

●症 例

下垂体転移による下垂体前葉機能低下症と尿崩症を生じた小細胞肺癌の1例

清水 崇弘^a 原 丈介^a 赤崎 恭太^a
 中野雄二郎^b 木村 英晴^a 笠原 寿郎^a

要旨：症例は76歳男性。限局型小細胞肺癌 (cT1aN2M0, Stage IIIA) に対して、シスプラチン (cisplatin) とエトポシド (etoposide) の化学療法と胸部放射線照射の同時併用治療が開始されたが、化学療法中に嘔気と食欲不振が出現した。頭部造影MRIで下垂体腫瘍を、三者負荷試験で下垂体前葉機能の低下を認め、小細胞肺癌の下垂体転移による下垂体前葉機能低下症と診断された。経過で尿崩症も発症した。下垂体転移に対する全脳照射後も内分泌機能は改善しなかったが、ホルモン補充療法により嘔気と食欲不振は改善した。

キーワード：下垂体転移, 下垂体前葉機能低下症, 小細胞肺癌

Pituitary metastasis, Anterior hypopituitarism, Small cell lung cancer

緒 言

下垂体転移は稀な疾患だが、近年の悪性腫瘍の予後の改善により報告が増えつつある。下垂体転移には外科治療や放射線治療が行われるが、内分泌異常の改善効果は不明である。今回、下垂体転移に対し放射線治療を行ったものの、内分泌機能の改善は得られなかったが、適切な補充療法により症状の改善が得られた1例を経験したので報告する。

症 例

患者：76歳，男性。

主訴：嘔気，食欲不振。

既往歴：68歳 横行結腸癌手術，69歳 前立腺癌放射線治療。

職業歴：漁師をしていたが現在は無職。

家族歴：次女が乳癌で死亡。

生活歴：喫煙50本/日を40年間。

現病歴：横行結腸癌術後と前立腺癌治療後の経過観察目的に撮影された20XX年2月のCT (Fig. 1A) で、左肺上葉の結節影と左肺門部リンパ節腫大を指摘された。限局型小細胞肺癌 (cT1aN2M0, Stage IIIA) と診断され

た。また診断時に脳転移はみられなかった。同年4月よりシスプラチン (cisplatin) とエトポシド (etoposide) の化学療法と胸部放射線照射の同時併用治療が開始された。3コース投与後のday 32である7月17日より嘔気と食欲不振を自覚し、翌18日には全く摂食できなくなったため、当院入院となった。

入院時現症：体温36.5℃，血圧119/67mmHg，脈拍103回/分・整，呼吸数16回/分，SpO₂ 98% (室内気)，意識清明，眼瞼結膜に蒼白なし，眼球結膜に黄染なし。心音に異常はなし。肺音は正常肺胞呼吸音，異常呼吸音や副雑音は聴取せず。腹部は膨満しており，腸蠕動音はやや減弱していた。皮膚線条や黒色表皮腫はなし。視野障害なし。

入院時検査所見 (Table 1)：CRPは微増であった。電解質の異常はみられなかった。腫瘍マーカーはProGRP, NSEの上昇を認めた。内分泌検査では，ACTH, cortisol, TSH, FT₃, FT₄, LH, FSH, テストステロン, DHEA-S, GHおよびIGF-Iは低値であった。PRLは高値であった。

CT (Fig. 1B)：初診時に認めた左肺上葉の結節影と左肺門部リンパ節腫大は縮小を維持していた。両側とも副腎の腫大はみられなかった。

臨床経過：腹部単純X線写真ではイレウスはみられず，上部消化管内視鏡では萎縮性胃炎のみを認めた。入院後に撮影した頭部造影MRI検査 (Fig. 2) で下垂体にリング状の造影効果を示すダンベル状の腫瘍がみられ，T1強調像では下垂体後葉の高信号は消失していた。また同時に多発脳転移も出現していたため，下垂体転移と判断した。また迅速ACTH負荷試験ではACTH刺激に対してcortisol分泌応答は低下していた (Table 2)。次いで，イ

連絡先：原 丈介

〒920-8641 石川県金沢市宝町13-1

^a 金沢大学附属病院呼吸器内科

^b 金沢大学大学院医学系研究科内分泌・代謝内科学分野
 (E-mail: hara0728@staff.kanazawa-u.ac.jp)

(Received 1 Jun 2021 / Accepted 24 Aug 2021)

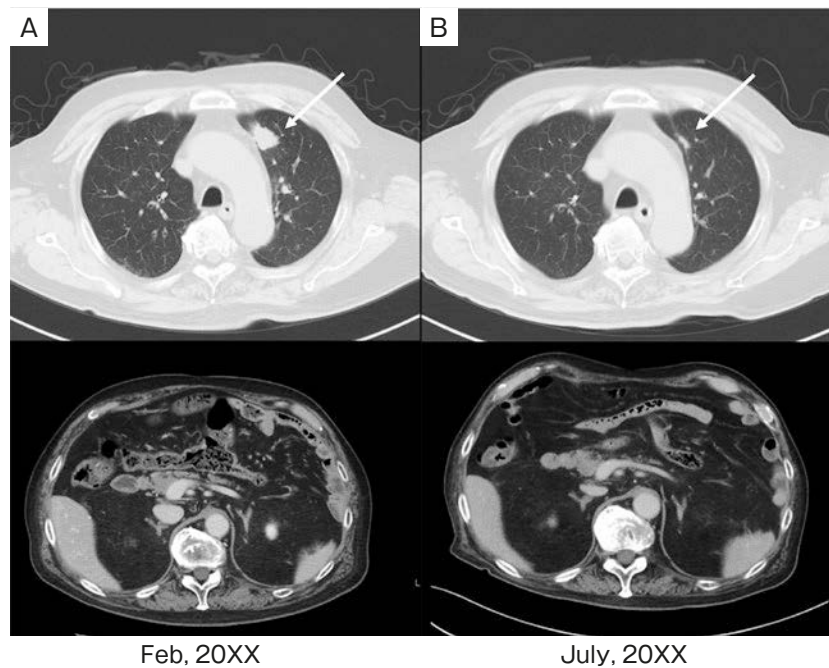


Fig. 1 Chest and abdominal CT. (A) In February 20XX. A nodular shadow was observed in the left upper lobe (arrow). (B) In July 20XX. After chemoradiotherapy, the nodular shadow shrank (arrow). No metastasis to the adrenal gland was observed.

Table 1 Laboratory findings on admission (in July 20XX)

Hematology		Biochemistry		Tumor markers	
WBC	8,270 / μ L	AST	16 U/L	NSE	23.9 ng/mL
Neut	69.5%	ALT	14 U/L	ProGRP	145 pg/mL
Eo	0.1%	ALP	232 U/L		
Baso	0.4%	γ -GTP	51 U/L	Endocrinology	
Lymp	23.6%	LDH	215 U/L	TSH	<0.01 μ IU/mL
Mono	6.4%	Amy	55 U/L	FT ₃	2.16 pg/mL
RBC	343 $\times 10^4$ / μ L	UN	6 mg/dL	FT ₄	1.01 ng/dL
Hb	11.6 g/dL	Cr	0.97 mg/dL	ACTH	5.2 pg/mL
Plt	11.9 $\times 10^4$ / μ L	TP	6.6 g/dL	Cortisol	2.9 μ g/dL
		Alb	4.3 g/dL	LH	0.6 mIU/mL
		CRP	1.49 mg/dL	FSH	3.1 mIU/mL
		Glu	170 mg/dL	Testosterone	<0.03 ng/mL
		Na	143 mmol/L	GH	0.38 ng/mL
		K	4 mmol/L	IGF-I	45 ng/mL
		Cl	103 mmol/L	DHEA-S	5 μ g/dL
		Ca	9.8 mg/dL	PRL	60.3 ng/mL
		P	3.2 mg/dL	ADH	0.5 pg/mL

ンスリン, TRHおよびLHRHの三者負荷試験を行った。TSHは前値, 頂値ともに低値のままであり低反応であった。ACTHは頂値が前値の2倍以上になり反応はみられたが, cortisolは頂値も低値であり低反応であった。GHは前値, 頂値ともに低値が続き低反応であった。LHは頂値が前値の5倍以上となり, FSHも頂値が前値の1.5倍以上になったため, 負荷に対する反応をみせた。PRLは負

荷にかかわらず高値を維持していた。小細胞肺癌下垂体転移による下垂体前葉機能低下症と判断し, 入院第7病日よりヒドロコルチゾン (hydrocortisone) 50mg/日の静注投与を行った (Fig. 3)。第9病日にはヒドロコルチゾン 30mg/日の内服に変更し, 第13病日から60mg/日に漸増したところ, 嘔気, 食欲不振は徐々に改善した。その頃より多尿を認め, 高Na血症も出現した。仮面尿崩



Fig. 2 MRI findings. Gd-enhanced MRI scan in July 20XX revealed a dumbbell-shaped tumor with a ring-shaped contrast effect in the pituitary gland (A, B; arrows), and the high signal in the posterior pituitary gland was lost on T1-weighted images. Multiple brain metastases (C: arrow) also appeared at the same time.

Table 2 Endocrinological examination

Rapid ACTH test (ACTH 250 μ g)			
Time (min)	0	30	60
ACTH (pg/mL)	2.9		
Cortisol (μ g/dL)	1.4	8.3	10.1

Insulin-TRH-LHRH test (insulin 18 unit, TRH 0.5 mg, LHRH 0.1 mg)						
Time (min)	0	15	30	45	60	90
TSH (μ IU/mL)	0.01	0.05	0.11	0.12	0.13	0.11
ACTH (pg/mL)	2.6	3.1	3.5	3.5	6.7	8.4
Cortisol (μ g/dL)	1.6	1.4	1.5	1.4	2.5	3.1
GH (ng/mL)	0.34	0.52	0.99	1.5	1.72	0.84
LH (mIU/mL)	0.5	4.4	8.9	10.5	14.1	17.4
FSH (mIU/mL)	2.6	3.4	4.9	5.4	7.2	8.9
PRL (ng/mL)	64.2	85.4	93	70.7	82.1	66.5

症が疑われ、第18病日よりデスマプレシン (desmopressin) 60mg/日を投与したところ、多尿と高Na血症はいずれも改善した。その後、下垂体転移、多発脳転移に対し全脳照射を行い、転移巣は縮小した。しかし、治療後の内分泌検査では下垂体機能低下症は改善しなかった。さらに甲状腺機能低下症に対して、レボチロキシン (le-

vothyroxine) 50 μ g/日を追加した。内分泌補充療法を継続したところ、症状の再発はみられず、10月からイリノテカン (irinotecan) を開始することが可能になった。しかし、血球減少のため化学療法の継続は困難となった。Performance statusが徐々に低下傾向になり、12月に死亡された (Fig. 3)。

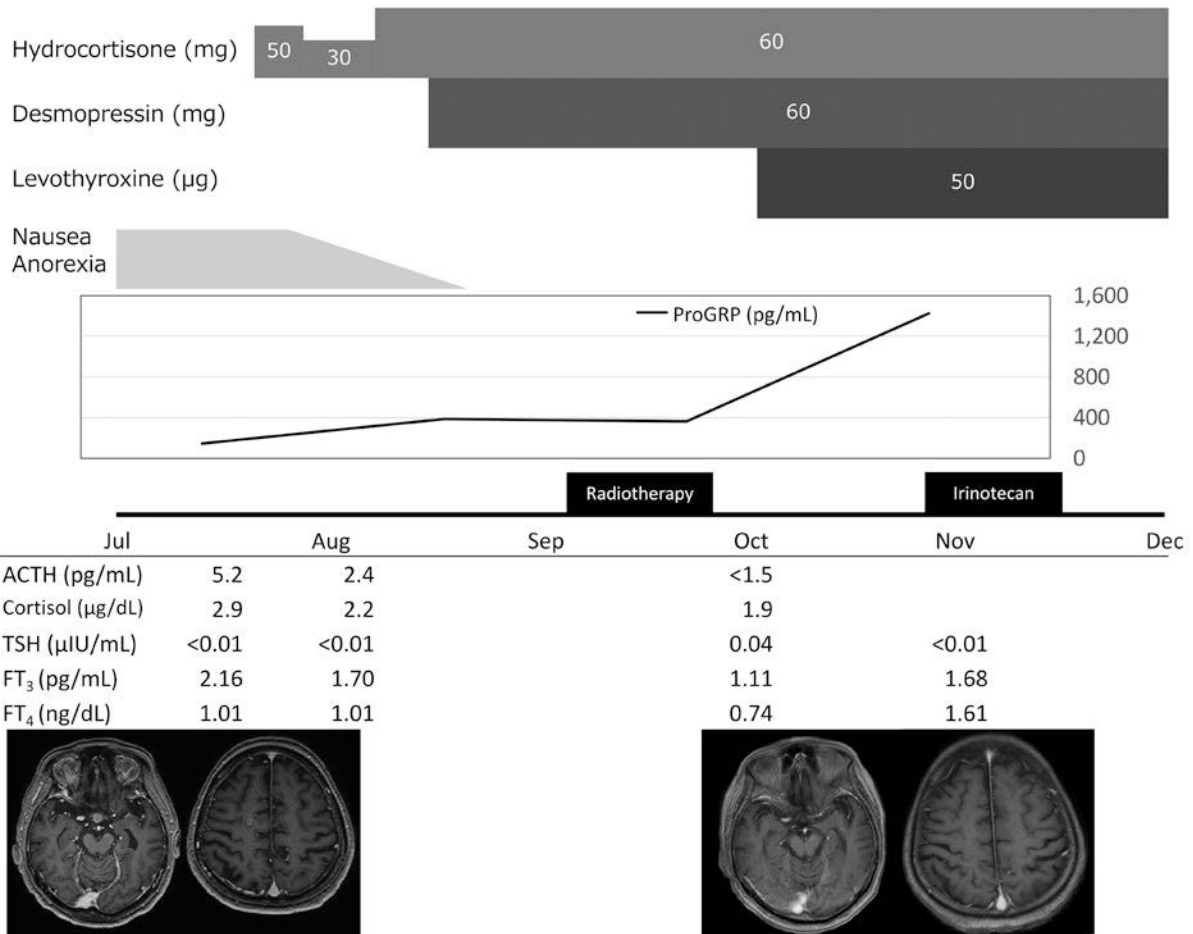


Fig. 3 Clinical course. Hydrocortisone gradually improved his nausea and anorexia. Suspecting masked diabetes insipidus, desmopressin was administered. Radiotherapy for multiple brain metastases, including pituitary metastasis, reduced the lesions, but post-radio-therapeutical endocrinological examination showed no improvement in pituitary hypofunction.

考 察

下垂体転移は、悪性腫瘍の剖検例で1~3.6%にみられる稀な疾患である¹⁾。原発巣としては乳癌、肺癌で多いと報告されている²⁾。下垂体後葉は下垂体動脈から直接血液供給を受けていることから、下垂体後葉への転移が多い。一方、下垂体前葉は視床下部の門脈から血液供給を受ける³⁾。下垂体後葉転移が多いことにより、下垂体転移症状としては尿崩症が最多であり、続いて視野障害、下垂体前葉機能低下症などがある⁴⁾。下垂体転移と診断された時点で、すでに半数以上の患者が全身性転移を有している⁵⁾⁶⁾。

本症例では、小細胞肺癌の下垂体転移により下垂体機能低下症と仮面尿崩症をきたし、放射線治療後も内分泌異常が持続した。Kanoらの報告によると、下垂体転移に対する外科治療や放射線治療後も下垂体前葉機能低下症の改善は少ないとされている⁶⁾。一方で、小細胞肺癌の下垂体転移に対し負荷試験で詳細に下垂体機能を評価し得

た例のみで検討をすると、化学療法と放射線療法で内分泌機能の一部改善を得た報告がある (Table 3)⁷⁾⁸⁾。下垂体の腺細胞は一部残存しており、小細胞肺癌のような治療反応性のよい腫瘍では、内分泌機能の改善が得られる可能性もある。また腫瘍の圧排による視野障害などの中枢神経症状は、腫瘍を縮小させることで症状が改善し得る⁹⁾。なお、一般的に、下垂体転移に対しては、化学療法のみで改善を認めた症例の報告は少なく、外科治療や放射線治療の併用が必要とされる。

下垂体前葉機能低下症は症状のみでは悪液質との鑑別が困難であり、内分泌機能の評価が必要になる。下垂体前葉機能低下症による続発性副腎不全は色素沈着などの徴候がほとんどなく¹⁰⁾、血漿 ACTH と血清 cortisol の評価が必要になるが、両者とも続発性副腎不全と診断するには不十分である。診断を確定するためには迅速 ACTH 負荷試験や三者負荷試験を用いたさらなる評価が必要である¹¹⁾。本症例では三者負荷試験により下垂体前葉機能低下が認められたが、一方で迅速 ACTH 負荷試験では副

Table 3 Clinical features of pituitary metastasis due to small cell lung cancer reported in the literature

Case*	Age/ Sex	Location of metastasis	Therapy	Outcome
our case	76/M	pituitary gland, pituitary stalk, hypothalamus	radiation, chemotherapy	Died 5 months later. Endocrine function was not improved.
Ono R ⁷⁾	67/M	pituitary gland, pituitary stalk, hypothalamus	radiation, chemotherapy	Died 10 months later. ACTH and cortisol secretions was improved.
Suganuma H ⁸⁾	73/M	pituitary gland, pituitary stalk, hypothalamus, pineal body	radiation, chemotherapy	Died 10 months later. Pituitary function was partially improved.

*: References. M: male.

腎のACTHに対する応答も低下していた。この理由としては2つ考えられた。1つ目はシスプラチン、エトポシド投与時に制吐剤としてデキサメタゾン (dexamethasone) が投与されていたことで副腎機能が抑制されたこと、2つ目は症状発現前より下垂体からのACTH分泌が低下したため副腎機能も低下し、単回のACTH負荷では反応をみせなかったと考えられた。

今回、小細胞肺癌の下垂体転移により下垂体前葉機能低下症を呈した1例を報告した。小細胞肺癌の下垂体転移で詳細に内分泌機能を評価し得た例は少なく、貴重と考えられたため報告した。また近年、小細胞肺癌にも免疫チェックポイント阻害薬が使用できるようになり、免疫関連有害事象による内分泌障害も増えると想定されるが、下垂体炎と下垂体転移の鑑別が必要になる場面も多くなると考えられた。進行癌患者が食欲不振を訴えた場合は下垂体転移も考慮し、内分泌機能の評価を行い、適切な補充療法を行うことでさらなる化学療法の継続ができる可能性がある。

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) Komninos J, et al. Tumors metastatic to the pituitary gland: case report and literature review. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 574-80.
- 2) Habu M, et al. Pituitary metastases: current prac-

tice in Japan. *J Neurosurg* 2015; 123: 998-1007.

- 3) Atallah-Yunes SA, et al. Small cell lung cancer with pituitary metastasis presenting as secondary adrenal insufficiency: a case report and literature review. *Am J Case Rep* 2019; 207-11.
- 4) Zhao Y, et al. Diagnosis, therapy, and therapeutic effects in cases of pituitary metastasis. *World Neurosurg* 2018; 117: 122-8.
- 5) Gsponer J, et al. Diagnosis, treatment, and outcome of pituitary tumors and other abnormal intrasellar masses. Retrospective analysis of 353 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 236-69.
- 6) Kano H, et al. Stereotactic radiosurgery for pituitary metastases. *Surg Neurol* 2009; 72: 248-55.
- 7) Ono R, et al. Hypothalamic hypopituitarism secondary to suprasellar metastases from small cell lung cancer: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2018; 12: 342.
- 8) Suganuma H, et al. Rare case with metastatic involvement of hypothalamo-pituitary and pineal body presenting as hypopituitarism and diabetes insipidus. *Intern Med* 1994; 33: 795-8.
- 9) 加藤哲朗, 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.
- 10) Martin-Grace J, et al. Adrenal insufficiency: physiology, clinical presentation and diagnostic challenges. *Clin Chim Acta* 2020; 505: 78-91.
- 11) Crowley RK, et al. Central hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 4027-36.

Abstract**A case of small cell lung cancer with anterior hypopituitarism and diabetes insipidus due to pituitary metastasis treated with multimodal therapy**

Takahiro Shimizu^a, Jhosuke Hara^a, Kyouta Akasaki^a,
Yujiro Nakano^b, Hideharu Kimura^a and Kazuo Kasahara^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Kanazawa University Hospital

^bDepartment of Endocrinology and Metabolism, Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences

A 76-year-old male patient was diagnosed with limited disease small cell lung cancer, cT1aN2M0 Stage IIIA. He was treated with concurrent chemotherapy and chest radiotherapy. After three courses of chemotherapy, he complained of nausea and anorexia and was admitted to our hospital. Laboratory examination showed decreased anterior pituitary function. He was diagnosed with anterior hypopituitarism due to pituitary metastasis. After the initiation of glucocorticosteroid replacement therapy, his anorexia and nausea improved. He was also diagnosed with diabetes insipidus. Endocrine function did not improve after whole-brain irradiation for pituitary metastasis, but the nausea and anorexia improved with hormone replacement therapy.