

CASE REPORT

腫瘍随伴症候群として皮膚筋炎を発症した肺腺扁平上皮癌の1例

友田義崇¹・春田泰宏¹・目井孝典¹・
宮崎佑介²・餘家浩樹¹

A Case of Adenosquamous Lung Carcinoma with Dermatomyositis as a Paraneoplastic Syndrome

Yoshitaka Tomoda¹; Yasuhiro Haruta¹; Takanori Mei¹;
Yusuke Miyazaki²; Hiroki Yoke¹

¹Department of Internal Medicine, Kitakyushu General Hospital, Japan; ²First Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Dermatomyositis is known to be associated with malignancy. However, cases of dermatomyositis occurring after a diagnosis of lung cancer are rare. **Case.** A 60-year-old male underwent left upper lobectomy for adenosquamous lung carcinoma (T2aN1M0 p-stage IIA) in 2006. The patient relapsed in 2008 and presented with mediastinal lymph node metastasis; therefore, he underwent treatment with chemoradiotherapy. He was admitted to our hospital in 2011 due to a rash on his neck and an abnormally high creatine kinase level. The patient was diagnosed with dermatomyositis based on a positive Gottron's sign and weakness of the muscles and extremities. Paraneoplastic syndrome was suspected, as the chest computed tomography revealed mediastinal lymph node metastasis. He underwent radiotherapy; however, the muscle weakness progressed. His symptoms improved following treatment with betamethasone and cyclophosphamide for dermatomyositis and gefitinib for lung cancer harboring an epidermal growth factor receptor mutation. Eight months later, multiple pulmonary metastases and recurrence of dermatomyositis were observed, and the patient received chemotherapy and steroid therapy. He was diagnosed with paraneoplastic syndrome based on the presence of an elevated creatine kinase level and the deterioration of dermatomyositis at the time of tumor relapse. **Conclusions.** We encountered a rare case of dermatomyositis as a paraneoplastic syndrome following the diagnosis of lung cancer.

(JLCC. 2013;53:870-875)

KEY WORDS — Dermatomyositis, Paraneoplastic syndrome, Adenosquamous cell carcinoma, Epidermal growth factor receptor mutation

Received July 3, 2013; accepted November 16, 2013.

要旨 — **背景.** 皮膚筋炎に悪性腫瘍が合併することが知られているが、肺癌が先行して皮膚筋炎を発症する例は稀である。 **症例.** 60歳、男性。2006年肺腺扁平上皮癌に対して左上葉切除術施行、pT2aN1M0 Stage IIAと診断された。2008年に縦隔リンパ節転移による再発を認め、化学放射線療法が行われた。2011年頸部に皮疹が出現、CKの異常高値を指摘されて紹介入院となった。手背にGottron徴候、四肢の筋力低下を認め、皮膚筋炎と診断した。肺癌の再発による縦隔リンパ節の腫大を認め、腫瘍随伴症候群を疑い肺癌に対する放射線照射による治療を行ったが、進行性の筋力低下を認めた。皮膚筋炎に対

してbetamethasone, cyclophosphamideを併用、EGFR遺伝子変異を認めたため肺癌に対してgefitinibを投与し、筋力の改善を認めた。しかし8カ月後多発肺転移を認めるとともに皮膚筋炎の再燃を認めbetamethasone投与、化学療法を開始した。肺癌の再発とともにCK上昇、筋炎の悪化を認めたことより、腫瘍随伴症候群と診断した。 **結論.** 腫瘍随伴症候群としての皮膚筋炎が肺癌の診断後に発症する例は稀であり、報告する。

索引用語 — 皮膚筋炎、腫瘍随伴症候群、腺扁平上皮癌、上皮成長因子受容体遺伝子変異

¹北九州総合病院内科；²産業医科大学第一内科。

受付日：2013年7月3日，採択日：2013年11月16日。

はじめに

皮膚筋炎は悪性腫瘍を合併する頻度が高いことが知られており、約15～30%とされている。肺癌の場合小細胞癌が多く、皮膚筋炎が先行して発症することが多い。今回われわれは、肺腺扁平上皮癌術後5年後の再発に伴い皮膚筋炎を発症した1例を経験したので、報告する。

症例

症例：60歳，男性。

主訴：下肢筋力低下，皮疹，全身倦怠感。

現病歴：2006年肺癌に対して左上葉切除術施行，腺扁平上皮癌，病理病期T2aN1M0，Stage IIAと診断，術後化学療法として2年間のuracil-tegafur投与を行った。2008年縦隔リンパ節転移（大動脈傍リンパ節）による再発を認めたためcisplatin，vinorelbine，放射線照射（60 Gy/30 fr）による化学放射線療法を行った。2010年胸部CT写真で右下葉に結節影が出現し右下葉切除施行，組織では乳頭状腺癌であったが脈管，リンパ管侵襲を伴っていることより肺内転移と診断された。2011年後頸部，両側肘関節，手背に皮疹が出現，全身倦怠感，下肢筋力低下を自覚したため近医皮膚科を受診した。血液検査でCKの異常高値を指摘され，当院紹介受診となった。Gottron徴候を認め皮膚筋炎が疑われ，精査加療目的で当科入院となった。

生活歴：喫煙20本/日，20～35歳。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：糖尿病。

入院時現症：身長165 cm，体重57 kg（1カ月で4 kgの減少），体温36.3℃，脈拍100/分，整，血圧149/91 mmHg，意識清明。結膜に貧血なく眼球に黄染なし。後

頸部，両側肘関節，手背に角化性紅斑を認めた（Figure 1A，1B）。呼吸音異常なし。心音異常なし。腹部は軟であり圧痛なし。上下肢近位筋のMMT（manual muscle test）は4/5に低下。大腿四頭筋の把握痛を認めた。

入院時検査所見（Table 1）：白血球9200/ μ lと上昇，AST 274 IU/l，ALT 388 IU/l，LDH 980 IU/l，CK 7308 IU/lと著明な高CK血症を認めた。CEAは11.2 ng/mlと上昇を認めた。抗核抗体，抗Jo-1抗体は正常範囲内であった。

胸部X線写真：術後である以外に特記すべき異常なし。

胸部CT（Figure 2A）：気管前リンパ節の腫大を認めた。肺野に特記すべき異常なし。

FDG-PET（Figure 2B）：CTで認めた気管前リンパ節は，SUV max 6.21と集積亢進を認めた。

入院後経過：Gottron徴候をはじめとする皮疹，近位筋優位の筋力低下，筋把握痛，血清CKの上昇，全身性の炎症所見より，厚生労働省自己免疫調査研究班の診断基準を満たし皮膚筋炎と診断した。またCEA上昇および縦隔リンパ節腫大より肺癌の再発と診断した。

腫瘍随伴症候群の可能性を考え肺癌の治療を優先し，前回照射部位を避け縦隔リンパ節への放射線照射（60 Gy/30 fr）を開始したが，CKの上昇および筋力低下は増悪したためprednisolone 1 mg/kgを併用した。CK，AST，ALT，LDHともに減少に転じ，ASTおよびALTの上昇も皮膚筋炎によるものと思われたが筋力低下は進行し，自力での体動が困難となったため，より高く，持続時間の長い抗炎症効果を期待してbetamethasoneに変更した。肺癌の治療が不十分であると判断し化学療法を検討したが，手術検体より上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor，以下EGFR）遺伝子変異



Figure 1. Scaly erythema on the dorsum of the hands (A) and posterior cervical region (B).

Table 1. Examination of Admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	9.2×10 ³ /μl	TP	7.7 g/dl	CRP	2.4 mg/dl
Neu	80.0%	Alb	4.4 g/dl	RF	24.9 IU/ml
Eo	0.8%	BUN	19.9 mg/dl	IgG	1473 mg/dl
Baso	0.2%	Cre	0.8 mg/dl	IgA	342 mg/dl
Mono	6.2%	Na	140 mEq/l	IgM	64 mg/dl
Lym	12.8%	K	4.0 mEq/l	ANA	< ×40 EU
RBC	555×10 ⁴ /μl	Cl	97 mEq/l	Anti-Jo-1 Ab	<10 index
Hb	16.6 g/dl	T-bil	0.71 mg/dl	KL-6	175 U/ml
Hct	49.8%	AST	274 IU/l		
Plt	28.4×10 ⁴ /μl	ALT	388 IU/l	Tumor markers	
		LDH	980 IU/l	CEA	11.2 ng/ml
ESR		CK	7308 IU/l	CYFRA	2.1 ng/ml
30 min	4 mm	Aldolase	174.5 IU/l	Pro-GRP	25.3 pg/ml
60 min	14 mm	ALP	300 IU/l		
120 min	37 mm	Glu	271 mg/dl		

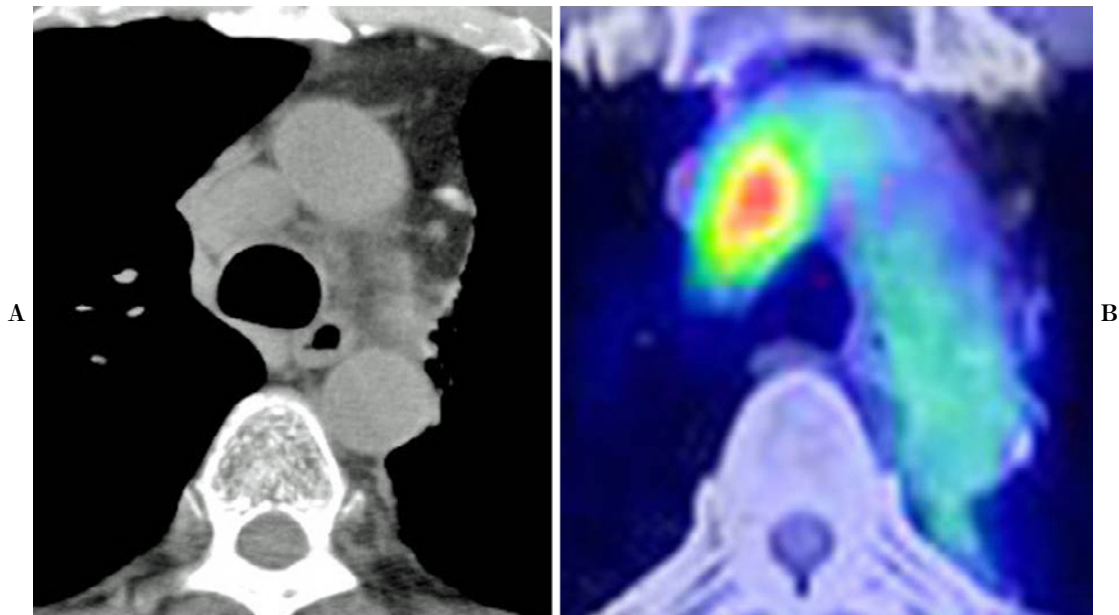


Figure 2. (A) Chest CT performed on admission shows swelling of lymph node #4R. (B) FDG-PET performed on admission shows abnormal accumulation in the lymph node #4R.

(exon 21 L858R)を認めたため、放射線との併用となることを本人、家族に十分説明のうえ、第19病日より gefitinib の投与を開始した。嚥下障害を併発したため、皮膚筋炎に対しても第29病日より cyclophosphamide 15 mg/kg 月1回投与を併用したが、5回投与のち出血性膀胱炎を発症したため中止した。第70病日頃より徐々に筋力の改善を認めた。病変に対して partial response が得られて betamethasone は漸減、 gefitinib 内服を継続して6カ月の入院の後リハビリテーション目的に他院へ転院した。3カ月のリハビリテーションの間に筋力の改善を認

め、最終的に自力での歩行が可能になった (Figure 3)。しかしながら8カ月後に多発肺内転移で再発、 gefitinib を中止して carboplatin, S-1 による化学療法を開始したが再び四肢の筋力低下およびCK上昇を認め、 betamethasone 投与を再開した。

皮膚筋炎の発症が肺癌再発と関連があるか過去の血清CK値の推移を検討したところ、肺癌の発症、再発いずれの時期においてもCK値の上昇を認め、治療により減少していることがわかった (Figure 4)。肺癌の再発と同時期に皮膚筋炎を発症したこと、過去のCKの推移により、

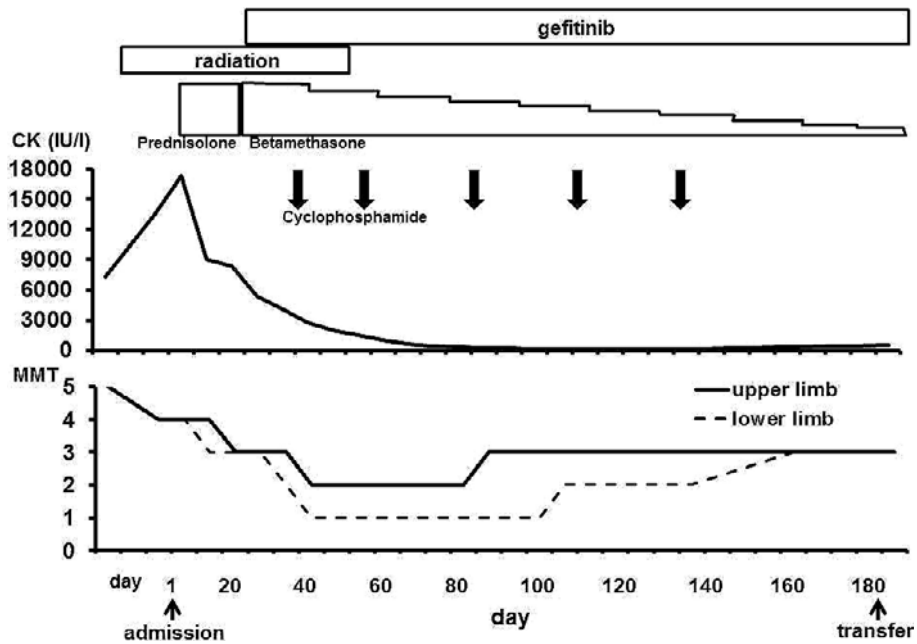


Figure 3. Clinical course and changes in the creatine kinase level, LDH and MMT of the extremities.

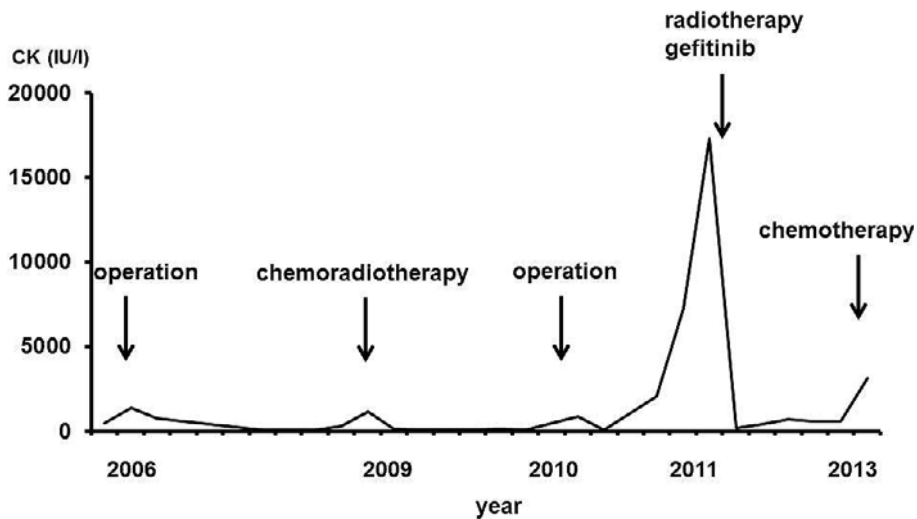


Figure 4. Changes in the creatine kinase level in relation to treatment.

肺癌の再発に伴う腫瘍随伴症候群による皮膚筋炎と診断した。

考 察

皮膚筋炎には15~30%の頻度で悪性腫瘍を合併するとされており、比較的高頻度である。¹ 合併する悪性腫瘍としては卵巣癌、肺癌、膀胱癌、胃癌が多い。² 皮膚筋炎に合併した肺癌症例の検討では、小細胞癌、扁平上皮癌、腺癌の順に多いとされ、本症例のように腺扁平上皮癌の

合併例は24例中1例のみであった。³ 悪性腫瘍と皮膚筋炎の発症時期の関係については、同時期または皮膚筋炎発症後に悪性腫瘍を認めることが半数以上を占める。特に肺癌の場合、肺癌先行例は24例中1例のみであったとの報告があり、³ 本症例のように肺癌が先行し皮膚筋炎を発症する例は稀であると考えられる。この理由として肺癌自体が予後不良の疾患であるため、皮膚筋炎発症まで生存に至らないことが考えられている。⁴

本症例は肺癌の再発と同時期に皮膚筋炎を発症したこ

と、肺癌の病勢と過去のCKの値が並行していることより、腫瘍随伴症候群の性格を有すると考えられた。腫瘍随伴症候群とは、腫瘍の浸潤、転移、圧迫により起こる症状ではなく、腫瘍の存在により遠隔部位の症候が出現したものとされる。悪性腫瘍を合併した皮膚筋炎の中で腫瘍随伴症候群の性格を有するものは、22%と低頻度である。⁵ 発症機序としては、腫瘍の産生する液性因子が臨床症状を引き起こすものと、腫瘍と標的組織の共通抗原と反応する特異抗体が血清に検出され臨床症状を起こすものが考えられている。⁶

悪性腫瘍の合併に関連する皮膚筋炎では本症例のように抗Jo-1抗体が陰性になることが多く、自己抗体として抗p155/140抗体が高率かつ特異的に上昇することが報告されているが、⁷ 本症例では測定できていない。本症例は肺癌発症から皮膚筋炎を発症するまでに5年間と長期間を要した。過去の再発時にCK上昇を認めたが、筋力低下および皮疹を認めず皮膚筋炎と診断することは困難であったと考える。過去には乳癌術後26年後の再発時に皮膚筋炎を発症した例が報告されている。⁸ 本症例は肺癌発症後、定期的な経過観察が行われていたが、皮膚筋炎を発症する前の受診は6カ月の間隔が空いていた。肺癌の発症、過去の再発時は、十分な特異抗体が産生されない間に治療が奏功したためCKが上昇するのみに留まり、皮膚筋炎を発症した際は腫瘍量自体は少ないものの、特異抗体が産生され、標的組織への親和性が増し、皮膚筋炎を発症するのに十分な期間を有していた可能性が考えられた。

腫瘍随伴性皮膚筋炎の治療において、悪性腫瘍の治療を優先することにより筋炎の改善を認めることがあるが、その頻度は10~40%とされており必ずしも多くはない。皮膚筋炎の治療としてはステロイドが主体であるが、ステロイド抵抗性であることも多く、azathioprine, methotrexate, cyclophosphamideなどの免疫抑制剤や免疫グロブリン大量療法などを行う場合がある。⁹ 本症例においても、肺癌の治療として全身的な治療を行うか局所的な治療を行うか苦慮した。皮膚筋炎に対して今後ステロイドや免疫抑制剤を使用する可能性があること、標的病変が縦隔リンパ節のみであったことより、局所治療を選択した。しかしながら、症状の増悪を招く結果となったためステロイドの投与を開始したが筋力低下を改善させることができず、嚥下障害を併発したため免疫抑制剤を併用した。

本症例では、放射線照射、ステロイドによる治療を行いCKの減少を認めたものの筋力低下の改善にはつながらなかったため、肺癌再発に対してgefitinibの投与を行った。gefitinibと放射線との併用を行うことについて日常臨床では一般的ではないが、過去の報告で肺臓炎を

含む毒性は軽度であったため、¹⁰ 十分な説明を行った後に投与するに至った。EGFR遺伝子変異を有する非小細胞肺癌患者においてEGFRチロシンキナーゼ阻害薬であるgefitinibが奏功することが知られており、プラチナ製剤併用と比較した第III相試験においてもgefitinibによる無増悪生存期間の有意な延長が示されている。^{11,12} またEGFR遺伝子変異を有するperformance status (PS)不良患者においても、gefitinibは79%の患者でPSを改善させることが示されている。¹³ しかしこれらの結果は大部分が腺癌患者におけるものであり、本症例のようにEGFR遺伝子変異を有する腺扁平上皮癌患者に対するgefitinibの効果を検討した報告は少なく、奏効率50%、無増悪生存期間は5.3カ月と、腺癌患者と比較すると効果は劣ることが報告されているのみである。¹⁴ 腺扁平上皮癌患者におけるEGFR遺伝子変異を有する割合は44%との報告があり、¹⁵ 腺癌患者とほぼ同様の割合であるため、積極的に遺伝子変異を確認し、症例を蓄積していくことが重要であると考えられた。

結 語

肺癌の再発を契機に腫瘍随伴症候群として皮膚筋炎を発症した1例を経験した。ステロイド・免疫抑制剤に加えgefitinib投与により症状の改善を認めた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

- 金子佳世子, 菊池りか, 新井洋子, 肥田野信. 皮膚筋炎と悪性腫瘍. 皮膚臨床. 1985;27:499-505.
- Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellemkjaer L, Airio A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet*. 2001;357:96-100.
- Fujita J, Tokuda M, Bandoh S, Yang Y, Fukunaga Y, Hojo S, et al. Primary lung cancer associated with polymyositis/dermatomyositis, with a review of the literature. *Rheumatol Int*. 2001;20:81-84.
- 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. 日呼吸会誌. 2010;48:118-122.
- Bonnetblanc JM, Bernard P, Fayol J. Dermatomyositis and malignancy. A multicenter cooperative study. *Dermatologica*. 1990;180:212-216.
- 沼田尊功, 川畑絢子, 藤田 雄, 坊野恵子, 田村久美, 三上慈郎, 他. 化学療法による骨髓抑制時に皮膚筋炎の再燃を繰り返した小細胞肺癌の1例. 日呼吸会誌. 2008;46:1059-1064.
- Targoff IN, Mamyrova G, Trieu EP, Perurena O, Koneru B, O'Hanlon TP, et al. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3682-3689.

8. Murgić J, Prpić M, Kirac I, Camino-Varela AM, Bolanca A, Kusić Z. Dermatomyositis as paraneoplastic syndrome of peritoneal and ovarian relapse after long-term complete remission in patient with metastatic bilateral breast cancer. *Coll Antropol*. 2012;36:325-329.
9. Amato AA, Griggs RC. Treatment of idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Neurol*. 2003;16:569-575.
10. Niho S, Ohe Y, Ishikura S, Atagi S, Yokoyama A, Ichinose Y, et al. Induction chemotherapy followed by gefitinib and concurrent thoracic radiotherapy for unresectable locally advanced adenocarcinoma of the lung: a multicenter feasibility study (JCOG 0402). *Ann Oncol*. 2012;23:2253-2258.
11. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:121-128.
12. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010;362:2380-2388.
13. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, Maemondo M, Okinaga S, Mikami I, et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2009;27:1394-1400.
14. Shukuya T, Takahashi T, Kaira R, Ono A, Nakamura Y, Tsuya A, et al. Efficacy of gefitinib for non-adenocarcinoma non-small-cell lung cancer patients harboring epidermal growth factor receptor mutations: a pooled analysis of published reports. *Cancer Sci*. 2011;102:1032-1037.
15. Kang SM, Kang HJ, Shin JH, Kim H, Shin DH, Kim SK, et al. Identical epidermal growth factor receptor mutations in adenocarcinomatous and squamous cell carcinomatous components of adenosquamous carcinoma of the lung. *Cancer*. 2007;109:581-587.