

前立腺全摘除術における拡大リンパ節郭清と 限局リンパ節郭清の前向き比較検討

松本 隆児*, 坂下 茂夫
帯広厚生病院泌尿器科

PROSPECTIVE STUDY OF EXTENDED VERSUS LIMITED LYMPHADENECTOMY IN PATIENTS UNDERGOING RADICAL PROSTATECTOMY WITH LOCALIZED PROSTATE CANCER

Ryuji MATSUMOTO and Shigeo SAKASHITA
The Department of Urology, Obihiro Kosei Hospital

Patients undergoing radical prostatectomy at our hospital from January 1995 until March 2008 were subjected to limited lymphadenectomy involving only the obturator nerve lymph node. In contrast to published reports, of 488 biopsies, we encountered only three cases of lymph node metastasis. Therefore, starting in April 2008, we conducted a prospective study of limited versus extended lymphadenectomy, the latter involving the obturator fossa and internal iliac lymph nodes. One hundred patients undergoing radical prostatectomy from April 2008 until January 2010 were divided into two groups depending on whether they underwent extended lymphadenectomy (n = 49) or limited lymphadenectomy (n = 51). There were no significant differences in the patient background, estimated blood loss, or operation time between the two groups. Lymph node metastases were not detected in either group. A significantly greater number of lymph nodes was obtained from the extended lymphadenectomy group (average 14.1) than from the limited lymphadenectomy group (average 8.3; $p < 0.01$). Complications possibly attributable to lymphadenectomy included lymphocele in two patients in the limited group and one patient in the extended group. Extended lymphadenectomy was determined to be a safe procedure that provides the pathologist with a large sample size. None of the patients in either group harbored a detectable lymph node metastasis.

(Hinyokika Kyo 57 : 359-362, 2011)

Key words : Prostate cancer, Radical prostatectomy, Extended lymphadenectomy

緒 言

前立腺全摘除術時のリンパ節郭清は、診断的な意義があるとされているが、その郭清範囲については以前より議論となっている^{1,2)}。また、リンパ節郭清を広範囲に行うことに伴う合併症の危険について報告されている^{3,4)}。前立腺全摘除術におけるリンパ節転移陽性率は、本邦では5~10%の報告が多いが^{5,6)}、当院で1995年1月から2008年3月までに行った前立腺全摘除術488例のうちリンパ節転移陽性症例は3例と少なかった。高リスク症例が少ないことや術前内分泌治療が行われていた症例を含んでいることがその原因かもしれないが、従来のリンパ節郭清は閉鎖神経リンパ節のみを対象としており、狭い郭清範囲とリンパ節転移陽性症例が少ないことが関連している可能性もあった。Heidenreichらは限局性前立腺癌に対して、拡大リンパ節郭清でリンパ節転移陽性率が上がるので拡大リンパ節郭清を勧めており¹⁾、また Miyakeらは、日

本人男性において前立腺全摘除術時の閉鎖リンパ節郭清のみでは、郭清範囲として不十分であることを指摘している⁶⁾。そこで、郭清範囲を広げることでリンパ節転移陽性率が上がるのか、また拡大リンパ節郭清を安全に施行できるのかを検証するため、当院では2008年4月より、Baderらが提唱した閉鎖神経リンパ節に閉鎖孔リンパ節・内腸骨リンパ節を加えた拡大リンパ節郭清^{7,8)}を行った群と、これまで同様の閉鎖神経リンパ節郭清のみ行う限局リンパ節郭清群の2群に分けて、前向きに比較検討をしたので報告する。

対象と方法

2008年4月から2010年1月までに帯広厚生病院泌尿器科で臓器限局性前立腺癌に対して恥骨後式前立腺全摘除術を施行された103例のうち、拡大または限局リンパ節郭清を行うこと、その意義、合併症について術前に説明をして、書面により同意を得られた100例を対象とした。これらの症例に術前内分泌治療が行われていた症例は含まれていなかった。このうち外腸骨静脈から閉鎖神経までの間を郭清する閉鎖神経リンパ節

* 現 : 北海道大学医学部腎泌尿器外科学講座

Table 1. Patients characteristics

	限局群	拡大群	p value
平均年齢 (range)	67.3 (53-75)	66.0 (54-75)	p=0.293*
平均術前 PSA 値 (range)	9.9 ng/ml (1.32-39.5)	9.4 ng/ml (0.9-31.9)	p=0.755*
平均観察期間 (range)	357日 (57-651)	328日 (30-670)	p=0.409*
生検 Gleason score	GS≤7 36, GS≥8 15	GS≤7 35, GS≥8 14	p=0.926**
cT stage	cT1c 34, cT2 17	cT1c 39, cT2 10	p=0.146**
リスク分類 (D'Amico)	Low 10, Intermediate 23, High 18	Low 11, Intermediate 21, High 17	p=0.938**
全摘標本 Gleason score	GS≤7 33, GS≥8 18	GS≤7 36, GS≥8 13	p=0.344**
pT stage	pT2 44, pT3 7	pT2 44, pT3 5	p=0.588**

* unpaired t-test, ** chi square test

郭清のみの限局リンパ節郭清群が51例、閉鎖孔リンパ節・内腸骨リンパ節を加えた拡大リンパ節郭清群が49例で、2群への振り分けは各術者(計7名)が術前臨床情報に関わらず限局郭清と拡大郭清を交互に施行することによって振り分けられた。これら2群間で、prospective に以下の項目を比較検討した。すなわち、①患者背景、②郭清リンパ節数、リンパ節転移の有無(2008年4月~2009年3月に行われた62例については、通常の Hematoxylin and Eosin (HE) 染色, cytoke-
ratin・CAM 5.2 免疫染色で転移が疑われる所見があった場合に、PSA 免疫染色を加えて、微少転移の有無についても調べた)、③周術期成績、合併症の有無、④術後経過、PSA 再発の有無(PSA 再発は PSA 0.2 ng/ml 以上と定義した)について検討した。統計学的処理は、患者背景、郭清リンパ節数、周術期成績の群間比較に unpaired t-test および chi square test を、PSA 再発率の算定には Kaplan-Meier 法を用い、有意差の検定は log-rank test にて行った。なお、 $p<0.05$ を有意差ありと判定した。

結 果

1. 患者背景 (Table 1)

手術時年齢、術前 PSA 値、平均観察期間、生検 Gleason score、cT stage、術前リスク分類 (D'Amico)、全摘標本 Gleason score、pT stage いずれの項目も両群間に有意差を認めなかった。

2. 郭清リンパ節数、リンパ節転移の有無 (Table 2)

Table 2. The number of dissected nodes and presence or absence of positive nodes

	限局群	拡大群	p value
平均郭清リンパ節数 (range)	8.3 (2-19)	14.1 (5-33)	$p<0.01^*$
右閉鎖	4.2 (0-10)	3.9 (0-7)	
左閉鎖	4.1 (1-12)	4.2 (0-12)	
右閉鎖孔		0.75 (0-5)	
左閉鎖孔		0.82 (0-5)	
右内腸骨		2.2 (0-6)	
左内腸骨		2.3 (0-7)	
リンパ節転移の有無	N0 51, N1 0	N0 49, N1 0	

* unpaired t-test

郭清リンパ節数は、限局群で平均8.3個に対して拡大群で平均14.1個と有意に拡大群でリンパ節郭清数が多かった ($p<0.01$)。拡大群の郭清リンパ節の内訳は、閉鎖神経リンパ節平均8.1個、閉鎖孔リンパ節平均1.6個、内腸骨リンパ節平均4.5個であった。両群ともリンパ節転移症例は、含まれていなかった。2008年4月から2009年3月までに行われた62例では、PSA 免疫染色を加えて微少転移の検索を行っているが、やはり微少転移を含めてリンパ節転移陽性例を認めなかった。

3. 周術期成績、合併症の有無 (Table 3)

手術時間、出血量に関して両群間で有意差を認めなかった。同種血輸血を要した症例は、限局群3例、拡大群5例に認めた。術後ドレーンは、出血を疑う所見

Table 3. Operation outcome and complications

	限局群	拡大群	p value
平均手術時間 (range)	154分 (102-218)	161分 (107-258)	p=0.257*
平均出血量 (range)	901 ml (230-3,790)	1,061 ml (334-4,170)	p=0.275*
同種血輸血	あり 3例	あり 2例	
平均ドレーン留置期間 (range)	3.31日 (2-7)	3.11日 (2-6)	p=0.586*
尿管・閉鎖神経損傷	なし	なし	
リンパ瘻	2例	1例	

* unpaired t-test

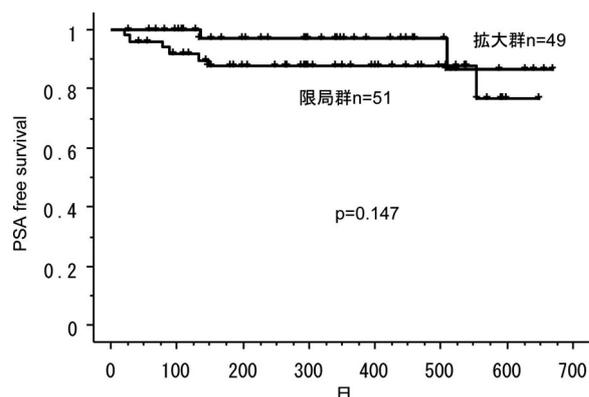


Fig. 1. Postoperative PSA-free rate.

がなく1日50 ml以下となったら抜去している。ドレーン留置期間は限局群平均3.31日(2~7), 拡大群平均3.11日(2~6)で, 両群間で有意差がなかった。リンパ節郭清に伴う合併症として, 術中腸骨血管・尿管・閉鎖神経損傷や直腸損傷は両群とも認めなかった。リンパ瘻を疑う所見としてドレーン排液がしろう液性で1日50 ml以上5日以上持続とした場合, 限局群2例, 拡大群1例に認めたが, いずれの症例もドレーン抜去後の臨床的問題はおこらなかった。術後深部静脈血栓症やリンパ浮腫を疑う症例は, 両群とも認めなかった。

4. 術後経過, PSA再発の有無 (Fig. 1)

限局群で51例中21例(41.2%)に, また拡大群で49例中15例(30.6%)に切除断端陽性症例を認めた。PSA再発は, 限局群で観察期間に7例認め, PSA非再発率は2年76.6%であった。拡大群では, PSA再発を2例認め, PSA非再発率は2年86.5%であった。両群間でPSA再発に有意差を認めなかった($p=0.147$)。

両群合わせたPSA再発症例9例のうち8例がcT2で, これらの術前平均PSAは22.56 ng/ml(4.83~39.45 ng/ml)と高かった。また病理学的病期はpT2が6例, pT3aが1例, pT3bが2例であった。Gleason scoreは全例7以上で, うち5例がGleason score 9と高値であり, 切除断端陽性は9例中8例(88.9%)に認めた。観察期間中の癌死症例や他因死症例は認めなかった。

考 察

前立腺全摘除術におけるリンパ節郭清は, 診断的意義があるが治療的意義は少ないと考えられている。郭清範囲を広げることによって, リンパ節転移の検出率が上がる可能性はあるが, 郭清範囲をどこまで行うかについては, 現在も議論の余地がある。Clarkらは拡大リンパ節郭清と限局リンパ節郭清の前向き比較試験を行っているが, リンパ節転移陽性率に差はなく, 拡大リンパ節郭清の方が合併症を起こすリスクが高いと

いう結果であった³⁾。Muschらは1,380例の前立腺全摘除術症例を後ろ向きに検討して, 拡大リンパ節郭清の方がリンパ瘻形成のリスクが高かったと結論している⁴⁾。拡大リンパ節郭清の郭清範囲は報告により異なり, Clarkらは頭側を総腸骨動脈分岐部から2 cm, 末梢側をCloquetリンパ節, 外側を陰部大腿神経, 内側を膀胱壁としている³⁾。Muschらは閉鎖神経リンパ節に内腸骨動脈リンパ節, hypogastric veinに沿ったリンパ節を拡大リンパ節郭清の範囲としており⁴⁾, われわれが則ったBaderらの行った拡大リンパ節郭清^{7,8)}に範囲に近い。

今回の当科での検討では, 拡大リンパ節郭清の方が郭清リンパ節数は多かったが, 両群ともリンパ節転移陽性例を認めなかった。初期1年間62例では免疫染色を追加して微少転移の検索を行ったが, 陽性例は認めなかった。リンパ節転移陽性例を認めなかった理由として, さらなる拡大リンパ節郭清(総腸骨動脈リンパ節, 外側を陰部大腿神経まで拡げるなど)が必要であった可能性がある一方, われわれの手術対象とした患者群にはPSA高値例が少なかったことがあげられる。当院のある十勝地区では前立腺検診が普及しており, 手術対象患者には検診でみつかるとcT1c症例が多く, cT3症例は手術適応から除外されている事が大きいと思われる。Heidenreichらは限局性前立腺癌に対して, 拡大リンパ節郭清でリンパ節転移陽性率が上がり, 拡大リンパ節郭清を勧めている¹⁾。彼らの拡大リンパ節郭清範囲は, 外腸骨, 総腸骨, 閉鎖, 内腸骨, 仙骨前面と広く, 郭清リンパ節数も平均28個と多い。しかし, 彼らの検討でリンパ節転移陽性症例の術前PSA平均値は59.9 ng/mlと今回のわれわれの検討における対象症例(拡大群平均8.8 ng/ml)に比べてはるかに高かった。本邦では, Miyakeらが178例の前立腺全摘除術で外腸骨リンパ節と閉鎖リンパ節を郭清して, 13例のリンパ節転移陽性例を認めたと報告している⁶⁾。治療前PSA値 ≥ 20 ng/ml, 生検Gleason score ≥ 8 , 生検コア陽性 $\geq 50\%$ のうち2項目以上認めた高リスク患者49例では24.5%, それ以外の低リスク患者129例では0.8%に組織学的にリンパ節転移を認めたといい。当科での検討では, 治療前PSA値 ≥ 20 ng/mlかつ生検Gleason score ≥ 8 の症例が9例含まれていたが, リンパ節転移陽性例を認めなかった。今回の検討以前に当科で行われた前立腺全摘除術488例のうち3例にリンパ節転移陽性を認めたが, それらの症例はいずれも治療前PSA ≥ 20 ng/mlかつ生検Gleason score ≥ 8 であった。逆に低リスク前立腺癌(cT2以下かつ生検Gleason score ≤ 6 かつ治療前PSA < 10 ng/ml)は, 今回の検討では限局群で17例, 拡大群で23例認めたが, それらに関してはリンパ節郭清の診断的・治療上の意義は少なく, リンパ節郭清を省略しても問題な

いかかもしれない。実際、低リスク前立腺癌ではリンパ節郭清が PSA 再発率の低下に寄与しないという報告があり⁹⁾、EAU のガイドラインでも、低リスク症例にはリンパ節郭清は勧められていない¹⁰⁾。一方、中リスク以上の症例には拡大リンパ節郭清が推奨されている。最近では、リンパ節郭清数が多い方が、長期成績が良いという報告も出てきており、今後のさらなる検討が必要である^{11,12)}。本研究では平均観察期間が短く、また PSA 再発症例の多くは断端陽性例であり局所再発の可能性もあることから、治療的意義について議論するには不十分である。切除断端陽性率が高くなっている理由として、術者 7 名で行われており、個々の手術手技の問題であるかもしれない。

拡大リンパ節郭清で限局リンパ節郭清に比べ平均手術時間は長く、平均出血量も多くなると推察されるが、今回の検討ではこれらの手術侵襲の大きさに関して両群間に統計学的有意差を認めなかった。合併症については、Musch らがリンパ瘻のリスクについて言及しているが⁴⁾、今回の検討ではドレーンは全例 1 週間以内に抜去できており、術後下肢浮腫など臨床的に問題となるようなリンパ瘻・深部静脈血栓症を認めなかった。拡大リンパ節郭清は、限局リンパ節郭清に比べ手技的にはやや煩雑ではあるが、一般泌尿器科手術に習熟した術者あるいは指導者のもとでは合併症リスクをあげるものではないと考えられた。

本研究の問題点として、厳密な無作為ランダム化が行われていないということが挙げられる。両群間で患者背景に有意差はなかったが、PSA が高く、臨床病期の高い症例が拡大群を行う予定の術者に無意識に振り分けられる可能性がある。また、BMI 高値や下腹部手術既往など手術難易度が高いと考えられる症例が限局群となるように術者が選択されているために、手術成績に両群間で有意差が出ていない可能性もある。対象症例 100 例で検討しているが、症例数が充分でないことが原因かもしれない。

結 語

局所限局前立腺癌に対する前立腺全摘除術時の拡大リンパ節郭清は、安全に施行することができ、限局リンパ節郭清より多くのリンパ節を郭清することができた。今回の検討では、リンパ節転移陽性例は認められなかった。

文 献

1) Heidenreich A, Varga Z and Von Knobloch R:

- Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* **167**: 1681-1686, 2002
- 2) Link RE and Morton RA: Indications for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer. *Urol Clin North Am* **28**: 491-498, 2001
- 3) Clark T, Parekh DJ, Cookson MS, et al.: Randomized prospective evaluation of extended versus limited lymph node dissection in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* **169**: 145-147, 2003
- 4) Musch M, Klevecka V, Roggenbuck U, et al.: Complications of pelvic lymphadenectomy in 1380 patients undergoing radical retropubic prostatectomy between 1993 and 2006. *J Urol* **179**: 923-929, 2008
- 5) 宮前公一, 木谷公亮, 宮本健次, ほか: 根治的前立腺全摘除術を施行した前立腺癌リンパ節転移陽性例における即時アンドロゲン除去アジュバント療法に関する検討. *日泌尿会誌* **100**: 570-575, 2009
- 6) Miyake H, Sakai I, Harada K, et al.: Is a lymphadenectomy targeting obturator nodes alone an adequate procedure for Japanese men undergoing radical prostatectomy? *Int J Urol* **12**: 739-744, 2005
- 7) Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, et al.: Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* **168**: 514-518, 2002
- 8) Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, et al.: Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. is there a chance of cure? *J Urol* **169**: 849-854, 2003
- 9) Christopher JW, Alwyn MR, Paul WG, et al.: Limited pelvic lymph node dissection does not improve biochemical relapse-free survival at 10 years after radical prostatectomy in patients with low-risk prostate cancer. *Urology* **71**: 141-145, 2008
- 10) Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al.: EAU guideline on prostate cancer. *Eur Urol* **53**: 68-80, 2008
- 11) Joslyn SA and Konety BR: Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* **68**: 121-125, 2006
- 12) Schiavina R, Bertaccini A, Franceschelli A, et al.: The impact of the extent of lymph-node dissection on biochemical relapse after radical prostatectomy in node-negative patients. *Anticancer Res* **30**: 2297-2302, 2010

(Received on December 20, 2010)
(Accepted on April 1, 2011)