

CASE REPORT

Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) 症候群様症状で発症した肺癌の1切除例

濱中瑠利香^{1,2}・村上修司¹・横瀬智之³・
中山治彦¹・山田耕三¹・岩崎正之²

Lung Cancer Associated with Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema-like Features

Rurika Hamanaka^{1,2}; Shuji Murakami¹; Tomoyuki Yokose³;
Haruhiko Nakayama¹; Kouzo Yamada¹; Masayuki Iwazaki²

¹Department of Thoracic Oncology, Kanagawa Cancer Center Hospital, Japan; ²Division of General Thoracic Surgery, Department of Surgery, Tokai University School of Medicine, Japan; ³Department of Pathology, Kanagawa Cancer Center Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE), a paraneoplastic syndrome, has rarely been reported to be associated with lung cancer. We report a case of a patient with RS3PE who recovered after resection of a lung tumor. **Case.** A 79-year-old man had pitting edema of the lower legs and dorsal areas of the feet since December 2009, and thereafter, swelling in his fingers and wrists, with heat and pain in his wrists and ankles gradually developed. An abnormal shadow was incidentally identified in the left middle lung field on a chest radiograph during a medical examination in April 2010, after which he was referred to our hospital for further evaluation. A chest computed tomography scan showed a 40×37 mm mass in the left lingular segment, which was identified as lung cancer by transbronchial biopsy. We made a diagnosis of RE3PE syndrome associated with primary lung cancer and performed a left upper lobectomy with lymph node dissection. During the postoperative course, his joint symptoms rapidly recovered, and 8 months after the operation, the patient was alive and well. **Conclusion.** In elderly patients with pitting edema associated with rapidly evolving synovitis, paraneoplastic arthritis should be considered.

(JLCC. 2011;51:253-258)

KEY WORDS — Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE), Vascular epithelial growth factor (VEGF), Lung cancer

Reprints: Kouzo Yamada, Department of Thoracic Oncology, Kanagawa Cancer Center Hospital, 1-1-2 Nakao, Asahi-ku, Yokohama 241-0815, Japan (e-mail: yamadak@kcch.jp).

Received March 1, 2011; accepted May 16, 2011.

要旨 — **背景.** Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) 症候群は腫瘍随伴症候群の一つとして知られているが、肺癌に合併した報告は稀である。RS3PE 症候群様症状で発症し、外科的切除を施行することで症状軽快を認めた肺癌の1例につき報告する。**症例.** 79歳、男性。2009年12月頃から両下肢と足背の浮腫を認め、次第に手指と両手関節の腫脹、手関節と足関節の熱感、疼痛を自覚した。2010年4月に

検診の胸部X線写真で左中肺野に腫瘤影を指摘され当院紹介となった。胸部CT画像では左S⁴に40×37mmの腫瘤を認め、気管支鏡検査にて肺癌と診断された。原発性肺癌に伴うRS3PE症候群の圧痕浮腫を伴った関節炎と診断し、左上葉切除を施行した。術直後より関節症状の速やかな改善を認め、術後8か月経過し無再発生存中である。**結論.** 高齢者に急速に進行する浮腫を伴った関節炎では悪性腫瘍の合併も念頭におき、全身精査を行

¹神奈川県立がんセンター呼吸器科；²東海大学医学部外科学系呼吸器外科学；³神奈川県立がんセンター病理診断科。
別刷請求先：山田耕三，神奈川県立がんセンター呼吸器科，

〒241-0815 横浜市旭区中尾1-1-2(e-mail: yamadak@kcch.jp).

受付日：2011年3月1日，採択日：2011年5月16日。

う必要があると考えられた。

索引用語 — Remitting seronegative symmetrical syno-

vitis with pitting edema (RS3PE) 症候群, Vascular epithelial growth factor (VEGF), 肺癌

はじめに

Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) 症候群¹は、高齢者に急速に発症する左右対称性の手背・足背の圧痕浮腫を伴う滑膜炎を特徴とする疾患であり、腫瘍随伴症候群の一つとして知られている。²⁻⁸今回我々はRS3PE症候群の圧痕浮腫を伴う関節炎で発症した肺癌に対し、肺葉切除を行うことで症状が速やかに軽快した1例を経験したので、若干の考察を加え報告する。

症例

症例：79歳，男性。

主訴：両下肢の浮腫。

既往歴：60歳時より高血圧症につき近医にて通院加療中。69歳時大腸癌にて手術を施行し、局所再発にて70歳で再手術。73歳脳出血。

家族歴：父，胃痛。姉，肺癌。

現病歴：2009年12月頃から両下肢と足背の浮腫を認めて近医を受診し、リンパ浮腫の疑いで経過観察をされていたが、次第に手指と両手関節の腫脹や手関節と足関節の熱感および疼痛を自覚した。2010年4月の検診の胸部X線写真で左中肺野に腫瘤影を指摘され、当院へ紹介受診となった。精査にて原発性肺癌の診断となり、手術目的で入院となった。入院前の全身精査中に浮腫・関節炎症状のさらなる悪化を認めていた。

入院時現症：体温36.3℃。両上下肢，手背，足背の圧痕浮腫 (pitting edema) を認め、手関節と足関節には著明な腫脹と熱感に加え、疼痛を伴っていた。また手指の腫脹のため屈曲障害も認められたが、筋肉痛は認めなかった (Figure 1)。

血液検査所見：CRPの軽度上昇と血沈の亢進を認めたが、血液・尿検査にて腎機能・肝機能・血清アルブミン値・甲状腺機能は基準範囲内であり、心電図検査や心臓超音波検査から心機能の低下は認めず、浮腫の原因となる異常は認められなかった。赤沈の亢進、血清中のリウマチ因子の軽度上昇と免疫グロブリンGの軽度上昇を認めたが、抗シトルリン化ペプチド抗体 (anti-cyclic citrullinated peptide antibodies：抗CCP抗体)やmatrix metalloproteinase-3 (MMP-3)は陰性であった。臨床経過では下肢の浮腫から急速に発症しており、関節リウマチは否定的であった。血清学的にはvascular epithelial

growth factor (VEGF)が705 pg/ml (基準値38.3 pg/ml以下)であり、血清interleukin (IL)-6が6.7 pg/ml (基準値4.0 pg/ml以下)と高値であった。なお、腫瘍マーカーはCYFRAが4.7 ng/mlと軽度の上昇を示したのみであった (Table 1)。

胸部X線写真：左中肺野に40 mm大の腫瘤影を認めた (Figure 2A)。

胸部造影CT画像：肺野条件では左肺S⁴末梢に40×37 mmの腫瘤を認め、胸膜陥入像や気管支・血管の収束像、気管支の途絶像を認めた (Figure 2B)。縦隔条件では腫瘍は不均一に造影され、中心部に低吸収域を認めた。

気管支鏡検査：可視範囲内に異常所見はなく、左B⁴から擦過細胞診にて肺癌と診断された。

[¹⁸F]-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography (FDG-PET)：肺腫瘤にmaximum standardized uptake value (SUVmax) 6.03の集積を認めたほかは、遠隔転移を疑う所見は認めなかった。また両肘関節・両手関節に炎症性の異常集積が認められた (Figure 3)。

圧痕浮腫を初発症状として急速に発症した関節炎であり、FDG-PETで両側手関節に異常集積を認め、関節リウマチが臨床的に否定的であることや血清VEGFと血清IL-6が高値であることから、原発性肺癌cT2aN0M0に合併した圧痕浮腫を伴った関節炎と診断し、原発巣の手術を優先した。

手術所見：2010年6月上旬、胸腔鏡補助下の後側方切開にて左上葉切除を行った。リンパ節郭清は、高齢のために肺門のリンパ節と大動脈下および大動脈傍リンパ節



Figure 1. A photograph on admission shows the swelling of both the wrist joints.

Table 1. Laboratory Data on Admission

Hematology		Serological examination	
WBC	7000/ μ l	CRP	2.82 mg/dl
RBC	4.53×10^4 / μ l	ESR	50 mm/h
Hb	12.6 g/dl	ESR	79 mm/2 h
Ht	39.0%	T3	3 pg/ml
Plt	23.3×10^4 / μ l	T4	1.1 ng/dl
Blood chemistry		TSH	1.006 μ IU/ml
TP	8 g/dl	Rheumatoid factor	15 IU/ml
Alb	3.9 g/dl	Anti-CCP antibody	<0.6 U/ml
GOT	16 IU/l	MMP-3	117.2 ng/ml
GPT	17 IU/l	Antinuclear antibody	<40
LDH	161 IU/l	MPO-ANCA	4.5 EU/ml
BUN	22.6 mg/dl	IgG	1877 mg/dl
Cr	0.94 mg/dl	IgA	238 mg/dl
Na	138 mEq/l	IgM	88 mg/dl
K	4.3 mEq/l	CH50	50.6 U/ml
Cl	101 mEq/l	C3	126 mg/dl
Ca	9.3 mg/dl	C4	47 mg/dl
Tumor markers		Urinalysis	
CEA	1.7 ng/ml	Protein	—
SCC	1.5 ng/ml	Glucose	—
NSE	5.5 ng/ml	Ketone	—
CYFRA	4.7 ng/ml		
ProGRP	33.2 pg/ml		
CA19-9	3.4 U/ml		

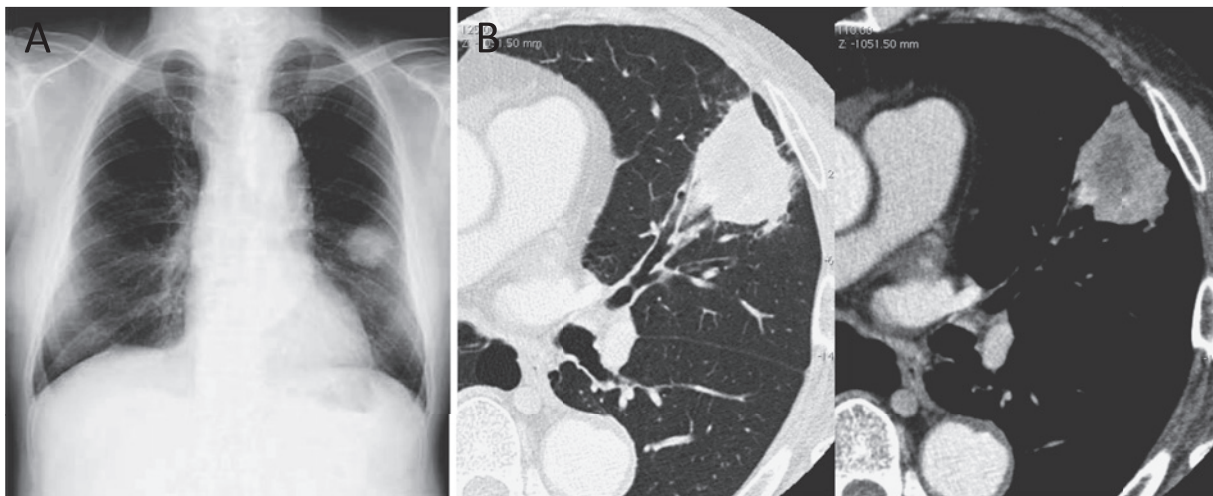


Figure 2. (A) A chest X-ray film shows a tumor shadow in the middle field of the left lung. (B) A chest CT image shows a tumor in the lingular lobe.

(#5, 6) の郭清にとどめた。

病理診断：肉眼所見では左 S^{4b} に 45×32×42 mm の内部に空洞を伴う黄白色の腫瘍を認めた。組織学的には腫瘍は3成分より成っていた。すなわち腫瘍の大半は大小の胞巣形成を呈しており、胞巣中心部には壊死を認め

た。腫瘍細胞には角化や細胞間橋を認め扁平上皮癌成分と考えられた。さらに、ごく一部では腺管構造を認め、腺癌成分も一部含まれていた。また一部では palisading やロゼット構造を認め、免疫染色では CD56 が陽性であり、以上より肺腫瘍は combined large cell neuroendo-

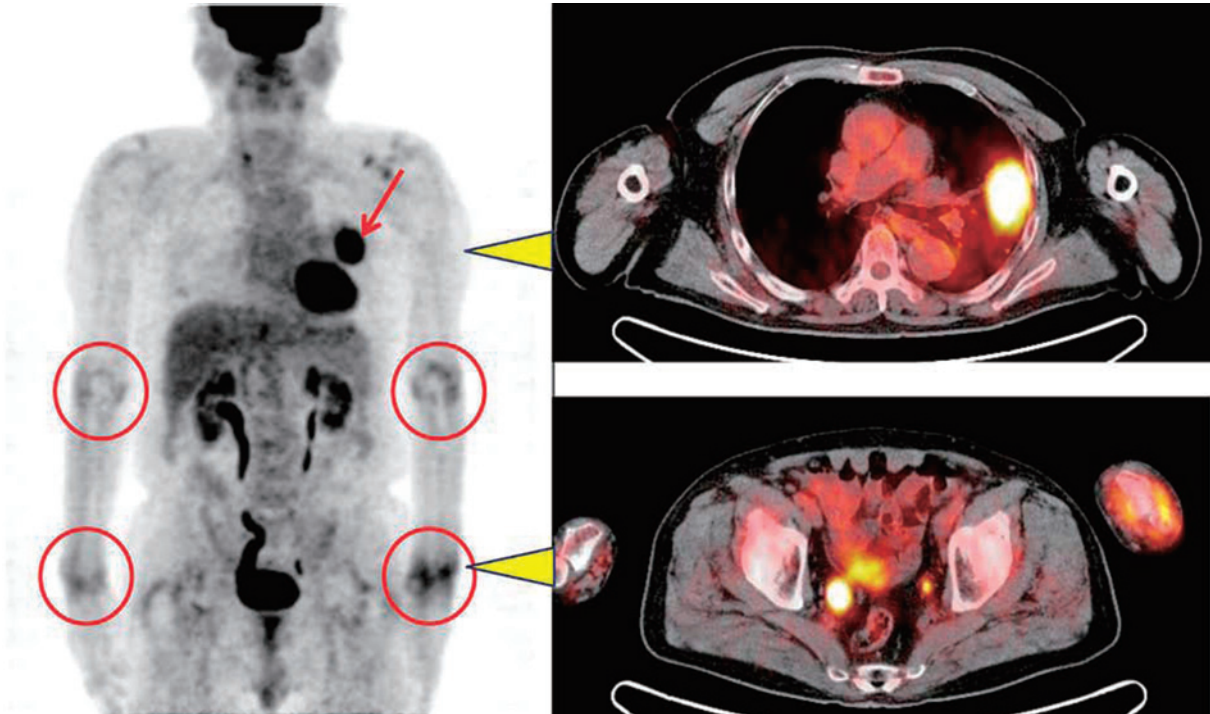


Figure 3. A positron-emission tomography (PET)-CT image shows abnormal uptake in the pulmonary tumor and both wrist joints.

crine carcinoma with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma component と診断した (Figure 4). なお、病巣部の VEGF 免疫染色は陰性であった。また、脈管浸潤 (v2) を認めた。

術後経過：術前、術後ともに浮腫・滑膜炎に対する治療は未施行であったが、術前急速に悪化していた浮腫・関節炎症状は術後早期に軽快した。術後8か月経過した現在、肺癌の再発はなく、浮腫・関節炎症状も再燃なく経過している。しかし、血清 VEGF 603 pg/ml (術前 705 pg/ml)、血清 IL-6 4.4 pg/ml (術前 6.7 pg/ml)、リウマチ因子 11 IU/ml (術前 15 IU/ml) と、術前と比較し低下したものの、依然正常値には達していない。

考 察

浮腫を伴った対称性の関節炎で急速に発症する疾患として RS3PE 症候群が知られている。RS3PE 症候群は 1985 年に McCarty らが提唱した疾患概念¹で、1) 予後良好、2) リウマチ因子陰性、3) 左右対称性、4) 手背・足背の圧痕浮腫 (pitting edema) を伴う滑膜炎、5) 高齢者に発症、6) 急速に発症、7) 骨破壊を伴わない、8) CRP 上昇、赤沈亢進を特徴とするリウマチ性疾患である。RS3PE 症候群には特異的な抗体検査がないことから、高齢発症の関節リウマチやリウマチ性多発筋痛症 (polymyalgia rheumatica : PMR) との鑑別が必要である。本

症例では、高齢の男性に急速に発症した左右対称性の手背・足背の圧痕浮腫を伴う滑膜炎であり、RS3PE 症候群の診断基準を満たすものの、リウマチ因子の軽度上昇が認められた。RS3PE 症候群は本来リウマチ因子陰性のものと定義されているため、当初は診断に苦慮した。しかしながら、本症例のように担癌患者や高齢者においてはリウマチ因子が偽陽性となることは一般に知られている。また、関節リウマチはより特異度の高い抗 CCP 抗体陰性、MMP-3 陰性から否定的であり、PMR との鑑別も筋肉痛を認めないことや圧痕浮腫を認めることなどから否定され、RS3PE 症候群類似疾患と診断した。

RS3PE 症候群は悪性腫瘍との合併の報告が散見される。Olivé らは RS3PE 症候群の経過観察中に 27 例中 3 例 (11.1%) で癌の発症を認めたと報告²しており、桑名は RS3PE 症候群の 10~40% に悪性疾患の合併が認められると報告³している。吉村らは 1993 年から 2007 年の RS3PE 症候群合併悪性腫瘍 31 例をまとめているが、頻度の高い悪性腫瘍は造血器腫瘍 (悪性リンパ腫、白血病各 5 例)、前立腺癌 (5 例)、消化管癌 (胃癌 3 例、大腸癌 2 例、食道癌 1 例) であり、肺癌との合併は 3 例のみであった。⁴ 肺癌の組織型は 2 例が扁平上皮癌^{5,6}で、1 例の組織型は不明⁷であった。その他、Mattace-Raso らが組織型不明の肺癌との合併例 1 例⁸を報告しており、我々が検索した限りでは RS3PE 症候群合併の肺癌は 4

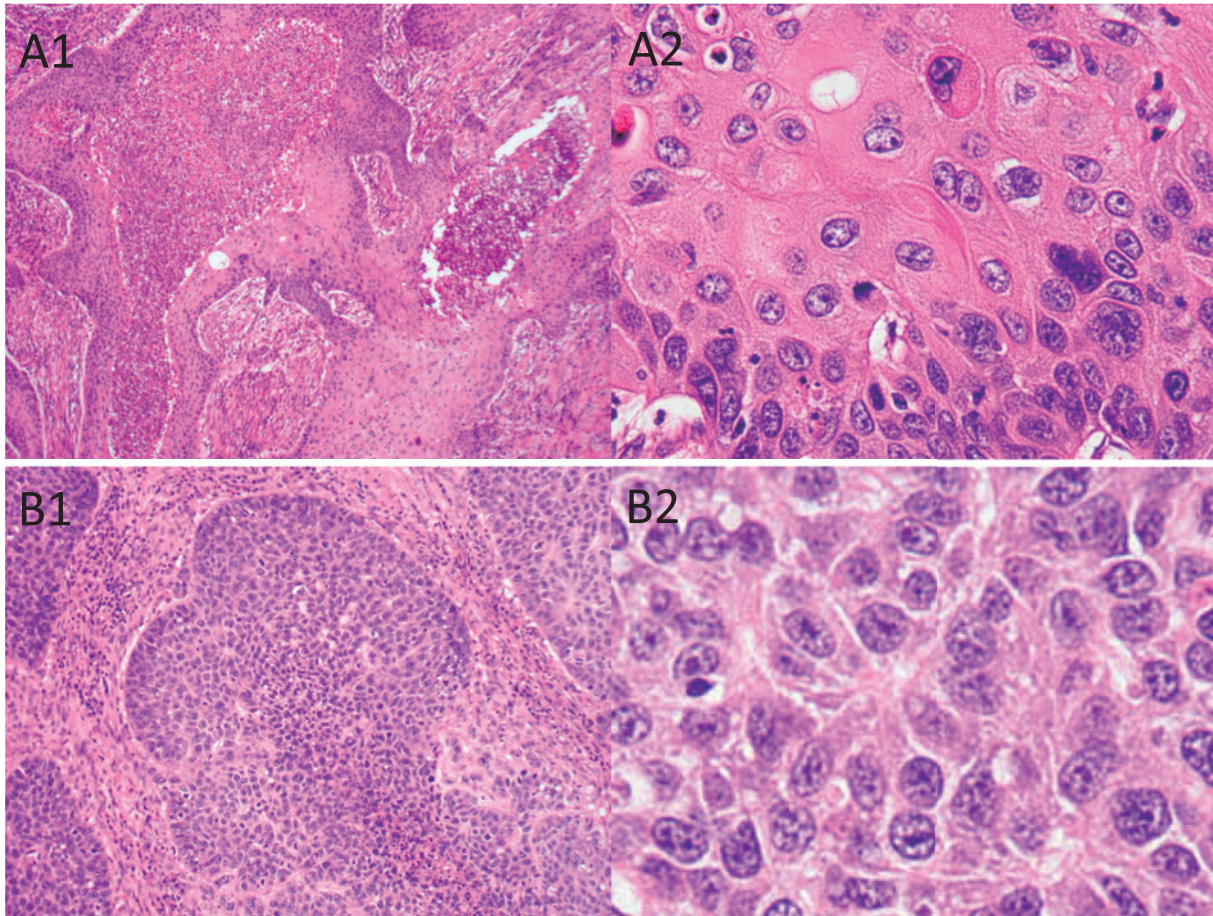


Figure 4. Pathology. (A) Microscopic findings of the squamous cell carcinoma components (HE stains: (A1): low magnification, (A2): high magnification). (B) Microscopic findings of large cell neuroendocrine carcinoma components (HE stains: (B1): low magnification, (B2): high magnification).

例のみであった。

RS3PE 症候群の病因は未だ解明されていないが、VEGF や IL-6 などのサイトカインの関与が示唆されている疾患であり、VEGF により関節周囲の血管透過性の亢進が浮腫の原因であると考えられている。RS3PE 症候群では血中 VEGF 高値が報告⁹されており、悪性腫瘍合併の RS3PE 症候群においても高 VEGF 血症が関与していると考えられる。原発性肺癌患者の血清 VEGF 値は 525 ± 442 pg/ml で、健常者の 181 ± 165 pg/ml に比べ有意に高値とされており、血清 VEGF 値は腫瘍径や病理病期との関係が推測されている。¹⁰ したがって、腫瘍径や病理病期との正の相関性が推測されている。RS3PE 症候群は VEGF の関与が示唆される病態であり、これを合併する悪性腫瘍は進行例が多いとされている。^{5,10} 我々が検索し得た肺癌合併 4 例の病期は 1 例が IIIA 期、⁸ 2 例が IV 期^{5,7} と進行例で、他 1 例の病期は不明⁶ であり、本症例のような I 期の症例は認めなかった。肺癌患者の血清 VEGF の報告値¹⁰ は、病理病期 I~II 期において

365 ± 224 pg/ml であり、本症例のそれは 705 pg/ml とはるかに高値であった。よって本症例は、免疫病理学的に腫瘍細胞の VEGF の発現を確認できなかったが、高 VEGF 血症が関節周囲血管に影響を及ぼし、RS3PE 症候群様の圧痕浮腫を起こした可能性があると考えられた。ただし以前から腫瘍の VEGF 発現と血清 VEGF 値には相関がないこと、組織型により組織内の VEGF の陽性率が大きく異なっていることなどが報告¹⁰されていることから、腫瘍由来の VEGF と関節炎の関係は今後の検討課題である。また、肺癌に合併する高 VEGF 血症と関連が示唆されている類似疾患に肺性肥大型骨関節症^{11,12}がある。ばち状指・骨膜炎・関節炎を三徴とする疾患であるが、RS3PE 症候群同様に未だ機序は解明されていない。

過去の報告⁴では RS3PE 症候群の発症から平均 5.1 か月で悪性腫瘍が発見されており、RS3PE 症候群様の急速に発症する圧痕浮腫を伴った関節炎を認めた場合には悪性腫瘍の合併の可能性を念頭におき、早期に全身精査を行う必要があると考えられる。また、典型的な RS3PE

症候群はステロイド投与により著明な改善を認めるが、腫瘍に合併したRS3PE症候群はステロイド投与に抵抗性のことが多く、ステロイド投与により症状が改善しない場合にも腫瘍随伴の可能性を考慮する必要がある。我々の症例は左右対称性の手背・足背の圧痕浮腫の出現から約5か月で肺癌の診断に至り、腫瘍随伴症状の可能性を考慮し術前にステロイド投与は行わず、肺癌治療として肺切除を先行したことで、症状の著明な改善に結びついた。術後8か月経過した現在、再発は認めていないが、術後の血清VEGF値が正常化していないこと、病理診断でlarge cell neuroendocrine carcinoma成分を認めることや脈管浸潤を認めることから、再発の可能性を考慮し、厳重な経過観察を行っている。

結 語

RS3PE症候群様症状で発症した肺癌において、根治切除により速やかな症状の改善を認めた1例を経験した。高齢者に急速に進行する浮腫を伴った関節炎では悪性腫瘍の合併も念頭におき、全身精査を行う必要があると考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例の診断、治療にあたりご尽力いただきました神奈川県立がんセンター病理診断科の亀田陽一先生、呼吸器外科の坪井正博先生、伊藤宏之先生に深謝いたします。

本症例の要旨は第159回日本肺癌学会関東支部会（2010年12月11日）にて発表した。

REFERENCES

1. McCarty DJ, O'Duffy JD, Pearson L, Hunter JB. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. RS3PE syndrome. *JAMA*. 1985;254:2763-2767.
2. Olivé A, del Blanco J, Pons M, Vaquero M, Tena X. The clinical spectrum of remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. The Catalán Group for the Study of RS3PE. *J Rheumatol*. 1997;24:333-336.
3. 桑名正隆. RS3PE症候群. 総合臨床. 2008;57:2921-2924.
4. 吉村 信, 細川 治, 笠原善郎, 海崎泰治, 奥田俊之, 大野徳之, 他. RS3PE症候群をきっかけに発見された早期食道癌. 日本臨床内科医会誌. 2007;22:218-223.
5. 菅 正之, 山崎浩一, 濱田邦夫, 木下一郎, 秋田弘俊, 西村正治. 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;44:61-66.
6. Russell EB. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome: followup for neoplasia. *J Rheumatol*. 2005;32:1760-1761.
7. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I. Paraneoplastic remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17:741-744.
8. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting oedema associated with lung malignancy. *Age Ageing*. 2007;36:470-471.
9. Arima K, Origuchi T, Tamai M, Iwanaga N, Izumi Y, Huang M, et al. RS3PE syndrome presenting as vascular endothelial growth factor associated disorder. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1653-1655.
10. Imoto H, Osaki T, Taga S, Ohgami A, Ichiyoshi Y, Yasumoto K. Vascular endothelial growth factor expression in non-small-cell lung cancer: prognostic significance in squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;115:1007-1014.
11. 関恵理奈, 高橋伸政, 池谷朋彦, 村井克己, 星 永進. 血管内皮増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF) 高値を認めた肺性肥大性骨関節症合併肺癌の1例. 日呼外会誌. 2007;21:555-559.
12. 原 靖果, 松浦圭文, 滝口寛人, 天久康純, 沼倉忠久, 堀江孝至, 他. 手術後改善を認めた肺性肥大性骨関節症合併肺腺癌の1例. 日呼吸会誌. 2010;48:966-971.