

## ●症 例

## 肺腺癌を併発したBirt-Hogg-Dubé症候群の1例

市村 浩一<sup>a</sup> 瀧 玲子<sup>b</sup> 櫻井うらら<sup>c</sup>  
 籠橋 千尋<sup>d</sup> 古屋 充子<sup>e</sup> 中谷 行雄<sup>f</sup>

要旨：84歳女性。右気胸治療後，多発性肺嚢胞を指摘されて外来通院中，肺腺癌を発症した。肺癌手術後，息子に反復性気胸を認めたことから*FLCN*遺伝子解析を依頼し，生殖細胞系列にヘテロ接合性病的バリエーションがありBirt-Hogg-Dubé症候群と確定した。手術時の病理学的所見は，肺嚢胞を含む肺胞上皮を置換する上皮内腺癌であった。本症候群における腎臓以外の腫瘍臓器には唾液腺や大腸などが認識されているが，肺腫瘍報告は少ない。肺嚢胞だけでなく，稀ながら肺腫瘍例もあることを認識して患者家族ケアにあたるのが望ましい。

キーワード：Birt-Hogg-Dubé症候群，肺腫瘍，腺癌，多発性肺嚢胞

Birt-Hogg-Dubé (BHD) syndrome, Lung tumor, Adenocarcinoma, Multiple pulmonary cysts

## 緒 言

Birt-Hogg-Dubé症候群（BHD症候群）は*folliculin (FLCN)*の生殖細胞系列におけるヘテロ接合性病的バリエーションが原因の常染色体優性遺伝性疾患である。皮膚線維毛包腫，腎腫瘍，気胸を伴う多発性肺嚢胞を特徴とする。BHD症候群はcancer predisposition syndromeの一つで，腎腫瘍を発症しやすいことが知られている。腎臓以外には唾液腺腫瘍や大腸腫瘍との関連が議論されてきたが，肺腫瘍との関連についてはあまり知られておらず，数編報告があるのみである。今回我々は，気胸歴を有する多発性肺嚢胞患者で，肺腺癌手術後に遺伝学的検査によってBHD症候群と確定診断された1例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：84歳，女性。  
 主訴：胸部異常陰影。

既往歴：右気胸（66歳）。

家族歴：気胸（息子，妹，姪）。

喫煙歴：なし。

飲酒歴：機会飲酒。

現病歴：総合病院にて右自然気胸胸膜癒着術後，高血圧管理の目的で当クリニックを紹介され，通院・経過観察されていた。73歳時，胸部異常陰影を認め胸部CTを施行したところ，両肺野に多発性肺嚢胞を認めた。また右S<sup>3</sup>に肺癌を疑う13mm大の結節性所見があり，精査治療目的に紹介元の総合病院に紹介，経気管支鏡的肺生検にて高分化型腺癌を認めたため右上葉切除術が施行された。

紹介時身体所見：皮膚腫瘍なし，血圧128/76mmHg，他異常を認めない。

胸部CT：右S<sup>3</sup>胸膜直下に13mm大の不整形spicula，胸膜陥入像を伴い，複数の肺嚢胞と接する小結節を認める（Fig. 1a）。両肺に数ヶ所ずつ肺嚢胞を認める。嚢胞壁は薄く平滑で，下葉優位に分布している（Fig. 1b）。

臨床経過：胸部CT所見や気胸歴，気胸家族歴などからBHD症候群を疑ったが，その時点で患者は遺伝学的検査を希望しなかった。右上葉切除後の全身状態は良好で，当クリニックにて経過観察されている。術後11年目現在，肺癌や気胸の再発はなく，腎腫瘍も認められていない。術後3年目に当クリニック通院中の息子が気胸を再発したため，患者にもBHD症候群の可能性について改めて説明したところ，遺伝学的検査を希望したため，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。生殖細胞系列にヘテロ接合性*FLCN*病的バリエーションが認められ，BHD症候群と確定診断され

連絡先：市村 浩一

〒180-0023 東京都武蔵野市境南町1-30-16

<sup>a</sup> いちむら内科クリニック

<sup>b</sup> 武蔵野赤十字病院呼吸器科

<sup>c</sup> 同 病理診断科

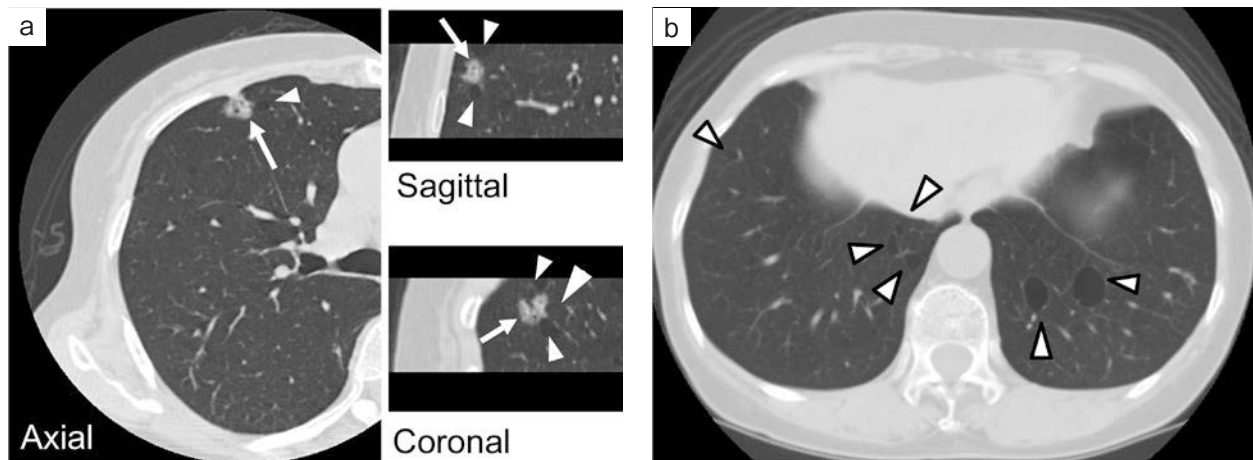
<sup>d</sup> 同 呼吸器外科

<sup>e</sup> 株式会社ジェネティックラボ病理診断部

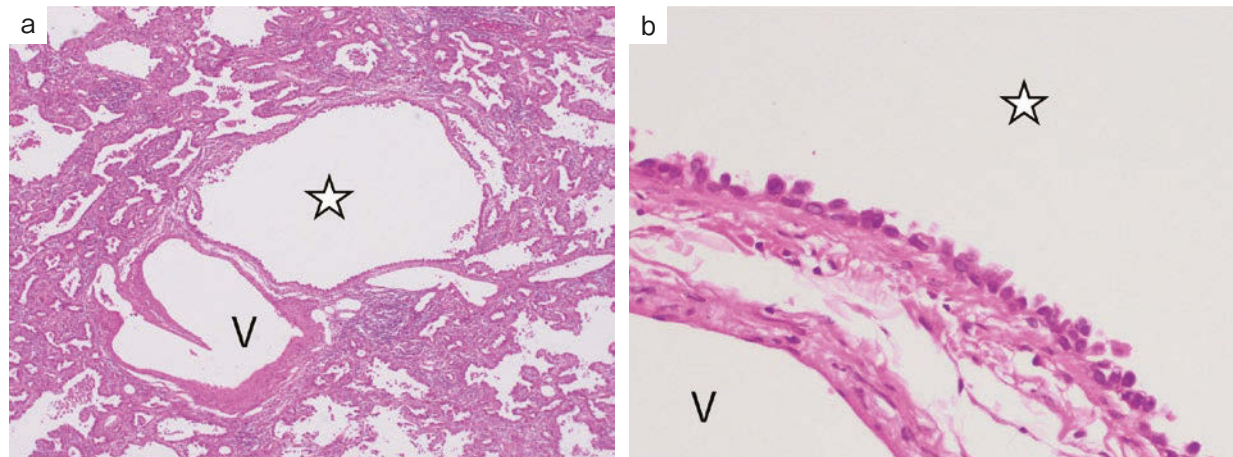
<sup>f</sup> 横須賀共済病院病理診断科

(E-mail: ko-ichi@b-star.jp)

(Received 21 Aug 2021/Accepted 29 Oct 2021)



**Fig. 1** Thoracic CT. (a) The figure shows a 13-mm-sized nodule (arrows) with spicula and pleural indentation, which is in contact with several pulmonary cysts (arrowheads), located in the right S<sup>3</sup> subpleural area. Axial (left), sagittal (upper right), and coronal (lower right) sections are shown. (b) Multiple pulmonary cysts with thin, smooth walls are predominantly distributed in the lower lobes (arrowheads).



**Fig. 2** Histopathology of the lung tumor (hematoxylin-eosin staining). (a) The figure shows adenocarcinoma *in situ* with collapsed stroma and inflammatory fibrosis which included a BHD-associated cyst (star) and a pulmonary vein (v). (b) Magnification of the cyst (star) adjacent to a pulmonary vein (v) reveals adenocarcinoma cells lining the inner cyst wall.

た。今回、手術時の病理組織について患者の同意を得て検討した。

病理所見：嚢胞壁に沿ってⅡ型肺胞上皮細胞やclub細胞類似の非粘性性異型腺細胞がほぼ一層性に置換性増殖パターンで広がる、最大径1.5cmの腺癌を認めた (Fig. 2a)。また、BHD症候群関連肺嚢胞として矛盾しない、肺静脈枝と間質の一部を共有する嚢胞の壁内腔面にも、腺癌による置換が認められた (Fig. 2b)。腫瘍中心部では虚脱や炎症細胞浸潤を伴う肺胞隔壁の線維性肥厚がみられるが、弾性線維フレームワークの破壊は認められない。以上の所見から、肺癌取扱い規約第8版 (2017年) の診断基準に沿って上皮内腺癌, pTis cN0 cM0, stage 0と診断した。切除肺の断面では、非腫瘍部の数ヶ所に内腔平滑

な卵円形嚢胞が認められたが、肺気腫を疑うような肺胞壁破壊、プラ様線維化や炎症細胞浸潤はなかった。

## 考 察

BHD症候群の呼称は、1977年にBirtらが皮膚線維毛包腫を呈する一家系の臨床病理学的特徴を発表したことに由来する。皮膚腫瘍、腎腫瘍、多発性肺嚢胞を3主徴とする常染色体優性遺伝性疾患である<sup>1)</sup>。2002年に原因遺伝子が同定された<sup>2)</sup>。有病率は欧米では1~9人/100万人とされる。遺伝学的検査による精査例が増加するにつれて、わが国でも疾患の認識が高まり、確定者数も増加している。気胸の既往歴と家族歴があり、胸部CTにて多発性肺嚢胞を有する患者を診察した際はBHD症候群を

疑う必要がある<sup>3)</sup>。Toroらは198人のBHD症候群の患者の89%に多発性肺嚢胞を認めたが、気胸の既往がある患者は24%にとどまったと報告している<sup>4)</sup>。一方、日本では気胸から疑われる例が多い。

近年、わが国では小規模医療機関でも胸部CTを撮影する機会が増えており、BHD症候群の多発性肺嚢胞など肺病変の第一発見者には家庭医がなり、今後、病診連携として長期的な経過観察の一端を担う可能性が高いと考えられる。鑑別診断や確定診断前後の診療に注意すべき点はいくつかある。多発性肺嚢胞を発見した場合、鑑別疾患として肺リンパ脈管筋腫症、肺ランゲルハンス細胞組織球症、リンパ球性間質性肺炎などとともに本症候群を念頭に置く必要がある。本症候群の肺嚢胞は薄壁で嚢胞破壊性の癒合傾向は認めず、両側中下肺野の胸膜直下や縦隔側優位に気管支血管束に接して多発し、径数cm程度の卵円形で嚢胞内に血管が突出している air-cuff sign が特徴的である<sup>5)6)</sup>。

今回の症例は気胸の既往と、肺癌発見時の胸部CTで下肺野縦隔側優位の多発性肺嚢胞の所見などよりBHD症候群を疑う所見であった。患者は気胸治療後すぐには遺伝学的検査を希望しなかったが、その後も定期的に健康状態を観察し、肺癌の早期発見と適切な治療につながった。患者家族全体の健康にアクセスしやすい小規模医療機関の遺伝性疾患診療においては、遺伝カウンセリングなどの体制が構築された総合医療機関と密接に連携しながら患者と at risk 家族をきめ細かにフォローしていくことが重要である。

本症候群は腎腫瘍リスクが高い。Zbarらによると非BHD症候群に比較してBHD症候群は腎腫瘍の罹患率オッズ比6.9である<sup>7)</sup>。わが国の診療グループBirt-Hogg-Dubé症候群情報ネット (<https://www.bhd-net.jp/>) の疫学研究では、腎腫瘍罹患率は全年齢層では20~30%、40歳以降は約35%と上昇し、多発傾向がある。気胸発症年齢より腎腫瘍発症年齢が高く、腎細胞癌が予後規定因子となることから、気胸や多発性肺嚢胞などの肺病変を契機にBHD症候群を疑う場合は、遺伝学的検査を受け入れない患者に対しても腎検診を提案し、適切なフォローアップをする必要がある<sup>8)</sup>。

一方で、BHD症候群の肺腫瘍との関連についての報告は少ない。Nishidaらは、BHD症候群の姉弟がそれぞれ肺癌を発症した家族性発生の可能性についての報告をした<sup>9)</sup>。Gotoらは、89歳で肺腺癌を発症した女性の息子に両側下肺優位の多発性肺嚢胞と気胸の既往があり、母子ともにBHD症候群と診断した例を報告している<sup>10)</sup>。Furuyaらは、BHD症候群と遺伝学的検査で確定した7人14ヶ所の腫瘍性肺病変を解析したところ、全例腺癌かその前癌病変で、癌はしばしば嚢胞が組み込まれた気管支血管束

および小葉間隔壁の近傍に位置していたと報告し、肺癌発生率は低いもののBHD症候群の肺嚢胞が完全に良性とは言い切れないと論じている<sup>11)</sup>。Mechanistic target of rapamycin (mTOR) シグナルに関わる *FLCN* の役割は主に腎腫瘍で解明されてきたが、BHD症候群患者の肺上皮においても変異 *FLCN* がドライバーになり、嚢胞形成だけでなく micronodular pneumocyte hyperplasia 類似の肺上皮過形成や腺癌発症に寄与する可能性が示唆されている<sup>11)</sup>。今回の症例も腺癌であり、体細胞レベルでの *FLCN* や他の肺癌関連遺伝子解析は行っていないが、既報に共通する特徴として腫瘍結節は嚢胞を巻き込み、嚢胞壁に沿って腺癌細胞が進展していた。生殖細胞系列での *FLCN* 病的バリエーションを背景に、病変部において mTOR complex 1 下流や他のシグナル分子がどのようにクロストークして癌化に至るのかは今後の研究を待ちたい。BHD症候群は適切なケアによって良好な社会生活を送ることが可能な遺伝性疾患であり、患者と at risk 家族の健康管理の中心になる小規模医療機関も BHD 症候群の肺には5%程度に腫瘍性変化が起こる<sup>11)</sup> ことを踏まえて、病診連携を通して、より良い経過観察をしていくことが必要と考えられた。

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の瀬山邦明先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：古屋 充子；社員 (ジェネティックラボ)。他は本論文発表に関して申告なし。

## 引用文献

- 1) Birt AR, et al. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol* 1977; 113: 1674-7.
- 2) 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: 157-64.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Gupta N, et al. Pulmonary manifestations of Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Fam Cancer* 2013; 12: 387-96.
- 6) Park HJ, et al. Differentiation between lymphangi-

- oleiomyomatosis and Birt-Hogg-Dubé syndrome: analysis of pulmonary cysts on CT images. *AJR Am J Roentgenol* 2019; 212: 766-72.
- 7) 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.
- 8) Furuya M, et al. Genetic, epidemiologic and clinicopathologic studies of Japanese Asian patients with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Clin Genet* 2016; 90: 403-12.
- 9) Nishida C, et al. Possible familial case of Birt-Hogg-Dubé syndrome complicated with lung cancer: a possible link between these two disease entities. *Respir Med* 2015; 109: 923-5.
- 10) Goto Y, et al. A familial case of Birt-Hogg-Dubé syndrome complicated with various cancers. *Respirol Case Rep* 2020; 8: e00549.
- 11) Furuya M, et al. Pulmonary neoplasms in patients with Birt-Hogg-Dubé syndrome: histopathological features and genetic and somatic events. *PLoS One* 2016; 11: e0151476.

### Abstract

#### A case of Birt-Hogg-Dubé syndrome complicated by lung adenocarcinoma

Koichi Ichimura<sup>a</sup>, Reiko Taki<sup>b</sup>, Urara Sakurai<sup>c</sup>, Chihiro Kagohashi<sup>d</sup>,  
Mitsuko Furuya<sup>e</sup> and Yukio Nakatani<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Ichimura Clinic

<sup>b</sup>Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Musashino Hospital

<sup>c</sup>Department of Pathology, Japanese Red Cross Musashino Hospital

<sup>d</sup>Department of Thoracic Surgery, Japanese Red Cross Musashino Hospital

<sup>e</sup>Pathology Center, GeneticLab Co., Ltd.

<sup>f</sup>Department of Pathology, Yokosuka Kyosai Hospital

An 84-year-old Japanese woman with a family history of pneumothorax presented with multiple pulmonary cysts. She had had an episode of right pneumothorax at the age of 66 years, and had undergone surgery for lung adenocarcinoma at 73 years. After the surgery, her son developed recurrent pneumothorax. We suspected Birt-Hogg-Dubé (BHD) syndrome and recommended genetic analysis for the patient and her son. Genetic analysis performed at another institute confirmed *FLCN* germline mutations in the mother and son. Histopathological analysis of the lung revealed well-differentiated adenocarcinoma *in situ* (AIS) that involved BHD-associated cysts. There are very few reports of lung neoplasms in patients with BHD syndrome. Physicians attending BHD patients should be aware of cancer-predisposing conditions, not only in the kidney but also in other organs, including the lung. We report a case of lung AIS, focusing on the histopathological features, and discuss relevant literature.