

●症 例

RS3PE 症候群を契機に発見され急速な経過をたどった肺多形癌の 1 例

佐川 友哉^a 中尾 龍太^b 宇田紗也佳^a
 吉村 彰紘^a 弓場 達也^a 平岡 範也^a

要旨：症例は 69 歳，男性。RS3PE 症候群の精査中に肺門・縦隔部，および鎖骨上窩のリンパ節腫大が判明し当科紹介となった。鎖骨上窩リンパ節より生検を行ったが低分化な上皮性腫瘍の転移と診断された。精査中に呼吸困難が出現しニューモシスチス肺炎を発症していた。2 週間の治療で軽快したが，当初認められなかった多発脳転移が出現した。初診の約 3 ヶ月後に死亡し病理解剖にて肺多形癌と診断した。RS3PE 症候群を呈した肺多形癌の報告はこれまでなく，貴重な 1 例であった。

キーワード：RS3PE 症候群，多形癌，hCG 産生腫瘍

Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome,
 Pleomorphic carcinoma, hCG-producing carcinoma

緒 言

肺多形癌は全肺悪性腫瘍のなかで約 0.1~0.3%とまれな組織型であるが，きわめて進行が速く予後不良である¹⁾²⁾。RS3PE 症候群 (remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome) は腫瘍伴発性に発症することが知られるが，肺癌における発症の報告はまれで肺多形癌についてはこれまで報告がない。今回我々は，RS3PE 症候群を契機に発見され，病理解剖にて診断に至ったヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) 産生肺多形癌の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：69 歳，男性。

主訴：浮腫，多関節痛。

既往歴：50 歳 肩関節周囲炎，60 歳 事故で右母指切断。

家族歴：特記事項なし。

職業歴：ミキサー車運転手。

喫煙歴：20 本/日×48 年。

飲酒歴：機会飲酒。

アレルギー歴：なし。

現病歴：201X 年 11 月中旬より両肩の疼痛と全身のこわばりが出現した。近医より非ステロイド性抗炎症薬が処方されたが症状が改善せず，12 月下旬に精査目的に当院リウマチ内科に紹介受診した。初診時には新たに両膝関節痛と四肢末梢の浮腫が出現しており，関節超音波にて手，肩関節の腱鞘滑膜炎所見が認められた。X 線写真では骨破壊を認めず，リウマトイド因子 (RF) 陰性であり RS3PE 症候群と診断された。プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 15 mg/日の投与が開始され 3 週間で 25 mg/日まで漸増されたが改善は乏しかった。悪性腫瘍のスクリーニング目的に撮影された胸腹部造影 CT (図 1a, b) にて肺門・縦隔部の多発リンパ節腫大を認め，PET-CT ではこれらに加えて右鎖骨上窩リンパ節，両肩にも¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) の集積を認めた (図 1c, d)。当科紹介となり気管支鏡検査を行ったが可視粘膜に異常を認めず，気管分岐部リンパ節に対して経気管支吸引針生検を施行したところ細胞診で分化傾向の乏しい上皮性腫瘍の転移と診断された。組織学的検討のために，右鎖骨上窩リンパ節に対して局所麻酔下に直視下生検を施行したところ凝固壊死を伴い紡錘形，多稜形細胞が密に増生しており (図 2a, b)，免疫組織学的には AE1/AE3 (+)，LCA (-)，S100 (-)，CK7 (+)，CK20 (-)，TTF-1 (-)，napsin A (-)，p40 (-)，chromogranin A (-)，synaptophysin (-) であり，未分化な上皮性腫瘍の転移と考えられた。原発巣の検索を行う予定であったが，2 月初旬に労作時呼吸困難を認め入院となった。

連絡先：佐川 友哉

〒605-0981 京都府京都市東山区本町 15-749

^a 京都第一赤十字病院呼吸器内科

^b 同 病理診断科

(E-mail: t-sagawa@koto.kpu-m.ac.jp)

(Received 30 Aug 2016/Accepted 23 May 2017)

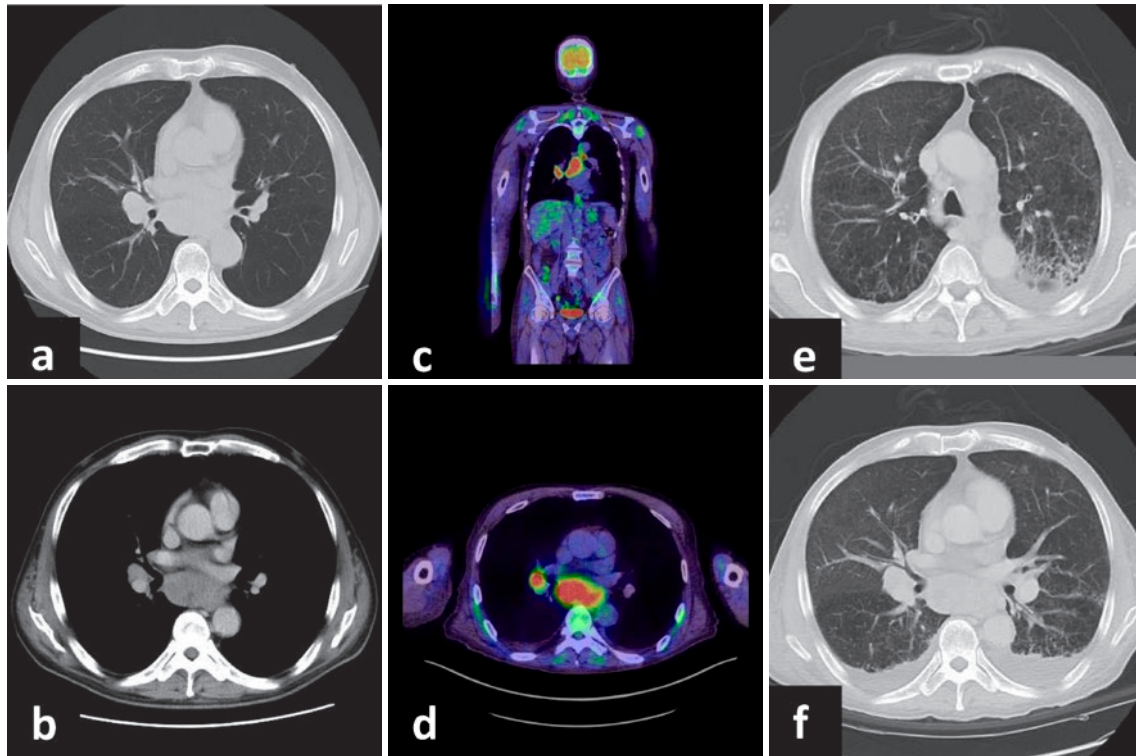


図1 画像所見。(a, b) 胸腹部造影CT. 肺門・縦隔部の多発リンパ節腫大を認める。(c, d) PET-CT. 肺門・縦隔部, 鎖骨上窩のリンパ節および両肩にFDGの集積を認める。(e, f) 胸部単純CT. 両側上葉優位の広範なすりガラス様陰影, 左上葉の浸潤影, 両側胸水貯留を認めた。

入院時現症：意識清明，身長 167.9 cm，体重 69.0 kg，体温 36.8℃，脈拍 170 回/min・整，経皮的動脈血酸素飽和度 92%（室内気）。眼瞼結膜に貧血あり。右頸部に弾性硬で圧痛を伴わないリンパ節腫脹あり。胸部聴診上全肺野にて連続性高調性ラ音を聴取。手背および足背に著明な圧痕性浮腫あり。両肩関節，両手関節に腫脹および圧痛あり。

入院時検査所見：採血では白血球数，CRP，フェリチン，可溶性インターロイキン2受容体などが上昇し， β -D-グルカンが高値であった（表1）。喀痰培養では有意な細菌を認めなかったが，細胞診にてGrocott染色陽性の嚢子を少数認めた。胸部単純CTでは両側上葉優位の広範なすりガラス様陰影，左上葉の浸潤影，両側胸水貯留を認めた（図1e, f）。

入院後経過：細菌性肺炎を念頭に抗菌薬治療を行ったが奏効せず，呼吸状態が悪化した。 β -D-グルカン高値およびGrocott染色の結果が判明したためにニューモシスチス肺炎（*Pneumocystis jirovecii* pneumoniae：PCP）と診断した。重症呼吸不全を呈していたためスルファメトキサゾール-トリメトプリム（sulfamethoxazole-trimethoprim：ST合剤）9錠/日の投薬とともにステロイドパルス療法〔メチルプレドニゾロン（methylprednisolone）

1g/日×3日〕を行った。パルス後に後療法としてPSLを30mg/日より投与したが，呼吸状態が著明に改善したため計2週間でPSLは5mg/日まで漸減し，ST合剤は終了した。2月下旬に原発巣検索のために行った上部消化管内視鏡検査では胃内に隆起性の腫瘍が多発しており，組織学的には鎖骨上窩リンパ節と同様の所見であった。腎尿路系腫瘍の検索のために尿細胞診，膀胱鏡検査を行ったが，悪性所見は得られなかった。その後，原発不明癌精査の一環として測定した β hCGが84.6ng/ml（正常値：0.1ng/ml以下）と上昇しており，鎖骨上窩リンパ節および胃生検の検体において免疫組織学的に一部hCG陽性であった（図2b）。精巣超音波検査では腫瘍性病変は認めなかった。PCPの治療後に全身状態が改善していたため性腺外胚細胞腫瘍に対する化学療法を検討したが，3月上旬に痙攣を起し画像検査にて当初認めなかった多発脳転移と腫瘍内出血が判明した。抗痙攣薬，ステロイドの投与に加えて全脳照射を行ったが，徐々に呼吸状態および意識レベルが悪化し脳転移の判明から約2週間後に死亡した。その後，遺族の承諾を得て病理解剖を実施した。肉眼的には肺門・縦隔部の多発リンパ節転移および多発臓側胸膜転移を認め，断面では右中葉に比較的境界明瞭な腫瘍がみられた（図2c, d）。そのほか，

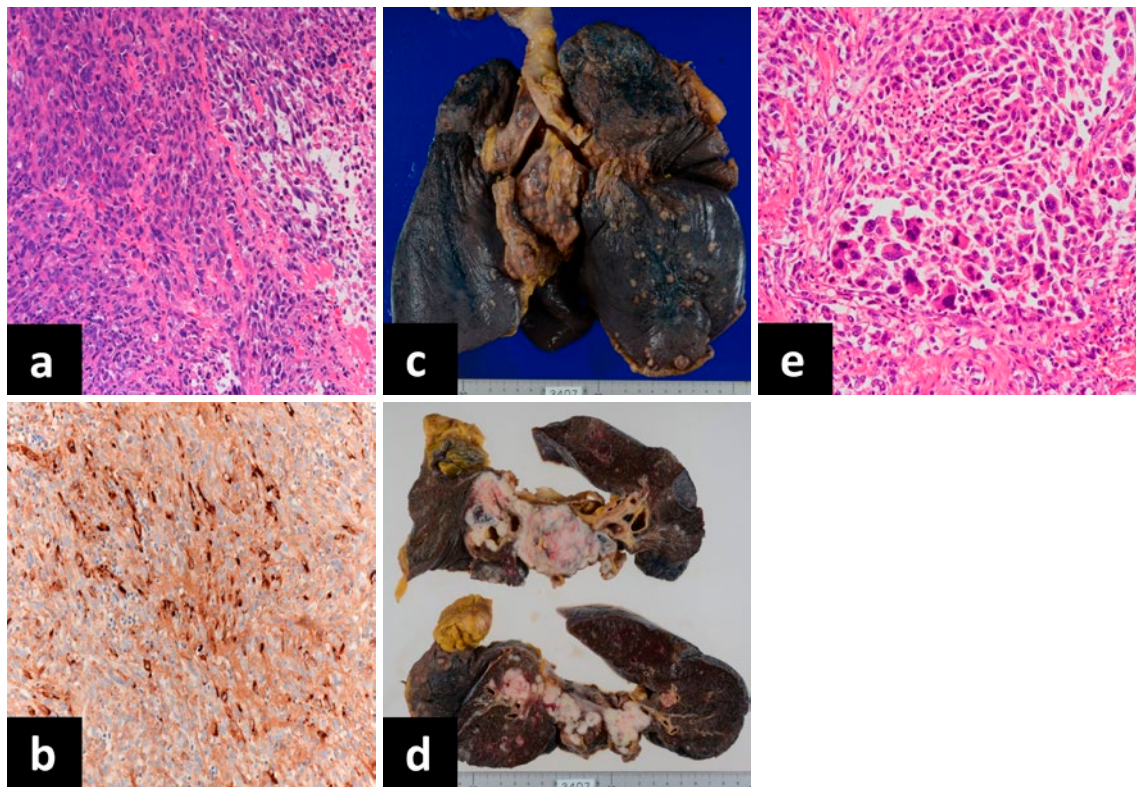


図2 病理所見。(a) 鎖骨上窩リンパ節検体。凝固壊死を伴って、紡錘形・多稜形異型細胞が密に増殖する。核の大小不同や多核化があり、核分裂像がしばしばみられる。(b) 鎖骨上窩リンパ節検体免疫組織学的染色。hCG陽性であった。(c, d) 病理解剖所見。肉眼的には肺門・縦隔部のリンパ節転移および多発臓側胸膜転移が認められ、断面では右中葉に比較的境界明瞭な腫瘍がみられた。気管分岐部の病変は広く炭粉沈着を伴っており、リンパ節転移と診断した。(e) 肺腫瘍検体。紡錘細胞や巨細胞を伴った分化度の低い腫瘍であった。

表1 入院時検査所見

血液一般		血清生化学		感染症			
WBC	16,970/ μ l	TP	4.6 g/dl	CEA	3.4 ng/ml	C7HRP	0/10000 細胞
Neut	97.3%	Alb	1.2 g/dl	(正常値: 5.0 以下)		β -D-glucan	>300 pg/ml
Lym	2.1%	LDH	243 IU/L	SCC	0.7 ng/ml	<i>Cryptococcus</i> Ag	陰性
Mon	0.6%	AST	28 IU/L	(正常値: 1.5 以下)		<i>Aspergillus</i> Ag	陰性
RBC	397×10^4 / μ l	ALT	19 IU/L	CYFRA	17 ng/ml	T-SPOT	陰性
Hb	10.7 g/dl	ALP	298 U/L	(正常値: 3.5 以下)		HBs Ag	陰性
Ht	33.7%	T-Bil	0.5 mg/dl	sIL-2R	2,720 U/ml	HCV Ab	陰性
MCV	86.2	BUN	32 mg/dl	(正常値: 145~519)		尿検査	
MCH	28	Cr	0.64 mg/dl	Pro-GRP	37.8 pg/ml	潜血	—
MCHC	32.5	Na	138 mEq/L	(正常値: 81.0 以下)		蛋白	—
Plt	26.8×10^4 / μ l	K	4.5 mEq/L	Procalcitonin	0.5 未満 ng/ml	糖	—
凝固線溶系		Cl	103 mEq/L	動脈血液ガス分析		pH	5
PT%	64%	Ca	7.7 mg/dl	(室内気下)		白血球	—
PT-INR	1.2	CRP	18.35 mg/dl	pH	7.454		
APTT 比	1.1	Ferritin	1,125 ng/ml	PaCO ₂	33.4 Torr		
Fibrinogen	603 mg/dl	(正常値: 22~275)		PaO ₂	65 Torr		
D-dimer	3.4 μ g/ml	BNP	33.9 pg/ml	HCO ₃ ⁻	23 mmol/L		
		(正常値: 18.4 以下)		A-aDO ₂	43 Torr		
		IgG	1,570 mg/dl	Lac	3.7 mmol/L		
		(正常値: 861~1,747)					

sIL-2R: 可溶性インターロイキン-2受容体, C7HRP: サイトメガロウイルス抗原検査.

脳、心外膜、肝、胆嚢、脾臓、左腎、胃、十二指腸、大腸、胸膜、縦隔、腹膜に転移を認め、腹水 (20 ml)、心嚢水 (25 ml)、大量胸水 (右 1,400 ml、左 1,600 ml) を認めた。左精巣に嚢胞を認めたが腫瘍性病変は認めなかった。右中葉の腫瘍は組織学的に紡錘細胞や巨細胞を伴った分化度の低い上皮性腫瘍であり (図 2e)、生検検体と同じ immunophenotype を示した。以上より、右中葉原発多形癌と診断した。

考 察

RS3PE 症候群は高齢者に好発する一連の症候であり、多発性対称性の滑膜炎および手指・足背の著明な圧痕性浮腫を主症状とする³⁾。手指や足の腱鞘滑膜炎が主な病態であるが、RF は陰性である。通常は比較的少量のステロイドが奏効するが、悪性腫瘍の随伴症状として発症することがあり、その場合にはステロイド治療に抵抗性かつ炎症反応上昇や体重減少をきたすことが知られる⁴⁾⁵⁾。合併する腫瘍の 75% が固形癌であるが、なかでも胃、前立腺が多くを占め肺癌に合併した報告はまれである⁶⁾。本症例においても RS3PE 症候群はステロイド治療に抵抗性であり、肺多形癌に随伴した症状であったと考えられる。

本症例は生前に悪性リンパ腫、縦隔型肺癌、性腺外胚細胞腫瘍などを鑑別疾患と考えたが、最終的に病理解剖にて肺多形癌の診断に至った。肺多形癌は、紡錘細胞あるいは巨細胞からなる肉腫様成分を 10% 以上含む非小細胞癌と定義され、全肺悪性腫瘍のなかで約 0.1~0.3% ときわめてまれな組織型である¹⁾²⁾。確定診断は組織生検で得られるが上皮性成分の存在、および異所性成分を認めないことが必要である。本症例も、形態学的には紡錘細胞や巨細胞を 10% 以上含んだ低分化な上皮性腫瘍であり、免疫組織学的に上皮性マーカーの AE1/AE3 と CK7 が陽性であった。加えて癌肉腫に特徴的な異所性成分を認めず、肺多形癌と診断した。一般に診断に際して非切除例の生検検体では腫瘍の全体像をとらえることが難しく、肺多形癌の診断基準を考慮すると異型性が強い上皮成分および肉腫様成分が含まれていたとしても確定診断はできない。さらに肺多形癌の上皮性成分としては通常腺癌、大細胞癌が大半を占めるが、本症例ではまれな未分化癌であったこと¹⁾、hCG 産生のため性腺外胚細胞腫瘍の可能性が否定できなかったこと、生前に原発巣の特定が困難であったことなどからさらに診断が困難であった。

本症例では血清中βhCG が高値であり、免疫組織学的にも上皮成分、肉腫様成分ともに hCG 陽性であった。hCG 産生肺癌は大細胞癌、腺癌がその多くを占めると報告される⁷⁾が、近年 hCG 産生肺多形癌の報告が少数ながらみ

られる⁸⁾⁹⁾。hCG 産生肺癌は予後不良とされる⁷⁾一方で、胚細胞腫瘍に対する治療が奏効する可能性も指摘されている⁸⁾。肺多形癌も生存期間中央値が 10ヶ月と予後不良であるが¹⁾²⁾、いまだ有効な化学療法がない現状を考慮すると今後同様の症例を集積して検討を行う必要がある。

PCP は免疫不全状態で発症する日和見感染症であり、自己免疫疾患患者においては 1ヶ月間に PSL 16 mg/日以上を投与することで発症のリスクがあると報告される¹⁰⁾。本症例は RS3PE 症候群に対して投与された PSL によって PCP を発症したと考えられるが、ST 合剤の予防投与は行われていなかった。PCP による全身状態の悪化から精査の遅れをきたしており、PSL の漸増後に予防投与を開始すべき症例であった。

これまで RS3PE 症候群を契機に発見された肺多形癌の報告はなく、きわめて予後不良であることを鑑みると本症例は重要な 1 例である。RS3PE 症候群は発症から 1 年以上を経て悪性腫瘍がみられることもあり¹¹⁾、このように予後不良な腫瘍も合併しうることから、初診時のスクリーニングに加えて長期的なフォローアップが重要であると考えられた。

謝辞：本症例についてご指導をいただきました京都第一赤十字病院病理診断科 浦田洋二先生に深く感謝を申しあげます。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Fishback NF, et al. Pleomorphic (spindle/giant cell) carcinoma of the lung. A clinicopathologic correlation of 78 cases. *Cancer* 1994; 73: 2936-45.
- 2) Chang YL, et al. Pulmonary pleomorphic (spindle) cell carcinoma: peculiar clinicopathologic manifestations different from ordinary non-small cell carcinoma. *Lung Cancer* 2001; 34: 91-7.
- 3) McCarty D, et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema RS3PE syndrome. *JAMA* 1985; 254: 2763-7.
- 4) Sibilio J, et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE): a form of paraneoplastic polyarthritis? *J Rheumatol* 1999; 26: 115-20.
- 5) Cantini F, et al. Paraneoplastic remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 741-4.
- 6) 菅 正之, 他. Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis With Pitting Edema (RS₃PE) 症候群に合併した肺扁平上皮癌の 1 例. *肺癌* 2004; 44: 61-6.

- 7) 原 聡, 他. 妊娠反応疑陽性にて発見された若年者 hCG 産生肺大細胞癌の 1 例. 肺癌 2000; 40: 63-7.
- 8) 伴 秀利, 他. hCG 産生肺多形癌の一例. 日呼外会誌 2012; 26: 208-13.
- 9) Hirano H, et al. Pulmonary pleomorphic carcinoma producing hCG. Pathol Int 2007; 57: 698-702.
- 10) Yale SH, et al. Pneumocystis carinii pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. Mayo Clin Proc 1996; 71: 5-13.
- 11) Russell EB, et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome: follow-up for neoplasia. J Rheumatol 2005; 32: 1760-1.

Abstract

A case of pulmonary pleomorphic carcinoma associated with remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) syndrome

Tomoya Sagawa^a, Ryuta Nakao^b, Sayaka Uda^a,
Akihiro Yoshimura^a, Tatsuya Yuba^a and Noriya Hiraoka^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital

^bDepartment of Pathology, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital

This case involved a male aged 69. He was referred to our department due to the determination of lymphadenopathy at the pulmonary hilum/mediastinal portion and supraclavicular fossa during an examination of RS3PE syndrome. A biopsy was conducted from the supraclavicular lymph node, but it was diagnosed as metastasis of a poorly differentiated epithelial tumor. The patient had respiratory discomfort, and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia was found during the examination. He had a remission of the symptoms with a two-week treatment, but multiple brain metastases appeared that had not been recognized at the beginning. He passed away approximately 3 months after the initial visit, and the cause was diagnosed as pulmonary pleomorphic carcinoma in a pathological autopsy. This was a rare case because there have been no previous reports of pulmonary pleomorphic carcinoma with RS3PE syndrome.