

CASE REPORT

リウマチ症状の発症と同時に発見され、術後関節症状が軽快した肺腺癌の1例

水野千晶<sup>1</sup>・森本淳一<sup>1</sup>・長門 芳<sup>1</sup>・  
菅野 勇<sup>2</sup>・木村秀樹<sup>1</sup>

**A Case of Pulmonary Adenocarcinoma Indicated by Rheumatoid Arthritis-like Polyarthrits, and the Improvement of Polyarthrits After Treating the Pulmonary Adenocarcinoma by Surgery**

Chiaki Mizuno<sup>1</sup>; Junichi Morimoto<sup>1</sup>; Kaoru Nagato<sup>1</sup>;  
Isamu Sugano<sup>2</sup>; Hideki Kimura<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery, <sup>2</sup>Department of Pathology, Chibaken Saiseikai Narashino Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** There are few case reports of lung cancer associated with paraneoplastic syndrome of rheumatic symptoms. **Case.** A 73-year-old woman experienced pain in both shoulders and knees as well as stiffness in her hands from January 2015. An anti-inflammatory drug was prescribed but failed to relieve her symptoms. She was referred to an orthopedist in our hospital for a further examinations related to rheumatoid arthritis. Swelling of various joints, her hands, and interphalangeal and knee joints as well as high inflammatory marker levels (C-reactive protein: 7.8 mg/dl, matrix metalloproteinase-3: 145 ng/ml, rheumatoid factor: 18 U/ml) indicated rheumatoid arthritis, for which steroids were administered. Chest X-ray and computed tomography revealed a right mass lesion and ground-glass opacity clustering in the right lung. She underwent right upper lobectomy and lymphadenectomy in April 2015 for lung adenocarcinoma. Her postoperative course was uneventful, and she was discharged eight days later. During follow-up visits, her joint swelling and pain were found to be improving, and an oral corticosteroid was no longer needed. **Conclusion.** In conclusion, the patient's rheumatoid symptoms were considered to be due to paraneoplastic syndrome of lung cancer.

(JLCC. 2018;58:360-364)

**KEY WORDS** — Pulmonary adenocarcinoma, Rheumatoid arthritis, Paraneoplastic syndrome

Corresponding author: Junichi Morimoto.

Received March 26, 2018; accepted August 20, 2018.

**要旨** — **背景.** リウマチ症状を契機に発見された肺腺癌に対して、術後著明に症状が軽快した1例を経験した。**症例.** 73歳女性、2015年1月より両肩、両膝の疼痛、手が握りづらいなどの症状が出現した。近医整形外科で鎮痛剤投与をされるも軽快せず、関節リウマチ疑いで当院整形外科に紹介された。手関節、指節関節の腫脹、両膝関節の腫脹とCRP: 7.8 mg/dl (基準値0~0.3 mg/dl)、MMP-3: 145 ng/ml (基準値17.3~59.7 ng/ml)、RF: 18 U/ml (基準値0~11 U/ml)と高値を認め、関節リウマチと診断しステロイド治療(プレドニゾロン5 mg/日)を開始した。胸部X線にて右上肺野に異常陰影を認め、精査のcomputed tomography (CT)で右上葉に腫瘤影と、右

肺全体に多発するすりガラス影を認めた。呼吸器内科に紹介され、気管支鏡下生検にて右上葉腫瘤は腺癌との診断となり、呼吸器外科で同年4月に右上葉切除+リンパ節郭清を施行した。術後2週間で関節の疼痛、腫脹が軽快しステロイド治療が不要となった。結果的にリウマチ症状は肺癌による腫瘍随伴症候群と考えられた。同時に発見されたすりガラス影は進行もなく経過観察している。**結論.** リウマチ症状を来す腫瘍随伴症候群を伴う肺癌の報告は比較的稀であり、文献的考察を加えて報告する。

**索引用語** — 肺腺癌、関節リウマチ、腫瘍随伴症候群

## 症 例

症例：73歳，女性。

現病歴：2015年1月より両肩関節痛を自覚し，近医整形外科を受診したところ関節リウマチの疑いとなり，当院リウマチ科に紹介となった。精密検査の結果，関節リウマチの診断となったが，同時に胸部X線にて異常陰影を認め，当院呼吸器外科に紹介され受診となった。

既往歴：虫垂炎（14歳時），膀胱炎。

家族歴：結核・癌の家族歴なし。

生活歴：飲酒なし，喫煙なし。

入院時身体所見：身長159.1 cm，体重42.6 kg，体温36.4℃，脈拍100回/分整，血圧125/78 mmHg。ほぼ左右対称に肩・肘・手関節，MP関節（metacarpal phalangeal joint）・PIP関節（proximal interphalangeal joint）に腫脹・疼痛を認めた。

入院時検査所見（Table 1）：軽度の貧血およびC-reactive protein（CRP）上昇を認めた。また関節リウマチの活動性の指標となるmatrix metalloproteinase-3（MMP-3）：145 ng/ml（基準値17.3～59.7 ng/ml），Rheumatoid Factor（RF）：18 U/ml（基準値0～11 U/ml）と，ともに高値を認めた。ACR/EULAR関節リウマチ分類基準<sup>1</sup>に則って，Symptom Duration：0点，Joint Distribution：3点，Serology：2点，Acute Phase Reactants：1点で，合計6点であった。6点以上で関節リウマチの確定診断となることから本症例も関節リウマチの診断となり，プレドニゾロン5 mg/日内服を開始した。

入院時の胸部画像検査：胸部X線で右上肺野に直径3 cm程の腫瘤影を認めた。胸部CTでは右S1にアレイ型の最大径65 mmの腫瘤影と，両肺に散在するすりガラス影を認めた。PETでは結節影に一致した部位に高度の集積（SUVmax：早期4.6，後期5.2）を認め（Figure 1），また全身の四肢関節にも集積亢進を認めた。経気管支肺生検にて腺癌の診断を得た。骨シンチグラフィでは，腰椎に集積亢進を認めるものの，骨転移を疑う異常集積は認めなかった。肺腺癌 clinical T2b（size 65 mm）N0M0，stage IIAと診断し，胸腔鏡補助下に右上葉切除＋リンパ節郭清（ND2a-1）を施行した。

手術所見：肉眼的に腫瘍は胸膜嵌入を伴い，腫瘍の断面は灰白色，弾性硬であった（Figure 2）。組織像では，主に中等度の核異型を伴った腫瘍細胞が乳頭状に増殖している所見を認めた。また腫瘍の辺縁では，一部肺胞上皮置換性に増殖するパターン（lepidic pattern）もみられた（Figure 3）。リンパ節転移は認めなかった。以上から，papillary predominant adenocarcinoma，pathological T2bN0M0，stage IIAと診断された。術後，関節症状は速やかに改善した。CRP，RFはともに手術後に低下傾向

Table 1. Laboratory Data on Admission

Variable	Reference range	On admission
Hematology		
WBC (/μl)	4000-8000	7600
Hb (g/dl)	12-16	11.7
Plt (×10 <sup>4</sup> /μl)	14-30	33.9
Serology		
TP (g/dl)	6.7-8.3	7.2
ALB (g/dl)	4-5	3.4
T-Bil (mg/dl)	0.2-1.3	0.4
AST (IU/ml)	13-33	17
ALT (IU/ml)	8-42	12
LDH (IU/ml)	119-229	172
ALP (IU/ml)	115-359	276
BUN (mg/dl)	8-22	11.6
Cre (mg/dl)	0.47-0.72	0.52
Na (mEq/l)	138-146	138
K (mEq/l)	3.6-4.9	3.9
CRP (mg/dl)	0-0.3	7.8
Tumor marker		
CEA (ng/dl)	0-5	3.6
CYFRA (ng/ml)	0-3.5	<1.0
proGRP (pg/ml)	<81	39.8
Others		
MMP-3 (ng/ml)	17.3-59.7	145
RF (U/ml)	0-11	18
anti-CCP antibody (U/ml)	<4.5	<0.6
ANA (titer)	<40×	<40×

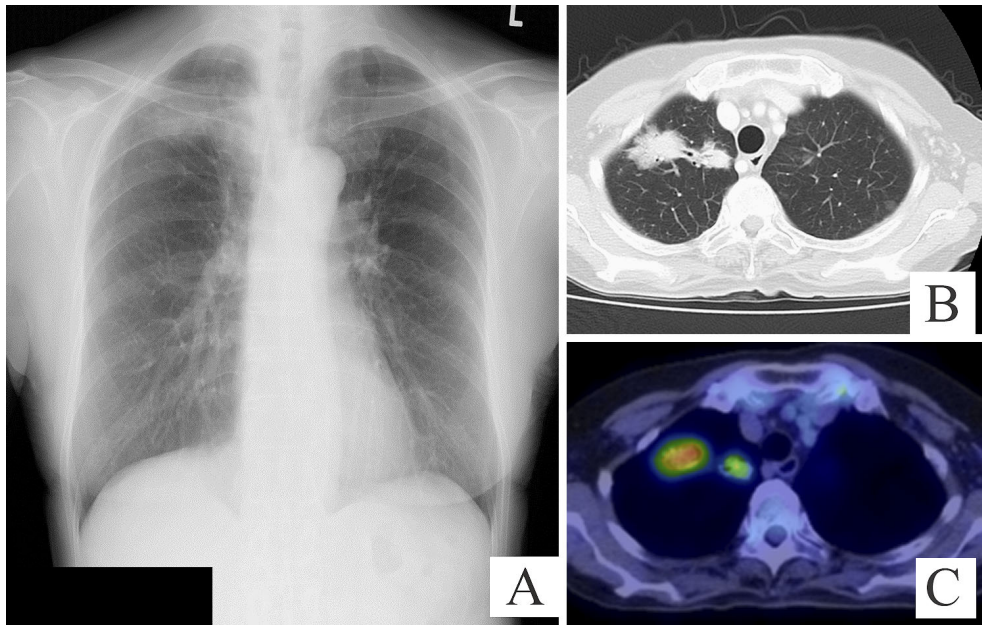
MMP-3: matrix metalloproteinase-3, RF: rheumatoid factor, CCP: citrullinated citric peptide, ANA: anti-nuclear antibody.

（術前2か月，術前1か月，術後2か月；CRP：7.8 mg/dl，8.9 mg/dl，2.9 mg/dl，RF：18 U/ml，21 U/ml，7 U/ml）を示した（Figure 4）。また，プレドニゾロン内服を終了したが，関節症状の再増悪は認めなかった。

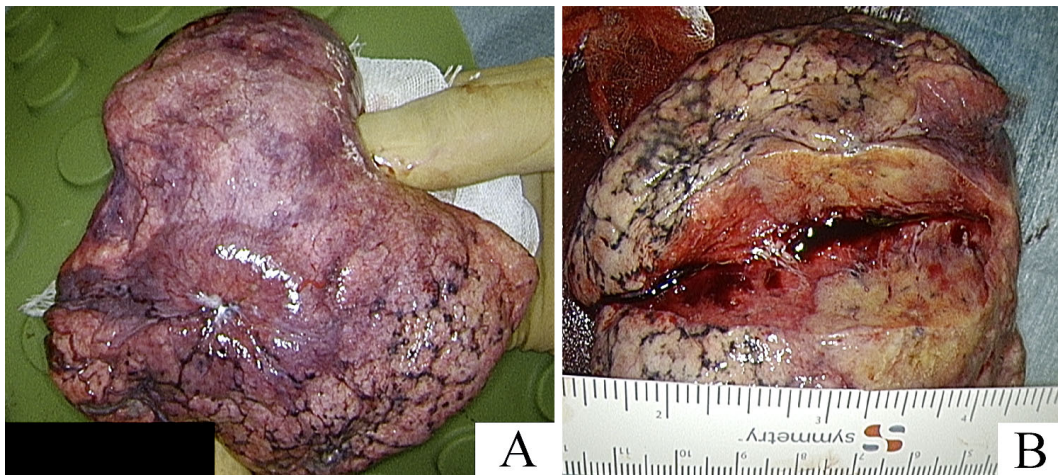
肺癌切除後に関節症状が改善した経過から，腫瘍随伴症候群としての関節症状であったと考えられた。

## 考 察

腫瘍随伴症候群とは，癌の直接浸潤や転移以外での筋肉骨格系を含む多臓器障害であり，その1つに関節リウマチと類似した多関節炎を生じるcarcinomatous polyarthritis（CP）が知られ，<sup>2</sup>特徴としては，（1）50歳以上の男性に多く，（2）関節炎症状出現から悪性腫瘍の診断までが6か月以内，（3）多関節炎（左右対称または非対称），（4）全身状態の低下，（5）リウマトイド結節の欠如，（6）RF陰性，（7）CRP高値，（8）X線写真で関節のびらん所見を認めない，（9）腫瘍に対する治療により症状改善が認められる，といったことが挙げられる。<sup>3</sup>病因の仮説として，a)悪性腫瘍が同じイニシアチブ因子（細菌，ウイルス，放射線など）によってそれぞれ引き起



**Figure 1.** Chest X-ray/CT/PET findings. **A)** Chest X-ray revealed a 3-cm-diameter mass in the right lung upper field. **B)** Chest computed tomography revealed a mass with a maximum diameter of 65 mm resembling a double-conjunct node in the right S<sup>1</sup> and ground-glass opacity scattered throughout both lungs. **C)** Positron emission tomography revealed a high accumulation in the nodular shadow area.

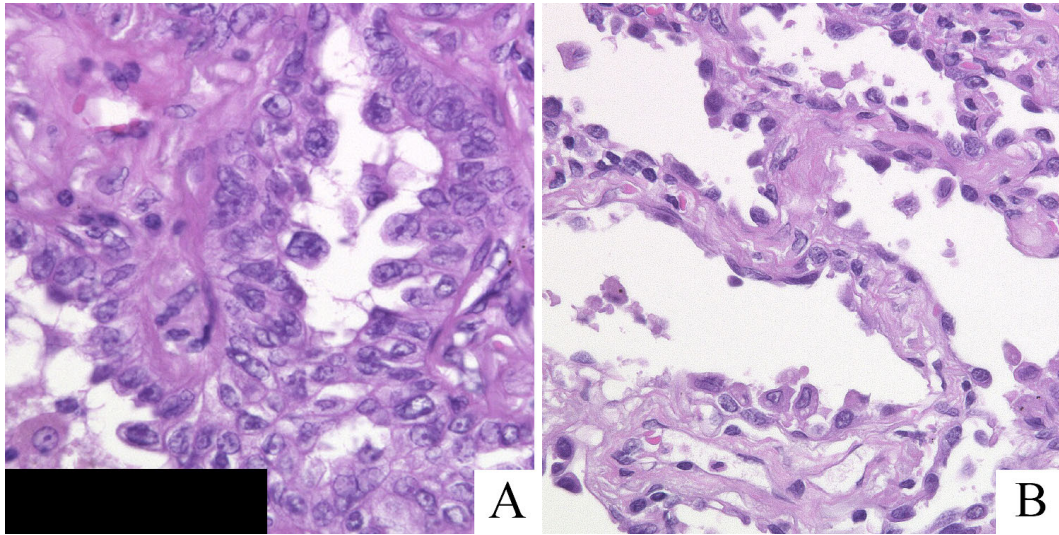


**Figure 2.** Resected specimen. The tumor was observed under the pleura with pleural indentation, and the cut surface was grayish-white with a hard elasticity.

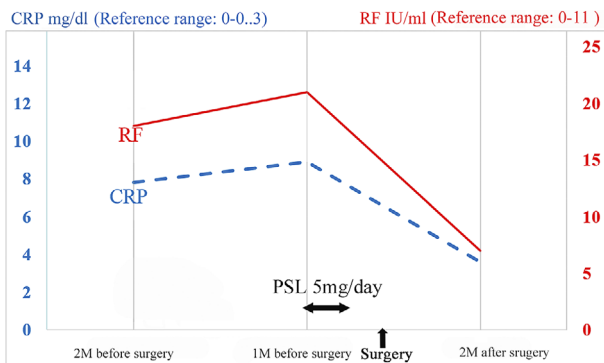
こされとするもの、b)腫瘍細胞が産生する毒素によって炎症が惹起され生じるとするもの、c)アポトーシスした癌細胞によって分泌された細胞内抗原に対する過敏性反応とするもの、が挙げられている。<sup>4</sup>

Morelらは、関節リウマチ症状を呈した固形腫瘍のなかでも肺癌が50.0%と最も多く、組織型は腺癌が69.2%と最多であったと報告している。<sup>3</sup>本症例も肺腺癌で

あった。CPと通常の関節リウマチとの鑑別方法として、一般的な抗リウマチ薬やnon-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)に反応が乏しく、化学療法や外科的切除など腫瘍に対する治療により症状が軽快する点が挙げられる。<sup>3</sup>本症例でも、術前の各種鎮痛剤に抵抗性の関節痛がみられた。術後早期に関節痛の症状が改善している点や、ステロイド終了後も再増悪のない点



**Figure 3.** Tissue image. **A)** Adenocarcinoma with a papillary pattern (30%) was observed in the central part of the tumor. **B)** Adenocarcinoma with a lepidic pattern (70%) was observed in the peripheral region of the tumor.



**Figure 4.** The clinical course of the levels of C-reactive protein (reference range: 0-0.3 mg/dl) and rheumatoid factor (reference range: 0-11 U/ml) before and after surgery. The levels of both markers decreased after surgery. M: months.

から、通常の関節リウマチは否定的と考えられた。手術以外の治療では、ゲフィチニブ投与後に症状の改善を得た症例も報告されている。<sup>5</sup>

類似の関節症状を呈する疾患として、肺性肥大性骨関節症との鑑別は、ばち指、長管骨の骨膜下骨新生、関節炎の有無や、骨シンチグラフィーの所見が有用である。<sup>6</sup> 本症例では、ALP値が術前から正常値であることや、ばち指の所見は認めず、画像上、長管骨の骨膜下新生は認めなかった。さらに骨シンチグラフィーでも、肥大性骨関節症の特徴である長管骨皮質優位の左右対称性集積は認めず、否定的と考えた。

## 結 論

腫瘍随伴症候群として関節リウマチ様症状を呈した肺腺癌に対して手術を施行し、症状が著明に改善したCPと考えられる1例を経験した。

リウマチの家族歴がなく、高齢で突然発症した関節炎症状で保存的治療に抵抗性の症例に関しては、腫瘍随伴症候群の可能性も考えて診療にあたる必要があると考えられる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2569-2581.
2. 栗原夕子, 奥佳代, 鈴木厚, 大曾根康夫, 岡野裕. 関節リウマチと鑑別診断が困難であった胃癌による carcinomatous polyarthritis の1例. *日臨免疫会誌.* 2012;35:439-445.
3. Morel J, Deschamps V, Toussiroit E, Pertuiset E, Sordet C, Kieffer P, et al. Characteristics and survival of 26 patients with paraneoplastic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:244-247.
4. Racanelli V, Prete M, Minoia C, Favoino E, Perosa F. Rheumatic disorders as paraneoplastic syndromes. *Autoimmun Rev.* 2008;7:352-358.
5. Han YM, Fang LZ, Zhang XH, Yuan SH, Chen JH, Li YM. Polyarthritis as a prewarning sign of occult lung cancer. *Kaohsiung J Med Sci.* 2012;28:54-56.

6. 小箆満太郎, 大崎敏弘, 小野憲司, 鶴野広介, 高橋洋子, 飛野和則, 他. 肺性肥大性骨関節症を合併した肺癌の3手術例. 日本胸部臨床. 2015;74:810-816.