

CASE REPORT

肺転移巣生検で診断し得た 血清 prostate-specific antigen 正常前立腺癌の1例

野亦悠史¹・橋本久実子¹・成田久仁夫¹・
新井義文²・前多松喜²

A Case of Occult Prostate Cancer with Low Serum Prostate-specific Antigen That Was Diagnosed by Lung Biopsy

Yuji Nomata¹; Kumiko Hashimoto¹; Kunio Narita¹;
Yoshifumi Arai²; Matsuyoshi Maeda²

¹Department of Respiratory Surgery, ²Department of Diagnostic Pathology, Toyohashi Municipal Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Lung metastasis of prostate cancer is rarely encountered in the clinical setting. It accounts for approximately 5-8% of cases of metastatic prostate cancer. Prostate-specific antigen (PSA) is a sensitive tumor marker for prostate cancer, and with PSA positivity detected in approximately 90% of patients with metastasis. **Case.** A 72-year-old man presented with double solid nodular shadows with clear borders in the right upper and lower lobes measuring 13 mm and 17 mm, respectively. 18F-FDG PET/CT was performed to search for primary lesions, but accumulation in other organs suggested that there was no primary lesion, and some serum tumor markers were within normal ranges. Therefore, the nodules were determined to be an inflammatory response. A year later, the patient was referred to the department of respiratory surgery due to the enlargement of existing nodules and the development of new nodules. He underwent lung biopsy, and the nodules were determined to be adenocarcinoma. Immunostaining was positive for PSA and androgen receptors, suggesting lung metastasis from prostate cancer. Prostate biopsy was performed, and the patient was diagnosed with prostate cancer. **Conclusion.** This case of occult prostate cancer was diagnosed by lung biopsy with low serum PSA, and no accumulation in the prostate on 18F-FDG PET/CT. Although prostate cancer was discovered through lung metastasis is rare, the proportion of elderly men with prostate cancer is high, so this should be considered as a possible primary lesion for metastatic lung tumors in elderly men.

(JLCC. 2023;63:308-313)

KEY WORDS — Prostate cancer, Lung metastasis, Serum prostate-specific antigen

Corresponding author: Kunio Narita.

Received December 13, 2022; accepted April 6, 2023.

要旨 — **背景.** 前立腺癌の肺転移が臨床的に発見される症例は5~8%程度と稀である。また、prostate-specific antigen (PSA) は前立腺癌に対して鋭敏な腫瘍マーカーであり、遠隔転移を有する場合、陽性率は90%程度とされる。**症例.** 72歳男性。他疾患フォロー中の胸部CTで、右上下葉にそれぞれ13 mm, 17 mmの境界明瞭な充実性結節影を複数認めた。転移性肺腫瘍の疑いで18F-FDG PET/CTを施行したが、肺病変以外に集積を認めず、各種腫瘍マーカーは陰性であった。炎症性結節の可能性を考慮し、経過観察となった。1年後、既存結節の増

大と新生結節を認め、鏡視下肺生検を実施した。組織型は腺癌、免疫染色でPSA陽性、androgen receptor陽性であったことから、前立腺癌肺転移の診断を得た。肺生検の結果を受けて前立腺生検を施行し、原発巣である前立腺癌の診断確定に至った。**結論.** 血清PSAが正常範囲内で肺転移が先行して発見された進行前立腺癌は稀であるが、高齢男性における前立腺癌の有病率は高く、転移性肺腫瘍を疑う肺結節を認めた際は原発巣として考慮すべきである。

索引用語 — 前立腺癌, 肺転移, 血清 prostate-specific

antigen

はじめに

前立腺癌の肺転移は骨転移に次いで頻度が高いとされるが、臨床的に肺転移が発見される症例は5~8%程度と稀である。Prostate-specific antigen (PSA)は前立腺癌に対して極めて鋭敏な腫瘍マーカーであり、遠隔転移を有する場合、陽性率は90%程度とされる。今回我々は、PSA値が正常範囲内で、18F-FDG PET/CTでも肺結節以外への集積を認めなかった前立腺癌を、肺転移巣に対する鏡視下肺生検で診断し得た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：72歳男性。

既往歴：塵肺、気管支喘息。

喫煙歴：40本/日×41年、ever smoker。

主訴：他疾患フォロー中の肺野異常陰影。

現病歴：近医にて気管支喘息のフォロー中、右肺野の結節陰影を指摘され当院呼吸器内科を紹介受診。胸部CTで右上下葉に境界明瞭な充実性結節影をそれぞれ一つずつ認めた。画像より転移性肺腫瘍もしくは炎症性結

節を疑い全身検索を行ったが、転移性肺腫瘍を疑い施行した18F-FDG PET/CTでも、原発巣を疑う所見はなく、採血検査にてアスペルギルス抗原、クリプトコッカス抗原、 β -D グルカン、MAC抗体、T-SPOTいずれも陰性、CEA、CYFRA、ProGRP、CA19-9、PSAは基準値以下であり、両側肺門への集積があったことから結核腫や肺サルコイドーシスなどの炎症性結節の可能性を考慮して経過観察となった。その後、定期的な胸部Xp、CTによるフォローアップが継続され、1年後のCTで既存の結節影の増大と共に、上葉の結節周囲に5 mm以下の境界明瞭な小結節が2個出現した。このことから転移性肺腫瘍疑いとして鏡視下肺生検目的で当科紹介となった。

初診時胸部CT：右S³bに13 mm、S⁶に17 mmの境界明瞭な充実性腫瘍を認めた (Figure 1A)。

18F-FDG PET/CT：明らかな集積増を認める胸部外臓器なし。肺結節以外に有意な集積像を認めず (SUVmax S³b : 3.89, S⁶ : 2.86) (Figure 1B)。

血液検査所見：CEA 2.3 ng/ml, CYFRA 1.4 ng/ml, ProGRP 49.8 pg/ml, CA19-9 3.8 U/ml, PSA 3.631 ng/ml。

真菌症に対する抗体陰性、T-SPOT、MAC抗体陰性。

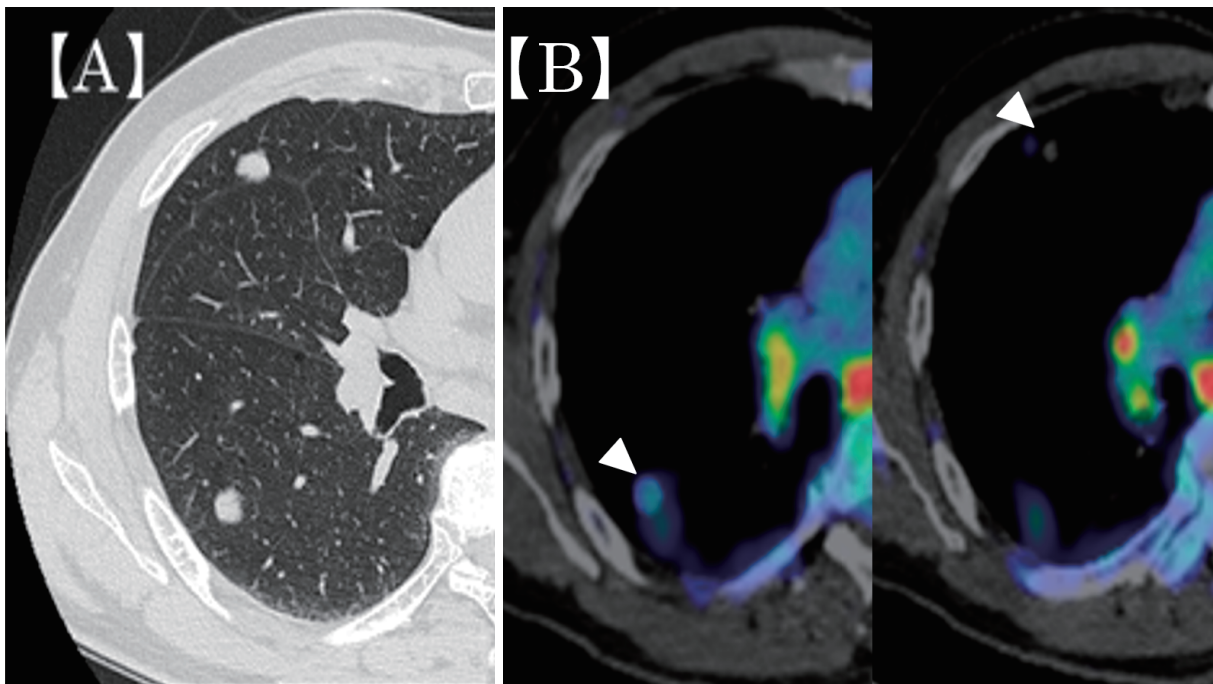


Figure 1. Chest CT on admission shows nodular shadows in segment S³ and segment S⁶ of the right lung (A). 18F-FDG PET/CT scan shows little accumulation at these nodules (arrowheads) (B).

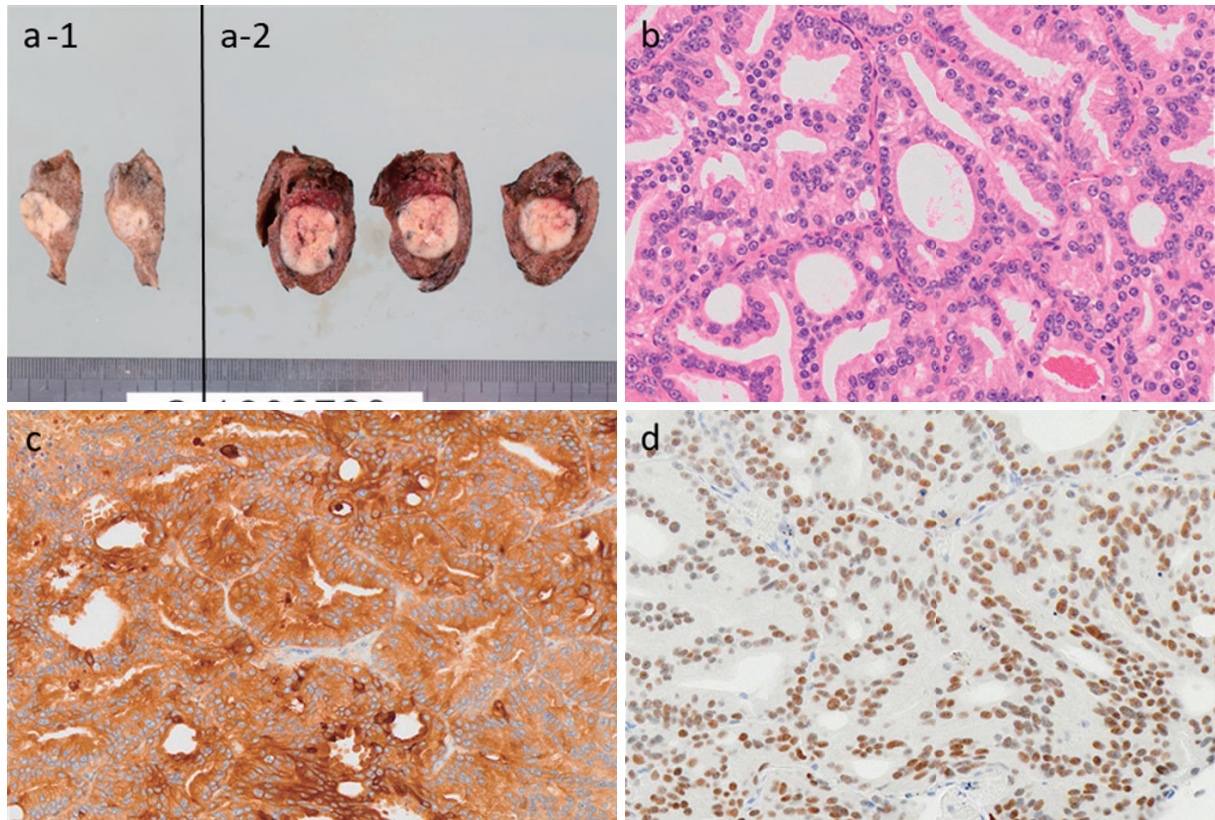


Figure 2. Lung specimen: The size of tumor in S³ is 15×10 mm (a-1), while that in S⁶ is 20×20 mm (a-2). H.E. staining (×15 on virtual slide) showing atypical columnar epithelium, with eosinophilic vesicles, and dense proliferation forming an irregular ductal pattern (b). These tissue specimens show strong PSA (c), and androgen-receptor (d) staining.

その他特記すべき異常所見なし。

手術所見：左側臥位，鏡視下に肺生検施行。第4肋間中腋窩線小開胸とした。胸水なし，胸壁面に播種性結節を認めず。上葉 S³，S⁶ に結節を同定し，これらを部分切除した。

病理組織学的所見：S³：15×10 mm，S⁶：20×20 mm の境界明瞭な充実性腫瘍。組織学的にも両者は同一の adenocarcinoma であり，弱好酸性胞体を有する異型円柱上皮が不整腺管を形成して密に増殖していた。腺管は癒合しており，前立腺癌の Gleason score 4 相当と考えられた。免疫染色では CK7 (-)，CK20 (-)，ビメンチン (-)，MUC1 (-)，MUC2 (-)，MUC5AC (-)，TTF-1 (-)，PSA (+)，androgen receptor (+) であり，前立腺癌肺転移の診断となった (Figure 2)。

治療経過：術後合併症なく第3病日で退院。上記病理の結果を受け，改めて 18F-FDG PET/CT を再検したところ，前立腺左葉への新規集積 (Figure 3) があり，前立腺生検を施行した。肺転移巣と同一の癒合腺管の形態をとる adenocarcinoma (Gleason score 4+4=8) を認め (Figure 4)，原発巣と診断した。さらに骨シンチで初診

時，術後いずれの 18F-FDG PET/CT でも集積を認めなかった左恥骨への転移を認め，最終診断は前立腺癌 cT3N0M1c となった。引き続き抗アンドロゲン薬と LH-RH アゴニストによる治療を開始し，4年が経過した現在も血清 PSA の上昇，及び新生病変を認めず治療継続中である。

考 察

前立腺癌の肺転移は骨転移に次いで頻度が高く，前立腺癌の剖検例のうち 45.7% に肺転移が認められたとの報告もあるが，¹ 臨床的には 5~8% 程度とされる。² 加えてこれらは，診断後に治療が開始されてから経過中に発見されるケースが多く，初診時に発見された転移先の 80% が骨転移とされ，³ 肺転移が先行して発見される前立腺癌は 2.0% 程度と稀である。⁴

血清 PSA は前立腺癌のスクリーニングに用いられる鋭敏な腫瘍マーカーであるが，一般的なカットオフ値とされる 4.0 ng/ml 以上を陽性とした場合，血清 PSA 正常範囲内の前立腺癌の頻度は 10~26% とされており，⁵ 遠隔転移を有する場合の血清 PSA 陽性率は総じて 90%

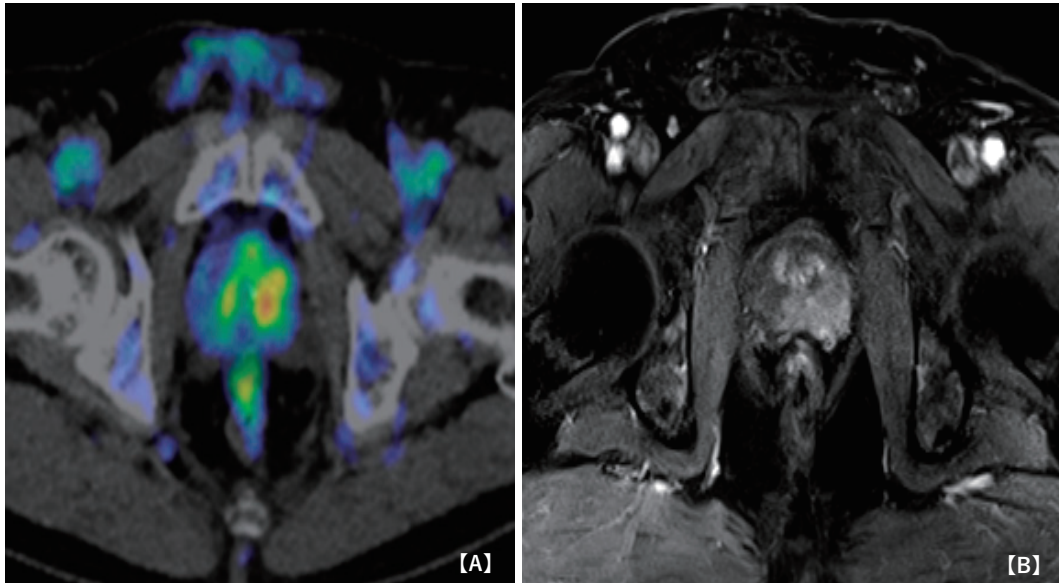


Figure 3. 18F-FDG PET/CT and MRI after lung biopsy. 18F-FDG PET/CT shows accumulation in the left lobe of the prostate (SUVmax 4.41) (A). Gadolinium-enhanced T1-weighted MRI shows the enhancement effect at the early phase (B).

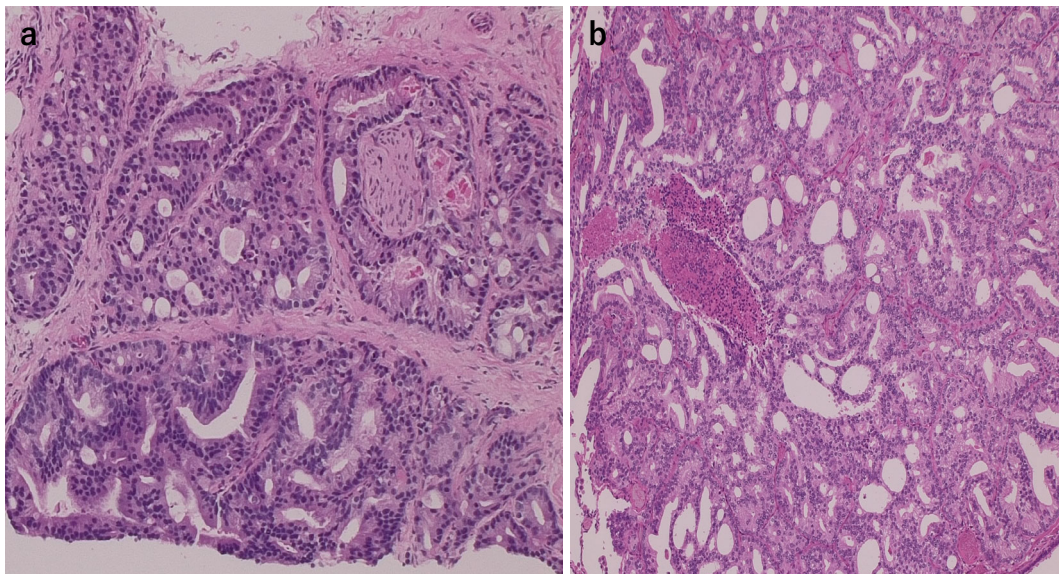


Figure 4. H.E. staining (×5 on virtual slide) of lung (a), and prostate (b) specimens. The specimens are morphologically similar. The findings correspond to Gleason score 4.

程度とされる。^{6,7}

本症例は肺転移を契機として発見された前立腺癌で、かつ骨転移を含む遠隔転移を伴う病期でありながら、血清 PSA 値が正常範囲内で 18F-FDG PET/CT でも原発巣に集積を認めなかった稀な症例であり、原発巣の特定に肺生検を要した。

原発不明の肺転移巣の精査を先行して診断が確定した前立腺癌の症例を検索したところ、本邦では 52 例の報告

があり、うち血清 PSA 値の記載のあったものは本症例を含め 19 例あった^{2,3,8-15} (Table 1)。年齢の平均値は 67.8 (59~90) 歳、19 例中 15 例が胸部画像検査における異常陰影で発見され、何らかの症状を契機に発見されたものは 4 例に留まった。本症例においても初診時、当科受診時ともに症状の訴えなく、排尿障害も認めなかった。本症例 (3.631 ng/ml) を除く初診時血清 PSA の中央値は 31.56 (5.04~600) ng/ml であり、一般的なカットオフ値

Table 1. Cases of Prostate Cancer Detected Based on the Detection of Lung Metastasis in the Japanese Literature

	Author (year)	Age	Chief complaint	Serum PSA (ng/ml)	How to diagnose	Biopsy lung metastasis	TNM	Treatment	PSA effect
1	Moriyama (1992)	62	X-ray abnormality	7.2				Chemotherapy, hormone therapy	CR
2	Kawakami (1994)	90	X-ray abnormality	99				Chemotherapy, hormone therapy	CR
3	Sato (1999)	72	Bloody sputum	34.6	Lung biopsy	Yes		LH-RH agonist	CR
4	Tokumitsu (2000)	73	X-ray abnormality and serum PSA level	19	Prostate biopsy	No	T1cN0M1c	MAB	CR
5	Fukuda (2002)	66	X-ray abnormality	134.9	Prostate biopsy	No	T3N0M1c	MAB, hormone therapy	CR
6	Hayami (2002)	68	X-ray abnormality	11.2	Lung biopsy	Yes	T2bN0M1c	MAB	CR
7	Sugama (2003)	74	Cough and sputum	>100	Lung biopsy	Yes		LH-RH agonist	CR
8	Koizumi (2003)	70	X-ray abnormality	245.1	Lung biopsy	Yes	T3aN0M1c	MAB	CR
9	Takagi (2004)	60	Left chest pain	630	Lung biopsy	Yes	T3N0M1c	MAB	CR
10	Tanimoto (2004)	73	CT abnormality	12.18	Lung biopsy	Yes		MAB	CR
11	Nagamatsu (2006)	68	X-ray abnormality	53.6	Prostate biopsy	No	T3aN0M1c	MAB	CR
12	Uemura (2010)	81	X-ray abnormality	35	Prostate biopsy	No	T2cN0M1c	MAB	CR
13	Higuchi (2013)	80	Bloody sputum	36.1	Lung biopsy	Yes		MAB + radiotherapy	CR
14	Suzuki (2015)	59	X-ray abnormality	6.76	Lung biopsy	Yes		MAB	CR
15	Sato (2015)	69	X-ray abnormality	28.52	Prostate biopsy	No	T3bN0M1c	MAB	CR
16	Ninomiya (2016)	75	CT abnormality in follow-up of other carcinoma	13.68	Prostate biopsy	Yes	T3aN0M1c	MAB + radiotherapy	CR
17	Takamatsu (2016)	68	Urinary retention	79.2	Prostate biopsy	Yes	T3aN1M1c	GnRH antagonist	CR
18	Takamatsu (2018)	75	X-ray abnormality	5.04	Prostate biopsy	Yes	T3bN0M1c	MAB	CR
19	Present case (2018)	72	X-ray abnormality	3.631	Lung biopsy	Yes	cT3N0M1c	MAB	

MAB: maximum androgen blockade.

である 4.0 ng/ml を下回る症例は本症例が唯一であった。8 例が前立腺生検により前立腺癌が確認され、肺生検が実施されなかった一方で、5 例が肺生検から前立腺癌が疑われて後に血清 PSA の測定が行われていた。8 例の前立腺生検で確定診断を得た症例のうち、5 例は前立腺癌の治療に対して肺腫瘍の縮小を得たことで肺転移巣と判断されており、肺生検は施行されていなかった。19 例のうち 14 例で非ステロイド性抗アンドロゲン薬と LH-RH アゴニストの併用による maximum androgen blockade (MAB) 療法が行われており、結節型の肺転移を有する症例では、よく奏効したとの報告がされている。本症例においても MAB 療法を施行し、恥骨転移巣に対して奏効しており、4 年経過した現在も無増悪生存中である。

結語

血清 PSA 値が正常範囲内で、18F-FDG PET/CT でも有意な集積のなかった前立腺癌の症例において、肺転移巣の外科的生検で診断し得た 1 例を経験した。肺転移巣が先行して発見される血清 PSA 正常値の前立腺癌は稀であるが、高齢男性における転移性肺腫瘍の原発巣として前立腺癌の可能性を考慮する必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

本文の要旨は第 61 回日本肺癌学会学術集会（2020 年 11 月、岡山）において発表した。

REFERENCES

1. Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol*. 2000;31:578-583.
2. 高松 大, 内野洋志, 山下拓也, 諸隅 太, 徳田倫章. 肺単独の遠隔転移を伴う前立腺癌の2症例. *西日泌尿*. 2018;80:480-484.
3. 速見浩士, 恒吉研吾, 吉富孝之, 立和田得志, 時 一毅, 林 豊秀, 他. 転移性肺腫瘍を契機に発見され肺のみに転移を有した前立腺癌の1例. *西日泌尿*. 2002;64:670-674.
4. Fabozzi SJ, Schellhammer PF, el-Mahdi AM. Pulmonary metastases from prostate cancer. *Cancer*. 1995;75:2706-2709.
5. 北村 寛, 塚本泰司. PSA 低値前立腺癌の意義. *排尿障害ブラクティス*. 2010;18:69-75.
6. 影山幸雄, 木原和徳, 鎌田成芳, 長浜克志, 米瀬淳二, 福田博志, 他. 未治療前立腺癌における治療前 PSA 値と骨転移との関係. *泌尿紀要*. 1996;42:197-199.
7. Chybowski FM, Keller JJ, Bergstralh EJ, Oesterling JE. Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. *J Urol*. 1991;145:313-318.
8. 鈴木仁之, 庄村 心, 井上健太郎, 矢田真希, 天白宏典, 近藤智昭. 多発性肺転移を契機に発見された肺のみに転移を伴った前立腺癌の1例. *日呼外会誌*. 2015;29:241-245.
9. 佐藤仁哉, 相田真介, 堂本英治, 辻田万里, 玉井誠一, 桑原元尚, 他. 原発性肺癌切除標本の孤立性肺転移およびリンパ節転移にて発見された前立腺癌の1例. *病理と臨床*. 1999;17:299-303.
10. 洲鎌芳美, 宇治正人, 松下晴彦. 胸部異常陰影で発見された前立腺癌の2例. *日呼吸会誌*. 2003;41:733-738.
11. 小泉貴裕, 山下与企彦, 橋根勝義, 住吉義光. 肺転移のみを認めた前立腺癌の1例. *西日泌尿*. 2003;65:269-271.
12. 永松弘孝, 増本弘史, 藤原政治, 中原 満. 肺転移を契機に発見された肺のみに転移を有する前立腺癌の1例. *西日泌尿*. 2006;68:329-332.
13. Uemura K, Momozono K, Matsuoka K, Tuchiya J, Koga N, Koga H. Prostate cancer detected from lung metastasis, with no other metastatic lesions: a case report. *Nishinippon J Urol*. 2010;72:465-469.
14. 二宮慶太, 安原裕美子, 小山奈津子, 豊山浩祥. 胆嚢癌根治的切除後に発見された前立腺癌の肺の孤在性転移の1例. *日臨細胞会誌*. 2016;55:263-267.
15. 樋口まどか, 中田寛章, 信濃秀希, 榎並宣裕, 藤岡保範, 篠原正裕, 他. 血痰精査で孤立性の気管支粘膜上皮転移が判明した前立腺癌の1例. *日本胸部臨床*. 2013;72:911-916.