

## 指定難病の検討資料

(病名) ゴーリン症候群

### 一、指定された疾病の病名等に関する資料

①当該疾病は行政的に1つの疾病として取り扱うことが適当である(注1)

はい (不要な選択肢を消去して下さい)

②別名がある場合は全て記載して下さい

基底細胞母斑症候群, 母斑性基底細胞癌症候群

③表記の病名も含めて医学的に最も適切な病名を記載して下さい(注2)

ゴーリン症候群

④主として関係する学会(注3)

日本小児科学会、日本皮膚科学会、日本小児神経学会、日本口腔外科学会

⑤その他関係する学会(注4)

日本脳神経外科学会、日本人類遺伝学会

(注1)一定の客観的指標を伴う診断基準を満たす患者の集合を一つの疾病単位として、多くの傷病が入りうる病態を指し示すものは適切とは言えない(例:気道狭窄など)。また、重症例や難治例のみの一つの疾病の一部を切り出した病名は適切とは言えない(例:重症腭炎→腭炎とすべき)。

(注2)科学的根拠に基づき最も適切な病名をできる限り日本語提示して下さい。必要に応じて根拠となる日本語の文献を求めます。

(注3)学会として意見を聞く場合に最も適切と考えられる日本医学会の分科会である学会名(主に成人を対象とした学会)を記入して下さい。

(注4)その他関係する学会名を記載して下さい。

## 二、指定された疾病について、指定難病の要件に関する資料

### ①悪性腫瘍と関係性について以下のいずれに該当しますか 答(c)

- a.悪性腫瘍である b. 全く関係ない c.その他 d.定まった見解がない

※c.を選択した場合は、以下に具体的に記載して下さい(例:前癌病変、悪性腫瘍を含む概念、〇割の患者が合併する、悪性腫瘍の側面がある、悪性腫瘍のリスクが高くなるなど)

答 (卵巣線維腫、心臓線維腫、髄芽腫、髄膜腫等の発生リスクがあるものの、基本的にこれらは悪性ではない。また、基底細胞癌は悪性に分類されるが転移はしないため、予後良好な癌である。)

### ②精神疾患と関係性について以下のいずれに該当しますか 答(c)

- a.精神疾患である b.精神疾患ではない c.その他 d.検討中、定まった見解がない

※c.を選択した場合は、以下に具体的に記載して下さい(例:精神疾患という整理がされることもある、一部に精神疾患を伴うなど)

答 (一部に精神疾患および知的障害やてんかんを伴う )

### ③「発病の機構が明らかでない」ことについて以下のいずれに該当するか 答(f)

- a.外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって発症する  
b.ウイルス等の感染が原因(□一般的に知られた感染症状と異なる場合はチェック)  
c.何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかな二次性の疾病  
d.生活習慣が原因とされている  
e.原因不明または病態が未解明  
f.検討中、定まった見解がない

(混在している場合は重複回答可)

### ④関連因子の有無について以下のいずれに該当するか 答(a)

(関連因子は、原因とは断定されないものの疫学的に有意な相関関係があるもの)

- a.遺伝子異常 b.薬剤 c.生活習慣 d.その他 e.特になし

※それぞれの内容を具体的に記載して下さい(例:アルコール摂取によりオッズ比が〇倍になる、遺伝的要因を示唆するデータもあるなど)

答 (PTCH1 遺伝子異常。まれに PTCH2、SMO や SUFU)

⑤「治療方法が確立していない」ことについて以下のいずれに該当するか 答(b)

(混在している場合は複数回答可)

- a. 治療方法が全くない。
- b. 対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。
- c. 一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要。
- d. 治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する
- e. 定まった見解がない

注) 移植医療については、機会が限定的であることから現時点では完治することが可能な治療方法には含めないこととする。

⑥「長期の療養を必要とする」ことについて以下のいずれに該当するか 答(d)

(通常の治療を行った場合に多くの症例がたどる転帰をお答え下さい)

- a. 急性疾患
- b. 妊娠時など限られた期間のみ罹患
- c. 治療等により治癒する
- d. 発症後生涯継続または潜在する
- e. 症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない
- f. 定まった見解がない

⑦「患者数が本邦において一定の人数に達しないこと」について以下のいずれに該当するか 答(a)

- a. 疫学調査等により患者数が推計できる

本邦における患者数の推計：約 350 人      このうち成人の患者数の推計：約 200 人

根拠となった調査：厚生労働省班研究全国調査：Gorlin 症候群の病態解明と治療法開発のための臨床的研究(平成 22 年)

- b. 本邦での確定診断例は極めて少なく、本邦での症例報告の累計からも、患者数は 100 人未満と予想される。

根拠となった検索：(医中誌などで)○年～○年の検索で合計○例の報告

- 
- c. 疫学調査を行っておらず患者数が推計できない

- d. 複数の疫学調査があり、ばらつきが多く推計が困難

※なお、この患者数について、難治性などの接頭語を用いて疾患概念の一部を切り分けて患者数を割り出すことは適切ではない。

### 三、指定された疾病の診断基準、重症度分類等についての資料

#### ①診断基準について以下のいずれに該当するか 答(c)

- a.学会で承認された診断基準あり（学会名:〇〇学会）
- b.研究班で作成した診断基準あり（研究班名:〇〇の研究班）
- c.広く一般的に用いられている診断基準あり（出典及び活用事例:〇〇病診断ガイドラインに掲載など具体的に記入）
- d.診断基準未確立または自覚症状を中心とした診断基準しかない

※あるとされる場合はいずれも客観的な指標を伴い文献的根拠のある日本語の診断基準とする。原著が英語論文である場合にはその訳も含めて、日本において広く受け入れられていることを示す必要があります(学会の専門医試験で活用されていたり、ガイドラインに掲載されるなど)。

c:（出典:Kimonis VE et al. Am J Med Genet 1997 69:299-308, 1997: 別冊日本臨牀 疾患領域別シリーズ 神経症候群(Ⅲ)28:581-4 ゴーリン症候群に掲載)

#### ②重症度分類等について以下のいずれに該当するか 答(d)

- a.学会で承認された重症度分類あり
- b.研究班で作成した重症度分類あり
- c.広く一般的に用いられている重症度分類あり
- d.重症度分類がない

※dを選択した場合、利用できる可能性のある指標がありましたらお示し下さい。  
答（modified Rankin Scale、てんかん障害等級、精神症状・能力障害二軸評価）

### 四、指定された疾病について、概要などのとりまとめられた資料

別紙様式に従って記入をお願いいたします。

## ゴーリン症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

ゴーリン症候群(Gorlin 症候群)は 1960 年 Gorlin RJ によって報告された発達上の奇形と遺伝性高発癌性を併せ持つ神経皮膚症候群である。別名母斑基底細胞癌症候群、基底細胞母斑症候群などとも呼ばれる。発達上の奇形には手掌・足底皮膚小陥凹、二分肋骨ないし癒合肋骨、椎骨異常、顎骨嚢胞、大脳鎌石灰化があり、発癌には基底細胞癌、髄芽腫、卵巣腫瘍の発生がよく知られている。またゴーリン症候群では多量の放射線照射に伴う基底細胞癌の発症が知られており早期診断、早期治療が望ましいが、症状が全身にわたるため診療各科を回り診断が遅れる傾向がある。アメリカ人口では 57000 人に 1 人の有病率が示されている。日本国内では、2009 年の厚生労働省難治性疾患克服研究事業の中でゴーリン症候群の全国一次調査が行われ、300 人を超える患者が確認された。

#### 2. 原因

ゴーリン症候群は常染色体優性遺伝性であり、その責任遺伝子は典型例では Hedgehog 蛋白受容体をコードする *PTCH1* である。すでに 100 以上の遺伝子変異が報告されている。多くは挿入・欠失変異であり、*PTCH1* のハプロ不全で発症するが、現在まで遺伝子型と表現型の関連は知られていない。*PTCH1* はがん抑制遺伝子に分類されており、加齢や紫外線、放射線照射等による組織の Loss of heterozygosity (LOH)により、基底細胞癌等の腫瘍が発生する。まれに、*PTCH2*, *SMO*, *SUFU*などの遺伝子異常によることもある。

#### 3. 症状

発達上の奇形には、診断基準上の大項目として、手掌・足底皮膚小陥凹、二分肋骨ないし癒合肋骨、椎骨異常、顎骨嚢胞、大脳鎌石灰化がある。小項目として、大頭症、先天奇形としての口唇裂、口蓋裂、前額突出、粗野顔貌、骨奇形としてのスプレングル奇形、胸郭奇形、側弯症、合指症、心合併症としての不整脈、心筋障害、心不全、放射線学的異常としてのトルコ鞍骨性架橋、椎骨奇形、四肢のモデリング変形、四肢骨の火焰様透過像、また精神障害、知的障害、てんかんも合併することがある。一方、発癌には基底細胞癌、髄芽腫、卵巣腫瘍の発生がよく知られている。それぞれの症状ごとに好発年令があるため、経時的に診察して早期診断、早期発見をすることが望ましい。

#### 4. 治療法

根本的治療はない。基本的に対症的であり、症状に応じた治療を選択する。20 歳過ぎに好発する基底細胞癌には外科療法と化学療法が行われる。また心臓合併症として不整脈、心不全に対する抗不整脈剤、心不全治療薬の内服、ペースメーカー手術があり、整形外科合併症として骨格奇形に対する外科処置、矯正処置、手術療法、また精神神経合併症として精神障害、知的障害やてんかんがあり、それぞれ抗精神病剤、抗不安剤、抗けいれん剤の内服が行われる。

#### 5. 予後

根本的治療はないため、生涯にわたり合併症の出現に注意する必要がある。合併症は全身にわたるた

め、小児科、遺伝科、脳神経外科、皮膚科、口腔外科、整形外科、精神神経科、リハビリテーション科など多数の科を受診する必要がある。しかしこれら合併症に正しく対処すれば、基本的に正常人と変わらぬ予後が期待できる。従って生涯にわたり定期的かつ協力的な診療体制を築くことが望ましい。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 350 人

2. 発病の機構

不明(Hedgehog 経路が関係するが、発病の機構は不明)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法にとどまる)

4. 長期の療養

必要(循環器系、骨格器系、精神神経系、皮膚系の合併症により継続的に専門科の受診が必要となる)

5. 診断基準

あり(一般的に広く用いられている Kimonis らの診断基準あり)

6. 重症度分類

(1) Modified Rankin Scale、食事・栄養・呼吸・循環のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上の場合を対象とする(資料参照)。

(2) 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分、精神症状・能力障害二軸評価を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

#### ○ 情報提供元

日本小児科学会、日本小児神経学会

当該疾病担当者 千葉大学大学院医学研究院小児病態学 講師 藤井克則

日本皮膚科学会

当該疾病担当者 慶応義塾大学医学部皮膚科学 講師 久保亮治

日本口腔外科学会

当該疾病担当者 愛知学院大学歯学部顎口腔外科学講座 主任教授 栗田賢一

厚生労働科学研究費補助金「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」班

当該疾病担当者 大阪市立大学大学院医学研究科皮膚病態学 教授 鶴田大輔

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### ゴーリン症候群の診断基準

#### A 症状（大項目）

1. 基底細胞癌
2. 手掌・足底の皮膚小陥凹
3. 大脳鎌石灰化
4. 肋骨奇形(二分肋骨、癒合肋骨、扁平肋骨)
5. 角化嚢胞性歯原性腫瘍
6. 1親等内の家族歴

#### B 症状（小項目）

1. 大頭症
2. 先天奇形(粗野顔貌、口蓋裂あるいは口唇裂、前額突出、中等度から重度の眼間乖離)
3. その他の骨奇形:スプレングル変形、胸郭変形、著明な合指症
4. 放射線学的異常:トルコ鞍の骨性架橋、椎骨奇形(片椎体、癒合/延長椎体)、手足のモデリング変形、手足の火焰様透過像
5. 卵巣線維腫
6. 髄芽腫

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

基底細胞癌(孤発性)、髄膜腫(孤発性)、角化嚢胞性歯原性腫瘍(孤発性)

#### D 遺伝学的検査

1. *PTCH1*、*PTCH2*、*SMO* や *SUFU* 遺伝子の変異

## <診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: Aのうち1項目以上+Bのうち1項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

## <重症度分類>

次の(1)ないし(2)を満たしたものを対象とする。但し、偶発的に(1)、(2)を満たすようになったものは除く。

- (1) Modified Rankin Scale、食事・栄養、呼吸、循環のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上の場合を対象とする(資料参照)。
- (2) 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分、精神症状・能力障害二軸評価を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする(資料参照)。

## <重症度分類(1)>

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸、循環のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上の場合を対象とする(日本脳卒中学会版 判定基準書)。

### 0. まったく症候がない

#### 1. 症候はあっても明らかな障害はない。

日常の勤めや活動は行える

#### 2. 軽度の障害:

発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える

#### 3. 中年度の障害:

何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える

#### 4. 中等度から重度の障害:

歩行や身体的要求には介助が必要である

#### 5. 重度の障害:

寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする

#### 6. 死亡

## 参考にするべき点

### 0. 自覚症状および他覚徴候がともにない状態である

#### 1. 自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である

#### 2. 発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である

#### 3. 買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である

#### 4. 通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である

#### 5. 常に誰かの介助を必要とする状態である

## 食事・栄養 (N)

### 0. 症候なし。

#### 1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活、日常生活に支障ない。



2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経目的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活口日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 嗜痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

循環 (C)

	活動度制限	不整脈	BNP(pg/ml)	LVEF
0	症状無し	無し	< 20pg/ml	
2	NYHA I	散発する心室・上室性期外収縮 I度房室ブロック	20-50pg/ml	>55%
3	NYHA II	非持続性心室頻拍または心房細動など 上室性頻脈性不整脈、工度房室ブロック、洞不全症候群	50-100pg/ml	40-55%
4	NYHA III	持続性心室頻拍または心室細動、 完全房室ブロック	>100pg/ml	20-40%
5	NYHA IV			< 20%

活動制限、不整脈、BNP、LVEF のうち最大の点数を採用する

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。