

基底細胞母斑症候群の1例 —20年間の経過について—

新美 奏 恵, 星 名 由 紀 子
鈴木 一 郎, 中 島 民 雄

新潟大学歯学部口腔外科学第1講座

(主任: 中島民雄教授)

(受付: 平成9年5月30日; 受理: 平成9年6月6日)

Basal Cell Nevoid Syndrome —Report of a case with 20 years' follow-up—

Kanae Niimi, Yukiko Hoshina, Ichiro Suzuki, Tamio Nakajima

First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Niigata University

(Chief: Prof. Tamio Nakajima)

(Received on May 30, 1997; Accepted on June 6, 1997)

Key words : Basal cell nevoid syndrome (基底細胞母斑症候群), Recurrence (再発), Multiple jaw cysts (多発性顎嚢胞), Long term follow-up (長期観察)

Abstract : Basal cell nevoid syndrome is an autosomal dominant hereditary disease with multiple pits on palmar and plantar skin, bifid rib, ocular hypertelorism, multiple jaw cysts and many other malformations. Most of the jaw cysts found in this syndrome are odontogenic keratocysts. In this paper, 11-year-old boy with basal cell nevoid syndrome who was followed up for 20 years was reported. Clinical examination showed that he had ocular hypertelorism, broad nasal root, temporal and frontal bossings, mandibular prognathism, and diffuse swelling in the right cheek. His chest radiograph showed clavate rib and remaining of 6th cervical rib. Panoramic radiograph showed many cystic lesions in the maxilla and mandible. Analogous findings were also observed in his father and brother. The cysts were treated by marsupialization, enucleation and primary closure, and/or enucleation and packing open. Recurrences occurred three times in two cysts with bony defects during the whereas three new cysts developed period of 20 years. One of the new cysts was discovered 19 years after his first visit. Regrowth after marsupialization was encountered in two cysts with epithelial islands. Histologically, all cysts were odontogenic keratocysts and there were epithelial islands in the cyst walls in three cysts. A long-term observation is needed because of the high rate of recurrence and development of new cysts in patients with basal cell nevoid syndrome.

抄録: 基底細胞母斑症候群は皮膚病変として掌蹠の小窩, 二分肋骨, 両眼隔離, 前頭及び側頭の突出, 多発性顎嚢胞や他の様々な異常を伴う常染色体優勢遺伝の疾患である。本症候群で発生する顎嚢胞はほとんどが歯原性角化嚢胞(以下OKC)である。今回我々は20年に渡って観察した基底細胞母斑症候群の11才の男児の1例を報告した。初診時現症として両眼隔離, 鼻根の低下, 前頭及び側頭部の突出, 下顎前突を認めた。胸部X線で肋骨の棍棒状変化, 第6頸肋骨の残存を認め, パノラマX線写真では上下顎に多発性の嚢胞様骨透過像を認めた。同様の所見は患者の父親と兄にも認められた。全ての嚢胞に対し開窓術, 摘出開創術あるいは摘出一時閉鎖術を施行した。20年の経過観察中に二つの嚢胞に3回の再発と3回の新たな嚢胞の形成を認め, そのうち1つは初診から19年目に発見されたものもあった。病理組織診断はいずれも歯原性角化嚢胞であった。開創後の増大は上皮島の認められた二つの嚢胞で認められた。病理組織学的にはすべての嚢胞は歯原性角化嚢胞で3個の嚢胞の嚢胞壁に上皮島が認められた。基底細胞母斑症候群

の患者においては、顎嚢胞の再発率が高いこと、新たな嚢胞の形成が認められることなどから長期に渡る経過観察が必要と思われる。

結 言

基底細胞母斑症候群は基底細胞母斑、掌蹠の小窩等の皮膚症状、前頭及び側頭の突出、両眼隔離などの顔貌の変化、多発性の顎嚢胞、二分肋骨等の骨症状、大脳鎌の石灰化等の内分泌系の異常など様々な症状を伴う常染色体優勢遺伝疾患である。顎顔面領域ではしばしば顎骨に多発性の歯原性角化嚢胞が発生することが知られている。歯原性角化嚢胞は再発率が高いため、長期に渡る観察が必要とされているが、本症を10年以上の長期間経過観察を行った報告は少ない。今回我々は20年に渡って経過観察し得た基底細胞母斑症候群の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者：11歳，男性。
初 診：1975年9月。

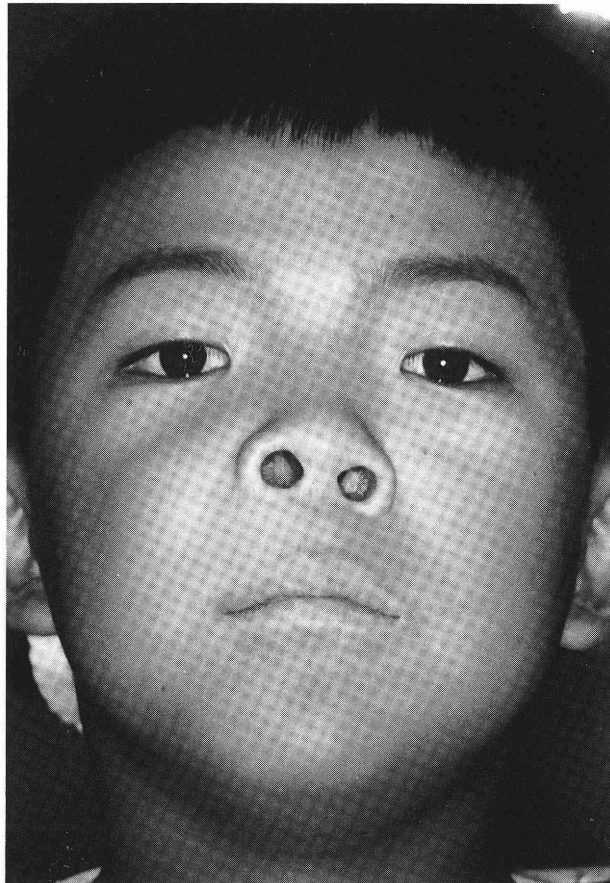


写真1 初診時顔貌写真

家族歴：父に基底細胞上皮腫，側頭部の突出，両眼隔離，下顎前突と多発性歯原性角化嚢胞，また兄に足底部の小窩，前頭側頭部の突出，下顎前突と多発性歯原性角化嚢胞などを認め，基底細胞母斑症候群と診断された。

現病歴：1975年1月に前頭部の不快感を主訴に耳鼻科受診。蓄膿症と診断され投薬を受け症状軽減した。その後症状なく経過していたが，同年8月右頬部の腫脹に気づき，腫脹は徐々に増大してきたため同年9月当科初診。現 症：全身所見では体幹部皮膚に径1~2mmの黒色斑や腫瘤を数個，また足底部には数個の小窩を認めた。口腔外所見では右頬部にびまん性の腫脹がみられ，両眼隔離，前頭及び側頭の突出，鼻背の低下，幅広い鼻翼，下顎前突などを認めた(写真1)。口腔内所見では7~1部歯肉頬移行部から頬側歯肉にかけて骨膨隆を伴ったびまん性の腫脹がみられ，また5~2の頬側根尖相当部および7の頬側，歯槽頂部には骨欠損を認めた。下顎では前歯部および右小白歯部の歯肉頬移行部に軽度の骨膨隆を認めた。また7532|357, 732|57は未萌出で，咬合は切端咬

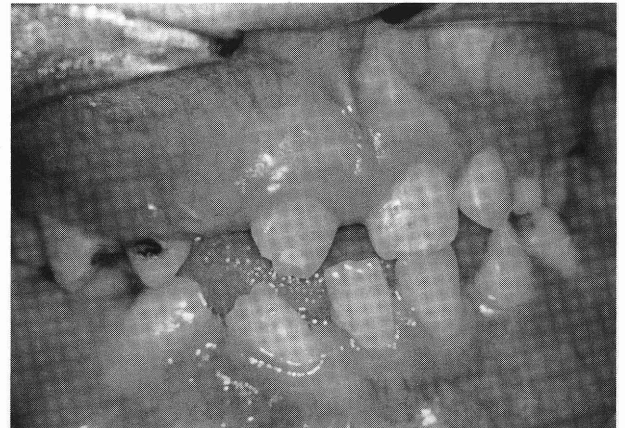


写真2 初診時口腔内写真

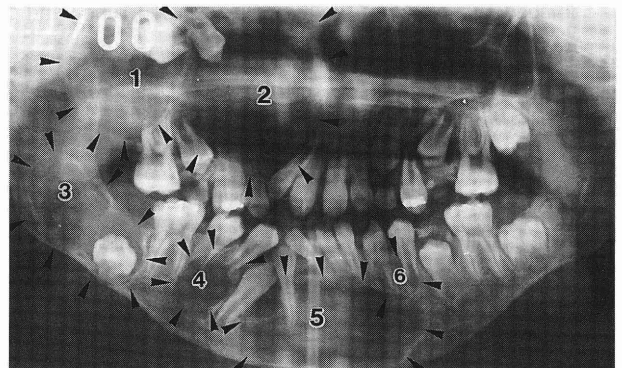


写真3 初診時パノラマX線写真。上顎に2個，下顎に4個の嚢胞様骨透過像認める。

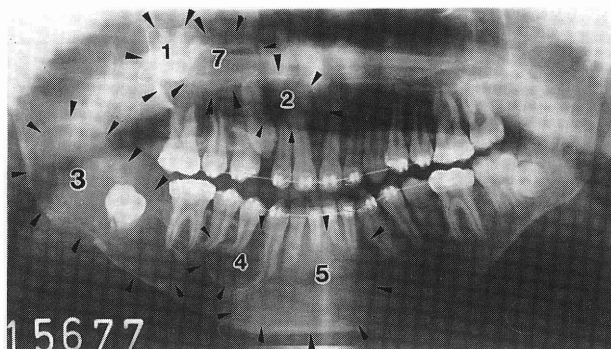


写真4 1978年時パノラマX線写真。右上顎に新たな嚢胞7の形成を認める。

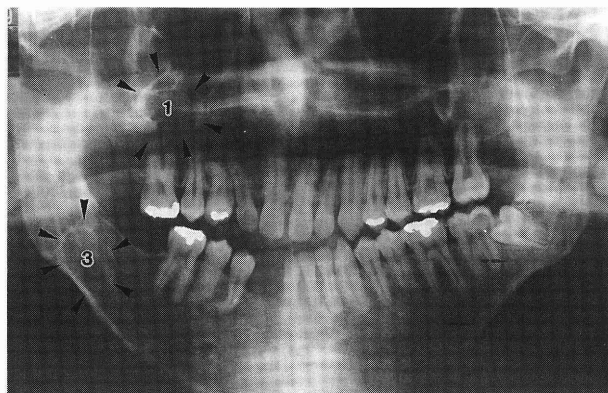


写真6 1986年時パノラマX線写真。嚢胞1と3の増大を認める。

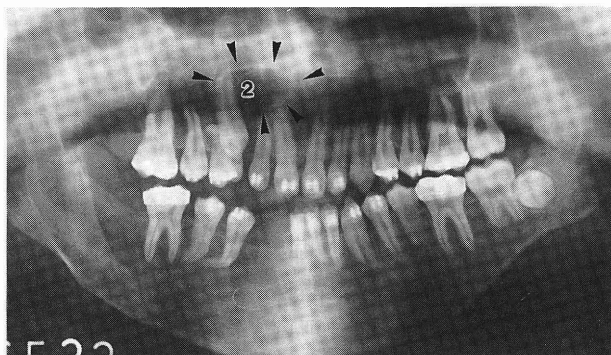


写真5 1980年時パノラマX線写真。3]根尖部に嚢胞2の再発を認める。

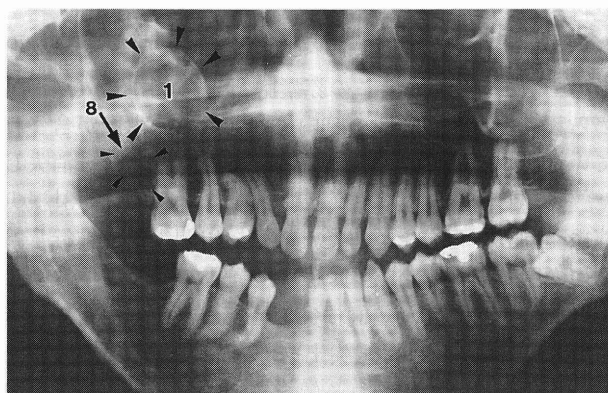


写真7 1988年時パノラマX線写真。嚢胞1の再発と、6]遠心部に新たな嚢胞8の形成を認める。

合であった(写真2)。

X線所見：胸部X線写真では右第6頸肋骨の痕跡的残存と左第3肋骨前方が棍棒状に広がっているのを認めた。頭部X線写真およびパノラマX線写真で上顎に2個(1, 2), 下顎に4個(3, 4, 5, 6)の単胞性、類円形のX線透過像を認めた。また埋伏している[357, 57]は単純な未萌出であったが、ほかの埋伏歯である[7532, 732]は嚢胞のため位置異常が認められた(写真3)。

臨床検査所見：特に異常はなかった。

臨床診断：基底細胞母斑症候群

処置及び経過：初診時に認められた1～6すべての嚢胞に対し1975年10月から1977年3月にかけて1～2回の開窓術を行い、あわせて矯正治療も行った。その結果、嚢胞6は完全に消失し、嚢胞1～5も縮小した。また埋伏していた[52, 32]は口腔内に萌出した。しかし、1978年8月には上顎に新たに嚢胞7が形成され、そのほかの開窓



写真8 1994年のCT写真。右頬骨弓基部の嚢胞の再発と[7]遠心の上顎洞内に新たな嚢胞9の形成を認める。

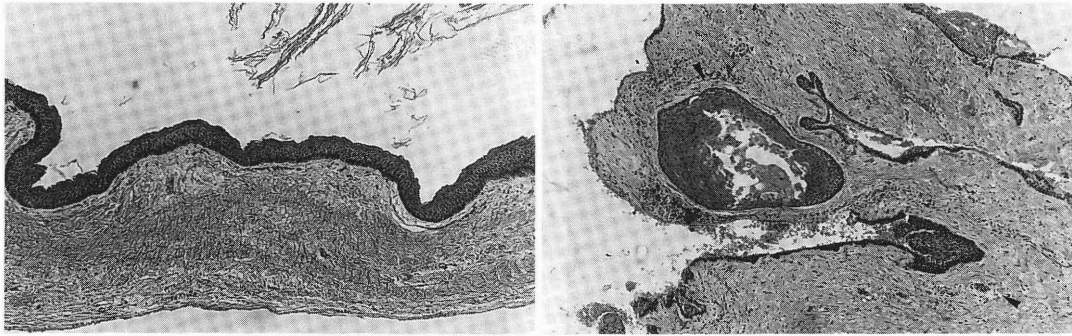


写真9 摘出物の病理組織像。(左; H-E 染色, $\times 100$, 右; H-E 染色, $\times 100$)

左; 嚢胞2の増大したもの(1980年)。錯角化した上皮に被覆された嚢胞で嚢胞壁に炎症は認められない。

右; 嚢胞2。嚢胞壁の上皮に上皮島を認める。

を行っていた嚢胞1~5も増大してきた(写真4)。そこで1979年3月に嚢胞1, 3, 7には開窓術, 2, 4, 5には摘出開創術を施行した。この際嚢胞2, 3頰側に骨欠損が認められ, また嚢胞1, 3の腔内には埋伏歯の歯冠が含まれていた。この結果, X線ではすべての嚢胞はほぼ消失した。しかし, 1980年3月(初診から5年目)には3]根尖部に嚢胞2の再発を認めたため, 摘出開創術を施行し, この嚢胞は消失した(写真5)。さらに1986年4月(初診から11年目)には6]頰側根尖相当部から排膿を認め, パノラマX線写真で56]根尖上部と右顎角部にそれぞれ嚢胞1, 3の増大と思われる像を認めた(写真6)。56]根尖上部の嚢胞には摘出一次閉鎖術, 右顎角部の嚢胞には摘出開創術を施行したが, 右上顎の嚢胞は術後1年3ヶ月で再発し, また1988年12月には6]遠心に新たな嚢胞8の形成を認めたため(写真7), 1989年10月に両嚢胞の摘出閉鎖術を施行した。その後1994年(初診から19年目)のCTで右側頭骨頬骨弓基部に2度目の再発を認め, 17]の遠心の上顎洞内に新たな嚢胞9の形成を認めたため(写真8), 1995年5月にいずれも摘出一次閉鎖術を施行した。その1年8ヶ月後のパノラマX線写真では再発や新たな嚢胞の形成は認められていない。以上の結果をまとめると, 現在までの経過観察中開窓のみで治癒した嚢胞は2個(嚢胞6, 7), 再発した嚢胞は2個(嚢胞1, 2)で, 20年間の経過観察中に計3度の再発を認めた。また開窓後増大した嚢胞3, 4, 5はその後の摘出術で, 嚢胞8, 9は摘出術のみで治癒した。また埋伏歯は嚢胞1, 嚢胞1が増大したもの, および2, 3に, 骨欠損は嚢胞1, 2, 3の初回開窓時および再発, 増大したものにいずれも認められた(表1, 表2)。

病理組織学的所見: 病理組織診断はいずれも歯原性角化嚢胞であった(写真9)。上皮島が見られるものや嚢胞壁の上皮に核分裂像の見られるものもあった。上皮島は嚢胞1, 2, 3の初回開窓時に認められたが, 増大, 再発時にはいずれにも認められなかった(表2)。

考 察

基底細胞母斑症候群は様々な症状を伴う症候群で, 1960年にGorlinらが初めて症候群として報告している。特に口腔外科領域からの報告ではほとんどの症例で多発性の顎嚢胞がみられる。本症例でも初診時に多発性の嚢胞を認め, 体幹部皮膚の黒色斑や腫瘍, 足底部の小窩, 両眼隔離, 肋骨前方の棍棒状変化, 残存頸肋骨, 前頭および側頭の突出, 鼻背の低下, 幅広い鼻翼, 下顎前突などの所見から基底細胞母斑症候群と診断した。また本症例では父親と兄に同疾患を認め, 家族性に発生していることが示唆された。これに関しては横林ら¹⁾がすでに報告している。本症候群の顎嚢胞はほぼすべてがOKCで, OKCは再発率が20~40%と他の顎骨嚢胞に比して高いことから, 長期に渡る経過観察が必要とされている。一般には術後4~5年で再発する事が多いとされているが^{2,3)}, 中には術後37年間に2回再発したという報告もある⁴⁾。特に症候群症例では初発年齢が非症候群より有意に低いため⁵⁾, 初診後にも新たな嚢胞の形成がみられることがあるので長期的な経過観察が必要である。

OKCの再発率をみると, 星名ら⁶⁾の報告によればOKC単独症例と症候群症例では再発率に差はみられていない。しかし, Branonn⁶⁾やForssell⁷⁾は本症候群症例のほうが再発率が高いとしている。その理由としては本症候群に発生したものはOKC単独症例より病理組織学的に上皮島や核分裂像が多いことをあげている^{8,9)}。また, 前者では免疫組織学的にPCNA(Proliferating cell nuclear antigen)やKi67抗原に陽性の細胞がOKC単独症例より多く, 上皮の活性がより高いため, 再発率が高いとする報告もある^{10,11)}。その一方で, 再発率はそのような病理組織学的所見や, 症候群か単独症例かに関係なく, 摘出時に一塊として摘出できなかったものや, 骨欠損があったものに多いとする報告も多い^{8,12,13,14,15)}。その理由

表1. 初診時からの経過

囊 胞	1975-77	1978	1979	1980	1986	1988	1989	1994	1995	1997	
1. 8-6] ~ 頬骨弓基部	開窓(2回)	縮小	増大	開窓	ほぼ消失	増大、摘出閉鎖	再発 (1度目)	摘出閉鎖 (2度目)	再発	摘出閉鎖	消失
2. 6-1] 部	開窓(2回)	縮小	増大	摘出開創	再発、摘出開創	消失					
3. 顎角部~7] 部	開窓	縮小	増大	開窓	ほぼ消失	増大、摘出開創	消失				
4. 45] 部	開窓	縮小	増大	摘出開創	消失						
5. 3+4] 部	開窓	縮小	増大	摘出開創	消失						
6. 34] 部	開窓		消失								
7. 45] 根尖部		新嚢胞	開窓		消失						
8. 6] 遠心部嚢胞						新嚢胞、摘出閉鎖	消失				
9. 左側上顎洞内								新嚢胞	摘出閉鎖	消失	

表2. 嚢胞の X 線, 手術, 病理組織学的所見

部 位	埋伏歯	骨欠損	上皮島
1 8-6] ~ 頬骨弓基部	+	+	+
1'1の増大(1986)	+	+	-
1''1の再発(1988)	-	+	-
1''' 1''の再発(1994)	-	+	-
2 6-1] 部	+	+	+
2' 2の増大(1979)	-	+	-
2'' 2の再発(1980)	-	+	-
3 顎角部~7] 部	+	+	+
3' 3の増大(1986)	-	+	-
4 45] 部	-	-	-
5 3+4] 部	-	-	-
6 34] 部	-	-	-
7 45] 根尖部	-	-	-
8 6] 遠心部	-	-	-
9 左側上顎洞内	-	-	-

としては、OKC の場合、嚢胞壁が他の顎骨嚢胞に比べて薄く、しかも骨髓に沿って長軸方向に成長し、しばしば多胞性で埋伏歯や骨欠損がある事から一塊として摘出しづらく、嚢胞上皮を取り残しやすい事が挙げられている⁹⁾。

本症例では多数の嚢胞が存在し、しかも治療法も開窓、摘出と異なっていたため、経過途中に出現した嚢胞が再発か、新たに形成されたものかは判定が困難なものもあった。特に治療途中で患者が遠方に引っ越したため、定期的な観察ができなくなり、新たな嚢胞の出現をその初期に発見できなかった事が判定を困難にした一因であった。そこで今回は一度摘出した後に同じ部位に形成されたもののみを再発とすることとした。この基準で判定すると再発が見られたのは嚢胞1, 2のみであった。嚢胞1についてみると、1988年の第1回目の再発は1986年の摘出一次閉鎖した嚢胞に起因しており、この嚢胞には埋伏歯、骨欠損はみられたが、上皮島は見られなかった。第1回目の再発の原因となった1988年の嚢胞には骨欠損は認められたが、埋伏歯、上皮島は認められなかつ

た。また嚢胞2ではその再発の原因となった1979年の嚢胞には骨欠損はみられたが、埋伏歯、上皮島は認められていない。従って本症例の場合、上皮島の存在が再発に関係したとは言えなかった。再発の原因となった嚢胞にはすべて骨欠損があり、一方再発しなかった嚢胞には1986年に摘出した嚢胞3以外にはすべて骨欠損が認められなかったため、骨欠損の有無が再発を左右する重大な因子であると思われた。なお嚢胞1では、1986年の摘出の際埋伏歯の抜歯も行っており、これも嚢胞を一塊として摘出するのを困難にし、その嚢胞上皮を取り残す原因となった可能性がある。さらに、再発を繰り返すとその過程で周囲組織の線維化が起こり、これが嚢胞壁の周囲からの剝離を困難にし、再発の誘因となったとも考えられる。また上皮島のみられた嚢胞1, 2, 3は開窓後一時縮小したものの再度増大していた。一方上皮島のなかった嚢胞4, 5, 6, 7のうち6, 7は開窓のみで消失した。従って上皮島のある嚢胞に開窓を行った後は特に注意深い経過観察が必要であると思われた。

以上のように OKC の再発、増大には治療法が大きく

関与していると考えられる。OKC の治療には開窓術，摘出開創術，摘出閉鎖術などが行われている。本症例は若年者であること，多くの嚢胞を併発していたこと，個々の嚢胞が大きかったことから初めの治療法としては開窓術を選択した。これにより大部分の埋伏歯の萌出を誘導することができた。しかし，前述のとおり本症例では定期的な経過観察ができなかったため開窓後の嚢胞の増大を繰り返す結果となってしまった。

また，本症例では経過観察中に3つの新嚢胞の形成がみられている。その判定基準としては，まったく新しい部位での発生か，以前に嚢胞がみられた部位であっても前の嚢胞以外に嚢胞が新たに発生したものとした。本症例での新嚢胞のうち，ひとつは初診から19年目に認められた。過去に20年以上の経過観察を行っている報告は少なく，今回我々が検索したところ経過観察中に初診から19年後に新たな嚢胞が形成されたという報告はない。本症例に関しては今後さらに長期に渡る経過観察が必要と思われた。

結 語

20年に渡って経過観察し得た基底細胞母斑症候群の一例を報告した。

初診時に6個の嚢胞が認められ，経過観察中にさらに3個の新たな嚢胞の形成が認められた。そのうち開窓のみで治癒した嚢胞は2個で，再発した嚢胞は2個であった。

再発した嚢胞にはいずれも骨欠損が認められ，本症例では骨欠損が再発を左右する重大な因子であることが示唆された。また開窓後一時縮小したものの再度増大が見られた嚢胞はいずれも上皮島が認められ，上皮島が認められた嚢胞の開窓後は注意深い経過観察が必要であると思われた。

経過観察中に新たに形成された嚢胞のうち1個は初診から19年目に形成されおり，過去にそのような報告はないことから今後さらに長期に渡る経過観察が必要であると思われた。

参 考 文 献

- 1) 横林康男，横林敏夫，中島民雄，常葉信雄：家族性に発生した基底細胞母斑症候群の3症例，日口外誌第27巻 第2号，1981，249-257.
- 2) Donatsky, O., Hjorting, Hansen, E.: Recurrence of the odontogenic keratocyst in 13 patients with the nevoid basal cell carcinoma syndrome. A 6-year follow-up, *Int. J. Oral. Surg*, (9) 173-179,

- 1980.
- 3) Woolger, J. A., Rippin, J. W., Browne, R. M.: A comparative histological study of odontogenic keratocysts in basal cell naevous syndrome and control patients, *J Oral Pathol*, (16) 75-80, 1987.
- 4) Oikarinen, V. J.: Keratocyst recurrences at intervals of more than 10 years—case reports, *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, (28) 47-49, 1990.
- 5) 星名由紀子，鈴木一郎，中島民雄，福島祥紘，横林敏夫：基底細胞母斑症候群8例及び本邦における報告例の検討，日口外誌第37巻第5号1040-1046, 1991.
- 6) Brannon, R. B.: The odontogenic keratocyst—A clinico-pathologic study of 312 cases. Part I Clinical features, *Oral Surg.*, (42) 54-72 1976.
- 7) Forssell, K.: The primordial cyst. A clinical and radiographic study, *Proc. Finn. Dent. Soc.*, (76) 129-174 1980.
- 8) El-Hajj, G., Anneroth, G.: Odontogenic keratocysts—a retrospective clinical and histologic study, *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, (25) 124-129, 1996.
- 9) ElMurtadi, A., Grehan, D., Toner, M., McCartan, B. E.: Proliferating cell nuclear antigen staining in syndrome and nonsyndrome odontogenic keratocysts, *OS. OM. OP. OR.*, (81) 217-220, 1996.
- 10) Li, T-J., Browne, R. M., Matthews, J. B.: Epithelial cell proliferation in odontogenic keratocysts; a comparative immunocytochemical study of Ki67 in simple, recurrent and basal cell naevus syndrome (BCNS)-associated lesions, *J. Oral Pathol. Med.*, (24) 221-226, 1995.
- 11) Hoshina, Y., Suzuki, I., Nakajima, T., Fukushima, M., Yokobayashi, T.: A Clinical and Histologic Study of Odontogenic Keratocyst with Reference to Basal Cell Nevus Syndrome and Recurrence, *Asian J. Oral Maxillofac. Surg.* (3) 39-48, 1991.
- 12) Forssell, K., Forssell, H., Kahnberg, K-E.: Recurrence of keratocysts—a long-term follow-up study, *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, (17) 25-28, 1988.
- 13) 横林敏夫，横林康男，中島民雄：歯原性角化嚢胞の再発に関する検討，日口外誌 第30号 第9巻 1338-1347, 1984.
- 14) 畑 毅，細田 超，福田道男，瀬上夏樹，他：歯原性角化嚢胞の臨床病理組織学的検討，日口外誌 第34巻 第3号471-484, 1988.