

CASE REPORT

悪性腫瘍随伴皮膚筋炎を伴った胸腺癌の1例

宮田 亮¹・大政 貢¹・大竹洋介¹・
石原美佐²・藤本 遼¹・青木 稔¹

A Case of Cancer-associated Dermatomyositis in a Patient with Thymic Carcinoma

Ryo Miyata¹; Mitsugu Omasa¹; Yosuke Otake¹;
Misa Ishihara²; Ryo Fujimoto¹; Minoru Aoki¹

¹Department of Thoracic Surgery, ²Department of Diagnostic Pathology, Nishi-Kobe Medical Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Thymic carcinoma is a cause of a cancer-associated dermatomyositis. **Case.** A 73-year-old female was referred to our hospital with sudden-onset dermatitis and was diagnosed with dermatomyositis. Since steroid therapy was accompanied by the waxing and waning of the patient's skin symptoms, cancer-associated dermatomyositis was suspected. Chest computed tomography revealed a lobular anterior mediastinal tumor of 42 mm in diameter with mediastinal and supraclavicular lymphadenopathy. Thymectomy with resection of the invaded pericardium and left brachiocephalic vein and lymphadenectomy were performed via median sternotomy. A pathological examination revealed a poorly differentiated squamous cell carcinoma of the thymus with metastatic lymph nodes (pT1aN2M0, stage IVb). Although the clinical symptoms of dermatomyositis were ameliorated soon after resection, the patient's skin rashes worsened after the recurrence of thymic carcinoma. **Conclusion.** The abrupt development of symptoms and the remission of skin symptoms in response to the therapeutic process were helpful as evidence of thymic cancer-associated dermatomyositis.

(JLCC. 2016;56:189-193)

KEY WORDS — Thymic carcinoma, Dermatomyositis, Paraneoplastic syndrome

Corresponding author: Minoru Aoki.

Received December 1, 2015; accepted February 29, 2016.

要旨 — **背景.** 胸腺癌は悪性腫瘍関連皮膚筋炎の原因となり得る。 **症例.** 73歳, 女性。皮膚筋炎を急速に発症し, ステロイド治療を開始された。症状が安定しないため悪性腫瘍合併を疑った。精査時に胸部CTにて前縦隔に長径42mmの分葉状の結節および縦隔, 鎖骨上窩リンパ節腫大を指摘された。診断と治療を兼ねた胸骨正中切開前縦隔腫瘍切除術, 拡大胸腺摘出術, 心膜・縦隔胸膜・左腕頭静脈合併切除術, リンパ節郭清術が行われた。病

理組織検査ではリンパ節転移を伴う胸腺原発扁平上皮癌(pT1aN2M0, stage IVb)と診断された。皮膚筋炎症状は術後速やかに改善したが, 術後4か月後に肝転移再発を認め, 以後皮膚症状が再増悪した。 **結語.** 本症例の皮膚筋炎は, 突然の発症, 切除後の改善, 再発時の再増悪のため, 胸腺癌に随伴する病態と考えた。

索引用語 — 胸腺癌, 皮膚筋炎, 腫瘍随伴症候群

背景

今回我々は, 胸腺癌の腫瘍随伴症状として皮膚筋炎を

発症したと考えられた症例を経験した。皮膚筋炎を合併した胸腺癌を切除した後に皮膚筋炎が軽快した報告は稀にあるが, 術後再発時に皮膚筋炎が増悪した報告はこれ

西神戸医療センター¹呼吸器外科, ²病理診断科。
論文責任者: 青木 稔。

受付日: 2015年12月1日, 採択日: 2016年2月29日。

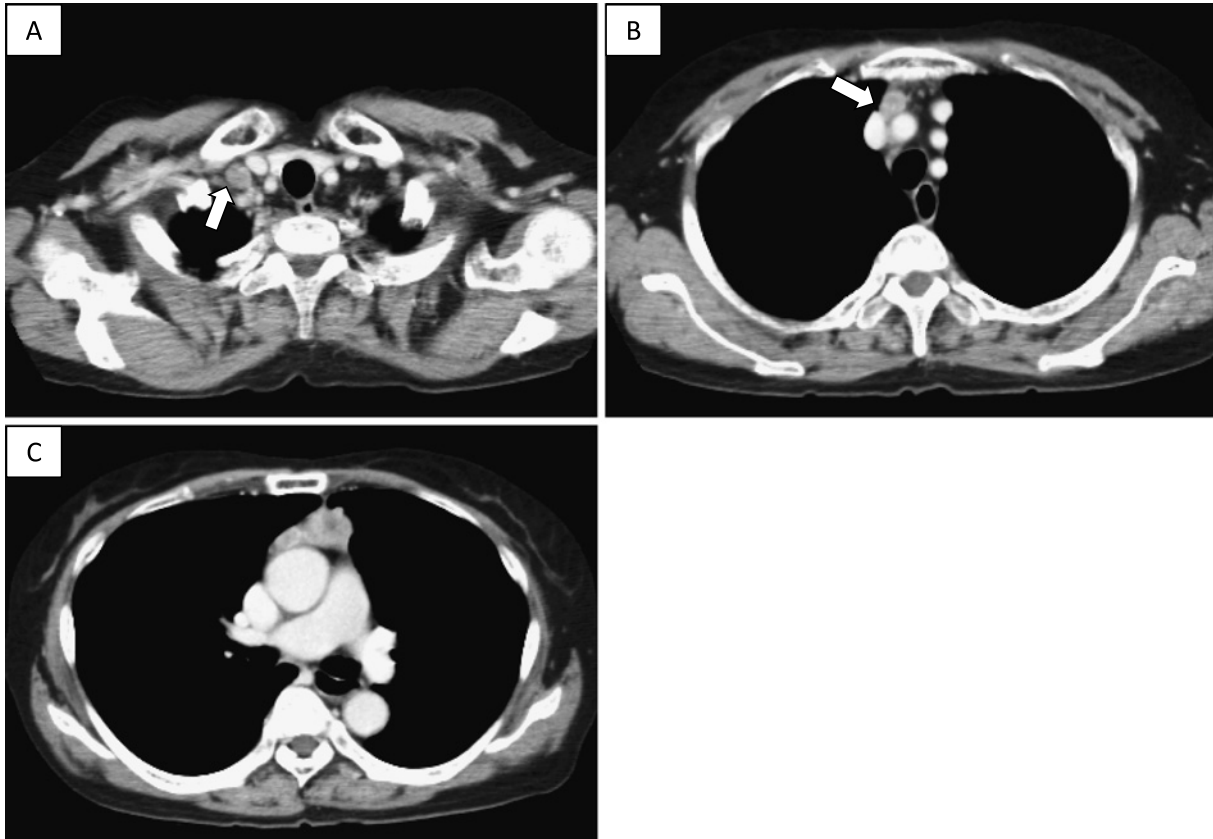


Figure 1. Contrast-enhanced chest computed tomography. **A:** Right subclavian lymphadenopathy (white arrow). **B:** Pre-vascular lymphadenopathy (white arrow). **C:** A lobular anterior mediastinal tumor of 42 mm in diameter.

までになく、文献的考察を含めて報告する。

症 例

症例：73歳，女性。

主訴：皮膚紅斑，筋肉痛，嚥下困難感。

既往歴：70歳 高血圧症。

喫煙歴：なし。

現病歴：2014年9月下旬より顔面と手に掻痒感を伴う皮疹が出現し，近医で対症療法を受けていた。同年10月下旬より蝶形紅斑，Gottron徴候，筋肉痛が出現した。当院で精査が行われ，皮膚筋炎と診断された。Prednisolone (PSL) 20 mg/dayの投与を開始されたが，筋炎症状は改善するものの皮膚症状は増悪と軽快を繰り返すため，悪性腫瘍の合併が疑われた。手術の1か月前に造影CTを撮像され，前縦隔腫瘍，鎖骨上窩リンパ節，縦隔リンパ節（血管前リンパ節）の腫脹を指摘されたため，診断と治療を兼ねた手術を行うことになった。

身長：144 cm。

体重：41 kg。

皮膚症状：ヘリオトロープ疹，蝶形紅斑，ショールサイン，爪周囲紅斑を認めた。Gottron徴候は認めたが，明

瞭ではなかった。

血液検査所見：AST 58 IU/l，ALT 42 IU/l，LDH 433 IU/l，CK 408 IU/l，アルドラーゼ 9.4 IU/l [基準値 2.7～5.9]，ミオグロビン 263 ng/ml [基準値 25～58]，MMP-3 241.2 ng/ml [基準値 17.3～59.7]，RF 4 IU/ml [基準値 0～15]，CH50 42.4 U/ml [基準値 30～50]，抗核抗体：陰性，抗Jo-1抗体：陰性，抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体（抗ARS抗体）：陰性。

皮膚生検：表皮に軽度の液状変性があり，真皮の浅層には単核球の細胞浸潤が主に血管周囲に見られた。真皮の浅層にムチンの沈着が確認された。

筋電図：上下肢で筋原性の変化を認め，筋炎と診断された。

以上の所見より，皮膚筋炎と診断された。

腫瘍マーカー：CEA 2.2 ng/ml，SCC 1.2 ng/ml，CYFRA 1.4 ng/ml [基準値 2.3 以下]，NSE 28.9 ng/ml，sIL-2R 667 U/ml [基準値 124～466]。

頸胸腹部造影CT (Figure 1)：鎖骨上窩リンパ節，血管前リンパ節に2か所のリンパ節の腫大を認めた。前縦隔に長径42 mmの分葉状の腫瘤を認めた。

FDG-PET/CT (Figure 2)：前縦隔の腫瘤 (SUVmax：

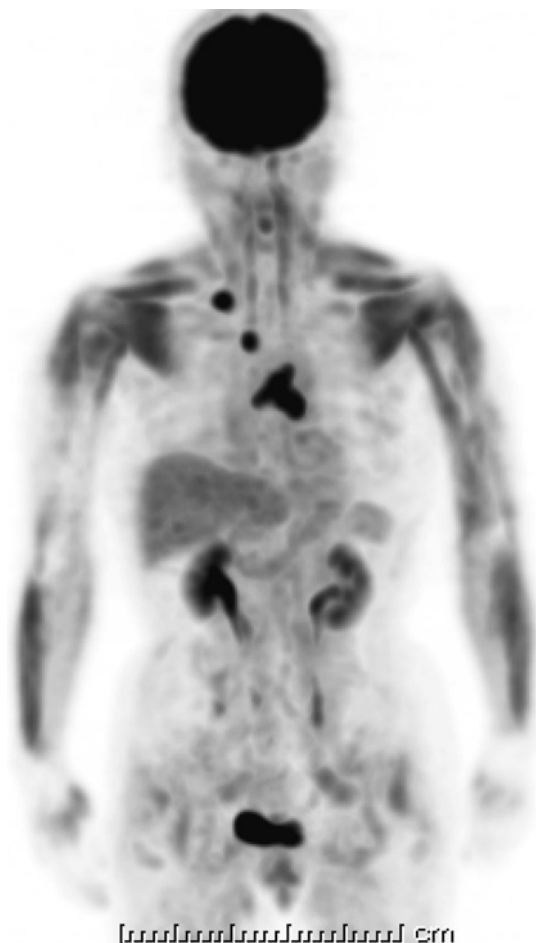


Figure 2. FDG-PET shows the abnormal accumulation of the anterior mediastinal tumor (SUVmax: 7.80), right subclavian lymphadenopathy (SUVmax: 8.25), pre-vascular lymphadenopathy (SUVmax: 6.49), and the skeletal muscles in the upper limbs.

7.80), 右鎖骨上窩リンパ節 (SUVmax : 8.25), 右血管前リンパ節 (SUVmax : 6.49) に FDG の集積を認めた。また、両側肩関節周囲、上肢の骨格筋にも FDG の集積亢進を認めた。他には病的な集積を認めなかった。

以上の検査所見を踏まえ、他科と合同で検討し、画像上、臨床上完全切除可能であるリンパ節転移を伴う胸腺上皮性腫瘍と考えた。アプローチは、経皮的に生検可能である病変を認めないことと、胸腺上皮性腫瘍が最も考えられるため、胸腔鏡であれば播種の可能性があることから、胸骨正中切開下に腫瘍の生検を行うこととした。可能性は高くないが、術中診断で悪性リンパ腫と診断されるも永久病理検査で胸腺上皮性腫瘍と判明したならば速やかに再手術を行い、術後に追加治療を行う方針とした。

手術所見：胸骨正中切開で前縦隔腫瘍切除術、拡大胸腺摘出術を行った。腫瘍は心膜、左腕頭静脈に強固に癒

着し、心膜、左腕頭静脈を合併切除した。右鎖骨上窩リンパ節は、胸骨を第2肋間で横切開し摘出した。

病理組織学所見 (Figure 3) : 明瞭な核小体を有する大型腫瘍細胞が敷石状、索状に増殖している。大きな胞巣では中央部に壊死を伴い、核分裂像を多数認めるが、明らかな角化や細胞間橋は確認されない。免疫組織化学法では、腫瘍細胞は c-kit, p40 が陽性で、CD5 は陰性であったが、形態と合わせて胸腺原発の扁平上皮癌と診断された。断端は下極でわずかに陽性と判定された。摘出リンパ節のいずれにも腫瘍細胞の転移を認めた。病理病期¹ は pT1aN2M0, stage IVb であった。

術後経過：筋炎症状は術後速やかに消失し、皮膚症状もほぼ消失した。PSL を漸減しても皮膚筋炎の明らかな増悪を認めなかった。前縦隔に術後放射線照射を行った (50 Gy/25 Fr)。術後3か月目より肝酵素の上昇を認め、術後4か月目に肝生検にて胸腺癌の転移再発と診断され、同時期より皮膚症状が再増悪した。肝転移再発に対して化学療法 (carboplatin + gemcitabine, 3コース) が行われ、転移病変の縮小を認めた。術後9か月目に肝転移病変の再増大を認め、化学療法 (docetaxel) を行われたが腫瘍は増大を続けたため、1コースで中止となった。以降は best supportive care を行い、術後11か月目に死亡した。再発診断時に CYFRA が 6.9 ng/ml に上昇していたが、化学療法後は 3.5 ng/ml に低下し、死亡前は 17.1 ng/ml まで上昇していた。

考 察

本症例では、皮膚筋炎発症時の精査にて胸腺癌が認められ、胸腺癌切除後に急速に皮膚筋炎の症状の改善を認め、転移再発時に皮膚筋炎が再増悪したことから、本症例における皮膚筋炎は胸腺癌による腫瘍随伴症状であると考えた。

皮膚筋炎の約3分の1は paraneoplastic phenomenon として発症する。² また、皮膚筋炎において、高齢発症症例、急速発症で重症である症例、治療不応例などでは悪性腫瘍を合併している可能性がある³ とされる。³ 本症例では皮膚筋炎が突然発症し、発症後2か月経過した時点でCTを撮像されたことを契機に、胸腺癌の診断に至った。我々が検索し得た限りでは、胸腺癌に皮膚筋炎を合併した症例はこれまでに自験例を含めて9例報告されている (Table 1)。^{4,11} 手術が行われていた7例のうち5例で周囲への浸潤を認め、治療が行われていた8例全例で症状の著明な改善を認めた。再発と皮膚筋炎再燃の記載は自験例以外に1例あり、⁸ 皮膚転移、多発リンパ節転移で再発したが、皮膚筋炎の再増悪を認めなかった。自験例は術後4か月に多発肝転移と診断され、ほぼ同時期より皮膚筋炎が再増悪した。胸腺癌を合併した皮膚筋炎

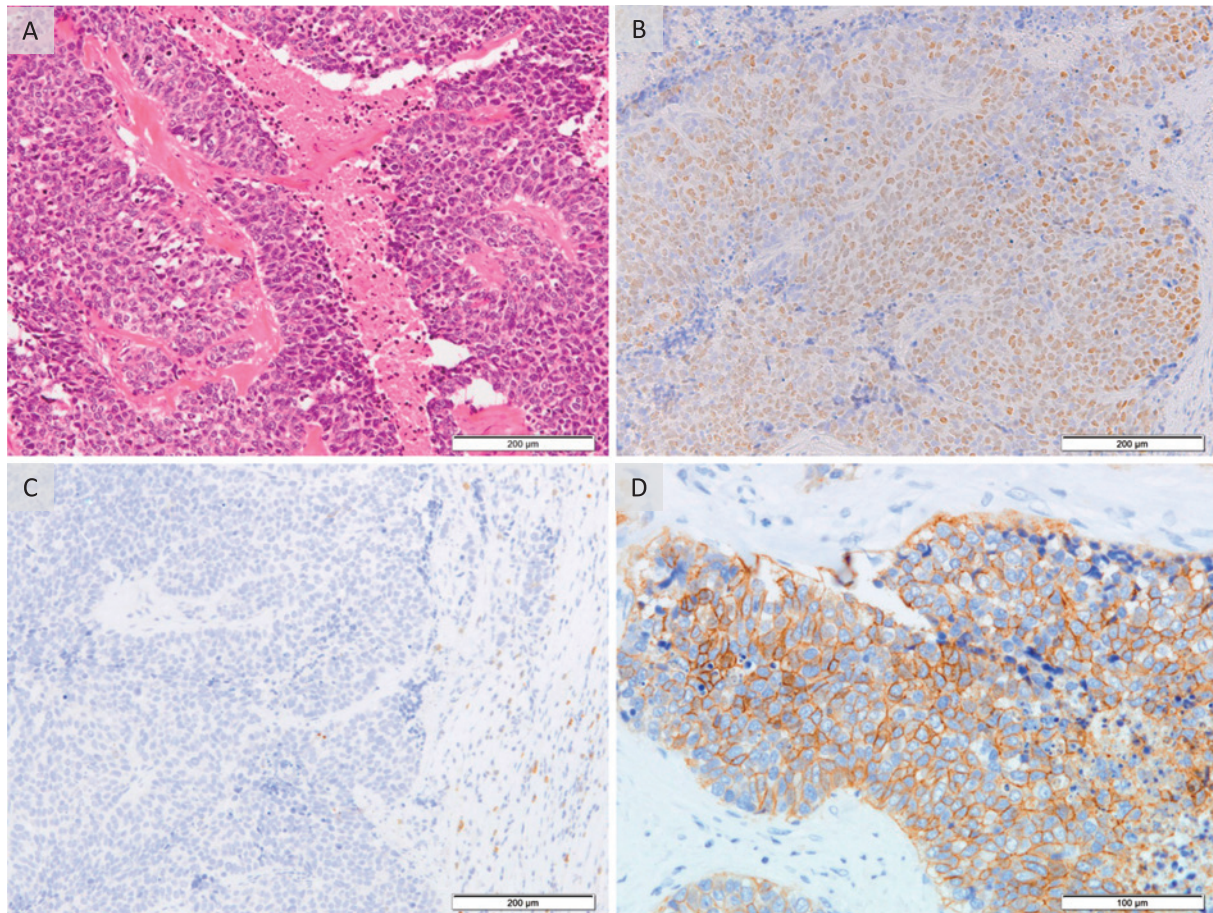


Figure 3. The histopathological findings of the anterior mediastinal tumor. **A:** HE staining. The tumor consisted of large sheets or nests with focal necrosis. The tumor cells were large and polygonal without obvious keratinization. **B:** Immunohistochemical staining was positive for p40. **C:** Immunohistochemical staining was negative for CD5. **D:** Immunohistochemical staining was positive for c-kit.

Table 1. The Reported Cases of Thymic Carcinoma and Dermatomyositis in Japan

Source	Age	Sex	Initial symptom	Therapy	Invasion	Symptomatic improvement	Cancer recurrence	Relapse of the initial symptom
Akimoto, et al. (2013) ⁴	55	F	DM	CT	ND	+	ND	ND
Furukita, et al. (2011) ⁵	71	M	DM	ND (Autopsy)	+	ND	ND	ND
Azuma, et al. (2009) ⁶	66	M	DM/PM	OP	-	+	ND	ND
Takahashi, et al. (2008) ⁷	53	M	DM	OP	+	+	ND	ND
Ohtsuki, et al. (2008) ⁸	53	M	DM	OP+CT	+	+	+	-
Kagaya, et al. (2004) ⁹	55	M	DM	OP	+	+	ND	ND
Hotei, et al. (1997) ¹⁰	68	F	DM	OP+RT	+	+	ND	ND
Kurusu, et al. (1994) ¹¹	73	M	DM	OP+RT	-	+	ND	ND
Our case	73	F	DM	OP	+	+	+	+

Abbreviations: F, female; M, male; DM, dermatomyositis; PM, polymyositis; CT, chemotherapy; ND, not described; OP, operation; RT, radiotherapy.

は稀な病態ではあるが、胸腺癌治療により皮膚筋炎の改善が期待できる。また、皮膚筋炎合併例は進行期が多く、再発率も高いと考えられるが、再発時には皮膚筋炎も再

燃する可能性がある。

腫瘍随伴症候群は原因癌腫を治療することで軽減もしくは消失が期待できるが、再発時に症状が再増悪するか

どうかは明らかになっていない。我々が検索し得た限りでは、皮膚筋炎を合併した胸腺癌に対して外科手術を行うことで皮膚筋炎が消失した報告は、これまでに2例あり、^{7,12} いずれの症例も完全切除後に皮膚症状、筋炎症状が消失していた。本症例では肉眼的には完全切除を行い得たが、顕微鏡的にわずかな癌の遺残を認めた(R1)。しかしながら、転移再発を認めるまでは皮膚症状、筋炎症状のいずれも消失していた。

皮膚筋炎に特異的な抗体として、抗ARS抗体、抗Mi-2抗体が知られていたが、近年になって抗melanoma differentiation antigen 5 (MDA5)抗体、抗transcriptional intermediary factor 1 (TIF1)抗体、抗nuclear matrix protein 2 (NXP-2)抗体などが報告され、皮膚筋炎患者の約80%に疾患特異的自己抗体が陽性となることが明らかになってきた。³ これらの中で、抗TIF1抗体が悪性腫瘍合併に関連しているとされ、成人皮膚筋炎の13~21%で陽性になるとされる。^{13,14} また、メタアナリシスによると、抗TIF1抗体による悪性腫瘍関連皮膚筋炎の感度は78%、特異度は89%であった。² 抗TIF1抗体の検索は現在のところ臨床試験段階で、一般には行われていない。⁴ 悪性腫瘍の合併を認めなかった皮膚筋炎症例において、性別、年齢を調整した悪性腫瘍の発症リスクは健常人の3.0~7.7倍と言われているが、³ 経過観察期間中の悪性腫瘍の検索を行うべき時期に関しては明らかになっておらず、抗TIF1抗体の推移が検索時期の指標となることが期待されている。¹⁵

結語

悪性腫瘍関連皮膚筋炎として、胸腺癌に合併し、胸腺癌の治療、再発に応じて皮膚筋炎の軽快、増悪をみた症例を経験した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：皮膚筋炎の診断を行っていただいた当院皮膚科の堀川達弥先生、胸腺癌の組織診断にご助言を賜りました当院病理診断科の橋本公夫先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第56回日本肺癌学会学術集会（横浜市）にて発表した。

REFERENCES

1. Detterbeck FC, Stratton K, Giroux D, Asamura H,

- Crowley J, Falkson C, et al. The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: proposal for an evidence-based stage classification system for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol*. 2014;9(Suppl 2):S65-S72.
2. Trallero-Araguás E, Rodrigo-Pendás JÁ, Selva-O'Callaghan A, Martínez-Gómez X, Bosch X, Labrador-Horrillo M, et al. Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:523-532.
3. Shah AA, Casciola-Rosen L, Rosen A. Review: cancer-induced autoimmunity in the rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:317-326.
4. 秋本成宏, 水野 寛, 新津佳恵, 江川博彌, 加治賢三, 藤本 学. 胸腺癌を合併した抗155/140抗体陽性皮膚筋炎の1例. *臨床皮膚科*. 2013;67:322-326.
5. 古北一泰, 高野浩章, 浦田知之, 中井登紀子. 皮膚筋炎の治療中にサイトメガロウイルス感染症を合併した1例. *皮膚科の臨床*. 2011;53:873-877.
6. Azuma Y, Shiga K, Ishii R, Yamaguchi T, Niwa F, Nakagawa M. Polymyositis with atypical pathological features associated with thymic carcinoma. *Intern Med*. 2009;48:163-168.
7. Takahashi F, Tsuta K, Nagaoka T, Miyamoto H, Saito Y, Amano H, et al. Successful resection of dermatomyositis associated with thymic carcinoma: report of a case. *Surg Today*. 2008;38:245-248.
8. 大月垂希子, 黛 暢恭, 池田志孝. 皮膚筋炎を合併した胸腺癌の皮膚転移の1例. *西日本皮膚科*. 2008;70:43-45.
9. 加賀谷真起子, 嵯峨賢次, 鎌田麻子, 兼古理恵, 大森房之, 神保孝一, 他. 胸腺癌を合併した皮膚筋炎. *臨床皮膚科*. 2004;58:441-444.
10. 布袋祐子, 木花いづみ. 皮膚筋炎の5例. *臨床皮膚科*. 1997;51:449-452.
11. 栗栖純穂, 長田博昭, 横手薫美夫, 山手 昇. Sjögren症候群・橋本病・皮膚筋炎に合併した胸腺癌の1切除例. *日呼外会誌*. 1994;8:812-815.
12. Dell'Amore A, Asadi N, Caroli G, Dolci G, Bini A, Stella F. Paraneoplastic dermatomyositis as presentation of thymic carcinoma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;61:422-425.
13. Kaji K, Fujimoto M, Hasegawa M, Kondo M, Saito Y, Komura K, et al. Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. *Rheumatology*. 2007;46:25-28.
14. Targoff IN, Mamyrova G, Trieu EP, Perurena O, Koneru B, O'Hanlon TP, et al. Childhood Myositis Heterogeneity and International Myositis Collaborative Study Groups. A novel auto antibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3682-3689.
15. 藤本 学. 皮膚筋炎特異抗体の最近の知見. *臨床神経*. 2014;54:1110-1112.