

Birt-Hogg-Dubé 症候群に発症した 転移性腎癌に対する分子標的治療の経験

中村 麻美, 矢尾 正祐, 佐野 太, 坂田 綾子
 蓼沼 知之, 槇山 和秀, 中井川 昇, 窪田 吉信
 横浜市立大学附属病院泌尿器科

A CASE OF METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA ASSOCIATED WITH BIRT-HOGG-DUBÉ SYNDROME TREATED WITH MOLECULAR-TARGETING AGENTS

Mami NAKAMURA, Masahiro YAO, Futoshi SANO, Ryoko SAKATA,
 Tomoyuki TATENUMA, Kazuhide MAKIYAMA, Noboru NAKAIGAWA and Yoshinobu KUBOTA
The Department of Urology, Yokohama City University Hospital

A 56-year-old man was referred to our clinic because of left lumbar pain and a left solitary renal tumor (9.8 cm in diameter) and bilateral pulmonary metastases detected by computed tomographic scan. Pathologic diagnosis following open radical nephrectomy was papillary renal cell carcinoma, G2, pT2aN0M1. Subsequently, the patient was sequentially treated with interleukin-2 (3 months (mo), progressive disease (PD)), interferon-alpha (3 mo, PD), and oral S-1 as a clinical trial (28 mo, PD). Because of skin fibrofolliculomas, pulmonary cysts, and spontaneous pneumothorax history, Birt-Hogg-Dubé (BHD) syndrome was suspected during the treatment course, despite his having no family history of the disease. Subsequent genetic testing revealed a *FLCN* germline mutation (c.1285dupC). He was started on molecular-targeting therapies sequentially, i.e., sorafenib (1 mo, PD), sunitinib (4 mo, PD), and everolimus (7 mo, PD). The patient died of progressive disease at 78 mo from the initial nephrectomy and 30 mo from the start of targeted agents. Loss of *FLCN* function has been shown to result in the upregulation of the PI3K/mTORC1 pathway in both *in vitro* experiments and *in vivo* *FLCN* knockout mice models. Despite its use as the sixth-line systematic treatment, the mTOR inhibitor everolimus exhibited a relatively long-term effect as compared with the previously used tyrosine kinase inhibitors and in contrast to the results in the RECORD-1 clinical trial. This finding may provide insight into the molecular mechanism of BHD-associated renal tumors.

(Hinyokika Kiyo 59 : 503-506, 2013)

Key words : Birt-Hogg-Dubé syndrome, *FLCN*, Renal cell carcinoma, Molecular targeting therapy

緒 言

Birt-Hogg-Dubé 症候群は稀な遺伝性腎腫瘍症候群であり、その腎癌の臨床病態も不明な部分が多い。われわれは BHD 患者の転移性腎癌に対する分子標的治療を経験したので報告する。

症 例

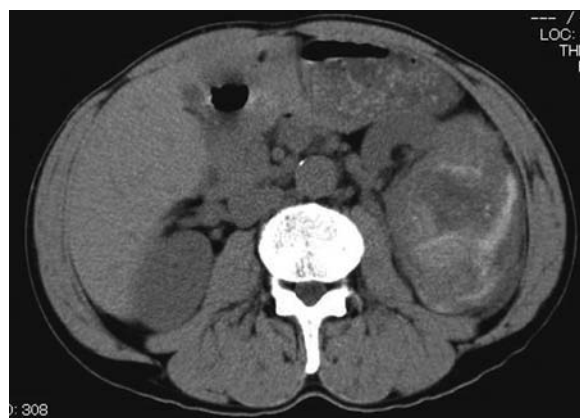
患者：56歳，男性
 既往歴：皮膚線維腫の手術歴あり，多発肺嚢胞・反復性自然気胸で手術歴あり，喘息
 家族歴：明らかな BHD 患者なし
 現病歴：2005年，左腰背部痛を主訴に近医受診し，左腎腫瘍と両肺多発転移を認めたため，精査・加療目的で当院へ紹介となった。
 検査所見：血液生化学・尿検査に異常なし。

画像所見：胸部一骨盤単純 CT。左腎に 9.8×6.3 cm 大の腫瘍を認め，内部は不均一な density を示した。両側肺野に数 mm 大の多発結節陰影を認め，転移が疑われた。また両側肺門部領域に複数の嚢胞性病変を認めた (Fig. 1)。喘息の既往があり造影剤は使用しなかった。全身骨シンチでは異常所見なし。

経過：左腎癌，多発肺転移の診断で開腹による根治的腎摘除術を施行した。

病理組織所見：好酸性の比較的小さな胞体を持つ腫瘍細胞が乳頭状あるいは管状に配列しており (Fig. 2)，乳頭状腎癌，G2，pT2aN0M1 (2011年 TNM 分類) の診断であった。

術後経過：多発肺転移に対し，全身療法として IL-2 (35万単位・週 2 回) を開始したが 3 カ月評価で PD (RECIST v 1.1 評価，以下同様) であった。引き続き IFNα (500万国際単位・週 3 回) に切り替えたがやは



a



b



c

Fig. 1. Chest-abdominal CT (plain). (a) A left kidney tumor (9.8×6.3 cm) presented heterogeneous density. (b) and (c) Multiple metastases and bullas in the bilateral lung fields.

り3カ月でPDとなり終了。その後S-1の臨床試験に参加、途中気胸を発症し、縫縮手術などで一時休業期間があるものの、治療効果はbest response, SDで28カ月後PDとなり終了した¹⁾。治療中、皮膚線維腫、多発肺嚢胞、自然気胸を認めたことからBHD症候群を疑い、書面による同意のもとに遺伝学的検査を施行したところ、*FLCN*遺伝子の生殖細胞系列変異(c.

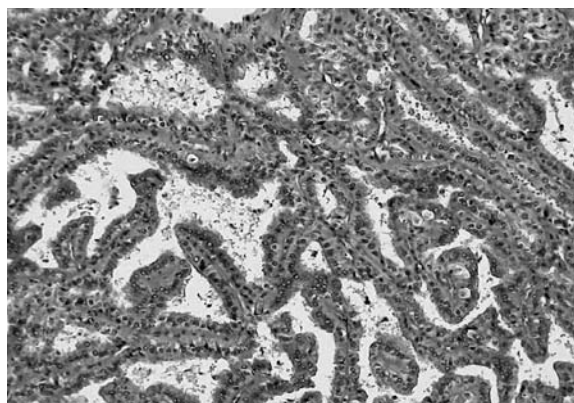


Fig. 2. Pathologic findings. Papillary RCC, G2, pT2a.

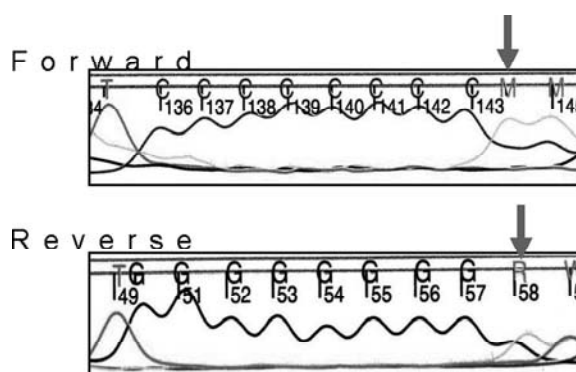


Fig. 3. Germline mutational analysis of the *FLCN* gene. Sequence analysis revealed (c.1285dupC) mutation in the exon 11.

1285dupC)を同定したため、BHD症候群の確定診断に至った(Fig. 3)。

その後キナーゼ阻害剤(TKI)であるソラフェニブ(800 mg/日)投与を開始したが、手足症候群(HFS)(G3)の副作用を認め、また1カ月後の評価でPDであり、スニチニブ(50 mg/日)に変更した。血小板減少、HFS(それぞれG3)、高血圧、甲状腺機能低下症(それぞれG2)などを認めたため減薬調節を行い、25 mg/日で治療継続した。効果はbest response, SDで、4カ月でPDとなった。新病変(傍大動脈リンパ節・腰椎・仙骨転移)も出現してきたが、患者本人の希望で11カ月間治療の後、エベロリムスが使用可能となったため、10 mg/日で開始した。すぐに血小板減少(G3)、白血球減少(G2)がみられたため、10、5 mgの隔日投与で13カ月間治療を継続した。効果はbest response, SD、7カ月でPDであった。その後脳を含む多発転移の進行により、腎摘除術より78カ月、分子標的薬開始からは30カ月後に永眠された(Fig. 4)。

考 察

BHD症候群は1977年にBirt, Hogg, Dubéにより報告された常染色体優性遺伝性の腫瘍性疾患であり、

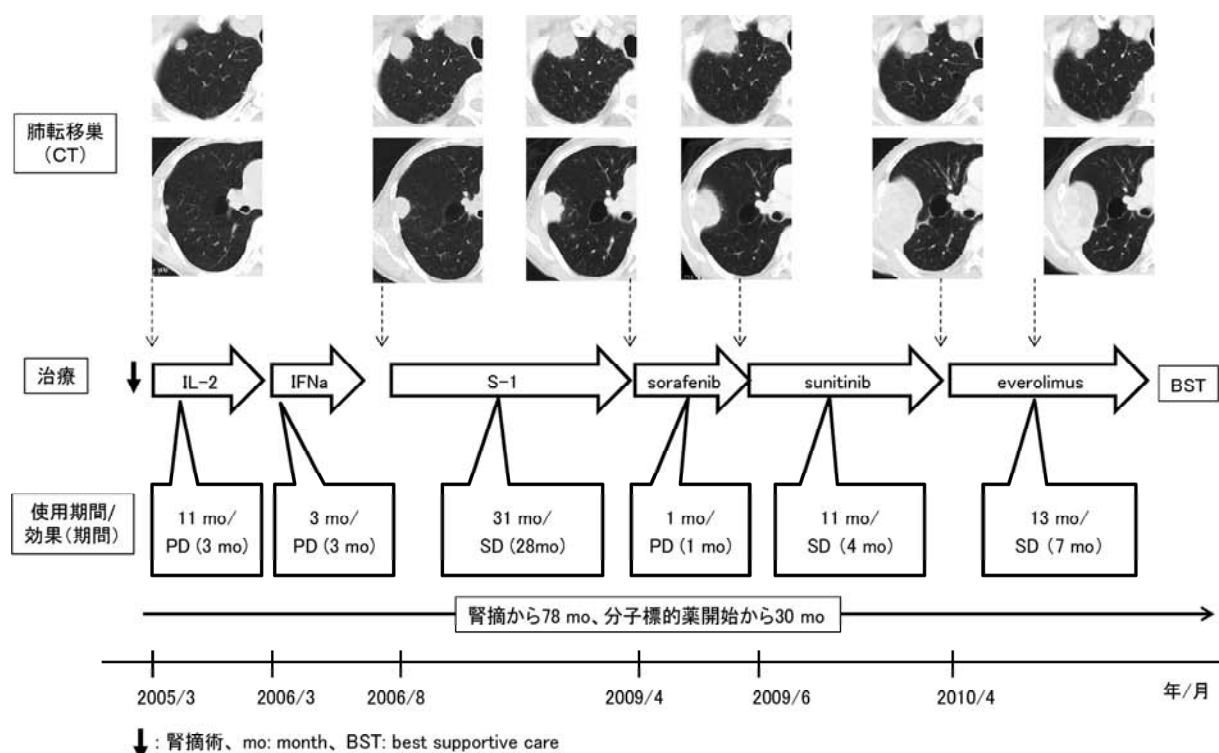


Fig. 4. Summary of clinical course and treatment.

体幹や顔面に多発する線維性毛包腫 (fibrofolliculoma), 多発性肺嚢胞とその破裂による自然気胸とともに腎腫瘍を発症することが特徴である²⁻⁴⁾。これらの症候のうち, 皮膚, 肺病変の発症は80%程度と高率であり, 好発年齢は20~30歳代といわれている。一方腎腫瘍は6~34%に合併し, その平均診断年齢は50.4歳と報告されており, 代表的な遺伝性腎癌である von Hippel-Lindau (VHL) 病 (平均診断年齢, 35~40歳) よりもかなり高いといえる^{5,6)}。本症例の診断も56歳と, 通常の腎癌例とほとんど差がなかった。また BHD では腎腫瘍は両側性, 多発性の場合が多いといわれているが, 本症例では全経過を通じ, 単発発症であった。組織型は嫌色素性細胞癌やオンコサイトーマ, あるいはそれらが混在する hybrid tumor の頻度が高いが, その他淡明細胞型や本症例のような乳頭状の発症も頻度は低いと報告されている⁵⁾。

2002年に BHD 症候群の原因遺伝子が染色体 17p11.2 領域から, *FLCN* がん抑制遺伝子として単離され, 家系の遺伝子診断が可能となっている⁷⁾。患者家系では80%以上で変異が検出され, 遺伝子のほぼ全長に渡り, 様々な遺伝子変異型が見つかった^{8,9)}。その中でも本症例で確認された変異型 (c.1285dupC) は exon 11 のシトシンが8回繰り返される, いわゆる C (8) hotspot 内のもっとも頻度が高い変異であり, 疾患病態としては腎腫瘍の合併頻度が30%以上と高いことが知られている⁸⁾。

最近の遺伝子機能解析では, *FLCN* が FNIP1/2 と結

合し, AMPK を介して mTOR complex 1 (mTORC1) の活性を抑制していること, 一方 *FLCN* の不活性化により, mTORC1 さらにその下流のシグナル経路やミトコンドリアの活性化が報告されている^{10,11)}。腎癌は組織型ごとに発症関連遺伝子が同定され, それぞれが異なる腫瘍化機構を持つと考えられる。一方で細胞のシグナルネットワークの中でこれらの腎癌関連遺伝子産物が相互に関連し合っていることもわかりつつある^{12,13)}。

腎癌分子標的薬の中で, ソラフェニブ, スニチニブなどの TKI は VHL/HIF 経路の下流に位置する VEGFR や PDGFR を主に阻害し血管新生を抑制しており, 一方 mTORC1 や *FLCN* 分子は VHL/HIF のより上流に位置していると考えられている。本症例の治療経過を振り返ると, 初期に使用したサイトカイン療法はまったく無効であり, また TKI であるソラフェニブ, スニチニブも一般にいわれている治療効果より芳しくない印象であった。一方可能な治療をほぼやりつくし, 全身状態, 体力ともかなり低下した状態にもかかわらず, 6 剤目として使用した mTOR 阻害剤のエベロリムスで, RECORD-1 臨床試験 (PFS 中央値, 4.9カ月) と比較しても, 期待以上の効果が得られたことは, BHD 病における上記の *FLCN*/mTOR を介した腫瘍化機構を反映していることが示唆され興味深い¹⁴⁾。ごく最近, 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫や脳の上皮下巨細胞性星細胞腫に対して, エベロリムスが有効であることが示され, 効能の

追加承認も得られている¹⁵⁾。結節性硬化症では TSC1 あるいは TSC2 遺伝子の変異により、その直ぐ下流に存在する mTORC1 の機能が亢進することで腫瘍化が起こることが想定されている。これらの知見も考え合わせると、本症例のような BHD の腎癌や、また mTOR の活性化が有意と考えられる嫌色素癌などに対しても、mTOR 阻害剤を早期から治療選択肢として、考慮できるのではと考えられる¹⁶⁾。

さらに本症例は S-1 の臨床試験に参加していただいた¹⁾。この試験全体の45例での PFS 中央値は9.2カ月であり、本例は其中でもかなり長期間にわたり病勢コントロールが得られていたと判断できる。この点も興味深く今後の検討課題といえるであろう。

BHD 症候群は非常に稀であり、正確な発症頻度もまだ不明である。われわれが検索した限りでは、本邦での腎癌発症例は11例の報告があるのみで、さらに分子標的治療を行った報告例は、英文誌を含めてもこれまでまったく見当たらなかった。疾患自体の認識もまだ低く臨床現場において見過ごされていたり、また診断が遅れている可能性が高いことが推察される。本症例においても三主徴を認めていたが、治療開始当初は BHD 症候群を想定していなかった。合併頻度が高く診断が比較的容易な皮膚病変、肺病変は腎病変に先行して発症することが多いことから、これらの出現時点での早期の診断を行うことで、腎病変のスクリーニングと早期発見・治療が可能となり、予後改善につながることが期待される。BHD 症候群およびその腎腫瘍はまだ未解明な部分が多く、疾患自体の啓蒙とともに症例を積み重ねていくことが、今後重要であると考えられた。

結 語

BHD 症候群に発症した進行転移性腎癌の治療例を報告した。サイトカインは無効、TKI も効果は比較的弱く、一方 mTOR 阻害剤のエベロリムスと臨床試験の S-1 で比較的長い奏効期間がみられた。

文 献

- 1) Naito S, Eto M, Shinohara N, et al. : Multicenter phase II trial of S-1 in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **28** : 5022-5029, 2010
- 2) Birt AR, Hogg GR and Dubé WJ : Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol* **113** : 1674-1677, 1977
- 3) 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* **11** : 393-400, 2002
- 4) Adley BP, Smith ND, Nayar R, et al. : Birt-Hogg-Dubé syndrome: clinicopathologic findings and genetic alterations. *Arch Pathol Lab Med* **130** : 1865-1870, 2006
- 5) Pavlovich CP, Walther MM, Eyler RA, et al. : Renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Surg Pathol* **26** : 1542-1552, 2002
- 6) 執印太郎, 篠原信雄, 矢尾正祐, ほか : von Hippel-Lindau 病全国疫学調査における腎癌の臨床的解析. *日泌尿会誌* **103** : 552-556, 2012
- 7) Nickerson ML, Warren MB, Toro JR, 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* **2** : 157-164, 2002
- 8) Schmidt LS, Nickerson M, Warren MB, et al. : Germline BHD-mutation spectrum and phenotype analysis of a large cohort of families with Birt-Hogg-Dubé Syndrome. *Am J Hum Genet* **76** : 1023-1033, 2005
- 9) Toro JR, Wei MH, Glenn G, 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* **45** : 321-331, 2008
- 10) Baba M, Hong SB, Sharma N, et al. : Folliculin encoded by the BHD gene interacts with a binding protein, FNIP1, and AMPK, and is involved in AMPK and mTOR signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* **103** : 15552-15557, 2006
- 11) Klomp JA, Petillo D, Niemi NM, et al. : Birt-Hogg-Dubé renal tumors are genetically distinct from other renal neoplasias and are associated with up-regulation of mitochondrial gene expression. *BMC Med Genomics* **3** : 59, 2010
- 12) 矢尾正祐, 中井川 昇, 近藤慶一, ほか : 腎腫瘍の分子生物学. *病理と臨* **28** : 1037-1042, 2010
- 13) 岸田 健 : Non-clear cell RCC に対する分子標的薬治療 : 発癌機構から導かれる個別化医療. *臨泌* **66** : 59-67, 2012
- 14) Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. : Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* **116** : 4256-4265, 2010
- 15) Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. : Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013 Jan 10.pii: S0140-6736 (12) 61767-X.doi: 10.1016/S0140-6736(12)61767-X [Epub ahead of print]
- 16) Shuch B, Vourganti S, Friend JC, et al. : Targeting the mTOR pathway in Chromophobe Kidney Cancer. *J Cancer* **3** : 152-157, 2012

(Received on January 9, 2013)
(Accepted on March 21, 2013)