

●症 例

治療抵抗性の低 Na 血症と低血糖で発見された肺小細胞癌下垂体転移の 1 例

山口 覚博 北口 聡一 香川真由子
小川 喬史 菅原 文博 江川 博彌

要旨：症例は 66 歳，男性。全身倦怠感と体重減少を主訴に来院。左肺 S8 に 10 mm の結節と右鎖骨上窩リンパ節腫脹，多発脳腫瘍，多発腓腫瘍を認めた。右鎖骨上窩リンパ節生検を行い，肺小細胞癌 (T1aN3M1b Stage IV, ED) と診断した。performance status (PS) は 4。血液検査で低 Na 血症・低血糖・血清コルチゾール低値を認め，下垂体転移に伴う汎下垂体機能低下症を疑い，ホルモン補充を開始した。まもなく PS は改善し，化学療法を施行可能となった。肺癌の下垂体転移に伴う汎下垂体機能低下症はまれだが，早期介入で積極的加療が可能となり，予後の延長が見込める重要な病態である。

キーワード：肺癌，下垂体転移，汎下垂体機能低下症，低 Na 血症，低血糖

Lung cancer, Pituitary metastasis, Hypopituitarism, Hyponatremia, Hypoglycemia

緒 言

肺癌の下垂体転移はまれで，特にその多くは血流の豊富さから後葉に出現し，中枢性尿崩症として症状が現れることが多いとされている¹⁾。今回我々は，下垂体前葉への転移による汎下垂体機能低下症を合併し，治療抵抗性低 Na 血症と低血糖を伴った肺小細胞癌の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：66 歳，男性。

主訴：体重減少，全身倦怠感。

既往歴：狭心症，高血圧，脂質代謝異常症。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：20 本/日×48 年。

職業：公務員。

現病歴：2011 年 3 月全身倦怠感と体重減少があり，広島市立安佐市民病院消化器内科を受診した。血液検査にて低 Na 血症・低血糖を認め，画像でも左肺 S8 に 10 mm 大の結節と右鎖骨上窩リンパ節・縦隔リンパ節腫脹，多発脳腫瘍，多発腓腫瘍を指摘された。原発性肺癌が疑われ呼吸器内科紹介となった。

入院時現症：身長 162 cm，体重 53.9 kg，血圧 126/79 mmHg，体温 36.0℃，脈拍 69/min，SpO₂ 98% (room air)，呼吸回数 16/min。JCS I-1，瞳孔は円形，対光反射迅速，眼球運動異常なし，右鎖骨上窩リンパ節を触知，呼吸音清明，心雑音聴取せず。

入院時胸部単純 X 線写真：胸部単純撮影では左肺門部に腫瘤を認めた。

入院時造影単純 CT：CT では左 S8 末梢に 10 mm 大の結節を認め，原発巣と考えられた。また，左肺門にリンパ節転移が疑われた。ほかに下垂体に長径 10 mm 大の造影効果を伴う結節があり (Fig. 1)，腓頭部にも 25 mm の転移を疑う腫瘤を認めた。

検査所見 (Table 1)：血清 Na：113 mEq/L と著明な低 Na 血症，および血糖：56 mg/dl と低血糖を認めた。また free T3 (FT3)・free T4 (FT4) は 1.8 pg/ml・0.72 ng/ml と低値だが TSH は 1.22 μIU/ml と正常範囲，コルチゾールは 1.5 μg/dl と低値だが ACTH は 7.6 pg/ml と正常範囲で，汎下垂体機能低下症を疑う所見であった。また腫瘍マーカーは progastrin releasing peptide (Pro-GRP) 716.7 pg/ml・neuron-specific enolase (NSE) 44.4 ng/ml と上昇を認めた。

入院後経過：当院消化器内科入院後，腓腫瘍が疑われ ERCP を施行されたが細胞診は Class II と診断はつかなかった。呼吸器内科紹介となり気管支内視鏡検査の生検で診断を試みたが，前投薬のペンタゾシン (pentazocine) 7.5 mg 筋注の施行時に血圧低下と気分不良を認め，検査中止とした。また同時期に認めた低 Na 血症に対しては 3% 生理食塩液を用いても血清 Na 濃度は上昇に乏しく，

連絡先：山口 覚博

〒731-0223 広島市安佐北区可部南 2-2-1

広島市立安佐市民病院呼吸器内科

(E-mail: yamaguchikakuhiro@gmail.com)

(Received 15 Aug 2012/Accepted 8 Nov 2012)

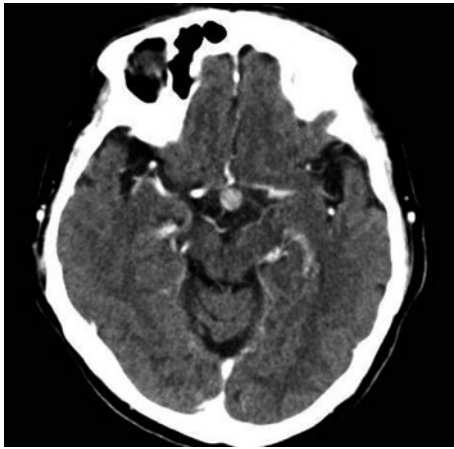


Fig. 1 Head CT image shows a mass shadow in the pituitary.

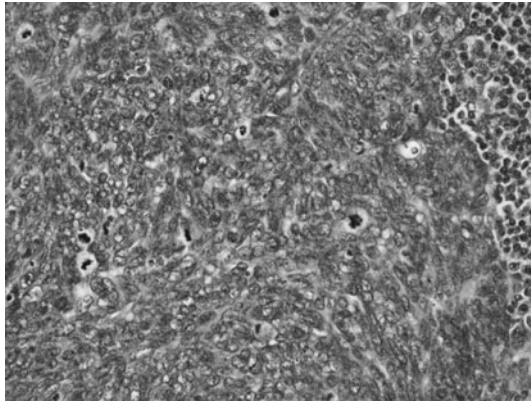


Fig. 2 Densely packed tumor cells with scant cytoplasm, finely granular nuclear chromatin, and absence of obvious nucleoli were seen in lymph nodes. These findings were consistent with metastatic small cell carcinoma involving lymph nodes [hematoxylin-eosin (HE) stain; D: $\times 10$, E: $\times 10$].

また低血糖に関しても、ブドウ糖含有の補液を行ったにもかかわらず頻繁に低血糖を反復する状態であった。その後、右鎖骨上窩リンパ節生検を施行した結果、細胞質の乏しい密集した腫瘍細胞を認めた(病理所見, Fig. 2)。免疫染色でCD56に強陽性、chromogranin Aに弱陽性、synaptophysinに弱陽性を示し、small cell carcinomaと考えられ、またCK7に部分的に強陽性、TTF-1に強陽性を示し、肺小細胞癌のリンパ節転移として矛盾しない所見であった。以上から、左S8原発肺小細胞癌 T1a (腫瘍径 10 mm) N3 (#1R・#4R・#10L) M1b (下垂体転移・膝臓転移・左第6肋骨転移・右腸骨転移) Stage IVと診断した。診断がついた時点で当科転科となり、著明な低Na血症・低血糖・全身倦怠感などから下垂体転移に伴う汎下垂体機能低下症の存在を疑い、ヒドロコルチゾ

Table 1 Laboratory data on admission

Peripheral blood	
WBC	8,010/ μ l
Ne (μ l)	5,086/ μ l
Ne (%)	63.5%
Ly (μ l)	2,043/ μ l
Ly (%)	25.5%
RBC	441×10^4 / μ l
Hb	13.3 g/dl
Ht	38%
Plt	41.9×10^3 / μ l
Blood chemistry	
TP	7.1 g/dl
Alb	4.7 g/dl
TB	0.6 g/dl
AST	34 IU/L
ALT	14 IU/L
LDH	186 IU/L
γ -GTP	57 IU/ml
BUN	6 mg/dl
Cre	0.76 mg/dl
CRP	1.472 mg/dl
Na	113 mEq/L
K	4.5 mEq/L
Cl	79 mEq/L
AMY	120 IU/L
CPK	255 IU/L
HbA1c (JDS)	5.8%
BS	56 mg/dl
Hormones	
FT3	1.8 pg/ml
FT4	0.72 ng/ml
TSH	1.22 μ IU/ml
ACTH	7.6 pg/ml
Cortisol	1.5 μ g/dl
ADH	2.2 pg/ml
Tumor markers	
CEA	3.6 ng/ml
CYFRA	1.8 ng/ml
ProGRP	716.7 pg/ml
NSE	44.4 ng/ml

ン (hydrocortisone) 200 mg/日の点滴を開始した。転科時はPS 4で、1日中臥床しトイレ歩行も不可能な状況であった。ホルモン補充療法開始後、翌日から血糖値は安定し、血清Na値も上昇に転じた。また徐々に倦怠感の改善も認め、PSも改善した (Fig. 3)。転科当初は化学療法の施行が困難な全身状態であったが、PSの改善に伴いカルボプラチン (carboplatin: CBDCA) (AUC: 4)・エトポシド (etoposide: VP-16) (60 mg/m²) による全身化学療法を開始した (Fig. 4)。全身状態を加味し、

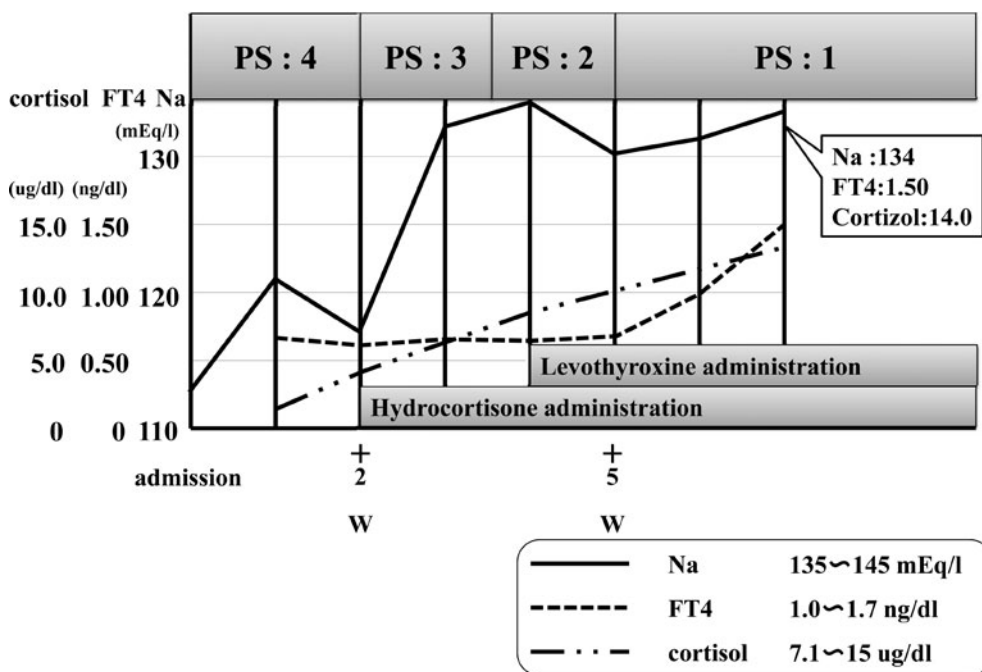


Fig. 3 Clinical course and change after hormonal replacement therapy. Serum sodium returned to the normal range after administration of hydrocortisone, and performance status improved.

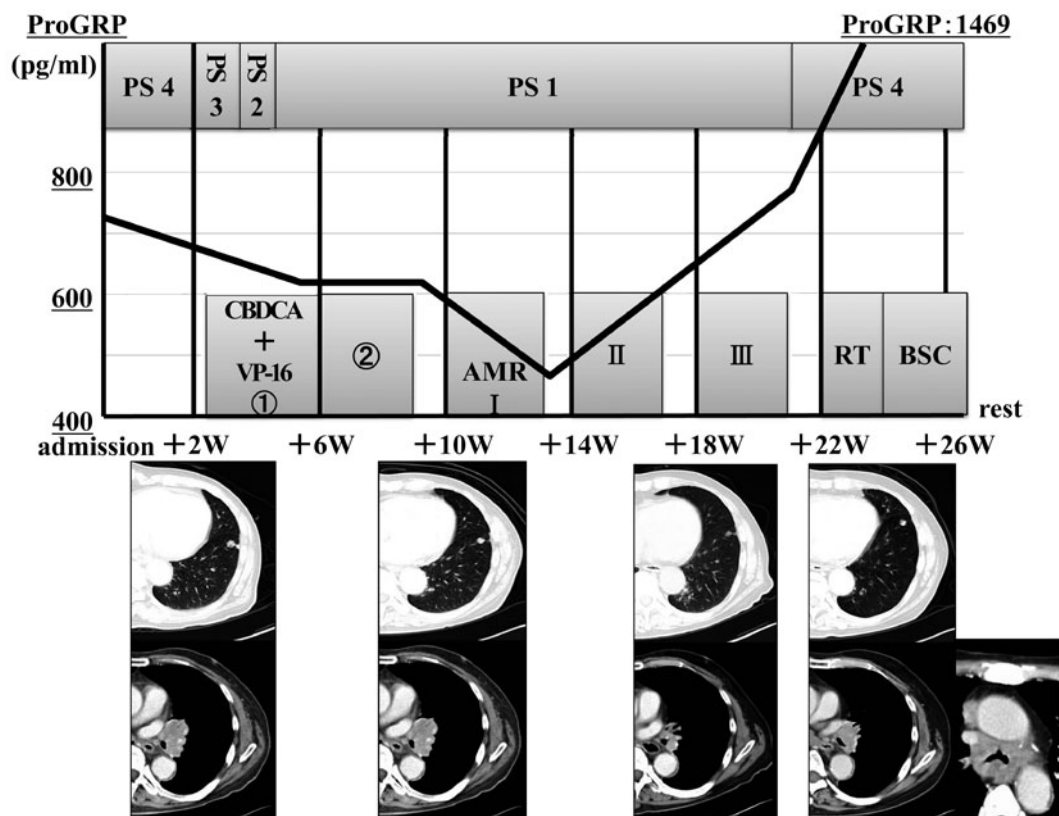


Fig. 4 Clinical course and change of a mass shadow in the left lower lobe and left hilar adenopathy on computed tomography (CT).

投与量は高齢者に対する CBDCA + VP-16 の設定の 80% に減量して治療開始した²⁾。ヒドロコルチゾン は 1 週間ほどで 30 mg/日 (朝 20 mg・夕 10 mg) の内服に変更した。また補充開始後 2 週間目から甲状腺ホルモンの補充も開始した。レボチロキシン 50 μ g/日 を内服開始したが、最終的には 100 μ g/日の維持量が必要であった。ホルモン補充療法を開始して 3 週間が経過する頃には PS 1 まで改善し、化学療法も Grade 3 の好中球減少を認めるも他に大きな有害事象もなく経過した。1 コース目終了時には ProGRP の低下を認めた。2 コース目終了時に原発巣・リンパ節については CT で stable disease (SD) の範疇であったが、ProGRP が下げ止まり腓転移の増大を認めたため、progressive disease (PD) と判断した。PS 1 と化学療法継続可能な状態であったため、二次治療としてアムルビシン (amrubicin : AMR) (35 mg/m²) にレジメンを変更した。1 コース目で著明な ProGRP の低下を認め、2 コース目終了時点でマーカーの再上昇を認めたが、CT で partial response (PR) であり、3 コース目を施行した。3 コース目終了後に再度腫瘍の増大を認め、特にリンパ節転移の増大に伴い気管分岐部の圧排性狭窄が進行したため、PS 4 まで急激に低下した。局所治療を優先し放射線治療を施行するも徐々に状態悪化し初診時から 6ヶ月半で死亡した。

考 察

癌の下垂体転移に伴う汎下垂体機能低下症は、非常にまれな病態である。汎下垂体機能低下症とは、下垂体前葉から分泌されるホルモン分泌障害により、主として末梢ホルモン欠乏による多彩な症状を呈する疾患である。Komminos らの報告によれば、全癌腫について剖検例で検討したところ、癌の下垂体転移は全脳転移のうち 0.14~28.1% であり³⁾、このうち症候性になるのは 10% 以下と報告されている⁴⁾。臨床症状として McCormick らは、転移性下垂体腫瘍 220 例の検討で 40 例が何らかの症状を呈しており、70% に尿崩症、20% に視野、視力障害、12% に外眼筋麻痺、15% に下垂体前葉機能不全を認めたとしている¹⁾。本学会誌にも肺癌の下垂体転移に伴う尿崩症の合併例に関して数件の報告があるが^{5)~9)}、汎下垂体機能低下症を合併した症例の報告は瓜生らの 1 例だけと少ない¹⁰⁾。原因として、下垂体の解剖学的な特徴が関与している可能性が考えられる。下垂体前葉は門脈血管で栄養されるが、下垂体後葉は主に下垂体動脈の血流で栄養されており体循環から直接血行を受けている。すなわち体循環から直接血流が流れ込む、下垂体後葉に転移が生じやすい可能性が考えられる⁴⁾¹¹⁾。

本症例では、著明な低 Na 血症・低血糖が副腎不全を疑わせるきっかけとなった。汎下垂体機能低下症の診断

についてはインスリン負荷試験や CRH 負荷試験などがあるが本症例では実施していない。本症例では①血清コルチゾール低下と正常範囲内の ACTH、FT3・FT4 の低下と正常範囲内の TSH であったこと、②治療抵抗性の低 Na 血症と低血糖があり、ヒドロコルチゾン投与により劇的な改善を認めたことの 2 点から、臨床的に汎下垂体機能低下症として矛盾しないと考えられる。本症例のごとく汎下垂体機能低下症を合併している症例では初診時の PS が非常に悪く、化学療法施行をためらわれる。我が国の肺癌学会が作成している肺癌診療ガイドラインでも、進展型肺小細胞癌 (小細胞肺癌) の場合、PS 0~3 では化学療法の積極的な適応があるとしているが PS 4 の症例に関しては明記されていない。またレジメンに関しても PS 0~2 に関してはプラチナ製剤 + イリノテカン (irinotecan : CPT-11) の使用が勧められるが、PS 3 については CPT-11 の毒性を危惧してプラチナ製剤 + VP-16 の使用を推奨している。プラチナ製剤についてもシスプラチン (cisplatin : CDDP) をベースとしながらも、PS 不良例には CBDCA の使用を容認している。本例では当科に PS 4 の状態で入院したため best supportive care が勧められる状況と考え、化学療法や放射線療法は困難と判断し待機的に検討する方針とした。その後のホルモン補充により PS が改善しはじめた段階で投与量を減量した CBDCA + VP-16 による治療を開始することで、生存期間の延長を認めた 1 例であった。短期間のホルモン補充で著明な PS の改善を認めた本例では、治療開始のタイミングを遅らせることで full dose の CDDP + CPT-11 で治療開始できる可能性があったが、一般的にホルモン補充により PS がどこまで改善するかを予測することは困難であり、忍容性を重視し CBDCA + VP-16 を減量して投与した。短期の治療的介入で劇的な PS の改善が見込めるような内分泌的異常を合併した肺癌症例では、抗癌剤などの薬物療法の適応、治療開始時期、治療薬の選択を前向きにかつ慎重に検討しなければならない。

下垂体転移により尿崩症、もしくは汎下垂体機能低下症を合併した症例で放射線治療を施行された症例を散見するが、放射線治療にてホルモン異常が改善した症例もある一方で効果は認められなかったとする報告もある⁷⁾¹²⁾。いずれの症例もバゾプレッシン (vasopressin) やステロイドの補充で症状は軽快しており、さらに化学療法によりホルモン補充が必要ではなくなったとする報告もある⁸⁾。以上の報告と現行の肺癌診療ガイドラインから検討すると、肺癌の下垂体転移でホルモン欠乏症状がある症例では、早期にホルモン補充を開始したうえで化学療法の導入を行うことが優先され、放射線治療も状態次第で適宜検討するというのが妥当な治療方針であると考えられる。

肺癌進行例におけるPS不良例では、最初から抗癌剤治療の適応外と決めつけず、その原因が腫瘍自体によるものか併存する他の病態によるものかを詳細に評価する必要がある。本症例のように下垂体転移に基づくホルモン異常の場合にはホルモン補充を開始してPSを改善させ、抗癌剤治療を導入するチャンスを逃さないことが大切である。

本論文の要旨は、第52回日本呼吸器学会学術講演会にて発表した。

謝辞：本症例の病理組織診断をしていただきました広島市立安佐市民病院病理部、金子真弓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特に申告なし。

引用文献

- 1) McCormick PC, Post KD, Kanji AD, et al. Metastatic carcinoma to the pituitary gland. *Br J Neurosurg* 1989; 3: 71-9.
- 2) Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, et al. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split dose of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. *Br J Cancer* 2007; 97: 162-9.
- 3) Komninos J, Vlassopoulou V, Protopapa D, et al. Tumors metastatic to the pituitary gland: Case report

and literature review. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 574-80.

- 4) Morita A, Meyer FB, Laws ER Jr. Symptomatic pituitary metastases. *J Neurosurg* 1998; 89: 69-73.
- 5) 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. *日呼吸会誌* 2002; 40: 154-9.
- 6) 加藤哲朗, 家城隆次, 橋元恵美, 他. 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. *日呼吸会誌* 2003; 41: 48-53.
- 7) 谷口浩和, 猪又峰彦, 阿保 斉, 他. 下垂体転移による中枢性尿崩症を発症した肺大細胞癌の1例. *日呼吸会誌* 2004; 42: 1009-13.
- 8) 友田義崇, 甲斐知子, 稲田順也, 他. 尿崩症を初発症状とした肺腺癌下垂体転移の1例. *日呼吸会誌* 2005; 43: 751-4.
- 9) 田中裕之, 小林 晃, 坂東政司, 他. 下垂体転移による尿崩症および異所性 ACTH 産生による Cushing 症候群を合併した小細胞肺癌の1例. *日呼吸会誌* 2007; 45: 793-8.
- 10) 瓜生恭章, 馬越泰生, 百武 威, 他. 低 Na 血症を伴った肺癌下垂体転移の1例. *日呼吸会誌* 2011; 49: 371-6.
- 11) Halpert B, Erlickson EE, Fields WS. Intracranial involvement from carcinoma of the lung. *Arch Pathol* 1960; 69: 93-103.
- 12) 谷口浩和, 猪又峰彦, 阿保 斉, 他. 視床下部転移により下垂体不全を発症した肺腺癌の1例. *日呼吸会誌* 2004; 42: 1030-3.

Abstract

Obstinate hyponatremia and hypoglycemia caused by pituitary metastasis of lung cancer

Kakuhiro Yamaguchi, Soichi Kitaguchi, Mayuko Kagawa, Takashi Ogawa,
Fumihiko Sugahara and Hiromi Egawa

Department of Respiratory Medicine, Hiroshima City Asa Hospital

A 66-year-old male was admitted with fatigue and weight loss. A CT examination revealed a 10-mm lung nodule in the left S8 region, right supraclavicular adenopathy, multiple brain metastases, and multiple pancreatic metastases. We diagnosed the patient with small cell lung cancer based on the results of a right supraclavicular adenopathy biopsy. The laboratory data showed low values of cortisol, hyponatremia, and hypoglycemia. The patient underwent hormonal replacement therapy to improve hypopituitarism caused by pituitary metastasis. His performance status quickly improved, and he became able to receive chemotherapy. Hypopituitarism occurring in a patient with pituitary metastasis of lung cancer is rare. However, it is very important to improve the hormonal condition of patients using early medical intervention to prolong their survival.