

下垂体への転移により中枢性尿崩症を発症した肺腺癌の1例

石黒 卓¹・笠原寿郎¹・木村英晴¹・
安井正英¹・藤村政樹¹

要旨—— **背景**. 肺癌の脳転移は高い頻度で認められるが, 下垂体に転移することはまれである. 今回われわれは下垂体転移により中枢性尿崩症を呈した症例を経験したので報告する. **症例**. 症例は78歳女性. 1998年より糖尿病の加療のために近医へ通院していた. 2006年2月, 胸部X線写真で左上肺野に腫瘤影を指摘され, 当科に紹介となった. 3月に気管支鏡検査を施行し, 経気管支鏡的生検によって肺腺癌と診断した. 全身精査の結果, 多発肺内転移, 骨転移, および頭部MRI検査にて右後頭葉への転移を認め, 病期はT4N3M1(IV期)であった. 入院1週間前から食欲不振が強くなったため, 4月に精査加療目的で入院した. 患者は多尿, 口渇, 多飲を認め, 血液検査や高張食塩水負荷試験, 酢酸デスマプレシン投与後の反応および頭部MRI所見により, 転移性下垂体腫瘍および中枢性尿崩症と診断した. 化学療法は尿崩症症状に対して改善を示さなかったが, 酢酸デスマプレシン投与によって食欲不振および患者のQOLは著明に改善した. **結論**. 尿崩症患者をみた場合には, 転移性下垂体腫瘍を鑑別にあげることが重要で, これに対する適切な治療により進行癌患者のQOLを改善できることが示唆された. (肺癌. 2007;47:125-130)

索引用語—— 尿崩症, 肺癌, 転移性下垂体腫瘍

Diabetes Insipidus Induced by Metastasis of Lung Adenocarcinoma to Pituitary Gland —Case Report—

Takashi Ishiguro¹; Kazuo Kasahara¹; Hideharu Kimura¹;
Masahide Yasui¹; Masaki Fujimura¹

ABSTRACT—— **Background**. Brain metastasis is often seen in patients with lung cancer; however, the reported incidence of pituitary metastasis is rare. We present a case with central hypopituitarism secondary to pituitary metastasis from lung cancer. **Case**. A 78-year-old woman had been receiving treatment on an outpatient basis at a local hospital for the control of diabetes mellitus since 1998. A chest roentgenogram revealed a huge mass in the middle lung field of the left lung in February, 2006 and she was referred to us. A bronchoscopic biopsy in March revealed adenocarcinoma. Systemic examinations showed multiple lung metastases and bone metastases, and brain MRI also showed focal metastasis to the right occipital lobe, thus indicating a clinical stage of T4N3M1 (stage IV). She was admitted to our department due to severe appetite loss for 1 week. She complained of polyuria, thirst, and polydipsia. We performed a hematological examination including basal endocrinological conditions, a high concentration saline loading test, the response to desmopressin administration, and the findings of brain MRI, which led to a diagnosis of metastasis of lung cancer to the pituitary gland with central diabetes insipidus. Although chemotherapy did not improve the symptoms of diabetes insipidus, the intranasal administration of desmopressin improved them. Her appetite loss

¹金沢大学大学院細胞移植学呼吸器内科.

別刷請求先: 石黒 卓, 金沢大学大学院細胞移植学呼吸器内科,
〒920-8641 石川県金沢市宝町13-1 (e-mail: ishiguro@med3.m.kanazawa-u.ac.jp).

¹Respiratory Medicine, Cellular Transplantation Biology, Graduate School of Medicine, Kanazawa University, Japan.

Reprints: Takashi Ishiguro, Respiratory Medicine, Cellular Transplantation Biology, Graduate School of Medicine, Kanazawa University, 13-1 Takara-machi, Kanazawa-shi, Ishikawa 920-8641, Japan (e-mail: ishiguro@med3.m.kanazawa-u.ac.jp).

Received November 8, 2006; accepted January 17, 2007.

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

promptly improved after the administration of desmopressin. **Conclusion.** We should suspect the possibility of a metastatic pituitary tumor in a patient has diabetes insipidus. If such tumors can be accurately identified, appropriate treatment can result in an improvement in the quality of life for patients with advanced lung cancer. (*JJLC*. 2007;47:125-130)

KEY WORDS — Diabetes insipidus, Lung cancer, Metastatic pituitary tumor

はじめに

肺癌の脳転移は高い頻度で認められるが、その多くは大脳や小脳であり、下垂体に転移することは非常にまれである。剖検症例の検討では、視床下部・下垂体への悪性腫瘍の転移の頻度は0.14%から28.1%とばらつきがみられる。¹今回われわれは、肺癌の転移により中枢性尿崩症を発症した1例を経験したので報告する。

症例：78歳女性。

主訴：食欲不振。

既往歴：70歳時に糖尿病、高血圧および高コレステロール血症と診断されていた。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴なし。飲酒歴なし。

職業歴：飲食店経営。粉塵曝露歴なし。

現病歴：1998年7月に糖尿病（血糖値320 mg/dl, HbA1c 11.1%）および高血圧（血圧180/110 mmHg）と診断され、近医でスルフォニル尿素剤により加療されていた。その頃に胸部X線写真にて異常を指摘されていたが、症状がなかったため放置していた。2006年2月、胸部X線写真にて左上肺野に腫瘤影を指摘され、当科を紹介受診、3月上旬気管支鏡検査による組織検査の結果肺腺癌と診断され、胸部CT検査により対側縦隔リンパ節転移および肺内多発転移、右第6肋骨および右腸骨への骨転移、さらに頭部MRI検査で右後頭葉への微小な単発転移が確認されており、cT4N3M1（IV期）と診断された。化学療法を予定していたが、患者の食欲不振が強く

食事摂取が困難だったため、精査・加療目的にて同年4月下旬に入院した。

入院時現症：身長156.2 cm, 体重62.2 kg, 血圧110/80 mmHg, 脈拍70回/分, 体温36.5°C, 呼吸数20回/分, 意識清明, 皮膚のツルゴールはやや低下しており表在リンパ節は触知しなかった。胸部では正常肺呼吸音で副雑音を聴取せず, 心音は純だった。神経学的に明らかな異常は認めなかった。ばち指, チアノーゼは認めなかった。

入院時検査所見をTable 1に示した。血液検査では、白血球数が11000/μlと軽度増加していた。血清生化学的検査では、ALPが449 IU/ml (108~324 IU/l)と上昇していた。腫瘍マーカーは、CYFRA 5.6 ng/ml (<3.5 ng/ml), CEA 15.7 ng/ml (<5 ng/ml)と高値を示していた。高浸透圧血症にも関わらず、抗利尿ホルモン (ADH) は0.3 pg/ml未満と低値であった。血清コルチゾール濃度および尿中コルチゾール排泄量に異常はなく、下垂体前葉ホルモンはPRL 96.9 ng/ml (3.2~26.2 ng/ml)と高値を認めた以外に明らかな異常は認めなかった。

画像所見：入院時の胸部単純X線写真 (Figure 1a) では左上肺野から中肺野に5×5 cmの腫瘤影を認め、両肺野には小粒状影が多発していた。胸部CT検査 (Figure 1b) では、両側肺に小粒状影が多発していた。乳房には明らかな異常陰影を認めなかった。骨シンチグラフィでは、両側肋骨、胸腰椎、骨盤部への集積を認め、多発性骨転移と考えられた。

入院後経過：入院後も食欲不振が続いたが、入院後の

Table 1. Laboratory Data on Admission

Hematology&Biochemistry		UA	7 mg/dl	Osmolarity	309 mOsm
WBC	11100/μl	AST	31 IU/l	Tumor markers	
RBC	411×10 ⁴ /μl	ALT	27 IU/l	CEA	15.7 ng/ml
Hb	12.3 g/dl	LDH	279 IU/l	CYFRA	5.6 ng/ml
Ht	39.10%	ALP	449 IU/l	Urine	
Plt	15.2×10 ⁴ /μl	Na	151 mEq/l	Amount	5096 ml/day
TP	7.2 g/dl	Cl	113 mEq/l	Na	34 mEq/l
Alb	4.1 g/dl	K	4.6 mEq/l	Cl	33 mEq/l
BUN	24 mg/dl	Glucose	118 mg/dl	Osmolarity	128 mOsm
Cr	0.74 mg/dl	UA	7.1 mg/dl	Specific gravity	1.002

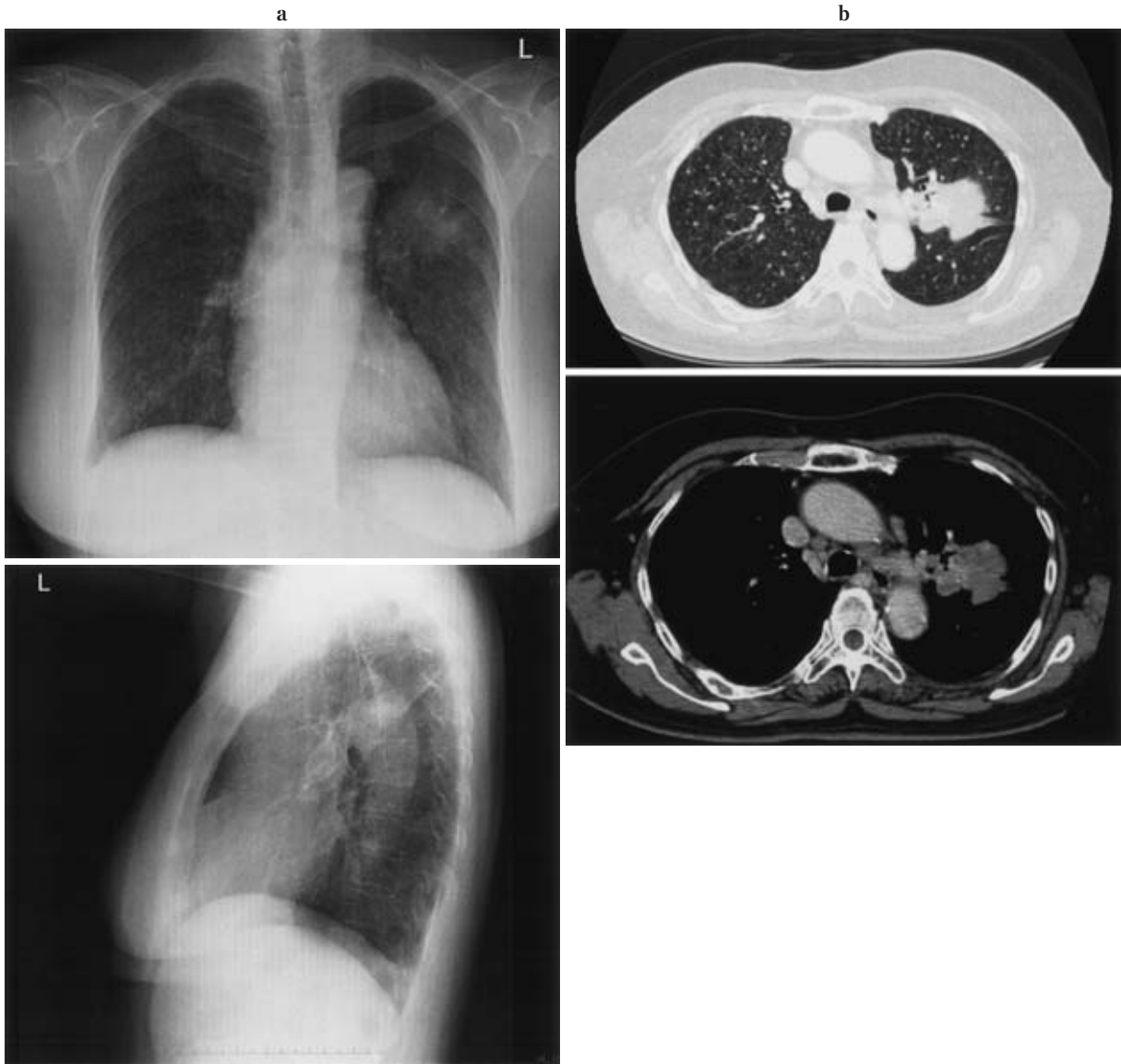


Figure 1. **a.** A chest roentgenogram on admission. A chest roentgenogram revealed multiple nodular shadows throughout both lung fields and a huge mass in the middle lung field of the left lung. **b.** Chest CT on admission. Chest CT revealed multiple nodular shadows throughout both lung fields and a huge mass, 55 mm in diameter, in left S¹⁺². Mediastinal lymph nodes including contralateral lymph nodes were swelling.

問診および経過観察によって多尿(4000 ml/day), 口渇, 多飲(3000 ml/day)が確認されたが, 血糖値は空腹時 100 mg/dl から 120 mg/dl, 昼食前, 夕食前, 眠前が 100 mg/dl から 160 mg/dl と比較的落ち着いていたことから同症状の原因として尿崩症を疑った. 早朝 2 時間臥床での ADH が 0.3 pg/ml 未満, 血清浸透圧が 307 mOsm/l, 尿浸透圧が 128 mOsm/l であり, 高張食塩水負荷後の血清 ADH が 0.3 pg/ml 未満だったことから, 尿崩症と診断した. 頭部 MRI では下垂体柄の腫大を認め, T1 強調画像における下垂体後葉の高信号が消失していた(Figure 2a, 2b). また, 尿崩症を発症する 1 ヶ月前の頭部 MRI 画像

(Figure 3) と比較すると, 下垂体柄の腫大が明らかであった. 酢酸デスマプレシン点鼻を開始した後の血清および尿所見を Table 2 に示した. 酢酸デスマプレシン点鼻により尿浸透圧の上昇と尿量の減少, および血清浸透圧の低下と血清 Na 値の改善が認められたことから中枢性尿崩症と診断し, 酢酸デスマプレシン点鼻にて治療を開始した. これにより電解質異常および食欲が改善したことから, 食欲不振の原因として中枢性尿崩症の発症が考えられた. なお, 食欲不振の鑑別として消化管疾患の合併も鑑別にあげられたが, 便潜血検査は経過を通して陰性であり, 上部および下部消化管内視鏡検査では明ら

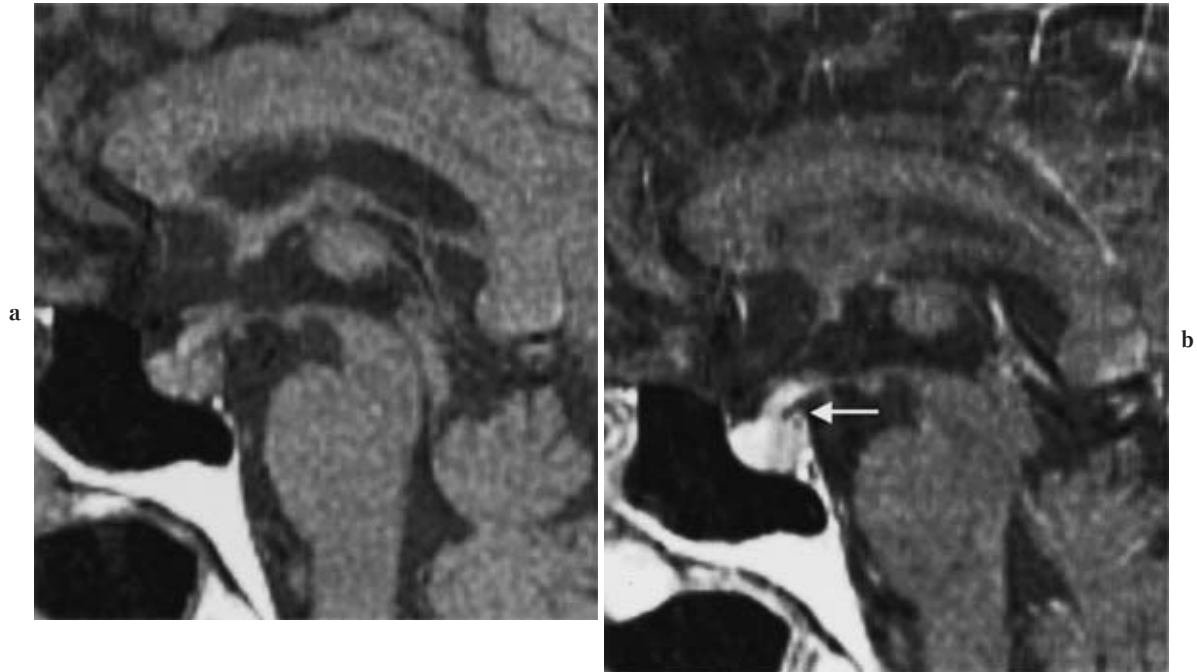


Figure 2. Brain MRI. **a.** Brain MRI on admission (T1-weighted sagittal scan). **b.** Enhanced brain MRI on admission (T1-weighted sagittal scan with Gd-DTPA). Midsagittal section of MRI demonstrated a tumorous swelling from the posterior pituitary to the stalk with enhancement with Gd-DTPA (straight arrow). In a T1-weighted MRI, the high intensity of the posterior lobe was lost. Gd-DTPA: Gadolinium diethylene triamine pentaacetic acid.

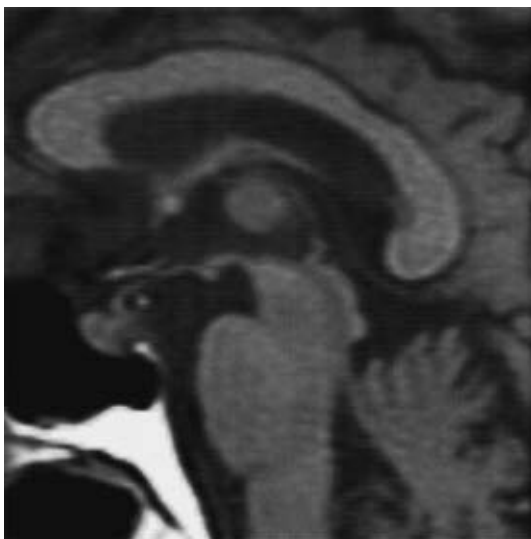


Figure 3. Brain MRI 1 month before admission (T1-weighted MRI). Swelling of the posterior pituitary and the stalk was not evident.

Table 2. Effect of Desmopressin Acetate

	Before DA	After DA (10 µg/day)
Serum		
Na (mEq/l)	151	143
Cl (mEq/l)	113	109
Osmolarity (mOsm)	309	284
Glucose	118	85
UA (mg/dl)	7.1	5.5
Urine		
Amount (ml/day)	5096	829
Na (mEq/l)	34	118
Cl (mEq/l)	33	97
Osmolarity (mOsm)	128	488
Specific gravity	1.002	1.018

DA: Desmopressin Acetate.

かな異常を認めなかった。また、腹部CTでも食欲低下の原因となりうる異常を認めなかった。本症例に対し、入院後全身化学療法（ゲムシタピン 1000 mg/m² とビノレルビン 25 mg/m²）を3サイクル施行したが、腫瘍の増大を認めたことからゲフィチニブ 250 mg/日を投与開始した。その結果、原発巣は縮小、肺内転移巣は消失したが尿崩症の改善はえられなかった。

考 察

本症例は食欲不振を主訴に入院したが、経過、内分泌学的検査、画像所見によって下垂体への肺癌の転移により発症した中枢性尿崩症と診断できた1例である。

悪性腫瘍の下垂体転移は、1857年にBenjaminによってメラノーマの下垂体転移症例が報告されたのが最初である。² 脳転移のなかでも下垂体への転移の頻度はごくまれと考えられていたが、最近における画像診断技術の進歩と患者の予後が延長していることから、その報告例は増加している。あらゆる原発部位の悪性腫瘍が下垂体へ転移しうる³が、その原発として最も頻度の高いのは乳癌と肺癌である。

画像所見では、頭部MRIにて鞍内から下垂体柄にかけて造影効果を伴って腫大することが多く、原発性下垂体腫瘍と比較して転移性下垂体腫瘍に特徴的であるといわれている。⁴ 本症例でも頭部MRIの結果から同様の所見が認められており(Figure 3b)、転移性下垂体腫瘍として矛盾はない。また、中枢性尿崩症に特徴的な画像所見としてT1強調画像での下垂体後葉高信号の消失が知られており、本症例でも同様の所見が認められた。下垂体後葉のT1高信号はホルモンの量を反映するとされており、これの消失はホルモン量が減少していることを意味する。尿崩症を発症する1ヶ月前のMRIでも下垂体後葉T1高信号は認められないが、それにも関わらず入院1ヶ月前の時点では尿崩症を発症していなかった。これについてはMRIのスライス厚(スライス厚:尿崩症発症前のMRI 5 mm,入院時のMRI 2.5 mm)の違いにより下垂体後葉の高信号を描出できなかった可能性がある。同時に、今回新しく出現した下垂体柄の腫大が尿崩症の発症と関連していると考えられる。

本症例では対側肺、骨および脳への多発転移が認められていたが、下垂体転移をきたす症例の多くは下垂体以外の2つ以上の部位へすでに転移していることが多いといわれており、¹ 過去の報告に矛盾しない。また、下垂体へ転移していても症状を発現するのはそのごく一部であり、下垂体への転移が認められる症例の7%にしか症状を認めなかったという報告がある(乳癌の症例)⁵ ため、下垂体への転移の頻度が高い肺癌・乳癌患者については症状がない場合にも下垂体病変がないか画像上確認することが必要であろう。

下垂体への転移は前葉および後葉いずれにも生じうるが、一般に下垂体後葉が侵される頻度が高い。Mc Cormickらは201例の下垂体転移症例において、後葉単独もしくは後葉および前葉への転移は84.6%を占め、前葉単独の転移は15.4%に過ぎなかったと報告している⁶が、この理由として両者の血管支配の違い(下垂体前葉は体

循環から直接の栄養動脈支配を受けておらず、主に下垂体門脈系から栄養されている^{6,7}が、下垂体後葉は下垂体動脈から栄養されている)、および下垂体後葉が広範に硬膜に接しているという解剖学的な違いが考えられている。⁷ このような解剖学的な背景により転移性下垂体腫瘍の症状として尿崩症を発症することが多く、突然尿崩症を発症した症例の鑑別として転移性悪性腫瘍をあげる必要がある。下垂体への転移を認めた21歳の肺癌患者の報告もある⁸ ため、若年者でも基礎疾患の検索は必要であるが、とくに悪性腫瘍のリスクが高くなる高齢者が突然尿崩症を発症した場合には、その存在を疑う必要性は高い。

本症例では、中枢性尿崩症に対して酢酸デスマプレシン点鼻10 μg/日を開始し、その改善がえられた。さらに、酢酸デスマプレシン投与前後でQOL (quality of life) に関する質問票であるEuro QOL およびQOL-ACD (quality of life questionnaire for cancer patients treated with anticancer drugs)⁹ を使用し、患者のQOLに関する調査を行った結果、酢酸デスマプレシン投与により患者QOLが著明に改善した。このことから、下垂体転移による中枢性尿崩症を発症した進行癌患者には積極的に酢酸デスマプレシンを投与すべきである。

本症例ではゲフィチニブ250 mg/日の投与により原発巣は縮小、肺内転移巣は消失したが尿崩症の改善はえられなかった。過去の報告によれば、臨床症状に対する化学療法、放射線療法、外科的切除などの効果は、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うるが、ホルモンの欠落症状に関しては効果が認められないことが多い。¹⁰ そのため、下垂体転移による中枢性尿崩症を発症した患者では継続的に酢酸デスマプレシン投与が必要になると考えられる。また、酢酸デスマプレシン必要量は決して一定ではなく経過とともに変化する可能性があり、三上らは中枢性尿崩症を呈した転移性下垂体腫瘍の患者で、その経過中に尿崩症が自然に改善した例を報告している¹¹ が、これは下垂体前葉機能が低下し、副腎皮質刺激ホルモン分泌細胞(corticotroph cell)の機能不全を伴って尿崩症がマスクされる病態(masked DI)としてすでに多くの成書に記載されている。¹² 本症例では、血液検査にて下垂体前葉のホルモン値は保たれており明らかな下垂体前葉機能の異常は認めなかったが、今後三上らの経験した症例のように、腫瘍の局所的な進行により下垂体前葉機能が低下する可能性は否定できないため、ホルモン動態も含めた慎重な経過観察が必要とされる。

結 語

下垂体転移により中枢性尿崩症を呈した肺腺癌の1例

を報告した。本症例は糖尿病があり、多尿、口渇、多飲の鑑別に糖尿病があげられたが、尿量および血清浸透圧の測定によって中枢性尿崩症の診断がえられた。悪性腫瘍による下垂体転移の頻度自体は高いものではないが、そのなかで肺癌が占める割合は高く、多尿や口渇、多飲などの症状が出現した際には常に鑑別診断にあげる必要があるだろう。これを加療することによって患者のQOLが改善する。

REFERENCES

1. Komninos J, Vlassopoulou V, Protopapa D, et al. Tumors metastatic to the pituitary gland: case report and literature review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:574-580.
2. Benjamin L. Ein Krebsfall. *Virchows Arch Path Anat.* 1857; 12:566-569.
3. Sioutos P, Yen V, Arbit E. Pituitary gland metastases. *Ann Surg Oncol.* 1996;3:94-99.
4. Shin JH, Lee HK, Choi CG, et al. MR imaging of central diabetes insipidus: a pictorial essay. *Korean J Radiol.* 2001; 2:222-230.
5. Fassett DR, Couldwell WT. Metastases to the pituitary gland. *Neurosurg Focus.* 2004;16:E8.
6. McCormick PC, Post KD, Kandji AD, et al. Metastatic carcinoma to the pituitary gland. *Br J Neurosurg.* 1989;3:71-79.
7. Chiang MF, Brock M, Patt S. Pituitary metastases. *Neurochirurgia.* 1990;33:127-131.
8. 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;40:414-417.
9. 臨床のためのQOL評価ハンドブック. 池上直己, 福原俊一, 下妻晃二郎, 他, 編集. 東京: 医学書院; 2001:46-54.
10. 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. 日本呼吸器学会雑誌. 2003;41:48-53.
11. 三上理一郎, 板倉弘重, 菊地方科, 他. 下垂体転移により一過性尿崩症を呈した肺癌の一剖検例. 日本臨床. 1966; 24:134-137.
12. Williams RH. *Textbook of endocrinology.* New York: Saunders; 1955:12.