症例報告

強皮症様病態を呈した paraneoplastic syndrome の 1 例

山本元久, 鈴木知佐子, 苗代康可, 築田浩幸
村上理絵子, 山本博幸, 高橋裕樹, 今井浩三

A case of pseudoscleroderma as paraneoplastic syndrome due to carcinoma of cervical uteri

Motohisa YAMAMOTO M.D., Chisako SUZUKI M.D., Yasuyoshi NAISHIRO M.D. and Ph.D.,
Hiroyuki TSUKUDA M.D. and Ph.D., Rieko MURAKAMI M.D., Hiroyuki YAMAMOTO M.D. and Ph.D.,
Hiroki TAKAHASHI M.D. and Ph.D. and Kohzoh IMAI M.D. and Ph.D.

First Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University, School of Medicine

(Received May 27, 2003)

summary

A 65-year-old female began experiencing arthralgia, morning stiffness and psychroesthesia in April 2000. She visited a rheumatologist and was suspected of having early-stage rheumatoid arthritis. She was referred to our hospital, and was admitted in December 2000. At that time, sclerosis of the skin was advanced, and Raynaud's phenomenon was confirmed. The patient also exhibited nailfold bleeding, and was diagnosed as having systemic scleroderma. She visited a gynecologist for screening and cervical uteri carcinoma was confirmed. She underwent surgery in March 2001, and subsequently, sclerosis in her skin was almost stopped. We believe that these clinical symptoms were related to paraneoplastic syndrome. We therefore immunochemically investigated the pathogenesis of paraneoplastic syndrome and found that connective tissue growth factor (CTGF) might be involved and transforming growth factor- β (TGF- β) might not be involved in this case.

Key words—Systemic scleroderma; paraneoplastic syndrome; carcinoma of cervical uteri; TGF- β ; CTGF

概 要

65才女性, 主婦. 2000年4月より, 関節痛, 手指のこわばりおよび冷感が出現し, 同年12月に当科入院となったが, この期間に急速に皮膚硬化が進行, また Raynaud 現象も出現し, nailfold bleeding も認められるようになった. 同年10月の modified Rodnan total skin thickness score (m-Rodnan TTS) は4点だったが, 2か月間で16点にまで上昇した. 皮膚生検の所見とあわせて, この時点では強皮症の診断したが, 間質性肺炎などの臓器障害は認められなかった. 検診目的に婦人科受診し, 子宮頸癌を指摘された. 2001年3月に子宮全摘出術を施行したところ, 皮膚硬化の進行はほぼ停止した. 本症例は, 今までリウマチ性疾患の既往もなく, 強皮症様病態が出現して極めて短期間のうちに m-Rodnan TTS が上昇し, 子宮頸癌摘出, 放射線化学療法施行後に, 症状の進行の遅延が認められたこと, 間質性肺炎などの臓器障害を伴っていないことなど, 典型的な強皮症とは異なる経過を呈した. 以上より, 強皮症様病態と子宮頸癌の合併を偶然ではなく paraneoplastic syndrome と考えた. その病態形成には免疫組織学的な検討から, TGF- β の関与は乏しく, CTGF が深く関与している可能性が示唆された.

I. はじめに

全身性強皮症 (systemic sclerosis, 以下 SSc と略す) に悪性腫瘍が合併する頻度は, 以前は一般健常人の悪性腫瘍罹患率と差がない¹⁾とされていたが, 近年の報告では, その頻度が上昇してきている. 松葉らは SSc 患者の剖検例では, 11.6%であったと報告している²⁾.

SSc に悪性腫瘍が合併する機序は, 明らかではないが, 肺癌については, 発生母地として, 肺線維症の存在が重要視されており³⁾, SSc の肺線維化病変を基盤に, 長期間の経過中に悪性腫瘍が発生してくるものと推測される. しかし, なかには SSc と悪性腫瘍の診断間隔が非常に短く, 両者間に何らかの因果関係が想定される症例も存在する. 私たちは, 子宮頸癌診断の約1年前に SSc 様病態を発症した症例を経験した. 両者の合併は偶然とも考えられるが, 急速に皮膚硬化などの臨床症状が進行した一

方、子宮頸癌の治療後、皮膚硬化の悪化がみられなかったこと、皮膚硬化が著しい割に臓器病変を欠くことなどから、SSc 様病態を paraneoplastic syndrome とも考えられた。両者の関連について、考察を加えて報告する。

II. 症 例

患 者：65 才女性，主婦。

主 訴：関節痛，両手指のこわばり。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2000 年 4 月より，関節痛，手指のこわばりおよび冷感が出現したため，10 月に前医受診した。その際，両手背の浮腫を軽度認めるものの，皮膚の摘み上げは可能であり，明らかな皮膚硬化はみられなかった。早期関節リウマチが疑われたが，その後急速に皮膚硬化が進行し，屈曲制限により指先が手掌につかなくなった。また同年 10 月下旬より，Raynaud 現象も出現し，爪上皮に nailfold bleeding も認められるようになり，SSc を疑われ，同年 12 月に当科紹介入院となった。

入院時現症：身長 157.0 cm，体重 55.0 kg，体温 36.6℃，血圧 120/80 mmHg，脈拍 84/分，整。眼瞼・眼球結膜に貧血・黄疸を認めず。胸部聴診上，異常を認めず。腹部平坦，肝脾腫を認めず。表在リンパ節は触知せず。右手関節，両膝関節の圧痛を認めた。両手背，足背，頸部に色素沈着を認めた。舌小帯の短縮は認められず，右第 3, 4 指爪上皮に nailfold bleeding を認めた。指尖部に pitting ulcer や scar，手指の膨らみの喪失は認められなかった。対称性に手背から前腕遠位側約 1/3 までの皮膚硬化を認めた（図 1A）。皮膚硬化の客観的な指標として国際的に汎用されている m-Rodnan TSS⁴⁾ にて本症例を評価したところ，前医最終受診時（2000 年 10 月）の m-Rodnan TSS は 4 点であったが，当科入院時は 16 点であった。

入院時検査成績（表 1）：入院時の血液検査では，一般検血では異常は認められず，生化学においても LDH が 463 IU/l と軽度上昇しているのみであった。抗核抗体は陽性であったが，抗トポイソメラーゼ I 抗体，抗セントロメア抗体は陰性であった。腫瘍マーカーは SCC，CEA および CA19-9 は基準値内であった。

臨床経過（図 2）：当科入院後，右前腕伸側の皮膚生検を施行した（図 1B）。表皮には軽度の色素沈

A

B

図 1 入院時皮膚所見

- (A) 肉眼所見：対称性に手背から前腕遠位側約 1/3 までの皮膚硬化を認める。
 (B) 病理所見（HE 染色，100 倍）：真皮乳頭層の膠原線維は膨化し，中層から下層にかけて，膠原線維は離開し浮腫性である。表皮には軽度の色素沈着を認める。

図 2 臨床経過図

着を認めた。真皮乳頭層の膠原線維は膨化し，中層から下層にかけて，膠原線維は，離開し浮腫性であり，SSc に一致した所見であった。次に全身の検索を行ったが，間質性肺炎は認められず，逆流性食道

表 1 入院時検査成績

Peripheral blood		Blood chemistry		Serological test	
WBC	6.9×10 ³ /μl	TP	6.1 g/dl	CRP	<0.3 mg/dl
RBC	3.85×10 ⁶ /μl	T. bil	0.7 mg/dl	RF	<10 IU/ml
Hb	12.0 g/dl	AST	27 IU/l	IgG	1300 mg/dl
Ht	35.5%	ALT	27 IU/l	IgA	127 mg/dl
Plt	27.1×10 ⁴ /μl	ALP	214 IU/l	IgM	112 mg/dl
ESR	8 mm/hr	LDH	463 IU/l	CH50	43.1 mg/dl
Electrophoresis		γ-GTP	20 IU/l	ANA	160×
Alb	58.4%	CK	87 IU/l	(diffuse, speckled pattern)	
γ-glob	20.6%	BUN	14 mg/dl	a-DNA Ab	<2.0 IU/ml
Blood gas analysis		Cr	0.7 mg/dl	a-topoisomerase I Ab	(-)
pH	7.45	UA	4.8 mg/dl	a-centromere Ab	(-)
PaO ₂	77.9 mmHg	Na	140 mEq/l	a-RNP Ab	(-)
PaCO ₂	41.2 mmHg	K	4.0 mEq/l	Lung function	
		Cl	103 mEq/l	%VC	131.0%
		Ca	9.9 mg/dl	FEV _{1.0}	85.7%
		CEA	3.4 ng/ml	%DL _{CO}	107.8%
		CA19-9	27.8 U/ml		
		SCC	2.6 ng/ml		

炎や腎機能障害も存在しなかった。Raynaud 現象, proximal scleroderma の存在及び抗核抗体陽性から厚生省診断基準⁵⁾に照らし合わせて、この時点では SSc と診断した。手指の疼痛, こわばりに対して, prednisolone 10 mg/日を開始し, 関節痛は軽快したが, こわばり, 皮膚硬化には改善はみられなかった。

当科入院中に検診として受診した婦人科にて, 子宮頸癌を指摘され, 当院婦人科転科後の 2001 年 3 月に子宮全摘出術を施行した。病理組織学的には squamous cell carcinoma であり, 腫瘍は子宮頸部のほぼ全周にわたり, 子宮傍結合組織にまで浸潤が認められた。リンパ節転移も認められ, Stage IIb と診断された。このため術後放射線 (骨盤腔照射, 合計 40 Gy/20 回) と化学療法 (5-fluorouracil 500 mg; day1~5, cisplatin 50 mg/m²; day1 を, 2001 年 4 月より約 6 週ごとに 4 クール) も実施されたが, 子宮全摘術直後より次第に皮膚硬化進行の抑制が認められた。Raynaud 現象の出現頻度も減少傾向にあり, サーモグラフィー冷水負荷試験においても, 以前より早い手指の温度回復を認めた。以上より, 本症例を SSc 様病態を呈した paraneoplastic syndrome と診断した。放射線化学療法後, 外来にて通院加療を継続しているが, 2002 年 2 月以降, m-Rodnan TSS は 21 点で止まっている。

免疫組織学的所見: 本症例について, 子宮頸癌および硬化した右前腕伸側の皮膚における transforming growth factor-β (以下 TGF-β と略す), con-

nective tissue growth factor (以下 CTGF と略す) の発現状況を, 抗 TGF-β 抗体 (Chemicon International Inc., U.S.A.) および抗 CTGF 抗体 (Ab-Cam Ltd., U.K.) を用いて, 免疫組織化学的に検討した。抗 TGF-β 抗体による染色では, 陽性コントロールである慢性肝炎組織では, 肝細胞が染色されたが, 子宮頸癌, 皮膚ともに TGF-β の発現は認められなかった (図 3A, B)。しかし, CTGF に関しては, 子宮頸癌細胞に強く, 皮膚線維芽細胞に軽度の発現が認められた (図 4A, B)。

III. 考 察

SSc と悪性腫瘍の合併については次の 3 つの機序が考えられる。1 番目は, 腫瘍細胞が産生する何らかのメディエーターにより, または腫瘍細胞に対する免疫反応を契機に SSc が発症する機序であり, paraneoplastic syndrome のひとつと考えられる。2 番目は, SSc の線維化病変を基盤に, 悪性腫瘍が発生する機序であり, 肺線維症と肺癌の合併は, しばしば経験されるところかと思われる。3 番目は偶然の合併である。

Nagasawa は, paraneoplastic syndrome を, 1) 悪性腫瘍の出現とともに, 急速にリウマチ性疾患様病態を呈する, 2) 外科療法や化学療法にて悪性腫瘍を治療することにより, これらの症状は改善をみる, という特徴を有する病態と述べている⁶⁾。本症例は, 今までリウマチ性疾患の既往もなく, 関節

A

B

図3 抗 TGF- β 抗体による免疫染色

- (A) 子宮頸癌 (400 倍): 腫瘍, その周囲組織を含めて, TGF- β の発現は認められない.
 (B) 前腕部皮膚 (400 倍): TGF- β の発現は認められない.

A

B

図4 抗 CTGF 抗体による免疫染色

- (A) 子宮頸癌 (400 倍): 腫瘍細胞に強度の CTGF の発現を認める.
 (B) 前腕部皮膚 (400 倍): 皮膚線維芽細胞に軽度の CTGF の発現を認める.

痛, 手指のこわばり及び Raynaud 現象が出現して極めて短期間のうちに皮膚硬化が進行し, 子宮頸癌摘出, 放射線化学療法施行後に, 症状の進行の遅延が認められたこと, 間質性肺炎などの臓器障害を伴っていないことなど, 典型的な SSc とは異なる経過を呈した. また今回使用した 5-fluorouracil や cisplatin 及び放射線療法で皮膚硬化が改善した報告はない. 以上より, 私たちは SSc と子宮頸癌の単なる合併例としてではなく, paraneoplastic syndrome ととらえる方が適切であると考えた.

SSc 様病態を呈した paraneoplastic syndrome の臨床的特徴について, 文献報告例⁷⁻²¹⁾をまとめみると, 発症年齢は高齢であり, 悪性腫瘍の種類は, 肺癌, 大腸癌など多様であるが, 子宮頸癌の合併の報告は本症例が初めてであった (表 2). 合併している悪性腫瘍は進行癌である場合が多く, SSc 様症状が出現してから, 悪性腫瘍が診断されるまでの期間は概ね半年程度であった. 皮膚硬化の程度を,

SSc の Barnett 分類に照らし合わせ評価すると, 皮膚硬化の進んだ II 期から III 期が多く, 期間と併せて考えると, 急速に皮膚硬化が進行することがうかがわれた. 血清学的には, 抗核抗体は陽性であっても, 抗トポイソメラーゼ I 抗体や抗セントロメア抗体などの特異的自己抗体は陰性であった. 腎障害を合併したのは 2 例, 間質性肺炎は 1 例認められるものの, 臓器障害を伴わない症例が多かった. これらは, 本症例の臨床的特徴とも合致した. SSc 様病態を paraneoplastic syndrome と診断した根拠としては, 悪性腫瘍の出現とともに, 急速に SSc 様病態を呈した¹⁴⁾, SSc 様病態を呈する可能性のある, 腫瘍細胞からの fibrogenic peptide¹⁶⁾, セロトニン¹⁸⁾の産生を認めたことなどが挙げられている.

竹原らは, SSc 病変部において TGF- β が皮膚線維化を誘導し, CTGF が線維化を維持するという二段階線維化仮説²²⁾を提唱している. TGF- β は皮膚線維芽細胞に対して, I 型, III 型コラーゲンや

表 2 SSc 様病態を呈した paraneoplastic syndrome の報告例

	Age/Sex	Malignancy (E/A)*	Histology	Span to Diagnosis	Barnett	ANA	aTOP-1†	ACA‡	IP§	Other Organ dysfunction
1. Richter W ⁷⁾	1978 60 F	Kidney	N.D.‡	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	
2. Valcavi R ⁸⁾	1979 31 F	Colon	N.D.	7 m	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	
3. Lhermitte F ⁸⁾	1980 67 M	Unknown	Undif.**	2 m	N.D.	(-)	N.D.	N.D.	(-)	
4. Guseva NG ¹⁰⁾	1984 (9 cases)	Unknown	Unknown	1.8 y	Unknown					
5. Valda RL ¹¹⁾	1990 30 F	Bronchus (A)	N.D.	N.D.	III	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	
6. Krivenko ZF ¹²⁾	1990 (2 cases)	Unknown	Unknown	2-6 m	Unknown					
7. Martinez SF ¹³⁾	1990 50 M	Lung	Undif.**	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	
8. Meyrier A ¹⁴⁾	1991 73 M	Prostate (A)	Adeno	-1 y	III	(+)	(-)	(-)	(-)	HUS ^f
9. Lens XM ¹⁵⁾	1992 66 M	Lymphoma	Lymphoma	4 y	II	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	Renal crisis
10. Gruber BL ¹⁶⁾	1992 50 F	Lung (A)	Adenosquam.*	18 m	III	(+)	(-)	(-)	(-)	
11. Lefebvre C ¹⁷⁾	1993 75 F	Colon (A)	Adeno	N.D.	II	(-)	(-)	N.D.	(+)	
12. Handley J ¹⁸⁾	1993 75 M	Carcinoid	Carcinoid	6 m	II	(-)	N.D.	(-)	(-)	
13. Campoy MP ¹⁹⁾	1994 68 M	Prostate	Adeno	3 m	N.D.	(+)	N.D.	N.D.	N.D.	
14. Booton R ²⁰⁾	1999 50 F	Breast (A)	Adeno	5 m	III	(+)	(-)	(-)	(-)	Renal crisis
15. Querfeld C ²¹⁾	2000 70 F	Lung (A)	Undif.Squam. ^b	N.D.	II	(+)	N.D.	N.D.	(-)	
16. Present case	2003 65 F	Uteri (A)	Squamous	8 m	II	(+)	(-)	(-)	(-)	

* E/A=early cancer/advanced cancer, ** Undif.=Undifferentiated, * Adenosquam.=Adenosquamous, ^b Undif.Squam.=Undifferentiated Squamous, ‡ N.D.=not determined, † aTOP-1=anti topoisomerase 1 antibody, ‡ ACA=anti centromere antibody, § IP=interstitial pneumonia, ^f HUS=Hemolytic Uremic Syndrome

フィブロネクチンなどの合成を著明に促進させるサイトカインである。また CTGF は TGF- β によって誘導される platelet-derived growth factor 様の物質であり、線維芽細胞に発現し、線維芽細胞の増殖と細胞外基質産生を亢進させるサイトカインである。そして CTGF の発現は、TGF- β の刺激によってのみ認められ、他の細胞成長因子によっては制御されないとされている²³⁾。

しかし、本症例で施行した免疫染色の結果からは、TGF- β の発現は認められず、CTGF のみの発現であったことから、竹原らの二段階線維化仮説とは異なる機序で線維化が進行したことが推測される。また肺癌を合併した pseudoscleroderma の報告²¹⁾では、皮膚組織の TGF- β 、CTGF 発現を in situ hybridization で検索し、TGF- β の発現は認めず、線維芽細胞に CTGF の発現をみたことから、腫瘍細胞由来の何らかの因子が CTGF の発現を誘導した可能性もあると報告している。

これまでに子宮頸癌における CTGF の免疫染色を実施した報告はない。本症例の皮膚硬化が、子宮頸癌由来の CTGF が単独で皮膚硬化を起こしたのか、子宮頸癌由来の何らかの因子が皮膚の線維芽細胞に CTGF の発現を誘導し、線維化を起こしたと解釈すべきかは、今後、さらに追究すべき課題であると考えられた。

また臨床的には、本症例のように急速に進行する

皮膚硬化を呈する SSc 様病態の場合には、paraneoplastic syndrome の可能性を念頭に悪性腫瘍の検索を実施すべきであると考えられた。

IV. 結 語

今回、私たちは、SSc 様病態を呈した paraneoplastic syndrome の 1 例を経験した。過去に報告されている症例と合わせて検討したところ、その特徴として、合併している悪性腫瘍の病期は進行していること、皮膚硬化が急速に進行し、範囲が広い一方、臓器障害を伴わないことなどがあげられた。今回の免疫組織学的検討から、その病態形成には TGF- β の関与は乏しく、CTGF が深く関与している可能性が示唆された。急速に進行する皮膚硬化を呈する SSc の場合には、paraneoplastic syndrome の可能性を念頭に悪性腫瘍の検索を実施すべきであると考えられた。

文 献

- 1) Duncan SC., Winkelmann RK.: Cancer and scleroderma. *Arch Dermato.*, **115**: 950-955, 1979.
- 2) 松葉 剛, 稲葉 裕, 藍沢茂雄: 病理解剖例における類天疱瘡, 強皮症, 皮膚筋炎, 多発性筋炎の癌合併率. 癌の臨床, **38**: 353-357, 1992.

- 3) 弘中 貢, 深山正久: 肺の線維化と発癌. 現代医療, **31**: 491-495, 1999.
- 4) Clements P., Lachenbruch P., Siebold J., et al.: Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol.*, **22**: 1281-1285, 1995.
- 5) 森 俊二: 総括研究報告. 厚生省強皮症調査研究班平成元年度報告書. p1-3, 1990.
- 6) Nagasawa K.: Rheumatic manifestations in paraneoplastic syndrome. *Internal Medicine.*, **39**: 685-686, 2000.
- 7) Richter W., Justus J.: Sclerodermiform paraneoplastic syndrome during a kidney carcinoma. *Z Gesamte Inn Med.*, **33**: 193-195, 1978.
- 8) Valcavi R., Fantesini C., Portioli I.: Scleroderma in patients with rectal cancer: coincidence or paraneoplastic syndrome? *Nouv Presse Med.*, **8**: 3835, 1979.
- 9) Lhermitte F., Gray F., Lyon-Caen O., et al.: Paralysis of digestive tract with lesions of myenteric plexuses. A new paraneoplastic syndrome (author's transl). *Rev Neurol (Paris)*. **136**: 825-836, 1980.
- 10) Guseva NG., Gritsman NN., Oskilko TG.: Pseudosclerodermal paraneoplastic syndrome. *Ter Arkh.*, **56**: 53-57, 1984.
- 11) Valda Rodriguez L., Torrico Velasco J., Zeballos Vasconcellos R.: Acquired paraneoplastic hypertrichosis lanuginosa associated with scleroderma. *Ann Dermatol Venereol.* **117**: 605-610, 1990.
- 12) Krivenko ZF., Gridasova VD.: Scleroderma as a paraneoplastic process. *Vestn Dermatol Venerol.* **3**: 63-64, 1990.
- 13) Martinez Salazar F., Saro Perez E., Calabuig Albroch JR., et al.: Undifferentiated bronchopulmonary carcinoma associated with scleroderma and hypertrichosis lanuginosa. A case report. *An Med Interna.* **7**: 258-260, 1990.
- 14) Meyrier A., Becquemont L., Weill B., et al.: Hemolytic-uremic syndrome with anticardiolipin antibodies revealing paraneoplastic systemic scleroderma. *Nephron.* **59**: 493-496, 1991.
- 15) Lens XM., Fernandez E., Panades MJ., et al.: Progressive systemic sclerosis and palmar hyperkeratosis as a paraneoplastic syndrome in non-Hodgkin's lymphoma. *Nephrol Dial Transplant.* **7**: 1166-1167, 1992.
- 16) Gruber BL., Miller F., Kaufman LD., et al.: Simultaneous onset of systemic sclerosis and lung cancer: a case histologic analysis of fibrogenic peptides. *Am J Med.*, **92**: 705-708, 1992.
- 17) Lefebvre C., Tousignant J., Chartier S., et al.: Colonic adenocarcinoma and scleroderma. *Ann Dermatol Venereol.* **120**: 293-295, 1993.
- 18) Handley J., Walsh M., Armstrong K., et al.: Malignant carcinoid syndrome associated with cutaneous scleroderma. *Br J Dermatol.* **129**: 222-223, 1993.
- 19) Campoy Martinez P., Grilo Reina A., Camacho Martinez E., et al.: Scleroderma as a paraneoplastic syndrome of ductal carcinoma of the prostate. *Arch Esp Urol.* **47**: 616-618, 1994.
- 20) Booton R, Jeffrey R, Prabhu PN.: Systemic sclerosis and scleroderma renal crisis in association with carcinoma of the breast. *Am J Kidney Dis.* **34**: 937-941, 1999.
- 21) Querfeld C., Sollberg S., Huerkamp C., et al.: Pseudoscleroderma associated with lung cancer: correlation of collagen type I and connective tissue growth factor gene expression. *Br J Dermatol.* **142**: 1228-1233, 2000.
- 22) Takehara K.: Growth regulation of skin fibroblasts. *J Dermatol Sci.*, **24**[Suppl.1]: S70, 2000.
- 23) Igarashi A., Okochi H., Bradham DM.: Regulation of connective tissue growth factor gene expression in human skin fibroblasts and during wound repair. *Mol. Biol. Cell.*, **4**: 637-645, 1993.