

重症多発筋炎を合併した精巣腫瘍の1例

亀井 潤¹, 京野 陽子¹, 山田 幸央¹
 篠原 充¹, 本間 之夫²

¹がん・感染症センター都立駒込病院泌尿器科

²東京大学医学部附属病院泌尿器外科

LIFE-THREATENING POLYMYOSITIS ASSOCIATED WITH NON-SEMINOMATOUS TESTICULAR CANCER : A CASE REPORT

Jun KAMEI¹, Yoko KYONO¹, Yukio YAMADA¹,
 Mitsuru SHINOHARA¹ and Yukio HOMMA²

¹The Department of Urology,

Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital

²The Department of Urology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

A 32-year-old man, who had been diagnosed with left testicular tumor and treated surgically at 30 years old, was diagnosed with recurrence of the testicular tumor by the elevation of tumor markers and para-aortic lymph node enlargement on computerized tomography. At the same time, creatine kinase was extremely elevated and he was diagnosed with polymyositis (PM). After systemic chemotherapy, the tumor markers improved. The symptoms of myopathy, however, became so severe that he developed aspiration pneumonia and required the temporary use of a ventilator. Using intravenous immunoglobulin and steroid pulse, the symptoms of PM improved. After the third chemotherapy session, the testicular tumor was in complete remission and he had no symptoms of polymyositis. After follow up for 7 years, there was no sign of recurrence of either testicular tumor or PM.

(Hinyokika Kiyo 58 : 361-364, 2012)

Key words : Testicular carcinoma, Polymyositis, Paraneoplastic syndrome

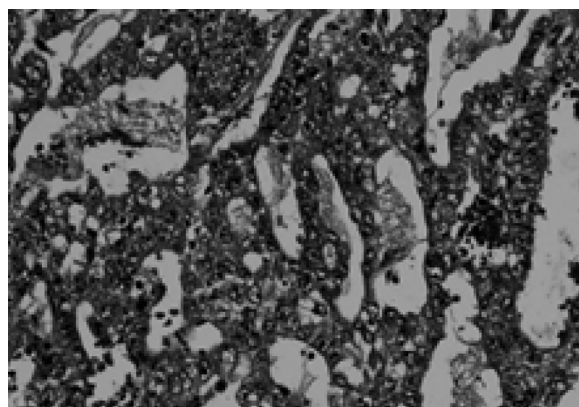
緒 言

皮膚筋炎・多発筋炎 (DM/PM) は、悪性腫瘍に合併する頻度の高い自己免疫性疾患であり、PM よりも DM の方が合併頻度が高いことが知られている。しかし精巣腫瘍と DM/PM の合併例はきわめて少なく、これまで国内外で15例の報告があるが¹⁻⁶⁾、PM との合併に至っては、国内外合わせて1例のみで国内での

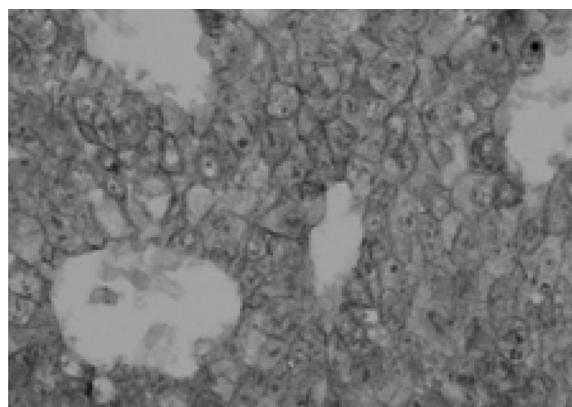
報告例はない⁶⁾。今回、われわれは呼吸不全、誤嚥性肺炎を合併する重症な PM を発症したが、集学的治療により腫瘍・多発筋炎共に寛解を得た精巣腫瘍の症例を経験したので報告する。

症 例

患者：32歳，男性
 主訴：左精巣腫大



a



b

Fig. 1. (a) Histological examination by hematoxylin-eosin staining. (b) Positive immunohistological staining of CD30.

既往歴・家族歴：特記事項なし，内服薬なし

現病歴：30歳の時に左精巣腫大を主訴に当科を受診。腫瘍マーカーは正常だったが，精巣腫瘍の可能性が否定できず左高位精巣摘除術を施行した。画像上転移所見はなく，病理組織学的に embryonal cell carcinoma with intratubular germ cell neoplasia stage I (pT1N0M0) の non-seminoma として術後経過観察していた (Fig. 1)。1年3カ月後に AFP 1.7 ng/ml, β -HCG 0.42 ng/ml, LDH 1,314 IU/l と腫瘍マーカーが上昇し，CT で傍大動脈リンパ節腫大を認め，精巣腫瘍の再発が疑われた。さらに，自覚症状はなかったが初診時からそれまで正常範囲内であった CK が 9,102 IU/l と著大な上昇を認めていたため，当科入院となった。

入院時現症：身長 179.5 cm，体重 77.2 kg，BMI 24.0 kg/m²。

筋力低下の自覚はなく，徒手筋力テストは全般に 5/5。顔面・体幹・四肢に皮疹なし。関節の腫脹・関節痛なし。神経学的異常なし。

検査所見：WBC 5,600/ μ l, Hb 13.9 g/dl, Plt 26.7×10^4 / μ l, Alb 3.8 g/dl, AST 278 IU/l, ALT 278 IU/l, γ -GTP 228 IU/l, ALP 322 IU/l, T.bil 0.6 mg/dl, BUN 7.0 mg/dl, Cre 0.9 mg/dl, Na 141 mEq/l, K 3.8 mEq/l, Cl 102 mEq/l, CK 9,102 IU/l (正常範囲 62~287), CRP 3.8 mg/dl, LDH 1,314 IU/l (120~220), β -HCG 0.42 ng/ml (<0.1), AFP 1.7 ng/ml (<10.0), ESR (1 Hr) 37 mm (2~17), KL-6 156 U/ml (<500), 抗核抗体 40倍 (<19) (speckled pattern), リウマチ因子 <12 IU/ml (<20), MPO-ANCA <1.3 U/ml (<9.0), 抗 Jo-1 抗体 陰性, 抗 SS-A 抗体 陰性, 抗 SS-B 抗体 陰性。

腹部 CT：左傍大動脈リンパ節に最大 32 mm の腫大したリンパ節を多数認めた (Fig. 2)。

入院後経過：アレルギー膠原病科にコンサルトし，左上腕 MRI，筋電図，筋生検を行った。MRI，筋電図から筋原性の炎症が疑われ，病理組織学的にも多発

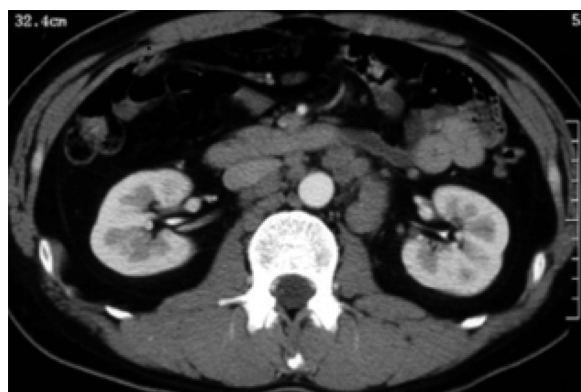


Fig. 2. Abdominal CT revealed multiple enlargement of para-aortic lymph node.

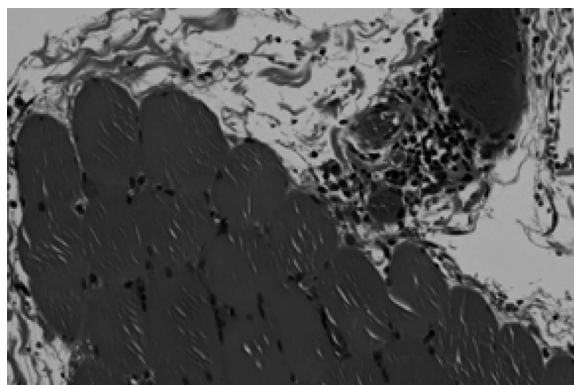


Fig. 3. Histological findings show mild myopathic changes and mild perivascular infiltration of inflammatory cells.

筋炎の筋組織像として矛盾しなかったため (Fig. 3)，多発筋炎と診断された。腫瘍の再発と同時期の発症であり，悪性腫瘍に合併した多発筋炎と判断し，精巣腫瘍の治療を優先する方針となった。BEP2 コース施行した段階で，腫瘍マーカーの低下，CT 上リンパ節の縮小を認めた。しかし 13,080 IU/l と CK は依然高く，近位筋の委縮の進行・嚥下困難・構音障害・頭部支持困難といった症状が出現したため，BEP 2 コース後に一旦筋炎治療を行う方針となり，アレルギー膠原病科で γ グロブリン大量療法 (IVIG) (27.5 g/day $\times$ 5 days) を開始した。しかし，day 1 の夜に呼吸筋・嚥下筋の筋力低下から呼吸不全および誤嚥性肺炎を発症し septic shock となり，一時的に人工呼吸器管理を必要としたため IVIG を中断し，誤嚥性肺炎の改善を待ち，IVIG を再開した。その後も CK 高値が持続したため，さらにステロイドパルス療法を施行し，CK 4,158 IU/l と低下したため，化学療法を再開した。先の 2 コースの BEP 療法中に BLM による発熱が疑われたため，PE 療法を 1 コース施行。 β -HCG <0.1 ng/ml, AFP 1.6 ng/ml, LDH 116 IU/l と腫瘍マーカーは正常化し，CT 上もリンパ節腫大は消失し，精巣腫瘍は CR と判断した。その後無治療で筋炎症状は改善し，CK が正常化したため，リハビリを開始し，ADL の回復を待ち退院した。現在化療後 7 年経過しているが，腫瘍・筋炎の再発は認めていない。

考 察

皮膚筋炎・多発筋炎 (DM/PM) は，四肢近位筋や頸筋，咽頭筋の対称性筋力低下を主徴とする稀な自己免疫疾患であり，悪性腫瘍に合併しやすく，両者の合併の多くは 3 年以内に発症している⁷⁾。合併する機序として，腫瘍の発現する細胞表面または細胞内に由来する抗原に対する免疫応答が筋や微小血管を障害するという仮説が古くからあるが⁸⁾，正確な機序はまだ明

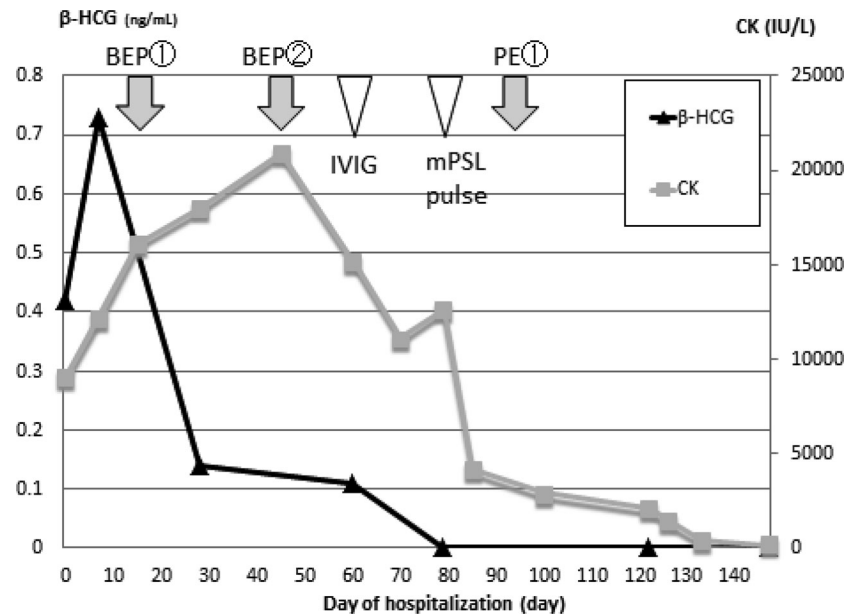


Fig. 4. Progress of serum levels of human chorionic gonadotropin beta (β -HCG), creatine kinase (CK) and therapeutic regimen.

らかにされていない。悪性腫瘍が合併する DM/PM は、腫瘍が存在する状態では治療抵抗性を示し、また腫瘍の治癒により筋炎症状が改善するため、腫瘍の治療を優先的に行うべきとされている。筋炎に対する薬物治療は悪性腫瘍治療のみで症状の改善が見られない場合に併用され、ステロイド内服が第一選択だが azathioprine や methotrexate などの免疫抑制剤の併用や γ グロブリン大量療法も有効とされている⁹⁾。

DM/PM の国際的な診断基準である Bohn と Peter の診断基準では、皮膚症状がない上で、①四肢近位筋、頸部屈筋の対称性筋力低下、②筋原性酵素の上昇、③筋電図での筋原性変化、④炎症性細胞浸潤を伴

う病理組織所見の 4 項目を PM の診断基準としており、本症例は 4 項目すべてを満たしている。症状が急速に生命維持を脅かすほどに進行したため、化学療法と筋炎の治療の両方を集中的に行わざるを得ず、どの治療が最も筋炎に対して効果的であったかの評価は困難である。しかし、腫瘍の再発とほぼ同時期に筋炎を発症し、腫瘍の寛解と共に筋炎症状も消退した経過からも、精巣腫瘍に随伴した PM の可能性が高いと考えている。

悪性腫瘍の相対危険率は DM で 2.4~7.7 倍、PM で 1.4~2.1 倍になると報告されており^{7,10,11)}、悪性腫瘍の合併は一般に DM の方が PM より高いことが判

Table 1. Summary of reported cases of DM/PM associated with testicular tumor

No	報告年	著者	年齢	組織診断	Stage	予後	DM or PM	診断時 CK	DM/PM の転帰	筋炎の治療	筋炎治療への反応
1	1984	Fife RS ら	30	非セミノーマ	III	CR	DM	10,680	残存	PSL	不良
2	1990	Barker RA ら	30	非セミノーマ	II	癌死	DM	1,171	残存	PSL, AZA, CP	不良
3	1998	Clayton A ら	28	非セミノーマ	III	癌死	DM	572	寛解	PSL	良好
4	1998	Clayton A ら	30	非セミノーマ	IIIB	CR	DM	8,111	寛解	PSL	不良
5	1998	Hayami S ら	24	非セミノーマ	II	CR	DM	13,060	寛解	PSL	不良
6	1998	鈴木ら	34	非セミノーマ	IIIB	再発	DM	3,420	寛解	PSL + CyA	良好
7	2000	Di Stasi SM ら	31	非セミノーマ	III	CR	DM	1,860	寛解	治療なし	—
8	2000	von Heyden B ら	46	セミノーマ	II	CR	DM	不明	寛解	PSL	不良
9	2003	竹内ら	27	非セミノーマ	III	癌死	DM	不明	残存	PSL	不良
10	2005	Yoshinaga ら	31	非セミノーマ	IIIB	CR	DM	469	寛解	治療なし	—
11	2005	Curriel RV ら	34	非セミノーマ	不明	CR	DM	3,549	寛解	あり (詳細不明)	良好
12	2005	石井ら	31	非セミノーマ	IIIB	CR	DM	不明	寛解	治療なし	—
13	2008	Singhl N ら	50	セミノーマ	I	CR	PM	10,569	寛解	PSL	不良
14	2010	Dourmishev LA ら	37	セミノーマ	I	CR	DM	1,360	寛解	mPSL, AZA	良好
15	2010	Tan E ら	36	非セミノーマ	I	CR	DM	1,427	残存	PSL	不良
16	2012	自験例	32	非セミノーマ	III	CR	PM	9,102	寛解	mPSL puls, lvlG	良好

明している。また合併頻度の高い癌種について Hill らは、DM は卵巣癌・肺癌・消化管癌・膀胱癌・非ホジキンリンパ腫に、PM は非ホジキンリンパ腫・肺癌・膀胱癌に合併頻度が高いと報告している¹⁰⁾。

精巣腫瘍と DM/PM の合併は少なく、われわれが調べた限りでは DM/PM を合併した悪性腫瘍の原発巣を調べた複数の大規模調査の中に精巣腫瘍の合併例は含まれていなかった^{7, 10-12)}。精巣腫瘍との合併は国内外合わせて DM では14例の報告が確認されているが¹⁻⁶⁾、PM との合併は Singhal らが報告した1例のみであり⁶⁾、本症例は本邦初の報告と考えられる (Table 1)。

一般に悪性腫瘍に随伴する DM/PM は予後が悪いとされているが⁹⁾、精巣腫瘍との合併例では自験例を含む16例中10例で筋炎も腫瘍と共に寛解しており、腫瘍の寛解は12例で認めていた。これらの症例の筋炎の主な症状は疲労感・脱力・筋萎縮・筋肉痛・嚥下困難・皮疹などであり、呼吸不全や誤嚥性肺炎から生命維持が困難になるほどの症状を呈した症例は本症例のみだった。各症例の詳細な所見や経過が明らかでなく、症例間の症状の比較は困難なため断定はできないが、精巣腫瘍の進行度と診断時 CK の高さや筋炎の症状の重症度は必ずしも一致しないものと考えられた。

また、筋炎に対する治療は13例で腫瘍の治療に先行または併用で行われていたが、筋炎治療によっては症状が改善しなかった症例が8例あり、筋炎症状の改善には腫瘍の治療が重要であることが認識された。そのため、本症例では筋炎治療よりまず腫瘍の治療を優先し、症状が重症化してから筋炎治療を追加し一定の効果を得たが、腫瘍の治療を優先した方針は適切な選択であったと考えられる。稀ではあるが DM のみでなく PM も共に精巣腫瘍に合併する可能性があることを考慮し、両者の合併が疑われた場合は膠原病科の医師と連携し積極的に治療を進めていくことが重要であると認識された。

結 語

再発精巣腫瘍の治療中に重症多発筋炎を合併し、精巣腫瘍と筋炎両方の集学的治療により、腫瘍・筋炎共に寛解を得た1例を経験した。精巣腫瘍に随伴した

PM の報告は国内では初めてであるため報告する。

文 献

- 1) Dourmishev LA, Popov JM and Rusinova D: Paraneoplastic dermatomyositis associated with testicular cancer: a case report and literature review. *Acta Dermatovenereol Alp Panonica Adriat* **19**: 39-43, 2010
- 2) Tan E, Young D, McLaren B, et al.: Early-stage testicular cancer: a rare association with dermatomyositis. *Australas J Dermatol* **51**: 139-141, 2010
- 3) 鈴木 明, 飯沼昌宏, 佐藤一成, ほか: 皮膚筋炎を合併した精巣腫瘍の1例. *泌尿器外科* **11**: 1475-1477, 1998
- 4) 竹内孝男, 金子嘉志, 田原正夫, ほか: 進行精巣腫瘍 (胚細胞腫瘍) を合併していた皮膚筋炎の1症例. *リウマチ* **43**: 449, 2003
- 5) 石井信行, 吉永淳史, 渡邊 徹, ほか: 皮膚筋炎を合併した精巣腫瘍の1例. *泌尿器外科* **18**: 547, 2005
- 6) Singhal N, Hissaria P, Joshi R, et al.: Inflammatory myopathy and cancer: rare association of seminoma testes and polymyositis. *Intern Med J* **38**: 295-297, 2008
- 7) Buchbinder R, Forbes A, Hall S, et al.: Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* **134**: 1087-1095, 2001
- 8) Szekanecz E, András C, Sándor Z, et al.: Malignancies and soluble tumor antigens in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* **6**: 42-47, 2006
- 9) Dalakas MC: Polymyositis, dermatomyositis, and inclusion body myositis. In: *Harrison's principles of internal medicine*, Edited by Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al. 17th ed., p 2696-2703 McGraw-Hill, New York, 2008
- 10) Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, et al.: Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* **357**: 96-100, 2001
- 11) Stockton D, Doherty VR and Brewster DH: Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, and follow-up implications: a Scottish population-based cohort study. *Br J Cancer* **85**: 41-45, 2001
- 12) 金子佳世子, 菊池りか, 新井洋子: 皮膚筋炎と悪性腫瘍. *皮膚臨床* **27**: 499-505, 1985

(Received on January 30, 2012)

(Accepted on March 27, 2012)