

腎癌を契機に診断された Birt-Hogg-Dubé 症候群の 1 例

土肥洋一郎¹, 牧田 哲幸¹, 鈴木 一生¹, 鈴木 良輔¹
 福永 有伸¹, 久保田聖史¹, 松岡 崇志¹, 杉野 善雄¹
 井上 幸治¹, 上原慶一郎², 今井 幸弘², 川喜田睦司¹

¹神戸市立医療センター中央市民病院泌尿器科

²神戸市立医療センター中央市民病院病理診断科

A CASE OF CHROMOPHOBE RENAL CELL CARCINOMA
ASSOCIATED WITH BIRT-HOGG-DUBÉ SYNDROME

Yoichiro TOHI¹, Noriyuki MAKITA¹, Issei SUZUKI¹, Ryosuke SUZUKI¹,
 Arinobu FUKUNAGA¹, Masashi KUBOTA¹, Takashi MATSUOKA¹, Yoshio SUGINO¹,
 Koji INOUE¹, Keiichiro UEHARA², Yukihiro IMAI² and Mutsushi KAWAKITA¹

¹The Department of Urology, Kobe City Medical Center General Hospital

²The Department of Diagnostic Pathology, Kobe City Medical Center General Hospital

A 61-year-old man with a left renal mass, which was detected by ultrasound during a routine health examination, was referred to our department. The patient had a surgical history of two pneumothorax operations, and the patient's brother also had a history of pneumothorax surgery. A case of Birt-Hogg-Dubé (BHD) syndrome was suspected based on patient history. The pathological diagnosis of the resected tumor, which used robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy, was determined to be chromophobe renal cell carcinoma (grade 2, pT1a). BHD syndrome was confirmed by genetic testing, where a nonsense mutation of exon 9 in the *FOLLICULIN (FLCN)* gene was detected. The patient is currently alive 10 months after surgery.

(Hinyokika Kiyo 64 : 107-110, 2018 DOI : 10.14989/ActaUrolJap_64_3_107)

Key words : Birt-Hogg-Dubé syndrome, Renal cell carcinoma

緒 言

Birt-Hogg-Dubé 症候群 (BHD 症候群) は皮膚線維毛包腫 (fibrofolliculoma) をはじめとする皮膚病変, 腎腫瘍, 多発性肺嚢胞を 3 主徴とする常染色体優性遺伝疾患である。腎腫瘍は多様な組織型を呈し, 生命予後規定因子となる。米国では BHD 診療情報網と国立癌研究所 (NCI) と中心とした基盤診療機関への疾患登録システムが整備されている。本邦でも BHD 症候群情報ネットをはじめとした情報提供は充実しているが, 生命予後に関わる腎腫瘍のスクリーニングやフォローアップの周知については未だ十分ではない。われわれは腎癌を契機に診断された BHD 症候群の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 61 歳, 男性
 主 訴 : 左腎腫瘍精査希望
 既往歴 : 気胸 (2 回の手術歴), 高血圧
 家族歴 : 気胸 (弟, 伯父)
 現病歴 : 2016 年 8 月健康診断の超音波検査で左腎腫瘍を指摘され当科紹介となった。

理学所見 : 頸部に痛みや発赤を伴わない 2 mm 程度の白色小丘疹が散在 (皮膚生検は未施行)

検査所見 :

血液生化学検査 : 異常所見なし

画像所見 : 胸腹骨盤部造影 CT では左腎中央部に長径 35 mm の早期相で正常腎皮質よりは弱く造影され, 後期相で洗い出しを呈する, 充実性, 境界が不明瞭な腫瘍を認めた。完全埋没型で腎盂にも近接しており, R.E.N.A.L. nephrometry score $1 + 3 + 3 + a + 3 = 10a$ と high complexity であった (Fig. 1A)。また両肺野に嚢胞を 9 個 (最大 14 mm) 認めた (Fig. 1B)。

治療経過 : 左腎腫瘍については左腎細胞癌, 臨床病期 cT1aN0M0 と診断した。さらに気胸の既往歴と家族歴および頸部の皮膚病変の合併から BHD 症候群の 1 病型としての腎腫瘍であると考えた。現在の BHD 治療アルゴリズムでは長径 3 cm 以上の腎腫瘍を対象としており, 淡明型腎細胞癌や乳頭型腎細胞癌の合併を認めることがあること, 組織診断の必要があることから, 2016 年 10 月ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術を施行した。手術時間 193 分, コンソール時間 124 分, 出血量は少量で術中合併症の出現はなかった。

病理組織所見 : 好酸性の比較的豊富な細胞質を有す

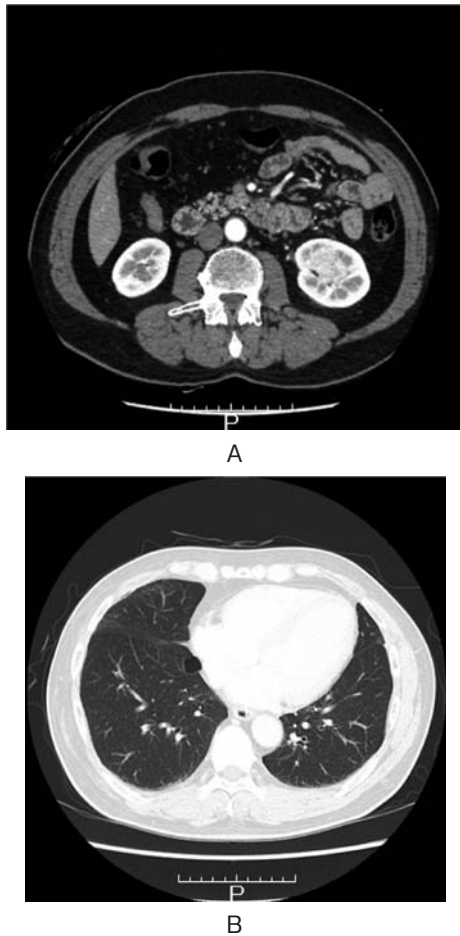


Fig. 1. (A) An enhanced chest-abdominal CT. (B) shows lung bullas.

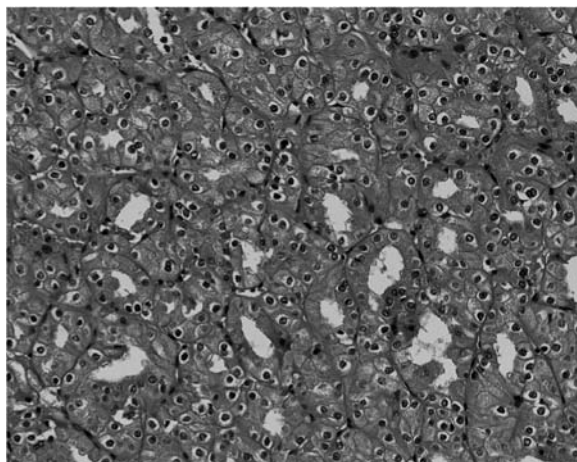


Fig. 2. Pathological findings. Chromophobe renal cell carcinoma, G2, pT1a (haematoxylin-eosin staining, magnification $\times 20$).

る腫瘍細胞が管状構造や小胞巣構造を呈し、免疫染色にて CK7 陽性のため、嫌色素性腎細胞癌、grade 2, pT1a, 切除断端陽性の診断であった (Fig. 2)。

遺伝学的検査：患者および患者家族より *FOLLICULIN* (*FLCN*) 遺伝子検査の希望があったため、Birt-Hogg-Dubé 症候群情報ネット (BHD ネット) を

利用し遺伝学的検査を行った。*FOLLICULIN* (*FLCN*) 遺伝子 exon9 において nonsense mutation (c.998C>G; p.S333*;17:17219083-17219083) を認め、BHD 症候群の診断に至った。

術後経過：術後10カ月の時点で画像上再発、転移を認めていない。今後も CT と MRI にて画像検査によるサーベイランスを行う。

考 察

Birt-Hogg-Dubé 症候群 (BHD 症候群) は1977年に報告された稀な常染色体優性遺伝疾患であり¹⁾、顔面や体幹に多発する線維毛包腫 (白色丘疹)、自然気胸を繰り返す多発性肺嚢胞、腎腫瘍を3主徴とする²⁾。わが国における正確な有病率については不明である。

病型は様々で、皮膚腫瘍、腎腫瘍の他の腫瘍性病変として、大腸腺腫、大腸癌、甲状腺結節、甲状腺癌、耳下腺腫瘍などの合併症が報告されているが、BHD 症候群の1病型であるかどうかについては定まっていない。

腎腫瘍は BHD 症候群の約16~34%に発生し、好発年齢は40~50歳代³⁻⁶⁾であり、その他の症候である皮膚線維毛包腫 (fibrofolliculoma) をはじめとする皮膚病変や多発性肺嚢胞 (好発年齢20~30歳代) と比較し⁷⁾高齢である。また腎腫瘍の特徴として、多発性や両側性が多いと言われ、同時性のことも異時性のこともある^{2,8)}。組織型であるが、ハイブリッド腫瘍 hybrid oncocytic/chromophobe tumors (HOCTs) が最も頻度が多く、嫌色素性腎細胞癌、淡明型腎細胞癌、オンコサイトーマがこれに次ぐ⁹⁾。

淡明型腎細胞癌や乳頭型腎細胞癌が含まれるため、BHD 症候群で生命予後に関わる因子としては腎腫瘍が最も重要である。

本症例は61歳で好発年齢に近く、気胸の既往歴と皮膚病変を有し、組織型も嫌色素性腎細胞癌と臨床的にも典型例と言える。BHD 症候群関連の腎癌の予後については、HOCTs、嫌色素性腎細胞癌、オンコサイトーマでは比較的予後良好と報告があるが、淡明型腎細胞癌を含む場合は予後不良との報告があり⁸⁾、実際 BHD 症候群関連腎癌による死亡例が報告されている^{10,11)}。

診断方法については、まだ国際的診断基準は定まっていないが、ただ欧州 BHD コンソーシアムにより提唱された基準が参照されることが多い²⁾。大基準の少なくとも1つ以上あるいは小基準の2つ以上を満たすと BHD と診断される。大基準は、①皮膚に成人となり発症した線維毛包腫か毛盤腫を5つ以上もつ (少なくとも1つは病理学的に証明が必要)、② *FLCN* 遺伝子変異、小基準は、①多発性肺嚢胞 (気胸の有無は不問で、他に明らかな原因はなく両側肺底部に存在)、

②腎癌 (50歳未満発症, 多発性, 両側性あるいは嫌色素性とオンコサイトーマの混在するパターン), ③第一度近親者に BHD 症候群が存在, である。本症例は大基準の *FLCN* 遺伝子変異の項目, 小基準の多発性腎嚢胞, 腎癌の項目を満たし診断された。本症例では頸部に線維毛包腫と考えられる皮疹を認めたが, 生検は行っていない。

BHD 症候群の原因遺伝子は, 2002年 Nickerson らによって同定された。染色体 17p11.2 領域に座し, 14個の exon より構成され, 皮膚の fibrofolliculoma にちなんで *folliculin* (*FLCN*) 遺伝子と命名された¹²⁾。*FLCN* 遺伝子の異常には, 塩基置換, 挿入欠失, 遺伝子重複など様々なものが認められるが, ほとんどが FOLLICULIN 蛋白が翻訳されない異常である。本症例では c.998C>G の一塩基置換が認められ, 333番目のセリンが終止コドンに変化する nonsense 変異であった。今回の遺伝子変異は BHD 症候群において過去に同様の報告はなく, 新しい変異パターンと考えられた。この遺伝学的検査であるが, 現在保険適応はなく, わが国でも行っている施設は限られる。本症例については Birt-Hogg-Dubé 症候群情報ネット (BHD ネット <http://www.bhd-net.jp/>) を通じて依頼した。ただ遺伝学的検査にあたり BHD 症候群は常染色体優性遺伝疾患であるため, 遺伝カウンセリングの実施そのものについて慎重に考慮したうえで, 患者のみならず家族にも十分に遺伝カウンセリングを行う必要がある。遺伝学的検査については, 日本医学会が「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」を作成しており¹³⁾, われわれはそれにしたがって適切に実施する必要がある。検査を行うメリットとしては, 結果が陽性なら発症リスクを予測でき, 早期診断・早期対応が可能になる。結果が陰性なら, 不確実な心配をせずに済む。デメリットとしては, 結果が陽性なら, 子孫に遺伝する可能性, 家族との関係に不利益が生じる可能性がある。本症例についても上記内容について繰り返し説明し, 患者とその家族が希望されたため遺伝学的検査を行うこととなった。BHD 症候群関連の腎癌症例については20歳での若年発症例の報告⁶⁾もあるため, 画像検査を中心としたサーベイランス計画を提示するなど家族保因者へのケアも重要である。

BHD 症候群関連の腎癌における治療は, 異時性に多発する可能性が高いので, 可能な限り腎機能温存の観点を考慮する必要がある。Stamatikis らの報告によると 3 cm 以上のサイズの場合は, 外科的治療が推奨される。局所治療 (凍結療法など) については, 再発時に外科的治療が困難になる可能性や画像フォローで解釈が複雑になるという観点から耐術機能が問題ないなら, 推奨はされないとしている¹⁴⁾。本症例では異

時性多発性再発を考慮し, R.E.N.A.L. nephrometry score では high complexity であったが, 腎部分切除術を選択した。術後10カ月の時点では再発, 転移はなく経過観察している。ただ異時性, 多発性の腎腫瘍の特徴もあることから, 今後一生涯の画像検査によるモニターが必要になる。CT はエコーより感度が高いが, CT 撮像の繰り返しによる被曝が問題になるため, 年1回の MRI が推奨される²⁾。

結 語

腎癌を契機に発見された Birt-Hogg-Dubé 症候群の1例を経験した。腎腫瘍の多発性・両側性という特徴から, 治療方法としては腎温存治療 (部分切除術) が望ましい。腎癌患者に気胸歴や皮膚疾患がみられるような場合, 泌尿器科医は同症候群を念頭に置くことが重要である。

謝 辞

遺伝子解析にご協力いただいた横浜市立大学医学研究科分子病理学講座の古屋充子先生および東京女子医科大学病理診断科の長嶋洋治先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Birt AR, Hogg GR, Dubé WJ, et al.: Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol* **113**: 1674-1677, 1977
- 2) Menko FH, Steensel MM, Giraud S, et al.: Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol* **10**: 1199-1206, 2009
- 3) Pavlovich CP, GRUBB RL, HURLEY K, et al.: Evaluation and management of renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *J Urol* **173**: 1482-1486, 2005
- 4) Toro JR, Wei MH, Glenn GM, et al.: BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt-Hogg-Dubé syndrome: a new series of 50 families and review of published reports. *J Med Genet* **45**: 321-331, 2008
- 5) Houweling AC, Gijzen LM, Menko FH, et al.: Renal cancer and pneumothorax risk in Birt-Hogg-Dubé syndrome: an analysis of 115 *FLCN* mutation carriers from 35 BHD families. *Br J Cancer* **105**: 1912-1919, 2011
- 6) Benusiglio PR, Giraud S, Deveau S, et al.: Renal cell tumor characteristics in patients with the Birt-Hogg-Dubé syndrome cancer susceptibility syndrome: a retrospective, multicentre study. *Orphanet J Rare Dis* **9**: 163, 2014
- 7) Schmidt LS and Linehan WM: Molecular genetics and clinical features of Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Nat Rev Urol* **12**: 558-569, 2015
- 8) Kuroda N, Furuya M, Nagashima Y, et al.: Review of

- renal tumors associated with Birt-Hogg-Dubé syndrome with focus on clinical and pathobiological aspects. *Pol J Pathol* **65**: 93-99, 2014
- 9) Pavlovich CP, Walther MM, Eyler RA, et al.: Renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Surg Pathol* **26**: 1542-1552, 2002
- 10) 中村麻美, 矢尾正祐, 佐野 太, ほか: 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. *泌尿紀要* **59**: 503-506, 2013
- 11) 高橋 彰, 林 正, 執印太郎, ほか: Birt-Hogg-Dubé 症候群に発生した腎細胞癌の 1 例. *泌尿紀要* **47**: 719-721, 2001
- 12) 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
- 13) 日本医学会: 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン, 2011
- 14) Stamatakis L, Metwalli AR, Middleton LA, et al.: Diagnosis and management of BHD-associated kidney cancer. *Fam Cancer* **12**: 397-402, 2013

(Received on September 5, 2017)

(Accepted on November 10, 2017)