原発不明頸部リンパ節転移巣を有する癌患者に認められた UFT 誘発 remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS 3 PE) の 1 例

石川 徹・中城 公一・日野 聡史
住田 知樹・新谷 悟・浜川 裕之

A case of remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) induced by UFT in a patient with metastatic foci of unknown origin

ISHIKAWA Tohru · NAKASHIRO Koh-ichi · HINO Satoshi
SUMIDA Tomoki · SHINTANI Satoru · HAMAKAWA Hiroyuki

Abstract: We encountered a patient in whom remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) developed after treatment with UFT. A 64-year-old man who had cervical and lung metastases of unknown origin was treated with docetaxel hydrate, cisplatin, and 5-fluorouracil. Subsequently, the patient received UFT at a dose of 300 mg/day. Shortly after starting treatment with UFT, symmetrical pitting edema developed in the dorsum of the hands and feet. Since the results of immunological examination were consistently negative for rheumatoid factor, the patient was given a diagnosis of RS3PE. The symptoms of RS3PE markedly improved after the withdrawal of UFT and the start of steroid therapy. The findings suggested that UFT may be related to the development of RS3PE.

Key words: RS3PE (RS3PE), pitting edema (圧痕浮腫), UFT (UFT)

緒 言

Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome (RS3PE) は 1985 年に McCarty¹⁾ らにより初めて報告された疾患で、高齢者に比較的急速に発症し、手背および足背の圧痕浮腫を伴う対称性の滑膜炎、リウマチ因子陰性を診断基準とする症候群である。RS3PE は固形癌、特に腺癌に随伴して発症する頻度が高いとされている²⁾。今回われわれは、原発不明頸部リンパ節および肺転移巣に対する UFT 内服治療を契機に RS3PE を発症した 1 例を経験したので、その概要を報告する。

症 例

患 者：64 歳、男性。

初 診：平成 14 年 5 月 ■ 日。

主 訴：オトガイ下および左側頸部の腫脹。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：平成 4 年 5 月 ■ 日、左側上顎歯肉扁平上皮癌（高分化型）の診断の下、THP-ADR, CDDP, PEP による術前化学療法施行後、左側肩甲骨筋上頸部郭清術、上顎骨部分切除術を施行した。術後は外来にて経過観察し、再発等なく経過していたが、平成 6 年 6 月以降、患者の意志にて通院を中断していた。平成 14 年 3 月人間ドックにて頸部リンパ節腫脹、胸部単純 X 線写真での全肺野の多発性結節陰影を指摘され、本院内科を受診した。平成 14 年 5 月 ■ 日、当院外科にて左側中内深頸リンパ節生検を行ったところ扁平上皮癌（低分化型）との病理組織診断を得たため、口腔扁平上皮癌の頸部ならびに肺への転移の可能性を精査するため、当科を紹介され受診した。

現 症：

全身所見：体格は中等度で栄養状態は良好。努力性肺活量率が 69.0 % と低下していたが呼吸困難、咳、咯血等は認められなかった。

口腔外所見：オトガイ下部に非可動性で 25 × 15mm の

愛媛大学医学部歯科口腔外科学講座
(主任：浜川裕之教授)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Ehime
University School of Medicine (Chief: Prof. HAMAKAWA
Hiroyuki)

受付日：2003 年 4 月 3 日

採択日：2004 年 12 月 21 日

写真 1 化学療法前 (A, B), 後 (C, D) 超音波検査写真 (A, C) および胸部 CT 写真 (B, D)

オトガイ下部に境界明瞭な低エコーの腫瘤像を, 両肺野に小結節陰影 (矢印) を認める。

写真 2 平成 14 年 10 月 ■日の足背および手背の写真
両足背 (A), 両手背部 (B) に対称性に圧痕浮腫を認める。

弾性硬なリンパ節を 1 個触知した。また, 左側頸部に当院外科にて施行されたリンパ節生検による癒痕を認めた。

口腔内所見: 口腔内には再発は認められなかった。

超音波検査所見: オトガイ下部に境界明瞭な径 17.6 × 8.7mm の低エコーの腫瘤像を認めた (写真 1A)。

CT 所見: 頸部造影 CT 検査ではオトガイ下部に径 2cm 程度の造影効果を伴いリンパ節転移を疑う腫瘤像を認め, 胸部 CT 検査では両側肺門リンパ節を含めて縦隔リンパ節の多数の腫大像が認められ, 両肺野に多数の小結節陰影が認められた (写真 1B)。

臨床診断: 原発不明扁平上皮癌の頸部, オトガイ下リン

パ節および肺転移。

処置および経過: 当科にて平成 14 年 7 月 ■日より 7 月 ■日までに, ドセタキセル (TXT, 35mg/m², day 1), CDDP (25mg/m², day 1), 5-FU (300mg/m², day 1-5) による化学療法を 2 クール行った。化学療法施行後, オトガイ下リンパ節はわずかに縮小したが, 臨床的治療効果判定は SD であった (写真 1C)。胸部 CT 検査では肺野の結節陰影の数および大きさの縮小が認められた (写真 1D)。また, 縦隔のリンパ節の縮小も認められた。その後, 患者がこれ以上の強力な化学療法を望まなかったこと, また QOL の維持を考慮して, 8 月 ■日より外来通院による UFT 内

服治療を開始した。投与後、血液検査データも含め大きな副作用は認められなかったが、9月■日頃より両側足背部に圧痕浮腫を認め、その2日後より両側手背部にも同様に

圧痕浮腫を認めるようになった。圧痕浮腫は足背、手背とも左右において著明な差はみられなかった。薬剤の副作用による浮腫および自己免疫疾患の可能性も考え、9月■日よりUFTおよびその他の薬剤の内服をすべて中止するとともに当院内科にて全身精査を行った。しかしながら、圧痕浮腫に軽減変化はみられなかった。UFT内服中止後、4週間経過して臨床症状に変化がなかったことから、UFTによる副作用の可能性は少ないと考え、また患者がUFT治療の再開を希望したことから、10月■日UFT内服を再開したところ、翌日より両側手背および足背の圧痕浮腫の著明な増悪を認めた(写真2)。そのため、10月■日UFT内服を再び中止した。免疫学的検査所見ではリウマチ因子は陰性であった(表1)。両足関節の⁶⁷Gaシンチグラフィーでは関節部の集積亢進を認めた。また、足関節のMRI検査では滑膜の肥厚が認められたが、骨破壊は認められなかった(写真3)。このことから、当院内科にて炎症所見は欠如しているものの、明らかな臨床所見および免疫学的検査所見、画像検査所見によりRS3PEと診断された。その後、プレドニンによるステロイド療法を開始し、両側足背、手背

写真3 MRI画像
足関節軸位 MRI T1 強調脂肪抑制
像にて滑膜肥厚(矢印)を認めた。

表1 平成14年10月■日の臨床検査成績

血液一般検査		血液生化学検査		蛋白電気泳動検査	
WBC	7100/ μ l	TP	7.4g/dl	TP	7.4g/dl
RBC	4.22×10^6 / μ l	ALB	3.9g/dl	ALB	59.4%
Hb	13.0g/dl	T-Bil	0.8mg/dl	α_1 -Globulin	3.1%
HT	40.6%	GOT	35 IU/ ℓ	α_2 -Globulin	8.2%
PLT	22.1×10^4 / μ l	GPT	32 IU/ ℓ	β -Globulin	10.0%
		γ -GTP	26 IU/ ℓ	γ -Globulin	19.3%
末梢血液像		BUN	13mg/dl	免疫血清学検査	
Neut	62.6%	CPK	150 IU/ ℓ	CRP	0.62mg/dl
Eos	1.2%	Ca	9.9mg/dl	RA	<12 IU/ml
Baso	0.2%	Na	136mEq/ ℓ	ANA	640倍
Mono	7.2%	K	4.10mEq/ ℓ	IGG-RF	1.6U/ml
Lymph	28.8%	Cl	101mEq/ ℓ

写真4 平成15年1月■日の足背および手背の写真
両足背(A)、両手背部(B)の圧痕浮腫は消失している。

の浮腫に軽減がみられた。治療後約 2 年、外来にて経過観察中であるが、両側足背、手背の浮腫は消失（写真 4）、頸部リンパ節、オトガイ下リンパ節、肺転移病変の増悪および RS3PE の再発も認めていない。

考 察

近年、腫瘍に随伴する症候群として RS3PE の報告が散見されるようになってきた^{2~5)}。Cantini ら²⁾は腫瘍随伴性に発症した RS3PE の 75 %が前立腺癌、胃癌、大腸癌などの固形癌に伴って発症し、そのうち 73 %が腺癌であったと報告している。また、RS3PE 発症には HLA-B7^{1, 6)} および HLA-A2 haplotype との相関を認める⁷⁾との報告もあるが、発症原因についてはいまだ不明である。今回われわれは、扁平上皮癌に随伴した RS3PE を経験した。本症例では明らかな炎症所見は認められなかったものの、年齢が 64 歳と高齢で、両側足背、手背に対称性に急速に浮腫が発現したこと、さらに免疫学的検査においてリウマチ因子が陰性であり、足関節の MRI 検査によって滑膜の肥厚がみられ、滑膜炎の像を認めたことなどから RS3PE と診断した。UFT の副作用による浮腫の発現は LE 様皮疹に伴って出現した顔面浮腫の報告が過去にあるが⁸⁾、本症例では原発不明頸部リンパ節および肺転移病変に対する治療としての UFT 内服に伴い、両側足背、手背に対称性に圧痕浮腫が出現し、その急速な増悪が認められたことから、UFT が契機になって発症した腫瘍随伴性の RS3PE と考えられた。われわれが渉猟しえた限りでは、UFT 内服が契機となったと考えられる RS3PE の発症例は過去に報告がなく、また扁平上皮癌に随伴して発症した RS3PE も過去に報告例がないことから、今回の症例は非常にまれな症例と考えられた。

RS3PE に対する治療は少量のステロイド投与が有効¹⁾とされているが、腫瘍随伴性に発症した症例の多くはステロイド療法に抵抗性をもつ²⁾との報告もあり、腫瘍随伴性に発症した RS3PE に対する治療法については未だ統一見解は得られていない。今回の症例ではステロイド療法を開

始したところ短期間に症状の寛解がみられたことから、腫瘍随伴性の RS3PE においてもステロイド療法の有効性が示唆された。RS3PE は 50 歳以上という高齢者に急性発症する多発性関節炎で、両側足背、手背に浮腫を伴う病態であるが、リウマチ因子などの自己抗体が陰性であることが特徴であるため¹⁾、診断がきわめて困難で、発症から診断までに長期間を有する症例もみられる⁹⁾。また、腫瘍随伴性に発症する症例もあるため、高齢者の担癌患者においてはこの点にも留意することが必要であると思われる。

引 用 文 献

- 1) McCarty, D.J., O'Duffy, J.D., et al.: Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. RS3PE syndrome. JAMA 254: 2763-2767 1985.
- 2) Cantini, F., Salvarani, C., et al.: Paraneoplastic remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. Clin Exp Rheumatol 17: 741-744 1999.
- 3) Sibilia, J., Friess, S., et al.: Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE): A form of paraneoplastic polyarthritis? J Rheumatol 26: 115-120 1999.
- 4) Tada, Y., Sato, H., et al.: Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema associated with gastric carcinoma. J Rheumatol 5: 974-975 1997.
- 5) Cantini, F., Olivier, I., et al.: More on RS3PE as paraneoplastic syndrome. J Rheumatol 25: 188-189 1998.
- 6) Pease, C., Bhakta, B., et al.: The relation with HLA-B7. Ann Rheum Dis 59: 239-240 2000.
- 7) Schaverbeke, T., Fatout, E., et al.: Is remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE syndrome) associated with HLA-A2? Br J Rheumatol 34: 889-890 1995.
- 8) 穴戸悦子, 石黒直子, 他: LE 様皮疹で発症したテガフル・ウラシルの薬疹の 1 例. 臨床皮膚科 55: 593-596 2001.
- 9) Olive, A., del Blanco, J., et al.: The clinical spectrum of remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. J Rheumatol 24: 333-336 1997.