

●症 例

3世代にわたる気胸の家族歴が確認されたBirt-Hogg-Dubé症候群の1例

上田 宰^a 米田 太郎^a 木場 隼人^a
 森田 弘子^a 西 耕一^b 笠原 寿郎^c

要旨：症例は80歳男性。気胸の既往歴があった。健診で胸部異常陰影を指摘され、胸部CTでは両肺びまん性に多発性肺嚢胞が認められた。家族歴では娘と孫娘に気胸の既往があった。Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群に特徴的な腎腫瘍や皮疹はなかったが、家族歴からBHD症候群が鑑別に挙げられた。Folliculin遺伝子解析を施行し、exon 12に挿入変異を認め、BHD症候群と診断した。今回我々は、3世代にわたる家族歴と画像所見からBHD症候群と診断した症例を経験したので、その特徴を報告する。

キーワード：Birt-Hogg-Dubé症候群、肺嚢胞、気胸、Folliculin遺伝子

Birt-Hogg-Dubé (BHD) syndrome, Lung cyst, Pneumothorax, Folliculin (FLCN) gene

緒 言

Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群は1977年にBirt, Hogg, Dubéの3氏によって報告された常染色体優性遺伝性の疾患である。線維毛包腫、気胸、腎腫瘍を3徴とする症候群である。繰り返す気胸から診断されることが多い。今回我々は、3世代にわたる家族歴と画像所見からBHD症候群の診断に至った症例を経験したので、その特徴を報告する。

症 例

患者：80歳、男性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：左気胸（67歳）、右気胸（79歳）。

家族歴：娘（3回）、孫娘（2回）に気胸の既往あり。

喫煙歴：なし。

身体所見：身長172.0cm、体重74.0kg、body mass index (BMI) 25.01 kg/m²。

現病歴：自然気胸の既往歴がある。67歳時の左気胸は経過観察のみで改善し、79歳時の右気胸は胸腔ドレナージ挿入のみで改善した。その後健診で、胸部異常陰影を

指摘されたため当院に紹介となった。胸部CTを撮影したところ、両肺びまん性に肺嚢胞が散在しており、多発性嚢胞性肺疾患と考えられた (Fig. 1)。家族歴を確認したところ、47歳の娘、22歳の孫娘に気胸の既往歴があり、当院で過去に加療されていた。娘は右自然気胸を3回 [35歳、36歳、45歳 (Fig. 2)]、孫娘は右自然気胸を2回 (22歳時に2回) (Fig. 3) 起こしていた。気胸の既往と家族歴があり、特徴的な肺嚢胞を認めたことからBHD症候群が疑われた。順天堂大学医学部呼吸器内科学講座に依頼しfolliculin (FLCN) 遺伝子解析を行った。Exon 12で挿入変異が確認された (Fig. 4) ことから、BHD症候群と診断した。本症例ではBHD症候群に特徴的な腎腫瘍や皮疹は認めなかった。娘と孫娘に自然気胸の既往歴があることから、3世代にわたるBHD症候群と考えられた。家系図を確認すると気胸の既往がある人となない人がおり、常染色体優性遺伝を示唆する家系図であった (Fig. 5)。患者は診断後、検診などで定期的に腹部超音波検査を行い、腎腫瘍が出現しないか経過観察している。

考 察

多発性に肺嚢胞を認める症例において、一般的に喫煙歴や大気汚染などの曝露がなければ、遺伝子関連疾患を疑う必要がある。多発性肺嚢胞を呈する遺伝子関連疾患として、Ehlers-Danlos症候群、Marfan症候群、リンパ脈管筋腫症、 α_1 -アンチトリプシン欠乏症などが挙げられる。気胸の家族歴のある症例ではBHD症候群を考慮する必要があるとされる¹⁾。BHD症候群は、常染色体優性遺伝疾患であり、多発性肺嚢胞と自然気胸の反復、顔面の皮疹（線維毛包腫、毛盤腫）、腎腫瘍といった3臓器（肺、

連絡先：上田 宰

〒923-8560 石川県小松市向本折町ホ60

^a小松市民病院呼吸器内科

^b石川県立中央病院呼吸器内科

^c金沢大学附属病院呼吸器内科

(E-mail: blacktuna007@gmail.com)

(Received 30 Jan 2022/Accepted 9 Jun 2022)

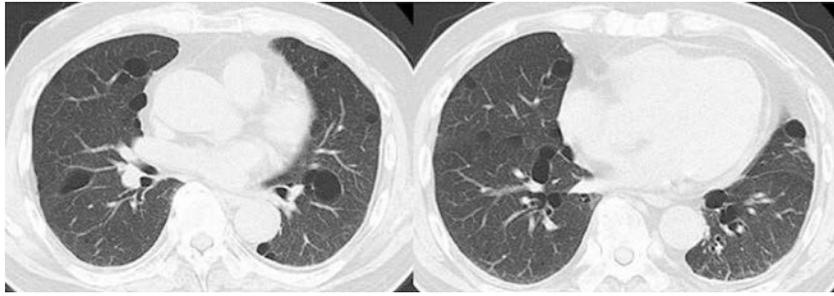


Fig. 1 Patient's CT findings. Multiple lung cysts were found predominantly in the lower lung field and mediastinal side of both lungs. The cysts ranged in size from a few millimeters to 30 mm and were scattered. Some cysts were in contact with the pulmonary arteries or veins.

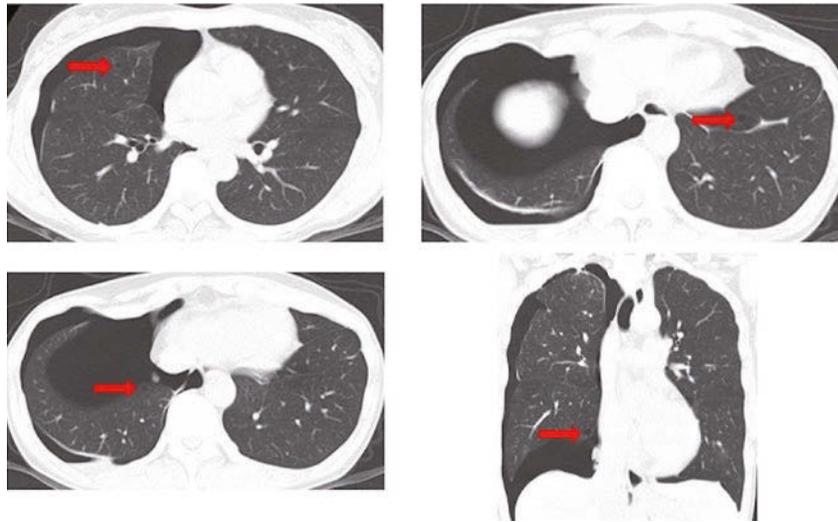


Fig. 2 Daughter's CT findings. CT at the age of 45 years, at the time of the third onset of pneumothorax. Small lung cysts were found in the middle lobe and lower lung field (shown by the red arrows).

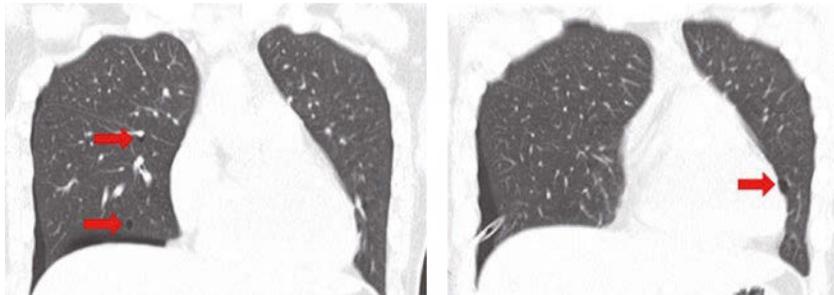


Fig. 3 Granddaughter's CT findings. CT at the age of 22 years, when a drain was inserted during her second pneumothorax. Small lung cysts were found in the middle lobe and lower lung field (shown by the red arrows).

皮膚、腎臓)の病変を特徴とする。100万人に1~9人が発症する非常に稀な疾患であり、わが国での有病率はいまだ不明である¹⁾。2001年に17p11.2が責任遺伝子と同定され、*FLCN*遺伝子と名付けられた²⁾。この*FLCN*遺伝子

の生殖細胞系列遺伝子変異によりBHD症候群が発病すると考えられている。家族性の気胸患者を診察した際はBHD症候群を疑う必要があるとされるが、肺・皮膚・腎臓の3徴が揃わないことが多い。Toroらの報告では、51

Sequence chromatogram of the *FLCN* gene

exon 12 c.1347_1353dupCCACCCT

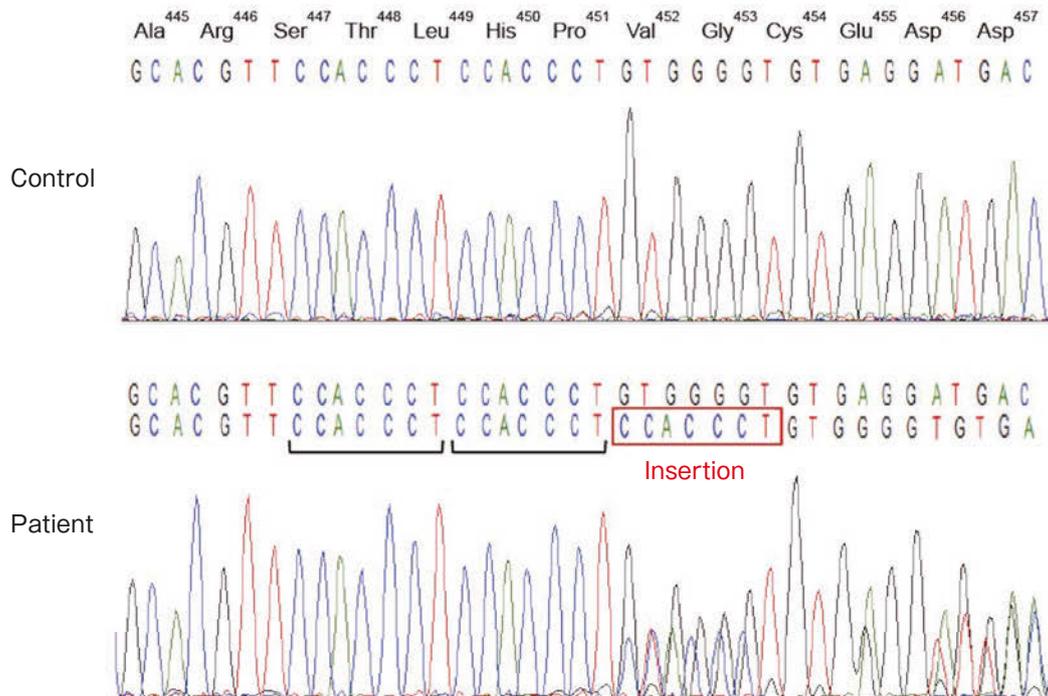


Fig. 4 Results of the *folliculin* (*FLCN*) gene analysis. Insertion CCACCCT in exon 12. As a result of the gene mutation, Val at position 452 is changed to Pro. If the changed Pro is the first, then it is translated into an amino acid different from the normal one because of the frameshift mutation, and it is expected that the stop codon will appear at the sixth position and the translation will stop.

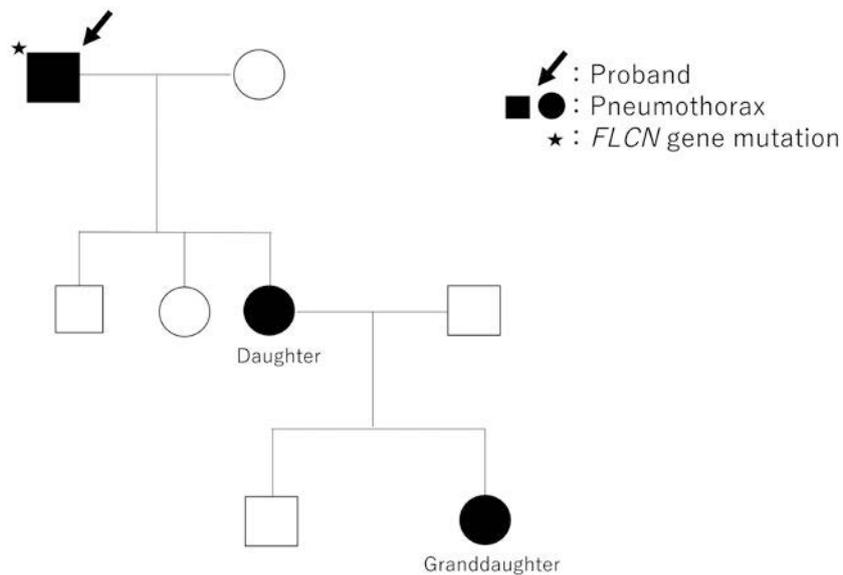


Fig. 5 The family tree. The patient's daughter and granddaughter had a history of pneumothorax (filled circles). Some individuals had a history of pneumothorax and others did not. The family tree suggested autosomal dominant inheritance.

家系の89人のBHD症候群において3病変を有した家系は25%であり³⁾, Kunogiらの報告では日本人のBHD症候群30例で3病変が揃っていたのは3%で, 70%が肺病変単独であった⁴⁾.

通常のブラ, プレブは肺尖部や上葉に好発することが多いが, 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ず, 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することが多い¹⁾. 肺嚢胞内に血管が進入している所見が特徴的であり, 鑑別に役立つとされる⁵⁾. 病理検査では壁の一部を小葉間隔壁と共有し, 炎症や線維化に乏しく, 1層の肺胞上皮に裏打ちされた上皮性嚢胞であることが特徴的である⁶⁾. また, BHD症候群の肺嚢胞が自然気胸を起こす機序については解明されていないが, 右下葉肺実質内の嚢胞数, 右中葉の胸膜に接した嚢胞数などが気胸発症のリスクとされる⁷⁾.

BHD症候群の肺病変(肺嚢胞と気胸の反復)は20代から出現し, 顔面の皮疹はおおよそ25歳以降に出現, 腎腫瘍は40歳以降に出現するとされる. 本疾患の気胸の好発年齢は20~40代とされる⁸⁾が, 198人のBHD症候群の患者を解析した報告⁷⁾によると, 気胸を発症した48人中6人が50歳以降に気胸を発症しており, そのうち1人は70歳での発症であった. 本疾患は, 本症例のように高齢で気胸を発症する可能性もあると考えられる. また, 312人の日本人のBHD症候群患者の解析では, 腎細胞癌の頻度が19.2%と報告されている⁹⁾. 腎腫瘍を合併した際は予後に影響が出る可能性もあることから, 的確に診断することが大切である. 本疾患は難治性気胸となることがあり, 腎細胞癌は予後にも関わってくるが, 定まった治療法やフォローアップの仕方は確立されていない. 当院では, 診断後の患者に関しては, 腎腫瘍の評価を目的として, 年1回の腹部超音波検査を推奨している.

*FLCN*遺伝子変異は, 欧米人においてexon 11が最も多く, 約53%との報告がある¹⁰⁾. 日本人においてもexon 11が最も多く, 続いてexon 12, 13も多いとされる⁹⁾. Exon 14欠失変異といった稀な遺伝子の報告もある¹¹⁾. 腎腫瘍合併頻度はexon 11が最も高く40.5%, exon 12が26.1%, exon 13が20%という報告がある⁹⁾.

BHD症候群の診断基準は, 現在2種類が提唱されている. European BHD Consortiumは皮膚病変の疾患特異性を重視し, ①成人発症の皮疹で, 病理組織学的に診断が確定している線維毛包腫あるいは毛盤腫, ②*FLCN*遺伝子の病的な生殖細胞系列遺伝子変異, のどちらかで診断可能としている¹²⁾. 一方, 米国国立癌研究所(National Cancer Institute: NCI)グループは, 後者の②を診断確定に必須としている¹³⁾.

Ebanaらの提唱するスコアリングシステム¹⁴⁾によると,

気胸の家族歴(3点), 両側気胸の既往(3点), 最初の気胸発症時の年齢が25歳以上(2点), BMI 18.5以上(2点), 女性(1点)の有無で, 合計4点以上であればBHD症候群を疑うとされる. 本症例は10点であること, そして特徴的な皮疹はなかったが, 特徴的なCT所見と家族歴を認め, BHD症候群の可能性が高かったことから遺伝子検査を行った. *FLCN*遺伝子の病的な変異を認めたことから, BHD症候群と診断した.

本症例は両側下肺野・縦隔側優位に楕円形, 不整形の肺嚢胞(最大径30mm)が多発しており, 中枢側の比較的大い肺動脈もしくは肺静脈に接しており, BHD症候群に特徴的な画像所見を認めた. 娘や孫娘の胸部CTでも両側中下葉, 両側下肺野に最大13mmの比較的小さい肺嚢胞の散在を認めた. 通常の肺嚢胞のように肺尖部に好発しておらず, 両側中下葉に肺嚢胞が好発していた. リンパ管腫を疑うようなびまん性の両側上~下肺野の肺嚢胞や, α_1 -アンチトリプシン欠乏症を疑うような下肺野優位の汎細葉性肺気腫はなく, BHD症候群に特徴的な画像所見と考えられた.

気胸発症リスクに関しては, 複数例のBHD症候群に関して肺嚢胞について検討した報告を確認すると, 12人の報告では8人で気胸の家族歴があり⁵⁾, 8人の報告では5人で気胸の家族歴があった¹⁵⁾. 気胸の家族歴があった人は全員が気胸を発症していた. 多数例で報告がないため今後の検討が望まれるが, 家族歴に気胸の既往歴のあるBHD症候群は気胸発症リスクが高い可能性がある.

また, 同一家系内でもBHD症候群の場合, 気胸リスクが高いことが報告されており⁸⁾, 今回は家族内の気胸の既往歴が診断のための重要な情報になった.

本症例の娘, 孫娘は遺伝子検査を実施していないため, 家系図, 気胸の家族歴, BHD症候群に特徴的なCT所見から臨床的にBHD症候群と診断した. 本症例は3世代にわたるBHD症候群と考えられる. 3世代にわたるBHD症候群の報告はある¹⁶⁾が, 画像所見から診断した報告はなく, 貴重と考えられる. BHD症候群における画像所見の経過に関する報告はないが, 本症例の3世代の経過から, 年齢とともに肺嚢胞数が増え, 嚢胞の大きさが増大することが予想される.

BHD症候群は, 比較的低認知度の低い疾患であることから見逃されることが多い. 本症例も, 79歳時の右自然気胸発症時に同様の画像所見であったがBHD症候群は疑われておらず, 繰り返す気胸や多発性肺嚢胞を診察した際には, 家族歴や画像所見から, 本疾患を念頭に置くことが重要と考えられた.

BHD症候群を疑う際, ①家族歴に気胸の既往歴があること, ②肺嚢胞が上葉優位ではなく両側中下葉の胸膜直下や縦隔側に多いこと, ③中葉・下葉の比較的小さい肺

嚢胞でも気胸が発症すること、の3点に注意しながら診察することがBHD症候群の診断の一助になると報告する。

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呼吸器内科学講座 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申告なし。

引用文献

- 1) 山岸 亨, 他. 家族の気胸歴から発見されたBirt-Hogg-Dubé症候群の1例. 日呼吸会誌 2017 ; 6 : 74-7.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Koga S, et al. Lung cysts in Birt-Hogg-Dubé syndrome: histopathological characteristics and aberrant sequence repeats. Pathol Int 2009; 59: 720-8.
- 7) 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.
- 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) 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.
- 11) 磯野泰輔, 他. 多発性肺嚢胞と皮膚病変を認めたBirt-Hogg-Dubé症候群の1例. 日呼吸会誌 2018 ; 7 : 276-80.
- 12) Menko FH, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. Lancet Oncol 2009; 10: 1199-206.
- 13) Schmidt LS, et al. Molecular genetics and clinical features of Birt-Hogg-Dubé syndrome. Nat Rev Urol 2015; 12: 558-69.
- 14) Ebana H, et al. Novel clinical scoring system to identify patients with pneumothorax with suspicion for Birt-Hogg-Dubé syndrome. Respirology 2018; 23: 414-8.
- 15) Gunji Y, et al. Mutations of the Birt-Hogg-Dubé gene in patients with multiple lung cysts and recurrent pneumothorax. J Med Genet 2007; 44: 588-93.
- 16) Skolnik K, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: a large single family cohort. Respir Res 2016; 17: 22.

Abstract

**A case of Birt-Hogg-Dubé syndrome in a patient with
a three-generation family history of pneumothorax**

Tsukasa Ueda^a, Taro Yoneda^a, Hayato Koba^a, Hiroko Morita^a,
Koichi Nishi^b and Kazuo Kasahara^c

^aDepartment of Respiratory Medicine, Komatsu Municipal Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, Ishikawa Prefectural Central Hospital

^cDepartment of Respiratory Medicine, Kanazawa University Hospital

We present the case of an 80-year-old man with a history of pneumothorax. An abnormal shadow was observed during the course of a medical check-up, and multiple cysts were found in both lungs on the chest CT scan. The patient's daughter and granddaughter also shared a history of pneumothorax. There were no renal tumors or skin lesions characteristic of Birt-Hogg-Dubé (BHD) syndrome, but the family history indicated BHD syndrome. A *folliculin* (*FLCN*) gene analysis revealed an insertion mutation in exon 12, and the patient was diagnosed with BHD syndrome. We report a case in which BHD syndrome was diagnosed based on family history and imaging findings from three-generations.