

症 例

下垂体茎転移による尿崩症を初発症状とした肺腺癌の1例

加藤 哲朗 家城 隆次 橋元 恵美 齋藤恵理香 太田 智裕
 湯浅 和美 井口 万里 岡村 樹 澁谷 昌彦

要旨：症例は59歳女性。2001年4月7日突然多飲多尿をきたし、近医受診。当初、心因性多尿と考えられたが、頭部MRIにて多発性の結節影と下垂体茎の腫大を認めた。また胸部CTでは縦隔リンパ節の腫大を認め、精査加療目的に当院に紹介され入院。各種検査の結果、右肺尖部原発腺癌の下垂体茎転移による尿崩症と診断された。5月31日より全身化学療法・放射線療法（全脳照射）を開始した。原発巣・転移巣はやや縮小したが、尿崩症は改善しなかった。肺癌は遠隔転移巣の症状を初発症状とすることは多いが、下垂体茎転移による尿崩症を初発症状とすることは稀であるため報告すると共に、これまでの報告例をまとめ、臨床的な特徴について検討した。

キーワード：肺癌，下垂体転移，尿崩症

Lung cancer, Metastatic pituitary tumor, Diabetes insipidus

はじめに

剖検症例の検討では視床下部・脳下垂体への悪性腫瘍の転移は1.8~20%¹⁾と報告されており、必ずしも稀ではない。しかしながら、肺癌患者で尿崩症を発症するものは非常に稀である。今回我々は下垂体茎転移による尿崩症を初発症状として発症した肺腺癌の1例を経験したので報告するとともに、下垂体転移を来した肺癌の報告例をまとめ、検討した。

症 例

症例：59歳，女性。

主訴：多飲・多尿，縦隔リンパ節腫大。

既往歴：45歳 尿路結石。

喫煙歴：なし。

家族歴：父が骨肉腫，母が子宮癌に罹患。

現病歴：2001年4月7日突然口渇を訴え、冷水を好んで飲むようになった。多いときには1日15リットル程度であった。また尿も頻回となった。

近医受診し、検査にて電解質異常は認めず、当初は心因性多尿と考えられたが、頭部MRIにて多発性の結節影・下垂体茎の腫大を認めた。また胸部CTでは縦隔リンパ節の腫大を認め、精査加療目的に紹介入院となった。咳嗽・喀痰、呼吸困難は認めなかった。

入院時現症：意識清明，身長153cm，体重56kg，体温36.0℃，血圧132/80mmHg，脈拍80/min・整。眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄疸なし，眼瞼下垂なし，視野欠損なし，径1.5~3cm大の左頸部・鎖骨上・右鎖骨上リンパ節を硬く触知。軽度圧痛あり，心雑音なし，肺野清，腹部平坦・軟，肝脾腎触知せず，ばち指なし，浮腫なし，神経学的異常所見なし。

入院時検査成績（Table 1）：尿の比重は1.004，浸透圧は110mOsmと低値。ピトレスリン負荷後には尿比重1.050，浸透圧268mOsmと上昇が認められた。便潜血は陰性。末梢血では白血球数9,800/ μ lと軽度高値であった。生化学検査では電解質異常を認めず，LDHが402IU/l，ALP549IU/l，CRP4.4mg/dlと増加していた。腫瘍マーカーではNSE17.2ng/ml，TPA130.6U/lとやや高値を示したほか，CA15-3が1597.0U/ml，CA72-438.7U/ml，STn209.2U/mlと上昇しており，KL-6は24230.0U/mlと異常高値を示していた。CEA，CA19-9，SCC，ProGRPは正常範囲であった。ホルモンではADH0.4pg/mlと低値であったが，PRL，LH，FSH，GH，ACTH，TSHに大きな異常は認められなかった。

胸部単純X線写真（Fig. 1）では、両側肺門・縦隔リンパ節の腫大を認めた。胸部CT（Fig. 2, 3）では縦隔リンパ節腫大を認めるほか、原発巣と思われる右肺尖部の径1.5cm大の結節影も見られた。頭部MRI（Fig. 4, 5）では強く造影される多発性の腫瘍を認め、下垂体茎は腫大していた。腹部・骨盤CTでは右副腎の腫大を認めるほかは、明らかな異常はなく、また他に原発巣と考

〒113 0021 東京都文京区本駒込3-18-22

東京都立駒込病院呼吸器内科

（受付日平成14年9月6日）

Table 1 Laboratory data on admission

Urinalysis		BUN	9 mg/dl	Tumor markers	
sp. gr.	1.004	AST	24 IU/l	CEA	1.8 ng/ml
Osmo.	110 mOsm	ALT	18 IU/l	CA19-9	6.1 U/ml
Hematology		LDH	402 IU/l	SCC	0.3 ng/ml
WBC	9,800/μl	AI-P	549 IU/l	CYFRA	7.1 ng/ml
(Neutro 82%, Lymp 8%, Mono 4%, Eosino 2%)		γ GTP	26 U/l	NSE	17.2 ng/ml
HB	12.5 g/dl	Serology		CA15-3	1,597.0 U/ml
Plt	22.7 × 10 ⁴ /μl	SRP	4.4 mg/dl	CA72-4	38.7 U/ml
Biochemistry		RF	< 12 IU/ml	STn	209.2 U/ml
Tp	6.2 g/dl	IgG	1,210 mg/dl	Hormones	
Alb	3.4 g/dl	IgA	255 mg/dl	ACTH	20.7 pg/ml
Na	138 mEq/l	IgM	69 mg/dl	TSH	0.407 μIU/ml
K	3.5 mEq/l	ACE	7.5 U/l	GH	4.0 ng/ml
Cl	105 mEq/l	sIL-2R	590 U/ml	LH	5.3 mIU/ml
Cr	0.6 mg/dl	KL-6	24,230 U/ml	FSH	27.4 mIU/ml
		SP-D	422.0 ng/ml	PRL	26.7 ng/ml
				ADH	0.4 pg/ml

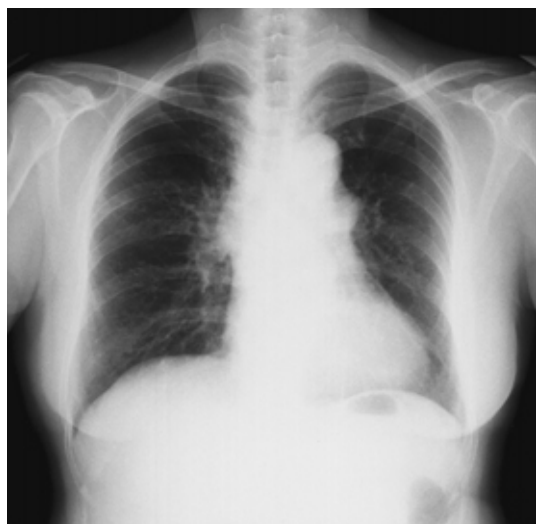


Fig. 1 Chest radiograph on admission showing bilateral hilar and mediastinal lymphadenopathy.



Fig. 2

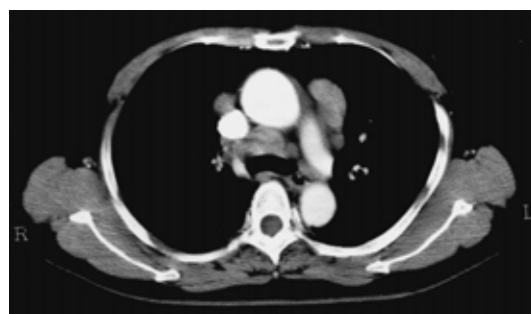


Fig. 3

Fig. 2, 3 Chest CT scan on admission showing a small nodule in the apex of the right lung and mediastinal lymphadenopathy.

えられる病変も認められなかった。骨シンチグラム(Fig. 6) では、右骨盤骨・腰椎・左第5肋骨などに集積を認め、多発骨転移も伴っていた。

気管支鏡検査を行い、気管支肺洗浄液および、経気管支鏡下縦隔リンパ節吸引細胞診では腺癌細胞を検出したが、経気管支鏡下肺生検では悪性所見を得られなかった。このため、左頸部リンパ節生検を施行。病理所見(Fig. 7) 上、同様に腺癌のリンパ節転移の所見を得、また特殊染色では、肺腺癌に比較的特異的とされる TTF-1 陽性であり、右 S1 原発性肺腺癌、c-T1 N3 M1(ADR, BRA, OSS) および下垂体転移による尿崩症と診断した。

入院後経過：6月4日より、全身化学療法(CDDP+



Fig. 4

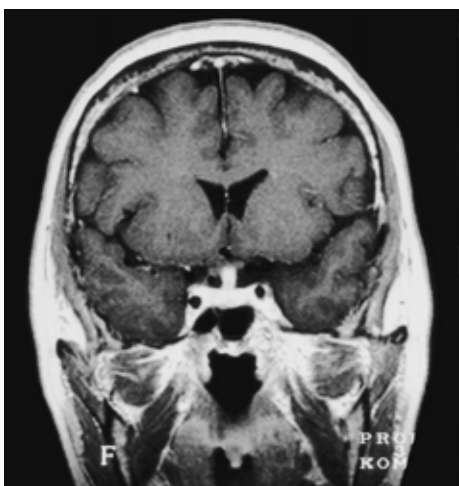


Fig. 5

Fig. 4, 5 Brain MRI on admission showing multiple gadolinium-enhanced mass lesions and a thickened pituitary stalk.

TXT 療法 1 コース, CDDP + CPT-11 療法 3 コース) 及び, 全脳照射 46 Gy を施行した。また, 尿崩症に対しては酢酸デスマプレシンの点鼻薬にてコントロールした。

原発巣, 縦隔リンパ節, 下垂体を含めた多発性脳転移巣の縮小 (Fig. 8, 9, 10, 11) が見られ, 腫瘍マーカーの改善も認めしたが, 初発症状の尿崩症の改善は得られなかった。

考 察

尿崩症は ADH 欠乏により, 著しい多尿と低調尿をきたす病態であるが, より広義には血漿浸透圧上昇に対する ADH 分泌が低下した状態を指す。この中には多尿の顕著でない潜在性尿崩症や慢性持続性高 Na 血症が含ま

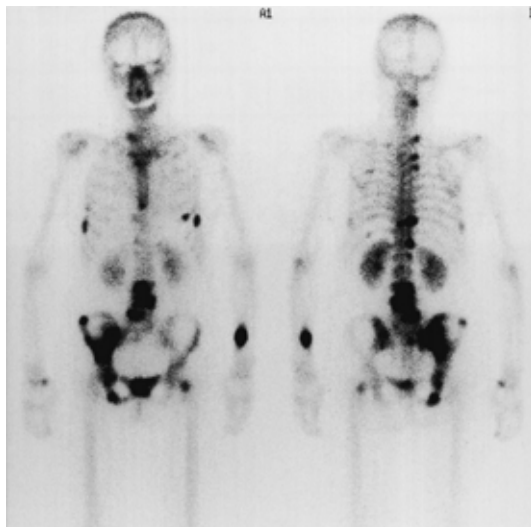


Fig. 6 Bone scintigram showing multiple metastases.

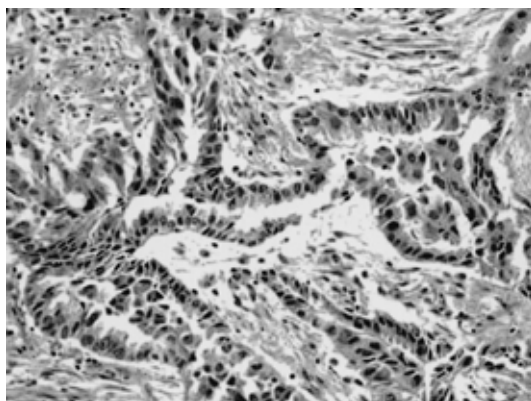


Fig. 7 Photomicrograph of biopsy specimen of a cervical lymph node revealing adenocarcinoma.

れる。

原因別に見ると原疾患が明らかな続発性尿崩症が 60%, 原疾患の明らかでない特発性尿崩症が 39%, 稀な家族性尿崩症が 1% の頻度で見られる²⁾。

原因疾患としては, 外傷, 脳外科手術後, 原発性脳腫瘍, 肉芽腫性疾患などの他に, 転移性下垂体腫瘍に因るものがある。

転移性下垂体腫瘍については, Teers ら³⁾は, 88 例の下垂体転移のうち, 後葉転移が 69.3%, 前葉転移が 26.1% であり, 症状を認めたものは 6 例 (6.8%) のみで, すべて尿崩症であったと報告している。また, 症候性下垂体転移 36 例の検討を行った Morita ら⁴⁾の論文によると, 原発巣として肺癌が 36% と最も多く, ついで乳癌が 33% となっている。

肺癌及び乳癌が多い原因は不明だが, 乳癌においては,

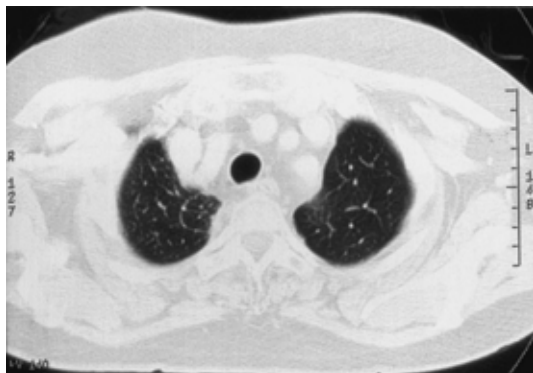


Fig. 8

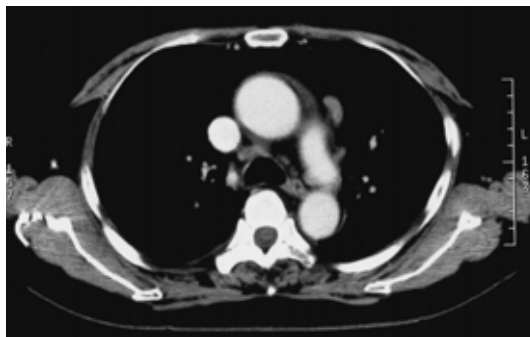


Fig. 9

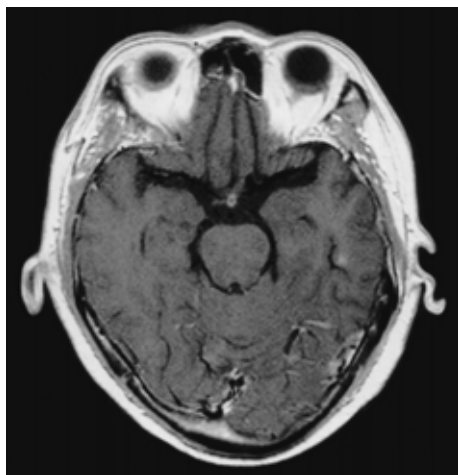


Fig. 10

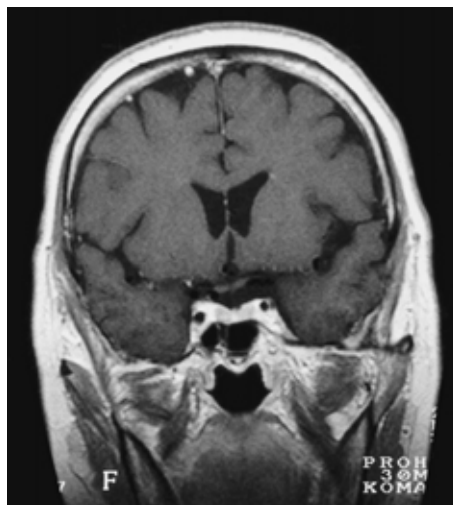


Fig. 11

Fig. 8, 9, 10, 11 Chest CT scan and brain MRI taken after treatment and showing reduction of the primary tumor and metastatic lesions, including that of the pituitary stalk.

各種ホルモン産生の場合である下垂体が、癌細胞の増殖に適した環境であることが想定されている⁵⁾。本症例では、過去の疫学的な報告と腫瘍マーカーの点から原発巣として乳癌も考え、エストロゲンレセプター（ER）やプロゲステロンレセプター（PgR）の染色も行ったところ、ERが陽性であった。肺癌にERが発現しているという報告は散見されるが、その意味合いは不明であり、下垂体ホルモンに対する親和性がある可能性を考えさせる。

臨床症状としては、尿崩症が最も多く、ついで汎下垂体機能低下症を含めた下垂体前葉機能不全症、頭痛、視野障害と続く⁴⁾。部位的には下垂体後葉に転移する例が半分以上であり、前葉への転移や本症例のような下垂体茎のみに転移する例は稀である。これは下垂体後葉の血流が豊富で、直接体循環から受けることに起因していると考えられる。化学療法、放射線治療や外科的切除などに対する臨床症状への効果は、痛みや視野異常といったmass volumeが関与している症状については改善が認め

られるが、ホルモンの欠落症状に関しては改善が認められないことが多いとされている。

本症例も画像上下垂体病変の改善が認められたが、尿崩症のコントロールには入院時と同量の点鼻薬を必要としている。

しかし、少数ではあるが原疾患の治療によって改善した例も報告されている。

ここで、下垂体転移を伴った肺癌の症例（6～20）をまとめる（Table 2）。

下垂体転移を来した肺癌の症例は本例を含めて20例前後の報告があるのみである。今回まとめた16例のうち、組織型では小細胞癌8例、非小細胞癌8例であった。また、症状としては尿崩症が12例で最も多く、汎下垂体機能低下症や視力障害などを来す症例も認められた。治療は全身化学療法や放射線療法、または外科的切除術（Hardy法）が行われるが、臨床症状の改善に関しては尿崩症と視力障害とで差があり、また小細胞癌と非小細

Table 2 A review of the world literature on metastatic pituitary tumor from lung cancer

Ref. No.	Sex/age	Pathology	Symptoms	Location	Treatment	Improvement
6)	F/62	Small cell ca.	D.I.	Sellar	ChemoTx	Improved
7)	M/62	Adenoca.	D.I. Vision loss Hypopituitarism	Sellar	Surgery ChemoTx RT	D.I. N.C. Vision loss improved
8)	F/57	Undifferentiated ca. (squamous cell ca.?)	Bilateral ptosis Ophthalmoplegias	Sellar	Surgery RT	Partial improve- ment
9)	M/61	Small cell ca.	D.I.	Gland stalk	ChemoTx RT	N.C.
10)	M/62	Small cell ca.	D.I. Visual deficit	Gland stalk	ChemoTx	N.C.
11)	F/67	Adenoca.	D.I. Vision loss Hypopituitarism	Gland ~ hypo- thalamus	RT	Improved
12)	M/73	Small cell ca.	D.I. Hypopituitarism	Posterior gland Pineal body	ChemoTx RT	D.I. N.C. Hypopituitarism improved
13)	F/62	Squamous cell ca.	Visual loss	Sellar ~ third ventricle	Surgery	Improved (?) (prevention)
14)	F/52	Adenoca.	D.I.	Posterior gland ~ stalk	RT	Improved
15)	F/50	Adenoca.	D.I. Vision loss Hypopituitarism	Sellar	RT	Vision loss improved
16)	M/56	Small cell ca.	D.I.	Posterior gland	ChemoTx	Improved
17)	M/21	Squamous cell ca.	Double vision Hypopituitarism	Gland	ChemoTx RT	N.C.
18)	F/48	Small cell ca.	Visual deficit	Gland	ChemoTx RT	Improved
19)	M/71	Small cell ca.	D.I.	Suprasellar	ChemoTx RT	Improved
20)	M/58	Small cell ca.	D.I.	Stalk	ChemoTx RT	Improved
Our case	F/59	Adenoca.	D.I.	Stalk	ChemoTx RT	N.C.

Abbreviations: D.I. Diabetes insipidus; ChemoTx, chemotherapy; RT Irradiation; N.C. no change

胞癌でも異なる。尿崩症に関しては原疾患が小細胞癌であった7例のうち、治療により改善をみたものが4例と半数以上であるが、非小細胞癌では5例中2例にとどまる。また、視力障害に関しては、小細胞癌・非小細胞癌ともに治療により改善を認めるものが多い。この結果はMoritaらの報告した結果と同様であった。予後に関しては不良であった。このことから、尿崩症などのホルモン欠落症状に対しては早期からの補充が必要であり、一方視力障害などに対しては積極的に外科切除を含めた原疾患に対する治療が有効であると考えられる。

以上、下垂体茎転移による尿崩症を初発症状とした肺腺癌の1例を報告した。

中高年で突然発症した尿崩症を呈する症例を見た場合には、転移性下垂体腫瘍の場合も考慮し、肺癌を含めた全身検索も必要であるといえる。

本論文の要旨は第147回日本呼吸器学会関東地方会(平成13年11月10日,高崎)において発表した。

文 献

- 1) Kimmel DW, Olson KB, Horton J: Systemic cancer presenting as diabetes insipidus. *Cancer* 1983; 52: 2355-2358.
- 2) 石川三衛: 中枢性尿崩症. *日本臨床* 2001; 59 Suppl 8: 51-58.
- 3) Teers RJ, Silverman EM: Clinicopathologic review of 88 cases of carcinoma metastatic to the pituitary gland. *Cancer* 1975; 36: 216-220.
- 4) Morita A, Meyer FB, Laws ER Jr.: Symptomatic pituitary metastases. *J Neurosurg* 1998 Jul; 89(1): 69-73.
- 5) de la Monte SM, Hutchins GM, Moore GW: Endocrine Organ Metastases From Breast Carcinoma. *Am J Pathol* 1984; 114: 131-136.
- 6) Clavier H, Poiraudou S, Le Gros V, et al: Pituitary metastasis of a small cell bronchial carcinoma responsible for diabetes insipidus and disclosed by

- corticosteroid therapy. *Rev Mal Respir* 1987; 4(4): 185-186.
- 7) Cryar AK, Morgan J, Rock JP, et al: Pituitary metastasis: lung cancer presenting as bitemporal hemianopsia with diabetes insipidus and anterior pituitary deficiency. *Henry Ford Hosp Med J* 1987; 35(4): 185-187.
- 8) Nelson PB, Robinson AG, Martinez AJ: Metastatic tumor of the pituitary gland. *Neurosurgery* 1987 Dec; 21(6): 941-944.
- 9) Sanguinetti CM, Marchesani F, Bichi-Secchi E, et al: Neurogenic diabetes insipidus: an unusual clinical presentation of small cell lung cancer. *Monaldi Arch Chest Dis* 1993; 48(2): 130-133.
- 10) 田端雅弘, 大塚泰亮, 上岡 博, 他: Cushing 症候群および尿崩症を合併した肺小細胞癌の1例. *日本胸疾会誌* 1993; 31(2): 235-239.
- 11) Ko JC, Yang PC, Huang TS, et al: Panhypopituitarism caused by solitary parasellar metastasis from lung cancer. *Chest* 1994 Mar; 105(3): 951-953.
- 12) Saganuma H, Yoshimi T, Kita T, et al: Rare case with metastatic involvement of hypothalamo-pituitary and pineal body presenting as hypopituitarism and diabetes insipidus. *Intern Med* 1994 Dec; 33(12): 795-798.
- 13) Verhelst J, Vanden Broucke P, Dua G, et al: Pituitary metastasis mimicking a pituitary adenoma. A description of two cases. *Acta Clin Belg* 1995; 50(1): 31-35.
- 14) Matsuda R, Chiba E, Kawana I, et al: Central diabetes insipidus caused by pituitary metastasis of lung cancer. *Intern Med* 1995 Sep; 34(9): 913-918.
- 15) Decanter C, Hober C, Hamon M, et al: Diabetes insipidus revealing pituitary metastasis of bronchial carcinoma. *Ann Endocrinol (Paris)* 1996; 57(5): 411-417.
- 16) Castro Cabezas M, Vrinten DH, Burgers JA, et al: Central diabetes insipidus and Cushing's syndrome due to ectopic ACTH production by disseminated small cell lung cancer: a case report. *Neth J Med* 1998 Jul; 53(1): 32-36.
- 17) Ito I, Ishida T, Hashimoto T, et al: Hypopituitarism due to pituitary metastasis of lung cancer: case of a 21-year-old man. *Intern Med* 2001 May; 40(5): 414-417.
- 18) 高次寛治, 小牟田清, 保仙直毅, 他: 耳下腺転移にて発見され, 経過中に下垂体, 脊髄に転移を来した肺小細胞癌の1症例. *日本呼吸器学会誌* 1998 Mar; 36(3): 246-250.
- 19) Noseda A, Louis O, Mockel J et al: Case Report: Diabetes Insipidus from Metastatic Oat Cell Carcinoma: Recovery After Brain Irradiation. *Am J Med Sci* 1985; 289(1): 27-30.
- 20) 入船和典, 濱田泰伸, 横山彰仁, 他: 尿崩症を呈した肺小細胞癌の1例. *日本呼吸器学会誌* 2002 Feb; 40(2): 154-159.

Abstract

Pituitary Stalk Metastasis from Lung Cancer, Preceding Diabetes Insipidus Case report and clinical review of the literature

Tetsuro Kato, Ryuji Ieki, Emi Hashimoto, Erika Saito, Tomohiro Ota, Kazumi Yuasa,
Mari Iguchi, Tatsuru Okamura and Masahiko Shibuya

Division of Respiratory Disease, Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

A 59-year-old woman whose first clinical manifestations were polyuria and polydipsia was admitted to our hospital. Brain MRI showed multiple mass lesions and a thickened pituitary stalk. Chest CT showed hilar and mediastinal lymphadenopathy and a small nodule measuring about 1.5 cm in the apex of the right lung. Histopathological examination revealed adenocarcinoma of the lung, and primary lung cancer with diabetes insipidus secondary to pituitary stalk metastasis was diagnosed. She received systemic chemotherapy and whole-brain irradiation concurrent with intranasal desmopressin (DDAVP) treatment. Although the size of the tumor was reduced, her symptoms did not improve and the same dose of hormone replacement therapy was required. We present this rare case and review the twenty cases of metastatic pituitary lesions arising from lung cancer reported in the literature.