

CASE REPORT

再発時に腫瘍随伴性皮膚病変を認めた肺腺癌の1例

鎌田稔子¹・稲福和宏²・飯田智彦¹・
藤原大樹¹・長門 芳¹・柴 光年¹

A Case of Recurrent Lung Adenocarcinoma Associated with Paraneoplastic Dermatoses

Toshiko Kamata¹; Kazuhiro Inafuku²; Tomohiko Iida¹;
Taiki Fujiwara¹; Kaoru Nagato¹; Mitsutoshi Shiba¹

¹Department of Thoracic Surgery, ²Department of Dermatology, Kimitsu Chuo Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Paraneoplastic dermatoses are nonspecific disorders of the skin that are associated with internal malignancy. Cutaneous manifestations are often found before the diagnosis of malignancy or recurrence of cancer. We report a case of a paraneoplastic skin disorder associated with recurrence of lung cancer. **Case.** A 63-year-old man was referred to the Department of Thoracic Surgery of our hospital because of an abnormal shadow detected on chest CT. He previously underwent surgery for lung cancer at age 58, but was lost to follow up 2 years later. On his visit to a dermatologist, he presented with cutaneous prurigo chronica multiformis which did not resolve with commonly used medication. Biopsy under bronchoscopic guidance revealed the recurrence of lung cancer. Systemic chemotherapy was thus administered, resulting in tumor regression and the disappearance of cutaneous manifestations. During follow-up, the skin lesions recurred, and chest CT scan revealed tumor regrowth. Tumor regression and reduction of cutaneous manifestations were achieved with additional chemotherapy and radiotherapy. **Conclusion.** We report a case of recurrent lung cancer associated with paraneoplastic dermatoses. The skin lesions tended to recur with the growth of the lung tumor. As skin lesions may be indicative of cancer recurrence, a careful diagnostic work up is necessary when patients with dermatoses do not respond to therapy.

(JLCC. 2012;52:1057-1063)

KEY WORDS — Paraneoplastic dermatoses, Lung cancer, Prurigo chronica multiformis

Reprints: Toshiko Kamata, Department of Thoracic Surgery, Kimitsu Chuo Hospital, 1010 Sakurai, Kisarazu-shi, Chiba 292-8535, Japan (e-mail: toshikokamata3@yahoo.co.jp).

Received June 14, 2012; accepted December 5, 2012.

要旨 — **背景.** 腫瘍随伴性皮膚病変は、特定の臓器悪性腫瘍に随伴する非特異的な皮膚病変であり、臓器悪性腫瘍の診断に先立つ場合や再発の予兆となる場合がある。今回われわれは、再発時に腫瘍随伴性皮膚病変を認めた肺腺癌の1例を経験したので報告する。**症例.** 63歳、男性。58歳時に原発性肺癌の診断で手術施行。60歳時に通院を自己中断していたが、難治性の皮疹を主訴に当院皮膚科を受診。CTにて肺腫瘍を認め当科再診となった。精査の結果、肺癌の再発の診断にて化学療法を施行したところ、画像上腫瘍は縮小し、皮疹も改善した。その後再

度皮疹の増悪と再発病巣の再増大を認め放射線化学療法を施行。腫瘍は著明に縮小し皮疹も改善した。現在まで再燃なく外来経過観察中である。**結論.** 再発時に治療抵抗性の皮疹を呈し、化学療法による腫瘍の縮小とともに皮疹の軽快を認めた肺腺癌の1例を経験した。本症例のように皮膚病変が再発の予兆ともなることもあり、治療抵抗性の皮膚病変を認めた場合、肺癌の再発も含め臓器悪性腫瘍の検索が必要と考えられた。

索引用語 — 腫瘍随伴性皮膚病変、肺癌、多形痒疹

国保直営総合病院君津中央病院¹呼吸器外科、²皮膚科。
別刷請求先：鎌田稔子，国保直営総合病院君津中央病院呼吸器外科，〒292-8535 木更津市桜井1010(e-mail: toshikokamata3@

yahoo.co.jp)。
受付日：2012年6月14日，採択日：2012年12月5日。

はじめに

腫瘍随伴性皮膚病変は、特定の臓器悪性腫瘍の直接浸潤に起因しない随伴症状としての非特異的な皮膚病変である。詳細な病態は不明であるが、内臓悪性腫瘍の診断に先立つ場合や再発の予兆となる場合がある。今回われわれは、再発時に腫瘍随伴性皮膚病変を認め、その悪化・

消退が癌の病勢を反映した原発性肺癌の1例を経験したので報告する。

症例

症例：63歳，男性。

主訴：びまん性に拡大した紅斑，丘疹，そう痒感。

既往歴：胃潰瘍，てんかん。

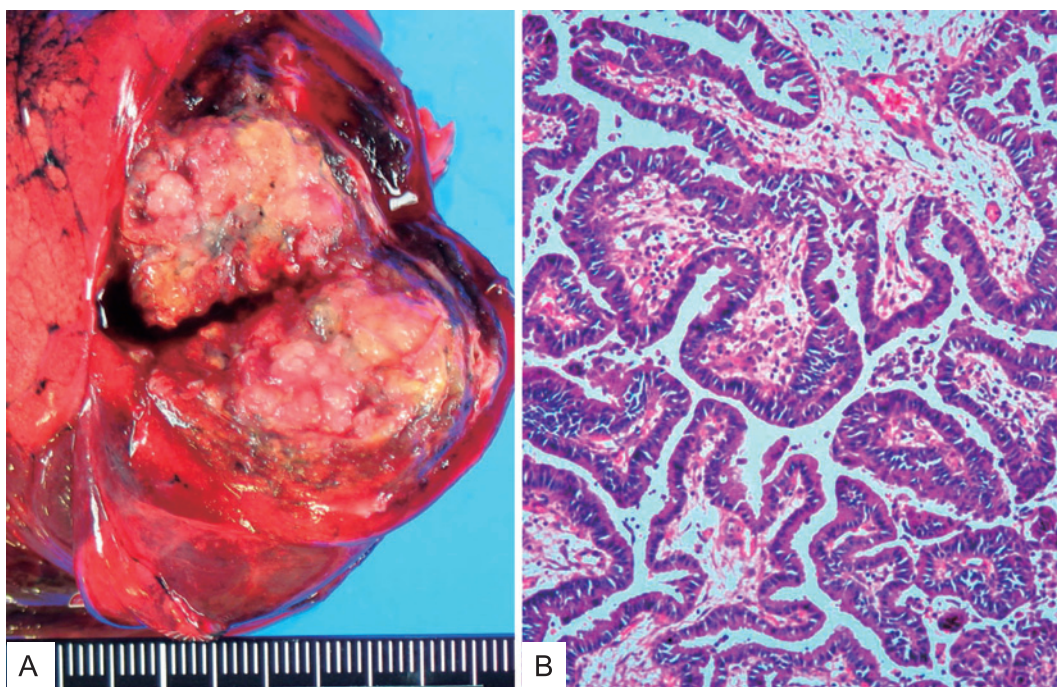


Figure 1. Gross findings of the resected specimen (A). The lung tumor had a diameter of $35 \times 27 \times 25$ mm and was histopathologically diagnosed as a well-differentiated papillary adenocarcinoma (B, hematoxylin-eosin (HE), $\times 200$), stage IB.

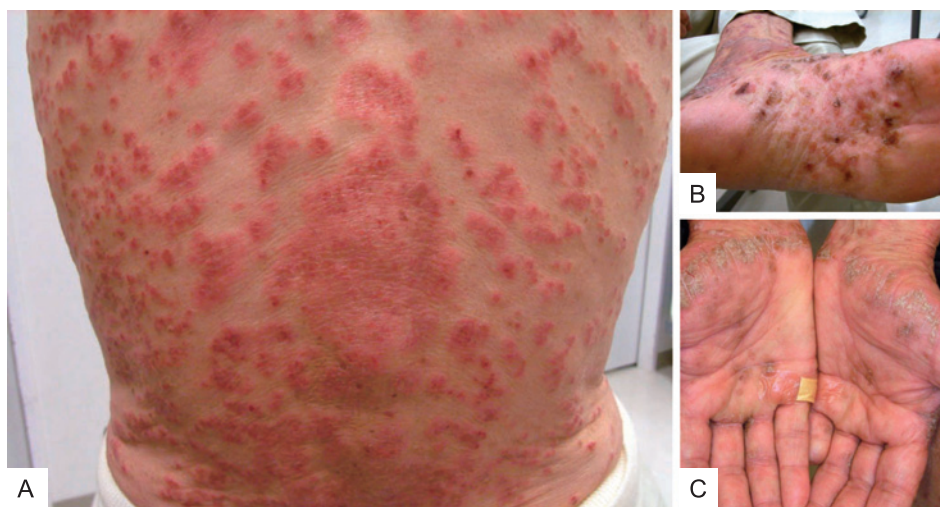


Figure 2. Erythematopapulous regions with bullous formation were found on the back (A), foot (B) and hands (C).

Table 1. Laboratory Findings on the Initial Visit to a Dermatologist

Blood analysis		Blood chemistry		Tumor markers	
WBC	12300/ μ l	ALB	4.7 g/dl	CEA/E	6.2 ng/ml
Neu	60.5%	GOT	21 IU/l	CA19-9	50.4 U/ml
Lym	18.2%	GPT	16 IU/l	SCC	10.0 ng/ml
Mon	4.6%	LDH	255 IU/l	CYFRA	1.8 ng/ml
Eosino	16.6%	UN	10.6 mg/dl	NSE	12.0 ng/ml
Baso	0.1%	Cre	0.74 mg/dl	ProGRP	34.30 pg/ml
RBC	4.82×10^6 / μ l	Na	130 mEq/l	PIVKA II	26 mAU/ml
Hb	15.4 g/dl	K	5.7 mEq/l	PSA	0.996 ng/ml
Ht	43.7%	Cl	92 mEq/l	Allergy	
PLT	26.9×10^4 / μ l			IgE	177.0 U/ml

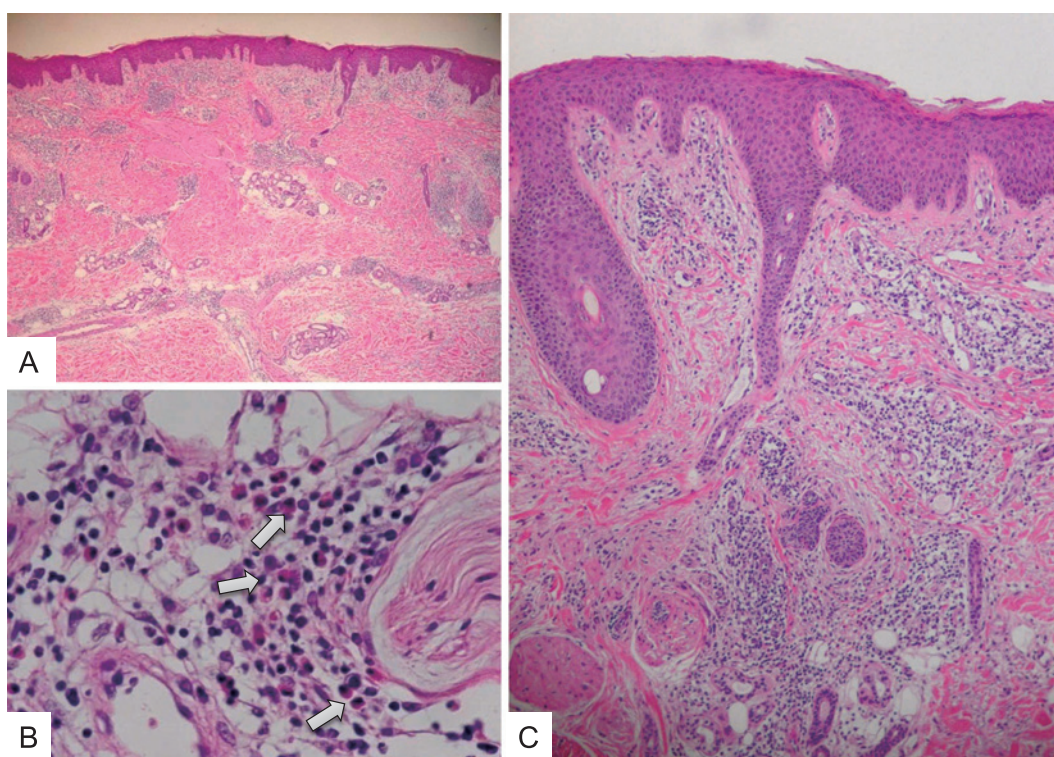


Figure 3. Histopathologic findings of the skin lesions: small round cells, which were predominantly composed of lymphocytes, densely infiltrated the dermis (A, HE, $\times 40$) with eosinophils (arrows) around the cutaneous appendages (B, HE, $\times 400$). The upper layers of the dermis were edematous (C, HE, $\times 100$).

薬歴：30歳時よりカルバマゼピン、フェニトイン内服歴があったが、再診時は自己中断中であった。

喫煙歴：20本/日 \times 30年。

現病歴：58歳時に検診にて胸部異常影を指摘され、当科紹介受診。身体所見に特記すべき所見はなかった。精査の結果、右肺癌の診断で胸腔鏡補助下右肺中葉切除及びリンパ節郭清術を施行。病理診断は高分化型乳頭腺癌 pT2aN0M0 stage IBであった (Figure 1A, 1B)。

60歳時を最後に通院を自己中断。63歳時にそう痒感を伴った皮疹を主訴に当院皮膚科を受診。

再診時現症：呼吸音清。表在リンパ節は触知せず。顔面、胸部、背部、上下肢、手足にそう痒感を伴った紅斑丘疹を認め、一部水疱形成を認めた (Figure 2A, 2B, 2C)。

血液検査所見：WBC 12300/ μ l (Neu 60.5%, Eosino 16.6%) と白血球の上昇、好酸球増多を認め、IgE 177.0

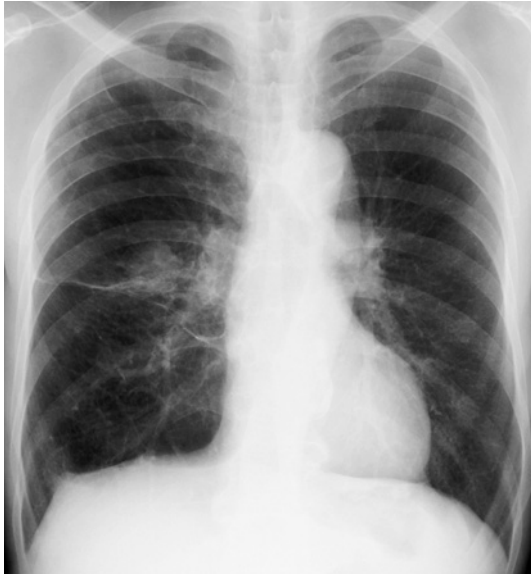


Figure 4. On the second visit of the patient to the Department of Thoracic Surgery of our hospital, a nodular lesion was found in the right middle lung field on chest X-ray.

U/ml と軽度高値であった。また、CEA 6.2 ng/ml と腫瘍マーカーの軽度上昇を認めた (Table 1)。

多形痒疹の診断で抗ヒスタミン剤の内服、副腎皮質ステロイド剤 (ジフルプレドナート、フルオシノニド) 利尿剤の外用を行ったが、治療開始後 6 週間、症状は持続した。さらにベタメタゾン 0.75 mg/日の内服を追加したが、1 週間の経過で皮疹は改善しなかった。

病理組織所見：皮疹を生検したところ、真皮上層から全層にリンパ球主体の炎症細胞浸潤を認め (Figure 3A)、強拡大では皮膚付属器周囲は好酸球を多数認めた (Figure 3B)。真皮上層は浮腫状であった (Figure 3C)。悪性細胞は認めなかった。

病理診断にて皮疹は慢性多形痒疹に矛盾せず、治療に抵抗性であるため薬剤あるいは悪性腫瘍に関連した変化が疑われ、全身検索を施行した。

胸部単純 X 線写真：右中肺野に結節影を認めた (Figure 4)。

胸部 CT：右 S³ に径 34×28 mm 大の辺縁不整な腫瘤

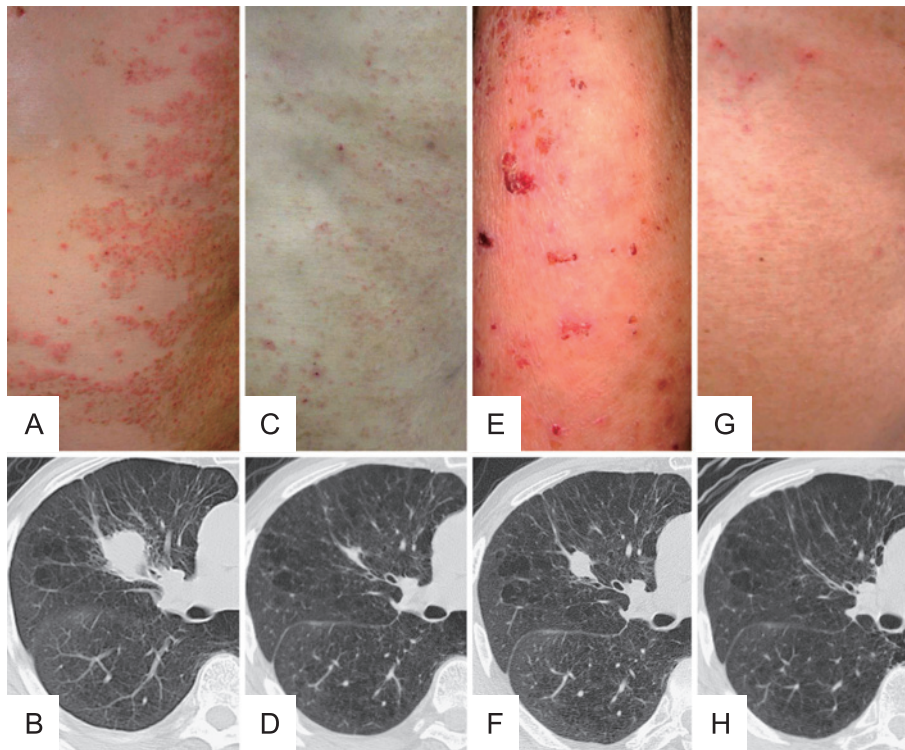


Figure 5. Skin lesions and chest CT findings in each period. The upper panels show chest (A, C, G) and arm (E) skin lesions and the lower panels show the corresponding chest CT images. A, B: one month after his initial visit to the dermatologist, before the systemic chemotherapy. C, D: skin lesions after 2 courses of chemotherapy (4th month) and CT findings after the fourth course (6th month). E, F: one month following the completion of chemotherapy (9th month). G, H: skin lesions following the first course of chemoradiotherapy (10th month) and CT findings after completion of the therapy (12th month).

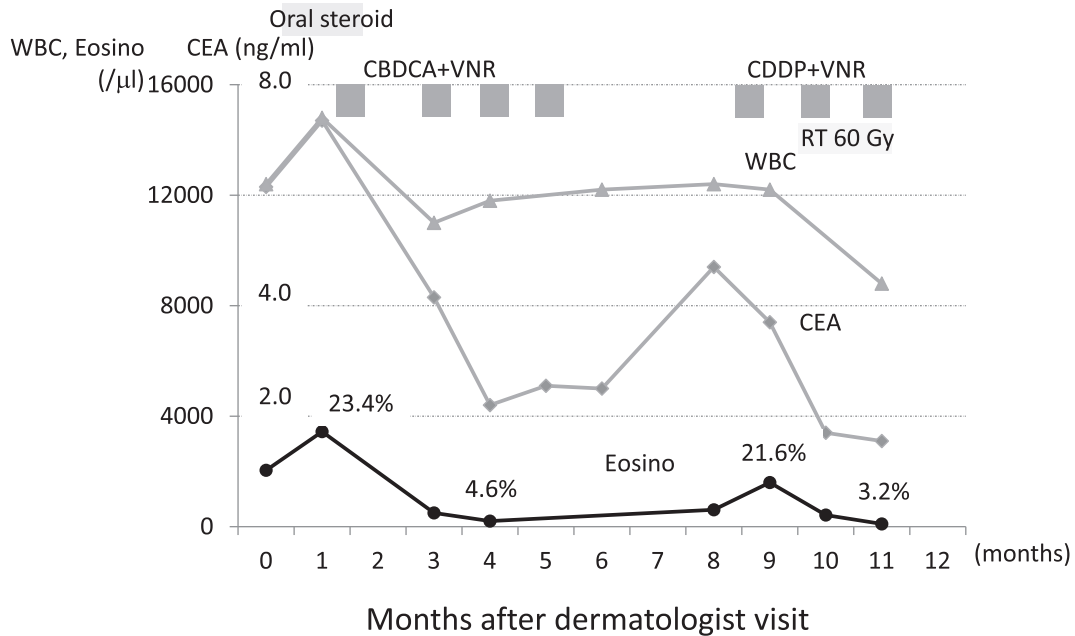


Figure 6. Therapy and clinical course after the initial visit to the dermatologist.

影を認めた (Figure 5B)。

気管支鏡検査所見：気管支鏡にて内腔に異常所見を認めなかった。右 B3 より穿刺吸引細胞診を施行し、腺癌の診断となった。

経過：肺癌再発と診断し、EGFR 遺伝子変異は陰性であったため、化学療法 carboplatin (CBDCA) (AUC 5, day 1) + vinorelbine (VNR) (20 mg/m², days 1, 8) を施行。抗がん剤投与日にはデキサメタゾン 6.6 mg の点滴静注を併用した。1 コース目終了時には、掻痒感は改善し皮疹の消退を認め、ベタメタゾン内服も中止可能となった (Figure 5C)。4 コース終了した時点で CT にて腫瘍は著明に縮小し (Figure 5D)、外来経過観察となった。化学療法終了後 1 カ月、皮疹は再度増悪 (Figure 5E)、好酸球 21.6% と上昇も認めた (Figure 6)。胸部 CT を施行したところ、再発巣の再増大を認めた (Figure 5F)。化学療法 cisplatin (CDDP) (80 mg/m², day 1) + VNR (30 mg/m², days 1, 8) にデキサメタゾン (6.6 mg 2 V (day 1), 1 V (days 2, 3), 6.6 mg 1 V (day 8)) を併用し、放射線照射 60 Gy を施行したところ、画像上腫瘍はほぼ消失した。同時に皮疹は消退 (Figure 5G, 5H)、血液検査所見も改善し (Figure 6)、皮疹に対する内服、外用薬はすべて中止可能となった。再発後 1 年 7 カ月現在再燃なく、外来経過観察中である。

考 察

腫瘍随伴性皮膚病変は、特定の臓器悪性腫瘍の直接浸潤や転移に起因しない随伴症状としての皮膚病変であ

る。詳細な病態は不明であるが、内臓悪性腫瘍の診断に先立つ場合や、本症例のように再発の予兆となる場合がある。¹ 腫瘍随伴性皮膚病変の特徴として、Curth は、①皮膚疾患と悪性腫瘍がほぼ同時に発生する、②両者の経過が並行する、③特定の皮膚病変と特定の悪性腫瘍の関連が特異的である、④統計的・疫学的に両者間に関連が認められる、⑤皮膚病変と悪性腫瘍に特定の遺伝子異常が関連する場合があることを示した。² その背景因子としては、Curth が示した特定の遺伝子異常以外に、腫瘍の産生するホルモン、酵素、腫瘍組織に対する自己免疫現象、免疫能低下による感染症などが関係するとされている。特に肺癌に合併しやすい皮膚病変として、カルチノイド症候群、後天性毳毛性多毛症、肥大型骨関節症などが挙げられる。

本症例は腫瘍の再発時より難治性の皮疹が出現し、腫瘍の増大、縮小に並行して皮疹の増悪、消退を認めたため、腫瘍随伴性皮膚病変の可能性が高いと考えられた。化学療法施行時の副腎皮質ステロイド剤が皮疹の改善に関与した可能性も否定はしきれないが、ステロイド剤の内服にて皮疹の改善は認めなかったことや、腫瘍治療後はステロイド内服せず皮疹の再燃を認めないことから、皮疹と悪性腫瘍の病勢との因果関係が示唆される。

1982 年以降の本邦の文献報告例において肺癌と皮膚病変の関連を示唆するものは、検索し得た限りでは 87 例あった。そのうち臨床経過が明らかに並行していると考えられた 36 例 (男性 25 例, 女性 11 例) に本症例を加えた 37 例について検討を行った (Table 2)。皮膚病変は

Table 2. Paraneoplastic Dermatoses in Lung Cancer Patients Reported in the Japanese Literature

Cutaneous Manifestation (No. of Patients)	Lung Cancer										Follow-up			
	Histology					Clinical Stage (UICC 2009)					Outcome		Duration (Average mo)	
	Ad	Sq	La	SCLC	Other	I	II	III	IV	UNK	AW	AWD		DOD
Collagen disease (16)	4	2	2	7	1	2	2	6	2	4	8	5	3	30.6

Dermatomyositis (12)														
Scleroderma (4)														

Acanthosis nigricans (3)														
Palmoplantar hyperkeratosis (2)														
Bazex syndrome (1)	3	4	1		1	1	3	1	2	2	2	3	3	8.3
Psoriasis vulgaris (1)														
Pityriasis rubra pilaris (1)														

Bullous disease (4)	1	2	1			3	1			2	2	1	1	14.3
Bullous pemphigoid (3)														
Epidermolysis bullosa (1)														
Erythema (3)	1	1	1		1	1	1	1		2	2	1	1	7.3
Atypical erythema (3)														
Erythroderma (2)	1	1				1	1			1	1	1		9
Sign of Leser-Trelat (1)	1				1					1	1			0.5

Prurigo (2)	1*				1	1*			1	1*	1*	1	1	18
Prurigo nodularis (1)														
*Prurigo chronica multiformis (1)														
Infection (1)			1			1							1	6

Total	11	10	5	9	2	7	8	12	3	7	17	9	10	17.3 [†]

Ad: adenocarcinoma, Sq: squamous cell carcinoma, La: large cell carcinoma, SCLC: small cell carcinoma, UNK: unknown, AW: alive and well, AWD: alive with disease, DOD: died of disease, D: died of other cause, mo: months.

*: current case, †: mean duration of follow-up (month).

皮膚筋炎が12例と最多であり、肺小細胞癌患者に合併する割合が58%と高かった。また、非定形的な強皮症の報告例も認められた。黒色表皮腫や Bazex 症候群などの角化症を37例中8例に認めたが、その半数は扁平上皮癌に随伴していた。これらは腫瘍に関連した上皮成長因子が成因と言われている。^{1,3-10} 水疱性類天疱瘡などの水疱性疾患を37例中4例に認めたが、これは腫瘍に対する自己抗体が上皮成分と交叉反応する機序が考えられている。^{1,11-13} 本症例以外で痒疹群を認めた症例は原田ら¹⁴が報告した1例のみであった。これは小細胞肺癌に随伴した治療抵抗性の痒疹で、初診後6カ月の時点で全身精査が施行され、右肺の結節影が指摘された。その後、化学療法を行い皮疹は改善傾向にあったが、全身に転移し初診後14カ月で癌死している。Thiers ら¹によると、悪性腫瘍により痒疹を発症する機序としては、低栄養によるビタミンAの欠乏、皮脂の減少、上皮成長因子の分泌などが関与するとされているが、本症例では好酸球増多、IgEの上昇を認め、腫瘍に対する免疫反応も皮疹の出現に関連するものと考えられた。

病期別の検討では、報告例37例中15例(40.5%)で診断時の臨床病期がI期またはII期の肺癌であり、IV期症例は3例と少ない傾向であった。治療後の経過は比較的良好で、本症例を含め17例が無再発生存中である。難治性の皮疹を契機に全身精査を施行することで、肺癌の早期発見につながる可能性が示唆された。

再発時にのみ皮膚病変が出現した症例としては、われわれの検索し得た範囲では過去に2例の報告がある。小細胞肺癌術後の再発時に皮膚筋炎を発症した症例¹⁵と、肺扁平上皮癌初発時には非特異的な角化性色素性病変を認めた症例で、術後再発時には新たに掌蹠の spiny keratoderma という他種類の角化性病変を認め、いずれの病変も肺癌の病勢と並行した経過をたどった症例である。³ 再発時にのみ皮疹が出現する原因としては、初発時の腫瘍量が少なく、再発時の腫瘍量の増加に伴い、腫瘍の液性因子や特異抗体などが産生され、皮膚病変を引き起こすのではないかと推察されている。¹⁵

結 語

再発時に治療抵抗性の皮疹を呈し、化学療法による腫瘍の縮小とともに皮疹の軽快を認めた、肺腺癌の1例を経験した。本症例のように、皮膚病変が再発の予兆ともなり得るため、治療抵抗性の皮膚病変を認めた場合、肺癌の再発も含め、内臓悪性腫瘍の検索が必要と考えられた。腫瘍随伴性皮膚病変の発生の詳細な機序は不明であり、今後さらなる検討が必要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

本論文の要旨は、第159回日本肺癌学会関東支部会(2010年、東京)にて発表した。

なお、本研究の一部は、NPO法人千葉がん臨床支援機構による研究助成を受けた。

REFERENCES

1. Thiers BH, Sahn RE, Callen JP. Cutaneous manifestations of internal malignancy. *CA Cancer J Clin.* 2009;59:73-98.
2. Curth HO. Skin lesions and internal carcinoma. In: Andrade R, Gumport SL, Popkin GL, Reeds TD, eds. *Cancer of the Skin.* Philadelphia: WB Saunders; 1976:1308-1343.
3. 太田智秋, 畑中克元, 嶋 聡子. 肺癌患者にみられた Spiny Keratoderma の1例. デルマドロームとしての角化性色素性病変を含めて. 皮膚科の臨床. 2008;50:509-511.
4. 磯村 巖, 森田明理, 細川裕子, 辻 卓夫. Bazex 症候群の1例. 西日本皮膚科. 2001;63:243-247.
5. 桂 幸一, 杉山圭作, 北村英之, 上部泰秀, 松岡 健, 永田直一, 他. 黒色表皮腫 (Acanthosis Nigricans) と孤立性気管支乳頭腫が認められた肺扁平上皮癌の1例. 日本胸部疾患学会雑誌. 1992;30:1991-1995.
6. 小内 亨, 森 昌朋, 阿久沢まさ子, 栗原正英, 小林節雄. Acanthosis nigricans を伴い抗核抗体価高値を示した肺癌の1症例. 日本内科学会雑誌. 1989;78:1607-1608.
7. 菅野美紀, 角田寿之, 簗持 淳, 新海 滄, 瀬戸武志, 新行内雅斗, 他. 肺扁平上皮癌を伴った黒色表皮腫の1例. 皮膚科の臨床. 1999;41:1544-1545.
8. 籠谷勝己, 野口貞夫, 藤本直樹, 相川隆夫, 柴田信博, 田村茂行. 肺扁平上皮癌と掌蹠角化症が合併した1例. 日本胸部臨床. 1987;46:582-586.
9. Saeki H, Hosono S, Tsunemi Y, Sasaki K, Kadono T, Ihn H, et al. Psoriasis vulgaris associated with superior vena cava syndrome due to lung cancer metastasis. *J Derma.* 2007;34:356-359.
10. 北村達彦, 新田悠紀子, 松野匡克. 毛孔性紅色秕糠疹. 皮膚病診療. 2005;27:659-662.
11. 茂森昌人, 吉田 忍, 浅井 哲, 藤井 要, 東 克己, 西川浩史, 他. 水疱性類天疱瘡と高ガンマグロブリン血症を合併した G-CSF 産生肺癌の剖検例. 日本内科学会雑誌. 2001;90:2066-2068.
12. 竹内実穂, 岡崎 篤, 中島信明, 齊藤吉弘, 野崎美和子, 新部英男. 原発性肺癌の放射線治療経過中に水疱性類天疱瘡の発症をみた1症例. 癌の臨床. 1986;32:529-533.
13. 佐藤幸夫, 遠藤勝幸, 石川成美, 鬼塚正孝, 三井清文, 三井利夫. 術後皮疹が消滅した類天疱瘡合併肺癌の1切除例. 日本胸部外科学会雑誌. 1996;44:524-528.
14. 原田洋至, 元木良和, 丹治 修, 金子史男, 佐藤 宏, 小林浩子, 他. 内臓悪性腫瘍を合併した結節性痒疹の2例. 皮膚科の臨床. 1994;36:811-814.
15. 米嶋康臣, 平野 聡, 森野英里子, 竹田雄一郎, 杉山温人, 小林信之, 他. 肺癌の再発を契機に筋炎症状が顕在化した皮膚筋炎合併小細胞肺癌の1例. 日本呼吸器学会雑誌. 2010;48:118-122.