

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

菅 正之¹・山崎浩一¹・濱田邦夫¹・
木下一郎¹・秋田弘俊²・西村正治¹

要旨 **背景** . Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS₃PE) 症候群は高齢者に急性に発症する手背・足背の浮腫を伴う対称性の滑膜炎を特徴とし、少量の副腎皮質ステロイドの投与で寛解に至り再発はみられない症候群である。悪性腫瘍の合併例が報告されているが、肺癌合併例はまれである。**症例** . 83 歳, 男性 . 2002 年 4 月より RS₃PE 症候群にて加療中であった . 2003 年 1 月に左上肺野に結節影を指摘され当科入院となった . 胸部 CT で左 S¹⁺² に径 2.5 cm の結節影を認め、精査の結果、脳転移を伴う肺扁平上皮癌(T4N0M1, stage IV)と診断された . 脳転移に対する放射線療法を施行後、外来にて経過観察中である。**結論** . RS₃PE 症候群に肺扁平上皮癌を合併したまれな 1 例を報告した . 過去の報告と併せて考えると、本症例では RS₃PE 症候群が肺癌の前駆症状であった可能性がある . (肺癌 . 2004;44:61-66)

索引用語 Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS₃PE) 症候群, 肺癌

A Case of Squamous Cell Lung Cancer in Association With Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis With Pitting Edema (RS₃PE) Syndrome

Masayuki Suga¹; Koichi Yamazaki¹; Kunio Hamada¹;
Ichiro Kinoshita¹; Hirotoshi Akita²; Masaharu Nishimura¹

ABSTRACT **Background.** Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS₃PE) syndrome is characterized as a sudden onset symmetrical polyarthritis together with pitting edema of the hands, feet and legs which mainly affects the elderly. This syndrome responds to low dose steroids, and does not relapse. Recently, some cases of malignancy, although rarely lung cancer, have been reported in association with RS₃PE syndrome. **Case.** An 83-year-old man had been followed up with RS₃PE syndrome since April 2002. He was referred to our hospital because of an abnormal shadow in the left upper lung field in January 2003. Chest computed tomography (CT) revealed a 2.5 cm nodule in the S¹⁺² segment of the left lobe. He was diagnosed as having squamous cell carcinoma of the lung, T4N0M1, stage IV. He was treated with radiation therapy for brain metastasis and he is now being followed up as an outpatient. **Conclusion.** We report a rare case of squamous cell carcinoma of the lung in association with RS₃PE syndrome. Considering previous report in the past literature, RS₃PE syndrome may have been a prodrome of lung cancer in this case. (JLJC. 2004;44:61-66)

KEY WORDS Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS₃PE) syndrome, Lung cancer

¹ 北海道大学医学部第一内科; ² 北海道大学大学院医学研究科腫瘍内科学分野 .

別刷請求先: 菅 正之, 北海道大学医学部第一内科, 〒060-8638 札幌市北区北 15 条西 7 丁目 (e-mail: suga-ma@mse.biglobe.ne.jp).

¹First Department of Medicine, Hokkaido University School of Medicine, Japan; ²Department of Medical Oncology, Hokkaido Uni-

versity Graduate School of Medicine, Japan.

Reprints: Masayuki Suga, First Department of Medicine, Hokkaido University School of Medicine, North 15 West 7, Kita-ku, Sapporo 060-8638, Japan (e-mail: suga-ma@mse.biglobe.ne.jp)

Received December 17, 2003; accepted February 4, 2004.

© 2004 The Japan Lung Cancer Society

はじめに

Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS₃PE) 症候群は 1985 年 McCarty らにより提唱された疾患概念で、高齢者に急性に発症し、手背・足背に浮腫を伴う対称性の滑膜炎を特徴とし、リウマトイド因子陰性の症候群と定義される¹。少量の副腎皮質ステロイドの使用で比較的短期間で寛解に至り、再発は

みられないとされている¹。RS₃PE 症候群に悪性腫瘍を合併する症例を報告している文献が散見され²⁻¹⁶。臨床経過から RS₃PE 症候群を Paraneoplastic syndrome とする考えもある^{8,13}。今回我々は RS₃PE 症候群に合併した肺扁平上皮癌の 1 例を経験したので、これまでの文献的考察を加えて報告する。



Figure 1. Chest X-ray film. **A.** No abnormal shadow. **B.** A mass shadow can be seen in the left upper lung field.

Table 1. Laboratory data on admission

Peripheral Blood		GPT	11 IU/l	IgM	80 mg/dl
WBC	8300/ μ l	LDH	191 IU/l	IgA	131 mg/dl
neu	67.3%	ALP	195 IU/l	RF	(-)
eos	0.7%	γ -GTP	44 IU/l	dsDNA Ab	(-)
baso	0.2%	ChE	264 IU/l	ssDNA Ab	(-)
mono	8.0%	Glu	92 mg/dl	Sm Ab	(-)
lym	23.8%	HbA1c	6.1%	ANA	(-)
RBC	437×10^4 /ml	BUN	15 mg/dl	β -D-glucan	< 6.0 pg/ml
Hb	13.0 g/dl	Cre	1.0 mg/dl	Tumor marker	
Hct	39.0%	Na	141 mEq/l	CEA	1.6 ng/ml
Plt	18.9×10^4 / μ l	K	4.0 mEq/l	CA19-9	7.7 U/ml
Biochemistry		Cl	104 mEq/l	SCC	3.9 ng/ml
TP	6.1 g/dl	Ca	8.8 mg/dl	CYFRA	7.5 ng/ml
Alb	3.6 g/dl	Serology		Pro-GRP	14 pg/ml
T-Bil	0.6 mg/dl	CRP	1.3 mg/dl	NSE	22 ng/ml
GOT	18 IU/l	IgG	998 mg/dl	SLX	18 U/ml

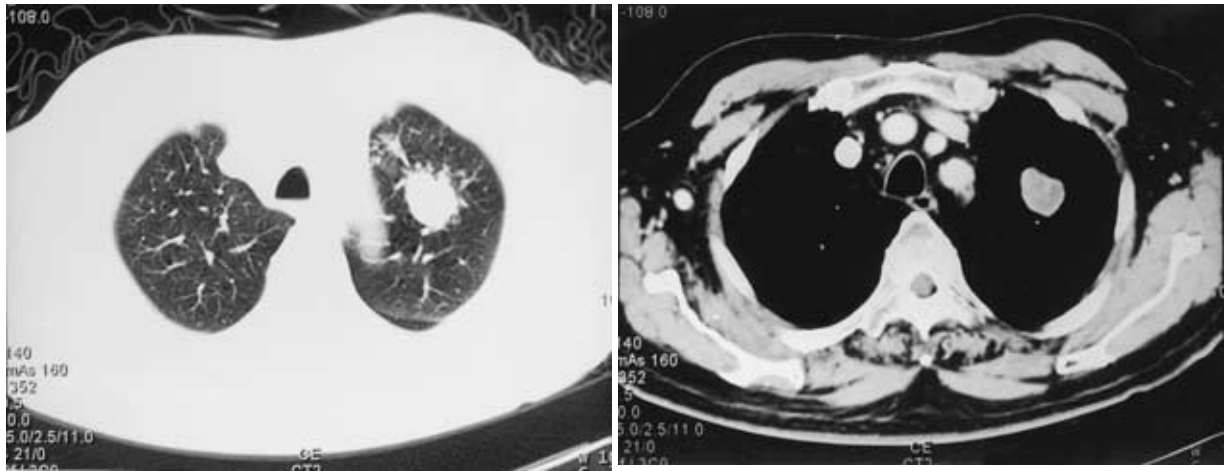


Figure 2. Chest CT showing a tumor in left S¹⁺².

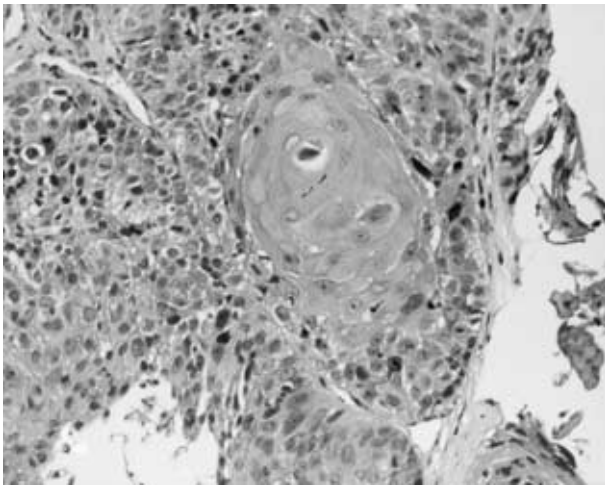


Figure 3. Histological findings revealing well-differentiated squamous cell carcinoma.

症 例

症例：83歳，男性．

主訴：胸部異常陰影．

既往歴：77歳，労作性狭心症，高血圧．

家族歴：特記すべき事項なし．

喫煙歴：1日40本，53年間（BI = 2120）．

現病歴：2002年3月，両側手背・足背の浮腫および関節痛を主訴に当院第二内科を受診した．精査の結果，手部X線写真にてびらん，関節空隙の狭小化を認めず，リウマトイド因子陰性であることから，同年4月にRS₃PE症候群と診断された．2003年3月の胸部単純X線写真（Figure 1A）では異常を認めなかった．副腎皮質ステロイドの投与を開始され，浮腫・関節痛はすみやかに改善し，

漸減中であった．その後も第二内科にて経過観察されていたが，胸部単純X線写真は撮影されていなかった．2003年1月，インフルエンザにて近医に入院．入院時の胸部単純写真にて左上肺野に結節影を指摘され，精査加療目的に当科紹介入院となった．

入院時現症：身長154cm，体重47kg，血圧128/74mmHg，脈拍数58/分．頭頸部に異常所見なし．胸部打聴診上異常なし．腹部平坦・軟．四肢に異常なし．表在リンパ節を触知せず．

入院時検査成績（Table 1）：リウマトイド因子をはじめ，各種自己抗体は陰性であった．腫瘍マーカーではSCC（3.9 ng/ml）とCYFRA（7.49 ng/ml）が高値を示した．

入院時胸部単純X線写真（Figure 1B）：左上肺野に2.5×2.0cm大の辺縁明瞭な結節影を認めた．

胸部CT（Figure 2）：左S¹⁺²に辺縁明瞭で径2.5×2.0cmの類円形の結節影を認めた．周囲に二次性的変化と考えられる粒状影・索状影と肺内転移を示唆する小結節影を認めた．縦隔条件では辺縁および内部が不均一に造影された．縦隔リンパ節腫大は認めなかった．

経気管支肺生検（Figure 3）：シート状の配列を示す異型細胞の増殖を認め，一部で角化傾向を示しており扁平上皮癌と診断された．

同一肺葉内転移に加え全身検索にて脳転移を認め，肺扁平上皮癌T4N0M1，stage IVと診断した．患者の年齢や状態を考慮し，脳転移に対する放射線照射のみ施行した．治療終了後，外来にて経過観察中である．

考 察

本症例は関節痛を伴う手背・足背の浮腫が急性に出現し，X線写真上関節の破壊所見を認めず，リウマトイド因

Table 2. Reported cases of malignancy associated with RS₃PE syndrome

No	Sex/Age	Type of malignancy (Histology)	Interval between RS ₃ PE onset and diagnosis of malignancy	Response of RS ₃ PE to corticosteroid	Therapy for malignancy	Response of RS ₃ PE to the therapy for malignancy	Reference
1	F/63	Lymphoma (Non-Hodgkin)	5 months before	Absent	Chemotherapy	Complete	Roldan et al. 1993
2	NR	Lymphoma (T cell type)	Not reported	Incomplete	Not reported	Not reported	Olive et al. 1997
3	NR	Lymphoma (T cell type)	Not reported	Incomplete	Not reported	Not reported	Olive et al. 1997
4	F/76	Uterus cancer (Adenocarcinoma)	2 months before	Incomplete	Hysterectomy	Complete	Olive et al. 1997
5	F/80	Gastric cancer (Adenocarcinoma)	7 days after	Incomplete	Gastrectomy	Complete	Tada et al. 1997
6	M/75	Pancreatic cancer (Adenocarcinoma)	2 months before	Not evaluable	Pancreas resection	Complete	Cantini et al. 1998
7	F/60	Lymphoma (T cell type)	16 months before	Absent	Chemotherapy	Complete	Goldenberg et al. 1998
8	M/74	Prostatic cancer (Adenocarcinoma)	2 months before	Incomplete	Hormone therapy	Effective	Sibilia et al. 1999
9	M/72	Prostatic cancer (Adenocarcinoma)	Concurrent	Absent	Hormone therapy	Complete	Sibilia et al. 1999
10	M/78	Prostatic cancer (Adenocarcinoma)	2 months before	Complete	Hormone therapy	Not evaluable	Sibilia et al. 1999
11	M/72	Prostatic cancer (Adenocarcinoma)	1 month before	Complete	Hormone therapy	Not evaluable	Sibilia et al. 1999
12	M/75	Gastric cancer (Undifferentiated)	Concurrent	Incomplete	Gastrectomy and Chemotherapy	Not evaluable	Sibilia et al. 1999
13	M/73	Colon cancer (Adenocarcinoma)	3 months before	Complete	Colectomy and Chemotherapy	Not evaluable	Sibilia et al. 1999
14	M/69	HCC	Concurrent	Complete	Segmentectomy	Not evaluable	Nakashima et al. 1999
15	M/78	Prostatic cancer (Adenocarcinoma)	8 months before	Complete	Not reported	Not evaluable	Dudler et al. 1999
16	M/82	Gastric cancer (Adenocarcinoma)	2 months before	Incomplete	Not reported	Not evaluable	Ethiopia et al. 1999
17	M/72	Leukemia (Chronic lymphomatic)	12 months before	Complete	Not reported	Not evaluable	Cobeta-Garcia et al. 1999
18	M/46	Colon cancer (Adenocarcinoma)	4 months before	Incomplete	Colectomy	Complete	Cantini et al. 1999
19	M/78	Lung cancer (Undifferentiated)	Concurrent	Absent	Not reported	Not evaluable	Cantini et al. 1999
20	M/59	Metastatic bone cancer (Undifferentiated)	2 months before	Incomplete	Not reported	Not evaluable	Cantini et al. 1999
21	M/67	Leukemia (Chronic lymphomatic)	7 days before	Complete	Chemotherapy	Not evaluable	Ekenel et al. 2000
22	F/69	Ovarian cancer (Adenocarcinoma)	11 months before	Absent	Hysterectomy and Chemotherapy	Complete	Vinci et al. 2001
23	M/67	Lymphoma (T cell type)	3 months before	Complete	Chemotherapy	Not evaluable	Yamazaki et al. 2002
	M/83	Lung cancer (Squamous cell carcinoma)	10 months before	Complete	None	Not evaluable	This case

子が陰性であったことから RS₃PE 症候群と診断された。副腎皮質ステロイド投与にてすみやかに症状は改善し、RS₃PE 症候群として矛盾しない所見であった。

RS₃PE 症候群と診断された時点では、胸部単純 X 線写真上異常所見を認めなかった。その後は胸部単純 X 線写真が撮影されておらず、2003 年 1 月に初めて結節影を指摘された。

近年、RS₃PE 症候群と悪性腫瘍の合併例の報告が散見されるが、Olive ら² は 27 例中 2 例 (7.4%) で悪性腫瘍の合併を認めたと報告している。過去に誌上報告された RS₃PE 症候群と悪性腫瘍の合併例は 23 例 (Table 2) で、固形腫瘍が 16 例、そのうち 12 例が腺癌であった。消化器系 (7 例)、前立腺 (5 例)、リンパ系 (5 例) の悪性腫瘍が多く、肺癌の合併報告例は本症例を含め 2 例のみであった²⁻¹⁵。悪性腫瘍と診断される前に RS₃PE 症候群の症状が出現している例 (本例を含めた 24 例中 17 例) が多かった。本症例では 2002 年 3 月以降胸部単純 X 線写真が撮影されておらず、肺癌の正確な発症時期は不明であるが、肺扁平上皮癌と診断される 10 ヶ月前に両手背の浮腫、関節炎が出現していた。RS₃PE 症候群を合併した悪性腫瘍の進行度については、記載のある 18 例中 11 例で悪性腫瘍診断時に遠隔転移がみられており、進行癌が多い傾向にあった^{8,10,11,13}。

悪性腫瘍に伴う RS₃PE 症候群では、悪性腫瘍を合併しないものとは比べ副腎皮質ステロイドに対し治療抵抗性を示す傾向があると報告されている^{2-5,7,11,13,14}。これまで報告された悪性腫瘍に合併した RS₃PE 症候群で、副腎皮質ステロイドの投与のみで症状が寛解したのは本症例を含め 9 例のみであった^{8-10,12,15}。一方、副腎皮質ステロイドに対し治療抵抗性を示したが、悪性腫瘍に対する治療により症状が寛解した症例は 9 例であった^{3-5,7,8,13,14}。残りの 6 例では悪性腫瘍に対する治療についての記載がなく、RS₃PE 症候群の症状との因果関係を評価することはできなかった^{2,11,13}。このように悪性腫瘍に対する治療が奏効した場合、浮腫・関節症状が改善することがあるため、RS₃PE 症候群を Paraneoplastic syndrome としての側面を有している可能性があるとする報告もある^{6,8,13}。

RS₃PE 症候群は高齢者にみられる疾患群であることから、年齢的要素で偶然合併しているに過ぎない可能性もあるが、関節痛・浮腫は高齢者にみられることの多い症状であることから、本症候群が見逃されてきた可能性も否定できない。したがって、悪性腫瘍との合併が実際にはより多く存在している可能性もあり、悪性腫瘍に関節痛・浮腫がみられた場合には RS₃PE 症候群を疑い精査する必要があるものと考えられる。逆に、RS₃PE 症候群と診断された症例では悪性腫瘍の合併を念頭に置き丹念な

検索が必要である。本症例では肺癌に対する治療を行っていないにもかかわらず、副腎皮質ステロイドの使用のみで浮腫・関節痛はコントロールされていた。しかし、副腎皮質ステロイドの投与のみで症状が寛解する報告例もあることから^{8-10,12,15} 本症例でも、RS₃PE 症候群が肺癌に先行していた可能性が高い。

現時点では RS₃PE 症候群が悪性腫瘍の随伴症状であるというよりも前駆症状である可能性を示唆する報告が多い^{3,4,6-8,10-15}。しかし、これまで肺癌と RS₃PE 症候群の関連性は明らかにされておらず、今後のさらなる症例の集積と病態の解明が必要と考える。

謝辞：稿を終えるにあたり、病理組織学的検索にご協力いただきました、北海道大学病院病理部、伊藤智雄先生、太田聡先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第 29 回日本肺癌学会北海道支部会 (2003 年 9 月、札幌) において発表した。

REFERENCES

1. McCarty DJ, O Duffy JD, Pearson L, et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. *JAMA*. 1985;254:2763-2767.
2. Olive A, del Blanco J, Pons M, et al. The clinical spectrum of remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. *J Rheumatol*. 1997;24:333-336.
3. Roldan MR, Martinez T, Roman J, et al. Non-Hodgkin's lymphoma: initial manifestation. *Ann Rheum Dis*. 1993;52:85-86.
4. Olivo D, Mattace R. Concurrence of benign edematous polysynovitis in elderly (RS₃PE syndrome) and endometrial adenocarcinoma. *Scand J Rheumatol*. 1997;26:67-68.
5. Tada Y, Sato H, Yoshizawa S, et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema associated with gastric carcinoma. *J Rheumatol*. 1997;24:974-975.
6. Cantini F, Olivieri I, Salvarani C. More on remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema as paraneoplastic syndrome. *J Rheumatol*. 1998;25:188-189.
7. Goldenberg K, Rozenbaum M, Rosner I, et al. Remitting symmetric seronegative synovitis with pitting edema (RS₃PE) secondary to non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Exp Rheumatol*. 1998;16:767-768.
8. Sibilia J, Friess S, Schaeffer T, et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS₃PE) a form of paraneoplastic polyarthritides? *J Rheumatol*. 1999;26:115-120.
9. Nakashima H, Tanaka Y, Shigematsu H, et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome associated with cryptogenic hepatocellular carcinoma. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17:390-391.
10. Dudler J, Gerster JC, So A. Polyarthritides and pitting edema. *Ann Rheum Dis*. 1999;58:142-147.

- 11 . Ethiopia A, Bell DA. Gastric carcinoma in association with remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. *J Rheumatol*. 1999;26:1203-1204.
- 12 . Cobeta-Garcia JC, Domingo-Morera JA, Martinez-Burgui J. RS₃PE syndrome and chronic lymphoid leukaemia. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17:266-267.
- 13 . Cantini F, Salvarani C, Olivieri I. Paraneoplastic remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17:741-744.
- 14 . Vinci M, Malaguarnera L, Pistone G. RS₃PE and ovarian cancer. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:429-431.
- 15 . 山崎任國, 武岡康信, 中尾吉孝, 他 . Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS₃PE) を呈した悪性リンパ腫の 1 症例 . 日本内科学会雑誌 . 2002; 91:255-257.