

患者さんへ

多施設共同研究

Birt-Hogg-Dubé 症候群の診断基準の確立と診療経験

均てん化を目指した多施設共同研究

についての同意文書

作成日：2019年6月5日

東近江総合医療センター呼吸器外科

ヒトゲノム・遺伝子解析研究についての協力をお願い

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究」は、病気に関連した遺伝子を調べたり、病気の発症や薬の効き目の違いに関係があるかもしれない遺伝子を探して、その構造や機能を詳しく調べる研究です。これによって、病気の診断や、将来的には予防法や治療法の開発などに役立つものと考えられます。ご協力をお願いする研究は、Birt-Hogg-Dubé 症候群（以後、BHD 症候群）という希な遺伝性疾患の診断を確定するために、FLCN 遺伝子（“フォリクリン遺伝子”、と読みます）という遺伝子に異常がないかどうか調べる検査（以後、FLCN 遺伝子検査、と呼びます）を含みます。

この説明書では、最初に“FLCN 遺伝子検査という遺伝子を調べること”についてご理解いただくための説明を行います。その後、研究全体の説明を行います。十分理解し、研究に協力して血液等の試料を提供しても良いと考えられた場合には、「研究同意書」に署名することにより、同意したという意思表示をしていただくようお願いいたします。

《遺伝子とは》

「遺伝」とは、親の体質が子に伝わることをさします。体質には、顔かたちや体つきのほか、病気への罹りやすさなどが含まれます。この「遺伝」を担っている物質が「遺伝子」で、その本体はDNAです。DNAは、A、T、G、C という4種類の塩基がらなり、数万種類の遺伝子を構成しています。遺伝子は、私たちヒトのからだの設計図にあたりますが、この遺伝子を総称して「ゲノム」と呼んでいます。

《遺伝子と病気》

ほとんどすべての病気は、その人の生まれながらの体質（遺伝素因）と、病原体や生活習慣などの影響（環境因子）の両者が合わさって起こります。遺伝素因が病気の発症に強く影響しているものにはいわゆる遺伝病がありますが、その一方、がんや動脈硬化などでは遺伝素因と環境因子の両者が複雑に絡み合って発症すると考えられています。今、あなたの病気として疑われているBHD 症候群とは、FLCN 遺伝子に生まれつき異常がある遺伝性の病気です。

《研究に協力するかどうかを考えるために》

研究に協力するかどうかは、あなたの自由意志で決めてください。また、いったん研究協力を同意された場合でも、いつでも取り消すことができますので、担当者にご連絡下さい。その場合は採取したゲノム DNA や遺伝子解析の結果は廃棄され、診療情報も本研究のために用いられることはありません。ただし、すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などは、その結果を廃棄できないことがあります。

研究に協力されない場合でも、不利益になることはありません。診療については、この研究参加のお願いをする以前と同様に最善の医療を提供いたします。研究に参加しないことによって、あなたが不利益な対応を受けることは決してありません。

研究の全体像を以下に説明します。

1. 研究題目：

Birt-Hogg-Dubé 症候群の診断基準の確立と診療経験均てん化を目指した多施設共同研究

研究代表者：順天堂大学大学院医学研究科呼吸器内科学 先任准教授 瀬山邦明

研究参加施設：日本気胸・嚢胞性肺疾患学会会員施設ならびに気胸診療に従事する市中病院

2. 研究の目的、必要性、方法について

BHD 症候群は多発性の肺嚢胞と自然気胸、顔面の皮疹（線維毛包腫や毛盤腫）、腎腫瘍を特徴とする常染色体優性遺伝性疾患です。生まれつき FLCN 遺伝子に変化が生じているために発症します。三つの臓器（肺、皮膚、腎臓）に病気が起こることが特徴ですが、各々の臓器に病気が起こりやすい年齢と発生頻度は異なっています。顔面の皮疹はおおよそ 25 歳以降にできはじめ、腎腫瘍は 40 歳以降に発症することが多くなります。一方、肺病変（肺嚢胞と気胸の反復）はもっとも早期から（20 歳代から）認められます。そのため、BHD 症候群を疑われるきっかけは、もっとも早く起こる病気、つまり肺嚢胞や気胸、のため医療機関を受診した時、となります。

BHD 症候群と診断するには、① 顔面、頸部、上胸部の特徴的な皮疹を生検

(切除すること)して、特徴的な組織像(線維毛包腫や毛盤腫)であることを示すこと、② FLCN 遺伝子検査で、病気の原因となる FLCN 遺伝子に変化を証明すること、の2つの要件があります。世界的にみてヨーロッパの研究者達は①のみで診断確定、必ずしも②を行わなくてもよい、との立場ですが、アメリカの研究者達は②を証明することを必須、としています。どちらの主張も専門家の意見であり、根拠となる研究成果はありません。もちろん、②は診断の確実な根拠ですが、保険診療では実施できず、また実施可能な施設も限りがあります。①は保険診療で行える医療行為ですが、本当にこれだけ良いか、十分な根拠はまだありません。

先述のように、BHD 症候群の患者さんを最も高頻度に診療する機会は、気胸や肺嚢胞を診療する呼吸器内科や呼吸器外科の医師です。しかし、現状では、BHD 症候群を疑っても、FLCN 遺伝子検査は簡単にできる医療環境ではないため、診断を確定できずに困っている状況です。診断を確定できれば、患者さんに、「40歳以降は腎腫瘍を合併するリスクは、一般集団の約7倍高いので、40歳頃からは必ず健診をうけて健康管理に注意しましょう」、と適切で重要なアドバイスを送ることができるのです。FLCN 遺伝子検査は保険適応ではないため、また、皮膚生検での線維毛包腫や毛盤腫の診断は本当に BHD 症候群に特異的であるのかわかっていないため、BHD 症候群の診断や診療は国内のどこでもできる医療、にはなっていないのが実情です。

この研究では、気胸や肺嚢胞の検出を契機に BHD 症候群が疑われた患者さんに、以下の2つをお願いします。1) 皮膚科を受診し、顔面、頸部、上胸部に特徴的な皮疹があるか診察をうけ、適切な皮疹があれば生検して病理組織検査で線維毛包腫や毛盤腫であるか確認する、2) FLCN 遺伝子検査を行うこと、の2つです。1) は患者さんの受診先の医療機関で、2) は研究代表者の順天堂大学呼吸器内科で、それぞれ実施します。1) では「BHD 症候群皮膚科診療の手引き」を配布し、全国で同じやり方で診療と生検をしてもらいます。診療は保険診療となりますので、医療費は患者さんにご負担いただきます。2) の FLCN 遺伝子検査を受ける前には、「BHD 症候群の遺伝カウンセリング」をお読みいただき、遺伝についてご理解いただき、FLCN 遺伝子検査を受けるかどうか判断していただきます。遺伝子検査には、あなたの血液 7ml からゲノム DNA 抽出する必要がありますが、約 5,000 円の費用がかかり、ご負担いただくこととなります。BHD 症候群と診断確定した後は、「BHD 症候群と診断さ

れた後のフォローアップ」に沿って、全国共通の診療を地元医療機関で提供してもらいます。

研究に参加していただくと、BHD 症候群であるかどうか診断が確定できます。皮膚生検での線維毛包腫や毛盤腫の診断は本当に BHD 症候群に特異的であるのか、全国での BHD 症候群の年間の診断件数はどのくらいか、日本人 BHD 症候群患者の特徴はどのようなものか、等が明らかになります。また、全国共通の診療が提供できるようになり、医療機関も診療経験を着実に積むことができるようになります。すなわち、国内での BHD 症候群の診療の均質化ができるようになります。

3. 研究期間、提供いただく試料・臨床情報について

(ア)研究期間：承認をうけてから 3 年間

(イ)提供いただく試料： 7ml の血液から抽出したゲノム DNA 。抽出の費用 (約 5,000 円) はご負担いただきます。

(ウ)提供いただく臨床情報：身長、体重、皮膚・肺・腎臓の病歴、診察所見と家族歴

(エ)提供いただいたゲノム DNA の保存方法と期間：

順天堂大学呼吸器内科研究室に 10 年間冷蔵保存します。他の研究に無断で使用する (二次利用) ことはありません。新たな研究計画を申請し、倫理審査委員会で承認をうけた場合のみ二次利用します。なお、この場合、試料・情報が他機関に提供される可能性もあります。

(オ)研究終了後の試料の保存または廃棄方法：

提供を受けた試料・情報は研究終了後に特定の個人を識別することができないよう適切な措置を講じ、オートクレーブ処理して廃棄します。試料、臨床情報、得られた結果、などをデータベース等へ登録することはありません。

以上の研究計画は、順天堂大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会において審査を受け、順天堂大学医学部長により、すでに承認されています。

4. あなたが研究協力者として選ばれた理由：

気胸を契機に胸部 CT で多発性の肺嚢胞が認められたため、BHD 症候群が疑われたためです。

5. FLCN 遺伝子検査によってあなたに生じる可能性のある利益および不利益について

FLCN 遺伝子検査によって、あなたが BHD 症候群の患者であるかどうかは明らかになります。診断が確定された後には、今後、起こりやすい病気（気胸の再発、皮疹、腎腫瘍）について定期的に検診を受け、早期発見・早期治療を心がけることにより健康管理に役立てることができます（冊子「BHD 症候群と診断された後のフォローアップ」を参照）。

冊子「BHD 症候群の遺伝について」も詳しく述べていますが、診断が確定すると、あなたの血縁者についても容易に調べられるようになり、その人達や子孫の健康管理に貢献できる可能性があります。もっとも、その際、自分の病気のことを家族に説明しなければならないので、どう説明するか悩むなど不愉快な思いをするかもしれません。遺伝子解析の結果によっては、就職・結婚・保険への加入などに関して、現時点では予測できないような不利益が生じる可能性はないとはいえません。たとえ病気になる不安から解放された場合でも、そうではなかった家族との間に摩擦が生じたり、不安を感じたり、悩むことがあるかもしれません。

6. 個人情報とは他人には決して漏らしません

個人の情報を保護することは、刑法で定められた医師の義務です。遺伝情報はそのなかでも特に厳重に管理されるべきものであるため、この研究では、遺伝子解析結果が他人に漏れないように取扱いを慎重に行います。

この研究では、以下の者を「個人情報管理者」に定め、厳重に個人情報を保護します。

氏名：児玉 裕三

所属：順天堂大学大学院医学研究科呼吸器内科学 准教授

実際の管理業務は、個人情報管理者の下におかれた管理補助者が行います。この研究では、以下の者が管理補助者となります。

氏名：岡本 翔一

所属：順天堂大学大学院医学研究科呼吸器内科学 大学院生

まず、FLCN 遺伝子検査を開始する前に、あなたの試料や診療情報からは住所、氏名などが削られ、代わりに新しく符号がつけられます（この操作を匿名

化といいます)。匿名化にあたっては、あなたとこの符号とを結びつける対応表をつくり、その対応表は紹介元の担当医師が厳重に保管します。従って、あなたの遺伝子の解析を行う者には符号しか分からず、誰の試料を解析しているのか分かりません。

7. FLCN 遺伝子検査の結果説明

あなたの FLCN 遺伝子検査の結果は、紹介元の医師からあなたに直接説明します。

8. 研究結果の公表

ご協力によって得られた研究の成果は、学会や学術雑誌上等で公に発表されることがあります。その際は、個人が誰であるかわからないように匿名化したうえで発表します。

9. 知的財産権や研究利益について

この研究の成果として特許権などの知的財産権が生じる可能性はありません。また、研究の完成によって得られる経済的利益はありません。

10. 遺伝子解析の費用について

FLCN 遺伝子検査は研究費によって行いますので、あなたの費用負担はありません。

11. 遺伝カウンセリングを受けることもできます

病気のことや遺伝子解析に関して不安に思ったり相談したいことがある場合は、担当者へ何なりとご相談下さい。また、冊子「BHD 症候群の遺伝について」の末尾に遺伝カウンセリングについて説明しています。遺伝カウンセリングを受けたいご希望がある場合には、遺伝カウンセリングが受けられるよう支援します。

12. 利益相反について

この研究は、公的な資金で賄われており、特定の企業からの資金の提供は受けておりません。また、この研究に係る全ての研究者およびその配偶者などの家

族は、本研究で用いる研究試薬や機具を製造している企業との間に金銭的利害関係、雇用関係は一切ありません。従いまして研究者が企業から独立して計画して実施しており、研究結果やその解釈に影響を及ぼすことはありません。この研究の研究責任者および研究者は、「順天堂大学利益相反マネジメント規程」および「人を対象とする医学系研究に係る利益相反に関する標準業務手順書」に従って、順天堂大学医学部医学系研究利益相反マネジメント委員会に必要事項を申請し、その審査を受けています。

(13) 問い合わせの窓口

この研究についてのお問い合わせがある場合は、下記までご連絡下さい。

住所：〒113-8431 東京都文京区本郷3-1-3 順天堂6号館2階

研究機関名：順天堂大学大学院医学研究科呼吸器内科学

電話：03-5802-1063

FAX：03-5803-1617

担当者氏名：瀬山 邦明

(E-mail：kseyama@juntendo.ac.jp)

当院での診療内容、研究についての問い合わせは下記までご連絡ください。

住所：〒527-8505 滋賀県東近江市五智町255

電話：0748-22-3030

FAX：0748-23-3383

担当者：呼吸器外科 担当医師 _____

多施設共同研究・遺伝子解析研究への協力の同意文書

東近江総合医療センター院長 殿

私は、今回の多施設共同研究（研究題目：Birt-Hogg-Dubé 症候群の診断基準の確立と診療経験均てん化を目指した多施設共同研究）について、下記説明者より説明を受け、以下の項目について十分理解しました。

- ヒトゲノム・遺伝子解析研究を行うこと
- 研究への協力は自由意志で行うものであり、協力しない場合でも不利益にならないこと
- 希望すればいつでも研究協力を中止できること
- 研究の目的、意義、方法、試料の保存方法と保存期間ならびに廃棄方法
- 研究責任者の氏名・職名
- あなたが研究協力者に選ばれた理由
- 遺伝子解析によって、あなたに利益または不利益が生じる可能性があること
- ゲノム抽出費用として約 5,000 円を負担する必要があること
- 本研究での遺伝情報の開示の方法
- 個人情報などがどのように管理されているかということ
- 研究結果は、その結果が誰のものであるかが判らないようにして学術発表する可能性があること
- この研究から知的財産権が生じた場合は、あなたには属しないこと
- 研究に要する費用は研究費でまかなわれ、試料提供は無償であること
- 希望すれば、遺伝カウンセリングが受けられること
- 利益相反について

その上で、私の提供する試料・情報が今回の研究に使用されることに同意します。

_____年 _____月 _____日

説明者所属：国立病院機構東近江総合医療センター 呼吸器外科

説明者氏名： _____ 同席者氏名： _____

_____年 _____月 _____日

住所： _____

氏名： _____

同意撤回書

東近江総合医療センター院長 殿

研究課題名：

Birt-Hogg-Dubé 症候群の診断基準の確立と診療経験均てん化を目指した多施設共同研究

【研究対象者の署名欄】

私は上記研究に参加することに同意しておりましたが、この度、自らの意思により前回の同意を撤回することにいたします。

撤回日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

患者氏名： _____

【医師の署名欄】

私は、上記研究対象者が、研究の参加を撤回したことを確認しました。

確認日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

氏名： _____

BHD 症候群の遺伝について

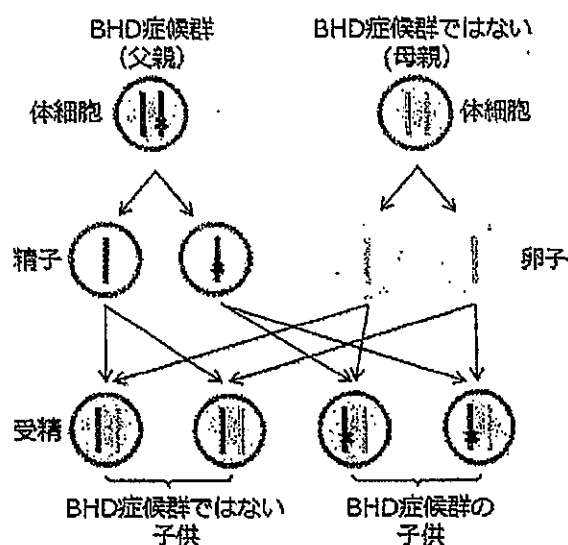
ヒトの体の細胞には 23 対 (計 46 本) の染色体があり、全部で約 22,000 個の遺伝子が 2 つずつ含まれています。1 対の染色体の片方は母親の卵子から、もう一方は父親の精子から受け継いだもので、卵子と精子が受精した後に 23 対となります。(染色体にはその大きさ順に番号がつけられています。)

BHD 症候群は、その 17 番目の染色体にある *FLCN* 遺伝子の変化 (“バリエント”と呼びます。) により発症します。BHD 症候群の患者さんの細胞は、「バリエントにより正常に働かない *FLCN* 遺伝子を含む第 17 染色体」と「正常な *FLCN* 遺伝子を含む第 17 染色体」を一つずつ持っています。2 つある一対の遺伝子のうち、一方が変化する (バリエントをもつ) ことで発症する疾患を常染色体優性 (顕性) 遺伝の疾患と呼びます。

患者さんの精子 (あるいは卵子) についてですが、細胞分裂の仕組みにより「バリエントをもつ *FLCN* 遺伝子を含む第 17 染色体」か、「正常な *FLCN* 遺伝子を含む第 17 染色体」か、いずれかをもつ 2 種類の精子 (あるいは卵子) ができます。この 2 種類のうち、どちらの精子 (あるいは卵子) が受精するのか、確率は 1/2 (50%) です (図を参照してください)。つまり、お子さんが BHD 症候群の体質を受け継ぐ確率は 1/2 (50%) です。具体的には、2 人のお子さん (例えば、兄弟) が生まれた場合、お兄さんが BHD 症候群の体質を持つ確率は 1/2、弟さんが BHD 症候群の体質を持つ確率も 1/2 ということになります。お兄さんが BHD 症候群の体質を持っているかどうかは、弟さんが発症するかどうかに影響を与えません。

注意していただきたいのは、「バリエントをもつ *FLCN* 遺伝子を遺伝することにより、“BHD 症候群という体質”を受け継ぐ」ということは、「皮膚病変、肺のう胞や自然気胸、腎腫瘍などの BHD 症候群の症状を必ず発症する」という意味ではない、ということです。バリエントをもつ遺伝子を持っている方が、予想される症状を実際に発症する割合を浸透率といいます。BHD 症候群における各病変 (皮膚、肺、

BHD 症候群の遺伝様式



注) この図では、便宜上、父親が BHD 症候群であるとしています。細胞を表す○の中の縦線は、一対の *FLCN* 遺伝子と読んでください。×印のついた縦線は、遺伝子変異のある異常な *FLCN* 遺伝子を表しています。

腎臓)の浸透率は100%ではありません。つまり、バリエーションをもつ遺伝子を持っていても、必ず発症するわけではないということです。しかし、どのくらいの浸透率なのか、まだその正確な割合は明らかになっていません。また、同じFLCN遺伝子のバリエーションをもっている家族内でも、その病変(皮膚、肺、腎臓)の症状や程度に幅があります。

貴方がBHD症候群と診断された際に、家族の皆さんについてはどのように対応したらよいでしょうか？ 2, 3の例を示します。

貴方と血縁にある方は、貴方と同様に変化したFLCN遺伝子(バリエーション)を持っている可能性があります。その場合、BHD症候群に特徴的な症状(あるいは病気)をすでに発症している、あるいはこれから発症する可能性があります。BHD症候群に特徴的な症状(あるいは病気)は、①主に顔の毛穴に一致した皮疹(イボのような丘疹)、②肺のう胞や気胸、そして③腎腫瘍(良性も悪性もあり)の3種類です。

1) 貴方と血縁にある方で、①②③のどれか1つ、あるいは2つ以上ある方

BHD症候群の体質を受け継いでいると考えてよいでしょう。この場合、遺伝子診断は、必ずしも必要ありません。BHD症候群は、生まれつきの体質ですので、血縁の方にも、貴方と同様に、病気の適切な治療を受けること、将来の発症リスクを考慮して健康管理に取り組むこと、等にご留意いただくことが推奨されます。

2) 貴方と血縁にある方で、①②③のような症状(あるいは病気)は全くない方

BHD症候群が遺伝している可能性も遺伝していない可能性もあります。どちらなのかは、遺伝子診断を受けないと明らかにはできません。BHD症候群の症状は、別の資料(病気の説明)にあるように、成人になってから認められるようになります。未成年のお子さんには、通常、症状は認めません。未成年のお子さんには、成人になって、ご自身で遺伝の問題や病気について理解できる様になった頃に説明し、遺伝子診断の必要性をご自身で判断してもらうことでよいでしょう。

成人している血縁の方で、遺伝子検査による診断を希望する際には、BHD症候群の専門医師や遺伝子診療部門(後述)にご相談下さい。遺伝子検査による確定診断を行わなくても、「BHD症候群の体質を受け継いでいる可能性があるのなら、そのつもりでBHD症候群に推奨される健康管理を取り入れていく」、という方法も現実的かもしれません。

遺伝カウンセリングについて

貴方やご家族の方が、BHD 症候群の遺伝について不安を感じたり相談したい時には、全国の遺伝子診療部門のある施設で遺伝カウンセリングを受けることができます。お住まいから最寄りの遺伝カウンセリング可能な施設は、<http://www.idenshiiryoubumon.org/search/>、で検索することができます。

BHD 症候群の診断後のフォローアップは？

1. 肺病変（嚢胞や気胸）を契機に診断された BHD 症候群の患者さんの特徴

私達のグループは肺嚢胞や気胸を契機に BHD 症候群を疑い、遺伝子検査で BHD 症候群の診断を確定した方が 400 名以上います。これらの患者さんの臨床的特徴を調べてみると、約 70%の方が肺しか病変がなく、皮膚や腎臓には異常を認めていませんでした。肺以外に皮膚にも病変を認めた方は約 24%、肺と腎腫瘍を合併した方はわずか 4%程度でした。ただし、皮膚科専門医に診ていただいた訳ではないので、皮膚病変の有病率はもっと高い可能性があります。

気胸を契機に BHD 症候群と診断された方は、一般に気胸の治癒後は定期的に病院に通院する必要がなくなります。しかし、その後の経過中に、皮膚に線維毛包腫が生じたり、腎腫瘍が生じたりする可能性があります。特に腎腫瘍は悪性腫瘍も生じる可能性がありますので、以下の # 2、# 3 の説明をよく理解して、ご自身の適切な健康管理に取り組んでください。でも、心配しすぎないでください。私達が診断している患者さんの親やその前の世代のご家族の方について、どのような病気が発生したのか聞き取り調査をしたところ、腎癌やその他の病気により短命で人生を終えた方はほとんどいませんでした。気胸を契機に BHD 症候群と診断された方達の特徴としては、何度も気胸を起こし、その度に入院してドレーンを挿入される、あるいは手術をうける、仕事も休まねばならない、などの身体的・精神的苦痛をうけることが多いですが、生命予後の悪い病気ではないようです。

BHD 症候群の研究はまだ始まったばかりです。BHD 症候群の病像や予後についてはこれからの大切な研究課題であり、今後、より詳細にわかっていくことと思います。

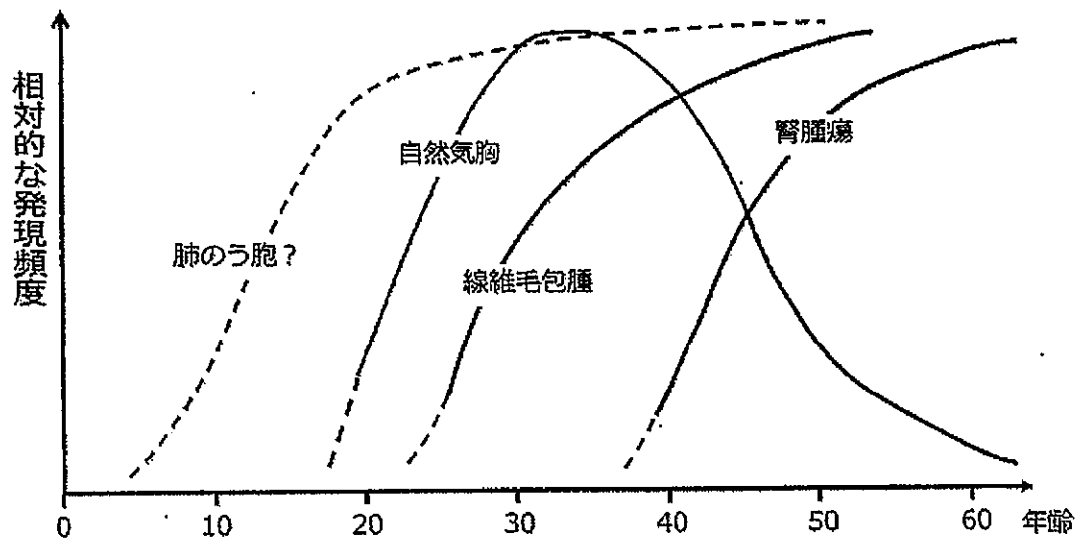
2. BHD 症候群に認める病変は好発年齢があります（図 1）。

気胸は、20 歳代から 40 歳代にかけて起こることが多いです。顔や頸部・上半身の線維毛包腫は、25 歳以降に生じます。腎腫瘍は早い方では 30 歳代でも生じる方がいますが、多くは 40 歳以降に発生します。BHD 症候群のすべての患者さんに、肺・皮膚・腎臓の病気が起こるわけではありません。理論的には、BHD 症候群の方でも、まったく肺・皮膚・腎臓に病気を生じない方がありえます。

一般に、BHD 症候群の患者さんは、呼吸器内科・呼吸器外科、皮膚科、泌尿器科のどれかを受診することになります。上記のように病変の好発年齢が異なりますので、呼吸器領域の病気を契機として BHD 症候群と診断された患者さん達、線維毛包腫を契機に診断された患者さん達、腎腫瘍を契機に診断された患者さん達、の 3 グ

ループでは、BHD 症候群の病像（気胸や嚢胞の有無、皮膚病変の有無、そして腎病変の有無の組み合わせ）は当然異なってくると思います。

図1. BHD症候群で認められる病変や疾患の発現する年齢



(Zbar B, et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 393-400に基づき作成)

注) 縦軸の相対的な発現頻度は、各病変ごとの最大発現頻度を示しています。肺のう胞、自然気胸、線維毛包腫、腎腫瘍の各病変の発現頻度（あるいは発症頻度）が同じであることを示していると誤解しないでください。例えば、腎腫瘍の発生頻度は、我々が気胸や肺嚢胞を契機にBHD症候群と診断した患者さん達では約5%くらいに認められています。

3. 定期的に健診を受け、健康管理に努めましょう

診断された後は、自分が気胸や腫瘍を合併しやすい体質であることを理解し、その後の定期的な健康管理に努めることです。あまり心配しすぎず、しかし、軽く見過ぎないで、ご自身の健康管理に取り組む姿勢が大切です。日本では、ご自身の健康管理を意識して毎年人間ドックを受けている方がたくさんいます。毎年人間ドックを受けていれば、腎腫瘍に限らず、年齢に応じた病気の早期発見にもつながります。# 2の病変の好発年齢を参照し、自らすすんで定期健診を受けるようにしましょう。以下に、その大まかな目安を示します。

3-1. 肺について

気胸の治療直後は、担当医の指示に従って通院しましょう。しかし、一定期間、気胸再発がなければ、その後は定期的に通院する必要はなくなります。会社での健診、自治体での健診、等を利用して、BHD 症候群ではない一般集団の方達と同じ頻

度で健診を受ければよいでしょう。しかし、気胸の再発を疑うような症状がある場合には、その都度、受診が必要です。

3-2. 皮膚病変について

BHD 症候群にみられる線維性毛包腫や毛盤腫は 25 歳以降に出現し、徐々に増加します。いずれも 2 - 4 mm の白色～黄白色の小丘疹で、上半身、特に顔と首に出現します。悪性化することはありませんので、経過観察が主となります。ただし、一見赤みのないにきびと誤診されたり、見過ごされていることが多いので、BHD 症候群を疑われた場合は皮膚生検を受けることが重要です。急激に増加したり、増大した場合には皮膚科での診察を受けることが必要です。

3-3. 腎病変について

欧米の研究成果から、「BHD 症候群の患者さんは、BHD 症候群ではない一般集団の方達に比べて腎腫瘍を合併するリスクは 7 倍」、と言われていています。また、「40 歳以降に腎腫瘍を合併する頻度が高くなる」、とされています。40 歳以降は毎年人間ドックを受けて、腹部超音波検査や必要に応じて MRI 等の検査により早期発見に努めることが大切です。一般的な人間ドックには、通常、腹部超音波検査が含まれています。

3-4. その他について

大腸癌、脂肪腫、唾液腺腫瘍、血液腫瘍などを合併した症例報告があります。しかし、これらが BHD 症候群ではない一般集団の方達に比べて、BHD 症候群の患者さんに有意に多いかどうか、わかっていません。多くは、偶然の合併かもしれません。年齢相応の病気を予防あるいは早期発見するには健診が有用ですので、健診を受けて健康管理に努めましょう。

4. BHD 症候群の診断後に、妊娠・出産を考えるご夫婦へ

ヒトの体の細胞には 23 対 (計 46 本) の染色体があり、全部で約 22,000 個の遺伝子が 2 つずつ含まれています。1 対の染色体の片方は母親の卵子から、もう一方は父親の精子から受け継いだもので、卵子と精子が受精した後に 23 対となります。(染色体にはその大きさ順に番号がつけられています。)

BHD 症候群は、その 17 番目の染色体にある *FLCN* 遺伝子の変化 (“バリエント”と呼びます。) により発症します。BHD 症候群の患者さんの細胞は、「バリエントにより正常に働かない *FLCN* 遺伝子を含む第 17 染色体」と「正常な *FLCN* 遺伝子を含む第

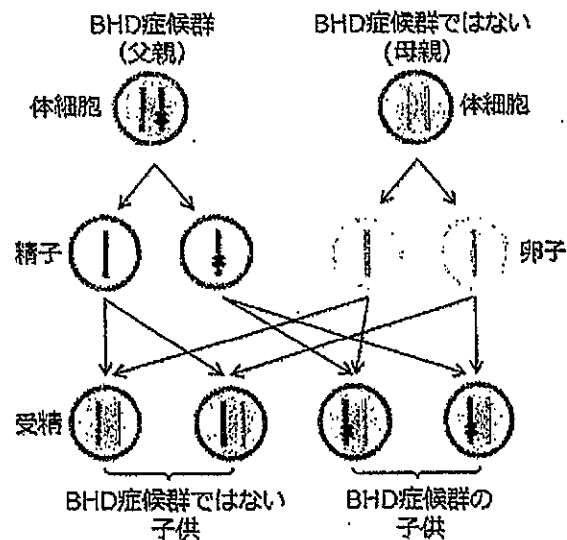
17 染色体」を一つずつ持っています。2つある一对の遺伝子のうち、一方が変化する（バリエーションをもつ）ことで発症する疾患を常染色体優性（顕性）遺伝の疾患と呼びます。

患者さんの精子（あるいは卵子）についてですが、細胞分裂の仕組みにより「バリエーションをもつ *FLCN* 遺伝子を含む第 17 染色体」か、「正常な *FLCN* 遺伝子を含む第 17 染色体」か、いずれかをもつ 2 種類の精子（あるいは卵子）ができます。この 2 種類のうち、どちらの精子（あるいは卵子）が受精するのか、確率は 1/2（50%）です（図を参照してください）。つまり、お子さんが BHD 症候群の体質を受け継ぐ確率は 1/2（50%）です。具体的には、2 人のお子さん（例えば、兄弟）が生まれた場合、お兄さんが BHD 症候群の体質を持つ確率は 1/2、弟さんが BHD 症候群の体質を持つ確率も 1/2 ということになります。お兄さんが BHD 症候群の体質を持っているかどうかは、弟さんが発症するかどうかに影響を与えません。

注意していただきたいのは、「バリエーションをもつ *FLCN* 遺伝子を遺伝することにより、“BHD 症候群という体質”を受け継ぐ」ということは、「皮膚病変、肺のう胞や自然気胸、腎腫瘍などの BHD 症候群の症状を必ず発症する」という意味ではない、ということです。バリエーションをもつ遺伝子を持っている方が、予想される症状を実際に発症する割合を浸透率とい

います。BHD 症候群における各病変（皮膚、肺、腎臓）の浸透率は 100%ではありません。つまり、バリエーションをもつ遺伝子を持っていても、必ず発症するわけではないということです。しかし、どのくらいの浸透率なのか、まだその正確な割合は明らかになっていません。また、同じ *FLCN* 遺伝子のバリエーションをもっている家族内でも、その病変（皮膚、肺、腎臓）の症状や程度に幅があります。

BHD 症候群の遺伝様式



注) この図では、便宜上、父親が BHD 症候群であるとしています。細胞を表す丸の中の縦線は、一对の *FLCN* 遺伝子とってください。x印のついた縦線は、遺伝子変異のある異常な *FLCN* 遺伝子を表しています。

遺伝カウンセリング可能な施設一覧

2019.6.1現在

	施設名	部門	電話番号	住所
滋賀県	滋賀医科大学医学部附属病院	臨床遺伝相談科	077-548-2111	滋賀県大津市瀬田月輪町
	滋賀県立小児保健医療センター	遺伝カウンセリング外来	077-582-6200	滋賀県守山市守山5丁目7-30
京都府	京都大学医学部附属病院	遺伝子診療部	075-751-4350	京都府京都市左京区聖護院川原町54
	京都府立医大附属病院	遺伝診療部(遺伝相談室)	070-6507-0301	京都府京都市上京区河原町広小路上る梶井町465