位にもみられるものがあった。なお母斑細胞のメラニン含量も症例により、また部位によりさまざまで、特に症例Ⅲの初診時における胸部より採取した母斑では(写真 5)、複合母斑の特徴を示していた。また全症例で顎骨に嚢胞がみられたが、これらは組織学的にその壁は線維性の比較的厚い組織からなり、しばしば小円形細胞のびまん性浸潤を伴っており、その内面は角化を伴う重層扁平上皮により被覆され(写真 6, 7)、特に症例Ⅱでは嚢胞内に著明な角化物質を入れていた(写真 8)。なお症例Ⅰでは、最初の入院から2年後に来院した時に頬部より採取した標本で、上皮下に基底細胞癌の著明な浸潤増殖があり、再発がみられた(写真 9)。

h. 処置および経過

症例Ⅰは、上唇正中部の腫瘤部から生検を行い、その結果 pigmented basal cell carcinoma であったので、 ^{60}Co を 3,000 rad 照射したところ、上唇部の腫瘍は消失した。さらに下顎骨臼歯部の嚢胞を全摘出し開放創とした。しかし、7か月後に再び上唇部から正中部上顎歯肉

写真 10 症例Ⅲの口腔内所見
嚢胞全摘出術後の開放創

にかけて、腫瘍の再発を繰り返したので(写真9)、その都度放射線治療と部分切除を施行したが、腫瘍の進展は、下顎部、眼窩部そして頬部などへ拡大浸潤し、初診から6年後に全身転移して死亡した。症例Ⅱ、Ⅲ、Ⅳはおの右顎、右上下顎、そして下顎正中部において嚢胞を全摘出し、この部を開放創とした(写真10)。その後の経過は良好である。

考 察

1) BCNS の呼称とその歴史的背景

本症候群は Clendenning⁹⁾が1964年に basal cell nevus syndrome と名付けてから一般化するようになった。そのほか、nevroid basal cell carcinoma syndrome, multiple basal cell nevi syndrome⁹⁾, multiple nevroid basal cell carcinoma syndrome¹⁰⁾, basal cell carcinoma syndrome¹¹⁾, nevroid basal cell epithelioma syndrome, Gorlin・Goltz syndrome⁵⁾, hereditary cutaneomandibular polyoncosis¹²⁾, Fiinte phakomatosis Basalzellnevus-Kieferzysten-Syndrom (Ward Syndrom)¹³⁾, Epitheliomatosen (Basaliomatosen) phakomatose などが同義語として用いられている。

2) 人種別発生頻度

本症候群は、一般に白人に多く黒人にはまれであるとされている。そしてわれわれ日本人のような有色人種における発生においても少ないとされているが、当科では最近の10年間で4症例を経験した。今後、本症候群の臨床諸症状を知悉すれば、さらに本邦での BCNS の報告例も増加するものとも考えられる。

3) 遺伝的関係と性差

本症候群は、常染色体優性遺伝する遺伝性疾患として定着されてきている¹⁴⁾。自験例では4例中3例が肉親の中において、顎骨内に多房性でかつ多発性嚢胞様X線透過像を認め、残る1例には、親と子に唇裂が存在した。

このことは、本症候群の遺伝的関連を強く示唆することと考える。

また性差においては、一般的に男女比はほぼ同程度に発生するといわれているが、自験例は、少数例のために比較することがむずかしいが、男3例、女1例の発生であった。

4) 臨床症状

表1に示す Gorlin¹⁵⁾の分類した臨床症状を参考にして検討した。

(1) 皮膚症状：多発性基底細胞母斑、手掌および足蹠の小窩あるいは四肢の稗粒腫様皮疹が主症状である。

i) 多発性基底細胞母斑：これは、わたくしどもの全症例に出現したが、Gorlin⁶⁾の報告にもみられるように、思春期に出現しやすく、以後徐々に増加していると述べている。母斑は数個から多数のものまでがあり、その色調は淡褐色から黒褐色を呈する平滑な丘疹あるいは小結節として出現することが一般的である。また全身の中でも、特に顔面や頸部、背部、腹部、胸部、上肢が罹患しやすく、中顔面部に出現することが多い¹⁵⁾とする報告もある。本症候群の基底細胞母斑は、長期間表在性の静止した状態で、かつ侵襲性を欠く症例が多いが、Satoh¹⁶⁾の報告にみられるように、早期に癌化するものもある。また、わたくしどもの症例Ⅰでは、幼少時より多数の母斑が中顔面を中心に出現し、この中で上唇部の母斑から癌化したのではないかと現病歴から推察できた。

ii) 掌蹠小陥凹：これは掌蹠およびその側縁あるいは指趾背側部皮膚に多数みられる直径1～3mmの小陥凹である。その成因は基底細胞の局所的な成熟過程の障害によるものと考えられている¹⁷⁻¹⁹⁾。このことより、これら小陥凹は、臨床上本症候群の主要な診断的意義も有する特徴的な所見である。通常は10歳以上より増齢に伴ってこれが増加し、BCNSの50～60%に本所見を認める。またまれに同部から基底細胞癌への移行がみられたとの報告もある^{18,19)}。したがって自験した4例にも手掌あるいは足底部に小陥凹が認められたので、母斑と同様癌化に対する十分な経過観察が必要であると考えられる。

iii) 稗粒腫様皮疹：これは本症候群患者の約20%に認められ、腫瘍は1～2cmで、顔面および四肢に好発する²⁰⁾。長島ら²¹⁾の報告のごとく、これが多数出現する症例もあるが、著者らの症例Ⅰのごとく1個のこともあるが、組織学的にはいずれも角質嚢胞である。

(2) 顔貌：前頭部、側頭・頭頂部の突出、両眼分離、斜視、軽度の下顎前突症、幅広い鼻根などがみられ、BCNSの一種独特な顔貌を呈する。自験例では前頭部突出が3例(症例Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ)、両眼分離が3例(症例Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ)、軽度の下顎前突症が2例(症例Ⅱ、Ⅲ)、幅広い鼻根が2例(症例Ⅱ、Ⅲ)に認められた。このことは顔貌の所見がBCNSの診断にきわめて重要な所見であることを意味し、その他顔面に出現する母斑および顎骨

表 1

multiple basal cell nevi syndrome (Gorlin et al 1971)					
sign and symptom	Relative frequency	case I	case II	case III	case IV
skin					
1)multiple nevoid basal cell carcinoma with calcification, bone or osteoid	+++	*			
2)palmar pits	++	*	*	*	*
3)milium cysts, especially limbs	++	*	*	*	*
4)comedones	+			*	*
oral and facial manifestation					
1)multiple jaw cysts	+++	*	*	*	*
2)mild mandibular prognathism	+++		*	*	
3)fibrosarcoma of jaws	+				
4)ameloblastoma	+				
skeletal system					
1) ribs, bifurcation, splaying synostosis, partial agenesis, or cervical rudimentary	++	*	*		*
2)vertebrae, scoliosis, cervical or upper thoracic fusion (lack of segmentation)	++				
3)bridging of sella	++				
4)frontal and temporoparietal bossing	++	*	*	*	
5)spina bifida occulta (cervical or upper thoracic or both)	++				
6)syndactyly, or oligodactyly or both	+				
7)sprengel's deformity of scapula, medial hooking	+				
8)shortened metacarpals (usually fourth or fifth or both)	++				
9)defective medial clavicle	+				
10)pectus excavatum of carinatum	+				
11)pes planus	+				
12)hallux valgus	+				
central nervous system					
1)mental retardation, variable; schizophrenia	++				
2)congenital hydrocephalus	+				
3)calcification dura (falx, tentorium), chroid, petroclinoid ligament	+++	*	*	*	*
4)agenesis corpus callosum	+				
5)medulloblastoma	+				
6)nerve deafness	+				
eye					
1)congenital blindness, coloboma choroid and optic nerve	++				
2)dystopia canthorum, hypertelorism	+++		*	*	*
3)sunken appearance	+				
4)chalazion	+	*			
endocrine system					
1)pelvic calcification	+				
2)ovarian fibroma, or cyst or both	+++		*		
3)hypogonadism, female pubic hair patten and scanty facial hair in male patterns	++				
other findings					
1)inguinal hernia	+				
2)lymphoenteric cysts	++				
3)kidney malformations	+				

嚢胞が認められると、口腔外科的に本症の診断も容易となると考える。

(3) 口腔症状：多発性顎骨嚢胞は BCNS の65～75%に認められ、本症の主要所見の1つである。本嚢胞は多房性、単房性の含歯性または無歯性のろ泡性歯嚢胞かあるいは歯原性角化嚢胞で、10歳代に発現し約半数が顎骨の腫脹、鈍痛、排膿を主訴に来院する¹⁶⁾。また嚢胞が歯根形成期に出現すれば嚢胞に隣接する歯根の吸収、彎曲、屈曲、位置異常などを招来する。自験した4例の嚢胞は、病理組織学的に歯原性角化嚢胞であり、症例Ⅰは口唇部潰瘍で他の3例はすべて歯肉の腫脹を主訴に受診した。また嚢胞に接する歯牙には根の異常は認められな

かったが、嚢胞内に埋伏歯がすべての症例に認められたことは、興味ある所見であった。一方、本症の嚢胞はエナメル上皮腫への移行²²⁾、あるいは再発しやすい²²⁻²⁴⁾などの報告があるので、その処置にあたっては細心の注意が必要である。自験の4例は、嚢胞の全摘出を行い、開放創にした結果、再発もなく良好な経過を認めている。

しかし症例Ⅲの若年者症例に開窓療法を最初に試みたが縮小傾向がなく、本症は開窓療法が非適応症とも考えられるが、1例しか経験していないため今後の検討を待ちたい。また多発性顎骨嚢胞は、BCNSの主要所見であるので、この所見に遭遇した時は、一応本症候群も考える必要があると思われる。

(4) 骨格異常：骨格系の異常も、BCNSの60～75%の高頻度に認められる。すなわち二分肋骨あるいはsplayed ribが最も多く発現し約40%である。次いで肋骨の癒合あるいは發育不全の発現が多い¹⁶⁾。しかし正常人にも二分肋骨は0.0062%の割に認められる²⁵⁾が、BCNSでは前述のごとく、これが高頻度でみられることから、主要所見の1つとしてあげられている。その他、脊柱変形が約40%、およびトルコ鞍のBridging像が約60%の症例で認められている²⁶⁾。さらに中手骨の短縮、肩甲骨の異常、合指症、多指症、クモ指症、頸椎・胸骨の癒着、長管骨のpunched out lesionと骨融解所見²⁷⁾なども認められる。自験4例では3例(症例Ⅰ, Ⅱ, Ⅳ)に二分肋骨、1例(症例Ⅳ)に肋骨癒合不全、そして1例(症例Ⅰ)に大腿骨のpunched out lesionがX線写真で確認された。このことは症例Ⅰの既往に、大腿骨骨折がみられたのと何らかの関連性があるものと考えられる。

(5) 中枢神経系：精神薄弱、精神分裂症のほか、頭頂部、鎌部、天幕部、脈絡膜部などに層板状の石灰化がしばしばみられる。しかし、頭部石灰化異常は、正常人でも約8%の割でX線的に認められ、さらに加齢的に増強するという報告もある²⁸⁾。しかしBCNSでみられる石灰化像は、独特な幅広い像を呈し、かつ幼年者の症例にも認められることが特徴である。自験例においては、全例に大脳鎌の石灰化像が観察され、特に症例Ⅲ, Ⅳのような若年者においてもこの所見を認めた。その他に、髓芽細胞腫の合併症も報告されている²⁹⁾が、自験例ではなかった。

(6) 眼病変：これには角膜混濁、白内障、緑内障、脈絡膜・視神経欠損による先天性盲目、両眼隔離などが報告されている。自験4例では3例(症例Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ)に両眼隔離、1例(症例Ⅰ)に霰粒腫が認められた。

(7) 内分泌系症状：Gorlinら²⁹⁾は短手骨あるいは種々の骨格系の石灰化異常はカルシウムとリンの異常な排出によるものであると述べている。またClendenning¹⁵⁾はparathormoneに対する感受性の低下による仮性副甲状腺機能低下症を強調しているが、近年は否定的な見解が多い。その他、卵巣線維腫あるいは卵巣嚢胞、双角子

宮、男性の性機能不全症があげられる。自験4例では1例(症例Ⅱ)にだけ卵巣嚢胞症の既往があった。

(8) その他の症状：腸間膜のlymphatic cyst、鼠径部ヘルニア、腎臓の奇形、兔唇などが報告されている。自験例では1例(症例Ⅱ)に兔唇の既往がみられた。

5) 成 因

本症の成因はいまだ不明な点が多いが、川村³⁰⁾は、多種多様の母斑性病変が全身性間葉系組織の遺伝子レベルの異常に由来するものと考え、またさらに種々な上皮性組織の病変も異常な結合組織によって誘導された結果生ずると推察している。しかし今後、遺伝子レベルからの検索が是非とも必要であると考えられる。

結 語

わたくしどもは、1968年から1977年までの10年間で4症例の基底細胞母斑症候群を経験し、これを臨床病理学的に検討した。そして若干の文献的考察を加えて報告した。

引 用 文 献

- 1) Jarisch, A.: Zur Lehre von den Hautgeschwülsten. Arch Derm Syph 28: 163 1894.
- 2) Straith, F.E.: Hereditary epidermoid cyst of jaw. Am J Orthodontics & Oral Surg 25: 673 1939.
- 3) Binkley, G.W., Johnson, H.H., Jr.: Epithelioma adenoides cysticum: Basal cell nevi, Agenesis of corpus callosum and dental cyst. Arch Dermat & Syph 63: 73 1951.
- 4) Gross, P.P.: Epithelioma adenoides cysticum with follicular cyst of maxilla and mandible. J Oral Surg 11: 160 1960.
- 5) Gorlin, R.J., Goltz, R.W.: Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib; Syndrome. New England J Med 262: 908 1960.
- 6) Gorlin, R.J., et al.: The multiple basal-cell nevi syndrome. An analysis of syndrome consisting of multiple nevoid basal cell carcinoma, jaw cyst, skeletal anomalies, medulloblastoma and hyporesponsiveness to parathormone. Cancer 18: 89 1965.
- 7) 大谷隆俊, 他: 基底細胞母斑症候群と思われる1例. 日口外誌 22: 723 1976.
- 8) 原 雪江, 他: 基底細胞母斑症候群の1例. 日口外誌 24: 565 1978.
- 9) Clendenning, W.E., et al.: Basal cell nevus syndrome. Arch Derm 90: 38 1964.
- 10) McEvoy, B.F., Gotze, K.H.: Multiple nevoid basal cell carcinoma syndrome. Radiologic manifestations. Brit J Radiol 42: 24 1969.

- 11) Ferrier, P.E., Hinrichs, W.L.: Basal cell carcinoma syndrome. *Amer J Dis Child* 113: 538 1967.
- 12) Pollard, J.J., New, P.F.J.: Hereditary cutaneomandibular polyoncosis. A syndrome of myriad basal cell nevi of skin, mandibular cysts, and inconstant skeletal anomalies. *Radiology* 82: 840 1964.
- 13) Tobias, C.: Zum Basalzellnevus-Kieferzysten Syndrome (Ward Syndrome) mit familiären Auftreten. *Schweiz med Wschr* 97: 949 1967.
- 14) Clendenning, W.E.: *Clinical Dermatology*, Vol 4 unit 21-20. ed 1, Harper and Row. Hagerstown, 1972.
- 15) Gorlin, R.J., Sedano, H.O.: The multiple nevoid basal cell carcinoma syndrome revisited. *Birth Defects Original Article-Series* 7: 140 1971.
- 16) Satoh, M., et al.: Two cases of nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Acta Path Jap* 27: 713 1977.
- 17) Pollizer, J.: Eine eigentümliche Karzinose der Haut (carcinoderma pigmentosum-Lang) nebenher: Punkt- und strichförmige Defect im Hornstadium der Palmae und Plantae. *Arch Derm Syph* 76: 323 1905.
- 18) Howell, J.B., Mehregan, A.: A story of pit. *Arch Derm* 102: 583 1970.
- 19) Howell, J.B., Mehregan, A.: Pursuit of the pit in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Arch Derm* 102: 586 1970.
- 20) Hermans, E.J., et al.: Eine funte Phakomatosis; Naevus epitheliomatodes multiplex. *Hautarzt* 11: 160 1960.
- 21) 長島正治, 他: 基底細胞母斑症候群. *臨皮* 28: 27 1974.
- 22) Toma, K.H., et al.: Polycystoma. *Oral Surg* 12: 484 1959.
- 23) 榎本昭二, 他: 原始性嚢胞 (primordial cyst) の臨床的研究. *日口外誌* 23: 121 1977.
- 24) Browne, R.M.: The odontogenic keratocyst; Histological feature and their correlation with clinical behavior. *Br Dent J* 131: 249 1971.
- 25) Etter, L.E.: Osseous abnormalities of thoracic cage seen in 40,000 consecutive chest roentgenograms. *Amer J Roentgenol* 51: 359 1944.
- 26) 6) より引用.
- 27) 池田重雄, 他: 基底細胞母斑症候群. *日本臨床* 35: 784 1977 より引用.
- 28) Herzberg, J.J., Wiskemann, A.: Die funte Phakomatose, Basalzellnaevus mit familiärer Belastung und Medulloblastom. *Dermatologica* 126: 106 1963.
- 29) Gorlin, R.J., et al.: Multiple nevoid basal-cell carcinoma, odontogenic keratocyst, and skeletal anomalies syndrome. *Acta derm-venereol* 43: 39 1963.
- 30) 川村太郎: 母斑細胞の起源と母斑症の病理発生 (2). *皮膚臨床* 19: 325 1977.