

●症 例

クッシング症候群を合併した肺小細胞癌の1例

中川 英之 山本 勝丸

要旨：45歳男性。胸部不快，咳嗽を訴え近医を受診したところ，胸部X線異常を指摘され，当科紹介となる。初診時，顔面を中心に色素沈着がみられたが，皮膚線条や満月様顔貌はみられなかった。全身検索にてクッシング症候群を合併した Stage IV の肺小細胞癌と判明した。ACTH の著明な上昇がみられたが，下垂体 MRI では異常を認めなかったため，ACTH 産生肺小細胞癌を疑った。クッシング症状への対症療法とともに化学療法を施行した。化学療法に反応し，一時的に腫瘍は縮小したが，高コルチゾール血症が持続していたため，副腎ホルモン合成阻害療法を併用した。その後，コルチゾールの減少が見られたが，十分にはコントロールできず，しばしば細菌感染を合併した。高コルチゾール血症は免疫機能の低下をもたらし，癌の直接症状以上に予後や QOL を左右すると考えられるため，放射線や化学療法でコルチゾールをコントロールできない場合には，早期より副腎皮質ホルモン合成阻害療法を併用すべきと考えられた。

キーワード：異所性 ACTH 産生腫瘍，肺小細胞癌，クッシング症候群，化学療法，コルチゾール合成阻害剤

Ectopic ACTH producing tumor, Small cell lung cancer, Cushing syndrome, Chemotherapy, Corticoid biosynthesis inhibitors

緒 言

肺癌には種々の腫瘍随伴性内分泌症候群が合併することが知られている。ACTH 産生肺癌は，肺癌全体の 0.4～2.0% に合併するといわれ，比較的まれな疾患である¹⁾。今回我々は，クッシング症候群を合併した肺小細胞癌の1例を経験し，化学療法と副腎ホルモン合成阻害剤による治療を行ったので，考察を交えて報告する。

症 例

症例：45歳，男性。

主訴：胸部不快。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：2006年8月より胸部不快と息切れが出現。9月下旬に顔面のむくみと色素沈着に気付く。咳嗽も出現したため近医を受診したところ，高血圧，低カリウム血症および胸部X線異常を指摘され，10月23日当院紹介入院となった。

入院時現症：身長169cm，体重66kg，前医から処方された降圧剤を内服していたが，血圧230/130mmHgと高値。皮膚の萎縮と色素沈着を認めるが，中心性肥満，

満月様顔貌，皮膚線条などはみられなかった。貧血・黄疸なし，表在リンパ節を触知せず。心音清，呼吸音清，腹部に異常所見なし。

入院時の胸部単純X線写真 (Fig. 1) では，左肺門部に辺縁不整な腫瘍影を認める。胸部CT (Fig. 2) では，左上葉に縦隔リンパ節と一塊となり，内部が不均一に造影される腫瘍と，少量の左胸水を認める。

臨床経過：原発性肺癌を疑い経気管支鏡の肺生検を施行した。腫瘍細胞の核はほとんど座滅しているが，核クロマチンが増加した裸核状の細胞が，胞巣状・索状に増生していた。免疫組織化学染色では，腫瘍細胞は神経内分泌系のマーカーであるシナプトフィジン，NSE，クロモグラニン抗体に陽性であり，肺小細胞癌と診断した (Fig. 3)。抗ACTH抗体による免疫組織化学染色 (DAKO synthetic human ACTH 1-24 antibody) は陰性であった。

入院時検査所見 (Table 1)：空腹時血糖194mg/dl，HbA1c 7.0% と糖尿病を認めた。前医から処方されたカリウム製剤を内服していたが，血清カリウムは2.6mEq/Lと低値で，尿中カリウムは29.4mEq/Lと減少は見られなかった。高血圧，低カリウム血症がみられたことから，レニン，アルドステロンを測定したが，両者とも正常であり，レノグラムでも異常はみられなかった。腫瘍マーカーでは，ProGRPが2,330pg/mlと著明高値で，CEA，CYFRAの上昇もみられた。血中ACTH，コル



Fig. 1 Chest X-ray at admission showed a tumor mass in the hilum of the left lung.

チゾール, および尿中17-KS, 17-OHCSが上昇していた。ACTHやコルチゾールの日内変動は消失しており, クッシング症候群と診断した。デスマプレシン (DDAVP) 負荷試験, CRH負荷試験ともACTHの上昇はみられず, 無反応であった。頭部MRIでは, 下垂体に明らかな異常はみられず, 副腎CT (Fig. 4) では両側副腎の過形成を認め, ACTH産生肺小細胞癌によるクッシング症候群に矛盾しない結果を得た。

FT3, FT4は低値で, 甲状腺機能低下症を認めたが, 甲状腺の自己抗体は陰性であった。TSHが低値のためTRH負荷試験を行ったが, TSHは無反応であるものの, プロラクチンは反応性に上昇した (Fig. 5)。これにより視床下部および下垂体性の甲状腺機能低下症ではなく, 高コルチゾール血症によりTSHの産生が抑制されたことによる甲状腺機能低下症と考えた。

クッシング症状への対症療法として, カリウム製剤, 降圧剤, インスリンを投与するとともに, 甲状腺機能低下症に対しては, レボチロキシンナトリウムを開始した。低カリウム血症は重度であり, 血清カリウムを正常範囲内にコントロールするためには, 最大200mEq/dayのカリウムを経静脈的に投与する必要がある。これらの対症療法と並行して, シスプラチン (80mg/m² day 1) とイリノテカン (80mg/m² day 1, 8) による化学療法を施行した。これによりACTHおよびコルチゾールは減少したが, 腫瘍の縮小は十分とはいえず, 更なる効果を期待して, シスプラチン (80mg/m² day 1) とエトポシド (80mg/m² day 1~3) に変更し, 化学療法を継続した。しかしながら, 徐々に化学療法に抵抗性となり, ACTH, コルチゾールの再上昇傾向がみられた。感染予防にポリコザゾールとST合剤を投与するとともに, 副腎ホルモン合成阻害剤であるミトタンおよびメチラポン

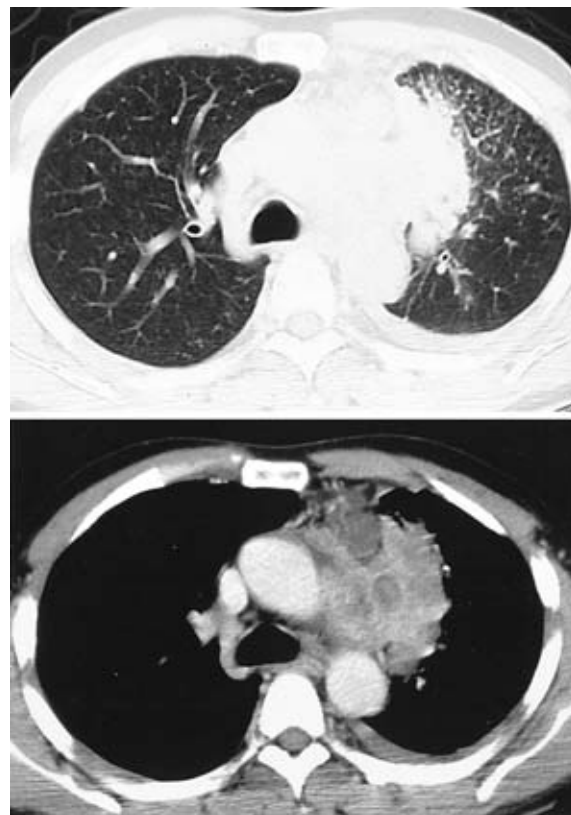


Fig. 2 On chest CT, a nonhomogeneous tumor was detected, involving the mediastinal lymph node in the left upper lobe. In addition, a small amount of left pleural effusion was observed.

の投与を開始した (Fig. 6)。また, 化学療法6コース目からは, シスプラチン (60mg/m² day 1) とアムルビシン (35mg/m² day 1~3) に変更した。その後ProGRPの減少と, わずかに腫瘍の縮小を認めたため, 同化学療法を継続した。ACTHの上昇は続いたが, ミトタン, メチラポン開始後3週ころから, 血中コルチゾールの減少を認め, 副腎ホルモン合成阻害療法の有用性を確認した。しかしながらミトタンの副作用である嘔気により, しばしば経口摂取が困難となり, 内服薬の減量・中止を余儀なくされた。その後も化学療法と副腎ホルモン合成阻害療法を続けたが, しばしば細菌感染を合併。肺炎および敗血症により入院後7カ月で死亡した。

考 察

慢性的な高コルチゾール血症により満月様顔貌, 中心性肥満, 高血圧, 糖尿病などの特徴的な臨床症状や, 身体所見を呈する症候群をクッシング症候群という。また, 下垂体以外の腫瘍がACTHを分泌し, クッシング症候群をきたす場合, その腫瘍を異所性ACTH産生腫瘍といい, クッシング症候群の3.6%を占めると報告されて

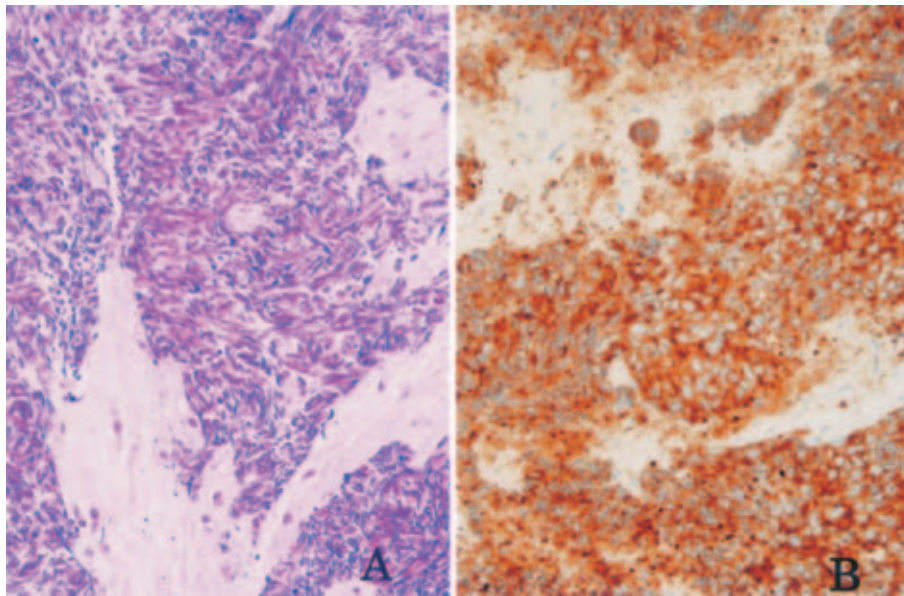


Fig. 3 The pathological findings of transbronchial lung biopsy. (A) HE staining ($\times 400$), most of the nuclei of the tumor cells are crushed, but denuded nuclear cells with increased nuclear chromatin had proliferated along alveoli and trabecularly. (B) On immunohistochemical staining, the tumor cells are positive for synaptophysin antibodies ($\times 400$), markers of the neuroendocrine system.

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Na	147 mEq/L	Cortisol	76.1 $\mu\text{g}/\text{dl}$
WBC	11,200/ μl	K	2.6 mEq/L	ACTH	458 pg/ml
St	14%	Cl	93 mEq/L	ADH	5.62 pg/ml
Seg	67%	FBS	196 mg/dl	GH	0.11 ng/ml
Mono	4%	HbA1c	7.0%	Midnight	
Lymph	15%	Serology		Cortisol	33.9 $\mu\text{g}/\text{dl}$
RBC	$442 \times 10^4/\mu\text{l}$	CRP	0.6 mg/dl	ACTH	232 pg/ml
Hb	13.9 g/dl	CEA	1236 ng/ml	Urinary chemistry	
Plt	$13.2 \times 10^4/\mu\text{l}$	Cyfra	7.3 ng/ml	U-Na	81 mEq/L
Biochemistry		proGRP	2,330 pg/ml	U-K	29.4 mEq/L
AST	60 IU/L	FT3	1.3 pg/ml	U-Cl	81 mEq/L
ALT	141 IU/L	FT4	0.5 ng/dl	U-cortisol	4,710 $\mu\text{g}/\text{day}$
LDH	1,138 IU/L	TSH	0.1 $\mu\text{U}/\text{ml}$	U-17-KS	25.3 mg/day
CPK	230 IU/L	Anti TgAb	< 0.3 U/ml	U-17-OHCS	33.1 mg/day
T-bil	0.51 mg/dl	Anti TPOAb	< 0.3 U/ml		
BUN	16.1 mg/dl	PRA	0.6 ng/ml/h		
Creat	0.58 mg/dl	PAC	6.1 ng/dl		

いる²⁾。本例では血中コルチゾール 176.1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、尿中コルチゾール 4.710 $\mu\text{g}/\text{day}$ 、血中 ACTH 485pg/ml と著明に上昇しており、かつ、コルチゾールや ACTH の日内変動がみられなかったため、ACTH 依存性クッシング症候群と診断した。さらに DDAVP 負荷試験において、クッシング病では ACTH の分泌が促進されるが、異所性 ACTH 産生腫瘍では一般に無反応であるといわれており³⁾、本例は異所性 ACTH 産生腫瘍によるクッシング症候群に矛盾しない結果を得た。

組織学的検索では、腫瘍において ACTH 濃度が高値であること、免疫組織化学染色で ACTH 産生陽性細胞を証明すること、組織中で ACTH の mRNA 発現を証明できれば異所性 ACTH 産生腫瘍と診断可能である⁴⁾。本例では免疫組織化学染色で ACTH 陽性細胞はみられなかった。臨床的に異所性 ACTH 産生腫瘍と考えられる症例でも、免疫組織化学染色で ACTH の産生が証明できなかったという報告がみられる⁵⁾。本例の血中 ACTH は immuno radio metric assay 法で測定したが、

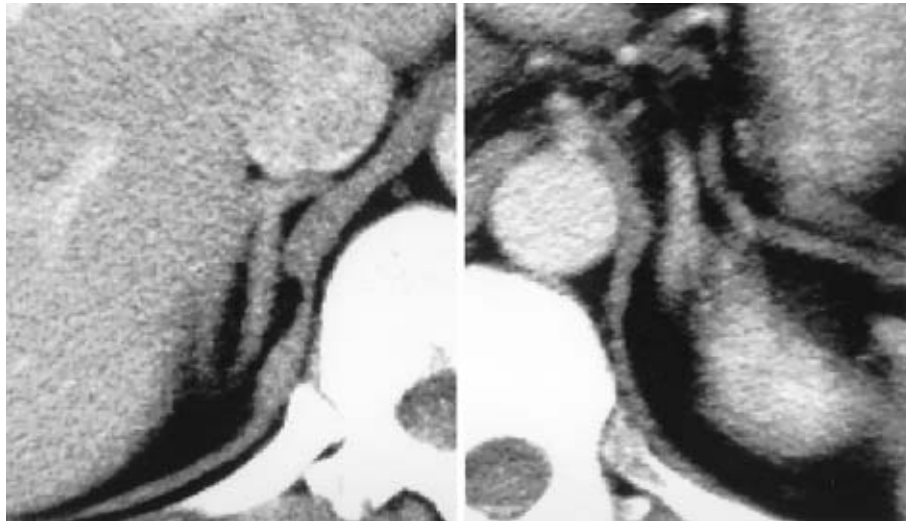


Fig. 4 On adrenal CT, bilateral adrenal hyperplasia was detected.

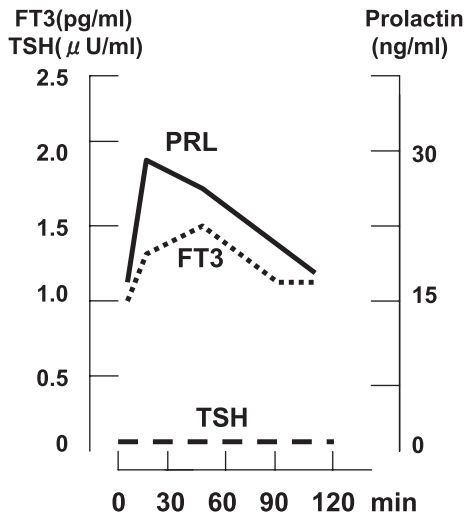


Fig. 5 On TRH loading test, TSH did not react with TRH, but PRL increased reactively.

異所性 ACTH 産生腫瘍では用いた抗体の種類や測定法により、ACTH が検出されなかったとの報告もみられる⁶⁾。正常の下垂体では proopiomelanocortin (POMC) が ACTH を主体としたペプチドを作り出すが、異所性 ACTH 産生腫瘍では POMC が正常とは異なるプロセッシングを受けて、ACTH よりもサイズが大きい big ACTH とよばれる産物や、βMSH などの種々の小ペプチドとして分泌される⁷⁾ことが知られている。本例で産生されていた ACTH のサイズや、免疫組織化学染色で用いた抗体の種類によっては、腫瘍組織で ACTH 染色が陰性になる可能性があると考えられる。将来的に、抗 CRH 抗体や抗 MSH 抗体による免疫組織化学染色が可

能になれば、本例においても検討したいところである。

異所性 ACTH 産生腫瘍の身体的特徴として、いわゆるクッシング症候群に認められる中心性肥満や、バッファローハンプ、進展性皮膚線条は、病勢の進行が急激であることから認めないことが多いが、著明な皮膚の色素沈着が特徴であるといわれている⁸⁾。色素沈着の機序として、異所性 ACTH 症候群では POMC 由来ペプチドである MSH が増加しているためではないかと考えられている⁴⁾。本例でも皮膚の色素沈着は目立つものの、それ以外の身体的特徴は乏しかった。

画像診断では、MRI で下垂体に腫瘍を認めないこと、下垂体以外に腫瘍を認めること、副腎 CT で両側の副腎過形成性を認めることが必須であり、本例もこれらの点で合致している。近年、腫瘍の局在診断において PET が有用であったとの報告がみられるが⁹⁾、原因となる腫瘍の多くが胸腔内病変であり、まずは胸部 CT によるスクリーニングを行うべきであろう。

治療は原疾患に対する治療と、クッシング症状への対症療法とに分けられる。原因の腫瘍を切除するのが最も良い方法であるが、今回の症例のように困難な場合が多い。肺小細胞癌、悪性胸腺腫などは化学療法が有効であるが、ほとんどの症例が治療抵抗性であり、初回治療例でも奏効率は 25~46% 程度である⁸⁾。本例では、シスプラチンとイリノテカン、あるいはエトポシドによる化学療法が耐性となったため、シスプラチンとアムルピシンを投与したところ有効性が認められた。

対症療法としては、血圧、電解質、血糖のコントロールが重要である。本例では血清カリウムを正常範囲に維持するために、最大 200mEq/day のカリウム製剤が必要であった。特に低カリウム血症は致死的不整脈をきた

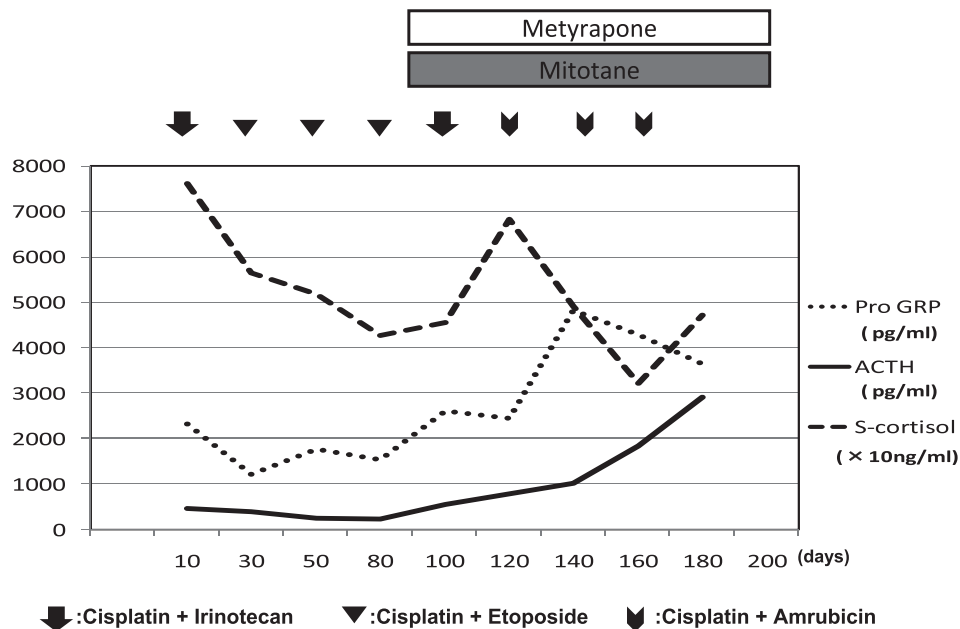


Fig. 6 Clinical course

す可能性があるため、厳密にコントロールする必要がある。

副腎ホルモン合成阻害療法としては、メチラポンやミトタンを使用する¹⁰⁾。メチラポンは副腎ホルモン合成酵素阻害薬であり、すみやかにコルチゾールを低下させることが可能である。ミトタンは副腎組織を不可逆的に破壊し、コルチゾールを確実に低下させるが、効果発現までに時間を要するため、両者の併用療法から開始すべきである。本例でも副腎ホルモン合成阻害療法はある程度の効果が得られた。しかしながら、ミトタンの副作用である嘔気がしばしば出現するため、減薬・休薬を余儀なくされることが多いのが難点である。本例は原疾患が肺小細胞癌であったため、当初は化学療法によりすみやかにコルチゾールが正常化するものと考えていた。しかしながら、化学療法だけでは高コルチゾール状態を改善できず、副腎ホルモン合成阻害療法を併用した。一般にACTH産生腫瘍は治療抵抗性であり、化学療法だけでコルチゾールをコントロールすることは困難である場合が多い。高コルチゾール血症は免疫機能の低下をもたらす、癌の直接症状以上に予後やQOLを左右すると考えられるため、本例でも化学療法と並行して、早期から副腎皮質ホルモン合成阻害剤を開始すべきであったと反省している。その際、急激な副腎皮質抑制は潜在的な感染症を増悪させしばしば致命的となるため、十分な抗菌薬の投与下で副腎皮質抑制を開始しなければならない。予防的にST合剤、抗真菌剤、時に抗結核剤なども投与すべきであり、あわせて骨粗鬆症予防のビスフォスフォ

ネート製剤や、ステロイド潰瘍予防にプロトンポンプインヒビターを併用することが望ましい。

ACTH産生小細胞肺癌の中央生存期間は3.6~4.0カ月、1年生存率が0~14%ときわめて予後不良である。ACTH産生腫瘍は、全肺癌の0.4~2.0%と決して頻度の高いものではないが、原因となる腫瘍の約50%が肺小細胞癌である⁴⁾。高血圧、糖尿病、低カリウム血症などを合併した肺小細胞癌例においては、本症を疑い積極的に検査を行うべきである。また、放射線や化学療法によりコルチゾールがコントロールできない症例では、早期より副腎ホルモン合成阻害療法を併用することが望ましい。

本論文の要旨は第84回日本呼吸器学会東北地方会（2007年2月八戸）において報告した。

引用文献

- 1) 月岡卓馬, 井上清俊, 岩田 隆, 他. ACTH産生肺腺癌の一切除例. 日呼吸会誌 2006; 20: 756—759.
- 2) 名和田新, 高柳涼一, 中川秀明, 他. 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年研究報告書 1999; 11—55.
- 3) Raff H, Findling JW. A physiologic approach to diagnosis of the Cushing syndrome. Ann Intern Med 2003; 138: 980—991.
- 4) 本田宗宏, 石橋みゆき. 異所性ACTH症候群. 中川勝文編. 別冊日本臨牀新領域別症候群シリーズ

- No. 3 内分泌症候群. 日本臨牀社, 大阪, 2006; 274—278.
- 5) 兼次洋介, 平山泰生, 庵原秀之, 他. クッシング症候群を呈した胃原発小細胞癌の一例. 旭赤医誌 2004; 18: 83—86.
- 6) Tabarin A, Corcuff JB, Rashedi M, et al. Comparative value of plasma ACTH and beta-endorphin measurement with three different commercial kits for the etiological diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Acta Endocrinologia* 1992; 126: 308—314.
- 7) 鈴木洋通. 異所性 Cushing 症候群について. 日本臨牀 2004-5; 62: 951—955.
- 8) Terzolo M, Reimondo G, Bovio AAS, et al. Ectopic ACTH syndrome: Molecular bases and clinical heterogeneity. *Ann of Oncology* 2001; 12 (Suppl. 2): S83—S87.
- 9) 山口秀樹, 長池涼子, 片上秀喜. 術前診断に ¹⁸FDG-PET が有用であった異所性 ACTH 症候群 (肺カルチノイド) の 1 例. *ホルモンと臨床* 2004; 52 増刊号: 169—172.
- 10) Becker M, Aron DC. Ectopic ACTH syndrome and CRH-mediated Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 586—606.

Abstract

A case of small cell lung cancer complicated by Cushing syndrome

Hideyuki Nakagawa and Katsumaru Yamamoto

Department of Respiratory Medicine, Hirosaki National Hospital

When a 45-year-old man visited his local hospital with a complaint of chest discomfort and coughing, an abnormal chest X-ray shadow was found. On referral to our department, pigmentation was mainly observed on his face, however, no striae cutis distensae or facial swelling was observed. After a systemic examination, Stage IV small cell lung cancer with Cushing's syndrome was diagnosed. Marked increases in ACTH levels were observed, but no abnormality was found in the pituitary MRI findings, and therefore ACTH-producing small cell lung cancer was suspected. Chemotherapy was administered in addition to appropriate treatment for Cushing's syndrome. The tumor temporarily began to decrease in size, but hypercortisolemia remained, and thus adrenal hormone synthesis-inhibiting therapy was concurrently administered. Subsequently, cortisol began to decrease, but it could not be sufficiently controlled, resulting in occasional colonization by bacteria. Hypercortisolemia is believed to induce the suppression of the immune system, thereby affecting the outcome and QOL more than the immediate symptoms of cancer. Therefore, from an early stage, it is believed that adrenal cortical hormone synthesis-inhibiting therapy should be performed concurrently with chemotherapy, if hypercortisolemia cannot be controlled by radiation and chemotherapy alone.