

CASE REPORT

経過中に副腎転移からの出血をきたし、短期間で死亡に至った肺腺癌の1例

梅下会美¹・高桑 修¹・小栗鉄也¹・
下平政史²・上村剛大¹・新実彰男¹

Short-term Survival of Lung Adenocarcinoma with Massive Adrenal Hemorrhage Secondary to Lung Cancer Metastasis: a Case Report

Emi Umeshita¹; Osamu Takakuwa¹; Tetsuya Oguri¹;
Masashi Shimohira²; Takehiro Uemura¹; Akio Niimi¹

¹Department of Respiratory Medicine, Allergy and Clinical Immunology, ²Department of Radiology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Adrenal hemorrhage due to lung cancer metastasis is rare. We experienced a patient who exhibited short-term survival with massive adrenal hemorrhage secondary to lung cancer metastasis. **Case.** A 68-year-old man with a cough and fatigue was referred to our hospital. Computed tomography (CT) and ¹⁸F-fluorodeoxy glucose positron emission tomography (FDG-PET) showed a nodule in the right upper lobe, right-sided pleural effusion, multiple osteolytic bone metastases and metastasis to the bilateral adrenal glands. A cytological examination of the right-sided pleural effusion showed lung adenocarcinoma. Chemotherapy was planned; however, urgent hospitalization became necessary because of subcutaneous hemorrhage around the back of the patient's abdomen on the right side at the level of the waist. He was found to have anemia on blood tests in addition to right adrenal hemorrhage secondary to lung cancer metastasis on CT. He was observed conservatively. Nevertheless, re-bleeding occurred on the 9th day, and embolization was performed. Because the lung cancer progressed rapidly, he chose supportive care and ultimately died 25 days after hospitalization. **Conclusions.** Adrenal hemorrhage due to lung cancer metastasis is rare. However, physicians must be aware that the prognosis for such cases is very poor.

(JLCC. 2015;55:183-187)

KEY WORDS — Lung cancer, Adrenal hemorrhage, Adrenal metastasis

Received February 10, 2015; accepted May 24, 2015.

要旨 — **背景.** 副腎は原発性肺癌の頻度の高い転移部位であるが、肺癌副腎転移巣からの出血の報告は稀である。今回、副腎転移からの出血を契機に診断から短期間で死亡した症例を経験したので報告する。**症例.** 68歳男性。咳と倦怠感を主訴に当院を受診した。CTにて右上葉結節影と右胸水、両副腎腫大の所見があり、右胸水細胞診で腺癌細胞を認め、FDG-PET検査を含めた全身精査の結果、IV期原発性肺腺癌と診断した。抗癌剤治療のため入院予定であったが、初診から12日目に右腰部背側に皮下出血が出現し救急外来を受診。血液検査でヘモグロ

ビン値の低下があり、腹部CTで右副腎の著明な腫大と周囲の液体貯留像を認め右副腎転移巣からの出血と診断した。輸血を行い保存的に経過をみたが、入院第9病日に再出血を認めたため右副腎動脈造影と塞栓術を施行した。その後は肺癌の進行による呼吸不全悪化のため緩和治療の方針となり、入院から25日目に死亡した。**結論.** 肺癌の副腎転移巣からの出血は予後不良な経過をたどることが多く、臨床上注意が必要である。

索引用語 — 肺癌, 副腎出血, 副腎転移

緒言

副腎は原発性肺癌の代表的な転移部位であるが、肺癌副腎転移巣からの出血は稀である。今回、肺腺癌の副腎転移巣からの出血により予定していた化学療法を逸し、初診から短期の経過で死亡した症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症例

現病歴：症例は68歳男性、20本/日×40年の喫煙歴があった。約1か月間続く乾性咳嗽と倦怠感を主訴に当院を受診。胸部単純X線検査で右上肺野の腫瘤影と右肺門陰影増強、右胸水を認めた。CTでは右上葉内側の腫瘤性病変と右胸水、両側副腎の結節性病変、肋骨に多発性の溶骨性腫瘍を認めた。胸水細胞診で腺癌細胞(EGFR遺伝子変異陰性)を検出し、FDG-PET (^{18}F -fluorodeoxy glucose positron emission tomography) 検査を含めた全身検索の結果、両側副腎転移、脳転移、多発骨転移を認め、IV期肺腺癌cT2aN3M1b(ADR, BRA, OSS)と診断した。抗癌剤治療のため入院予定であったが、初診から12日目に右腰部から大腿にかけての皮下出血に気づき当院救急外来を受診した。

救急外来時現症：意識清明、血圧100/70 mmHg、脈拍103/min、 SpO_2 94% (室内気)、体温36.7°C。眼瞼結膜は貧血調。右呼吸音は減弱し、心雑音は聴取しなかった。腹部は平坦、軟。右側腹部から大腿後面にかけて皮下出血を認めた。

入院時血液検査所見 (Table 1)：初診時と比べてヘモグロビン、総蛋白、アルブミンの低下と炎症反応の上昇を認めた。血小板数は保たれており、凝固系検査で線溶系の亢進所見はなかった。電解質についてはナトリウム値の軽度の低下以外は保たれていた。

入院時胸部X線検査 (Figure 1)：右上葉内側の腫瘤影、右肺門陰影の増強と右胸水貯留を認めた。初診時の画像と比べ変化はなかった。

入院時胸腹部単純・造影CT：胸部では上葉内側に大きさ39×30 mmの結節陰影と右胸水を認めた (Figure 2)。腹部では左右の副腎腫大と右副腎周囲に内部均一な低吸収域を認め (Figure 3B)、腰部から臀部にかけての皮下にも同様の低吸収域を認めた。肺癌診断時の腹部単純CT検査 (Figure 3A) と比べ右副腎は顕著に腫大していた。造影CTでは同低吸収域内に明らかな造影効果は認めなかった (Figure 3C)。

入院後経過：救急外来受診時のCT所見から、右副腎転移巣からの出血による皮下出血と貧血の進行と診断した。血圧を含むバイタルサインは保たれており、造影CTでも活動性出血を示唆する所見に乏しかったため、入院のうえ赤血球輸血 (2単位) を行い安静で経過をみた。その後、皮下出血には拡大を認めずバイタルサインも保たれていたが、入院8日目の血液検査でヘモグロビン値が8.6 g/dl から7.8 g/dl に低下し、腹部CTで右副腎周囲の低吸収域の拡大を認めた。右副腎転移巣からの再出血を考え、赤血球輸血 (2単位) のうえ入院9日目に右副腎動脈造影を施行した。右副腎腫瘍への栄養血管は、同日の

Table 1. Laboratory Data on the Initial Visit and Admission

	Initial visit	Admission		Initial visit	Admission	
Hematology			Biochemistry			
WBC	<u>11,900</u>	<u>16,800</u>	/mm ³	TP	6.7	5.9 g/dl
Neu	62.7	74.4	%	Alb	<u>3.8</u>	2.9 g/dl
RBC	429×10 ⁴	<u>242×10⁴</u>	/mm ³	CK	36	21 IU/l
Hb	13.6	<u>7.5</u>	g/dl	AST	13	12 IU/l
Plt	25.8×10 ⁴	35.8×10 ⁴	/mm ³	ALT	9	7 IU/l
Hemostatic test			LDH	174	227	IU/l
Fib	<u>407</u>	<u>524</u>	mg/dl	BUN	14	14 mg/dl
PT-INR	1.24	1.33		Cr	0.7	0.6 mg/dl
APTT	28.7	30.5	sec	Glu	95	119 mg/dl
FDP	n.d	<u>90.7</u>	μg/dl	Na	139	<u>125</u> mEq/l
D-dimer	<u>77.9</u>	<u>42.1</u>	μg/dl	K	4.6	4.3 mEq/l
Serology			Cl	101	89 mEq/l	
CRP	<u>1.60</u>	<u>8.10</u>	mg/dl	Ca	9.5	8.8 mg/dl
CEA	<u>15.8</u>	n.d	ng/dl			
CYFRA	<u>4.5</u>	n.d	ng/dl			
Pro-GRP	43.2	n.d	pg/dl			

n.d: not done.



Figure 1. Chest X-ray on admission showing masses in the right hilum and central area of the upper lung field and a small amount of right-sided pleural effusion.

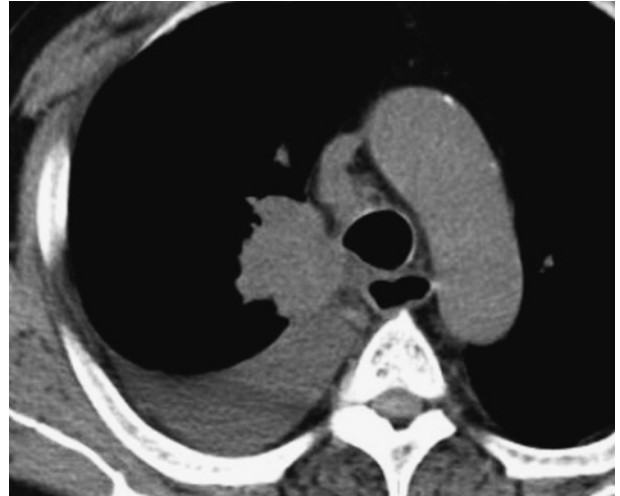


Figure 2. Chest computed tomography (CT) performed on the initial visit showing a right hilar mass and pleural effusion.



Figure 3. **A:** Abdominal CT on the initial visit showing a right adrenal mass (arrowheads). **B:** Abdominal CT performed on admission showing the much enlarged right adrenal mass with a low-density area lateral to the lesion. **C:** Contrast-enhanced abdominal CT performed on admission showing no clear enhancement in the low-density area surrounding the adrenal mass.

3D-CT angiographyにて腹腔動脈より分岐する中副腎動脈、右腎動脈より分岐する下副腎動脈が予想され、これらの血管の塞栓を計画した。4Frカテーテル(RH:テルモ・クリニカルサプライ, 岐阜)にて腹腔動脈を選択し、さらにマイクロカテーテル(PIXIE:東海メディカルプロダクツ, 春日井)にて中副腎動脈を選択して造影を行うと、造影剤の血管外漏出像はみられないものの、腫瘍の不整な濃染像が認められた。そこで、ゼラチンスポンジ(ジェルパート®(2mm粒);日本化薬, 東京)にて濃染像が消失するまで塞栓を行った。さらに、右腎動脈を4Frカテーテル(SHK:テルモ・クリニカルサプライ, 岐阜)にて選択し、マイクロカテーテルにて下副腎動脈の選択造影を施行した。この造影でも明らかな血管外漏出像はみられなかったが、腫瘍の不整な濃染像が認められたため、同様にゼラチンスポンジにて濃染像が消

失するまで塞栓して手技を終了した。術中、術後に有害事象は生じなかった。その後、入院15日目に再度ヘモグロビン値の低下(8.9g/dlから7.4g/dl)を認めたため外科的治療も検討した。しかし、癌性リンパ管症の進行により呼吸不全と全身状態が悪化しており緩和治療の方針となった。その後再出血を示唆する貧血の進行はみられなかったが、さらなる呼吸状態の悪化のため入院25日目(初診時から36日目)に永眠された。剖検はご遺族の意向により行わなかった。

考 察

原発性肺癌の副腎転移は剖検例では36%に認め、肺癌の臓器別遠隔転移部位として対側肺、肝、骨について4番目に頻度が高い。¹一方、肺癌副腎転移からの出血は我々の検索でも過去の報告は22例であった。²⁻¹⁸肺癌副

腎転移からの出血は比較的稀な病態とは考えられるが、発症後の予後に関しては本例も含めて不良な報告が多く、肺癌を診療する際に遭遇しうる病態として認識することは重要である。

副腎は他の内分泌臓器と同様に豊富な動脈系血流を受けるが、静脈は1本に限定されている。このため解剖学的負担から出血や梗塞が生じやすく、¹¹ 全剖検数の0.14~1.1%に副腎出血を認めるとされている。¹⁹ その一方で、臨床的に問題となる肺癌転移からの副腎出血が稀な理由として、金子ら¹¹は副腎が後腹膜臓器で周囲を筋膜に囲まれているため出血した際にも自然に止血する場合があることを挙げている。肺癌副腎転移から出血した過去の報告の多くは背部や腰部などの痛みを主訴に診断される例が多く、肺癌の経過中に貧血の進行と腰痛や背部痛を認めた際には副腎出血を考慮する必要がある。一方、本例では出血発症時に痛み症状は聴取されなかった。痛みが乏しかった理由としては、同じタイミングで右腰背部に皮下出血が出現していることから、後腹膜の出血が筋膜を越えて皮下まで到達した後腹膜が減圧されたことが推測される。副腎出血を発症した際にも痛みに乏しい症例がある点には留意が必要と思われる。

Martiら¹⁶によると、副腎出血の原疾患として褐色細胞腫が48%と最も多く、転移性腫瘍が原因となる頻度は13%とされる。褐色細胞腫は高血圧や頭痛、発汗、胸痛などの臨床症状を呈することが多いが、無症状で副腎偶然腫瘍として発見される症例が増加しており、²⁰ スクリーニング検査としては随時尿中メタネフリン・ノルメタネフリンの評価が有用とされている。²⁰ 本例では褐色細胞腫と示唆する臨床症状は有しておらず、一元的に肺癌の副腎転移と考えているが、出血を有する副腎腫瘍を鑑別するうえでは内分泌活性の評価が行われなかった点は反省すべきと考えている。

肺癌の副腎転移からの出血をきたした症例について本例を含めて23例²⁻¹⁸を検討したところ、性別では男性が18例(78%)と多く、組織型が言及されている20例の中では腺癌が13例(65%)で最多であった。また、発症時の年齢では65歳未満の症例が18例(78%)、50歳未満が5例(22%)を占め、肺癌副腎転移からの出血は比較的若年症例で発症しやすい傾向がうかがわれた。また、発症後の予後については、経過を把握できた20例の中で2か月未満の症例が本例を含めて12例(60%)を占め、一旦発症するとその予後は不良である可能性が高い。比較的若年症例の発症が多くその予後が不良である点は臨床重要と思われる。一方、過去の報告の中で出血が直接的な死因と考えられる症例は4例のみ^{8,10,11,13}で、副腎出血を発症した後に肺癌に対する抗癌剤治療が行われ半年以上生存した症例も報告されている。¹⁶ 本例においても

出血自体は直接的な死因にはつながらなかったが、副腎出血発症のため予定していた抗癌治療の機会を逸することとなった。副腎出血を生じた肺癌症例で予後が不良な理由としては、出血により肺癌に対する適切な治療が行えないことも関与しうると推測される。

副腎腫瘍からの出血に対する治療方針としては、多量出血やバイタルサインが不良な例では緊急手術が検討されるが、バイタル安定例には保存的治療、持続出血例には血管塞栓術、副腎摘出術の順で推奨されている。¹⁶ 我々が検討した23例のうち、治療内容が確認できた20例においては手術が選択された症例は5例^{2,3,6,18}で、血管塞栓術が施行された^{3,10,14,18}症例数と同じであった。しかし、2000年以降の10例に限ると、血管塞栓術が行われたのは本例を含めて4例^{10,14,18}であるのに対し、手術が行われたのは1例¹⁸のみで、最近では手術よりも血管塞栓術が選択される傾向がうかがえる。しかし、手術が行われた症例¹⁸では血管塞栓術が先行して施行されており、本例においても副腎動脈塞栓術の後も貧血の進行を認めたことから、副腎動脈塞栓術で完全な治療効果が得られない可能性があることには留意が必要と考えられる。

肺癌副腎転移巣からの出血をきたした1例を経験した。副腎転移を有する症例では同病態の発症の可能性に留意しておく必要があるとともに、副腎出血を発症した際には症例ごとの予後も踏まえて出血に対する治療法を選択する必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 原田 徹, 河上牧夫, 氏田万寿夫, 斉藤祐二, 尾高 真, 佐藤修二, 他. 原発性肺癌の臓器転移に関する解析(第二報). 東京慈恵会医科大学雑誌. 2006;121:223-240.
2. Rowinsky EK, Jones RJ, Abeloff MD. Massive adrenal hemorrhage secondary to metastatic lung carcinoma. *Med Pediatr Oncol*. 1986;14:234-237.
3. 富井啓介, 田口善夫, 種田和清, 岩田猛邦, 左野 明, 黒田康正. 致死的出血を来した肺癌副腎転移の2例. 肺癌. 1990;30:1029-1033.
4. Shah HR, Love L, Williamson MR, Buckner BC, Ferris EJ. Hemorrhagic adrenal metastases: CT findings. *J Comput Assist Tomogr*. 1989;13:77-81.
5. Outwater E, Bankoff MS. Clinically significant adrenal hemorrhage secondary to metastases. Computed tomography observations. *Clin Imaging*. 1989;13:195-200.
6. Yamada AH, Sherrod AE, Boswell W, Skinner DG. Massive retroperitoneal hemorrhage from adrenal gland metastasis. *Urology*. 1992;40:59-62.
7. Kinoshita A, Nakano M, Suyama N, Takatani H, Kanda T, Fujimoto S, et al. Massive adrenal hemorrhage secondary to metastasis of lung cancer. *Intern Med*. 1997;36:815-818.

8. Yoshida J, Kajiwarra T, Akao M, Tanimura A. Hemopneumothorax and hemoperitoneum in a case with large cell carcinoma of the lung. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;48:190-193.
9. Oo TH, Martin L, Hesketh PJ. Adrenal hemorrhage secondary to metastasis from lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2002;4:183-185.
10. 杉村裕子, 竹澤祐一, 小林真也, 甲斐吉郎, 新井正伸, 八木秀男, 他. 致死的出血をきたした肺癌の両側副腎転移の一剖検例. 奈良県立奈良病院医学雑誌. 2004;8:64-68.
11. 金子英樹, 久田剛志, 加藤真理, 栗林志行, 小林良太, 水出雅文, 他. 大量の副腎出血を来した肺腺癌の一例. *The Kitakanto Medical Journal*. 2004;54:311-315.
12. Hiroi N, Yanagisawa R, Yoshida-Hiroi M, Endo T, Kawase T, Tsuchida Y, et al. Retroperitoneal hemorrhage due to bilateral adrenal metastases from lung adenocarcinoma. *J Endocrinol Invest*. 2006;29:551-554.
13. Sahasrabudhe N, Byers R. Massive haemorrhagic adrenal metastases leading to sudden death: a case report. *BMJ Case Rep*. 2009;2009. pii: bcr06.2008.0190
14. Ambika S, Melton A, Lee D, Hesketh PJ. Massive retroperitoneal adrenal hemorrhage secondary to lung cancer metastasis treated by adrenal artery embolization. *Clin Lung Cancer*. 2009;10:E1-E4.
15. 才田 優, 田中知宏, 野崎幸一郎, 市川紘将, 古塩 純, 三浦 理, 他. 副腎転移巣から出血をきたした肺癌と胃癌の重複癌の1例. 新潟医学会雑誌. 2012;126:155-160.
16. Marti JL, Millet J, Sosa JA, Roman SA, Carling T, Udelsman R. Spontaneous adrenal hemorrhage with associated masses: etiology and management in 6 cases and a review of 133 reported cases. *World J Surg*. 2012;36:75-82.
17. 藤井康裕, 大原耕平, 高木弘一, 濱田美奈子, 松木蘭和也, 富山由美子, 他. 副腎出血が診断の契機となった肺癌両側副腎転移の1例. 日本呼吸器学会誌. 2013;2:442-445.
18. 田村啓多, 古瀬 洋, 杉山貴之, 加藤大貴, 鈴木孝尚, 甲斐文丈, 他. 両側副腎出血を契機に発見された肺癌副腎転移の1例. 日本泌尿器科学会雑誌. 2013;104:17-21.
19. 出村 博, 出村黎子. 副腎出血. *日本臨床*. 1984;42:2483-2488.
20. 竹原浩介, 酒井英樹. 褐色細胞腫. *内分泌甲状腺外会誌*. 2014;31:175-179.