

RS3PE 症候群を来した前立腺癌の 1 例

佐賀大学医学部泌尿器科

松下恭平*・東武昇平・草野脩平・柿木寛明・有働和馬
野口 満

(受付日: 2021 年 3 月 8 日, 受理日: 2021 年 7 月 31 日)

抄録:

症例は 64 歳, 男性。当院整形外科での頸椎症の術前検査で炎症反応高値, 右尿管結石を認めたため当科紹介。初診時 38 度台の発熱あり。血液検査で血小板減少, FDP, D-dimer, CRP 著明高値を認め播種性血管内凝固 (以下 DIC) を呈しており, 当初結石嵌頓に伴う急性腎盂腎炎を疑ったが各種所見からは否定的であった。PSA 高値 (95 ng/ml) を認めたため前立腺生検を施行し Gleason Score 5 + 5 = 10 の前立腺癌の診断となった。また, 両側手関節の腫脹・疼痛, 赤沈亢進, MMP-3 高値など免疫疾患の存在が疑われ膠原病内科に紹介したところ RS3PE 症候群の診断に至った。ホルモン療法とステロイド投与にて全身症状, DIC は速やかに改善しステロイドを漸減した現在も炎症症状の再燃は認めていない。RS3PE 症候群は予後良好 (Remitting) リウマチ因子陰性 (Seronegative) 左右対称性 (Symmetrical) 手背・足背の圧痕浮腫を伴う滑膜炎 (Synovitis with Pitting Edema) の頭文字から名付けられたリウマチ性疾患である。

腫瘍随伴症候群の一種とも考えられており, 前立腺癌との合併症例も報告されている。高齢者に好発することもあり, 高齢前立腺癌患者の診療機会が増加している本邦において本疾患への理解が深まることは重要であると考ええる。

(西日泌尿. 84: 185-189, 2021)

キーワード: 前立腺癌, RS3PE 症候群, DIC

緒 言

前立腺癌は泌尿器科医にとって診療する機会の最も多い疾患の一つで, 検診システムが整備された我が国では PSA 高値を契機に発見されることが多い。それ以外の発見契機としては下部尿路症状などの泌尿器科的愁訴の他, 全身性の炎症所見や発熱を契機に診断されることは稀でない。

今回我々は, DIC を伴う発熱の精査中に診断された RS3PE 症候群合併前立腺癌を経験したので, 若干の文献的考察を交えて報告する。

症 例

患者 64 歳, 男性**主訴** 腎盂腎炎精査加療依頼 (検査値異常)**既往歴** 頸椎症, 高血圧, 心房細動, 心不全**現病歴** 20XX 年〇月〇日, 当院整形外科で頸椎症に

対して手術予定であった。術前検査の採血で D-dimer 高値を指摘, 深部静脈血栓症や肺塞栓症が疑われ胸腹部 CT が施行された。胸腹部 CT では右尿管結石以外の異常所見は認めなかった。38 度台の発熱と CRP 上昇 (12.40 mg/dl) も伴っていたことから, 尿路結石による急性腎盂腎炎を疑い, 同日当科入院となった。

入院時現症 体温 38.0℃, 脈拍 131/分, 血圧 105/78 mmHg**身体診察所見** 両側眼瞼結膜に貧血なし, 両側眼球結膜に黄疸なし, 眼瞼腫脹は認めず。全身のリンパ節は触知せず。両側手関節に疼痛を伴う腫脹および手背の圧痕浮腫が認められた (図 1)。胸腹部の聴診では, 心音, 呼吸音とも正常。腹部触診では筋性防御, 圧痛なく, 腰部痛も認めず, 叩打痛もなし。直腸診上, 前立腺は弾性軟で圧痛なし。前立腺サイズはクルミ大であり腫瘤は触知しなかった。**入院時血液検査・尿検査** 末梢血: WBC 4600/ μ l, Hb 11.8 mg/dl, PLT 33.7 万 / μ l, PT-INR 1.28, APTT 34.2 sec, FDP 55.3 μ g/ml, D-dimer 28.38 μ g/ml, TP 5.2 g/dl, Alb 2.6 g/dl, BUN 11.9 mg/dl,

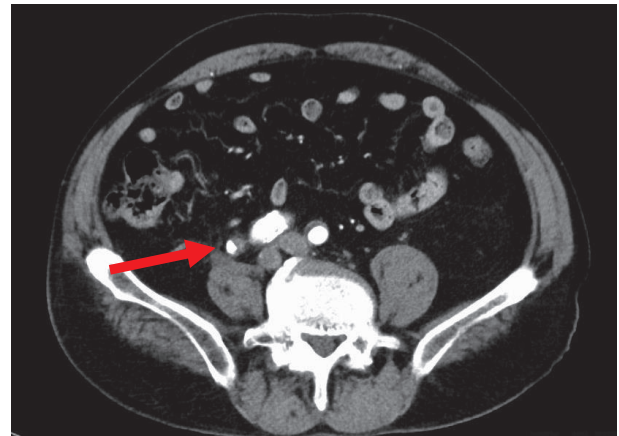
* 〒849-8501 佐賀県佐賀市鍋島 5 丁目 1 番 1 号
TEL 0952-34-2344, FAX 0952-34-2060

Cre 0.93mg/dl, T-Bil 0.8 mg/dl, AST 15 U/l, ALT 11U/l, LD 188 U/l, ALP 149 U/l, γ GTP 55 U/l, CK 21 U/l, Na 140mEq/l, K 3.8 mEq/l, Cl 106 mEq/l, CRP 12.40 mg/dl, PSA 95 ng/ml 尿定性：比重 1.021, 尿糖-, 蛋白 1+, ビリルビン-, 尿潜血 3+, 亜硝酸塩-と PSA, CRP の上昇および凝固異常を認めた。血小板は正常範囲内であるものの急性期 DIC 診断基準に照らしてスコアは 4 点 (PT $\geq$ 1.2 と FDP $\geq$ 25 μ g/ml を満たした) となり DIC と診断した。

腹部 CT では第 3 腰椎の高さに存在する長径 5 mm 大の尿管結石の嵌頓による右水腎症を認めたが、腎周囲脂肪の濃度上昇など腎盂腎炎を示唆する所見は認めなかった。その他、尿路に関しては軽度の前立腺肥大症を認めた (図 2 a, b, c)。

入院後経過 画像所見や理学所見から当初疑われていた急性腎盂腎炎は否定的と考え、腎臓由来ではない炎症を惹起する病態が存在するものと考えた。直腸診では異常所見は認めなかったが入院後に測定した PSA が 95 ng/ml と著明に高値であったことから前立腺癌の存在

を疑い、骨盤部 MRI を撮影した。T2 強調画像では前立腺移行域に 3.0 $\times$ 2.8cm の low intensity area を認め (図 3), 前立腺輪郭も不整であったことから被膜外浸潤



(a)



(b)



(c)

図 2 Computed tomography demonstrates a 7 mm urinary stone in the right ureter (arrow) (a), hydronephrosis (b) and slight prostate hyperplasia (c).



図 1 Bilateral back of hands demonstrated swelling and edema.

を伴う前立腺癌が疑われた。

入院7日目に経会陰的前立腺生検（6カ所）を施行した。その結果、6カ所全てで Gleason Score 5+5=10 の Adenocarcinoma が検出され、骨シンチでは骨転移所見を疑う所見は指摘されなかった。一連の検査結果から前立腺癌 T3aN0M0 と診断した。

前立腺癌の治療方針としては PSA が 95 ng/ml と著明に上昇していること、被膜外浸潤が明らかであったことなどからまずはホルモン療法の開始を考えた。しかし全身性の炎症所見や凝固異常への対応が前立腺癌治療の前に優先される可能性もあり、膠原病内科にコンサルテーションを行った。

膠原病内科で施行された血液検査では抗核抗体やリウマトイド因子は陰性であったが、赤沈（51 mm/h；正常値 15 mm/h 以下）亢進、MMP-3 の著明高値（1207.7 mg/dl；正常値 36.9-121.0 ng/ml）を認めた。また、関節エコーでは両手関節、MCP 関節で滑膜炎の存在を示唆する所見であった。

上記の結果より①リウマトイド因子陰性②左右対称性の急性多発滑膜炎③手足背側の浮腫④高齢発症の4点を特徴する RS3PE 症候群と診断された。本疾患は悪性腫瘍の合併を示唆する複数の報告があることから、前立腺癌の治療が本疾患の病勢コントロールに寄与する可能性を考慮し、入院14日目よりビカルタミドの内服を開始、その翌日から RS3PE 症候群に対する治療としてプレドニゾロン 15 mg/日及びメトトレキサート 6 mg/週の内服加療を開始した。

投与後翌日より関節症状は改善を認め（図4）、炎症所見も軽快し入院16日目に退院とした。

退院後、当初より指摘のあった結石に対しては PNL での加療を行い stone free の状況とし、経過観察を継続している。前立腺癌に対してはデガレリクスを導入し CAB 療法を継続している。PSA は順調に低下し現在まで上昇なく経過している（図5）。プレドニゾロン、メトトレキサートは病状安定を確認後に減量を開始し、治療開始後2年3カ月経過した現在、メトトレキサートは終了しプレドニゾロン 5 mg のみでの加療を継続しており、関節症状の再燃は認めていない。

考 察

RS3PE 症候群は左右対称性の急性多発滑膜炎、手足



図4 両手背側の浮腫の改善

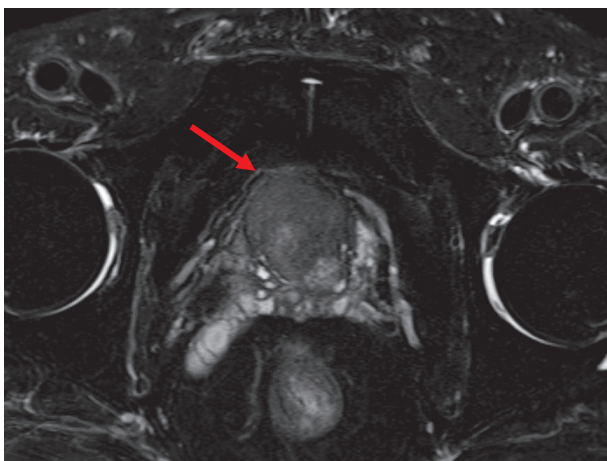


図3 T2強調画像で前立腺移行帯に低強度域（矢印）を認める

背側の浮腫、高齢発症を特徴とする 1985 年に McCarty ら¹⁾によって報告された比較的新しい疾患概念である。その疾患名は Remitting (予後良好), Seronegative (リウマチ因子陰性), Symmetrical (左右対称性), Synovitis with Pitting Edema (手背・足背の圧痕浮腫を伴う滑膜炎) の頭文字から名付けられている (S3 は Seronegative, Symmetrical, Synovitis の略)。

その他の特徴として高齢かつ急性発症である点や CRP 上昇や赤沈亢進なども報告されている。疫学的には不明な点が多い^{1)~4)}。原因は悪性腫瘍、リウマチ性多発筋痛症、シェーグレン症候群、パーキンソン病、パルボウイルスなどの感染症との関連が指摘され、HLA-B7 が約半数の患者で陽性である^{1)~3)}。

RS3PE 症候群患者の血清中の vascular endothelial growth factor (VEGF) 濃度の著明な上昇が指摘されており VEGF による血管透過性の亢進が RS3PE 症候群患者の手足の浮腫の発現に関与しているものと考えられている^{5)~7)}。

主な合併症として消化器系などの固形癌や悪性リンパ腫の合併が多いので、全身的な精査も必要である^{8)~12)}。泌尿器癌との合併症例の報告も散見されるが^{10)~12)}、多くは内科医による報告であり、泌尿器科医の間で話題に上がることは多くない。悪性腫瘍と RS3PE 症候群の合併に関しては上述した VEGF 濃度高値が MMP-3 の産生・活性化を誘導する¹³⁾。MMP-3 が悪性腫瘍においては腫瘍の組織障害性の進展性に関与し、RS3PE 症候群においては四肢の関節への傷害の波及に関与するとされ、RS3PE 症候群は腫瘍随伴症候群の 1 種とも考えられている¹²⁾¹³⁾。治療法はプレドニゾロンを 10~15 mg/日の内服より開始し、漸減する¹⁾²⁾。本症例でも原疾患

の治療と並行してプレドニゾロンの内服を開始することによって症状は速やかに改善し、炎症所見や DIC に関しても改善した。

本症例は原因不明の炎症高値の原因を急性腎盂腎炎と当初考え泌尿器科受診の契機となったことが前立腺癌との診断につながったが、仮に尿路結石が無かった場合には診断までの期間が更に延長した可能性は否定できない。

手関節の腫脹と言えば慢性関節リウマチを想起することが多いと思われるが、本邦における関節リウマチの好発対象は、50~70 歳台で 3 倍ほど女性に多いとされる¹⁴⁾。我々泌尿器科医が日常診療で診察することが多い高齢男性において、同様の症状に遭遇する機会は稀である。

しかし、超高齢化社会となった我が国において、泌尿器診療に携わる泌尿器科医にとって、本症例のような非典型的な経過を示す泌尿器癌に関する知識を有しておくことは以前よりも重要な課題となっていくことだろう。

結 語

前立腺癌が関連した RS3PE 症候群の症例を報告した。当疾患は原疾患のコントロールによって病勢が改善する。リウマチ因子陰性で左右対称性の手背・足背の圧痕浮腫を認める症例では、本疾患を念頭に置いた診療が望まれる。

文 献

- 1) McCarty, D. J. et al.: Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. RS3PE syndrome. JAMA, 254: 2763-2767, 1985.
- 2) 神田浩子 RS3PE 症候群 日本内科学会雑誌 103: 2457-2464, 2014.
- 3) Keenan, R. T. et al.: RS3PE presenting in a unilateral pattern: case report and review of the literature. Semin. Arthritis Rheum. 38: 428-433, 2009.
- 4) Okumura, T. et al.: The rate of polymyalgia rheumatica (PMR) and remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) syndrome in a clinic where primary care physicians are working in Japan. Rheumatol. Int. 32: 1695-1699, 2012.
- 5) Arima, K. et al.: RS3PE syndrome presenting as vascular endothelial growth factor associated disorder. Ann. Rheum. Dis. 64: 1653-1655, 2005.

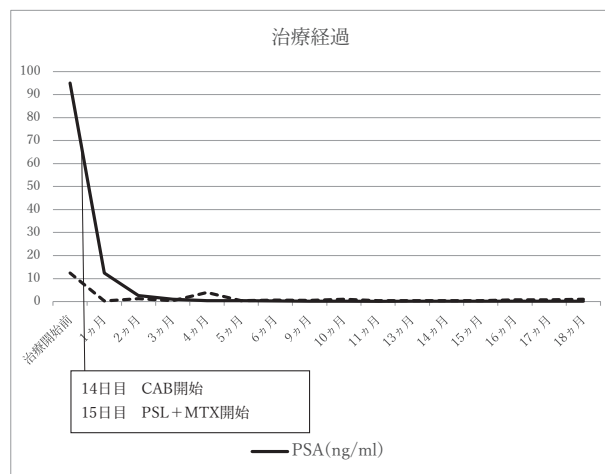


図 5 A graph of PSA and CRP changes shows that hormone therapy rapidly reduced PSA and CRP levels.

- 6) 折口智樹・他 RS3PE 症候群 臨床リウマチ, **31**: 48-54, 2019.
- 7) Yao, Q. et al.: Is remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) a subset of rheumatoid arthritis? *Semin. Arthritis Rheum.* **40**: 89-94, 2010.
- 8) Nakashima, H. et al.: Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome associated with cryptogenic hepatocellular carcinoma. *Clin. Exp. Rheumatol.* **17**: 390-391, 1999.
- 9) Sibilila, J. et al.: Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE): a form of paraneoplastic polyarthritis? *J. Rheumatol.* **26**: 115-120, 1999.
- 10) Emamifar, A. et al.: Association of remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema, polymyalgia rheumatica, and adenocarcinoma of the prostate. *Am. J. Case Rep.* **17**: 60-64, 2016.
- 11) Marto, G. et al.: Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting oedema syndrome, associated with prostate adenocarcinoma: A case report. *Acta Reumatol Port.* **35**: 358-360, 2010.
- 12) 折口智樹・他: 悪性腫瘍を合併した RS3PE 症候群の 9 例の検討 臨床リウマチ, **24**: 206-214, 2012.
- 13) Pufe, T. et al.: Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces matrix metalloproteinase expression in immortalized chondrocytes. *J. Pathol.* **202**: 367-374, 2004.
- 14) Yamanaka, H. et al.: Estimates of the prevalence of and current treatment practices for rheumatoid arthritis in Japan using reimbursement data from health insurance societies and the IORRA cohort (I). *Mod. Rheumatol.* **24**: 33-40, 2014.

PROSTATE CANCER WITH RS3PE SYNDROME: A CASE REPORT

KYOHEI MATSUSHITA, SHOHEI TOBU, SHUHEI KUSANO,
HIROAKI KAKINOKI, KAZUMA UDO AND MITSURU NOGUCHI

Department of Urology, Faculty of Medicine, Saga University, Saga, Japan

Abstract:

A 64-year-old man consulted our department regarding urological findings. He was revealed to have a right ureteral stone and a high inflammatory reaction when he underwent preoperative examination for cervical spondylosis. He had a fever of 38 degrees C. Blood tests showed thrombocytopenia, high levels of FDP, D-dimer and CRP, and the data showed DIC. A high PSA level (95 ng/ml) was observed, so a prostate biopsy was performed and he was diagnosed with prostate cancer, Gleason score 5 + 5 = 10.

Swelling and pain of bilateral wrist joints was noted, and an even more elevated sedimentation rate and high MMP-3 level were identified. As a result of these findings, the patient was diagnosed as RS3PE syndrome. Systemic symptoms and DIC improved rapidly with androgen deprivation therapy for prostatic cancer and steroid therapy for RS3PE syndrome. Steroids were gradually reduced, but no relapse of inflammatory symptoms was observed.

RS3PE syndrome has been a rheumatoid disease named after the acronym for remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. It has been pointed out that RS3PE syndrome is related to malignant tumors and some cases of complications with prostate cancer have been reported. But it is hard to say that RS3PE syndrome is well known to urologists.

Since it occurs frequently in elderly people, it is important for urologists in Japan, which is a super-aging society, to deepen their understanding of RS3PE syndrome. (Nishinoh J. Urol. **84**: 185-189, 2021)

key words: Prostate cancer, RS3PE syndrome, DIC