

両側副腎転移により副腎不全症状を呈した 非小細胞肺癌の1例

石川 大輔	新潟大学医歯学総合病院	第二内科 ¹⁾
渡部 聡	新潟大学医歯学総合病院	生命科学医療センター ²⁾
西山 佑樹	新潟大学医歯学総合病院	臨床研修センター ³⁾
木村 陽介	埼玉県済生会川口総合病院	呼吸器内科 ⁴⁾
才田 優	新潟県立がんセンター新潟病院	呼吸器内科 ⁵⁾
市川 紘将	新潟県厚生連上越総合病院	呼吸器内科 ⁶⁾
堀 好寿	新潟大学医歯学総合病院	総合診療部 ⁷⁾
青木 信将	新潟大学医歯学総合病院	高次救命災害治療センター ⁸⁾
大嶋 康義	新潟大学医歯学総合病院	第二内科 ¹⁾
坂上 拓郎	新潟大学医歯学総合病院	第二内科 ¹⁾
小屋 俊之	新潟大学医歯学総合病院	第二内科 ¹⁾
森山 寛史	新潟大学医歯学総合病院	第二内科 ¹⁾
各務 博	新潟大学医歯学総合病院	第二内科 ¹⁾
吉澤 弘久	新潟大学医歯学総合病院	生命科学医療センター ²⁾
成田 一衛	新潟大学医歯学総合病院	第二内科 ¹⁾

A Case of Adrenal Insufficiency Caused by Bilateral Adrenal Metastasis of Non Small Cell Lung Cancer

Daisuke ISHIKAWA¹⁾, Satoshi WATANABE²⁾, Yuki NISHIYAMA³⁾, Yosuke KIMURA⁴⁾, Yu SAIDA⁵⁾,
Kosuke ICHIKAWA⁶⁾, Yoshihisa HORI⁷⁾, Nobumasa AOKI⁸⁾, Yasuyoshi OSHIMA¹⁾,
Takuro SAKAGAMI¹⁾, Toshiyuki KOYA¹⁾, Hiroshi MORIYAMA¹⁾, Hiroshi KAGAMU¹⁾,
Hirohisa YOSHIZAWA²⁾ and Ichiei NARITA¹⁾

¹⁾ Department of Medicine (II), Niigata University Medical and Dental Hospital

²⁾ Bioscience Medical Research Center, Niigata University Medical and Dental Hospital

³⁾ Resident Center, Niigata University Medical and Dental Hospital

⁴⁾ Saiseikai Kawaguchi General Hospital

⁵⁾ Niigata Cancer Center Hospital

Reprint requests to: Satoshi WATANABE
Bioscience Medical Research Center,
Niigata University Medical and Dental Hospital,
1-754 Asahimachi-dori, Chuo-ku,
Niigata 951-8520, Japan.

別刷請求先：〒951-8520 新潟市中央区旭町通1-754
新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター
渡部 聡

6) Joetsu General Hospital

7) Department of General Medicine, Niigata University Medical and Dental Hospital

8) Advanced Disaster Medical and Emergency Critical Care Center,

Niigata University Medical and Dental Hospital

要 旨

症例は54歳、男性。非小細胞肺癌（腺癌）、stage IV、上皮成長受容体遺伝子変異陽性と診断された。3次化学療法目的に入院した際、発熱、嘔気、低ナトリウム血症などの症状を認められた。血中コルチゾル低値、血中ACTH高値などから、急性副腎不全と診断した。両側副腎に巨大な肺癌の転移巣を認めており、副腎不全の原因と考えられた。ヒドロコルチゾン投与で症状は速やかに軽快した。肺癌は高率に副腎転移を来すが、両側副腎転移により副腎不全に至った報告例は少ない。我々は肺癌の両側副腎転移により副腎不全を来し、ステロイドホルモン補充により化学療法を再開しえた症例を経験したため、文献的考察を加え報告する。

キーワード：非小細胞肺癌、副腎転移、副腎不全

緒 言

肺癌は高率に副腎転移を来すが、両側副腎転移により副腎不全に至った報告例は少ない。我々は肺癌の両側副腎転移により副腎不全を来し、ステロイドホルモン補充により化学療法を安全に施行できた症例を経験したため、文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者：54歳、男性。

主 訴：化学療法導入目的。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙20本/日×7年、飲酒：ビール350ml/日。

X-3年1月に咳嗽の精査目的に撮影された胸部CTで、右S6に17mm大の結節影を指摘された。同年3月に当院呼吸器外科で左下葉および左上葉部分切除術を施行された。術後病理組織診で腺癌、胸膜播種、肺門・縦隔リンパ節転移を認め、pT1aN2M1a stage IVと診断された。上皮成長因子受容体遺伝子変異は陽性（Exon19: E746-A750 deletion）であった。X-2年1月からゲフィチニ

ブ、X年1月よりカルボプラチン、ペメトレキセド、ペバシズマブ併用化学療法を施行された。X年4月より食思不振が続いたため、デキサメタゾン2mgの内服を開始された。X年5月のCTで両側多発肺転移、胸膜播種巣の増大および新たに両側副腎転移を認められ（図1）、3次化学療法目的にX年5月17日に当科に入院した。

入院後、食思不振は軽快していたためデキサメタゾンの内服を中止したところ、39度台の発熱、嘔気が出現した。抗菌薬に反応がなく、血清ナトリウム値の低下傾向を認めたことから、副腎不全を疑い内分泌学的スクリーニングを行った（表1）。血中コルチゾル低値、ACTH高値を認め、ヒドロコルチゾン300mg投与で速やかに症状の改善が得られたことから、急性副腎不全と診断した。ACTH負荷試験は副腎不全の再燃のため行えなかった。ヒドロコルチゾンの減量に伴い再燃を繰り返し、またヒドロコルチゾンの有害事象による全身浮腫が出現したため、ヒドロコルチゾンを減量し、プレドニゾロンの追加投与を行った。臨床所見、全身状態の改善が得られ、5月29日よりエルロチニブ単剤療法、6月21日よりカルボプラチン、パクリタキセル、ペバシズマブ併用療法、8月1日よりドセタキセル単剤療法を施行した。化学療法開始直後には副腎不全の再燃を認めたが、ヒ

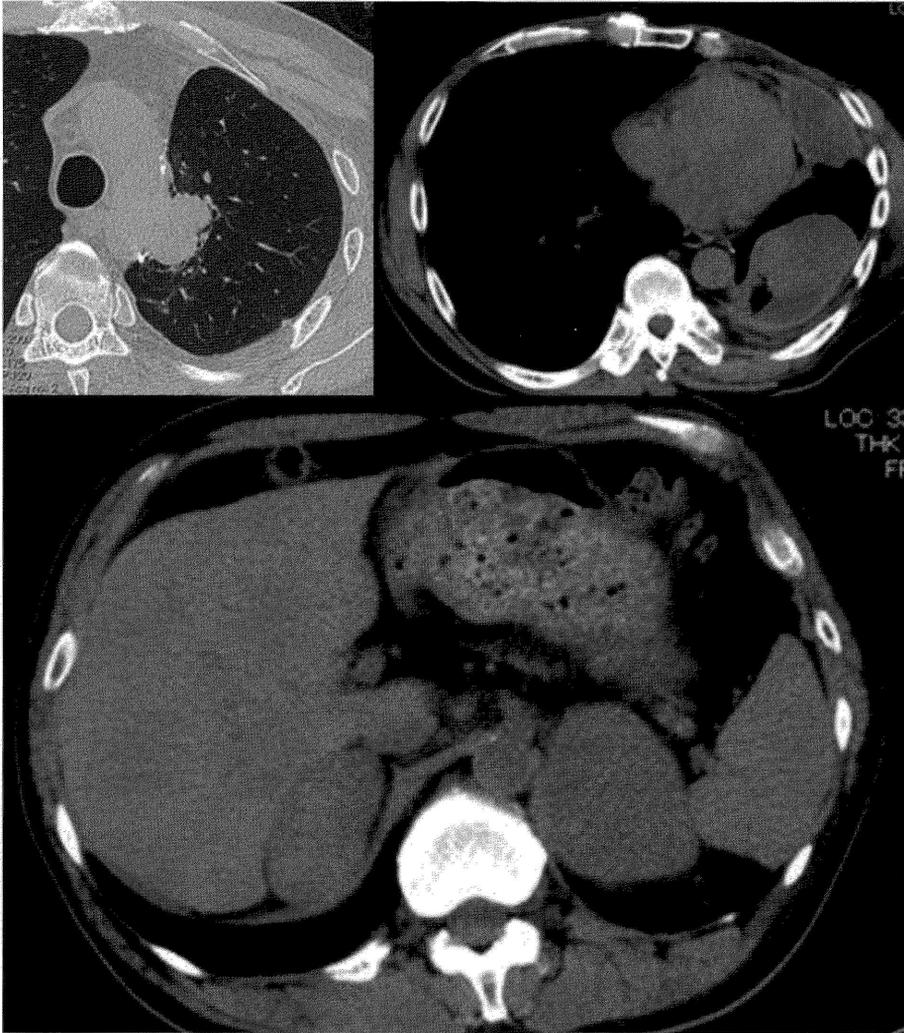


図1 入院時胸腹部CT所見
左肺に大動脈に接する腫瘤影，胸水貯留，両副腎の腫大を認める。

ドロコルチゾンの一時的な増量でコントロール可能であった。X年9月7日，原病の進行にて永眠された。

考 察

悪性腫瘍の剖検症例の検討では，約40-60%に副腎転移を認めたと報告されている¹⁾²⁾。厚生

労働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)の報告では，副腎不全の原因としては特発性が最も多く，悪性腫瘍の転移による副腎不全は1.1%と稀であった。過去，肺癌の副腎転移による副腎不全を来した症例は14例が報告されており，本症例を含めて表2に集計した。

Seidenwurmらは，転移性副腎腫瘍の約20%

表1 血液検査所見

【末梢血検査】		【生化学的検査】		【内分泌学的検査】		基準値
WBC	13,730 mm ³	TP	8.2 g/dl	Cortisol	1.7 µg/dl	7.6-21.4
Neu.	78.4 %	Alb	3.7 g/dl	ACTH	129.1 pg/ml	7.1-53.8
Ba.	0.1 %	UN	28 mg/dl	Aldosteron	3.5 pg/ml	3.6-24.0
Eo.	1.1 %	Cr	1.28 mg/dl	PRA	0.9 ng/ml/h	0.2-2.7
Ly.	13.3 %	UA	4.7 mg/dl	Adrenaline	<0.01 µg/day	3.0-15.0
Mo.	7.1 %	Na	126 mEq/L	Noradrenaline	0.19 µg/day	26-121
RBC	318 × 10 ⁴ /mm ³	K	4.6 mEq/L	Dopamine	0.02 µg/day	280-1100
Hb	10.3 g/dl	Cl	89 mEq/L	TSH	4.41 µIU/ml	0.6-4.1
Ht	30.2 %	Ca	9.4 mg/dl	ft3	2.2 pg/ml	2.1-3.8
Plt	20.4 × 10 ⁴ /mm ³	iP	3.1 mg/dl	ft4	1.5 ng/dl	0.9-1.6
		AST	60 IU/L			
		ALT	28 IU/L			
		LDH	1099 IU/L			
		ALP	338 IU/L			
		γ-GTP	119 IU/L			
		CPK	26 IU/L			
		CRP	24.67 mg/dl			
		Amy	78 IU/L			

表2 Addison病を呈した肺癌症例の報告

Ref. No	Age/ Sex	Pathology	Symptoms	Serum Na (mEq/l)	Serum K (mEq/l)	Pigmentation	Size of adrenal glands	Response to steroid
11)	42/F	squamous	Anorexia, Weight Loss	129	5.0	+	7cm (lt), N.A. (rt)	+
12)	65/M	squamous	Fever, Weight loss	124	6.0	-	7 to 8cm (bil)	+
12)	70/M	large	Anorexia, Weight loss	112	5.2	-	3.5cm (lt), 9cm (rt)	+
13)	50/M	adeno	Fatigue, Anorexia, Weakness	124	5.2	N.A.	N.A. (bil)	+
4)	41/F	adeno	Fatigue, Weakness	107	6.7	-	N.A. (bil)	+
14)	63/M	adeno	Fatigue, Nausea, Anorexia, Weight loss	138	5.5	-	N.A. (bil)	+
15)	52/M	adeno	Fatigue, Nausea, Anorexia	128	5.6	+	Ope (lt), 6cm (rt)	+
16)	34/M	adeno	Fatigue, Weight loss	127	5.7	-	N.A. (bil)	+
17)	48/M	adeno	Fatigue, Nausea, Anorexia	135	3.0	+	13cm (bil)	+
18)	44/M	adeno	Fatigue, Weight loss Back pain	126	5.7	-	3cm (bil)	+
19)	56/M	adeno	Back pain	133	N.A.	-	5.9cm (lt), 6cm (rt)	+
9)	70/M	squamous	Fatigue, Weight loss	130	6.0	-	7cm (lt), 5cm (rt)	+
20)	76/M	small	Fatigue, Nausea, Anorexia, Back pain	121	5.1	-	N.A. (bil)	+
21)	49/M	adeno	Anorexia, Weight loss, Fatigue, Abdominal pain	123	6.7	-	N.A. (Bil)	+
Our Case	55/M	adeno	Fatigue, Nausea, Anorexia, Weight loss	126	4.6	-	9.2cm (lt), 7.6cm (rt)	+

は症候性副腎不全に進展する可能性があり、内分泌学的評価の必要性を報告した³⁾。転移性副腎腫瘍症例におけるコルチゾル分泌能の低下は複数報告されており、進行期の肺癌患者においても潜在的な副腎不全例は稀ではないと考えられる^{4) - 7)}。

転移性悪性腫瘍による副腎不全の報告が少ない理由としては、副腎の90%以上の破壊が起こって初めてコルチゾル分泌能の低下を来すこと、副腎不全に至るまでに原病が悪化し致命的経過を辿る場合が多いこと、食思不振、体重減少、倦怠感などの副腎不全の臨床症状は非特異的であり、内分泌学的検索が行われない場合が多いことなどが挙げられる^{8) - 10)}。本症例ではステロイド剤の中止を契機として副腎不全が顕在化したものと考えられた。ステロイド剤の補充により臨床症状は改善し、化学療法を安全に施行可能であった。

治療の発展に伴い進行期肺癌の予後は改善しつつあり、今後は潜在的な副腎不全の肺癌症例が増加すると予想される。両側副腎転移例では潜在的な副腎不全の可能性を念頭に置いた診療も重要であると考えられる。

文 献

- 1) Glomset DA: The incidence of metastases of malignant tumor to the adrenals. *Am J Cancer* 3257 - 3263, 1938.
- 2) Williams RA: *Pathology of tumors*. St. Louis: C.V. Mosby: p178, 1953.
- 3) Seidenwurm DJ, Elmer EB, Kaplan LM, Williams EK, Morris DG and Hoffman AR: Metastases to the adrenal glands and the development of Addison's disease. *Cancer* 54: 552 - 557, 1984.
- 4) Redman BG, Pazdur R, Zingas AP and Loredó R: Prospective evaluation of adrenal insufficiency in patients with adrenal metastasis. *Cancer* 60: 103 - 107, 1987.
- 5) Lutz A, Stojkovic M, Schmidt M, Arlt W, Allolio B and Reincke M: Adrenocortical function in patients with macrometastases of the adrenal gland. *Eur J Endocrinol*. 143: 91, 2000.
- 6) 杉山雄一, 有吉 寛: 副腎皮質機能低下症を認めた肺癌の2症例. *癌の臨床* 13: 527 - 531, 1967.
- 7) Ross IL, Marais S, Raubenheimer P, Abratt R, Isaacs S and Soule S: Overt hypoadrenalism is un common in patients with stage 3 and 4 bronchogenic carcinoma. *S Afr Med J* 93: 695 - 699, 2003.
- 8) Zornoza J, Bracken R and Wallace S: Radiologic features of adrenal metastases. *Urology*. 8: 295 - 299, 1976.
- 9) 加藤哲朗, 家城隆次, 下川恒生, 齊藤恵理香, 太田智裕, 湯浅和美, 井口万里, 岡村 樹, 渋谷昌彦, 比島恒和: 両側副腎転移による副腎不全を初発症状とした原発性肺癌の1例 文献報告例の検討を加えて *癌の臨床* 54: 293 - 296, 2008.
- 10) Baker NW: The pathologic anatomy in twenty-eight cases of Addison's disease. *Arch Pathol*. 8: 432 - 450, 1929.
- 11) Vieweg WV, Reitz RE and Weinstein RL: Addison's disease secondary to metastatic carcinoma: an example of adrenocortical and adrenomedullary insufficiency. *Cancer*. 31: 1240 - 1243, 1973.
- 12) Sheeler LR, Myers JH, Eversman JJ and Harris CT: Adrenal insufficiency secondary to carcinoma metastatic to the adrenal gland. *Cancer*. 52: 1312 - 1326, 1983.
- 13) Meyer JE, Halperin EC, Levene SR and Stomper PC: Adrenal insufficiency secondary to metastatic lung carcinoma: CT aided diagnosis. *J Comput Assist Tomogr*. 7: 1107 - 1108, 1983.
- 14) Payne DK, Levine SN, Franco DP and Giyanani VL: Adrenal insufficiency due to metastatic lung carcinoma and shown by abdominal CT scan. *South Med J*. 77: 1592 - 1593, 1984.
- 15) 西澤依小, 笠原寿朗, 明 さおり, 木部佳紀, 安井正英, 藤村正樹, 中尾眞二: 両側副腎転移により Addison 病を呈した肺腺癌の1例肺癌 40: 623 - 627, 2000.
- 16) Sirachainan E and Kalemkerian GP: Unusual presentations of lung cancer: Case 2. Adrenal insufficiency as the initial manifestation of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 20: 4598 - 4600, 2002.
- 17) 木村一博, 外山勝弘, 梁 英富, 北條貴子, 高木啓吾, 北澤吉昭: 両側副腎転移によって Addison

- 病をきたした肺腺癌の1例 肺癌 42: 135-138, 2002.
- 18) 紅粉睦男, 緑川新一, 立花康人, 小杉 尚, 井上篤, 松田 彰, 伊古田明美, 小泉茂樹, 関口雅友, 真尾泰生: 両側副腎転移による副腎不全を併発した肺癌の1例 内分泌・糖尿病科 20巻1号: 94-98, 2005.
- 19) Hiroi N, Yanagisawa R, Yoshida - Hiroi M, Endo T, Kawase T, Tsuchida Y, Toyama K, Shibuya K, Nakata K and Yoshino G: Retroperitoneal hemorrhage due to bilateral adrenal metastases from lung adenocarcinoma. J Endocrinol Invest. 29: 551-554, 2006.
- 20) 斎藤美和子, 新妻一直, 伊藤文人, 井ノ口貴俊, 小山大輔, 菅波 梓, 渡部真裕, 井上みき, 林義満, 宍戸昌一郎, 玉川和亮, 宗像源之, 石橋克之, 黒沢正喜, 飯塚美伸: 副腎不全を呈した肺小細胞癌の1例 県立会津総合病院雑誌 23: 43-46, 2008.
- 21) Mohammad K and Sadikot RT: Adrenal insufficiency as a presenting manifestation of nonsmall cell lung cancer. South Med J. 102: 665-667, 2009.

(平成26年1月23日受付)