

●症 例

胸膜被覆術が気胸の再発防止に有効だったBirt-Hogg-Dubé症候群の4症例

石丸 裕子^a 増永 愛子^a 小松 太陽^a
丸塚 孝^b 鈴木 実^c 坂上 拓郎^a

要旨：Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群の肺病変は20代から認め、気胸を多く発症する。気胸は時に反復性難治性となり、気胸の発症は社会生活や quality of life (QOL) に支障をきたす。今回気胸の家族歴を契機にBHD症候群と診断され、気胸に対する胸膜被覆術が気胸の再発防止に有効であった1家系4症例を経験した。胸腔ドレナージやブラ切除術後に再発をきたした症例も胸膜被覆術後は再発なく経過しており、胸膜被覆術は気胸再発に伴うBHD症候群患者の社会生活の制限やQOL低下を予防できる可能性がある。

キーワード：Birt-Hogg-Dubé 症候群, 嚢胞性肺疾患, 気胸, 胸膜被覆術

Birt-Hogg-Dubé (BHD) syndrome, Cystic lung disease, Pneumothorax, Pleural covering

緒 言

Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群は肺嚢胞、腎腫瘍、皮膚の線維毛包腺腫を3徴とする常染色体優性遺伝病である¹⁾。肺病変は20代から認められ²⁾、気胸を多く発症し、気胸は再発率が高く時に難治性である。今回気胸の家族歴によりBHD症候群と診断され、気胸に対して易再発性を考慮して積極的に胸膜被覆術を行い、気胸の再発防止に有効性を示した1家系4症例(3姉妹と従弟)を経験したので報告する。

症 例

【症例1】

患者：31歳，女性。

主訴：右胸背部痛，咳嗽。

喫煙歴：12本/日×13年間。

家族歴：父方の祖母，父方の叔母，姉が気胸。

現病歴：20XX年に右胸背部痛，咳嗽が出現し前医を受診した。右自然気胸の診断で胸腔ドレナージが行われいったんは改善したが再発を認め，精査加療目的で当院紹介となった。

身体所見：SpO₂ 98% (室内気下)，右上肺野で呼吸音減弱あり。

画像所見：胸部単純X線写真では右胸腔ドレーンが挿入されており，右肺にI度の気胸を認めた。胸部CTでは両側中下葉の縦隔側に約10mm大の卵円形の肺嚢胞を多数認めた。嚢胞は薄壁で癒合はなかった (Fig. 1a)。

臨床経過：画像所見や家族歴からBHD症候群を疑った。気胸は難治性になることが予測されたため，入院5日目に根治目的に手術を行った。肺の表面には小さなブラが多発していた。上肺静脈根部付近のブラが責任病変と思われたが，中枢であったため切除できず，結紮しポリグリコール酸 (polyglycolic acid : PGA) シートを貼付した。右肺尖とS²のブラを切除し，上中葉間，中下葉間にPGAシートを貼付して手術を終了した。術後経過は良好で，術後7日目で退院となり，以後10年1ヶ月間気胸の再発はない。

退院後に順天堂大学大学院医学研究科呼吸器内科学に依頼し *folliculin* (*FLCN*) 遺伝子解析を行ったところ，intron 9のsplice siteの点変異を認めた。姉 (症例3) は気胸の既往があり，妹 (症例2) は胸部CTで多発肺嚢胞を認めたため，遺伝子検査を行ったところ同様の変異を認め，3姉妹ともBHD症候群と診断した¹⁾。本家系の家系図を Fig. 2に示す。

【症例2】

患者：28歳，女性 (症例1の妹)。

主訴：胸背部痛，咳嗽。

喫煙歴：5本/日×10年間。

現病歴：20XX+2年，当院でBHD症候群と診断され

連絡先：増永 愛子

〒860-8556 熊本県熊本市中央区本荘1-1-1

^a 熊本大学病院呼吸器内科

^b 熊本中央病院呼吸器外科

^c 熊本大学病院呼吸器外科

(E-mail: aiko.masunaga@me.com)

(Received 12 Oct 2022/ Accepted 30 Jan 2023)

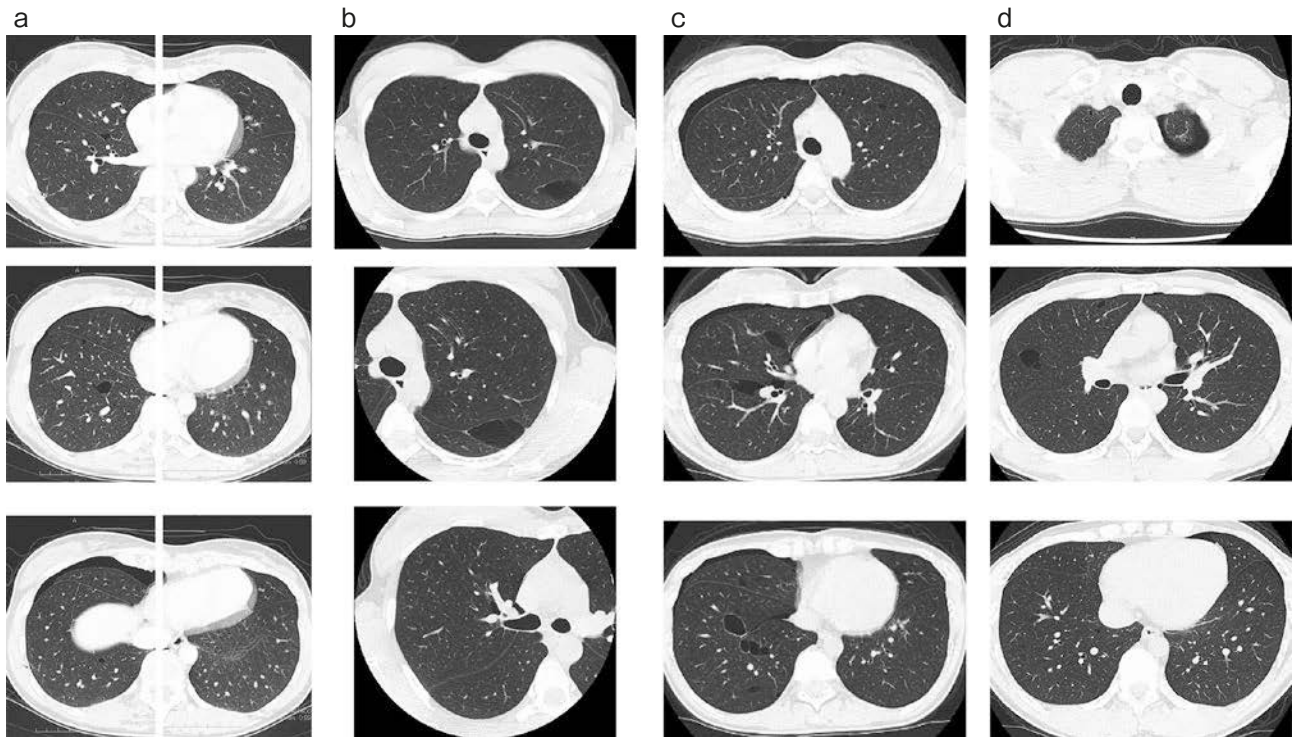


Fig. 1 Chest CT findings. (a) Case 1. CT scan on first visit revealed multiple lung cysts with thin walls, predominantly in the middle and lower lobes. A pneumothorax was observed in the right lung. (b) Case 2. CT scan at diagnosis showed bilateral lung cysts. (c) Case 3. CT scan at diagnosis revealed bilateral lung cysts, mainly located in the lower lobes, toward the mediastinum. A right pneumothorax was observed. (d) Case 4. CT scan on first visit revealed bilateral lung cysts and a bulla at the apex of the left lung. Mild pneumothorax was observed in the left lung.

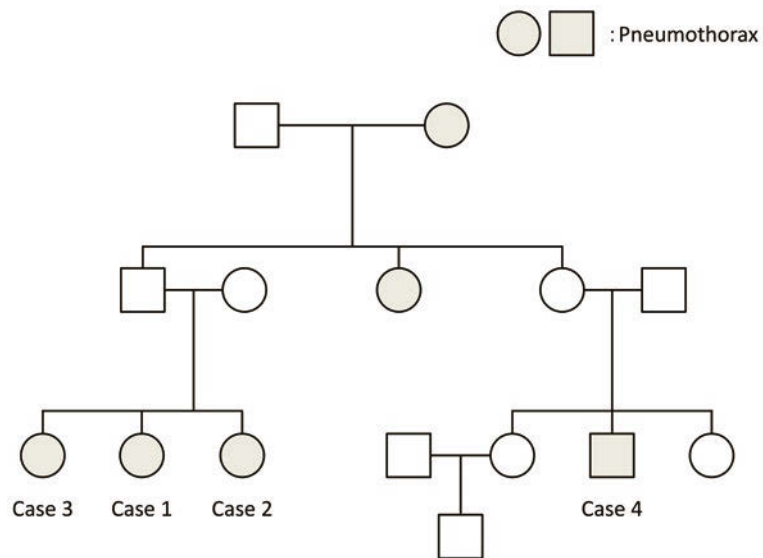


Fig. 2 Family tree. In cases 1 to 4, the aunt and grandmother also had a history of pneumothorax (indicated by shaded circles and square). Square means male, circle means female.

た。診断時の胸部CTでは両肺に嚢胞を認め、左上葉に葉間胸膜に接して長径50mmの嚢胞を認めた (Fig. 1b)。同年6月、胸背部痛と咳嗽が出現し、近医で左気胸を認

め当院紹介となった。

身体所見：SpO₂ 99% (室内気下)，呼吸音は左肺で減弱していた。

画像所見：胸部単純X線写真では左肺にⅡ度の気胸を認めた。

臨床経過：入院後胸腔ドレナージを行ったが、リークが持続した。BHD症候群の診断から難治性気胸となることを考慮し、初発だが発症7日目に外科的治療を行った。責任病変と思われる左肺尖のブラや舌区、S⁶のブラは切除し上葉外側のブラは結紮した。肺の表面には小さいブラが多発しており、PGAシートを貼付し、フィブリン糊スプレーを散布した。術後経過は良好で、術後4日目に退院となった。以後8年2ヶ月間気胸の再発はない。

【症例3】

患者：40歳，女性（症例1の姉）。

主訴：呼吸困難。

喫煙歴：5本/日×10年間。

現病歴：20XX-2年，右気胸を発症し，他院でブラ切除術が行われた。20XX+2年，当院でBHD症候群と診断された。診断時の胸部CTでは右中葉縦隔側と下葉に複数の嚢胞を認めた（Fig. 1c）。その後も右気胸を繰り返して20XX+7年に6回目の右気胸で当院入院となった。

身体所見：SpO₂ 99%（室内気下），呼吸音は右肺で減弱していた。

画像所見：胸部単純X線写真では右肺にⅡ度の気胸を認めた。

臨床経過：入院後胸腔ドレナージを施行したが、リークが持続し発症7日目に外科的治療を行った。責任病変と思われる中下葉間のブラは結紮縫縮した。肺の表面にはブラが多発しており、上葉腹側、中下葉間と中葉腹側はPGAシート、上葉背側と下葉は酸化セルロース（oxidized regenerated cellulose：ORC）シートで被覆し、フィブリン糊スプレーを噴霧した。術後経過は良好で術後6日目に退院となった。以後3年1ヶ月間気胸の再発はない。

【症例4】

患者：30歳，男性（症例1～3の従弟）。

主訴：胸痛。

喫煙歴：非喫煙者。

家族歴：母が肺嚢胞。母方の祖母と伯母が気胸。従姉3人がBHD症候群。

現病歴：左気胸を繰り返しており、従姉3人がBHD症候群と診断されていたため、20XX+4年に6回目の左気胸発症時に当院紹介となった。その際は保存的に経過観察となったが、20XX+5年に右気胸を発症し、胸腔ドレナージを施行された。20XX+5年10月、健診で左気胸を指摘され、11月に両側気胸を認め当院入院となった。

身体所見：SpO₂ 96%（室内気下），呼吸音は右肺で減

弱していた。

画像所見：胸部単純X線写真では左肺にⅠ度の気胸、右肺にⅡ度の気胸を認めた。胸部CTでは左肺尖や右中下葉縦隔側に薄壁の嚢胞を散見した（Fig. 1d）。

臨床経過：入院後右胸腔ドレナージを施行した。両側の複数回の気胸の既往から両側の外科的治療を行う方針とした。当院での手術日程の目処が立たず、入院3日目に手術目的に他院へ転院となり転院2日目に手術を行った。左肺は葉間、肺底部含め肺の表面に薄壁のブラを認めた。S^{1+2c}と舌区に突出するブラを切除し、ORCシートで上区以外の被覆術を行った。右肺は胸腔ドレナージからリークがなかったため二期的に手術を行う方針となり、術後2日目に退院となった。20XX年+6年1月に右肺手術目的で入院し、その際に右気胸を認めた。手術所見は左肺と同様に肺表面にブラを認めた。リークのあった肺底部のブラを切除し中葉と下葉に対してORCシートで被覆し、術後3日目に退院となった。以後4年7ヶ月間気胸の再発はない。本症例は遺伝子検査を行っていないが、画像所見、術中の肉眼所見、家族歴からBHD症候群と診断した。

今回の4症例は全例肺病変のみで腎、皮膚病変は認めなかった。症例の臨床所見をTable 1に示す。

また症例1, 2, 4の肺切除標本の病理所見は、気腫性嚢胞および軽度の炎症細胞浸潤を認めるのみで特異的な所見はなく、リンパ脈管筋腫症（lymphangiomyomatosis：LAM）などの他の嚢胞性肺疾患を示唆する所見もなかった。

考 察

BHD症候群の責任遺伝子は第17染色体短腕にある*FLCN*遺伝子で、14のexonで構成される。日本人ではexon 11, 12, 13の変異が多いと報告されている³⁾が、今回のintron 9のsplice siteの変異も過去に報告があり、今回の症例も確定診断とした³⁾⁴⁾。

*FLCN*遺伝子は皮膚および皮膚付属器、腎臓、肺胞上皮に発現し各臓器病変との関連が示唆されている¹⁾。*FLCN*遺伝子によりコードされるFLCN蛋白の機能は不明な点が多いが、最近mammalian target of rapamycin（mTOR）経路との関連が言われており、腎腫瘍形成との関連が報告されている¹⁾。肺病変については、Kogaらは、BHD症候群の嚢胞は胸膜直下に発生し、小葉間隔壁や臓側胸膜に隣接し、胸膜や正常肺胞構造に取り囲まれ、薄壁で内腔は肺胞上皮で裏打ちされていると報告し、これら所見から肺胞上皮の形成異常の可能性に言及している⁵⁾。肺病変と遺伝子変異の箇所については、exon 9の変異は嚢胞数とサイズ、exon 12の変異は嚢胞サイズと関連し、両者は気胸の発症が多いと報告されている⁶⁾。今回

Table 1 Clinical characteristics

Case	1		2		3		4	
Sex	F		F		F		M	
Age at surgery (years)	31		28		40		30	
Smoking status (smoking index)	Current (156)		Ex (50)		Ex (50)		Never (0)	
Multiple lung cysts on chest CT	+		+		+		+	
Maximum diameter of the lung cysts (mm)	24		50		62		20	
Skin lesions	None		None		None		None	
Renal tumors	None		None		None		None	
Number of pneumothorax	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left
	2	0	0	1	6	0	3	7
History of treatment								
TD	2	-	-	1	4	-	2	0
TB	0	-	-	0	1	-	0	0
PC	1	-	-	1	1	-	1	1
Surgical findings of PC	Right		Left		Right		Right Left	
Surgical approach	VATS		VATS		VATS		VATS VATS	
Coating materials	PGA		PGA		PGA, ORC		ORC ORC	
Fibrin sealant	-		+		+		- -	
Surgical time (min)	80		158		79		70 77	
Amount of blood	Slight		Slight		Slight		Slight Slight	
Postoperative chest tube duration (days)	1		2		3		3 3	
Complication	None		None		None		None None	
Recurrence of pneumothorax	None		None		None		None	
Recurrence-free period (months)	121		98		37		55	

F: female, M: male, CT: computed tomography, TD: tube drainage, TB: thoracoscopic bullectomy, PC: pleural covering, VATS: video-assisted thoracic surgery, PGA: polyglycolic acid sheet, ORC: oxidized regenerated cellulose mesh.

の変異は報告数が少なく肺病変との関連については不明であり、今後症例の集積が望まれる。

BHD 症候群は肺病変・腎病変・皮膚病変が3徴であるが、東アジアでは肺病変単独の症例が多いと言われ⁷⁾、日本人でも3病変がそろっていたのは3%で、70%が肺病変単独だったとの報告がある⁸⁾。

日本では気胸を契機に診断がつくことが多く、BHD 症候群症例は非罹患者と比較して約50倍の気胸の発症リスクがあると言われている¹⁾。肺病変は20代で認め気胸も20代から発症することが多いが、気胸は難治性で再発例も多く、患者の社会生活や quality of life (QOL) に大きく関わってくるため気胸への対策は重要である。

BHD 症候群の肺嚢胞は臓側胸膜・葉間部・肺動静脈と関連した中下葉に散在性に認められる⁹⁾。加えて嚢胞は多発することから、同疾患に伴う気胸においては、自

然気胸に対して標準的に行われる胸腔ドレナージによる保存的加療、気漏部位の嚢胞切除のみでは再発することが多い。またすべての嚢胞に対して結紮や切除などの外科的治療を行うことは困難で¹⁰⁾、気胸再発防止のために一般的に検討される胸膜癒着術については、嚢胞が縦隔側に多いため心拍動や呼吸性変動により癒着剤が留まりにくく効果は高くないと考察されている¹¹⁾。今回の症例の責任病変は、症例1, 2は上葉であるが肺門部の嚢胞、症例3, 4は葉間に近い中葉舌区、下葉の嚢胞で、BHD 症候群の特徴に一致していた。また全症例で嚢胞は多発性で根治術は不可能であった。

自然気胸の再発の機序としてブラ縫合部のブラ再発が報告されており、胸膜被覆術は再発防止に有用である¹²⁾¹³⁾。近年ではLAMの気胸に対する胸腔鏡下被覆術が気胸再発防止に有効であった報告がある¹⁴⁾¹⁵⁾。今回我々は症例

1~3で上葉の結紮部，葉間の嚢胞多発部位にPGAシートで胸膜被覆術を行い，症例3, 4では嚢胞が多発していた下葉を中心にORCシートにより広範囲に被覆術を行った。PGA, ORCは自動縫合器の断端の補強，気胸再発高リスク症例に呼吸器外科領域で広く使用される。いずれも体内に吸収されるが，PGAによる被覆部位は炎症により強固に周囲組織と癒着をきたし，ORCはPGAと比較し癒着の程度は弱いが胸膜肥厚を起こすことが知られている。当院では，上葉縦隔側，葉間胸膜のように強固な癒着をきたしても呼吸機能に大きく影響しないと考えられる部位にPGAで被覆を行い，中葉，舌区，下葉のように呼吸性変動の大きな部位ではORCで被覆し臓側胸膜の肥厚を促進し気胸再発防止に努めている。今回，全症例で長期間気胸再発をきたしておらず，また使用したPGA, ORCによる肺機能への影響も認めず，同治療法は有効であったと考えられる。BHD症候群に対する胸膜被覆術は下肺野のみではなく全胸膜被覆術の方が気胸再発に有効であるとの報告がある¹⁰⁾が，今回は症例数も少なく施設間で被覆術の材料や手技が一致していないため比較は困難であると考えた。

胸膜被覆術が気胸の再発防止に有効であったBHD症候群の1家系を経験した。画像所見や家族歴の問診を行うことでBHD症候群の診断につながり，また胸膜被覆術を選択することで気胸再発による社会生活の制限やQOL低下を回避できる可能性がある。

謝辞：本研究に際して，症例1~3の遺伝子解析を行っていたただいた順天堂大学大学院医学研究科呼吸器内科学 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) Menko FH, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1199-206.
- 2) 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.
- 3) Furuya M, et al. Genetic, epidemiologic and clinicopathologic studies of Japanese Asian patients with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Clin Genet* 2016; 90: 403-12.
- 4) López V, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: an update. *Actas Dermosifiliogr* 2012; 103: 198-206.
- 5) Koga S, et al. Lung cysts in Birt-Hogg-Dubé syndrome: histopathological characteristics and aberrant sequence repeats. *Pathol Int* 2009; 59: 720-8.
- 6) 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.
- 7) Guo T, et al. The clinical characteristics of East Asian patients with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Ann Transl Med* 2020; 8: 1436.
- 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) 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.
- 10) Mizobuchi T, et al. A total pleural covering of absorbable cellulose mesh prevents pneumothorax recurrence in patients with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 78.
- 11) Ebana H, et al. Pleural covering application for recurrent pneumothorax in a patient with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 22: 189-92.
- 12) Lee S, et al. Efficacy of polyglycolic acid sheet after thoracoscopic bullectomy for spontaneous pneumothorax. *Ann Thorac Surg* 2013; 95: 1919-23.
- 13) 宮原栄治, 他. 若年者自然気胸の術後再発とその予防法の検討—PGAシートによる断端被覆の有用性—。日呼外会誌 2017 ; 31 : 698-704.
- 14) Kurihara M, et al. A total pleural covering for lymphangioliomyomatosis prevents pneumothorax recurrence. *PLoS One* 2016; 11: e0163637.
- 15) Noda M, et al. An experience with the modified total pleural covering technique in a patient with bilateral intractable pneumothorax secondary to lymphangioliomyomatosis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 16: 439-41.

Abstract**Pleural covering effectively prevents recurrent pneumothoraxes
in patients with Birt-Hogg-Dubé syndrome**

Yuko Ishimaru^a, Aiko Masunaga^a, Taiyo Komatsu^a, Takashi Marutsuka^b,
Makoto Suzuki^c and Takuro Sakagami^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Kumamoto University Hospital

^bDepartment of Thoracic Surgery, Kumamoto Chuo Hospital

^cDepartment of Thoracic Surgery, Kumamoto University Hospital

Patients with Birt-Hogg-Dubé (BHD) syndrome typically develop lung lesions in their 20s and have recurrent and refractory pneumothoraxes. The development of a pneumothorax interferes with the social life and quality of life of most patients. Herein, we report a series of four patients (three sisters and a cousin) in whom a family history of pneumothorax led to a diagnosis of BHD syndrome. In all of the patients, pleural covering was effective in preventing recurrent pneumothoraxes. Those patients who had had recurrence after thoracic drainage or bullectomy had no recurrence after pleural covering.

Our findings suggest that pleural covering might prevent the deterioration in quality of life associated with recurrent pneumothoraxes in patients with BHD syndrome.