

●症 例

多発性肺嚢胞と皮膚病変を認めたBirt-Hogg-Dubé症候群の1例

磯野 泰輔 湯浅 瑞希 谷 まゆ子
黒川 浩司 西辻 雅 西 耕一

要旨：症例は70歳，女性．咳嗽を主訴に当院を受診し，右気胸と多発性肺嚢胞を指摘された．顔面の皮膚病変と特徴的な多発性肺嚢胞を認めたことからBirt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群を疑い，*folliculin* 遺伝子解析で exon 14 に2塩基の欠失変異 (c.1597_1598del) を認め，BHD 症候群と確定診断した．本遺伝子変異を呈したBHD 症候群は，過去に白人で1例が報告されているのみである．遺伝子型と表現型の関連も報告されており，本遺伝子変異についても症例の蓄積が必要であると考えられる．

キーワード：Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群，肺嚢胞，気胸，*folliculin* 遺伝子

Birt-Hogg-Dubé syndrome, Pulmonary cyst, Pneumothorax, *Folliculin* gene

緒 言

Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群は，*folliculin* (*FLCN*) 遺伝子変異による常染色体優性遺伝性疾患であり，線維毛包腫，腎腫瘍，多発性肺嚢胞および再発性気胸を特徴とする¹⁾．現在200種類以上の遺伝子変異が報告されており，Leiden Open Variation Database 3.0 (<https://databases.lovd.nl/shared/genes/FLCN>) で確認することができる (accessed on May 15, 2018)．今回，我々は特徴的な多発性肺嚢胞と皮膚病変を認め，*FLCN* 遺伝子解析で exon 14 における2塩基の欠失変異を認めたBHD 症候群の1例を経験した．同部位の遺伝子変異は白人で1例が報告されているのみであり，文献的考察を加えて報告する．

症 例

患者：70歳，女性．

主訴：咳嗽．

既往歴：59歳 左黄色肉芽腫性腎盂腎炎のためA病院で左腎臓摘出術．

家族歴：両親に気胸や腎腫瘍の家族歴はなし．また，兄が1人，子が1人いるが，いずれもその家族を含め気胸や腎腫瘍の家族歴はなし．

生活歴：喫煙歴なし．飲酒歴なし．

現病歴：20XX-10年1月に近医で右気胸，多発性肺嚢胞を指摘され，精査加療目的でA病院を受診し，右肺上葉部分切除術を施行されたが，診断には至らず経過観察とされた．20XX年10月から咳嗽を認め，改善がないため当院を受診し，入院となった．

初診時現症：意識清明，体温36.6℃，血圧147/100mmHg，脈拍136/分・整，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 95% (室内気)．眼瞼結膜に貧血なし，眼球結膜に黄染なし．頸部リンパ節腫大なし，咽頭発赤なし．鼻部および両側頬部に3mm大の白色丘疹が多発していた (図1)．右呼吸音減弱．心雑音なし．腹部平坦，グル音正常，軟で圧痛なし，肝臓および脾臓は触知しない．四肢に浮腫や皮疹なし．

初診時検査所見 (表1)：特記すべき所見なし．

初診時胸部単純X線写真 (図2)：右気胸を認める．

初診時胸腹部CT (図3)：右気胸および両側多発性肺嚢胞を認める．肺嚢胞は大きさにばらつきがあり，壁は



図1 鼻部および両側頬部に3mm大の白色丘疹が多発している (矢印)．

連絡先：磯野 泰輔

〒920-8201 石川県金沢市鞍月東2-1

石川県立中央病院呼吸器内科

(E-mail: med.taisuke@gmail.com)

(Received 20 Dec 2017/Accepted 5 Apr 2018)

表1 初診時検査所見

Blood gas analysis (room air)		Blood chemistry	
pH	7.456	TP	7.7 g/dL
PaO ₂	80.6 Torr	AST	28 U/L
PaCO ₂	37.3 Torr	ALT	13 U/L
HCO ₃ ⁻	25.9 mmol/L	LDH	391 U/L
SaO ₂	95.7 %	ALP	337 U/L
Hematology		γ-GTP	18 U/L
WBC	11,900/μL	CK	39 U/L
RBC	418×10 ⁴ /μL	BUN	18.1 mg/dL
Hb	11.8 g/dL	Cr	0.66 mg/dL
Ht	37.3 %	Na	139 mmol/L
Plt	21.5×10 ⁴ /μL	Cl	104 mmol/L
		K	5.1 mmol/L
		Serology	
		CRP	0.8 mg/dL



図2 初診時胸部単純X線写真。右気胸を認める。

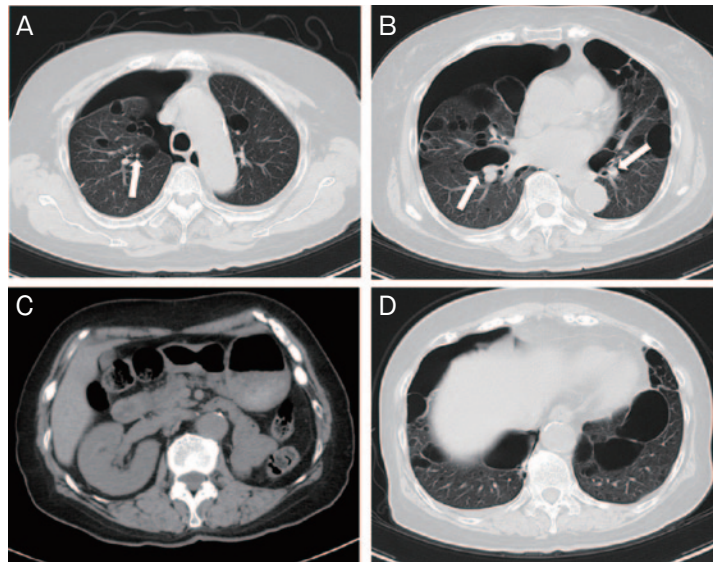


図3 初診時胸腹部CT。(A, B, D) 右気胸および両側多発性肺嚢胞を認める。多発性肺嚢胞は大きさにばらつきがあり、壁は薄く平滑で、下葉優位に分布し、一部の嚢胞は肺動脈・肺静脈に接している(矢印)。(C) 右腎に腫瘍性病変はない。

薄く平滑で、下葉優位に分布し、一部の嚢胞は肺動脈および肺静脈に接している。右腎に腫瘍性病変はない。

臨床経過：右側胸部よりチェストチューブを挿入し、持続胸腔ドレナージを行ったところエアリークは消失した。2回目の気胸であったため呼吸器外科に手術を依頼したが、肺嚢胞が多発しているため手術は困難と判断され、入院5日目にOK-432 5KEで胸膜癒着術を施行し、入院9日目にチェストチューブを抜去して退院した。皮疹と多発性肺嚢胞からBHD症候群を疑い、順天堂大学医学部附属順天堂医院呼吸器内科に*FLCN*遺伝子解析を依頼したところ、exon 14に2塩基の欠失変異(c.1597_1598del)

を認めたためBHD症候群と確定診断した(図4)。その後は外来で経過観察中だが、気胸の再発や腎腫瘍の発症はなく経過している。

考 察

BHD症候群は、1977年に顔面・頸部・上半身優位に線維毛包腫を認める常染色体優性遺伝形式の遺伝性皮膚疾患として報告された²⁾。2002年に原因遺伝子が17p11.2に同定され、*FLCN*遺伝子と名付けられた³⁾。有病率は1～9/1,000,000とされているが、わが国での有病率は未だ不明である。BHD症候群の腎腫瘍では、*FLCN*遺伝子の

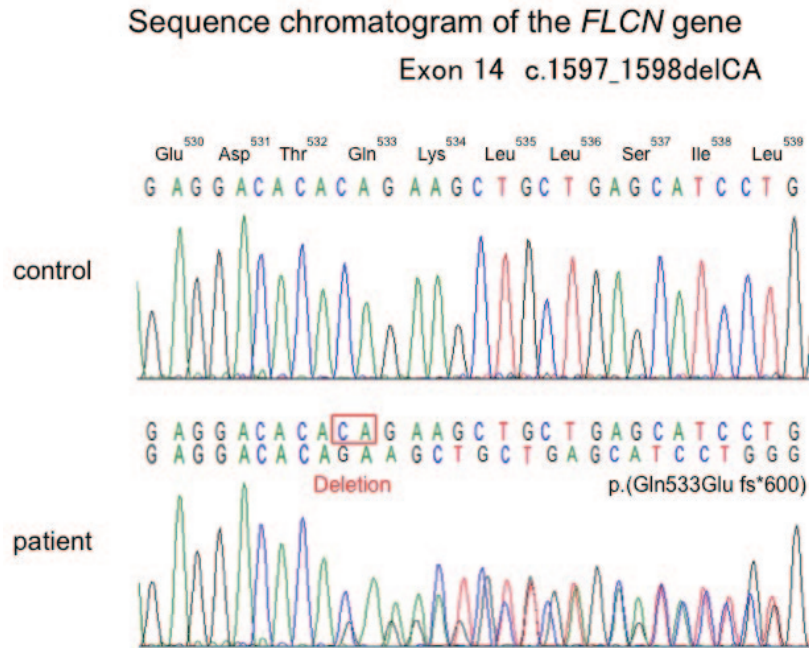


図4 *FLCN* 遺伝子解析結果. Exon 14 の1,597 番目から1,598 番目の2塩基が欠失し、533番目のアミノ酸がGlnからGluに変化し、その後600番目にストップコドンが出現している (c.1597_1598del).

生殖細胞変異に加え、体細胞変異やヘテロ接合性の消失を認めたと報告されている⁴⁾。*FLCN* 蛋白は*FLCN*-interacting protein (FNIP) 1およびFNIP 2を介して5' AMP-activated protein kinaseおよびmammalian target of rapamycin (mTOR) 経路を制御しており、*FLCN* 遺伝子変異により腎腫瘍を発症すると考えられている⁵⁾。しかし、皮膚病変ではハプロ不全が原因と考えられており⁶⁾、肺病変ではmTOR経路の活性化以外に、*FLCN* 遺伝子変異によりマクロファージや線維芽細胞の機能異常や、*FLCN* 蛋白の機能異常による肺の成長障害が原因と考えられている⁷⁾。

ZbarらはBHD症候群の内臓疾患リスクを検討し、BHD症候群では非BHD症候群と比較し腎腫瘍(オッズ比6.9)、気胸(オッズ比50.3)の罹患率が有意に高く、BHD症候群では83%に多発性肺嚢胞を認めたと報告している⁸⁾。そのため現在では、線維毛包腫、腎腫瘍、多発性肺嚢胞および気胸の3病変がBHD症候群の特徴とされている。3病変に関して日本の報告では気胸、腎細胞癌、皮膚病変の頻度はそれぞれ73.7%、19.2%、48.7%であったのに対し⁹⁾。オランダの報告では、24%、12%、79%だったことから¹⁰⁾、人種差がある可能性がある。また、3病変のうち腎細胞癌での死亡例が報告されており⁹⁾¹⁰⁾、予後規定因子とされている。腎腫瘍はCT検査やMRI検査でのスクリーニングが検討され、腎腫瘍の発症が多い40歳から検査を行うべきという報告や¹⁾⁷⁾、20歳代の腎腫瘍

発症例も報告されていることから25歳以降から検査を行うべきとする報告もある¹¹⁾。

BHD症候群における肺嚢胞の画像所見については、嚢胞壁が薄く平滑で、数や大きさは症例ごとにばらつきがあり、不整型で中下葉優位に分布し、中枢側の肺動脈や肺静脈に接するといった特徴があると報告されている¹²⁾。本症例においてもこれらの特徴に合致する所見を認め、画像所見より本疾患を疑うことができた。

BHD症候群の国際診断基準は定まっていないが、欧州BHD協会が提唱している診断基準では、大基準として①成人発症の線維毛包腫か毛盤腫が5個以上あり、最低1つは組織診断がついている、②病的な*FLCN* 遺伝子変異がある、小基準として①肺底部の両側多発性肺嚢胞、②50歳未満発症、または多発性もしくは両側性、または組織学的にオンコサイトーマと嫌色素性腎細胞癌が混在する腎細胞癌がある、③1親等以内にBHD症候群患者が存在する、といった項目が挙げられ、大基準1項目と小基準2項目で確定診断としている¹⁾。また、Furuyaらは画像所見、気胸の既往/家族歴、肺嚢胞の組織所見、腎腫瘍、線維毛包腫などからBHD症候群が疑われた症例で、*FLCN* 遺伝子変異があった例を確定診断としている⁹⁾。本症例で認めた黄色肉芽腫性腎盂腎炎は、腎細胞癌との併発例はきわめて稀とされており¹³⁾、本症例に関しては手術標本に腫瘍性変化は認めなかった。しかし、特徴的なCT所見を認めたことから遺伝子検査を行い、BHD症候

群と確定診断した。

*FLCN*遺伝子変異は、欧米人では53%がexon 11に発生する一方で、exon 14については1.7%と報告されおり¹⁴⁾、日本人においてもexon 11が最多の30%を占め、exon 14は2.5%と報告されている⁹⁾。遺伝子型と表現型の関連については、exon 9の変異例では肺嚢胞の数が多く、サイズも大きく、腎腫瘍の合併が多いこと⁷⁾、exon 11変異のc.1285 dupCを有する例では腎細胞癌の合併が多いこと⁹⁾、が報告されている。本症例で認めた遺伝子変異は、検索した限り1例のみが報告されており、60歳、女性の白人で、多発性肺嚢胞と再発性気胸、線維毛包腫に加えて腎細胞癌を発症していたことから¹⁵⁾、本症例でも腎腫瘍の発症に注意が必要と考えられる。本症例では長男に遺伝子検査を勧めたが、希望されなかった。しかし、常染色体優性遺伝形式の遺伝性疾患であり、家族にも腎腫瘍が発生する可能性があるため、慎重な経過観察が必要と考えられる。

本症例は*FLCN*遺伝子解析でexon 14に欠失変異を認めたBHD症候群であり、同遺伝子変異に関して検索した限りでは世界で2例目の報告となると考えられた。既報では遺伝子型と表現型に関連性がある可能性がこれまでも報告されていることから、稀な遺伝子変異の症例集積も必要と考えられた。また、本症例では腎腫瘍を認めていないが、同遺伝子変異の1例目の報告例では腎細胞癌を発症しており、慎重に経過観察を行う必要があると考えられた。

謝辞：*FLCN*遺伝子解析にご協力いただいた順天堂大学医学部附属順天堂医院呼吸器内科 瀬山邦明先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Menko FH, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1199-206.
- 2) Birt AR, et al. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol* 1977; 113: 1674-7.
- 3) Nickerson ML, et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-

- Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Cell* 2002; 2: e157-64.
- 4) Vocke CD, et al. High frequency of somatic frame-shift BHD gene mutations in Birt-Hogg-Dubé-associated renal tumors. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 931-5.
- 5) Hasumi H, et al. Folliculin-interacting proteins Fnip1 and Fnip2 play critical roles in kidney tumor suppression in cooperation with Flcn. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112: E1624-31.
- 6) van Steensel MA, et al. Novel mutations in the BHD gene and absence of loss of heterozygosity in fibrofolliculomas of Birt-Hogg-Dubé patients. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 588-93.
- 7) 飛野和則, 他. 稀な肺疾患 Birt-Hogg-Dubé症候群. *呼吸* 2013; 32: 164-72.
- 8) Zbar B, et al. Risk of renal and colonic neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 393-400.
- 9) Furuya M, et al. Genetic, epidemiologic and clinicopathologic studies of Japanese Asian patients with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Clin Genet* 2016; 90: 403-12.
- 10) Houweling AC, et al. Renal cancer and pneumothorax risk in Birt-Hogg-Dubé syndrome; an analysis of 115 *FLCN* mutation carriers from 35 BHD families. *Br J Cancer* 2011; 105: 1912-9.
- 11) Jensen DK, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: a case report and a review of the literature. *Eur Clin Respir J* 2017; 4: 1292378.
- 12) Tobino K, et al. Characteristics of pulmonary cysts in Birt-Hogg-Dubé syndrome: thin-section CT findings of the chest in 12 patients. *Eur J Radiol* 2011; 77: 403-9.
- 13) Siddappa S, et al. Xanthogranulomatous pyelonephritis: a retrospective review of 16 cases. *Korean J Urol* 2011; 52: 421-4.
- 14) Schmidt LS, et al. Germline BHD-mutation spectrum and phenotype analysis of a large cohort of families with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Hum Genet* 2005; 76: 1023-33.
- 15) Warwick G, et al. Renal cancer associated with recurrent spontaneous pneumothorax in Birt-Hogg-Dubé syndrome: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2010; 4: 106.

Abstract**A case of Birt-Hogg-Dubé syndrome with multiple lung cysts and skin lesions**

Taisuke Isono, Mizuki Yuasa, Mayuko Tani, Koji Kurokawa,
Masaru Nishitsuji and Koichi Nishi

Department of Respiratory Medicine, Ishikawa Prefectural Central Hospital

A 70-year-old woman was admitted to our hospital with a main complaint of cough. Chest-computed tomography revealed a right pneumothorax and multiple pulmonary cysts. She had no family history of pneumothorax. Based on the characteristic features of her pulmonary cysts and facial skin lesions, Birt-Hogg-Dubé (BHD) syndrome was suspected. *Folliculin* genotyping revealed an *FLCN* mutation (c.1597_1598del in exon14) and the diagnosis of BHD syndrome was confirmed. Only one Caucasian BHD syndrome patient with c.1597_1598del in exon14 has been reported to date. To identify the genotype-phenotype correlation in this mutation, further cases need to be collected.