

●症 例

両側腎細胞癌と多発肺嚢胞を認めた Birt-Hogg-Dubé 症候群の 1 例

江間 亮吾^a 森岡慎一郎^a 櫻井 亜樹^b
三木 良浩^a 富田 和宏^a 中村 秀範^a

要旨：症例は 53 歳の女性。呼吸困難感を主訴に来院し左自然気胸と診断された。胸部 CT で両側中下葉の縦隔側優位に肺動脈、肺静脈に接して分布する卵円形が多発肺嚢胞を認めた。CT 所見と両側腎細胞癌の既往から Birt-Hogg-Dubé 症候群 (BHD 症候群) を疑い folliculin 遺伝子を解析し, exon 6 に欠失挿入型変異 (c.566_577delTGCTGGGGAAGGinsCC) を認め確定診断した。本症候群は皮膚病変である fibrofolliculoma, 腎腫瘍, 肺嚢胞の 3 徴が知られ, 本症例は両側腎細胞癌と多発肺嚢胞の合併例であった。気胸が腎腫瘍に先行する例が多く, 特徴的な胸部 CT 所見から本症候群を診断できれば生命予後にかかわる腎腫瘍の発病を予測し早期治療できる可能性がある。自然気胸の診療で本症候群を鑑別に挙げることは重要である。

キーワード：Birt-Hogg-Dubé 症候群, 自然気胸, 肺嚢胞, 腎細胞癌, folliculin 遺伝子

Birt-Hogg-Dubé syndrome, Pneumothorax, Lung cyst, Renal cell carcinoma, Folliculin gene

緒 言

Birt-Hogg-Dubé 症候群 (BHD 症候群) は, 1977 年に初めて報告された常染色体性優性遺伝の遺伝性疾患である¹⁾。原因遺伝子の folliculin 遺伝子は腫瘍抑制遺伝子で, folliculin 蛋白の異常で mammalian target of rapamycin (mTOR) が活性化し腫瘍性変化が生じるとされ²⁾, fibrofolliculoma, 腎腫瘍, 肺嚢胞の 3 徴が知られている。今回我々は, 腎腫瘍と肺嚢胞を合併し, folliculin 遺伝子の exon 6 における 12 塩基の欠失挿入型変異を認めた 1 例を経験した。Leiden Open Variation Database [https://grenada.lumc.nl/LOVD2/shared1/home.php?select_db=FLCN (検索日 2012 年 2 月 27 日)] など調べた範囲では, 同部位の変異はこれまでほかに報告されておらず, 本症例の経過について考察を加えて報告する。

症 例

患者：53 歳, 女性。

主訴：労作時呼吸困難感。

既往歴：糖尿病, 高血圧。50 歳 両側腎細胞癌で左腎部分切除術, 右腎摘出術。

生活歴：粉塵吸引歴なし, 喫煙歴なし, 機会飲酒あり, 50 歳で閉経。

家族歴：父親はトラック事故で 52 歳で死亡し, 母は胃癌で 63 歳で死亡している。本人は 4 人兄弟の長女で妹 (50 歳), 弟 (47 歳), 妹 (44 歳) がおり, いずれも健康である。夫との間に息子 (25 歳), 娘 (23 歳) がある。父方, 母方の祖父母, 両親, 兄弟, 子に気胸歴はなく, 腎疾患の既往もない。夫は脳出血により 64 歳で死亡している。

現病歴：泌尿器科で 3 年前に両側腎細胞癌切除術を受け, 経過観察されていた。2006 年 9 月 14 日, フォロー目的の CT で偶発的に左自然気胸を認め, 聖隷浜松病院呼吸器内科に紹介された。II 度気胸で自覚症状が乏しく外来フォローを希望された。労作時呼吸困難感が強まり 9 月 20 日に再診, 胸部単純 X 線写真で III 度気胸への進行, 縦隔の右方へのシフトも認め緊急入院した。

入院時現症：身長 154 cm, 体重 75 kg, BMI 31.6 kg/m²。意識清明, SpO₂ 93% (安静時, 室内気), 血圧 162/118 mmHg, 脈拍 72/min。身体所見は頸部に径 3 mm の丘疹 1ヶ所認めるもその他明らかな皮膚所見なし, 座位で頸静脈怒張なし, 眼瞼結膜に貧血なし, 頸部表在リンパ節は不触知, 左肺野の呼吸音減弱あり, 皮下気腫なし, 心音に異常認めず, 腹部に異常所見なし, 下腿浮腫なし, ばち指なし。

入院時検査所見 (Table 1)：血糖 247 mg/dl, HbA1c

連絡先：江間 亮吾

〒430-8558 静岡県浜松市中区住吉 2-12-12

^a 聖隷浜松病院呼吸器内科

^b 千葉大学医学部付属病院呼吸器内科

(E-mail: r_emerson80@yahoo.co.jp)

(Received 14 Dec 2011/Accepted 17 May 2012)

(JDS) 6.9%と糖尿病の該当所見と T-Ch 281 mg/dl と脂質異常症を認めたが、それ以外に血算、生化学に明らかな異常を認めなかった。多発性肺嚢胞の鑑別となるシェーグレン症候群などの膠原病関連の自己抗体価の上昇は認

めなかった。

画像所見：入院時胸部単純 X 線写真 (Fig. 1) で左 III 度気胸、縦隔の右方への偏位を認めた。再膨張時の胸部 CT 所見 (Fig. 2) で両側中下葉縦隔側優位に肺動脈、肺静脈に接する径 20~30 mm 程度の卵円形嚢胞の多発を認めた。

臨床経過：左側胸部より 20Fr トロッカーを挿入し、持続胸腔ドレナージで保存的に加療し第 8 病日に退院となった。10 月 27 日、労作時呼吸困難感が再燃したため再来し左気胸の再発を認めた。外科的治療の適応との判

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		BUN	28 IU/L
WBC	6,720/ μ l	Cre	0.84 IU/L
RBC	429×10^3 / μ l	Na	140 mEq/L
Hb	12.4 g/dl	Cl	105 mEq/L
Plt	29.9×10^3 / μ l	K	3.8 mEq/L
Coagulation		Glu	247 mg/dl
PT	11.1 s	HbA1c (JDS)	6.9%
PT%	111%	CRP	0.3 mg/dl
PT-INR	0.94	KL-6	799 U/ml
APTT	24.5 s	SP-D	29.1 ng/ml
APTT%	189%	Antinuclear antibody	<40 倍
Fibrinogen	283 mg/dl	Anti-DNA antibody	<2.0 IU/ml
Serology		Anti-Sm antibody	<7.0 U/ml
TP	8.0 g/dl	Anti-RNP antibody	<7.0 U/ml
Alb	4.6 g/dl	Anti-SS-A antibody	<7.0 U/ml
AST	35 IU/L	Anti-SS-B antibody	<7.0 U/ml
ALT	34 IU/L	Anti-Scl-70 antibody	<7.0 U/ml
LDH	226 IU/L	Anti-Jo-1 antibody	<7.0 U/ml
ALP	157 IU/L	RAPA	negative
γ GTP	115 IU/L	PR3-ANCA	<10 EU
		MPO-ANCA	<10 EU
		T-Ch	281 mg/dl

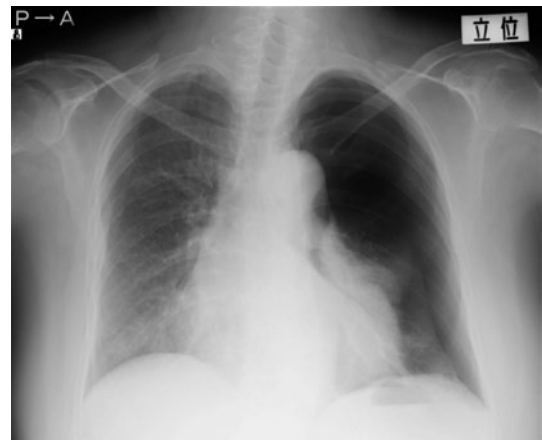


Fig. 1 Chest roentgenogram on admission shows pneumothorax in the left lung.

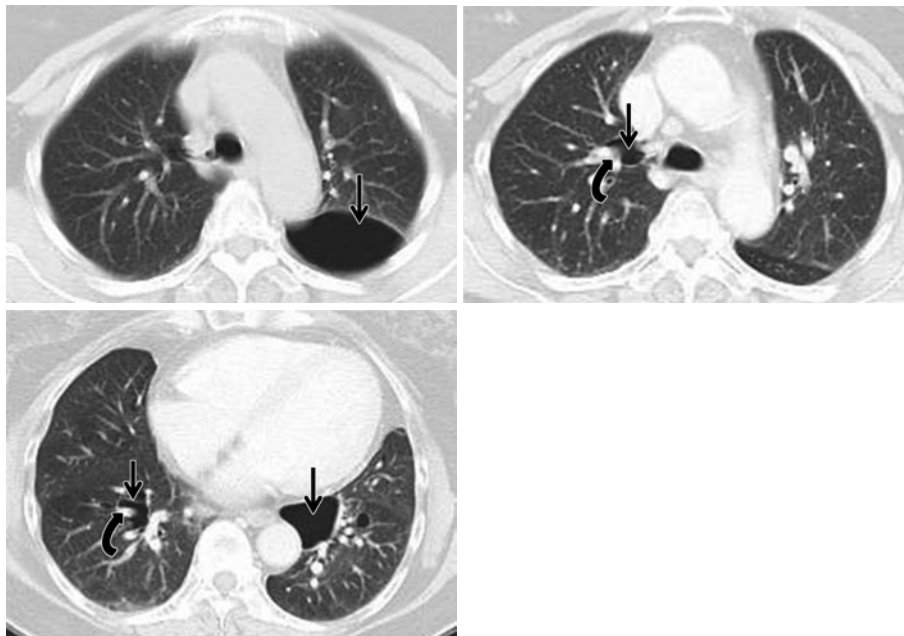


Fig. 2 Chest CT scan performed two-years before admission demonstrates multiple lung cysts in bilateral lungs (straight arrows). These cysts are shown predominantly in the subpleural and mediastinal areas of the lower lobes. Some pulmonary vessels are running across the centers of the cysts (curved arrows).

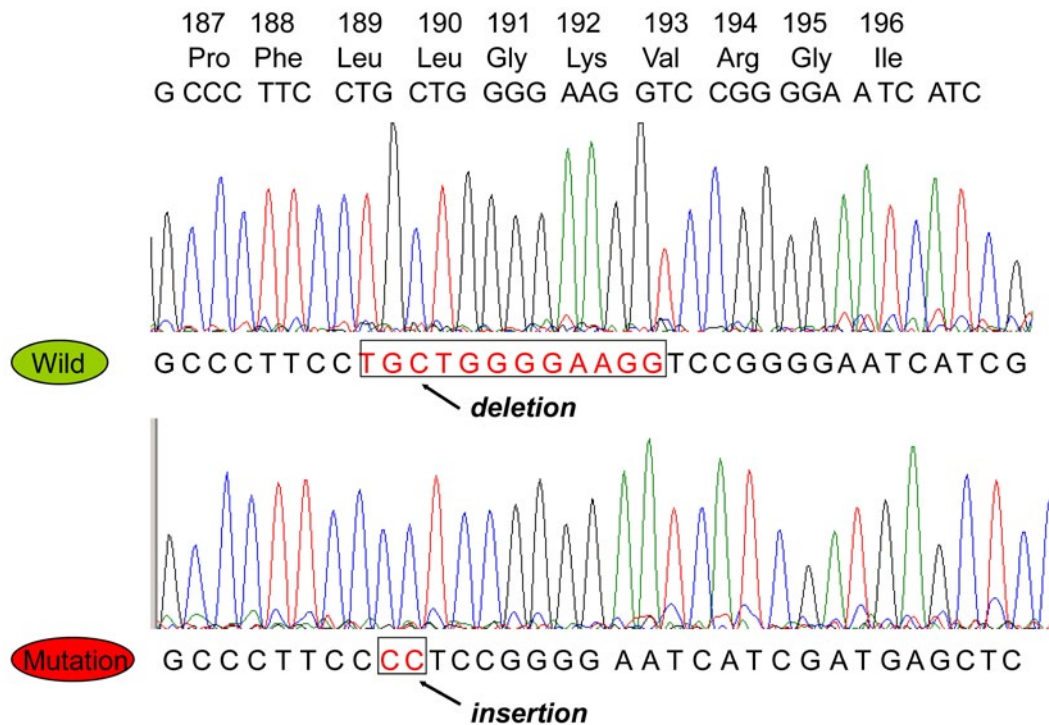


Fig. 3 Analysis of folliculin gene. In the mutated nucleotide sequence, 12 base-pairs (TGCTGGGGAAGG) are deleted and 2 (CC) are inserted.

断により、呼吸器外科に入院となった。10月30日、胸腔鏡下肺部分切除術で気胸の責任病巣と考えられた2ヶ所の嚢胞を切除した。病理組織所見として軽度の炎症と線維性に肥厚した胸膜下組織を認めたが、特異的な炎症所見や腫瘍性変化は認めなかった。経過は良好で術後4日目で退院した。

腎については両側の腎細胞癌のため50歳時に二期的に左腎部分切除術、右腎全摘術を施行していた。左腎細胞癌、chromophobe 腫瘍の淡明細胞亜型、右腎細胞癌、chromophobe 腫瘍の顆粒細胞亜型の病理診断であった。両側腎細胞癌の既往と多発肺嚢胞からBHD症候群を疑い、順天堂大学医学部付属病院呼吸器内科に遺伝子解析を依頼した。Folliculin 遺伝子の exon 6 に塩基の欠失挿入型の変異 (c.566_577delTGCTGGGGAAGGinsCC) を認め、正常な蛋白が合成できない異常が存在することが判明し、BHD 症候群と確定診断した (Fig. 3)。頸部に丘疹を認め生検したが、fibrofolliculoma の所見は得られなかった。その後は腎細胞癌や気胸の再燃なく外来フォローされている。

考 察

BHD 症候群は皮膚の fibrofolliculoma、腎腫瘍、肺嚢胞を3徴とする常染色体優性遺伝の遺伝性疾患である¹⁾。原因遺伝子である folliculin 遺伝子は17番染色体の短腕

に存在し14の exon からなると考えられている。Folliculin 蛋白は mTOR の活性を制御する腫瘍抑制遺伝子と考えられている。本症候群ではその異常により mTOR が活性化し腫瘍増殖が起こると考えられている²⁾。しかし肺内に形成される嚢胞に腫瘍性変化は確認できず、その成因はいまだに不明な点が多い。

Kunogi らによる我が国での報告³⁾では、気胸を契機に診断される多発肺嚢胞のみの症例が多い一方で、Toroらの白人を中心とした欧米の報告⁴⁾では、fibrofolliculoma を契機に診断される症例が多い傾向にある。発見契機の違いによる傾向とも考えられるが、人種による差である可能性も否定できない。

遺伝子変異型と表現型の関連性はこれまで明らかにされておらず、14ある exon の変異部位による表現型の差も未解明である。Exon 11 に hot spot の存在が指摘されているが、その機能も未解明である。本症例は exon 6 に欠失挿入型の変異を証明した。本症例は我が国の36症例をまとめた報告のなかで JBR19 として掲載されており³⁾、これまで同部位の遺伝子変異を示した他の報告はない。

本症候群による気胸の好発年齢は20~40歳代、腎腫瘍が40~50歳代とされ⁵⁾、本症例では腎腫瘍が気胸に先行し発病の順序が典型的ではないと考えられた。今後多くの症例が蓄積され folliculin 遺伝子の変異部位の人種

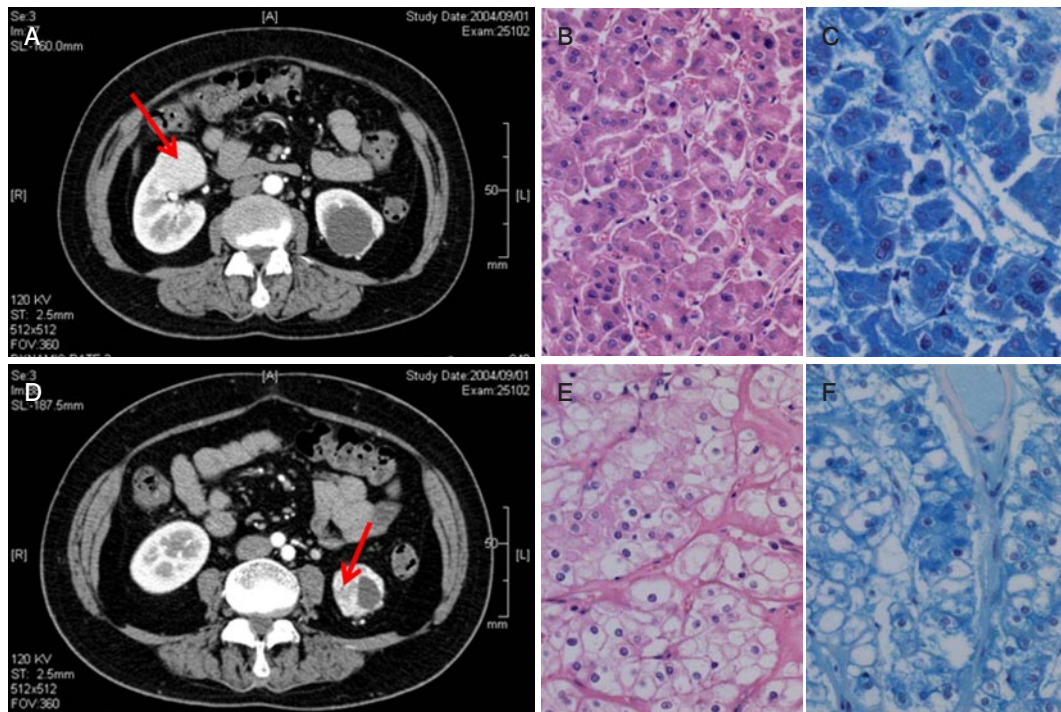


Fig. 4 Abdominal CT scan demonstrates enhanced mass in the right kidney (arrowhead) (A). Renal cell carcinoma with eosinophilic cytoplasm are shown [hematoxylin-eosin (HE) stain, $\times 300$] (B). This tumor is positive for colloidal iron stain (colloidal iron stain, $\times 300$) (C).

Abdominal CT scan demonstrated the enhanced tumor near a renal cyst in the lower apex of the left kidney (arrowhead) (D). Renal cell carcinoma with clear cytoplasm are shown (HE stain, $\times 300$) (E). This tumor is partially positive for colloidal iron stain (colloidal iron stain, $\times 300$) (F).

差や臨床表現型の差について解析が進むことが期待される。

本症候群の肺嚢胞は胸部 CT で両側中下葉の縦隔側優位に肺動脈、肺静脈に接して多発する径 20~30 mm 程度の卵円形の嚢胞であることが多く、嚢胞内に肺血管が進入する所見が特徴的であり^{6,7)}、これらの所見から鑑別に想起することができる。本症候群の肺嚢胞の病理組織上の特徴は示されておらず、本症例の肺嚢胞の切除標本も通常の肺嚢胞の所見であった。手術で切除可能な嚢胞は胸膜直下のものが多く、胸部 CT 所見で特徴的である嚢胞内の血管の走行について病的に検討が加えられる必要があると考える。

本症候群における腎腫瘍の病理組織型は chromophobe 腫瘍 (34%) または chromophobe 腫瘍と oncocytoma の混合型 (50%) が主体との報告がある⁸⁾。本症候群の合併を考えない一般的な腎細胞癌の病理組織型は淡明細胞癌や乳頭癌が多く、chromophobe 腫瘍が本症候群に多くみられる可能性がある。本症例の腎細胞癌も両側とも chromophobe 腫瘍の病理診断であった (Fig. 4)。

多発性肺嚢胞に伴う気胸の診療では、本症候群を鑑別に挙げる必要がある。3徴がそろふことはむしろまれで、その他の臓器病変として消化管ポリープの発生病変なども

報告があり⁹⁾、多様な臨床像を呈しうる。遺伝性疾患であり家族歴の聴取も重要である。家族性に気胸を呈する疾患はほかに Marfan 症候群、Ehlers-Danlos 症候群、lymphangioleiomyomatosis (LAM), tuberous sclerosis, ランゲルハンス細胞組織球症, cystic fibrosis などが挙げられ、他疾患の除外も必要である。

本症例では気胸の家族歴はなく、長男、長女に遺伝相談外来を通じカウンセリングを行い遺伝子検査を勧めたが希望しなかった。本症候群での自然気胸は 50 歳までに 25% が発症するとされ⁹⁾、子供たちが今後発病する可能性はある。気胸の診療で本症候群の診断がつけば、悪性疾患である腎腫瘍について早期診断、治療が可能となりうる¹⁰⁾。このことは本人だけでなく家族にも言えることであり、慎重に対応する必要がある。

本症候群は常染色体性優性遺伝で基本的に予後も極端に不良ではないため、fibrofolliculoma、腎腫瘍、肺嚢胞が各々個別の疾患ととらえられ、BHD 症候群として未診断のままの潜在患者数が多いと考えられる。潜在患者を見逃さずに症例を蓄積し、今後さらに病態の解明が進み、治療法が確立していくことが期待される。

本論文の要旨は第 95 回日本呼吸器学会東海地方会に発表し、研修医アワードを受賞した。

謝辞：遺伝子解析をしていただいた順天堂大学医学部付属病院の瀬山邦明先生に深謝いたします。また、肺嚢胞および腎腫瘍の病理所見につきご教示いただいた聖隷浜松病院病理科の清水進一先生、大月寛郎先生に謝意を表します。

引用文献

- 1) Birt AR, Hogg GR, Dubé WJ. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol* 1977; 113: 1674-77.
- 2) Hartman TR, Nicolas E, Klein-Szanto A, et al. The role of the Birt-Hogg-Dubé protein in mTOR activation and renal tumorigenesis. *Oncogene* 2009; 28: 1594-604.
- 3) Kunogi M, Kurihara M, Ikegami TS, et al. Clinical and genetic spectrum of Birt-Hogg-Dubé syndrome patients in whom pneumothorax and/or multiple lung cysts are the presenting feature. *J Med Genet* 2010; 47: 281-7.
- 4) Toro JR, Wei MH, Glenn GM, et al. BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt-Hogg-Dubé syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports. *J Med Genet* 2008; 45: 321-31.
- 5) Zbar B, Alvord WG, Glenn G, 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.
- 6) 古賀俊輔, 古屋充子, 中谷行雄. Birt-Hogg-Dubé 症候群. *日本臨牀* 2010; 68 (2) : 361-9.
- 7) Tobino K, Gunji Y, Kurihara M, 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.
- 8) Pavlovich CP, Walther MM, Eyley RA, et al. Renal tumors in Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1542-52.
- 9) Toro JR, Pautler SE, Stewart L, et al. Lung cysts, spontaneous pneumothorax, and genetic associations in 89 families with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1044-53.
- 10) Butnor KJ, Guinee DG Jr. Pleuropulmonary pathology of Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 395-9.

Abstract

A case of Birt-Hogg-Dubé syndrome with bilateral renal cell carcinoma and pneumothorax has a novel mutation in exon 6 of the folliculin gene

Ryogo Ema^a, Shinichiro Morioka^a, Aki Sakurai^b, Yoshihiro Miki^a, Kazuhiro Tomita^a
and Hidenori Nakamura^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Seirei Hamamatsu General Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, Chiba University School of Medicine

A 53-year-old woman was admitted to our hospital with a diagnosis of left spontaneous pneumothorax. A CT scan demonstrated the left pneumothorax and bilateral multiple bullae, predominantly located in the subpleural and mediastinal areas in the bilateral lower lobes. It was interesting that pulmonary arteries were running across the center of some cysts. Since she was not cured by the drainage using chest tube, she was operated on for the resection of lung bullae. Pathological findings of the bulla were not specific and had no evidence of lymphangioliomyomatosis. She was never a smoker, and was operated on for bilateral renal cell carcinoma 3 years earlier. Although she had no signs of fibrofolliculoma in her skin, we suspected Birt-Hogg-Dubé (BHD) syndrome. DNA sequential analyses in her folliculin genes demonstrated the deletion/insertion mutation in exon 6 (c.566_577delTGCTGGGGAAGGinsCC). BHD syndrome should be considered for differential diagnosis of the cause for spontaneous pneumothorax, especially if patients with pneumothorax show multiple bullae in the bilateral lungs and have a past or present illness of renal cell carcinoma and skin fibrofolliculoma.