

CASE REPORT

RS3PE 症候群に伴う関節痛と浮腫が
手術後に著明に改善した肺腺癌の 1 例木村脩太¹・早坂一希¹・藤田朋宏¹・
江場俊介¹・黒滝日出一²・佐藤伸之¹A Case of Lung Adenocarcinoma in Which Arthritic Pain and
Edema Associated with RS3PE Syndrome Significantly Improved
After SurgeryShuta Kimura¹; Kazuki Hayasaka¹; Tomohiro Fujita¹;
Syunsuke Eba¹; Hidekachi Kurotaki²; Nobuyuki Sato¹¹Department of Thoracic Surgery, ²Department of Pathology, Aomori Prefectural Central Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) syndrome is a condition characterized by symmetrical synovitis and pitting edema in the extremities. It is often associated with malignant tumors. While there have been several reported cases of RS3PE syndrome associated with lung cancer, few have described the extent or nature of the improvement in RS3PE syndrome symptoms following treatment for lung cancer. **Case.** A 63-year-old man presented with bilateral peripheral edema and pain and was diagnosed with RS3PE syndrome. Although he was initially independent in his activities of daily living (ADL), he had been experiencing poor grip strength and difficulty walking due to arthralgia. A CT scan conducted to screen for malignant tumors revealed a mass in the right upper lobe of the lung that was suspected to be lung cancer. The patient underwent surgery to remove the lung adenocarcinoma. A pathological examination revealed that the cancer was stage IIB, with no lymph node involvement or metastasis. The edema improved on the day after surgery, and the arthralgia improved on the third postoperative day. On the eighth postoperative day, the patient's grip strength and six-minute walking distance had remarkably improved in comparison to the preoperative measurements. His ADL had also improved. **Conclusion.** In cases of RS3PE syndrome associated with surgically resectable lung cancer, surgery may improve the symptoms of RS3PE syndrome.

(JLCC. 2024;64:39-44)

KEY WORDS — RS3PE syndrome, Lung cancer, Paraneoplastic syndrome, Surgery, VEGF

Corresponding author: Nobuyuki Sato.

Received June 28, 2023; accepted November 19, 2023.

要旨 — **背景.** Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) 症候群は左右対称性で四肢末梢の圧痕浮腫を伴う滑膜炎をきたし、悪性腫瘍の合併が多いとの報告がある。肺癌に対する治療により RS3PE 症候群の症状が改善したとの報告は散見されるが、改善の程度を詳細に評価したものは少ない。**症例.** 63 歳男性。両側四肢末梢の浮腫、関節痛を主訴に当院を受診し、精査の結果 RS3PE 症候群が疑われた。元来 activities of daily living (ADL) は自立していたが、関節痛のため把握と歩行が制限されており、起居動作、移乗、

移動、食事の基本的 ADL が低下していた。CT で右肺上葉に腫瘤影を認め、右上葉肺癌の疑いに対して右肺上葉切除術を施行した。病理診断は肺腺癌、pT3N0M0 stage IIB であった。術翌日より浮腫は改善し、術後 3 日目には関節痛の改善がみられた。術後 8 日目時点での握力と 6 分間歩行距離は術前と比較して改善し、基本的 ADL も改善した。**結論.** 切除可能な肺癌に随伴した RS3PE 症候群では、手術により症状が改善する可能性がある。

索引用語 — RS3PE 症候群、肺癌、腫瘍随伴症候群、手術、VEGF

はじめに

Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) 症候群は腫瘍随伴症候群の一つで、高齢者に急速に発症する左右対称性で四肢末梢の圧痕浮腫を伴う滑膜炎を主徴とする。RS3PE 症候群は肺癌にも合併し、肺癌に対する治療により RS3PE 症候群の症状が改善したとの報告は散見される。しかし、改善の程度を定量的に評価した報告は、小原らが疼痛について Numerical Rating Scale で評価した 1 報のみである。¹ 今回我々は四肢末梢の浮腫と関節痛から RS3PE 症候群が疑われ、悪性腫瘍のスクリーニングを契機に発見された肺癌に対して手術を行い、症状が改善した症例を経験したので報告する。

症 例

症例：63 歳、男性。

主訴：四肢末端の浮腫、疼痛。

既往歴：十二指腸穿孔。

喫煙歴：10 本/日×45 年。

現病歴：誘因なく出現した四肢末梢の浮腫と疼痛に対して 4 か月間対症療法を行っていたが改善しないため、当院リウマチ膠原病内科を受診した。血液検査でリウマトイド因子が陰性であり、画像所見で骨破壊像や骨膜炎はみられず、左右対称性に四肢末梢の浮腫と疼痛がみられたことから RS3PE 症候群が疑われた。悪性腫瘍スクリーニング目的の CT で右肺上葉に 5.1 cm の腫瘤影を指摘された。気管支鏡検査を施行したが診断がつかず、診断と治療の目的で手術を行う方針とした。

現症：身長 163.8 cm、体重 59.2 kg、PS 1。四肢末梢の圧痕浮腫と手指・足趾・膝関節の疼痛がみられ、鎮痛のためセレコキシブを内服していた。もともとの activities of daily living (ADL) は自立していたが、手指の関節痛により把握が制限され、膝関節痛のため歩行器を用いて歩行しており、ADL に含まれる起居動作、移乗、移動、食事が制限されていた。他に自覚症状はなく、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：CRP 7.34 mg/dl と高値であり、赤沈 92 mm/1 時間と亢進していた。白血球は 10,700/μl と増加していた。ヘモグロビンは 9.5 g/dl と低下していた。リウマトイド因子、抗 CCP 抗体、MMP-3 は陰性であった。腫瘍マーカーは CEA 20.2 ng/ml、SCC 9.9 ng/ml と上昇していた。

胸部 X 線：右上肺野に腫瘤影がみられた (Figure 1A)。

胸部造影 CT：初診時の CT で右 S1² にかけて 5.1×4.5 cm の腫瘤影がみられ、手術直前の CT では同腫瘤影

は 6.7×5.4 cm に増大した。リンパ節の腫大や遠隔転移はみられなかった (Figure 1B, 1C)。

頭部造影 MRI：脳転移はみられなかった。

FDG-PET/CT：右肺 S1² にかけての腫瘤影に一致して SUVmax 16.31 の FDG 集積がみられた。リンパ節や遠隔臓器に異常集積はみられなかった。四肢末梢に FDG 集積はみられなかった。

気管支鏡検査：可視範囲に異常所見はみられなかった。右 B2a より生検したが、組織診では肺胞隔壁の軽度肥厚と炎症細胞浸潤はあるものの悪性所見はみられなかった。

手足関節 X 線写真：骨破壊像や骨膜炎はみられなかった (Figure 2A, 2B)。

以上の検査所見から、右上葉肺癌疑い、cT3N0M0 stage IIB と診断し、手術の方針とした。

手術所見：右肺上葉切除術+縦隔リンパ節郭清 (ND2a-1) を施行した。腫瘍の術中迅速診断は低分化癌であり、#12u リンパ節に転移はなかった。

病理組織所見：腫瘍の浸潤径は 5.5×5.5 cm であり、リンパ管侵襲と血管浸潤がみられた。リンパ節転移はみられなかった。組織学的には高度な壊死とともに異型の強い大型細胞が多数の炎症細胞を伴いながら増生していた。免疫組織化学染色では TTF-1 は陰性であったが、CK7 は陽性であった。腫瘍細胞の結合性は保たれており、腫瘍内の一部に腺管形成がみられたことから、低分化の肺腺癌、pT3N0M0 stage IIB と診断した (Figure 3A)。また、免疫組織化学染色では腫瘍細胞と腫瘍間質細胞の一部に vascular endothelial growth factor (VEGF) の発現がみられた (Figure 3B)。

術後経過：術翌日より四肢末梢の浮腫は改善した。術後 3 日目には手指・足趾・膝関節の疼痛は軽減し、把握と自力歩行が可能となった。術前の握力は左が 7.5 kg、右が 6.3 kg であったが、術後 8 日目の時点では左が 18.1 kg、右が 18.6 kg と改善した。また、術前の 6 分間歩行距離は 102 m であったが、術後 8 日目の時点では 379 m と著明に改善した。術後 9 日目に自宅退院した時点で、すべての基本的 ADL は自立していた。術後補助化学療法は希望せず、経過観察の方針とした。術後 2 か月時点での血液検査では、ヘモグロビン 13.5 g/dl、CRP 0.07 mg/dl と改善し、CEA は 2.5 ng/ml と正常化した。関節痛の改善に伴い、術後 4 か月の時点で術前に内服していたセレコキシブを中止した。術後 5 か月時点で RS3PE 症候群の症状の悪化はみられず、無再発生存中である。

考 察

RS3PE 症候群は 1985 年に McCarty らが提唱したりウマチ性疾患である。² その特徴は①リウマトイド因子

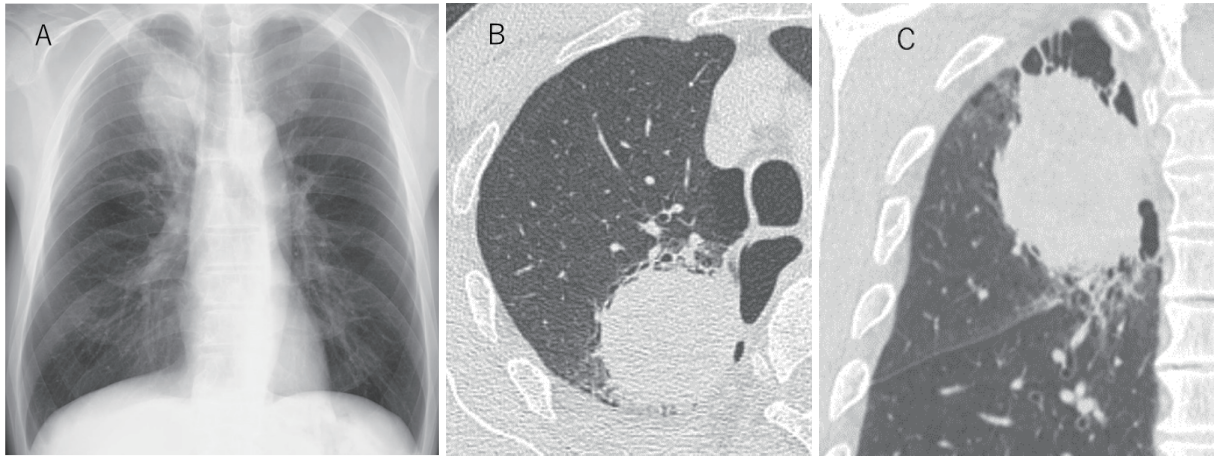


Figure 1. Chest X-ray and CT. (A) A chest X-ray film showed a tumor shadow in the upper field of the right lung. (B, C) Chest CT showed a tumor in the right upper lobe that was 5.1×4.5 cm in size (B: horizontal view, C: coronal view).

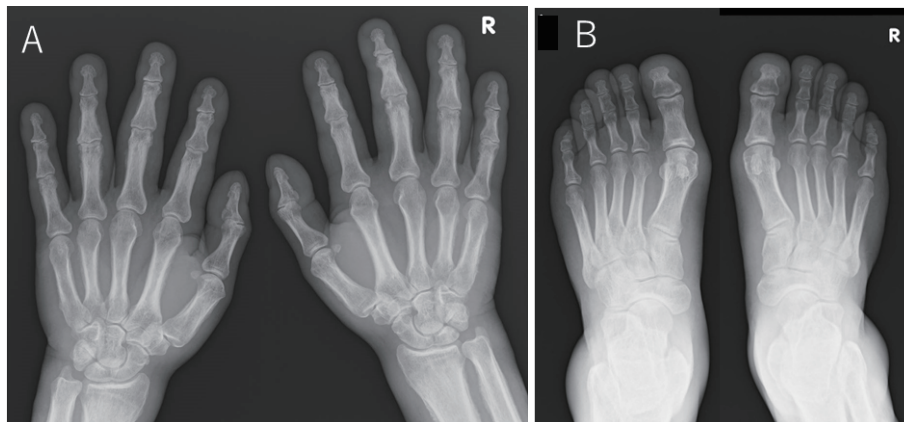


Figure 2. X-rays of the hands and feet. No bone destruction or periostitis was observed.

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。診断基準は定まっておらず、通常、上記の所見をもとに総合的に診断される。本症例は左右対称性の四肢末梢の浮腫と疼痛が急速に発症し、手足関節の X 線写真では骨破壊像がみられず、CRP が高値であり、リウマトイド因子や抗核抗体が陰性であったことから、RS3PE 症候群と診断した。

RS3PE 症候群の病態の一因として、VEGF による血管内皮細胞の増殖や血管透過性の亢進、管腔形成促進が提唱されている。^{3,4} RS3PE 症候群の症例では血清 VEGF

濃度が高く、^{3,4} 滑膜の血流が増加しているが、³ 治療に伴い血清 VEGF 濃度と滑膜の血流は低下する。³ 肺癌に随伴する RS3PE 症候群において、血清 VEGF 濃度が高値であったとの報告もあるが、^{5,6} 本症例では測定できていない。また、RS3PE 症候群の症例において、腫瘍細胞に VEGF の発現がみられたとする報告は、本症例の所見と一致する。⁶ 一方、腫瘍間質細胞のうち、がん関連線維芽細胞で VEGF の発現が亢進していたとの報告はあるが、⁷ 腫瘍浸潤リンパ球についての報告はない。本症例では、腫瘍細胞に加えて腫瘍間質細胞の一部でも VEGF が発現しており、本症例の腫瘍微小環境は VEGF の産生に関与していた可能性が示唆された。

RS3PE 症候群には特発性と腫瘍随伴性とがある。腫瘍随伴性に関して、固形癌のうち前立腺癌、胃癌、大腸癌との合併が多いと報告されている。⁸ 本症例では悪性腫

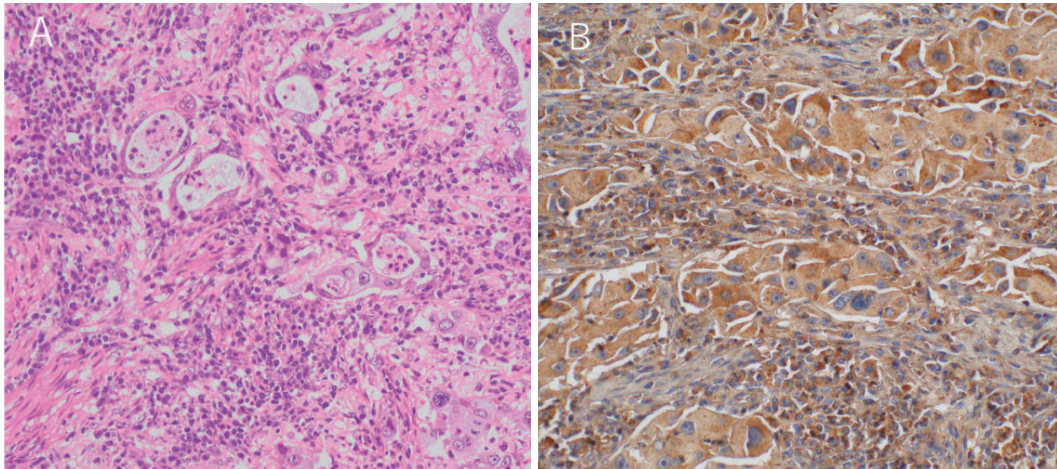


Figure 3. Histological examination. (A) Hematoxylin and eosin staining, high magnification. The pathological diagnosis was adenocarcinoma (area of invasion: 5.5×5.5 cm). (B) Immunohistochemistry showed the expression of vascular endothelial growth factor receptor at the tumor cells and tumor stromal cells.

Table 1. Cases of RS3PE Syndrome Associated with Lung Cancer Which Described the Improvement of Symptoms of RS3PE Syndrome Symptoms After Lung Cancer Treatment

No.	Sex/ Age (years)	Pathology	c-/p-Stage	Therapy for lung cancer	Symptoms of RS3PE syndrome	Clinical course of RS3PE	Reference
1	M/72	Large-cell carcinoma of a squamous nature	Unknown/ Unknown	Surgery	Pain and edema in bilateral hands and feet	Improved after resection	Medrano, et al. 2007
2	M/79	Combined large cell neuroendocrine carcinoma with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma	IB/IIA	Surgery	Pain and edema in the fingers and wrist joint	Improved after resection	Hamanaka, et al. 2011
3	M/60	Adenocarcinoma	IIB/ Unknown	Surgery	Pain and edema in bilateral ankles	Improved after resection	Ferrao, et al. 2013
4	M/77	Adenocarcinoma	IA3/IVA	Surgery	Polyarthrititis and edema in bilateral hands	Improved after resection	Matsuoka, et al. 2016
5	M/69	Adenocarcinoma	IIIB/ Unknown	Chemotherapy (gefitinib)	Pain in bilateral shoulder joints and edema in bilateral hands and feet	Improved after chemotherapy	Sakamoto, et al. 2017
6	M/79	Adenocarcinoma	IIIA/IIA	Surgery	Pain in bilateral shoulder, wrist and foot joints and edema in bilateral hands and feet	Improved after resection	Tamai, et al. 2017
7	M/67	Adenocarcinoma	IA2/IA2	Surgery	Pain and edema in bilateral hands and elbow joints	Improved after resection	Ohara, et al. 2018
8	M/67	Adenocarcinoma	IA1/IA1	Surgery	Edema in bilateral legs	Improved after resection	Suzuki, et al. 2018
9	M/69	Adenocarcinoma	IVB/ Unknown	Chemotherapy (pembrolizumab)	Edema in fingers and bilateral legs	Improved after chemotherapy	Aoshima, et al. 2019
10	M/63	Adenocarcinoma	IIB/IIIB	Surgery	Edema and pain in bilateral wrists and feet	Improved after resection	This case

瘍のスクリーニングを契機に肺癌と診断され、手術により四肢末梢の浮腫と関節痛の速やかな改善が得られたため、腫瘍随伴性と考えられた。RS3PE 症候群に対する治療について、特発性の場合にはステロイド投与により軽快するが、腫瘍随伴性の場合にはステロイドの効果が不十分とされる。⁸ 本症例では腫瘍随伴症状の可能性を考慮して術前にステロイド投与は行わず、肺癌に対する治療として手術を先行し、術後に症状の改善を得た。術後は症状の再燃なく経過しており、腫瘍随伴性として矛盾しないものと考えられる。また、Matsuoka らは術後に画像所見では明らかな再発がみられないにも関わらず CEA が上昇し、RS3PE 症候群の症状が増悪した症例を報告しており、⁹ 経過観察中に RS3PE 症候群の症状が再燃する可能性はある。今後の経過観察においては、肺癌の再発に加えて RS3PE 症候群の症状再燃にも着目する必要がある。

肺癌に合併した RS3PE 症候群に関する報告は散見されるが、肺癌に対する治療による RS3PE 症候群の症状の変化についての報告は少ない。肺癌に対する治療後に RS3PE 症候群の症状が改善した症例は、検索し得た限りでは 9 例であった (Table 1)。^{1,5,6,9-14} そのうち手術が行われたのは 7 例、化学療法が行われたのは 2 例であった。いずれも肺癌に対する治療により症状は改善しているが、改善の程度を具体的に記載したものは小原らが報告した 1 例のみであり、疼痛について Numerical Rating Scale で評価していた。¹ 本症例では、術前後に握力と 6 分間歩行距離をそれぞれ測定し、いずれも術後に著明な改善が得られた。サルコペニアの診断基準の一つである Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) 2019 において、男性では握力 28 kg 未満が項目に含まれている。¹⁵ 本症例の術前握力は起居動作、移動、移乗、食事、整容といった ADL の自立が困難な数値であったが、術後はサルコペニアの診断基準内ではあるものの、ADL の自立が可能なレベルまで回復した。また、AWGS2019 の基準値には歩行速度 1.0 m/秒未満も含まれている。本症例の 6 分間歩行試験の結果から、術前の歩行速度は 0.28 m/秒であったが、術後は 1.05 m/秒とサルコペニアの状態からは脱している。患者が日常生活で抱えている問題について、医療従事者がその内容や程度を正確に把握することは難しいことが多いと思われるが、本症例のように症状や ADL に関連する検査結果の変化を定量的に評価することは、患者の状態を可視化することにつながるため、患者視点の医療を提供する観点から重要であると考えられる。

結 語

RS3PE 症候群を合併した肺癌に対して手術を施行し、

症状の改善を認めた 1 例を経験した。切除可能な肺癌に随伴した RS3PE 症候群では、手術により症状が改善する可能性がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

本論文の要旨は第 109 回日本胸部外科学会東北地方会で発表された。

REFERENCES

1. 小原秀太, 武本智樹, 小林祥久, 佐藤克明, 富沢健二, 光富徹哉. Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema Syndrome (RS3PE 症候群) を契機に発見された肺癌の 1 切除例. *日本呼吸器外科学会雑誌*. 2018;32:136-140.
2. McCarty DJ, O'Duffy JD, Pearson L, Hunter JB. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. RS3PE syndrome. *JAMA*. 1985;254:2763-2767.
3. 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.
4. Manger B, Schett G. Paraneoplastic syndromes in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:662-670.
5. Ferrao C, Faria RM, Farrajota P, Vasconcelos C. Lucky to meet RS3PE. *BMJ Case Rep*. 2013;2013:bcr2013010363 doi: 10.1136/bcr-2013-010363.
6. 鈴木克幸, 塩野知志, 早坂一希, 鏈水 佳, 遠藤 誠, 柳川直樹. 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. *肺癌*. 2018;58:105-110.
7. Takahashi H, Sakakura K, Kawabata-Iwakawa R, Rokudai S, Toyoda M, Nishiyama M, et al. Immunosuppressive activity of cancer-associated fibroblasts in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2015;64:1407-1417.
8. 折口智樹, 有馬和彦, 梅田雅孝, 川尻真也, 古賀智裕, 岩本直樹, 他. RS3PE 症候群. *臨床リウマチ*. 2019;31:48-54.
9. Matsuoka H, Matsubara H, Sugimura A, Uchida T, Ichihara T, Miyauchi Y, et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome complicated with primary lung cancer. *Int Cancer Conf J*. 2016;6:16-21.
10. Aoshima Y, Karayama M, Sagisaka S, Yasui H, Hozumi H, Suzuki Y, et al. Synchronous occurrence of Bazex syndrome and remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome in a patient with lung cancer. *Intern Med*. 2019;58:3267-3271.
11. Medrano San Ildefonso M, Mauri Llerda JA. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE): a paraneoplastic syndrome? A new case. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25:342.
12. 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.

13. Sakamoto T, Ota S, Haruyama T, Ishihara M, Natsume M, Fukasawa Y, et al. A case of paraneoplastic remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome improved by chemotherapy. *Case Rep Oncol*. 2017;10:1131-1137.
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. 東北整形災害外科学会雑誌. 2017;60:167-172.
15. 山田 実. サルコペニア新診断基準(AWGS2019)を踏まえた高齢者診療. 日本老年医学会雑誌. 2021;58:175-182.