骨破壊を伴う巨大な腫瘍が発生した基底細胞母斑症候群の 1 例

奥山 泰裕 吉池 高志
順天堂大学静岡病院皮膚科学教室

要旨 症例は 77 歳女性。約十年前より顔面を中心に皮膚腫瘍が多発しており基底細胞癌との診断がついていたが、本人が治療を拒否していた。今回腫瘍の一つが巨大化し、家族に連れられ当科を受診した。初診時、鼻部に約 10cm の隆起性、一部が潰瘍化した辺縁が不整の悪臭を伴う腫瘍と 5 mm までの黒色結節が顔面に多発していた。CT 上、鼻骨まで浸潤しており、また顎骨嚢胞もみられた。鼻部の腫瘍は二期的に手術し切除した。家族にも同様の症状がみられることから本症を基底細胞母斑症候群と診断した。

本人および家族に対し本症の危険性を説明し、長期的な経過観察の必要性を理解させることが重要と思われる。

Basal cell nevus syndrome : A report of a complication resulting from aggressive invasion of the ethmoid bone

Yasuhiro OKUYAMA, Takashi YOSHIIKE

Division of Dermatology, Juntendo Medical University Shizuoka Hospital

A 77-year-old woman presented to us with a 10-year history of nodules on her face, which were diagnosed as multiple basal cell carcinomas. After a long period without follow-up visits the patient appeared to us with the complaint of a huge tumorous growth on her nose.

The tumor had reached 10cm in size, was ulcerated, irregularly bordered and smelled. In addition, multiple black to brown nodules and papules were located over her face. A computed tomogram demonstrated a tumor invasion into the ethmoid bone, as well as a maxillary cyst. The giant tumor on her nose was successfully excised. On the basis of clinical and histopathological findings and a positive family history, this unique tumor was diagnosed as giant basal cell carcinoma, which had developed from basal cell nevus syndrome.

It is stressed that there may be possible further risks of aggressive and invasive basal cell carcinoma in this syndrome. [*Skin Cancer (Japan)* 2007 ; 22 : 263-267]

Key words : Basal cell nevus syndrome, Bone invasion, Ber-EP4

はじめに

基底細胞母斑症候群 (Basal cell nevus syndrome 以下 BCNS) は多発性の基底細胞癌

(Basal cell carcinoma 以下 BCC)、顎骨の歯源性角化嚢胞、掌蹠小陥凹、大脳鎌などの石灰化、肋骨奇形などの種々の形態異常や腫瘍性変化が多発する常染色体優性遺伝の疾患である。個々の病変は特異的であるが症候が出揃うことが多

いとは言えず、目立ちにくい所見も多いため診断が遅れてしまう可能性が考えられる。また BCNS 患者に多発する BCC が、巨大化し直接局所浸潤、転移などをする危険性を患者に十分に理解させ、認識させることが重要である。今回我々は、長年未加療だった結果、顔面の骨破壊を伴う巨大な腫瘍となった BCNS の一例を経験したので報告する。

症 例

患 者：77 歳，女性

初 診：2000 年 5 月 7 日

主 訴：顔面に多発する皮膚腫瘍

既往歴：32 歳，盲腸に対し手術施行。36 歳，卵管，卵巣に対し手術施行（詳細不明）。67 歳，急性腎盂腎炎。71 歳，左膝開放性骨。

家族歴：現在死亡しているが患者の父，父方の祖父の顔面に多発する皮膚腫瘍があった。また長男，孫に顔面の黒から褐色の結節がみられている（入院中御家族に本疾患の危険性について説明するが遠方のため来院できず未確認）。

現病歴：初診の十数年前より顔面を中心に黒から褐色の皮膚腫瘍が多発していたが放置していた。2000 年に左膝開放性骨折で当院整形外科に入院，手術した際に当科受診した。顔面の多発する皮膚の結節の一部を生検したところ BCC と診断された。そこで顔面に多発する皮膚腫瘍を切除し，鼻部等に残存する他の腫瘍についても今後切除していく予定であったがその後再診していなかった。2005 年頃より鼻部に残存していた腫瘍が徐々に拡大してきており，家族に受診を勧められたが，本人が拒絶していたため放置されていた。その後も腫瘍は増大し 2006 年 10 月頃から飲食時の呼吸困難が出現し，また腫瘍の一部が崩れ悪臭を持つようになってきたため家族に連れられ当科受診した。

再診時現症：鼻部中央に約 10cm の隆起性，辺縁不整で中央が崩れ悪臭を伴う腫瘍がみられた（図 1）。黒から褐色調の皮下に硬く触れる

5 mm までの皮膚腫瘍が額部を中心に多発していた。また顔面・頸部には皮様囊腫が多発した。顔貌は両眼垂離を呈しているが（Interocular biorbital index：両外眼角間距離／両内眼角間距離×100=286，健常人は 400 前後），鼻根部の平坦化等は腫瘍があるためはっきりと分からなかった。頸部・腋窩のリンパ節は触知せず，明らかな神経症状や精神異常は認められなかった。手掌・足蹠の小陥凹，四肢体幹の骨異常はみられなかった。

臨床検査所見：血算，生化学検査ともに異常はみられなかった。

頭部・胸部レントゲン：異所性の石灰化や胸部の骨変形はみられなかった。

CT，MRI：頭部から骨盤内に明らかな転移巣はなく，リンパ節の腫脹もみられなかった。顔面の正中に形態不整な約 10cm の腫瘍があり，鼻骨の一部を破壊し鼻腔内に進展している。頭側では右下眼瞼部から眼窩内にかけて，尾側では上唇への浸潤が疑われた。また上顎部に顎骨嚢胞が散発していた。また頭蓋・腹腔内に腫瘍性，嚢胞性の変化や石灰化はみられなかった。

Ga シンチグラフィー：鼻部に集積が認められるほかに所見はみられなかった。

入院経過：顔面に多発する 5 mm までの皮膚

図 1. 2006 年再診時現症

腫瘍のうち、4箇所について局所麻酔下に切除したところすべて基底細胞腫であった(後述)。鼻部の腫瘍は多発する基底細胞腫が浸潤したものと考え、全身麻酔下に切除術を施行した。鼻部および周囲の多発する腫瘍は1~2 cm 距離をとり切除した。鼻部は中・下鼻甲介と鼻骨の一部を切除し、術中迅速病理診断にて鼻腔、眼窩粘膜の浸潤がないことを確認し切除した。顔面に多発する BCC を切除した部位では全層植皮を行い、鼻部の大きく組織の欠損した部位は人工真皮(ペルナック®)で被覆した。

二期的手術として最初の手術の3週間後、鼻、口唇部に腹直筋穿通枝皮弁移植術を行った。その後経過は順調であり現在のところ再発はみられていない。

病理検査所見：顔面に多発する腫瘍の病理組織像では一部が表皮と連続する大型で不正な好塩基性に染まる腫瘍巣が真皮にみられた。基底細胞様細胞で構成された腫瘍巣の多くは大小さまざまな不規則な形の充実性胞巣で辺縁部では柵状配列があり周囲に裂隙がみられ BCC と考えた(図2)。他の部位では一部腺様型、角化型、Pinkus 型の部位もみられた。また鼻部の巨大な腫瘍における病理組織像では好塩基性に染まり裂隙を持つ部位と、細胞質の明るい大小不同の核を持つ細胞で構成される胞巣の部位がみられた。BCC を特異的に染めるとされる Ber-EP4 を用い特殊染色を行ったところ好塩基性の細胞からなる胞巣では濃く褐色に染まっているが、胞体の明るい細胞からなる部位ではその染色性

は徐々に失われていた(図3)。

鑑別診断：基底細胞癌が多発する疾患として慢性放射線皮膚炎、色素性乾皮症、脂腺母斑、砒素摂取、基底細胞母斑症候群(Basal cell nevus syndrome 以下 BCNS)、Muir-Torre 症候群、Bazex 症候群があげられる。現病歴・既往歴および頭髪異常などがみられない事からこれらを否定した。

診 断：BCNS の診断基準に統一されたものは未だに無く、症状の組み合わせにより診断がなされていることが多い。今回自験例では、多くの報告で使用されている Evans の提案した基準を用いて診断した。Evans の診断基準を表1に示す¹⁾。このうち大症状二つ、もしくは大症状一つに小症状二つがみられた場合に BCNS と診断できる。自験例では、多発する基底細胞腫、多発する顎嚢胞、同様の症状を持つ家族歴から基底細胞母斑症候群と診断した。

図2. 顔面の皮膚腫瘍の HE 染色像 (×40)

図3. 鼻部の皮膚腫瘍の Ber EP4 特殊染色像(弱拡大)
染色性の変化を認める

表 1. 基底細胞母斑症候群の診断基準¹⁾

大症状	
1. <u>2 個以上の BBC, あるいは 1 個でも 30 歳未満</u>	
2. <u>顎骨嚢胞あるいは多発性嚢胞</u>	
3. <u>手掌あるいは足蹠の 3 個以上の小陥凹</u>	
4. <u>異所性石灰化</u>	
5. <u>基底細胞母斑症候群の家族歴</u>	
小症状	
1. 先天性骨奇形	2. 前頭突出
3. 心臓, 又は卵巣の線維腫	4. 髄芽腫
5. 腸間膜嚢胞	6. 先天奇形

Evans の診断基準. 大症状二つ, もしくは大症状一つに小症状二つがみられた場合に BCNS と診断できる. 下線部は自験例において該当する部

考 察

BCNS は Gorlin と Goltz によって症候群として確立された²⁾, 中胚葉および外胚葉系起源の器官に多発性に異常を来す常染色体優性遺伝疾患である. 比較的稀な疾患で欧米では 57000 人に一人という有病率である³⁾.

BCNS は近年遺伝子レベルでの研究が進み, 疾患遺伝子が第 9 染色体長腕 (9q22.3) に局在することが判明し, patched 遺伝子に存在することが確認された⁴⁾⁵⁾. 原因遺伝子は体説極性遺伝子である PTCH で, 分泌蛋白である SHH の受容体をコードしている. この経路は増殖シグナルであり, その異常は胎児期には奇形症候群を, 成長期には過増殖から癌を引き起こすことが知られている. 日本人の本症候群の約 70% で PTCH 遺伝子変異が見出されることが報告され⁶⁾, 浸透率が高いとされるが, 家族歴がみられない孤発例も多いことが知られている. 今後, 簡易に遺伝子が調べられるようになれば, BCNS の臨床診断をする上で補助となり得ると考えられる. 自験例では原因遺伝子の検索は行わなかったが, 家族に同様の症状がみられることから原因遺伝子を有している可能性がある.

一般に BCNS は皮膚の多発性の基底細胞母斑 (BCC との鑑別は困難である), 多発する顎骨嚢胞, 様々な骨格異常, 異所性石灰化, 掌蹠

の点状陥凹を 5 大臨床症状として出現するとされるがその発生時期に年齢差があるため出揃うことは少ないとされる. 実際, BCC を欠く症例も口腔外科領域から多数報告されており, 日本において BCNS の初診時年齢のピークが BCC の出現を主訴とする 40 歳台と顎骨嚢胞を主訴とする 10 歳台の 2 峰性を示すこともこの時間的差を示していると思われる. またそのほかに出現する症状として特徴的な顔貌 (眼瞼間の乖離, 平坦な鼻丘など) や体幹の形態形成異常や, 幼少時に発生する髄芽腫 (平均発症年齢は 2 歳前後であり一般の髄芽腫の平均発症年齢より低い) などの腫瘍, 内臓や皮膚にできる嚢腫などがあげられる.

BCNS における BCC の治療の原則は切除術である. しかし BCNS においては非常に多発する場合, すべてを切除するのは困難といえる. 小さなものに対しては液体窒素凍結療法や電気乾固術, 5FU 外用なども考慮するべきである.

また BCNS 症例に発生した髄芽腫に対し放射線を照射することにより照射部に一致して多数の基底細胞腫が生じ, さらに放射線によると思われる髄膜腫が高率に発症するリスクが高いため原則的に放射線治療は行うべきではないと考える⁷⁾.

BCNS の生命予後を左右する疾患に幼少時に発症する髄芽腫等や BCC の浸潤・顎骨嚢胞の悪性化によるものなどがあげられる. 髄芽腫は小脳虫部に発生する極めて未分化な腫瘍で, 通常は 7~8 歳で発症ピークがあるが, BCNS では 2 歳以下である. 本邦ではまれであるが, 欧米では BCNS の約 3% に髄芽腫がみられ, 髄芽腫の 3% に BCNS をみる⁸⁾. おそらく日本においても BCNS と診断されていない髄芽腫の症例があるのではないと思われる.

BCC 自体は一般に遠隔転移は非常に稀とされるが, 深部に浸潤し致命的となる場合がある.

BCNS における BCC の直接浸潤の報告は意

外に少なく散見されるのみである。ただ BCNS に伴う BCC は数が数個から千個にまでおよぶ例があり臨床型、組織型も多様であり、また次々に出てくることから健常人よりも浸潤巨大化する可能性は高いと言えるのではないかと考えられる。実際自験例においても最初の治療後に患者本人の受診拒否もあり長年放置された結果、深部にまで浸潤し巨大化してしまった。

先にも述べたが BCNS の主要症状は特徴的な所見が多いといえるが初診時に出揃っていることは少なく、診断が遅れることが少なからずある。しかし本症候群と診断された場合は、患者の家族の診察をも早期に行うと共に十分な説明と検査治療を厳密に行う必要がある。なぜならば重篤な合併症である髄芽腫は小児に発生し、また多発する基底細胞腫は直接浸潤・転移をし得、内臓悪性腫瘍の合併や、顎骨嚢胞の悪性化など予後を左右する可能性のある腫瘍の出現し得るからである。早期より診断し定期的に診察することでこれらの生命予後に影響し得る合併症の早期発見が可能になると思われる。

今回、自験例においては基底細胞腫が多発することを伝え出現するたびに治療をしていく必要があることを話してはいた。しかし患者本人にその危険性を十分理解させられてなかったため、ないしは本人が治療を拒否していたために巨大化してしまった。今回退院に際しては患者本人には勿論家族に対しても十分に説明を行い、また家族でも同様の症状が起り得ることを説明理解していただいた。他にも BCNS では非露出部でも BCC の出現率が高いが、紫外

線によって増悪することも知られているため日常生活における遮光を指導することも重要である。

文 献

- 1) Evans DG, Ladusans EJ, Rimmer S, et al : Complications of the naevoid basal cell carcinoma syndrome : results of a population based study. *J Med Genet*, 30 : 460-465, 1993
- 2) Gorlin RT, Goltz RW : Multiple nevoid basal cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib. *N Engl J Med*, 262 : 908-912, 1960
- 3) Farndon PA, Del Mastro RG, Evans DG, et al : Location of gene for Gorlin syndrome. *Lancet*, 339 : 581-582, 1992
- 4) Gailani MR, Bala SJ, Leffell DJ, et al : Developmental defects in Gorlin syndrome related to a putative tumor suppressor gene on chromosome. *Cell*, 69 : 111-117, 1992
- 5) Chenevix-Trench G, Wicking C, Berkman J, et al : Further localization of the gene for nevoid basal cell carcinoma syndrome (NBCCS) in 15 Australian families : linkage and loss of heterozygosity. *Am J Hum Genet*, 53 : 760-767, 1993
- 6) Fujii K, Kouno Y, Sugita K, et al : Mutations in the human homologue of Drosophila patched in Japanese nevoid basal cell carcinoma syndrome patients. *Hum Mutat*, 21 : 451-452, 2003
- 7) 山本純照, 榎本美生, 多田英之, 他 : 髄芽腫を生じた基底細胞母斑症候群の2例と本邦報告例の検討. *日皮会誌*, 116 : 303-310, 2006
- 8) Evans DG, Farndon PA, Burnell LD, et al : The incidence of Gorlin syndrome in 173 consecutive cases of medulloblastoma. *Br J Cancer*, 64 : 959-961, 1991