

●症 例

肺癌の病勢悪化に伴い抗TIF1- γ 抗体陽性皮膚筋炎を発症した1例

小牟田清英^a 田中 智^a 内田 純二^a
 伏見 博彰^b 上野 清伸^a

要旨：症例は75歳女性。20XX-2年7月に右下葉肺腺癌 cT2aN3M1a Stage IVAと診断した。EGFR L861Q変異を検出し、オシメルチニブ (osimertinib) を開始した。約2年後、肺癌の増悪と同時期に抗TIF1- γ 抗体陽性皮膚筋炎を発症し、腫瘍随伴症候群と考えた。肺癌治療を優先したが皮膚症状は遷延した。ステロイドを併用して改善を得た。稀な病態の診断・治療においては他科と密に連携をとりチーム医療を行うことで医療の質を向上させることが重要である。

キーワード：肺腺癌, 抗TIF1- γ 抗体, 皮膚筋炎, 腫瘍随伴症候群

Lung adenocarcinoma, Anti-transcriptional intermediary factor 1-gamma (TIF1- γ) antibody, Dermatomyositis, Paraneoplastic syndrome

緒 言

皮膚筋炎 (dermatomyositis : DM) は、特徴的な皮膚症状と四肢の近位筋の筋力低下を有する自己免疫性の炎症性疾患である。腫瘍随伴症候群として皮膚筋炎が肺癌経過中に発症することは稀であり、治療方法は確立されていない。さらに腫瘍随伴症候群の影響で全身状態が悪化し、肺癌の治療継続が困難となることがある。今回我々は他科と連携を密にすることで腫瘍随伴症候群としての皮膚筋炎を的確に診断し、適切なタイミングでステロイドを併用することで腫瘍随伴症候群を制御しながら肺癌治療を継続できた貴重な症例を経験したので報告する。

症 例

患者：75歳，女性。

主訴：全身性紅斑，四肢筋力低下。

既往歴：慢性硬膜下血腫。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙なし，飲酒機会飲酒，アレルギーなし。

現病歴：20XX-2年7月，呼吸困難を主訴に救急外来を受診した。右大量胸水を認め緊急入院となった。精査

の結果，右下葉肺腺癌 cT2aN3M1a (PLE) Stage IVAと診断した。気管支洗浄液での遺伝子変異検索 (コバス® EGFR変異検出キットv2.0) でepidermal growth factor receptor (EGFR) L861Q変異が判明した。胸水コントロール目的にタルクを用いて胸膜癒着術を施行後，20XX-2年9月より1st line オシメルチニブ (osimertinib) 80mg/日を開始した。投与3ヶ月後の胸腹部CTで原発巣・縦隔リンパ節は著明に縮小し，Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 分類 (version 1.1) でpartial response (PR) と判定した。以降は重篤な有害事象も認めず経過良好であった。しかし20XX年8月上旬に下肢および顔面の紅斑が出現し，8月13日，血液検査でCK 829 U/Lと上昇を認めたが，筋痛などの自覚症状に乏しく経過観察とした。9月17日，CK 1,304 U/Lと上昇したために，オシメルチニブによる薬剤性筋障害を疑い休薬した。オシメルチニブ休薬後はCK 400~600 U/L程度に低下したが，紅斑は上肢や体幹へ拡大し筋力低下も出現した。11月2日に，精査目的に入院となった。

入院時身体所見：体温36.6℃，血圧158/92mmHg，脈拍97回/分・整，呼吸数20回/分，SpO₂ 97% (室内気)，呼吸音は右が減弱している。四肢上下肢近位筋のmanual muscle test (MMT) は4/5と低下あり。皮膚は前胸部・手背・両肘関節伸側に紅斑あり。

入院時血液検査所見 (Table 1) : AST 62 U/L, LDH 549 U/L, CK 664 U/Lと上昇を認めた。抗ARS抗体は陰性であり，抗核抗体と抗transcriptional intermediary factor 1-gamma (TIF1- γ) 抗体が陽性であった。

入院時胸部CT：右S⁶の結節影および気管分岐下リンパ

連絡先：田中 智

〒558-8558 大阪府大阪市住吉区万代東3-1-56

^a大阪急性期・総合医療センター呼吸器内科

^b同 病理科

(E-mail: satoshi112427@yahoo.co.jp)

(Received 27 Mar 2023/Accepted 29 May 2023)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology	
Red blood cells ($\times 10^6$)	3.15
Hemoglobin (g/dL)	9.6
Platelet ($\times 10^4$)	22.6
White blood cell ($/\mu\text{L}$)	7,000
Neutrophil (%)	62.2
Eosinophil (%)	8.9
Biochemistry	
Total protein (g/dL)	5.2
Total bilirubin (mg/dL)	0.7
Albumin (g/dL)	2.7
Aspartate aminotransferase (U/L)	62
Alanine aminotransferase (U/L)	29
Aldolase (U/L)	7.9
Myoglobin (ng/mL)	270
Lactate dehydrogenase (U/L)	549
γ -glutamyl transpeptidase (U/L)	27
Alkaline phosphatase (U/L)	237
Creatine kinase (U/L)	664
Blood urea nitrogen (mg/dL)	21
Creatinine (mg/dL)	0.67
C-reactive protein (mg/dL)	0.06
Tumor markers	
Carcinoembryonic antigen (ng/mL)	9.8
Cytokeratin 19 fragment (ng/mL)	5.7
Pro-gastrin-releasing peptide (pg/mL)	53.2
Serology	
ANA	$\times 160$ (speckled)
Anti-RNP antibody (U/mL)	<2.0
Anti-MDA-5 antibody (U/mL)	<4.0
Anti-ARS antibody (U/mL)	<5.0
Anti-TIF1- γ antibody (U/mL)	>150
Anti-Mi-2 antibody (U/mL)	<5.0

ANA: antinuclear antibody, RNP: ribonucleoprotein, MDA-5: melanoma differentiation-associated gene-5, ARS: aminoacyl-tRNA synthetase, TIF1- γ : transcriptional intermediary factor 1-gamma.

節の増大を認めた。明らかな間質性陰影は認めなかった。

臨床経過：入院時の血液検査で抗核抗体・抗TIF1- γ 抗体が陽性であり皮疹や筋力低下も伴っていることから皮膚筋炎を疑い、免疫リウマチ科へ紹介した。紅斑に関しては皮膚科に紹介して、右前腕部の紅斑から皮膚生検を行った。Hematoxylin-eosin (HE) 染色では表皮は萎縮しており真皮浅層に血管周囲のリンパ球浸潤を認め (Fig. 1A), alcian blue 染色では真皮にムチンの沈着と浮腫を認めて (Fig. 1B), 皮膚筋炎に矛盾しない所見であった。四肢の筋力低下については脳神経内科に紹介し、針筋電図・筋生検を施行した。針筋電図では左右の三角筋および腸腰筋で early recruitment (+), 筋原性パター

ンを示した。筋生検は右大腿外側広筋から施行し、HE染色では筋線維束の辺縁部に位置する筋線維は萎縮し per fascicular atrophy を認め (Fig. 2A), MHC-1免疫染色ではMHC-1陽性を呈する筋線維が多数みられており (Fig. 2B), 皮膚筋炎に矛盾しない所見であった。各種検査結果から、2017年 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology (EULAR/ACR) 分類基準および Bohan と Peter の診断基準で「definite」の項目を満たし、抗体検査と併せて抗TIF1- γ 抗体陽性皮膚筋炎と診断した。胸腹部CTにて原発巣・縦隔リンパ節の増大を認め、頭部造影MRIにて多発脳転移を認めたことから progressive disease (PD) と判定した。以上より、肺癌の病勢悪化に伴い、腫瘍随伴症候群として抗TIF1- γ 抗体陽性皮膚筋炎を発症したと考えた。まずは肺癌の治療を優先する方針とし、2次治療として第19病日よりカルボプラチン (carboplatin: CBDCA) (AUC=5) + ペメトレキセド (pemetrexed: PEM) (500 mg/m²) 療法を開始した。第32病日より多発脳転移に対して全脳照射 (30 Gy/10 Fr) を施行した。第30病日に Grade 3 (CTCAE v 5.0) の血小板減少を認め血小板20単位を輸血した。2コース目より CBDCA (AUC=4) + PEM (400 mg/m²) に減量し、その後は重篤な副作用は認めなかった。CK値や筋力低下は軽快したが全身の紅斑は遷延した。免疫リウマチ科と協議しプレドニゾロン (prednisolone) 20 mg/日の投与を開始し、皮膚症状は軽快した。しかし CBDCA + PEM療法3コース施行後に原発巣と胸膜播種像の増大を認め PD と判定し、以降は緩和治療を行った。皮膚筋炎症状の悪化は認めなかったが、初診日より約3年後に肺癌の病勢悪化のため死亡した。

考 察

腫瘍随伴症候群はさまざまな悪性腫瘍で見られるが、肺癌が最も多く10%程度で認められ¹⁾、小細胞肺癌での頻度が高い²⁾。小細胞肺癌における抗利尿ホルモン不適合分泌症候群や扁平上皮癌における悪性体液性高カルシウム血症が有名であるが、リウマチ性腫瘍随伴症候群として皮膚筋炎の報告もされており、皮膚筋炎の24%、筋炎の10%に悪性腫瘍が合併するとされている³⁾。悪性腫瘍合併の皮膚筋炎では自己抗体として抗TIF1- γ 抗体が有名である。抗TIF1- γ 抗体は2006年に Targoffらにより見いだされ⁴⁾、日本人患者において同抗体陽性例は悪性腫瘍を高頻度に合併することが報告されている⁵⁾。抗TIF1- γ 抗体陽性皮膚筋炎の特徴として筋症状は比較的軽度であるが、皮膚症状が顕著であり嚥下障害も高率に伴う⁶⁾。

腫瘍随伴性皮膚筋炎の治療方針に関しては原疾患の治療を優先し手術や化学療法により改善する例もみられるが、その頻度は10~40%程度である。またステロイド抵

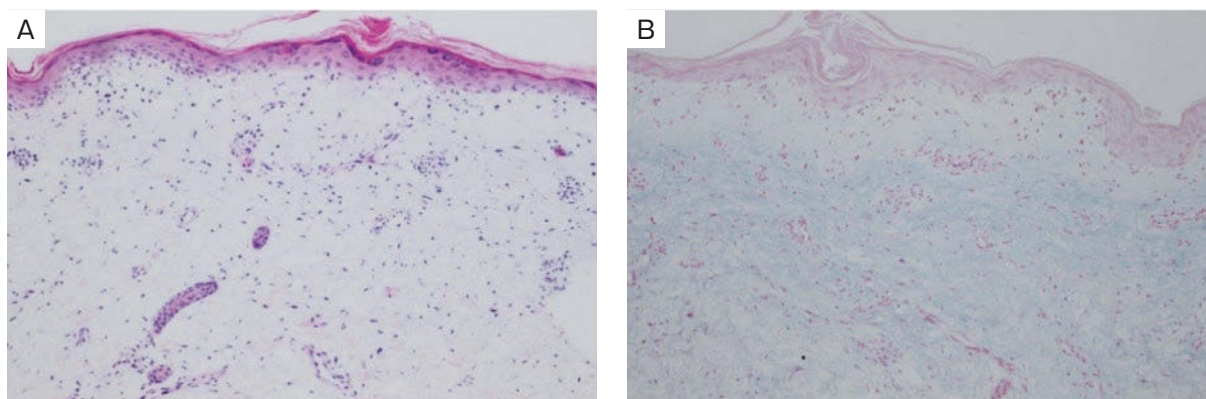


Fig. 1 Skin biopsy of the right forearm. (A) Hematoxylin-eosin (HE) staining showing epidermal atrophy, liquid degeneration at the epidermal-dermal interface, and perivascular lymphocytic infiltration in the dermis. (B) Alcian blue staining showing mucin deposition and edema in the dermis.

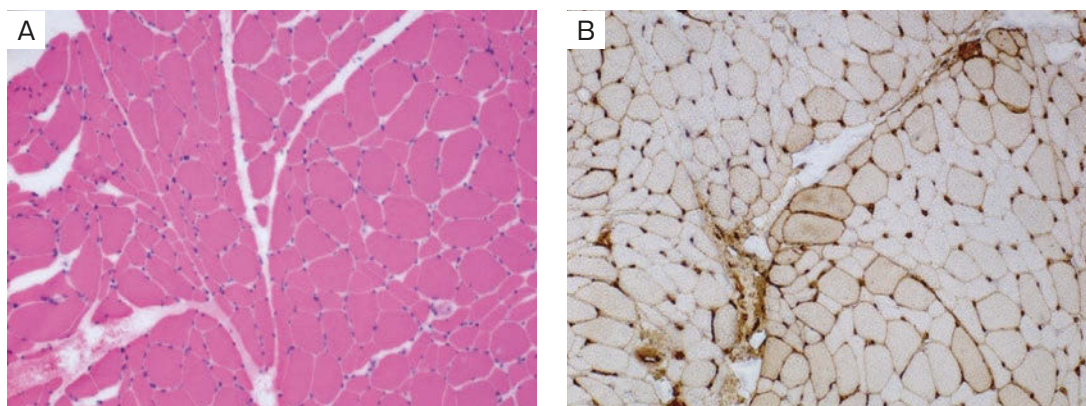


Fig. 2 Pathological findings of the right vastus lateralis muscle. (A) HE staining showing perifascicular atrophy; the atrophy is observed in myofibers located at the margins of myofiber bundles. (B) MHC-1 immunostaining showing several MHC-1-positive myofibers.

抗性のことが多く、アザチオプリン (azathioprine)・メトトレキサート (methotrexate)・タクロリムス (tacrolimus) など免疫抑制剤の併用や、免疫グロブリン大量療法なども有効であると報告されている⁷⁾。本症例でもまず肺癌治療を優先し、全身化学療法と転移性脳腫瘍に対する全脳照射を併用することで肺癌の病勢制御と皮膚筋炎の改善を期待した。化学療法はJCOG1210/WJOG7813L試験において高齢者でも有効性・忍容性が示されている、CBDCA+PEM療法を選択した⁸⁾。3コース終了後にPDとなり有効性は確認できなかったが、忍容性は比較的良好な印象であった。

かつて膠原血管病 (collagen vascular disease : CVD) 患者に対する放射線療法は放射線皮膚炎など重篤な有害事象が生じる可能性が懸念されており、その影響はCVDの種類や放射線の照射部位⁹⁾や時期¹⁰⁾によっても異なると報告されている。近年では放射線療法の技術が進歩するにつれ、CVD患者の放射線療法は悪影響を与えないと

いう報告も増えてきている¹¹⁾が、いまだ一定の見解は得られていない。本症例でも患者および患者家族に同意を得たうえで放射線療法を施行したが、有害事象は認めなかった。化学療法と放射線療法の施行後、CK値や筋力低下は軽快したが皮膚症状は改善せず、プレドニゾロン20mg/日を追加し軽快した。本症例においては化学療法・放射線療法で肺癌の病勢進行を制御し、それに加えてステロイドを補助的に使用することで皮膚筋炎の病状改善につながった。難治性病態に対しては優先順位をつけて複合的に治療することが重要である。

かつて肺癌の予後が不良であり、生存中に皮膚筋炎の発症までに至らないため、肺癌経過中に皮膚筋炎を発症する症例は稀であるとされていた¹²⁾。しかし、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬の登場など治療の進歩により予後は飛躍的に改善しており¹³⁾、予後が改善することで、今後本症例のように治療経過中に腫瘍随伴症候群を発症する症例は増加すると予想される。

本症例において呼吸器内科のみではなく、免疫リウマチ科・皮膚科・脳神経内科と協力し、稀な病態の診断・治療につながった。治療が多様化するなかで診療科の垣根をなくし他科と連携を密にとりチーム医療を行うことで医療の質を向上させることが重要である。

本稿の要旨は、第97回日本呼吸器学会近畿地方会（2021年7月、Web開催）にて発表した。

謝辞：皮膚筋炎の診断にご助言を賜りました奈良県立医科大学脳神経内科の杉江和馬先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Spiro SG, et al. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132 (3 Suppl): 149S-60S.
- 2) Baijens LW, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with primary malignancies of the head and neck. Four cases and a review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263: 32-6.
- 3) Zahr ZA, et al. Malignancy in myositis. *Curr Rheumatol Rep* 2011; 13: 208-15.
- 4) Targoff IN, et al. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3682-9.
- 5) Kaji K, et al. Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. *Rheumatology* 2007; 46: 25-8.
- 6) 藤本 学. 皮膚筋炎. *皮膚臨床* 2017 ; 59: 1261-8.
- 7) Amato AA, et al. Treatment of idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 569-75.
- 8) Okamoto I, et al. Comparison of carboplatin plus pemetrexed followed by maintenance pemetrexed with docetaxel monotherapy in elderly patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020; 6: e196828.
- 9) Lin A, et al. Toxicity of radiotherapy in patients with collagen vascular disease. *Cancer* 2008; 113: 648-53.
- 10) Gold DG, et al. Chronic toxicity risk after radiotherapy for patients with systemic sclerosis (systemic scleroderma) or systemic lupus erythematosus: association with connective tissue disorder severity. *Radiother Oncol* 2008; 87: 127-31.
- 11) Kandemir Gürsel Ö, et al. Radiotherapy for patients with cancer and connective tissue disease. *Eur Arch Med Res* 2022; 38: 56-60.
- 12) 沼田尊功, 他. 化学療法による骨髄抑制時に皮膚筋炎の再燃を繰り返した小細胞肺癌の1例. *日呼吸会誌* 2008 ; 46 : 1059-64.
- 13) Howlader N, et al. The effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality. *N Engl J Med* 2020; 383: 640-9.

Abstract

Anti-TIF1- γ antibody-positive dermatomyositis as a tumor-associated syndrome due to worsening lung cancer

Kiyohide Komuta^a, Satoshi Tanaka^a, Junji Uchida^a,
Hiroaki Fushimi^b and Kiyonobu Ueno^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Osaka General Medical Center

^bDepartment of Pathology, Osaka General Medical Center

A 75-year-old woman was diagnosed with lung adenocarcinoma Stage IVA [cT2aN3M1a (PLE)] with *EGFR* L861Q mutation. She was treated with osimertinib without any significant adverse events. However, 2 years later, she developed anti-TIF1- γ antibody-positive dermatomyositis. Because of a simultaneous recurrence of lung cancer, we considered dermatomyositis to be a paraneoplastic syndrome associated with the worsening of cancer. During the administration of anticancer therapy, the dermatomyositis symptoms persisted. They improved with low doses of steroids. In the diagnosis and treatment of rare conditions, it is important to improve the quality of medical care through close collaboration with other departments.