

CASE REPORT

初回化学療法中に異所性 ACTH 症候群を発症した小細胞肺癌の 1 例

福島清春^{1,2}・齋藤宜之¹・上浪 健¹・
鶴田直敏¹・二重隆史¹・池田聡之¹

Development of Ectopic ACTH Syndrome During Initial Chemotherapy
in a Case of Small Cell Lung Cancer

Kiyoharu Fukushima^{1,2}; Yoshiyuki Saito¹; Takeshi Uenam¹;
Naotoshi Tsuruta¹; Takashi Niju¹; Toshiyuki Ikeda¹

¹Department of Respiratory Medicine, Nishinomiya Municipal Central Hospital, Japan; ²Department of General Internal
Medicine, Kanagawa Prefectural Ashigara-kami Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Ectopic ACTH syndrome (EAS) is reported to be associated with small cell lung cancer (SCLC). Most patients are found to have EAS at the time of initial presentation or SCLC relapse, and very rarely during tumor reduction due to chemotherapy. We present here a case of SCLC in which EAS developed rapidly during effective initial chemotherapy. **Case.** A 74-year-old man was referred to our hospital for diagnosis and treatment of an abnormal shadow on a chest radiograph. Upon further investigation, he was given a diagnosis of SCLC (cT4N3M0 stage IIIB). Chemotherapy with carboplatin and etoposide was started and a good initial response was obtained. Two weeks after starting chemotherapy, the patient developed systemic edema and hypokalemia. Chest and abdominal computed tomography showed pleural effusion, ascites, subcutaneous edema, and bilateral enlargement of the adrenal glands, although the primary tumor and mediastinal lymph nodes had noticeably decreased in size as a result of the chemotherapy. Ectopic ACTH syndrome was diagnosed on the basis of endocrinological data. Subsequently, he developed pneumonia and died from respiratory failure. The supraclavicular lymph node was biopsied after death, and ACTH secretion from the SCLC was confirmed immunohistologically. **Conclusion.** This case indicates that EAS may develop rapidly in cases of SCLC even if the tumor size has decreased due to chemotherapy. Clinicians should be cognizant of the clinical symptoms of EAS when treating patients with SCLC.

(JLCC. 2012;52:387-392)

KEY WORDS — Small cell lung cancer, Ectopic ACTH syndrome, Cushing's syndrome, Chemotherapy, Edema

Reprints: Kiyoharu Fukushima, Department of General Internal Medicine, Kanagawa Prefectural Ashigara-kami Hospital, 866-1 Matsudasouryou, Matsuda-cho, Ashigarakami-gun, Kanagawa 258-0003, Japan (e-mail: kiyoharufukushima@hotmail.co.jp).

Received March 19, 2012; accepted June 11, 2012.

要旨 — **背景.** 小細胞肺癌において、異所性 ACTH 症候群 (ectopic ACTH syndrome; EAS) を発症することがある。報告の大多数は初発症状として、もしくは再発時に発症するものであり、有効な化学療法施行中の発症は非常に稀とされる。今回我々は、初回化学療法開始後に腫瘍の著明な縮小を認めていたにも関わらず、急激に EAS を発症した小細胞肺癌の 1 例を経験した。**症例.** 74 歳男性。胸部異常影のため当院紹介受診し、精査にて小

細胞肺癌 (cT4N3M0 stage IIIB) と診断した。carboplatin + etoposide による化学療法を施行し腫瘍は著明に縮小した。化学療法開始 2 週間後、全身浮腫、低 K 血症が出現し急激な増悪を認めた。胸腹部 CT で胸腹水の貯留、皮下浮腫、両側副腎の腫大を認めた。原発巣および縦隔リンパ節は治療前と比較し明らかに縮小していた。内分泌学的検査にて EAS と診断した。その後、肺炎を合併され永眠された。死後のリンパ節生検にて免疫組

¹西宮市立中央病院呼吸器内科; ²神奈川県立足柄上病院総合診療科。

別刷請求先: 福島清春, 神奈川県立足柄上病院総合診療科,

〒258-0003 神奈川県足柄上郡松田町松田惣領 866-1 (e-mail: kiyoharufukushima@hotmail.co.jp).

受付日: 2012 年 3 月 19 日, 採択日: 2012 年 6 月 11 日。

織学的に小細胞肺癌による ACTH 産生を確認した。結論。化学療法により腫瘍の縮小が得られていたとしても急激に EAS を発症する場合があります、小細胞肺癌の化学

療法を施行する際には常に注意が必要である。

索引用語——小細胞肺癌，異所性 ACTH 症候群，クッシング症候群，化学療法，浮腫

はじめに

小細胞肺癌において、多くの腫瘍随伴症候群が合併することが知られている。異所性 ACTH 産生腫瘍によるクッシング症候群は異所性 ACTH 症候群と呼ばれ、小細胞肺癌の約 5% で合併する。¹ 1928 年の Brown らによる報告²以来多くの検討がなされてきたが、現在までの報告の大多数は初発症状として、もしくは再発時に発症するものであり、有効な化学療法施行中の発症は非常に稀とされている。³ 今回、我々は化学療法開始に伴って腫瘍の明らかな縮小を認めていたにも関わらず、急速な全身浮腫の出現により異所性 ACTH 症候群を発症した小細胞肺癌の 1 例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症例

症例：74 歳，男性。

主訴：全身倦怠感，浮腫。

現病歴：2011 年 12 月下旬に食欲不振，全身倦怠感のため近医受診し，胸部 X 線で右上肺野に異常影を指摘され当院紹介受診した。胸部 CT にて右上葉の 10 cm 大の腫瘤影，縦隔・右鎖骨上リンパ節の腫大を認め，右鎖骨上リンパ節穿刺吸引細胞診より肺小細胞癌 (cT4N3M0 stage IIIB) と診断した。腫瘍による気道狭窄が強く低酸素血症も認めたため，気管支拡張薬の吸入およびステロイド内服を行った。carboplatin (CBDCA) 400 mg (area under the curve (AUC) 4.5, day 1) + etoposide (VP-16) 125 mg (80 mg/mm², day 1, 2, 3) による化学療法を開始し，腫瘍は速やかな縮小を認め気道狭窄も改善，治療前に認めていた右上葉の無気肺も消失した。ステロイドの内服は気道狭窄の改善のため漸減中止とした。化学療法開始 2 週間後より四肢，顔面に浮腫を認めた。浮腫の原因は明らかではなかったが，腫瘍は明らかに縮小を認めており全身状態も良好であったため，利尿剤内服にて経過観察の方針とし一旦退院とした。1 月末の外來受診時に全身の浮腫はさらに増強し初診時に比較して約 15 kg の著しい体重増加を認めたため，精査加療目的に再入院とした。

入院時現症：身長 160.5 cm，体重 68.95 kg (初回入院時 55.4 kg)，体温 36.9℃，脈 73/分，整，血圧 118/90 mmHg，SpO₂ 98% (室内気)，意識清明，顔面浮腫状，

貧血は認めず，右鎖骨上窩リンパ節を触知，心音 整，呼吸音 清，腹部 浮腫状でやや膨満，四肢 著明な圧痕性浮腫を認める，中心性肥満および皮膚線条や色素沈着は認めず。

入院時の検査所見では AST 40 U/l，ALT 132 U/l，LDH 383 IU/l，T-cho 292 mg/dl と高値であり，総蛋白 5.8 g/dl，Alb 2.6 g/dl，K 2.4 mEq/l と低値である以外特記所見は認めなかった。

胸部単純 X 線写真：初回入院時 (Figure 1A) に認めた右上中肺野縦隔側の無気肺を伴った巨大な腫瘤陰影は，再入院時 (Figure 1B) には著明に縮小している。

胸腹部造影 CT：初回入院時 (Figure 2A, 2B, 2C) は右肺門部から縦隔に及ぶ 10 cm 大の腫瘤影を認めた。右上葉気管支は閉塞し右上葉は無気肺を呈していた。再入院時 (Figure 2D, 2E, 2F) には原発巣および縦隔リンパ節は明らかに縮小していた (縮小率 54%)。右上葉の無気肺も消失していたが，胸腹水の貯留，著明な皮下浮腫を認め，両側副腎の腫大も出現した。

臨床経過：入院後，利尿剤を増量して治療を行ったが全身の浮腫はわずかに改善したのみであった (Figure 3)。低 K 血症は治療抵抗性であり，カリウム製剤内服に加えてスピロラクトン (spironolactone) 内服を行ったが改善を認めなかった。血清 LDH は全身浮腫，低 K 血症の進行に合わせて再上昇を認めた。異所性 ACTH 産生腫瘍によるクッシング症候群を疑い，内分泌学的検査を行った (Table 1)。内分泌学的検査結果では ACTH，コルチゾール，尿中遊離コルチゾールはいずれも著明に高値であり，ACTH およびコルチゾールの日内変動の消失も認めクッシング症候群に矛盾しない結果であった。頭部造影 MRI で下垂体に明らかな腫瘤を認めず，両側副腎の腫大が出現していることとも合わせ異所性 ACTH 産生小細胞肺癌によるクッシング症候群と診断した。その後，肺炎を合併され 2 月中旬永眠された。遺族の承諾を得て右鎖骨上リンパ節の生検を行った。

病理所見：裸核状の小型の核細胞質比の高い腫瘍細胞の集簇を認めた。免疫染色では TTF-1 陽性，シナプトフィジン陽性，ACTH 陽性であったため，ACTH 産生小細胞肺癌と組織学的にも確認した (Figure 4)。

考察

異所性 ACTH 症候群はクッシング症候群全体の約

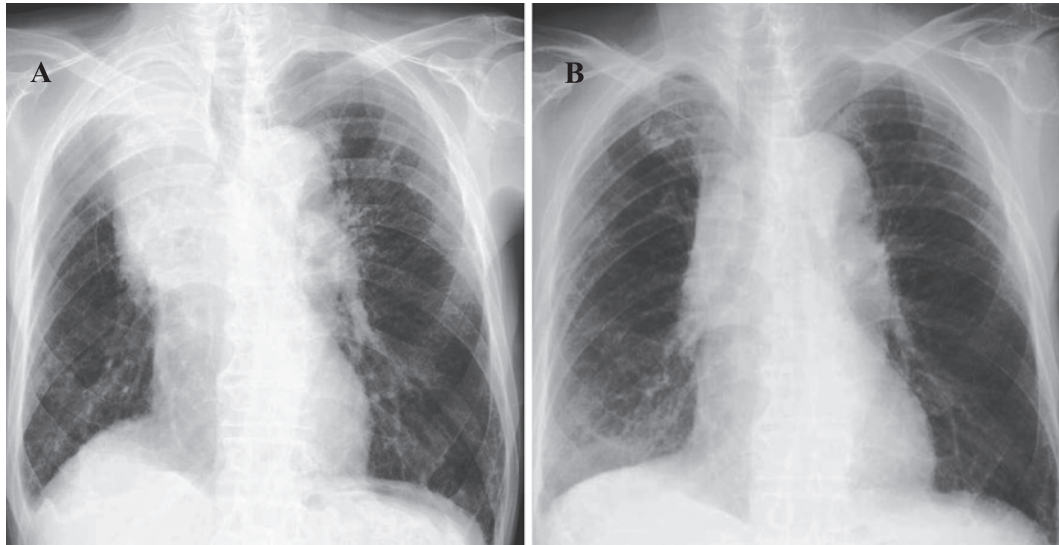


Figure 1. Chest radiograph on first admission (A) reveals a large mass-like shadow in the right upper lung field. Chest radiograph on readmission (B) shows marked decrease of the lesion.

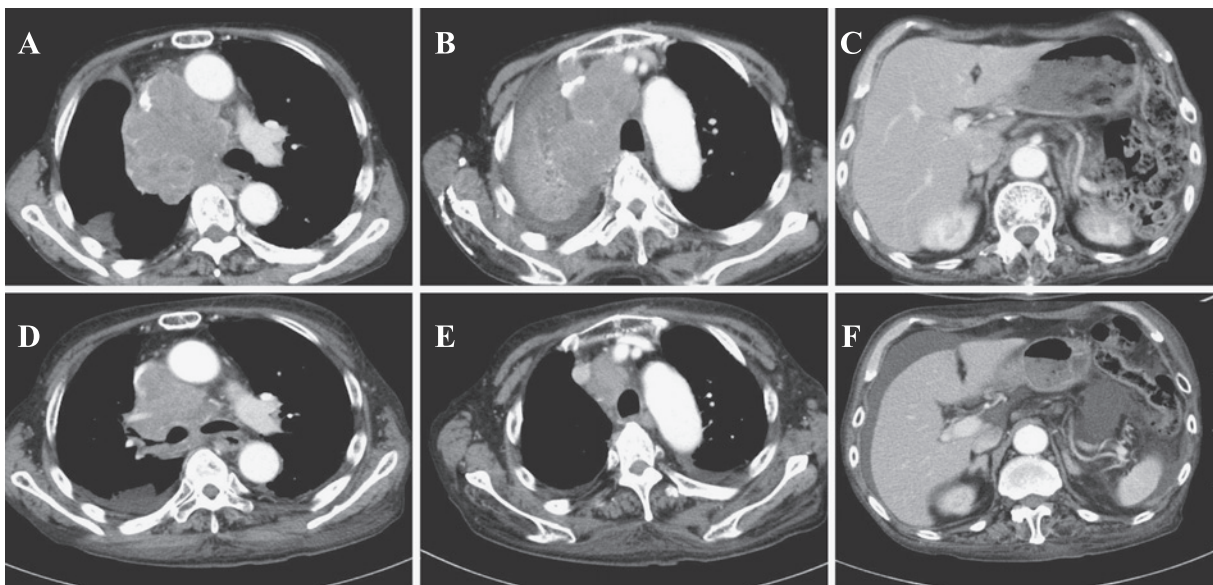


Figure 2. Computed tomography on first admission (A, B, C) shows a large mass in the right upper lobe, which was collapsed and atelectatic, and swollen mediastinal lymph nodes. Computed tomography on readmission (D, E, F) shows significant reduction in the size of the tumor and mediastinal lymph nodes, but pleural effusion, ascites, subcutaneous edema, and bilateral enlarged adrenal glands appeared.

3.6% を占めるにすぎないが、⁴ 肺癌（気管支カルチノイドや小細胞肺癌）はその原因の約半数を占めている。⁵ 異所性 ACTH 症候群は発症様式が急速であることが多く、併存する悪性腫瘍により全身状態も不良で罹病期間も短いことなどから、中心性肥満や皮膚線条、野牛様肩などのクッシング症候群に典型的な症状が見られることは稀であり、⁶ 診断はしばしば困難である。本症例においても典型的なクッシング徴候は認めず、急激な全身浮腫・治

療抵抗性の低 K 血症により異所性 ACTH 症候群の存在が疑われた。

異所性 ACTH 症候群を発症した小細胞肺癌は化学療法抵抗性であり、高コルチゾール血症による免疫抑制も加わり、小細胞肺癌診断からの平均生存期間は約 4 カ月と予後不良であることが報告されている。^{7,8} 本症例においても経過中に肺炎を合併し、治療に反応することなく急激に増悪し死亡した。

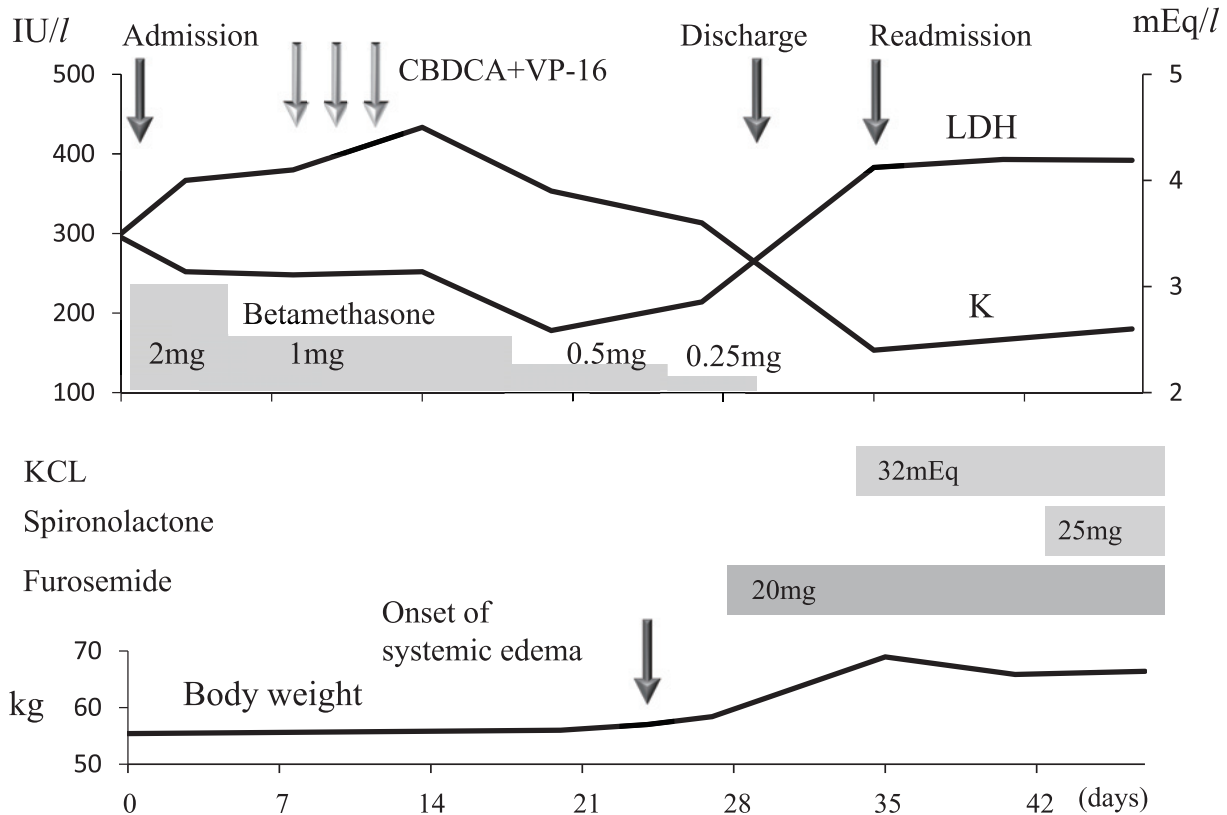


Figure 3. Clinical course. CBDCA, carboplatin; VP-16, etoposide; KCL, potassium chloride.

Table 1. Endocrinological Data

Endocrinology	11° PM	6° AM	
ACTH	231 pg/ml	241 pg/ml	(7-56)
ADH		4.70 pg/ml	(0.3-4.2)
Cortisol	86.2 pg/ml	85.0 pg/ml	(4.0-19.3)
24-hour urinary free cortisol		5510 µg	(11.2-80.3)
T3		40 pg/ml	(76-177)
T4		4.7 ng/dl	(4.8-11.2)
TSH		0.485 µU/ml	(0.4-0.7)
PRL		15.35 ng/ml	(3.6-12.8)

ACTH, adrenocorticotropic hormone; ADH, antidiuretic hormone; T3, triiodothyronine; T4, thyroxine; TSH, thyroid stimulation hormone; PRL, prolactin.

本症例では初回化学療法中に腫瘍は54%の縮小を認めていたにも関わらず、異所性ACTH症候群を発症した。PubMedで「ectopic ACTH syndrome」, 「Cushing's syndrome」, 「small cell lung cancer」をキーワードとして1975~2012年まで検索を行ったところ、異所性ACTH症候群発症時の状況を確認できる症例は99例認めしたが、化学療法により腫瘍が縮小している中での発症は本邦において1例³報告されているのみであり非常に稀と考え

られる。ただし、その1例においても発症時の腫瘍マーカーは再上昇しており腫瘍の活動性は比較的高い状態であったと推測される。異所性ACTH症候群を発症した小細胞肺癌例では血清LDHは明らかに高値であったことが報告されており、^{6,9}これらは腫瘍の活動性が高いことを示していると推測され、予後不良の原因ともなっていると考えられる。悪性腫瘍において腫瘍細胞のheterogeneityが以前より指摘されており、¹⁰マウスを用いた検討では小細胞肺癌は神経内分泌学的性格を有する細胞とそうでない細胞のheteroな集団であり、これらのcrosstalkにより腫瘍の増殖能が急激に増大することが示されている。¹¹Abeloffらは異所性ACTH症候群を発症した小細胞肺癌5例を検討し、化学療法によりACTHを産生する化学療法抵抗性の腫瘍成分が選択され、それらが急激な増殖を来し異所性ACTH症候群を発症する可能性を指摘している。⁷本症例においても初回化学療法後に腫瘍の明らかな縮小を認めていたにも関わらず、血清LDHの急速な上昇と並行して異所性ACTH症候群を急激に発症した。すなわち、化学療法により腫瘍が縮小している場合であっても腫瘍構成成分の不均一性により化学療法抵抗性のACTH産生腫瘍成分が残り、急激な増殖を来すことにより異所性ACTH症候群を発症す

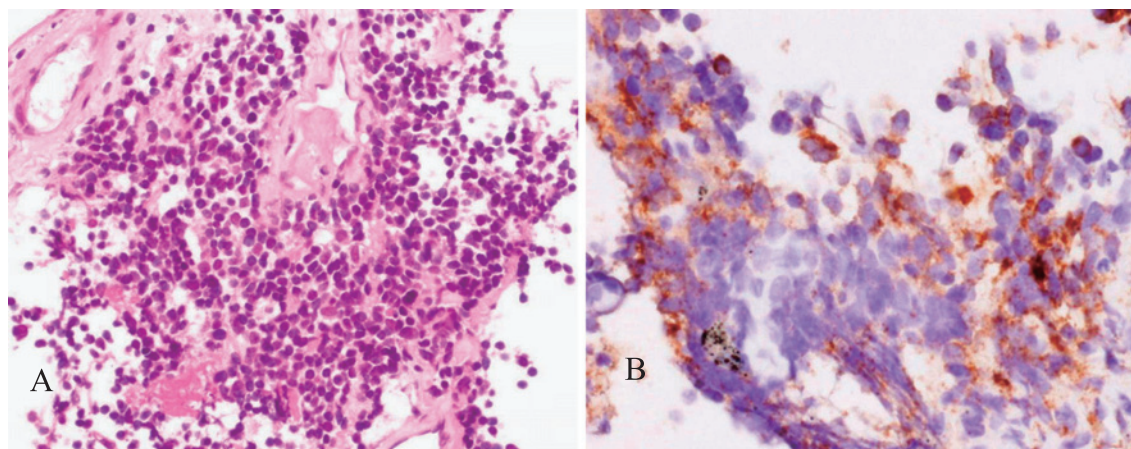


Figure 4. Pathological findings of the biopsied supraclavicular lymph nodes show a small cell carcinoma (A: hematoxylin and eosin stain, HE). Immunostaining images of tumor cells were positive for ACTH (B).

る可能性があると考えられる。この急激な増殖能の獲得には不均一な腫瘍細胞集団における相互の crosstalk が大きく関与している可能性が示唆されるが、詳細な解明には今後の検討が待たれる。

腫瘍の heterogeneity の証明には、化学療法に反応した部分とそうでない部分を病理学的に示すことがより確実であると考えられる。しかしながら、本症例において得ることができた組織検体は死後の鎖骨上リンパ節の針生検のみであり検体量も少なく、作製した標本上で腫瘍の heterogeneity を検討することはできなかった。治療前との比較、もしくはより広範な検体の採取により腫瘍の heterogeneity を示唆する所見が得られる可能性があり、今後このような症例の検討にあたって留意すべき事項であると考えられる。

本症例における異所性 ACTH 症候群の発症時期を検討する際に留意すべき事項として、気道狭窄症状の緩和目的に投与されたステロイドにより発症時期が遅れた可能性が挙げられる。しかしながら、異所性 ACTH 症候群では大量デキサメタゾン抑制試験においても血中コルチゾールの抑制を認めないことが特徴的であるとされ、¹² 外因性に投与された比較的少量のステロイドが腫瘍による自律的な ACTH 分泌を抑制し異所性 ACTH 症候群発症を遅らせた可能性は非常に低いと考えられる。

結語

化学療法により腫瘍の縮小が得られていたとしても非典型的な経過で急激に異所性 ACTH 症候群を発症する場合があります。小細胞肺癌の化学療法を施行する際には常に注意が必要な合併症であると考えられる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例の病理組織診断に際し御指導いただきました、当院病理部綾田昌弘先生、神奈川県立がんセンター病理診断科亀田陽一先生に深謝いたします。

REFERENCES

1. Shepherd FA, Laskey J, Evans WK, Goss PE, Johansen E, Khamsi F. Cushing's syndrome associated with ectopic corticotropin production and small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1992;10:21-27.
2. Brown WH. A case of pluriglandular syndrome: diabetes of bearded women. *Lancet.* 1928;2:1022-1023.
3. Suyama K, Naito Y, Yoh K, Niho S, Goto K, Ohmatsu H, et al. Development of Cushing's syndrome during effective chemotherapy for small cell lung cancer. *Intern Med.* 2011;50:335-338.
4. 名和田新, 高柳涼一, 中川秀昭, 三浦克之. 副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査. 厚生省特定疾患内分泌系疾患調査研究班「副腎ホルモン産生異常症」調査分科会平成10年度研究報告書. 1999:11-55.
5. Beuschlein F, Hammer GD. Ectopic pro-opiomelanocortin syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31:191-234.
6. Collichio FA, Woolf PD, Brower M. Management of patients with small cell carcinoma and the syndrome of ectopic corticotropin secretion. *Cancer.* 1994;73:1361-1367.
7. Abeloff MD, Trump DL, Baylin SB. Ectopic adrenocorticotrophic (ACTH) syndrome and small cell carcinoma of the lung—assessment of clinical implications in patients on combination chemotherapy. *Cancer.* 1981;48:1082-1087.
8. Delisle L, Boyer MJ, Warr D, Killinger D, Payne D, Yeoh JL, et al. Ectopic corticotropin syndrome and small-cell carcinoma of the lung. Clinical features, outcome, and complications. *Arch Intern Med.* 1993;153:746-752.
9. Dimopoulos MA, Fernandez JF, Samaan NA, Holoye PY, Vassilopoulou-Sellin R. Paraneoplastic Cushing's syndrome as an adverse prognostic factor in patients who die early with small cell lung cancer. *Cancer.* 1992;69:66-71.

10. Fidler IJ. Tumor heterogeneity and the biology of cancer invasion and metastasis. *Cancer Res.* 1978;38:2651-2660.
11. Calbo J, van Montfort E, Proost N, van Drunen E, Beverloo HB, Meuwissen R, et al. A functional role for tumor cell heterogeneity in a mouse model of small cell lung cancer. *Cancer Cell.* 2011;19:244-256.
12. Dichek HL, Nieman LK, Oldfield EH, Pass HI, Malley JD, Cutler GB Jr. A comparison of the standard high dose dexamethasone suppression test and the overnight 8-mg dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:418-422.