

Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群の国内診療レベルの均てん化を目指した全国多施設共同研究

瀬山 邦明¹⁾ 小林 悦子¹⁾ 高橋 和久¹⁾ 山下 淳史²⁾ 林 大久生²⁾ 岸川 さつき²⁾
難波 由喜子³⁾ 石河 晃⁴⁾ 岩渕 千雅子⁵⁾ 坪島 顕司⁶⁾ 栗原 正利⁶⁾

- 1) 順天堂大学医学部附属順天堂医院 呼吸器内科
- 2) 順天堂大学医学部附属順天堂医院 病理診断部
- 3) 順天堂大学医学部附属浦安病院 呼吸器内科
- 4) 東邦大学医学部附属大森医療センター 皮膚科
- 5) 日産厚生会玉川病院 皮膚科
- 6) 日産厚生会玉川病院 気胸研究センター



上段(左から): 石河 晃、岩渕 千雅子、岸川 さつき、栗原 正利、小林 悦子
下段(左から): 瀬山 邦明、高橋 和久、坪島 顕司、難波 由喜子、林 大久生、山下 淳史

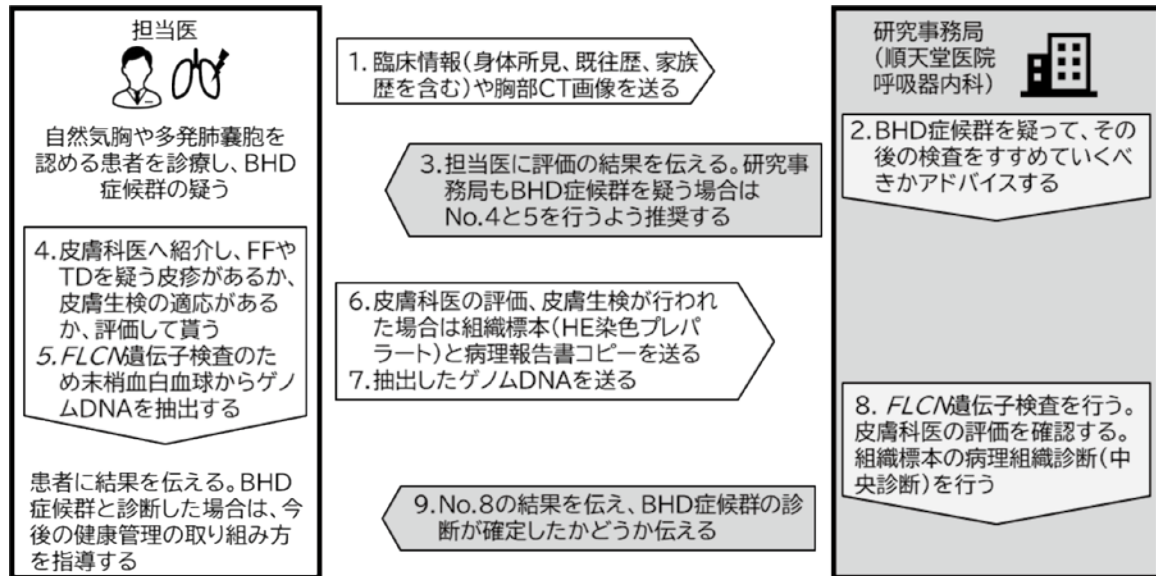
はじめに

Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群は、フォリクリン遺伝子 (*FLCN*) の生殖細胞系列における病原性変異によって引き起こされる、稀な常染色体顕性遺伝疾患である^{1, 2, 3)}。本症候群の臨床的特徴は、多発性肺嚢胞および再発性気胸、顔面や上胸部を中心とする皮膚の小丘疹(線維毛包腫 fibrofolliculoma [以下、FF] や毛盤腫 trichodysplasia [以下、TD])、そして腎腫瘍の3徴候に集約される^{3, 4)}。特に呼吸器症状に関しては、20代という比較的早期から気胸を発症することが多く、気胸患者の中に本症候群が潜在している可能性が指摘されてきた^{5, 6)}。しかし、

その希少性ゆえに、日常診療で気胸や肺嚢胞を診療する多くの呼吸器内科医や胸部外科医にとって、本症候群の診断経験は極めて限定的であった。また、特徴的な皮疹(FFやTD)の認識不足や、皮膚科・病理医との連携の難しさ、さらに確定診断に不可欠な遺伝子検査が保険適用外であるといった高い障壁が存在し、診断までに長い年月を要する症例が少なくなかった。

このような背景から、我々は地域の診療現場で患者に接する医師を、診療経験豊富な専門施設が直接的かつ継続的に支援する「ハンズオン診療支援モデル」を構築し、診療を支援する共同研究を実施した⁷⁾。本稿では、全国33施設との連携を通じて実施した多

図1 共同研究ハンズオン診療支援ワークフロー



施設共同研究の成果と、希少疾患診療の均てん化に向けた今後の展望について述べる。

方法

本研究の核となるのは、順天堂大学医学部附属順天堂医院内に設置された研究事務局を中心とする「ハンズオン診療支援モデル」である。このモデルでは、地域の医師がBHD症候群を疑う症例に遭遇した際、研究事務局が診断から管理に至る全プロセスにわたり伴走型の支援を提供する。

具体的なワークフロー（図1）として、まず参加施設の医師が気胸や特徴的なCT画像所見（肺底部や縦隔側に偏在する嚢胞など）に基づき本症候を疑った場合、研究事務局へ相談を行う。研究事務局は紹介医に対し、診断に必要な各種書類（問診票、皮疹の特徴や生検のコツをまとめたガイド、遺伝子検査と遺伝カウンセリングに関する説明書など）を配布し、診療をサポートする。診断プロセスにおいては、以下の2点を主軸とした。

1. 皮膚科との診療連携、病理組織診断に関して中央診断による診断支援

参加施設内（あるいは最寄り医療機関内）で皮膚

科を受診し、適応があれば皮膚生検を実施し、その標本を研究事務局へ送付する。研究事務局では、FFやTDの病理組織診断に経験豊富なチーム（皮膚科医と病理診断医で構成）が詳細な解析を行い、FFやTDの有無について「中央診断」を実施して結果をフィードバックする。

2. FLCN遺伝子解析

遺伝子検査実施に同意が得られた場合、参加施設で患者さんの末梢血からDNAを抽出してもらい、研究事務局に送付する。研究事務局にてFLCN遺伝子の各エクソンを両端の近傍イントロン領域を含めて増幅し、遺伝子配列を解析する。

これらの結果を統合し、2つの国際的な診断基準^{8,9)}に基づいた最終診断を確定させた後、研究事務局は担当医に対して、患者への遺伝子検査結果説明の要点、診断後のヘルスケアガイダンス（定期的な腎腫瘍スクリーニングの推奨など）を提供し、教育的支援を継続した。

結果

本研究期間中に、全国33の医療機関から計155例の疑い症例が登録された。このうち、BHD症候群

と確定診断に至ったのは138例であった。

1. *FLCN* 遺伝子解析の結果

138例の診断例において、計41種類のユニークな*FLCN*変異を特定した。変異の多くはエクソン11、12、13に集中しており、これは過去のアジア人における報告とも一致する傾向であった⁶⁾。特筆すべき症例として、当初「病的意義不明のバリエント (VUS)」と判定されたスプライス部位近傍の変異を持つ症例において、皮膚生検でFF/TDの病理組織診断結果に基づき、2つの国際的診断基準を補完的に用いることで診断を確定できた症例を経験した。さらに、皮膚生検でFF/TDと診断したが*FLCN*遺伝子検査は陰性、気胸の既往や肺嚢胞が存在しないなどBHD症候群に特徴的な臨床像を認めず、孤発性線維毛包腫と診断した症例を経験した。病理組織学的に診断された線維毛包腫の診断的意義を記載している診断基準⁸⁾では、単に病理診断のみではなく「皮疹の個数は少なくとも5個以上」と明記されている。本症例

では皮疹は1個程度であったことから、皮疹の個数も大切な診断要素であることを認識することができた。

2. 皮膚生検と病理組織診断の不一致

皮膚生検が実施された症例において、紹介医（参加施設）による初期診断と研究事務局による中央診断を比較したところ、FF/TDの判定が一致したのは22.9%に留まった。一方、紹介医がFF/TDと判断したものの、中央診断で否定された「偽陽性」が18.6%認められた。これらは、視診のみでBHD症候群に特徴的な皮疹を判別して皮膚生検を実施することの難しさと、病理学的診断基準の標準化が未だ課題であることを示唆している¹⁰⁾。

3. 教育的効果と参加医師の意識変化

研究終了後に実施したアンケート調査⁷⁾では、参加した医師の多くが本支援モデルを通じて、BHD症候群の診療に対する自信を深めたことが明らかになった（表1）。特に「肺嚢胞の特徴的なCT画

表1 参加医師へのアンケート結果と課題の抽出

質問内容(要約)	肯定的な回答 (Yes/Probably Yes)	課題・不安要素
Q3-1. 特徴的なCT画像の判別 Q3-2. 家族歴聴取の重要性 Q3-4. 皮疹について皮膚科医と連携する重症性	極めて高い	BHD症候群の疑う様々な臨床上のポイントを理解できた
Q3-3. 特徴的な皮疹の認識	中程度	視診でのFF/TDの判別は依然として難易度が高い
Q3-6. 診断後の対応： 遺伝的課題の説明	やや不安あり	遺伝形式や家族への説明、カウンセリングへの繋ぎ方に慎重な意見あり
Q3-6. 診断後の対応：診断結果を その後の健康管理へどのように活用するか	極めて高い	
Q4. 今後の自力での鑑別と遺伝子検査(保険適用外)の発注について	適切に鑑別診断できる自信は高い。しかし、回答者の41%は自施設要件が整わず、遺伝子検査のオーダは困難との回答	「次は適切に鑑別できる」との自信が醸成された。しかし、臨床遺伝専門医の不在が大きな障壁である

論文中(7)のアンケート内容を要約して抽出した(質問番号は論文中の番号に対応)。

像所見の理解」や「家族歴聴取の重要性」については高い理解が得られた。希な疾患であるが、次に疑わしい症例に遭遇した際には、「次は適切に鑑別できる」との自信が醸成された。一方で、遺伝子検査に付随する遺伝情報の管理や家族への説明については依然として不安を感じる医師も一部にあり、専門的なカウンセリング体制の整備が必要であることが示された。

考察

本研究の成果は、単に138例の希少疾患を診断したという事実にとどまらず、「専門施設によるハンズオン支援」が地域医療における希少疾患の診療レベルを底上げする有効なモデルとなることの可能性を証明した点にある。BHD症候群のような希少疾患は、個々の医師が経験を積む機会が極めて少ない。そのため、当該疾患に対する知識や診療経験の乏しさは、自施設で診断することが困難であったり、診断の遅れが生じたりする。本モデルのように、臨床の現場にいる医師が「診断の成功体験」を積むことで、次回の疑い症例に対してより的確なアプローチが可能になるという教育的効果は極めて大きいと思われる。

しかし、実践を通じていくつかの深刻な課題も浮き彫りになった。第一に、*FLCN* 遺伝子検査が未だに公的医療保険の対象外であることである。本研究では、大学病院という診療・研究・教育の施設であるがゆえ研究費等で対応できるが、一般病院の日常診療において患者に数万円の自己負担を強いることは、早期診断と腎腫瘍スクリーニング導入の大きな障壁となっている。さらに、臨床遺伝専門医による遺伝カウンセリングを提供できる施設は少なく、フロントラインの医療施設はエリア内の中核施設と連携する必要がある。第二に、FFやTDの病理組織診断における標準的診断基準が未確定である点である。過剰診断や見落としを防ぐためには、FFやTDの診断基準の確立と教育資料の充実が必要である。

本支援モデルは、BHD症候群に限らず、他の多く

の希少・難治性疾患にも応用可能な可能性がある。今後、地域の中核病院が本研究で得た知見を活用し、新たな「地域の拠点」として機能することで、日本全国どこにいても希少疾患の適切な診断と管理が受けられる体制の構築が期待される。最後に、本活動がグループ医学賞という形で評価されたことは、希少疾患診療に従事する全ての医療者にとって大きな励みとなると考える。

【文献】

- 1) Hornstein OP, et al. Perifollicular fibromatosis cutis with polyps of the colon--a cutaneo-intestinal syndrome sui generis. Arch Dermatol Res, 253 (2), 161-175, 1975.
- 2) Birt AR, et al. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. Arch Dermatol, 113 (12), 1674-1677, 1977.
- 3) 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, 2 (2), 157-164, 2002.
- 4) Zbar B, et al. Risk of renal and colonic neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 11 (4), 393-400, 2002.
- 5) 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, 175 (10), 1044-1053, 2007.
- 6) Namba Y, et al. Clinical and genetic features of 334 Asian patients with Birt-Hogg-Dubé syndrome (BHDS) who presented with pulmonary cysts with or without a history of pneumothorax, with special reference to BHDS-

associated pneumothorax. PLoS One, 18 (7) , e0289175, 2023.

7) Namba Y et al. A collaborative study to disseminate the clinical practice of diagnosing and managing Birt-Hogg-Dubé syndrome in Japan. Respir Investig, 63 (5) , 877-884, 2025.

8) Menko FH, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome : diagnosis and management. Lancet Oncol, 10(12) , 1199-1206, 2009.

9) Schmidt LS, et al. Molecular genetics and clinical features of Birt-Hogg-Dubé syndrome. Nat Rev Urol, 12 (10) , 558-569, 2015.

10) Iwabuchi C, et al. Skin lesions of Birt-Hogg-Dubé syndrome: Clinical and histopathological findings in 31 Japanese patients who presented with pneumothorax and/or multiple lung cysts. J Dermatol Sci, 89 (1) , 77-84, 2018.