

CASE REPORT

腫瘍随伴症候群が疑われる多発性筋炎を発症した肺扁平上皮癌の1例

石川 立¹・本田宏幸¹・小野貴広¹・
中田尚志¹・北村公一²・森 裕二¹

A Case of Squamous Cell Lung Carcinoma with Polymyositis Suspected of Being Paraneoplastic Syndrome

Tatsuru Ishikawa¹; Hiroyuki Honda¹; Takahiro Ono¹;
Hisashi Nakata¹; Koichi Kitamura²; Yuji Mori¹

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Rheumatism, Hakodate Goryoukaku Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Polymyositis rarely occurs after a diagnosis of lung cancer. **Case.** A 63-year-old man had been diagnosed with squamous cell lung carcinoma (T4N2M1b, c-stage IV) in February 2015. He had been treated with chemotherapy consisting of carboplatin (CBDCA) and tegafur/gimeracil/oteracil (S-1) and had shown stable disease with this treatment. However, his creatinine kinase (CK) levels began to increase during the chemotherapy. Rhabdomyolysis by S-1 was initially suspected, so the chemotherapy was changed to CBDCA and nanoparticle-albumin-bound-paclitaxel (nab-PTX). However, his CK levels continued to increase, and he presented with a fever and weakness of the muscles. Myositis was suspected, and muscle biopsy was performed. The pathological findings confirmed polymyositis. The polymyositis improved with prednisolone (PSL) and immunosuppressant treatment. **Conclusions.** We should consider the possibility of polymyositis when the CK levels increase in patients with lung cancer.

(JLCC. 2016;56:278-283)

KEY WORDS — Polymyositis, Lung carcinoma, Paraneoplastic syndrome

Corresponding author: Tatsuru Ishikawa.

Received March 27, 2016; accepted April 25, 2016.

要旨 — **背景.** 肺癌の診断後に多発性筋炎を発症する例は稀である。**症例.** 症例は63歳男性。2015年2月に肺扁平上皮癌 (cT4N2M1b, stage IV) と診断され Carboplatin (CBDCA) および Tegafur/gimeracil/oteracil (S-1) による化学療法で安定の評価であった。化学療法中から creatinine kinase (CK) の上昇があり、当初 S-1 による横紋筋融解症が疑われたため、化学療法を CBDCA および Nanoparticle-albumin-bound-paclitaxel

(nab-PTX) に変更した。しかし CK の上昇が止まらず発熱や筋力低下を伴ってきたため、筋炎を疑い筋生検したところ、多発性筋炎と診断された。Prednisolone (PSL) および免疫抑制剤による治療で多発性筋炎は改善した。

結論. 肺癌に CK の上昇を併発した際には、多発性筋炎の可能性を考える必要がある。

索引用語 — 多発性筋炎, 肺癌, 腫瘍随伴症候群

はじめに

皮膚筋炎・多発性筋炎は悪性腫瘍を合併しやすいこと

が知られているが、癌が筋炎に先行することは稀である。肺癌の診断後に多発性筋炎を発症し、腫瘍随伴症候群が疑われた1例を経験したので、報告する。

症 例

症例：63歳，男性。

主訴：倦怠感，咳，血痰。

現病歴：2015年2月下旬に咳と血痰を主訴に当科を受診し，胸部X線(Figure 1)と胸部CT(Figure 2A, 2B)で左上葉肺癌が疑われ，同部位の経気管支肺生検で肺扁平上皮癌と診断された。FDG-PETなどより，左肺門から対側縦隔までのリンパ節転移と，左頸部リンパ節に遠隔転移を認め，stage IV (cT4N3M1b)と判断された。肺野

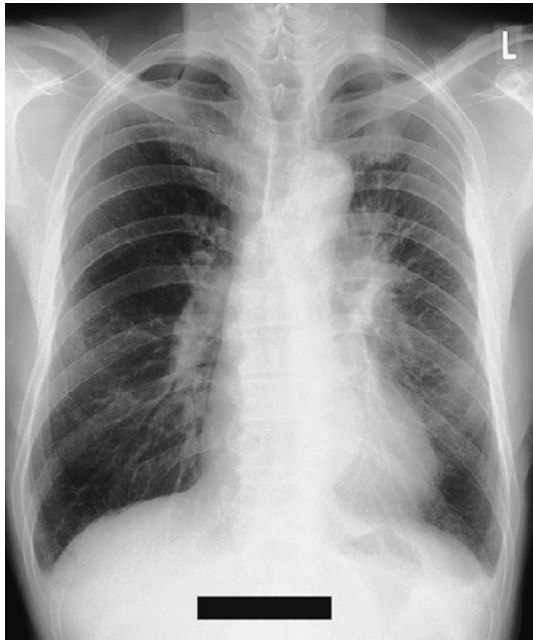


Figure 1. A chest X-ray on the initial visit showed a tumor shadow in the left hilar region.

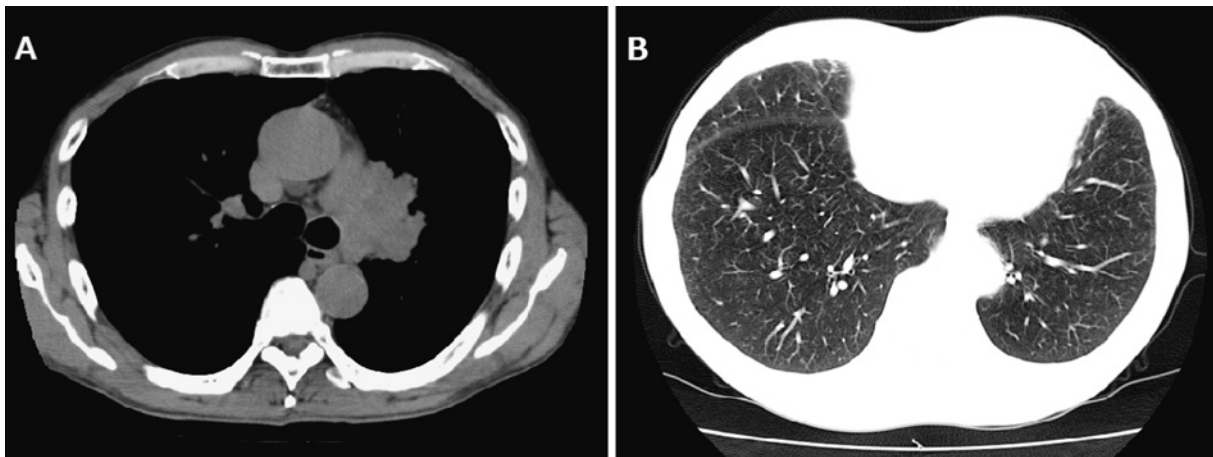


Figure 2. Chest CT performed on the initial visit showed a tumor with swollen lymph nodes in the left upper lobe (A) but otherwise no abnormalities in the lungs (B).

にはその他に特記すべき異常は認めなかった。4月上旬よりCBDCA+S-1による化学療法を3クール施行し，安定の評価であった。しかし，3クール目の開始時から血清CKの上昇を認めていた。当初は筋力低下を認めず，原因としてS-1の副作用による横紋筋融解症が考えられたため，化学療法レジメンを変更することとなり，7月中旬に入院となった。

生活歴：喫煙20本/日×30年。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：左肋骨骨折。

入院時現症：身長175cm，体重62.4kg，体温38℃，脈拍109/分，血圧116/76mmHg，SpO₂93%(室内気下)，意識清明，眼瞼結膜貧血・黄染なし，呼吸音清，心雑音なし，腹部平坦軟，両側三角筋・上腕二頭筋・上腕三頭筋に徒手筋力テストで3/5~4/5の筋力低下あり，筋把握痛あり，皮膚にゴットロン徴候やヘリオトロープ疹を含む異常所見なし。

入院時検査所見：WBC $8.4 \times 10^3/\mu\text{l}$ ，RBC $302 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，Plt $33.6 \times 10^3/\mu\text{l}$ で血算には明らかな異常はなかったが，AST 137 IU/l，ALT 78 IU/l，LDH 677 IU/l，CK 3625 IU/l，aldolase 24.6 IU/lと筋原性酵素が上昇し，筋肉の損傷を示唆する所見と，CRP 1.59 mg/dl，KL-6 1020 U/ml，SP-D 168 ng/mlと上昇し，間質性肺炎を示唆する所見を認めた。抗核抗体および抗Jo-1抗体は陰性であった(Table 1)。

胸部X線写真：左肺門腫瘍影と，新たに右下肺野に網状影を認めた(Figure 3)。

胸部CT：左上葉に，腫大したリンパ節と一塊になった腫瘍を認めた。右中下葉の胸膜下に新たに網状影を認めた(Figure 4A, 4B)。

入院後経過：入院後，CBDCA+nab-PTXによる化学

Table 1. The Laboratory Data on Admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	8.4 × 10 ³ /μl	TP	6.6 g/dl	CRP	1.59 mg/dl
<i>Neu</i>	84%	Alb	3.2 g/dl	RF	0.9 IU/ml
<i>Eo</i>	0%	BUN	10.7 mg/dl	ANA	< ×40 EU
<i>Baso</i>	0%	Cre	0.6 mg/dl	Anti-Jo-1 Ab	≤7.0 U/ml
<i>Mono</i>	5%	Na	127 mEq/l	KL-6	1020 U/ml
<i>Lym</i>	11%	K	4.3 mEq/l	SP-D	168 ng/ml
RBC	302 × 10 ⁴ /μl	Cl	95 mEq/l		
Hb	10.8 g/dl	Ca	8.2 mg/dl	Tumor markers	
Hct	30.7%	T-bil	0.5 mg/dl	SCC	4.5 ng/ml
Plt	33.6 × 10 ⁴ /μl	AST	137 IU/l	CYFRA	10 ng/ml
		ALT	78 IU/l		
		LDH	677 IU/l		
		CK	3625 IU/l		
		Aldolase	24.6 IU/l		
		ALP	358 IU/l		

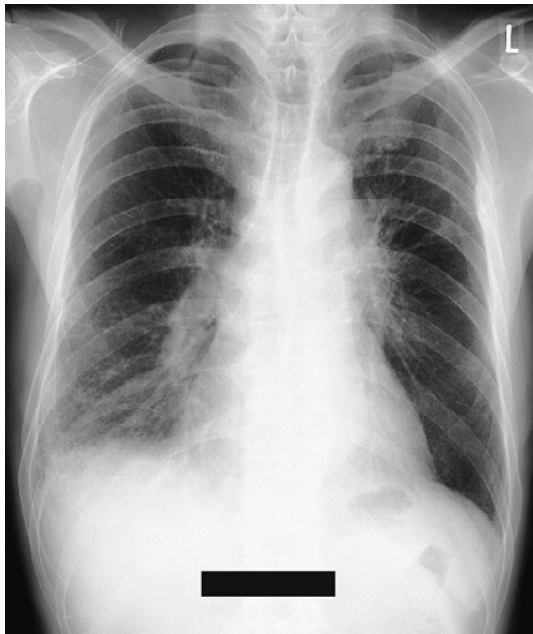


Figure 3. A chest X-ray on admission showed a tumor shadow in the left hilar region and a new reticular shadow in the right lower lung field.

療法を開始した。しかし S-1 の休薬から 3 週間以上経過しているにも関わらず CK の上昇が続いていた。抗核抗体および抗 Jo-1 抗体は陰性であったが、入院時には 38℃ 台の発熱や筋力低下を伴うようになっていた。皮膚症状は認めず、原因として多発性筋炎を疑った。

リウマチ科で左上腕三頭筋から筋生検が施行された。病理学的に筋線維の壊死などはなく、リンパ球を主体とした炎症細胞の浸潤が認められ、筋炎として矛盾しない

所見を得た (Figure 5)。厚労省の診断基準のうち、上肢または下肢の近位筋の筋力低下、筋肉の自発痛または把握痛、血清中筋原性酵素の上昇、全身性炎症所見、筋生検で筋炎の病理所見の 5 項目を満たし、多発性筋炎と確定診断された。

入院時に新たに確認された右中下葉の網状影は、画像所見と KL-6・SP-D の上昇から、間質性肺炎と考えられたが、片側性であり、非典型的な所見であった。

肺癌診断後に筋炎を発症したため、腫瘍随伴症候群を疑ったが、化学療法レジメンを変更しても筋炎の症状に改善を認めなかったため、PSL を 30 mg/日 で開始した。以降は解熱傾向となり、CK も明らかに低下傾向を示し (Figure 6)、筋力にも回復傾向がみられた。

多発性筋炎治療の一環として Methotrexate (MTX) を 1 mg/日 で追加したが、間質性肺炎は多発性筋炎に伴うものと考えられたため、多発性筋炎合併間質性肺炎に適応のある Tacrolimus (TAC) 2 mg/日 に変更した。

筋炎の治療を優先させるため、化学療法は休止していたが、腫瘍からの出血に起因すると思われる咯血を起こした。腫瘍の大きさには著変はなかったが、8 月末から CBDCA + nab-PTX による化学療法を再開し、治療効果は安定と評価した。筋炎は改善傾向となり、右中下葉の網状影も増悪なく経過したため、TAC を止めステロイド単独での加療に変更した。咯血の症状は治まったため 9 月中旬に退院となった。以降もステロイド治療の継続で筋炎は増悪することなく経過しており、肺癌に対する化学療法も継続できている。

考 察

皮膚筋炎および多発性筋炎は特発性炎症性筋疾患に含

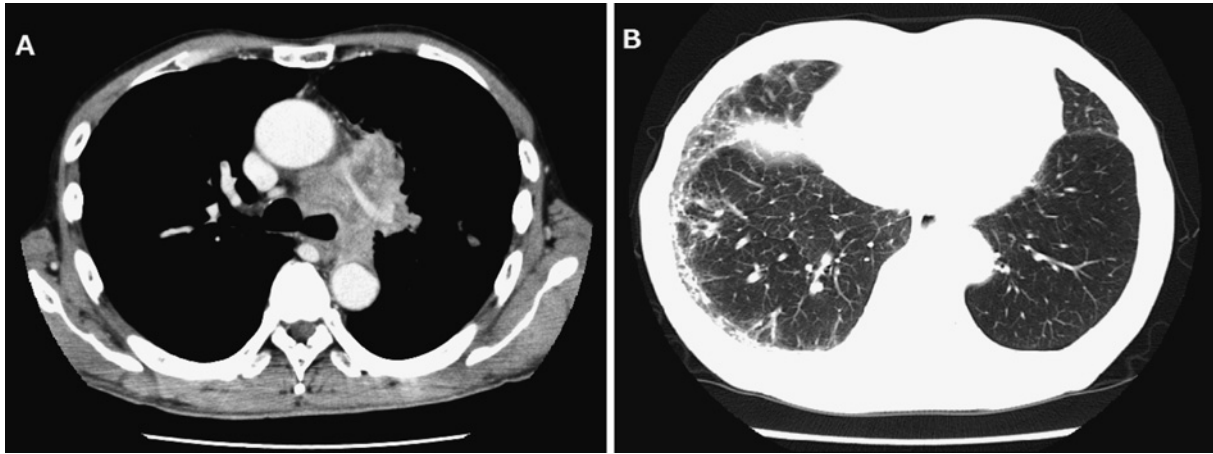


Figure 4. Chest CT performed on admission showed a tumor with swollen lymph nodes in the left upper lobe (A) and a subpleural reticular shadow in the right middle and lower lobes (B).

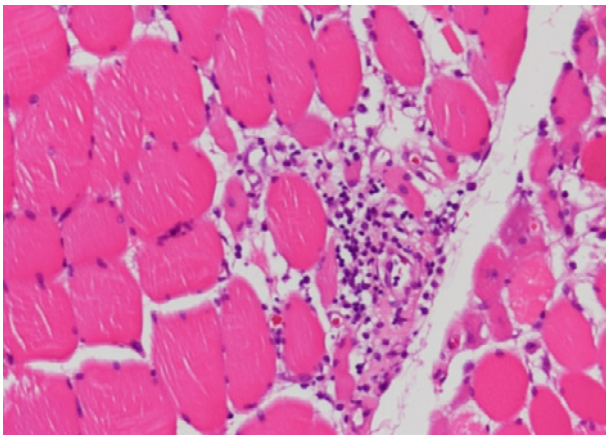


Figure 5. The pathological findings of the left triceps muscle revealing inflammatory cells (HE original magnification $\times 20$).

まれ、不均一な病態とされている。^{1,2} 症例によって臨床像は多彩であるが、両疾患の特徴の1つに、悪性腫瘍を合併しやすい点が挙げられる。悪性腫瘍の発生リスクについては大規模の試験では一定の傾向が示されており、Wangらはメタ解析により、悪性腫瘍の合併には高齢、男性、皮膚の壊死、嚥下障害、関節炎および肺合併症が関連していると報告している。³ 多発性筋炎の場合は悪性腫瘍の中でも特に非ホジキンリンパ腫、肺癌、膀胱癌が多いとされている。⁴ しかし、一般的には多発性筋炎は皮膚筋炎と比べると悪性腫瘍の合併頻度は少ないとされており、肺癌合併筋炎の報告は皮膚筋炎の場合が多い。^{5,9} また、悪性腫瘍は筋炎診断後2年以内に発見されることが多いとされており、肺癌合併症例の中でも肺癌が筋炎に先行する症例は少ない。⁵ Fujitaらは筋炎合併肺癌21例のうち肺癌先行例はわずかに1例のみであったと報告

しており、¹⁰ 自験例のように多発性筋炎が、肺癌の診断確定後に発症する例は非常に稀である。しかし肺癌と多発性筋炎が同一個体において極めて短い期間のうちに無関係に次々と発症したとは考えにくく、2つの疾患の発症には何らかの関係があると考えた方が自然と思われる。

自験例では、肺癌は化学療法にて安定の評価を得て、ある程度病勢を制御できていたと考えられるにも関わらず、CKが上昇し続け、やがて発熱や筋力低下などの筋炎の症状が顕在化した。肺癌と筋炎の病勢が一致していない経過は、腫瘍随伴症候群としては非典型的である。しかし、腫瘍随伴性の筋炎であっても肺癌に対する化学療法だけでは改善せず、ステロイドや免疫抑制剤による治療を必要とした症例も報告されており、^{7,8} 自験例でもステロイドと免疫抑制剤による治療の導入後よりCKの低下、解熱、筋力の回復を認めた。自験例は、当初は筋炎を認めず、咳嗽や血痰など肺癌の症状が先に顕在化し、肺癌の確定診断がなされてから約4ヶ月経過した後に筋炎を発症した経過からは、断定はできないが、腫瘍随伴性に多発性筋炎が発症した可能性が考えられる。また、一般的に自己抗体、抗Jo-1抗体は悪性腫瘍合併筋炎では陰性のことが多いとされているが、⁹ 自験例はこの点についても合致している。腫瘍随伴症候群が起きる機序としては、腫瘍が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あるとされており、近年になり悪性腫瘍合併筋炎の特異的な疾患標識抗体として抗155/140 kDa蛋白抗体が注目されているが、⁵ 自験例においては特異抗体の精査は行えておらず、定かではない。

また、自験例ではCKが上昇し始めた当初は筋力低下

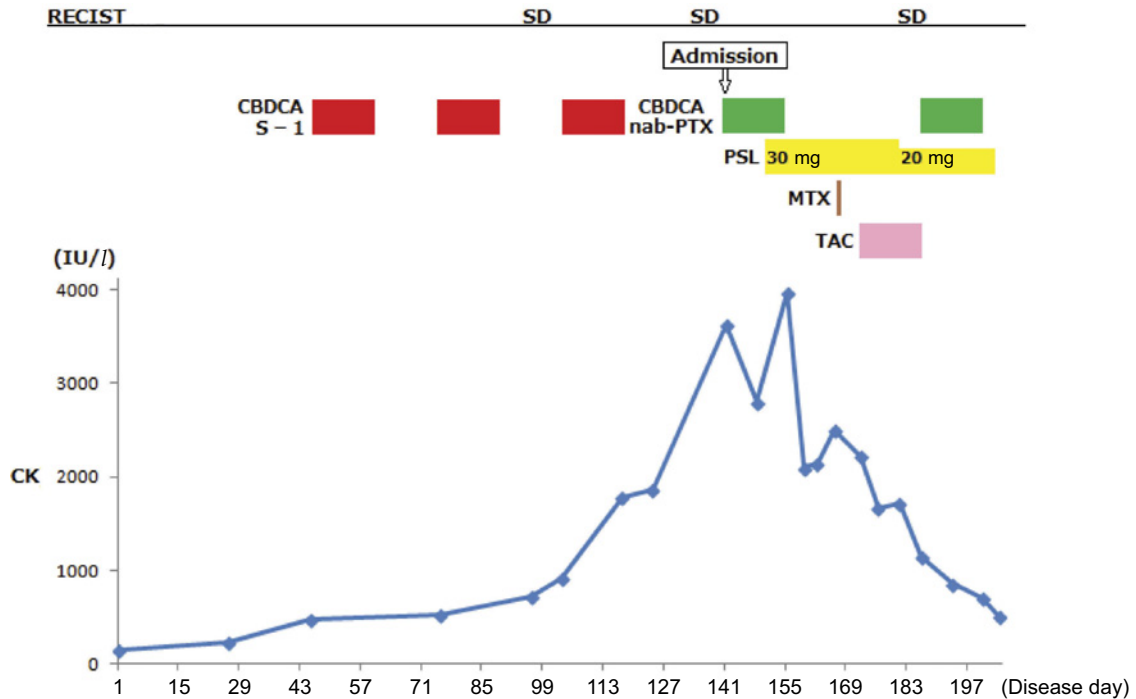


Figure 6. The clinical course and changes in the CK levels.

が目立たず、原因として化学療法で使用していたS-1による横紋筋融解症が疑われた。しかし、S-1による横紋筋融解症は非常に稀であり、自験例は薬剤休薬後もCKが上昇し続けている点が薬剤関連の病態としては非典型的と考えられた。筋生検でも筋線維の壊死などの横紋筋融解症に特徴的な所見は認められず、否定された。横紋筋融解症に限らず、薬剤性に筋障害をきたす場合もあるが、自験例では臨床所見および筋生検結果から多発性筋炎の診断に至っている。また、肺癌そのものが原因でCKが上昇する例も報告されており、¹¹このような病態についても慎重に鑑別することが必要と思われる。

皮膚筋炎・多発性筋炎には間質性肺炎の合併が多いことが知られており、4~5割の確率で合併すると報告されている。¹²典型的には両側下肺野優位の線状網状陰影が認められるが、自験例は網状影を右中下葉に認め、片側性であり非典型的であった。しかしながら当初は肺炎像を認めておらず、化学療法後の筋炎の発症と同時期に陰影の出現を認めた。このことから、薬剤性肺炎である可能性と筋炎に関連して発症した間質性肺炎である可能性が考えられるが、自験例の肺炎像は片側性で、いずれの場合を考えても典型的ではなく、また陰影に対する病理学的な検索が行えていないことから、両方の可能性を考えて治療を続けている。

結語

肺癌が先行した後、多発性筋炎を発症した1例を経験した。肺癌患者がCK上昇を伴った際には、多発性筋炎の可能性を考慮する必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

- Olsen NJ, Wortmann RL. 炎症性および代謝性筋肉疾患. アメリカ関節炎財団, 編集. リウマチ入門 (第11版日本語版). 東京: 日本リウマチ学会 (日本語版編集); 1999: 378-387.
- 湯原孝典, 松村高幸, 坂内通宏, 竹村博之, 鈴木博史, 河野一郎, 他. 肺癌を併発した多発性筋炎・強皮症重複症候群の1割検例. 日内会誌. 1988;77:738-739.
- Wang J, Guo G, Chen G, Wu B, Lu L, Bao L. Meta-analysis of the association of dermatomyositis and polymyositis with cancer. *Br J Dermatol*. 2013;169:838-847.
- Gabrilovich M, Raza M, Dolan S, Raza T. Paraneoplastic polymyositis associated with squamous cell carcinoma of the lung. *Chest*. 2006;129:1721-1723.
- 沼田尊功, 川畑絢子, 藤田雄, 坊野恵子, 田村久美, 三上慈郎, 他. 化学療法による骨髄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.
- Bursac DS, Sazdanic-Velikic DS, Tepavac AP, Secen NM. Paraneoplastic dermatomyositis associated with adenocarcinoma of the lung. *J Cancer Res Ther*. 2014;10:

- 730-732.
7. 友田義崇, 春田泰宏, 目井孝典, 宮崎佑介, 餘家浩樹. 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. *肺癌*. 2013;53:870-875.
 8. 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.
 9. Vincze M, Molnár PA, Zilahi E, Kapitány A, Dezso B, Takács I, et al. Primary lung adenocarcinoma associated with anti-Jo-1 positive polymyositis. *Joint Bone Spine*. 2011;78:209-211.
 10. 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.
 11. 戸田有宣, 松本 勲, 小田 誠, 渡邊 剛. 術前血清CKが異常高値を示した肺扁平上皮癌の1切除例. *肺癌*. 2010;50:162-165.
 12. 作 直彦, 大野彰二, 杉山幸比古, 北村 諭. 皮膚筋炎, 多発性筋炎に合併した間質性肺炎症例の検討. *日呼吸会誌*. 1998;36:585-589.