

## ●症 例

## 特発性中枢性尿崩症に肺癌を合併し、多尿の診断と治療に苦慮した1例

朝戸 裕子<sup>a,\*</sup> 大谷すみれ<sup>b</sup> 倉持みずき<sup>c</sup> 成瀬 光栄<sup>d</sup>

要旨：脳転移を伴わない特発性中枢性尿崩症に合併した、肺癌症例を経験した。症例は44歳、男性。若年時より多飲多尿があり、下部尿路の拡張と高カルシウム血症を伴っていた。多飲多尿の原因は中枢性尿崩症と考えられ、傍腫瘍症候群としての高カルシウム血症や多尿による水腎症が加わって複雑な病態を呈した。中枢性尿崩症の治療とカルシウム値の補正、尿路の拡張に対する尿道カテーテル留置と、各々の病態に対応することで、肺癌に対してプラチナ製剤を含む標準的な化学療法を行うことができた。きわめてまれな病態を呈したため報告する。

キーワード：非小細胞肺癌、中枢性尿崩症、水腎症、高カルシウム血症

Non-small cell lung cancer, Central diabetes insipidus, Hydronephrosis, Hypercalcemia

## 緒 言

肺癌では多彩な内分泌異常を合併することがあり、傍腫瘍症候群の形をとることが多い。一方で、尿崩症 (diabetes insipidus: DI) は、傍腫瘍症候群よりは脳転移、特に下垂体近傍への転移による症状であることが多く、しばしば肺癌の初発症状となる<sup>1)</sup>。

今回我々は、著明な尿路の拡張と傍腫瘍症候群としての高カルシウム血症を合併し、多飲多尿を呈する肺扁平上皮癌の症例を経験した。当初バゾプレシン (arginine-vasopressin: AVP) への反応が不良であったが、最終的には多飲多尿の原因を、中枢性尿崩症と診断した。過去に肺癌に先行する尿崩症の報告はなく、きわめてまれな病態を呈したため報告する。

## 症 例

患者：44歳、男性。

主訴：咳嗽、喀痰、右肩の疼痛。

現病歴：26歳時に痛風を発症して以来、夜間尿を伴う多飲多尿を認めていたが、特に病的との自覚はなかつ

た。2011年の6月頃から、特にきっかけなく咳嗽、喀痰、右肩の疼痛を自覚するようになった。症状が持続するため近医を受診したところ、右肺の異常陰影を指摘され、7月国立病院機構埼玉病院に紹介受診となった。初診時の検査で、膀胱と両側腎盂尿管の著明な拡張を指摘され、同日泌尿器科受診となった。膀胱壁の肥厚とともに、2Lの残尿を認めたため、この時点で神経因性膀胱と診断され、尿道カテーテル留置となった。肺の陰影に関しては、精査の結果、cT4N2M0, stage IIIBの非小細胞肺癌 (扁平上皮癌) と診断され、化学放射線療法目的に入院となった。

既往歴：26歳 痛風。

喫煙歴：40本/日×20年、粉塵曝露歴なし。

入院時所見：結膜に貧血、黄疸なく、口腔内の乾燥所見なし。頸部リンパ節腫脹なく、浮腫やチアノーゼ、皮膚の乾燥所見も認めない。胸部所見は右下肺野の呼吸音減弱のみで、腹部には異常を認めない。

検査所見 (表1)：一般検査では高尿酸血症と血清クレアチニン値の上昇 (推算糸球体濾過量 57.3 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)、貧血と炎症反応の上昇を認めた。血清カルシウム値は 10.7 mg/dl と高く、アルブミン値で補正すると 11.3 mg/dl であった。腫瘍マーカーでは、SCC 抗原とサイトケラチン 19 が上昇していた。下垂体ホルモンの基礎値には異常はみられなかったが、計算式から求められた血漿浸透圧が 305 mosm/L と高値であることに對し、尿浸透圧は 160 mosm/L と低く、抗利尿ホルモン (antidiuretic hormone: ADH) は 0.5 pg/ml と正常下限にとどまっていた。副甲状腺ホルモン様液性因子 (parathyroid hormone related protein: PTH-rP) 上昇と、副

連絡先：朝戸 裕子

〒164-8541 東京都中野区中野 4-22-1 (現所属)

<sup>a</sup> 国立病院機構埼玉病院呼吸器内科

<sup>b</sup> 同 内科

<sup>c</sup> 同 消化器内科

<sup>d</sup> 国立病院機構京都医療センター高血圧内分泌代謝研究部

\* 現 東京警察病院呼吸器科

(E-mail: asatoyk-twmu@umin.ac.jp)

(Received 25 Apr 2013/Accepted 16 Dec 2013)

表1 検査所見

血液		尿一般検査	
WBC	14,670/ $\mu$ l	蛋白定性	(-)
RBC	$369 \times 10^4$ / $\mu$ l	糖定量	(-)
Hb	10.5 g/dl	腫瘍マーカー	
Ht	32.90%	CEA	0.9 ng/ml
血小板	$46.1 \times 10^4$ / $\mu$ l	サイトケラチン 19	84.8 ng/ml
生化学		SCC 抗原	2.6 ng/ml
総蛋白 (TP)	6.5 g/dl	内分泌学的検査	
T-Bil	0.4 mg/dl	ACTH	20.0 pg/ml
GOT	11 U/L	PRL	5.9 ng/ml
GPT	7 U/L	ADH	0.5 pg/ml
ALP	225 U/L	TSH	4.16 $\mu$ IU/ml
LDH	154 U/L	FT3	2.5 pg/ml
$\gamma$ -GTP	28 U/L	FT4	1.38 ng/dl
CPK	33 U/L	iPTH	7 pg/ml
総コレステロール	132 mg/dl	PTH-rP	5.7 pmol/L
UA	7.6 mg/dl	尿中 Ca 排泄量	0.2 g/日
BUN	13.2 mg/dl	尿浸透圧	160 mosm/L
Cr	1.13 mg/dl	血漿浸透圧*	305 mosm/L
Na	143 mmol/L		
K	4.0 mmol/L		
Cl	105 mmol/L		
Ca	10.7 mg/dl		
血糖	125 mg/dl		
CRP 定量	3.75 mg/dl		

\*Na・BUN・血糖値から計算して求めた。



図1 初診時胸部X線。右診横隔膜角に接し、直径11 cm大の腫瘤を認める。辺縁平滑、境界鮮明で内部は均一。

甲状腺ホルモン (parathyroid hormone : PTH) インタクトの低下から、高カルシウム血症が傍腫瘍症候群によるものであることが判明した。

画像所見：胸部X線 (図1) では、右下肺野に11 cm大で辺縁平滑、境界鮮明な腫瘤影を認めた。CT スキャ

ンでは、右中葉に辺縁が不規則に造影される巨大な腫瘤があり、縦隔側は右心房に浸潤していた。気管前リンパ節にも腫脹があり、気管支鏡検査で扁平上皮癌を検出した。腹部では、両側の水腎症と膀胱の著明な拡張を認めた (図2)。超音波検査でも前立腺肥大はなく、膀胱壁の肉柱形成を伴う著しい肥厚を認め、長期間残尿があったことが推測された。MRIによる腰椎・腰髄の検索でも特に異常なく、両側水腎症を伴う神経因性膀胱の原因となりうる器質的異常は指摘できなかった。脳のMRIでは、下垂体近傍を含め脳転移は認めなかった。下垂体MRI (図3) ではT1強調画像で後葉の高信号が欠如し、特発性中枢性尿崩症の所見に合致した。

入院後経過：入院後、高カルシウム血症を認めたため、まずエルカトニン (elcatonin) やゾレドロン酸水和物 (zoledronic acid hydrate) で治療を開始し、速やかにカルシウム値は正常化した。尿量が1日に6L程度あったことからDIを疑い、内分泌検査とMRIを実施し上記のような結果であったため、中枢性DIと診断した。すでにシスプラチン (cisplatin : CDDP) を含む化学療法を開始していたため、水制限や高張食塩水負荷などの負荷試験を実施することは、腎機能へのリスクを考え実施しなかった。デスモプレシン酢酸水和物 (desmopressin



図2 初診時腹部CT画像。(A)両側腎盂腎杯が拡張し、水腎症を示すが、腎実質の委縮は軽度にとどまっている。(B) Aより尾側前方の画像。膀胱の著明な拡張と壁肥厚を認める。膀胱の上方で両側に楕円形のwater densityを認めるが、これらは拡張した腎盂である。

acetate hydrate : DDAVP) 点鼻は化学療法直後より開始した。当初点鼻量を増量しても尿量の正常化がみられず、20 $\mu$ g/日まで増量し数日を経た後、徐々に尿量が2L前後となった。

癌に対しては、IIIB期の非小細胞肺癌であることから、CDDPとビノレルビン(vinorelbine : VNR)による化学療法と同時に胸部放射線照射60Gyを開始した。初回化学療法はDIの治療を開始する前であり、CDDP投与に伴う大量補液の影響で一時的に尿量が10Lまで増加したが、電解質異常を起こすことなく治療を完遂し、PRの反応を認め経過観察となった。その後ドセタキセル(docetaxel)による二次治療を実施中に腫瘍内に感染を合併し、咯血のため全経過11ヶ月で死亡した。剖検は得られなかった。

## 考 察

一般的に肺癌の患者にDI合併を認めた場合、まず視床下部から下垂体への転移を疑うことが多い。実際、内分泌疾患を多く扱う施設からの報告によると、DIが肺癌の初発症状となった症例は肺癌の0.61%とされ、逆にDIの3.27%は肺癌の転移が原因だったとされている<sup>1)</sup>。

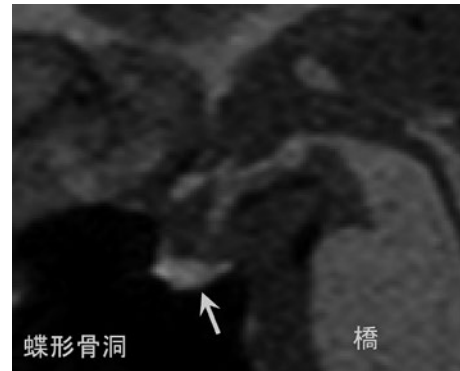


図3 下垂体MRI. T1強調画像。下垂体後葉(矢印)の高信号が欠如している。

一方剖検では、下垂体転移は全悪性腫瘍の5%程度といわれている。すべてが臨床症状につながるわけではないが、症状を発現する場合はDIが最も多く、原発巣は肺癌と肺癌が多いとされている<sup>2)</sup>。本症例では下垂体を含めた中枢神経への転移を認めない点で、過去の報告とは異なる病態を呈した。

DIはAVPの分泌もしくは作用不全により、50ml/kg/日以上もの大量の希釈尿排泄を呈する症候群である。その成因は中枢性と腎性に大別され、前者は原因の特定できない特発性と視床下部から下垂体に及ぶ器質的異常が原因の二次性のものに分けられる。二次性中枢性DIの原因としては、リンパ性漏斗下垂体炎や視床下部下垂体近傍の腫瘍性病変があげられ、悪性腫瘍の転移もその一つにあたる。一方腎性DIは先天性と後天性に分けられ、後者の原因の一つとして高カルシウム血症があげられている。

本症例では、病歴や尿路の拡張所見などから多飲多尿は若年時より存在したことが示唆され、肺癌に先行してDIがあったと考えられた。負荷試験が実施できていないため正確な診断はできないが、尿浸透圧/血漿浸透圧比が1以下にて心因性多尿は否定的であり、かつADHの基礎値が正常下限近くにあることから腎性DIも否定的と考えられた。下垂体MRIのT1強調画像において、下垂体後葉の高信号が欠如した所見ともあわせて、総合的に中枢性DIと診断した。DIに対しDDAVP点鼻で治療を行ったが、当初治療反応性が不良であり、ADH分泌不全以外に2つの要因が病像を修飾していることが考えられた。まず第1は高カルシウム血症の存在である。高カルシウム血症が腎性DIの原因になることは知られており、その機序としては、高カルシウム血症により集合尿管でのアクアポリン2発現抑制をきたすことが動物実験で確認されている<sup>3)</sup>。また、bumetanide-sensitive Na-K-2Cl cotransporterの発現抑制も高カルシウム血症

で起こることが知られ<sup>4)</sup>, 結果として尿濃縮障害を起こすとされている. 本症例では, 血清カルシウム値が正常化した後も多尿が持続し, 高カルシウム血症は病像を修飾した可能性はあるが, DIの主たる原因ではないと考えられた. 第2の要因としては, 著明な尿路の拡張自体がAVPの作用不全の原因となりうる点である. 先天性腎性DIでは, 多尿のためしばしばnon-obstructive hydronephrosisの原因となることが知られ<sup>5)6)</sup>, 本症例での尿路の拡張も, 多尿を長期にわたり放置したことが原因であったと推測される. 逆に, 水腎症で尿細管の拡張が起こると, 集合管主細胞でのアクアポリン2発現が抑制され, AVPへの反応が不良になることも知られ<sup>7)</sup>, 「多尿」と「尿路の拡張」の間で悪循環が成立する可能性がある. 本症例は以上の要因が複雑に関与してDIの病状を形成したと考えられたが, 最終的にはDDAVP増量により緩徐な経過で尿量が正常化し, 中枢性DIが主たる病態であったことが判明した.

同時に合併していた高カルシウム血症に対しては, ビスフォスフォネート製剤の投与で速やかに高カルシウム血症は改善した. 田村ら<sup>8)</sup>は, 二次性腎性DIをきたしたPTH-rP産生肺扁平上皮癌の症例において, ビスフォスフォネート製剤が高カルシウム血症や腎性DIの治療に有効であったと報告している. 宮崎ら<sup>9)</sup>は, 下垂体転移による中枢性DIと高カルシウム血症を伴う肺扁平上皮癌の症例を報告しているが, やはりビスフォスフォネート製剤がCa値の抑制に有効であったとしている. しかし, 下垂体転移による中枢性DIの治療に難渋し, 結局化学療法を実施できていない. 本症例では高カルシウム血症だけでなく, 多尿を原因とする水腎症も合併していたが, 尿道カテーテル留置で対応し, 時間はかかったものの中枢性DIにはDDAVPが奏効し, その後の肺癌治療への影響がほとんどなかった点で, 貴重な経験と考えられた.

DI患者へのプラチナ製剤使用に関する報告では, 頭蓋内の胚細胞腫瘍の化学療法において, CDDPを使用する場合にDIの存在がリスクであるとする報告がある<sup>10)</sup>. 血清ナトリウム値や浸透圧に著しい変動をきたし, 厳重な管理が必要であったと報告しているが, 多くは小児例であり, 下垂体前葉の機能不全を合併することや, 口渴中枢にも問題を抱えるなどの点で, 肺癌の下垂体転移によるDIの多くとは病態が異なっていることが考えられた. 同じプラチナ製剤でも, CBDCAのほうが水分負荷を必要としない点で, 尿崩症を伴う場合にはより管理がしやすいことが期待される. 本症例においては, 診断時にIIIB期の非小細胞肺癌であり, かつ根治照射の適応となりうる範囲に病変が局限していたため, 化学放射線療法を選択した. 診療当時, 国立病院機構埼玉病

院では化学放射線療法の際の抗癌剤としてCDDP+VNRを採用していたことから<sup>11)</sup>, プラチナ製剤をCBDCAに変更することなく化学療法を行った. 文献的にも, 尿崩症を発症した肺癌症例にCDDPをベースとする化学療法を実施した報告が散見され<sup>12)13)</sup>, 尿量を適正に維持できれば, 標準的な化学療法を行いうると思われる. しかし実際は尿崩症を伴う肺癌症例の治療, 特にプラチナ製剤使用に関し検討した報告はなく, 今後も治療選択に関し, 知見を集積していくことが必要と考えられた.

以上, 中枢性尿崩症にIII期肺扁平上皮癌を合併した症例を報告した. 傍腫瘍症候群としての高カルシウム血症や, 尿崩症に合併した尿路の拡張により病像が修飾され, 診断および治療に難渋した点で, きわめてまれな症例であった.

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して特に申告なし.

## 引用文献

- 1) Mao JF, et al. Diabetes insipidus as the first symptom caused by lung cancer metastasis to the pituitary glands; clinical presentations, diagnosis, and management. *J Postgrad Med* 2011; 57: 302-6.
- 2) Komninos J, et al. Tumors metastatic to the pituitary gland; Case report and literature review. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004; 89: 574-80.
- 3) Khanna A. Acquired nephrogenic diabetes insipidus. *Semin Nephrol* 2006; 26: 244-8.
- 4) Wang W, et al. Reduced expression of Na-K-2Cl cotransporter in medullary TAL in vitamin D-induced hypercalcemia in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 282: 34-44.
- 5) Yoo TH, et al. Congenital nephrogenic diabetes insipidus presented with bilateral hydronephrosis; Genetic analysis of V2R gene mutations. *Yonsei Med J* 2006; 47: 126-30.
- 6) Miyakoshi M, et al. A case of novel mutant vasopressin receptor-dependent nephrogenic diabetes insipidus with bilateral non-obstructive hydronephrosis in a middle aged man; differentiation from aquaporin-dependent nephrogenic diabetes insipidus by the response of factor VIII and von Willebrand factor to 1-deamino-8-D-arginine vasopressin administration. *Endocr J* 2003; 50: 809-14.
- 7) Yoshioka K, et al. Nephrogenic diabetes insipidus due to hydronephrosis in a patient with a solitary kidney. *Clin Exp Nephrol* 2003; 7: 243-6.
- 8) 田村和貴, 他. 二次性尿崩症をきたしたPTHrP産

- 生肺癌の1例. 肺癌 2002; 42: 209-13.
- 9) 宮崎健二, 他. 下垂体転移による中枢性尿崩症を合併した肺扁平上皮癌の1例. 気管支学 2011; 33: 452-7.
- 10) Afzai S, et al. Challenges in management of patients with intracranial germ cell tumor and diabetes insipidus treated with cisplatin and/or ifosfamide based chemotherapy. J Neurooncol 2010; 97: 393-9.
- 11) Naito Y, et al. Concurrent chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine for stage III non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2008; 3: 617-22.
- 12) 加藤哲朗, 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. 日呼吸会誌. 2003; 41: 48-53.
- 13) 田中裕之, 他. 下垂体転移による尿崩症および異所性 ACTH 産生による Cushing 症候群を合併した小細胞肺癌の1例. 日呼吸会誌 2007; 45: 793-8.

### Abstract

#### A case of lung cancer complicated by idiopathic central diabetes insipidus in which diagnosis and treatment for polyuria were difficult

Yuko Asato<sup>a,\*</sup>, Sumire Ootani<sup>b</sup>, Mizuki Kuramochi<sup>c</sup> and Mitsuhide Naruse<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Saitama National Hospital

<sup>b</sup>Department of Internal Medicine, National Hospital Organization Saitama National Hospital

<sup>c</sup>Department of Gastrointestinal Medicine, National Hospital Organization Saitama National Hospital

<sup>d</sup>Department of Endocrinology, Metabolism, and Hypertension, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

\*Present address: Department of Internal Medicine, Respiratory Division, Tokyo Metropolitan Police Hospital

We report the case of a 44-year-old male patient with lung cancer complicated by idiopathic central diabetes insipidus without brain metastasis. The patient had suffered from polydipsia and polyuria from a young age. Examination of the patient revealed associated dilatation of the lower urinary tract and hypercalcemia. The cause of polydipsia and polyuria was considered to be central diabetes insipidus, and the patient exhibited a complex pathology because of hypercalcemia, a paraneoplastic syndrome, and hydronephrosis caused by polyuria. Treatment of central diabetes insipidus, normalization of calcium levels, and placement of a urethral catheter for urinary tract dilatation allowed standard platinum-containing chemotherapy to be administered for lung cancer. We report this case, in which the patient presented with a very rare pathological condition.