

PSA 著明高値であったが前立腺生検では 診断し得なかった進行前立腺癌の 1 例

清水 浩介¹, 中野 翔平¹, 岡田 能幸¹
長濱 寛二¹, 大久保和俊¹, 安原裕美子²
¹京都桂病院泌尿器科, ²京都桂病院病理診断科

A CASE OF PROSTATE CANCER WITH HIGH LEVELS OF PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN UNDETECTED BY PROSTATE BIOPSY

Kosuke SHIMIZU¹, Shohei NAKANO¹, Yoshiyuki OKADA¹,
Kanji NAGAHAMA¹, Kazutoshi OKUBO¹ and Yumiko YASUHARA²

¹The Department of Urology, Kyoto Katsura Hospital

²The Department of Pathology, Kyoto Katsura Hospital

A 79 year-old-man visited our hospital with right back pain. Computed tomography suggested external iliac and para-aortic lymphadenopathy. Serum prostate specific antigen (PSA) increased to 335 ng/ml and prostate cancer was highly suspected. We performed transperineal prostate biopsies two times, but could not detect prostate carcinoma cells. Multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) indicated no suspicious malignant lesions in the prostate. Laparoscopic biopsy of the right obturator lymph nodes was performed and histological examination, including immunohistochemical staining with PSA, confirmed lymph node metastasis from prostate cancer. After endocrine therapy was started, serum PSA levels declined and lymph nodes shrunk. In cases of negative prostate biopsies despite high serum PSA levels, aggressive indication for biopsy of metastatic lesion and histological inspection is highly recommended. (Hinyokika Kyo 65 : 75-80, 2019 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_65_3_75)

Key words : Metastatic prostate cancer, Carcinoma of unknown primary, Prostate biopsy, Laparoscopic lymph node dissection, Multiparametric MRI

緒 言

PSA は固形腫瘍における最も優れた腫瘍マーカーの 1 つである。PSA は炎症や前立腺肥大症などの良性疾患でも上昇することがあるが、50 ng/ml 以上で

あれば93%の症例で前立腺生検により前立腺癌の診断がつくことが報告されている¹⁾。今回われわれは 300 ng/ml 以上と著明な上昇から前立腺癌を強く疑ったが 2 度の前立腺生検にても癌を検出できず、リンパ節生検で診断しえた前立腺癌の 1 例を経験したので報告す

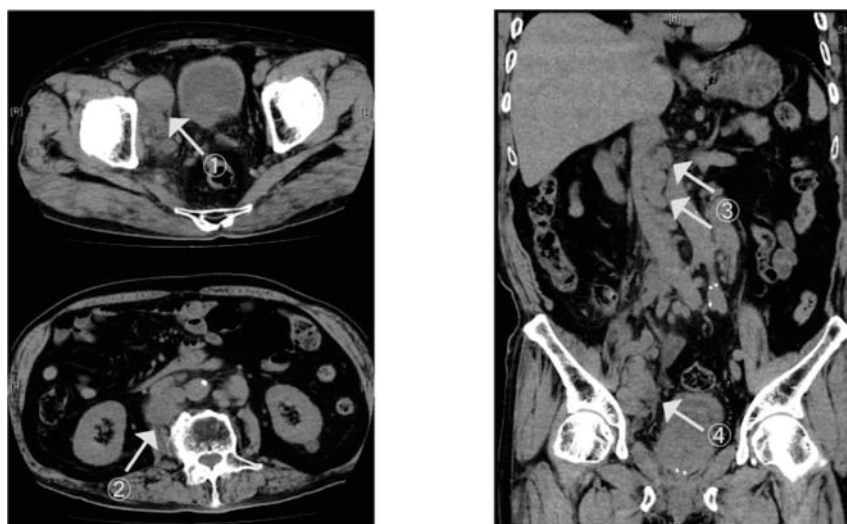


Fig. 1. CT images showing paraaortic and iliac lymph node enlargement (1, 4 : iliac lymph nodes, 2, 3 : paraaortic lymph nodes).

る.

症 例

患 者：79歳，男性

主 訴：右腰背部痛

既往例，家族歴：特記すべきことなし

現病歴：2016年9月，上記主訴で当院整形外科を受診，尿潜血陽性を指摘され右尿管結石疑いで当科紹介となった。初診時に施行したCT 所見では明らかな尿管の拡張や尿管結石を認めず，下大静脈から腹部大動脈周囲，両側総腸骨動脈周囲，右閉鎖域に多数リンパ

節腫大が認められた (Fig. 1)。血液検査で血算・生化学に異常は認めず。腫瘍マーカーは PSA が 335 ng/ml と異常高値，sIL2-R は 872 U/ml であった。尿所見では顕微鏡的血尿を認め，尿細胞診・腹部超音波断層検査・膀胱鏡検査では異常は認めなかった。検査所見から前立腺癌の多発リンパ節転移を第一に疑った。PSA が著明な高値にもかかわらず，直腸診や腹部超音波断層検査では明らかな癌を疑う所見は認めなかった。

2016年10月仙骨麻酔下で経会陰的前立腺生検 (PZ 4カ所) を施行するも，癌は検出されなかった (Fig. 2)。追加の画像検査として MRI を施行，拡散強調

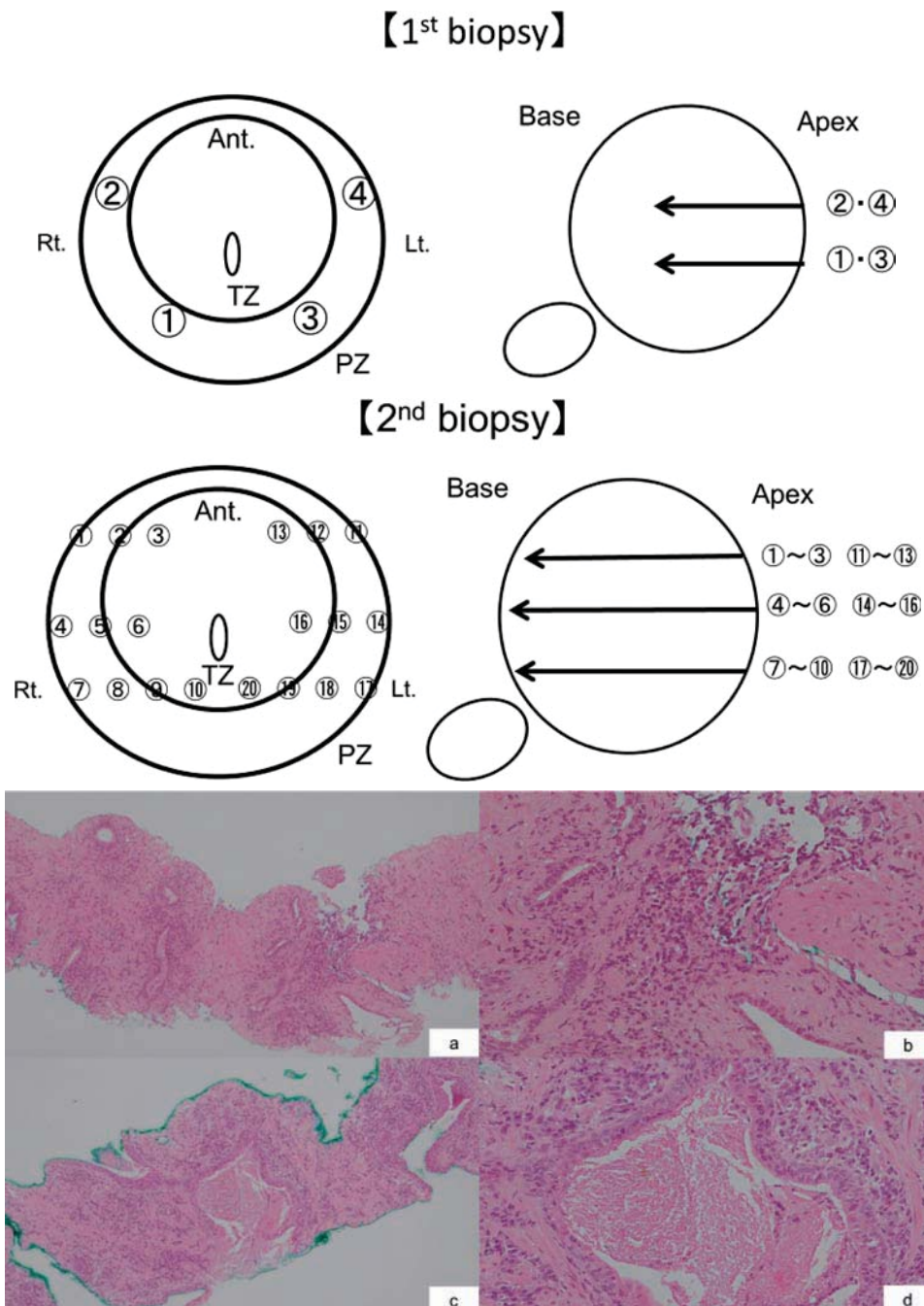


Fig. 2. The schema and histopathological examination of prostate by transperineal needle biopsy (a and b: 1st examination; c and d: 2nd examination).

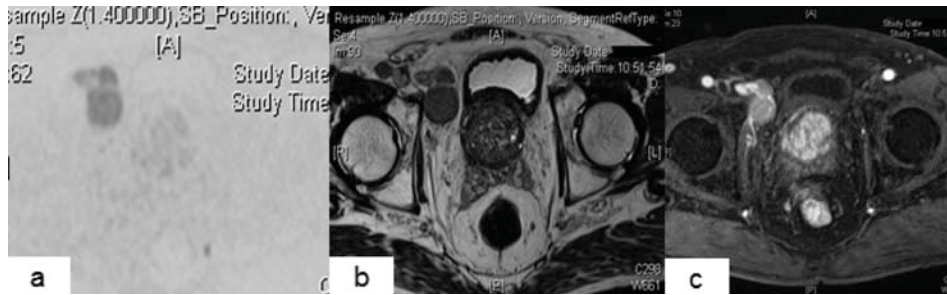


Fig. 3. MRI showing no malignant lesion in prostate in DWI (a), dynamic enhanced image (b), and T2WI (c).

像・T2強調画像・T1造影画像を組み合わせた multi-parametric な検索でも癌を疑う所見は認めなかった (Fig. 3). PSAを再検したが, 以前同様 322 ng/ml と高値であったため, 2016年11月, 腰椎麻酔下で20カ所経会陰的前立腺生検を施行した. PZ, TZの本数を増やし, かつ, 前立腺底部の癌も検出できるように意識して深い部位を採取するも, 癌は検出されなかった

(Fig. 2). 病理学的な診断をえるため画像検査で認めた右閉鎖リンパ節の生検を施行する方針とした. 2017年1月, 腹膜外アプローチで腹腔鏡下リンパ節生検を施行した.

病理結果: 右閉鎖リンパ節の HE 染色で異型の腺管構造認め, Gleason score 4+4 の adenocarcinoma の所見であった. 免疫染色でも AMACR・PSA 染色は陽

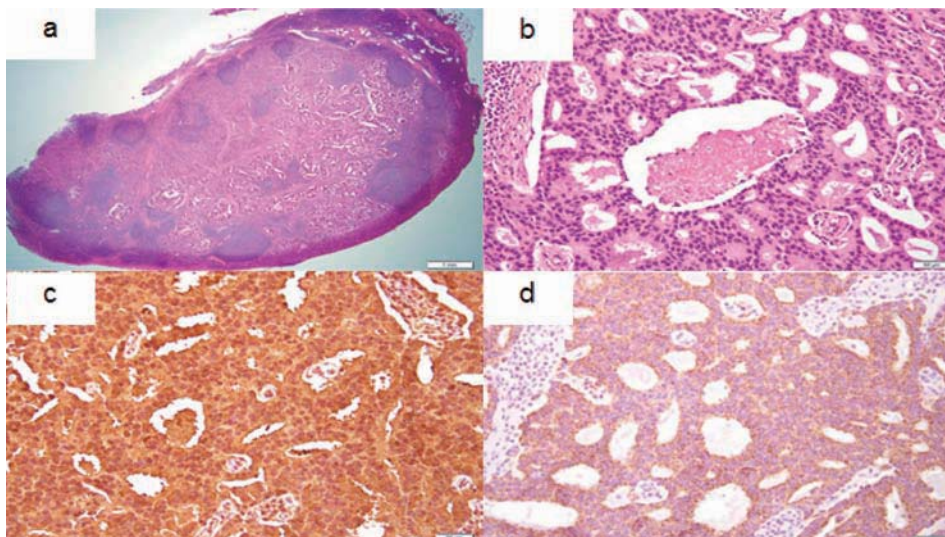


Fig. 4. Histopathological examination of the right obturator lymph node showing adenocarcinoma in HE staining (a and b), positively stained for PSA (c) and AMACR (d).

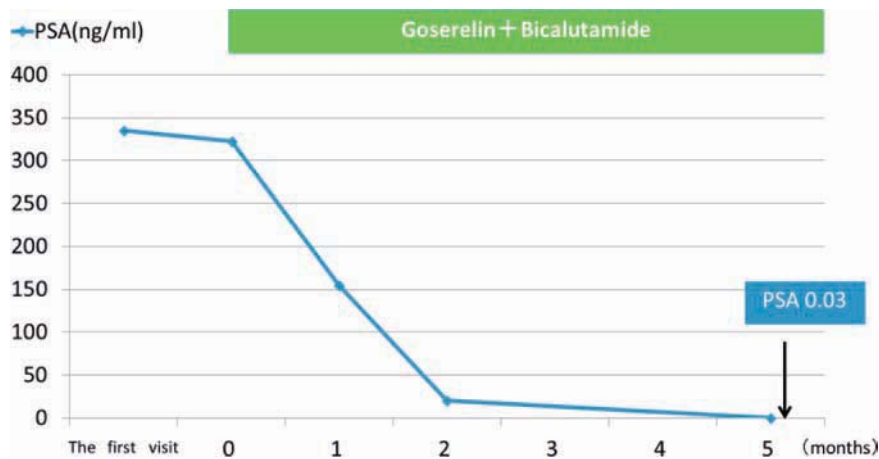


Fig. 5. Transitive graph of PSA after androgen deprivation therapy (ADT).

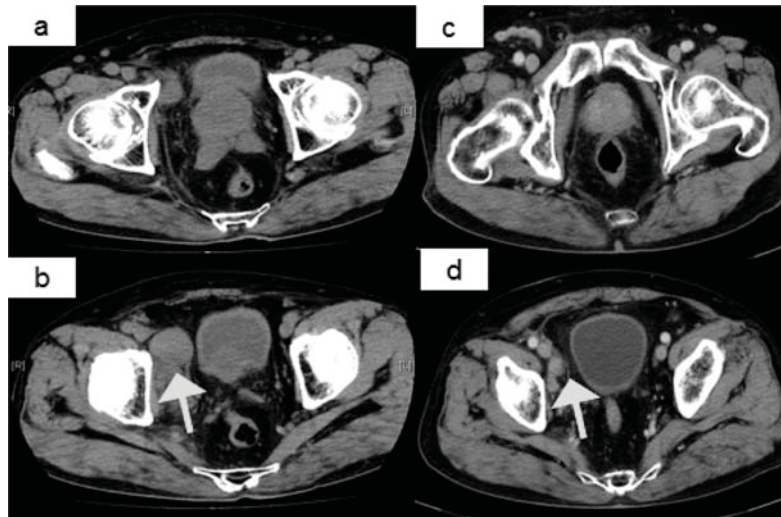


Fig. 6. CT scan showing that prostate and lymph nodes had shrunk after androgen deprivation therapy (ADT) (c and d) compared with before ADT (a and b).

性で $ck7 \cdot 20$ はともに陰性で前立腺原発と判断しうる結果であった (Fig. 4).

経過：骨シンチを施行するも明らかな転移所見認めず病理所見から前立腺癌 cTxN1M1a stage D2 と診断，ホルモン療法を開始して5カ月の時点で PSA は 0.03 ng/ml と著明に低下 (Fig. 5)，ホルモン療法開始後5カ月の CT では前立腺は 53 g から 45 g と約80%の縮小，一方閉鎖リンパ節は著明な縮小，RECIST で CR と判断した (Fig. 6)。現在も PSA は低値を維持しており，ホルモン療法を継続中である。

考 察

前立腺生検で診断が得られず転移巣の生検で診断しえた前立腺癌の症例は散見されており²⁻¹⁰⁾，調べうる限りでは本邦で本症例を含め10例報告されている (Table 1)。すべての症例で診断時 PSA は 50 ng/ml 以上と高値であり，中には， $4,000 \text{ ng/ml}$ を超えている症例もあった。多くの症例で生検のアプローチを変更

しているにもかかわらず，前立腺生検では診断しえなかった。また，症例によっては50カ所採取しても原発巣の生検で確定診断がつかず，転移巣をサンプリングすることによりいずれも前立腺癌と診断しているものもあった¹⁰⁾。

本症例において前立腺生検で診断しえなかった理由は次の2つが考えられる。まず，大きく，①前立腺に癌はあったが生検で病巣にあたらなかった可能性，②前立腺内に癌病変が存在しなかった可能性，である。

まず，①前立腺に癌はあったが生検で病巣にあたらなかった可能性だが，生検の方法，回数，1回あたりの生検本数が重要なポイントとなる。前立腺の生検を行う場合，target biopsy で診断率が上がることは報告されている¹¹⁾が，本症例では MRI や TRUS といった画像検査で所見を認めず target biopsy は施行することはできなかった。また生検本数についてだが PSA が 20 ng/ml 以上であれば生検本数としては6本で十分との報告がある¹⁾。本症例では PSA が 322 ng/ml と著

Table 1. Summary of 10 reported cases with negative prostate biopsies and positive biopsies from metastatic lesions (HSPC: Hormone Sensitive Prostate Cancer CRPC: Castration Resistant Prostate Cancer)

| Case | Age | PSA (ng/ml) | Prostate Biopsy R: transrectal P: transperineal | Definitive diagnosis | Prognosis | Remarks |
|----------------|---------|-------------|---|-----------------------------|----------------|-----------|
| Masubuchi 1997 | Unknown | 100 | Unknown | Cervical Lymph Nodes | Survive (10W) | Unknown |
| Sato 1999 | 73 | 100 | R (8) | Cervical Lymph Nodes | Survive (2Y) | HSPC |
| Nakata 2005 | 61 | 56.3 | R (9)/R (2) and P (10) | Pubis | Survive (2Y8M) | HSPC |
| Ueda 2007 | 80 | 259 | P (6)/P (12) | Pubis | Dead (55 days) | CRPC |
| Wakatabe 2009 | 69 | 96 | R (4)/P (22) | Bone | Dead (6M) | CRPC |
| Makino 2009 | 75 | 4,222 | P (12)/P (14)/P (15) | Iliac | Unknown | Unknown |
| Shin 2011 | 75 | 439 | R (20)/TURP | Ureter | Survive (12W) | HSPC |
| Fukumoto 2011 | 66 | 88 | P (8)/P (10)/P (17)/R (3) | External Iliac Lymph Nodes | Survive (2M) | HSPC |
| Haraoka 2014 | 62 | 126 | P (16)/P (16)/P (2)/P (16) | Left Subclavian Lymph Nodes | Survive (2Y1M) | HRPC (8M) |
| Our Case | 74 | 335 | P (4)/P (20) | Right Closure Lymph Nodes | Survive | HSPC |

明高値であったので, 初回の生検本数は4本で十分と考えた. 仮に初回に6本採取していたとしても陽性ではなかったと思われるが, この点については反省すべきなのかもしれない. 前立腺の生検回数については過去の類似した報告で複数回施行している. PSA 50 ng/ml 以上で前立腺生検を施行し癌を同定できるのは93%と報告されており¹⁾, 過去の報告や文献からは理論上生検は2回施行で十分であったと考える.

次に再生検の生検本数が適切であったかについて検討した. 通常再生検では20本以上が推奨されている. また前立腺の大きさに応じて本数を増やす「saturation biopsy」の概念もある¹¹⁾. この報告では平均23本の生検を施行し34%の症例で癌を検出したことで, 再生検での有用性を示した. われわれは今回2回目の生検で20本採取しており, 前立腺の病変を網羅するのに十分な本数と考えられる.

アプローチの変更については, Campbell-Walsh Urology によると経直腸アプローチで陰性であった場合, 移行域を中心に経会陰を組み合わせると検出率が上がると記載されている¹²⁾. 残念ながらその逆(経会陰アプローチで陰性の場合の経直腸アプローチの適応)については十分な知見はないが, 経直腸といった異なるアプローチを組み合わせると検出率が上がると考えられる. 本症例では2回目の多部位生検も経会陰のみで施行しており, そこは反省点と考える.

次に, ②前立腺内に癌が存在しなかった可能性については, 原発巣の「burned out」が考えられる. Burned out tumor は精巣腫瘍でよく知られる現象である. 精巣内の腫瘍は原発巣であるにもかかわらず組織学的に退縮し viable cell を認めず癒痕化する. 転移巣では腫瘍の増殖を来し, その転移巣の症状が前面に出現する¹³⁾. 仮説の域を出ないが, 本症例は前立腺癌の burned out tumor に当てはめることも可能である. 前立腺癌では, 多発転移がある状態での原発巣摘除は通常は行わないため, 原発巣での癒痕化の有無などは確認できない. 本症例における2回の生検の病理組織像を見直しても石灰化や線維性の癒痕組織は認めなかった. さらに前立腺癌での「burned-out tumor」を支持する論文報告はなかった. 以上より「burned-out tumor」の可能性についてこれ以上検証することはできなかったが, 今後の知見や症例の蓄積に期待したい.

リンパ節の生検方法についてはCTや超音波ガイド下の針生検, 腹腔鏡下の組織生検などが考えられる. 本症例では経会陰的前立腺生検を2回施行して陰性であった. そのため十分な組織採取が確定診断に必要と考え, 腹腔鏡下での組織生検を選択した.

原発巣自体が生検で病変が検出できないにもかかわらず, 転移巣が high volume となっている理由につい

ても考察した. 近年 metastasis-to-metastasis という概念が注目されている. これは前立腺癌が転移を繰り返すうちに新たな遺伝子変異が蓄積され, 転移巣でより悪性度が高くなりさらなる転移を起こす, というものである. Gundem らは, 前立腺癌組織の遺伝子解析において, 転移巣で BRCA や p53 などの癌抑制遺伝子に変異を来し, より悪性度が高くなることを報告している^{15,16)}. これも推測の域を越えないが, この概念は多発リンパ節転移を来しているにも関わらず, 原発巣で癌が同定できなかったことの裏付けになるかもしれない.

結 語

PSA が著明高値であったが前立腺生検では確定診断できず, リンパ節生検により診断を確定した前立腺癌の1例を報告した. PSA 著明高値であっても前立腺生検での癌の同定が難しいことも稀に存在し, その場合転移巣の生検を積極的に考慮すべきである.

文 献

- 1) Philip J, Manikandan R, Javle P, et al.: Prostate cancer diagnosis: should patients with prostate specific antigen > 10 ng/ml have stratified prostate biopsy protocols? *Cancer Detect Prev* **32**: 314-318, 2009
- 2) 杵渕裕貴子, 佐藤大祐, 宮下由紀恵, ほか: 転移巣より前立腺オカルト腺癌が疑われた1例. *泌尿器外科* **10**: 1329, 1997
- 3) Sato D, Miyashita Y, Himura I, et al.: A suspected case of occult prostatic carcinoma in a patient presenting with gastrointestinal symptoms. *東邦医会誌* **46**: 163-168, 1999
- 4) 中田誠司, 中野勝也, 高橋溥朋, ほか: 骨転移巣生検で病理学的に診断された前立腺癌の1例. *日泌尿会誌* **96**: 507-510, 2005
- 5) 上田康生, 樋口喜英, 橋本貴彦, ほか: 転移巣骨生検によって診断が得られた前立腺癌の1例. *泌尿紀要* **53**: 327-330, 2007
- 6) 若田部陽司, 大草 洋, 田畑健一, ほか: 多発性骨腫瘍を有し, PSA 高値にも関わらず診断困難であった前立腺癌2症例. *神奈川医会誌* **36**: 202-203, 2009
- 7) 牧野武朗, 黒川公平, 根岸 幾, ほか: 骨転移巣生検で確定診断された前立腺癌の1例. *日泌尿会誌* **100**: 417, 2009
- 8) 慎 武, 弓狩一晃, 大日方大亮, ほか: 尿管転移により診断がついた前立腺癌の1例. *泌尿器外科* **24**: 65-68, 2011
- 9) 福本 亮, 惣田哲次, 上原 満, ほか: リンパ節転移巣から診断が得られた前立腺癌の1例. *泌尿紀要* **58**: 557-560, 2012
- 10) 原岡政貴, 高向茉莉子, 豊永洋一郎, ほか: 原発巣が指摘できなかった多発リンパ節転移を有する前立腺癌の1例. *日泌尿会誌* **105**: 212-217,

- 2014
- 11) 前立腺癌 診療ガイドライン2016年度版 日本泌尿器科学会編 : 75-77
 - 12) Trabulsi EJ, Halpern EJ and Gomella LG : Ultrasonography and biopsy of the prostate. In : Campbell-Walsh Urology. Edited by McDougal WS, Wein AJ, Novick AC, et al. 10th ed., pp 2735-2741, Elsevier Health Sciences, Philadelphia, 2011
 - 13) 北原克教, 堀 淳一, 徳光正行, ほか : 精巣原発が示唆された精巣微小石灰化病変を有する後腹膜胚細胞腫瘍の2例 : 後腹膜胚細胞腫瘍の原発についての考察. 泌尿紀要 **49** : 291-295, 2003
 - 14) Minamimoto R, Senda M, Jinnouchi S, et al. : Detection of prostate cancer by an FDG-PET cancer screening program : results from a Japanese nationwide survey. Asia Ocean J Nucl Med Biol **2** : 19-23, 2014
 - 15) Gudem G, Loo P, Kremeyer B, et al. : The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer. Nature **520** : 353-357, 2015
 - 16) Haffner M, Mosbrugger T, Esopi D, et al. : Tracking the clonal origin of lethal prostate cancer. J Clin Invest **123** : 4918-4922, 2013

(Received on July 17, 2018)

(Accepted on November 26, 2018)