

●症 例

家族の気胸歴から発見された Birt-Hogg-Dubé 症候群の 1 例

山岸 亨 小高 倫生 黒瀬 嘉幸
中野 千裕 押尾 剛志 松瀬 厚人

要旨：症例は 70 歳，男性。腹痛にて精査目的に行った胸腹部単純 CT で肺野に多発する肺嚢胞を認め，当科受診。気胸の既往はなく皮膚病変や腎病変も認めなかったが，家族歴に気胸があり，特徴的な肺嚢胞を認めたため folliculin 遺伝子解析を行い，Birt-Hogg-Dubé 症候群と診断した。遺伝性疾患であるため，早期診断によって本人だけでなく家族も腎腫瘍の早期発見につながる可能性がある。家族歴に気胸のある肺嚢胞性疾患は，患者自身に気胸の既往がなくとも本疾患を念頭に置く必要があると考えられ，報告する。

キーワード：Birt-Hogg-Dubé 症候群，肺嚢胞，気胸

Birt-Hogg-Dubé syndrome, Pulmonary cyst, Pneumothorax

緒 言

Birt-Hogg-Dubé 症候群は遺伝性疾患であり，線維毛包腫，気胸，腎腫瘍を 3 主徴とする症候群である。気胸を繰り返し起こすことから精査を受け，診断されることが多い。今回我々は，患者自身には気胸の既往はなく，皮膚病変や腎病変も認めなかったが，家族歴に気胸があったため Birt-Hogg-Dubé 症候群の診断に至った 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：70 歳，男性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：65 歳 急性虫垂炎手術，総胆管結石手術，68 歳 大腸ポリープ（過形成ポリープ）。

家族歴：姉 自然気胸。

現病歴：腹痛にて当院消化器内科を受診。精査目的に行った胸腹部単純 CT にて肺野に多発する肺嚢胞を認め，当科受診となった。

喫煙歴：なし，飲酒歴：機会飲酒。

身体所見：血圧 126/74 mmHg，体温 36.4℃，脈拍 66 回/min・整，呼吸数 18 回/min，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 98% (室内気)，身長 172 cm，体重 72 kg。眼

球結膜に黄疸なし，眼瞼結膜に貧血なし，表在リンパ節触知せず。胸部聴診 呼吸音清，心音純。腹部所見 平坦で軟，蠕動音正常。下肢浮腫なし。明らかな神経学的異常所見なし。皮膚に明らかな病変は認めなかった。

検査所見：特記すべき所見なし（表 1）。

肺機能検査：閉塞性障害を認めた。肺拡散能力は正常であった（図 1）。

胸部単純 X 線写真：特記すべき所見なし。

胸部単純 CT：両肺野に多発性に肺嚢胞を認めた。嚢胞は不整形であり，中下肺野に目立った。中枢側の比較的大い肺動脈や肺静脈に接する嚢胞もあった（図 2）。

腹部単純 CT：腎腫瘍は認めず，その他特記すべき所見も認めなかった。

経過：本患者に気胸歴はなかったが，姉に自然気胸の既往があり，胸部単純 CT にて特徴的な肺嚢胞を認めたため，横浜市立大学医学部分子病理学講座に依頼し folliculin (FLCN) 遺伝子解析を行った。Intron 5-exon 6 において 10 塩基欠失が認められ，Birt-Hogg-Dubé 症候群と診断した（図 3）。姉にも遺伝子検査を勧めたが，希望しなかった。本患者は全身検索を行い，肺野以外に明らかな病変は認めなかった。現在定期的に胸腹部単純 CT などを行い経過観察中であるが，気胸や腎腫瘍の発症は認めていない。

考 察

一般的に自然気胸を引き起こすブラヤブレブは，肺尖部が好発部位であり，肺実質内は少ない。重力の影響で胸腔内圧は肺尖で陰圧が強く，肺胞がより膨らみやすくブラヤブレブができやすいとされている。これに対し

連絡先：山岸 亨

〒153-8515 東京都目黒区大橋 2-17-6

東邦大学医療センター大橋病院呼吸器内科

(E-mail: shore@oha.toho-u.ac.jp)

(Received 5 Aug 2016/Accepted 31 Oct 2016)

表 1 検査所見

WBC	4,900/ μ l	TP	7.2 g/dl	RF	4 IU/ml
Neut	53.5%	Alb	4.5 g/dl	ANA	40
Lym	32%	T-Bil	0.5 mg/dl	PR3-ANCA	<1.0 EU
Mon	5.3%	AST	16 IU/L	MPO-ANCA	<1.0 EU
Eos	8.4%	ALT	17 IU/L	KL-6	500 U/ml
Bas	0.8%	LDH	378 IU/L	SP-D	41.3 ng/ml
RBC	$527 \times 10^3/\mu$ l	BUN	19 mg/dl		
Hb	16 g/dl	Cr	1.1 mg/dl		
Ht	46.6%	CRP	0.1 mg/dl		
Plt	$16.8 \times 10^3/\mu$ l				

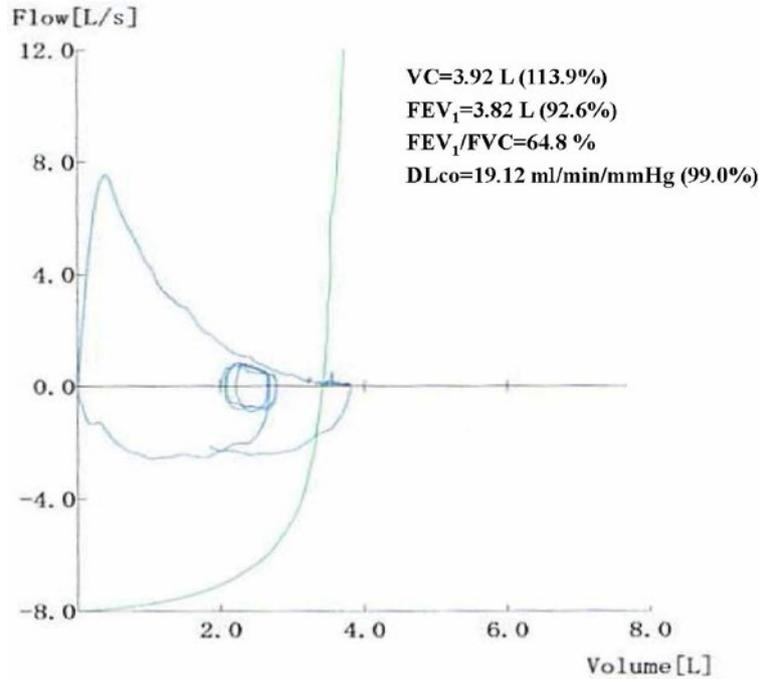


図 1 初診時フローボリューム曲線。閉塞性障害を認めた。

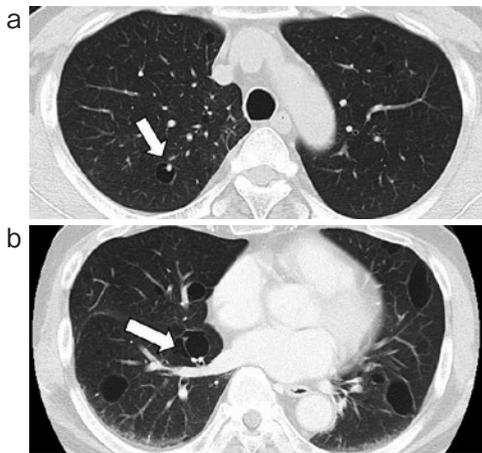


図 2 初診時胸部単純 CT。両肺野に多発性に肺嚢胞を認めた (a, b)。嚢胞は不整形であり、中下肺野に目立った (b)。肺動脈・肺静脈の起始部を含んでいる嚢胞もあった (矢印)。

て、葉間や肺底部、縦隔、肺実質内にできる肺嚢胞の形成過程は加齢に伴う変化と推測されているが、まだ十分に解明されていない¹⁾。喫煙歴や大気汚染などの曝露もなく、多発性に肺嚢胞を認める症例においては、遺伝子関連疾患も念頭に置く必要がある。多発性肺嚢胞を呈する遺伝子関連疾患として、Marfan's syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, α_1 -アンチトリプシン欠損症、リンパ脈管筋腫症などがあるが、気胸の家族歴のある症例では Birt-Hogg-Dubé 症候群を考慮する必要がある。

Birt-Hogg-Dubé 症候群は、皮膚の線維毛包腫、家族性の気胸、多発性肺嚢胞、腎腫瘍を臨床的特徴とする常染色体優性遺伝である²⁾³⁾。2001 年に 17p11.2 が責任遺伝子と同定され、folliculin (FLCN) 遺伝子と名付けられた⁴⁾。Folliculin 関連蛋白である FNIP1 は、5'-AMP activated protein kinase (5'-AMPK) である抑制因子の mammalian target of rapamycin (mTOR) に結合し、mTOR 活

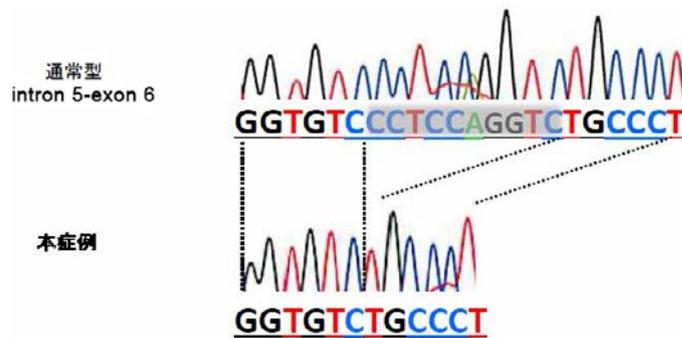


図3 FLCN遺伝子解析報告. Folliculin 遺伝子解析にて, intron 5-exon 6 に 10 塩基欠失が認められた.

性を制御する。本症候群はその異常により mTOR が活性化され、腫瘍増殖が起こると考えられている⁵⁾。FLCN 遺伝子は 14 個の exon から構成され、exon 11 には cytosine が 8 個並び、最も遺伝子異常を起こしやすい⁶⁾。しかし、近年多くの遺伝子異常パターンが報告されており、現在 200 通り以上が存在する。100 万人に 1~9 人が発症する非常にまれな疾患であり、我が国ではまだ有病率は不明である。

家族性の気胸患者を診察した際は Birt-Hogg-Dubé 症候群を疑う必要があるが、皮膚・肺・腎臓の 3 病変がすべてそろわないことも多く、診断は容易ではない。Toro らの報告では、51 家系の 89 人の Birt-Hogg-Dubé 症候群において 3 病変を有した家系は 25% であり⁷⁾、Kunogi らの報告では日本人の Birt-Hogg-Dubé 症候群 30 例で 3 病変がそろっていたのは 3% で、70% が肺病変単独であった⁸⁾。皮膚病変や肺病変は 20 歳代より認められるが、腎病変は 40 歳代以降に増加するため⁹⁾、若年の気胸症例は特発性自然気胸と誤診され、Birt-Hogg-Dubé 症候群と診断されずに見逃されている症例もあると思われる。しかし、腎腫瘍を合併した際は予後に影響が出る可能性もあり、的確に診断することが大切である。また、遺伝性疾患であるため家族にも腎腫瘍などが発生する可能性があり、家族も慎重に経過をみていく必要がある。

本症候群の肺嚢胞は造影効果を認めない薄い嚢胞壁で、嚢胞の癒合傾向は認めない。両側中下葉の胸膜直下や縦隔側優位に肺動脈・肺静脈に接して多発し、径 20~30 mm 程度の卵円型であることが多い。肺嚢胞内に血管が進入している所見が特徴的であり、鑑別に役立つ¹⁰⁾。Toro らの報告では、198 人の Birt-Hogg-Dubé 症候群患者の 89% に多発性の肺嚢胞を認めたが、そのうち気胸の既往がある患者は 24% にとどまった¹¹⁾。本症例も気胸の既往がなかったが、中枢側の比較的太い肺動脈や肺静脈に接する特徴的な嚢胞を複数認め、Birt-Hogg-Dubé 症候群を疑うきっかけとなった。

本症例は気胸の既往はなく皮膚病変や腎病変も認めなかったが、家族歴に気胸があり、胸部単純 CT にて特徴的な肺嚢胞を認め Birt-Hogg-Dubé 症候群の診断に至った。遺伝性疾患であるため、早期診断することによって本人だけでなく家族も腎腫瘍の早期発見につながると思われる。家族歴に気胸のある肺嚢胞性疾患は、患者自身に気胸の既往がなくても本疾患を念頭に置く必要があると思われた。

謝辞：本症例の folliculin 遺伝子解析を行っていただいた、横浜市立大学医学部分子病理学講座 古屋充子先生に深謝いたします。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：松瀬 厚人；講演料 (MSD, アステラス, アストラゼネカ, 日本ベーリンガーインゲルハイム, 杏林製薬)。他は本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Araki T, et al. Pulmonary cysts identified on chest CT: are they part of aging change or of clinical significance? *Thorax* 2015; 70: 1156-62.
- 2) Birt AR, et al. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol* 1977; 113: 1674-7.
- 3) Toro JR, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: a novel marker of kidney neoplasia. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1195-202.
- 4) Schmidt LS, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome, a genodermatosis associated with spontaneous pneumothorax and kidney neoplasia, maps to chromosome 17p11.2. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 876-82.
- 5) Baba M, et al. Folliculin encoded by the BHD gene interacts with a binding protein, FNIP1, and AMPK, and is involved in AMPK and mTOR sig-

- naling. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103: 15552-7.
- 6) 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.
 - 7) Toro JR, 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.
 - 8) Kunogi M, 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.
 - 9) 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.
 - 10) 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.
 - 11) Toro JR, 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.

Abstract

A case of Birt-Hogg-Dubé syndrome with diagnose based on a family history of pneumothorax

Toru Yamagishi, Norio Kodaka, Yoshiyuki Kurose,
Chihiro Nakano, Takeshi Oshio and Hiroto Matsuse

Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Toho University, Ohashi Medical Center

A 70-year-old man visited our hospital because of multiple pulmonary cysts, which were found by chest CT during examination of his abdominal pain. He had no history of pneumothorax, skin lesions, or renal tumor. Based on a history of pneumothorax in his sister and the characteristic feature of his pulmonary cysts, folliculin genotyping was performed, and he was finally confirmed as Birt-Hogg-Dubé syndrome. Early diagnosis of this syndrome could result in an early diagnosis of renal tumor not only in patients, but also in their families. Thus it is important to consider Birt-Hogg-Dubé syndrome in a patient with a family history of pneumothorax, even when the patient has no history of it.