

CASE REPORT

Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema 症候群を合併した微小浸潤性肺腺癌の1切除例

鈴木克幸¹・塩野知志¹・早坂一希¹・
鎌水 佳¹・遠藤 誠¹・柳川直樹²

A Surgical Case of Minimally Invasive Adenocarcinoma Associated with Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema (RS3PE) Syndrome

Katsuyuki Suzuki¹; Satoshi Shiono¹; Kazuki Hayasaka¹;
Kei Yarimizu¹; Makoto Endoh¹; Naoki Yanagawa²

¹Department of Thoracic Surgery, ²Department of Pathology, Yamagata Prefectural Central Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) syndrome is a paraneoplastic syndrome that causes symmetrical synovitis with pitting edema at the periphery of the arms and legs. Although 10-40% of cases of RS3PE syndrome are associated with malignant tumors, few lung cancer-associated cases have been reported. **Case.** At his annual health check-up, a 67-year-old man was evaluated for an abnormal chest X-ray shadow. Computed tomography revealed a lung nodule of 0.9 cm (consolidation size: 0.3 cm) in the right S²b. After a one-year observation period, the nodule was found to have grown to 1.1 cm (consolidation size: 0.7 cm) in size; thus, we decided to perform surgical resection. In the two months before surgery, the patient had suffered from pitting edema of the bilateral legs. A detailed examination was performed; however, the cause of edema could not be identified. We performed right S² segmentectomy with hilar lymph node dissection and diagnosed minimally invasive adenocarcinoma (pT1miN0M0-stage IA1). His edema rapidly improved, and a follow-up examination at one year after surgery revealed no signs of recurrence of lung cancer or edema. We suspected that the RS3PE syndrome was associated with the patient's lung cancer. **Conclusion.** When evaluating lung cancer patients who develop symmetrical synovitis with pitting edema, we should consider the possibility of RS3PE syndrome.

(JJLC. 2018;58:105-110)

KEY WORDS — Lung cancer, RS3PE syndrome

Corresponding author: Satoshi Shiono.

Received December 5, 2017; accepted January 15, 2018.

要旨 — **背景.** Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) 症候群は腫瘍随伴症候群の1つで、左右対称性で四肢末梢の圧痕浮腫を伴う滑膜炎をきたす。RS3PE 症候群の10~40%に悪性腫瘍を合併するとの報告があるが、肺癌との合併は稀である。**症例.** 67歳男性、検診を契機に右肺S²に0.9 cm(浸潤径0.3 cm)の結節をCTで指摘された。1年後のCTで同結節は1.1 cm(浸潤径0.7 cm)と増大し手術の方針にした。また手術の2カ月前より両側足背の著明な浮腫があり、精査を行うも原因は不明であった。手術は右

S²区域切除術を施行、病理診断は微小浸潤性肺腺癌、pT1miN0M0 stage IA1であった。術翌日より浮腫の改善を認め、術後1カ月では完全に消失した。現在術後1年、肺癌及び浮腫の再発なく経過しており、後方視的ではあるがRS3PE 症候群の合併が考えられた。**結論.** RS3PE 症候群をきたした肺腺癌に対して切除術を施行し、症状軽快を認めた1例を経験した。肺癌に合併した急速に進行する浮腫を伴う関節炎を認めた場合には、RS3PE 症候群を鑑別に挙げる必要がある。

索引用語 — 肺癌, RS3PE 症候群

はじめに

Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) 症候群は1985年にMcCartyらが提唱した腫瘍随伴症候群の1つで、高齢者に急速に

発症する左右対称の四肢末梢圧痕浮腫を伴う滑膜炎を特徴とする症候群である。¹ RS3PE 症候群の10~40%に悪性腫瘍を合併するとの報告があるが、^{2,4} 肺癌との合併は稀である。今回われわれは術前足背の浮腫を認めた肺癌症例に対し肺切除を行い、術後症状の軽快を認め RS3PE

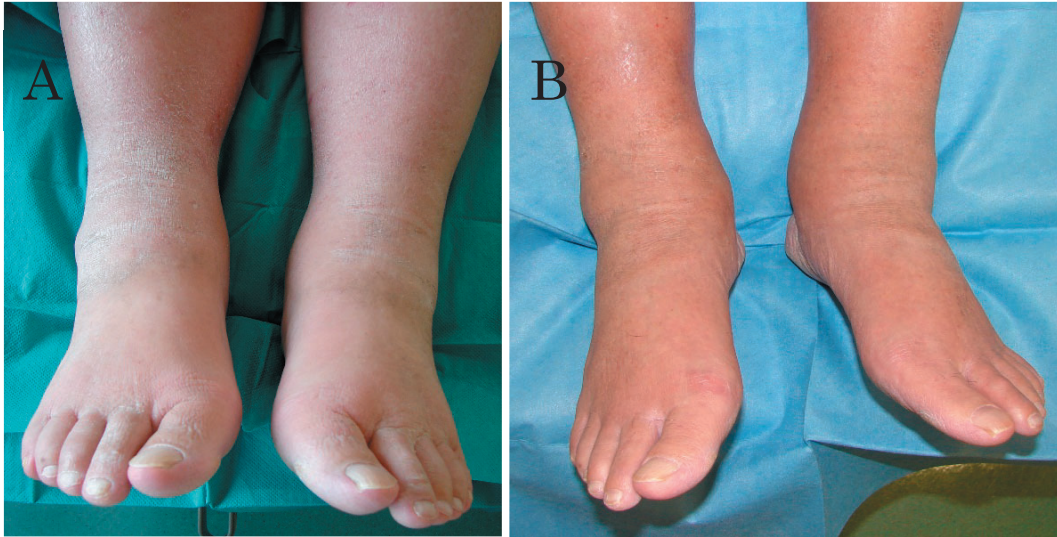


Figure 1. Pictures of the dorsum of the feet. (A) Swelling and edema at admission. (B) The resolution of swelling and edema at one month after surgery.

Table 1. The Laboratory Data on Admission

Hematology		Serological examination	
WBC	5480/ μ l	CRP	0.11 mg/dl
RBC	4.43×10^6 / μ l	ESR	19 mm/h
Hb	14.4 g/dl	ESR	36 mm/h
Plt	19.4×10^4 / μ l	Rheumatoid factor	<5 IU/ml
Biochemistry		Anti-CCP antibody	1.0 U/ml
TP	6.8 g/dl	MMP-3	202 ng/ml
Alb	4.4 g/dl	Antinuclear antibody	80
AST	30 IU/l	BNP	18.2 pg/ml
ALT	21 IU/l	D-dimer	1.7 μ g/ml
LDH	210 IU/l	FT3	3.04 pg/ml
ALP	173 IU/l	FT4	1.15 ng/dl
T.Bil	0.8 mg/dl	TSH	1.82 μ IU/ml
BUN	16.5 mg/dl	Tumor markers	
Cre	0.87 mg/dl	CEA	1.6 ng/ml
eGFR	67.6 ml/min/1.73 m ²	SCC	1.2 ng/ml
Na	138 mEq/l	CYFRA	1.8 ng/ml
K	4.1 mEq/l	CA19-9	9.0 U/ml
Cl	107 mEq/l	NSE	10.8 ng/ml
Ca	9.2 mg/dl	ProGRP	47.1 pg/ml
		Urinalysis	
		Protein	-
		Glucose	-
		Ketone	-

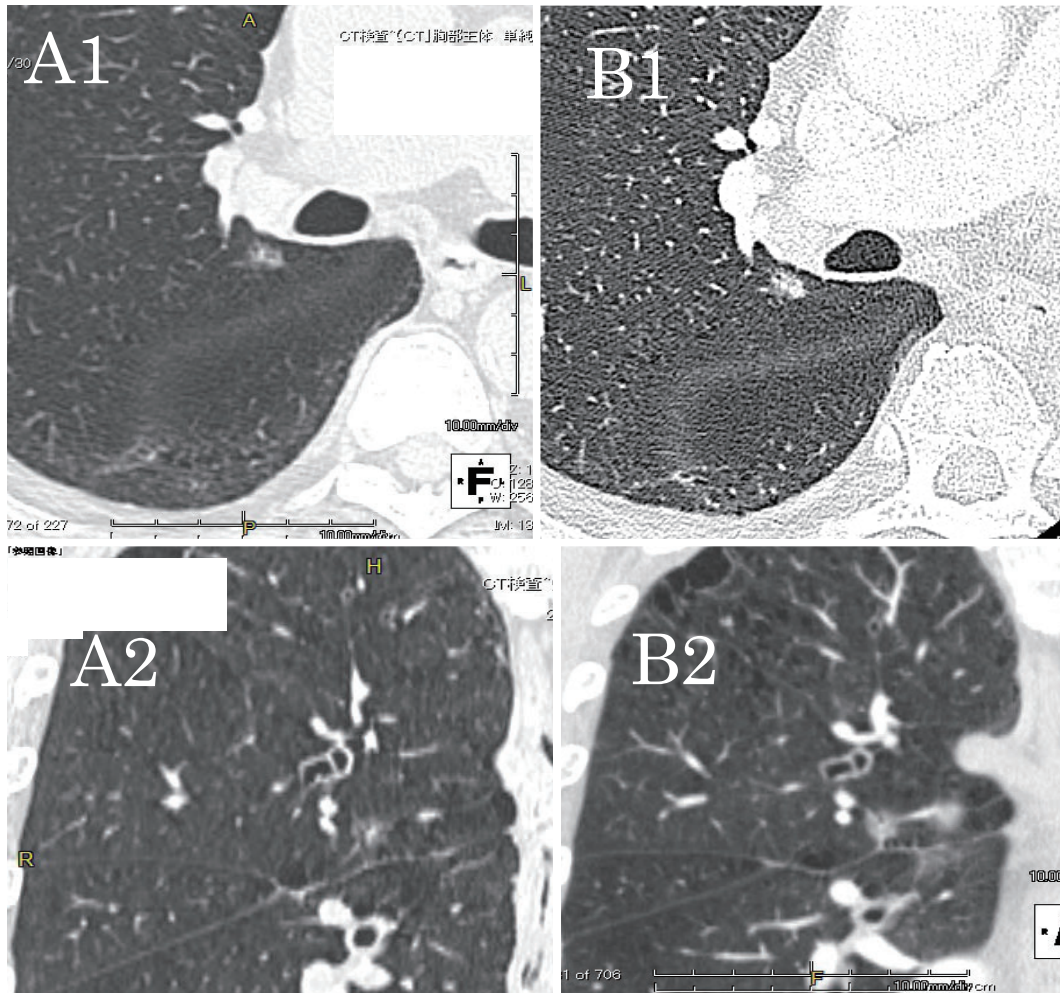


Figure 2. Chest CT. (A) At the first medical examination, the tumor in the right S² was 0.9 cm (consolidation size: 0.3 cm) in size. **A1**, axial view; **A2**, coronal view. (B) After a one-year observation period, the tumor had grown to 1.1 cm (consolidation size: 0.7 cm), and pleural indentation had appeared. **B1**, axial view; **B2**, coronal view.

症候群と診断した1例を経験したので報告する.

症例

症例：67歳，男性.

主訴：胸部異常陰影.

既往歴：特記事項なし.

併存疾患：高血圧，前立腺肥大症.

喫煙歴：20本/日×46年，手術の2年前より禁煙.

現病歴：検診で右下肺野無気肺を指摘され当科を受診した. 胸部CTで指摘された部位には異常を認めず，右肺S²に0.9 cm（浸潤径0.3 cm）の結節を認めた. 1年後のCTで同結節は1.1 cm（浸潤径0.7 cm）と増大を認め，診断と治療の目的で手術を行う方針にした. また手術2カ月前より両側足背の著明な浮腫を自覚しており，約10 kgの体重増加も認めた. 精査を行ったが明らかな原因は

不明であった.

現症：身長164.0 cm，体重83.9 kg. PS 0. 両側足背に圧痕浮腫を認めた（Figure 1A）. 他に自覚症状はなく，上肢や体幹には明らかな浮腫を認めなかった.

血液生化学検査所見（Table 1）：CRP 0.11 mg/dlと正常であったが，赤沈19 mm/1時間，赤沈30 mm/2時間と軽度亢進を認めた. リウマチ因子<5 IU/mlと正常であった.

胸部X線：明らかな異常を認めなかった.

胸部造影CT：当科初診時のCTで右S^{2b}に0.9 cm（浸潤径0.3 cm）の淡い結節を認めた（Figure 2A）. 1年後のCTでは同結節は1.1 cm（浸潤径0.7 cm）に増大し胸膜陥入像が出現した（Figure 2B）. 有意なリンパ節腫大や遠隔転移は認めなかった.

下肢造影MRI（Figure 3）：脂肪抑制併用造影T1強調

像で両側下腿の皮下に網状に造影される浮腫像を認めた。

呼吸機能検査：肺活量 2.75 l, %肺活量 78.6%, 1 秒量 1.96 l, 1 秒率 71.3% と正常であった。

心臓超音波検査：左室駆出率 71%, 左室壁運動良好で弁膜症や右心負荷所見も認めなかった。

以上の検査所見より cT1aN0M0-stage IA1 右上葉肺癌疑いと診断, 腫瘍の増大及び濃度上昇を認めること, 腫瘍径が小さく気管支鏡検査は診断困難が予想されることから, 手術を行う方針とした。cT1a の結節であることか



Figure 3. Leg MRI. Fat-suppression T1-weighted imaging revealed subcutaneous edema of the bilateral legs.

ら縮小手術として右 S² 区域切除を行う方針にした。

手術所見：左側臥位, 分離肺換気下に手術を開始, 12 cm の後側方切開・第 4 肋間開胸でアプローチした。右 S²b の腫瘍は弾性硬で触知可能であった。しかし, 肺門と近接しており, 針生検や部分切除は困難と判断し, 予定通り右 S² 区域切除を行った。迅速組織診断は置換性増殖を主体とする腺癌であった。リンパ節郭清は迅速組織診断で #10 及び 11s リンパ節への転移がないことを確認し, ND1b の郭清にとどめた。

病理組織所見：右 S²b の病変は 1.0×1.0×0.9 cm (充実成分径 0.2×0.2 cm) で微小浸潤性肺腺癌, pT1miN0M0-IA1 と診断した (Figure 4)。EGFR 遺伝子変異 (Ex21 L858R+) 陽性であった。術前血液検体での VEGF 測定ができなかったため, 病理組織検体で免疫染色を行ったが, 腫瘍細胞への VEGF の発現は認めなかった。

術後経過：術後経過は良好であり第 4 病日に退院した。また足背浮腫は術翌日より軽減し, 術後 1 カ月の外来受診時には消失していた (Figure 1B)。体重は退院時に 80 kg (術前 -4 kg), 術後 1 カ月では 75 kg (術前 -10 kg, 浮腫出現前と同程度) であった。浮腫の原因として腫瘍随伴性症候群の存在が考えられた。リウマチ因子陰性であること及び筋痛症をきたしていなかったことより関節リウマチやリウマチ性多発筋痛症は否定的であり, 他の膠原病疾患を疑う所見も認めず, 腫瘍随伴性 RS3PE 症候群と診断した。現在術後 1 年, 肺癌及び浮腫の再発なく外来経過観察中である。

考 察

Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) 症候群は 1985 年に McCarty らが提唱したリウマチ性疾患である。¹ その特徴は①リ

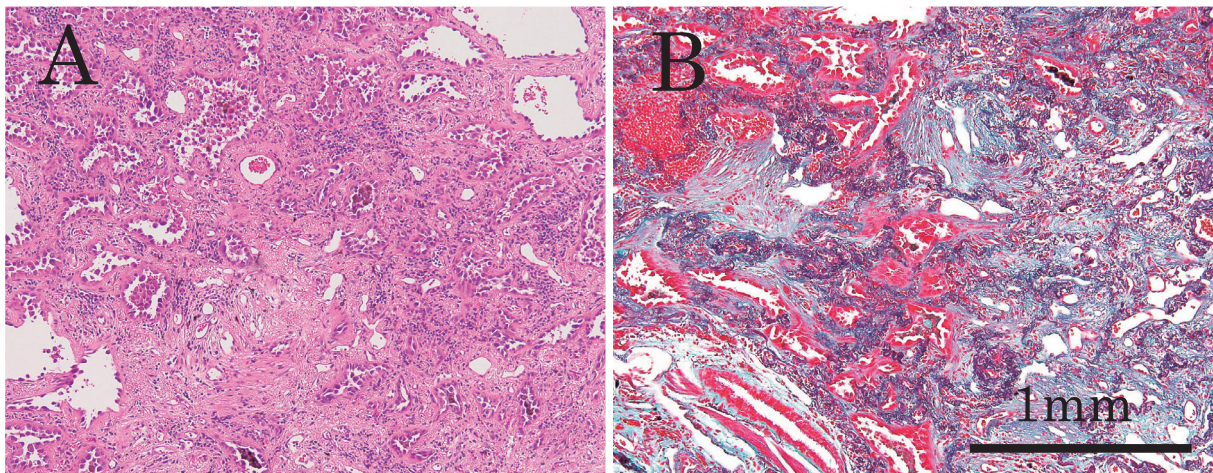


Figure 4. Histological examination. (A) Hematoxylin and eosin staining, high-power view. (B) Elastic-Masson staining, high-power view. The pathological diagnosis was minimally invasive adenocarcinoma (area of invasion: 2×2 mm).

Table 2. A List of the Cases of RS3PE Syndrome Associated with Lung Cancer

No.	Sex/Age (years)	Pathology	Stage	Clinical course of RS3PE	Reference
1	M/78	Unknown	IV	Improved after steroid treatment	Cantini et al. 1999 (8)
2	M/83	Sq	IV	Improved after steroid treatment	Suga et al. 2004 (9)
3	Unknown	Sq	Unknown	Improved after steroid treatment	Russell 2005 (10)
4	F/78	Unknown	IIIA	Unknown	Mattace-Raso et al. 2007 (11)
5	M/79	Ad	IB	Improved after resection	Hamanaka et al. 2011 (5)
6	Unknown	Unknown	Unknown	Improved after steroid treatment	Origuchi et al. 2012 (12)
7	Unknown	Unknown	Unknown	Improved after steroid treatment	Origuchi et al. 2012 (12)
8	M/60	Ad	IIB	Improved after resection	Ferrao et al. 2013 (13)
9	M/79	Ad	IIA	Improved after resection	Tamai et al. 2017 (14)
10	M/67	Ad	IA (MIA)	Improved after resection	Present case

Sq, squamous cell carcinoma; Ad, adenocarcinoma.

ウマチ因子陰性 (seronegative) で、②左右対称性 (symmetrical) の、③滑膜炎 (synovitis) であり、④骨破壊は伴わずに、⑤手背・足背の圧痕浮腫を呈する (with pitting edema)。また⑥ほとんどが高齢者に発症し、⑦予後は良好 (remitting) であることが多い。血液生化学検査では CRP 上昇、赤沈亢進を認めるが、特異的な抗体検査は存在しない。^{1,2,5} 血中 VEGF 濃度上昇の報告が散見されるが、⁶ 一定の見解は未だない。本症例では施行しなかったが RS3PE 症候群を合併した肺癌の切除例において、PET-CT で術前両手関節に炎症性の集積を認めたとの報告もある。⁵ そのため実臨床では関節リウマチやリウマチ性多発筋痛症などの膠原病疾患との鑑別が問題になることもある。⁵

RS3PE 症候群には特発性と腫瘍随伴性とがあり、RS3PE 症候群の 10~40% は悪性腫瘍に合併すると報告されている。²⁴ 吉村らは悪性腫瘍に合併した RS3PE 症候群 31 例をまとめて報告しているが、その内訳は造血器腫瘍 10 例 (32%)、前立腺癌 5 例 (16%) などが多く、肺癌は 3 例 (10%) のみであった。⁷ また、医学中央雑誌及び PubMed を用いて検索し得た限りでは、肺癌に合併した RS3PE 症候群は 9 例であった。^{5,8-14} またその 9 例の中で I 期の肺癌に合併した報告は 1 例のみであり (Table 2)、⁵ 極めて稀な腫瘍随伴症候群と考えられる。

腫瘍随伴性 RS3PE 症候群の診断は困難である。吉村らは RS3PE 症候群の発症から悪性腫瘍診断までの期間は平均 5 カ月 (0~30 カ月) と報告している。⁷ 桑名は特発性 RS3PE 症候群はステロイド投与により軽快するが、腫瘍随伴性 RS3PE 症候群ではステロイドの効果が不十分であるため、ステロイドの効果が不十分な RS3PE 症候群の場合は腫瘍随伴性を疑うべきと主張している。² 本症例では肺結節の出現後 1 年経過してから足背浮腫が出現した。当初 RS3PE 症候群は鑑別に挙がらず、他のリウマチ性疾患や腎疾患・心疾患の精査を行った。結果的には肺切除術を行ったことで下腿浮腫の速やかな改善を

得たため、腫瘍随伴性 RS3PE 症候群と診断した。

腫瘍随伴性 RS3PE 症候群の診断に関して、浮腫出現の原因として①膠原病、②降圧剤、③高度肥満などが鑑別に挙がる。①に関して本症例は抗核抗体が陽性で、血性マトリックスメタロプロテアーゼ-3 (MMP-3) も高値であった。しかし膠原病の診断基準を満たす身体所見・検査所見に乏しく、抗核抗体 80 倍は健常人でも 5% 程度は存在するほどの低力価であり、MMP-3 高値は RS3PE 症候群としても矛盾しない。² また腫瘍随伴性 RS3PE 症候群では特発性に比べ MMP-3 が高値との報告もある。¹⁵ 今後抗核抗体を再検するなど時期を置いて膠原病を検索する必要はあるが、膠原病は未治療では進行性であることが多く本症例とは合致しない。肺切除により浮腫が改善したことから、膠原病による浮腫の可能性は低いと考えられる。②の降圧剤については 5 年前からバルサルタン (アンジオテンシン II 受容体阻害薬) 1 剤のみの内服であり関与の可能性は低いと考えられる。③の高度肥満に関して体重は 73 kg (浮腫出現前)、84 kg (浮腫出現後、肺切除術前)、80 kg (退院時)、75 kg (術後 1 カ月) と経過した。経過中に生活習慣の変化などはなく、肥満による変化の可能性は低い。また浮腫が軽快した因子として周術期の弾性ストッキング・間歇的圧迫による影響も検討したが、周術期の数日 (弾性ストッキング 3 日、間歇的圧迫 1 日) のみの使用であり、かつ終了後も浮腫の再燃がなかったことから関与は否定的である。

既報では進行癌に合併した報告が多く、微小浸潤性腺癌に合併した RS3PE 症候群の報告は検索した範囲では認められなかった。いわゆる早期癌の範疇であっても腫瘍随伴症候群が発生する可能性が示唆された。腫瘍随伴性の RS3PE 症候群では腫瘍の摘出により症状が消失する例が多いが、効果が得られないものもある。² また、RS3PE 症候群の再発と悪性腫瘍の再発の関係を指摘した報告は未だない。このように RS3PE 症候群と腫瘍の関係には未解明な部分が多く、さらに症例を集積しての

検討が必要である。

結 語

RS3PE 症候群をきたした肺腺癌に対して切除術を施行し、症状軽快を認めた 1 例を経験した。肺癌に合併した急速に進行する浮腫を伴う関節炎を認めた場合には、RS3PE 症候群を鑑別に挙げる必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例の診断にあたりご尽力いただきました山形県立中央病院内科（腎臓・膠原病）の高橋俊之先生に深謝いたします。

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. 桑名正隆. RS3PE 症候群. *総合臨床*. 2008;57:2921-2924.
3. Sibia J, Friess S, Schaeferbeke T, Maloisel F, Bertin P, Goichot B, et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE): a form of paraneoplastic polyarthritis? *J Rheumatol*. 1999;26:115-120.
4. 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.
5. 濱中瑠利香, 村上修司, 横瀬智之, 中山治彦, 山田耕三, 岩崎正之. 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. *肺癌*. 2011;51:253-258.
6. 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.
7. 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.
8. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I. Paraneoplastic remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17:741-744.
9. 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.
10. Russell EB. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome: followup for neoplasia. *J Rheumatol*. 2005;32:1760-1761.
11. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting oedema associated with lung malignancy. *Age Ageing*. 2007;36:470-471.
12. 折口智樹, 有馬和彦, 川尻真也, 古賀智裕, 玉井慎美, 山崎聡士, 他. 悪性腫瘍を合併した RS3PE 症候群の 9 例の検討. *臨床リウマチ*. 2012;24:206-214.
13. Ferrao C, Faria RM, Farrajota P, Vasconcelos C. Lucky to meet RS3PE. *BMJ Case Rep*. 2013. pii: bcr2013010363.
14. 玉井夢果, 小山響子, 八木橋崇仁, 高窪祐弥, 伊藤重治, 長沼 靖, 他. 関節リウマチ治療中に肺癌による RS3PE 症候群様症状を呈した腫瘍随伴症候群の 1 例. *東北整災誌*. 2017;60:167-172.
15. Origuchi T, Arima K, Kawashiri SY, Tamai M, Yamasaki S, Nakamura H, et al. High serum matrix metalloproteinase 3 is characteristic of patients with paraneoplastic remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome. *Mod Rheumatol*. 2012;22:584-588.