

前立腺全摘除術における前立腺前脂肪組織内 リンパ節転移に関する検討

清水 洋祐¹, 小河 孝輔¹, 木田 和貴¹, 土橋 一成²
金丸 聡淳¹, 石原 美佐³, 橋本 公夫³, 伊藤 哲之¹

¹神戸市立西神戸医療センター泌尿器科, ²大津赤十字病院泌尿器科

³神戸市立西神戸医療センター病理診断

LYMPH NODE METASTASIS TO THE PROSTATIC ANTERIOR FAT PAD IN THE PATIENTS TREATED WITH PROSTATECTOMY

Yousuke SHIMIZU¹, Kosuke OGAWA¹, Kazunari KIDA¹, Kazunari TSUCHIHASHI²,
Sojun KANAMARU¹, Misa ISHIHARA³, Kimio HASHIMOTO³ and Noriyuki ITO¹

¹The Department of Urology, Kobe City Nishi-Kobe Medical Center

²The Department of Urology, Otsu Red Cross Hospital

³The Department of Pathology, Kobe City Nishi-Kobe Medical Center

We investigated the prostatic anterior fat pad (PAFP) for the presence of lymph nodes and lymph node metastases after excision during radical prostatectomy for the treatment of prostate cancer. From November 2013 to May 2017, 215 patients underwent radical prostatectomy for localized prostate cancer at our institution. PAFP was removed and sent for pathological analysis routinely to evaluate the presence of lymph nodes and lymph node metastases. Of the 215 patients, 20 (9.3%) had lymph nodes in the PAFP. Among the 20 patients with lymph nodes in the PAFP, 2 patients (10.0% ; 0.9% of all patients) were positive for metastatic prostate cancer. These patients did not have positive nodes elsewhere among the pelvic lymph nodes. There was no significant difference in the clinicopathological features between the patients with lymph nodes in the PAFP and those with no lymph nodes in the PAFP. The present findings are similar to those in the Western population. Considering the very low rate of lymph node metastasis in PAFP, it is necessary to discuss which patients should be selected for pathological analysis of PAFP.

(Hinyokika Kyo 64 : 359-363, 2018 DOI : 10.14989/ActaUrolJap_64_9_359)

Key words : Prostate cancer, Prostate anterior fat pad, Lymph node metastasis

結 言

前立腺前脂肪組織は、前立腺全摘除術における重要なメルクマール（恥骨前立腺靱帯・内骨盤筋膜・陰茎背静脈・前立腺尖部）の確認のために、前立腺表面より剥離されることが多い。しかしながら、この剥離された前立腺前脂肪組織はルーチンに病理診断に提出されることは少ない。2001年に Kothari らが初めて、前立腺全摘除時に剥離された前立腺前脂肪組織内にしばしばリンパ節が存在し、なかにはリンパ節転移を認める症例があることを報告した¹⁾。それ以降も欧米諸国から、前立腺前脂肪組織内のリンパ節やリンパ節転移に関する論文が報告されて来た²⁻⁹⁾。骨盤内リンパ節郭清術は、リンパ節転移の診断において最も確実な方法であり、予後の予測や術後の治療方針の決定に関して重要な役割を担っている。前立腺前脂肪組織内にリンパ節転移を認める症例が存在することを考えると、前立腺前脂肪組織を病理学的に検討することは重要であると考えられる。われわれの知りうる限り、日本人

に関して前立腺前脂肪組織内のリンパ節転移に関する検討は報告されていない。今回われわれは、当院にて施行された前立腺全摘除術251例の前立腺前脂肪組織内リンパ節転移に関して組織学的に検討したので若干の文献的考察を加えて報告する。

対 象 と 方 法

限局性前立腺癌に対し2013年11月から2014年8月までに当院で施行した腹腔鏡下前立腺全摘除術の41例と2014年9月から2017年5月までに施行したロボット支援前立腺全摘除術の174例の計215例を対象とし、臨床病理学的因子に関して検討した。

腹腔鏡下前立腺全摘除術は後腹膜到達法にて施行し、ロボット支援前立腺全摘除術は経腹膜到達法にて施行した。Retzius 腔を展開したのちに、前立腺前面の脂肪を極力摘除する目的で剥離面を恥骨寄りにとり、まず陰茎背静脈浅枝を切断した。続いて側面は内骨盤筋膜が十分に認識できるまで切開し、近位側は膀胱前立腺移行部まで切開して en bloc に摘除し (Fig.

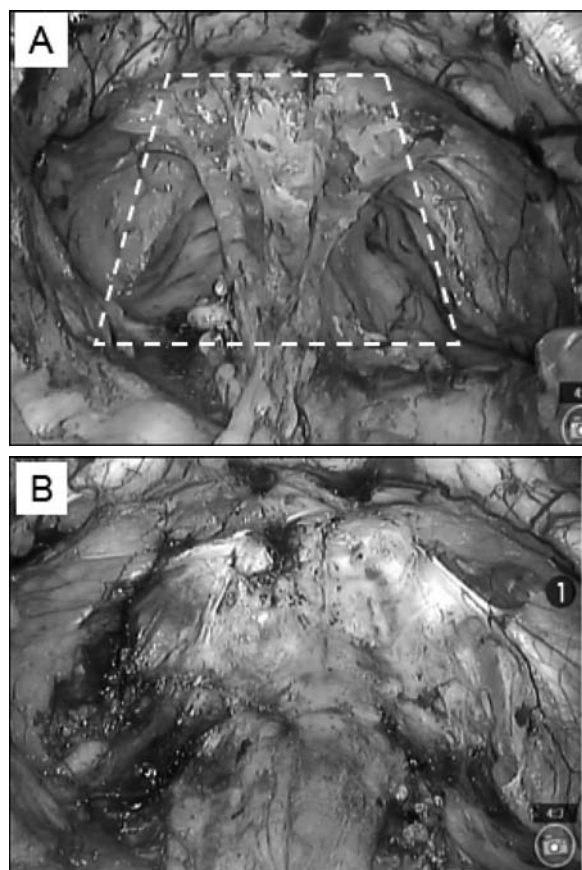


Fig. 1. Prostatic anterior fat pad (PAFP) mobilization. A: Before removing PAFP. White line: the area of removed PAFP. B: After removing PAFP.

1), 別個に前立腺前脂肪組織として病理診断に提出した。前立腺を摘出したのちに骨盤内のリンパ節を郭清し、膀胱尿道吻合を施行し手術を終了した。なお骨盤内リンパ節郭清に関しては、2016年11月までは閉鎖リンパ節のみを対象とした限局リンパ節郭清を施行していたが、2016年12月以降は D' Amico 分類の高リスク症例に対しては外腸骨、内腸骨、閉鎖と尿管交差部までの総腸骨節リンパ節を対象とした拡大リンパ節郭清を施行した。

本研究は神戸市立西神戸医療センターの倫理委員会の承認 (No 2016-33) を得て行った。

2 群間の比較には Fisher's exact test, Mann-Whitney U test を用い、p 値 0.05 未満を統計学的有意差ありとした。

結 果

患者背景を Table 1 に示す。215例全体の年齢の中央値は69歳 (51~79歳)、PSA の中央値は 7.1 ng/ml (3.4~62.8 ng/ml) であった。D' Amico の低リスクは33例 (15.3%)、中リスクは64例 (29.8%)、高リスクは118例 (54.9%) であった。病理結果を Table 2 に示す。215例のうち20例 (9.3%) で前立腺前脂肪組織内にリンパ節を認めた。前立腺前脂肪組織内のリンパ節の個数の中央値は 1 個 (1~4 個) であった。前立腺前脂肪組織内にリンパ節を認めた20例中 2 例 (10.0%, 全体の0.9%) にリンパ節転移を認め、前立

Table 1. Baseline characteristics of patients with absence or presence of lymph nodes in PAFP

	Overall	LN absent in PAFP	LN present in PAFP	P-value
Number of patients (%)	215 (100)	195 (90.7)	20 (9.3)	—
Age, years: median	69	69	69.5	0.769
PSA, ng/ml: median	7.2	7.2	8.1	0.399
BMI, kg/m ² : median	23.75	23.77	23.32	0.468
Surgery				0.593
LRP	41 (19.1)	35 (17.9)	6 (30.0)	
RARP	174 (80.9)	160 (82.1)	14 (70.0)	
Biopsy GS (%)				0.491
6-7	113 (52.6)	104 (53.3)	9 (45.0)	
8-10	102 (47.4)	91 (46.7)	11 (55.0)	
Clinical stage (%)				0.502
T1c	37 (17.2)	32 (16.4)	5 (25.0)	
T2	172 (80.0)	158 (81.0)	14 (70.0)	
T3a	6 (2.8)	5 (2.6)	1 (5.0)	
D' Amico risk (%)				0.84
Low	33 (15.3)	29 (14.9)	4 (20.0)	
Intermediate	64 (29.8)	60 (30.8)	4 (20.0)	
High	118 (54.9)	106 (54.3)	12 (60.0)	

PAFP, Prostate anterior fat pad; LN, Lymph node; BMI, Body mass index; PSA, Prostate-specific antigen; GS, Gleason score.

LRP, Laparoscopic radical prostatectomy.

RARP, Robot-assisted radical prostatectomy.

Table 2. Pathological findings of patients with absence or presence of lymph nodes in PAFP

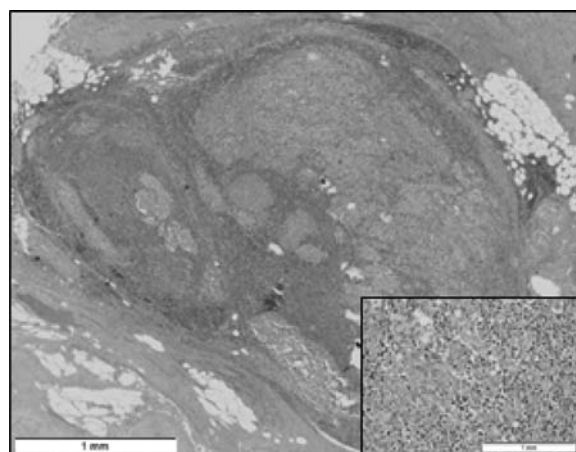
	Overall	LN absent in PAFP	LN present in PAFP	P-value
Number of patients (%)	215 (100)	195 (90.7)	20 (9.3)	—
RP GS (%)				0.999
6-7	126 (58.6)	114 (58.5)	12 (60.0)	
8-10	89 (41.4)	81 (41.5)	8 (40.0)	
pT stage (%)				0.251
pT2	144 (67.0)	133 (68.2)	11 (55.0)	
pT3a	40 (20.5)	34 (17.4)	6 (30.0)	
pT3b	31 (14.4)	28 (14.4)	3 (15.0)	
pN stage (%)				0.235
pN-	205 (95.3)	187 (95.9)	18 (90.0)	
pN+	10 (4.7)	8 (4.1)	2 (10.0)	
Margin (%)				0.777
RM0	167 (77.7)	152 (77.9)	15 (75.0)	
RM1	48 (22.3)	43 (22.1)	5 (25.0)	

PAFP, Prostate anterior fat pad; LN, Lymph node; RP, radical prostatectomy.
GS, Gleason score; RM, Resection margin.

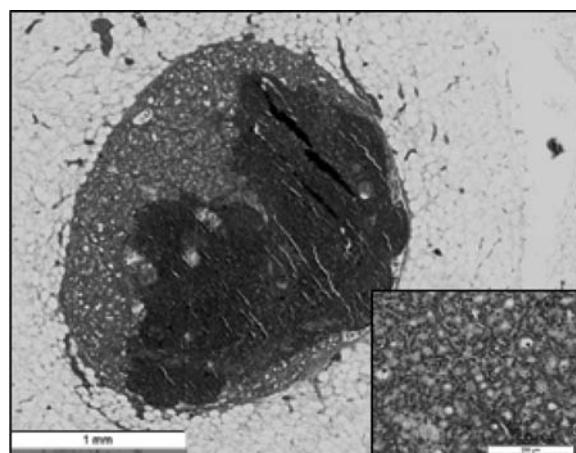
腺前脂肪組織内リンパ節を認めなかった195例中8例(4.1%)にリンパ節転移を認めた。リンパ節転移に関して両群間に有意差を認めなかった。また、年齢・PSA・BMI・術式・生検 Gleason score・臨床病期・D'Amico の分類・摘出標本の Gleason score・病理学的病期・切除断端に関して両群間で比較したが、有意差を認めた因子は存在しなかった (Table 1, 2)。前立腺前脂肪組織内にリンパ節を認めた20例中2例にリンパ節転移を認めたが、いずれの症例も転移部位は前立腺前脂肪組織内のリンパ節のみであり骨盤内リンパ節には転移を認めなかった。これら2症例の詳細を示す。症例1は58歳、PSAは21.38 ng/ml、生検 Gleason scoreは3+4、臨床病期はT2cN0M0で、摘出標本の Gleason scoreは3+4、病理学的病期はT3aN1、切除断端は陰性で、現在まで再発を認めていない。症例2は73歳、PSAは4.53 ng/ml、生検 Gleason scoreは3+5、臨床病期はT2aN0M0で、摘出標本の Gleason scoreは3+5、病理学的病期はT3bN1、切除断端は陽性で、術後4カ月目にPSA再発を認め現在ホルモン療法を施行中である。これら2症例のリンパ節転移の病理組織を示す (Fig. 2)。

考 察

前立腺癌の発症には人種などの遺伝的要素が大いに関与している。前立腺癌の生涯罹患率には人種差があり、アジア人で13人に1人、白人で8人に1人、黒人で4人に1人と明らかにアジア人で低い傾向にある¹⁰⁾。しかしながら前立腺全摘の標本においては、アジア人の前立腺癌は悪性度の高い症例が多いとの報告もあり人種間での比較検討は重要と考えられる¹¹⁻¹³⁾。これまでに、欧米諸国からの前立腺前脂肪



Patient No 1



Patient No 2

Fig. 2. Histopathological examination demonstrated lymph nodes in prostate anterior fat pad with metastatic involvement. Hematoxylin and eosin staining.

組織内のリンパ節やリンパ節転移に関する報告は散見されるが、われわれが知りうる限りアジア人に関しての報告はみうけられないため、今回われわれは日本人に関して検討した。

腹腔鏡下前立腺全摘除術の41例とロボット支援前立腺全摘除術の174例の計215例を対象に解析した。215例のうち20例（9.3%）で前立腺前脂肪組織内にリンパ節を認め、そのうち2例（10.0%、全体の0.9%）にリンパ節転移を認めた。いずれの症例も転移部位は前立腺前脂肪組織内のリンパ節であり骨盤内リンパ節には転移を認めなかった。これらの症例は、前立腺前脂肪組織を病理学的に検討したことで up stage したと考えられた。

2001年に Kothari らが初めて、前立腺前脂肪組織内にリンパ節転移があることを報告した¹⁾。以後、単施設で実施された小規模な臨床研究が散見される。それらの報告では、前立腺前脂肪組織内にリンパ節を5.5~17.0%に認め、リンパ節転移を1.2~2.5%に認めた²⁻⁷⁾。また、8,800症例を対象とした大規模な後ろ向きの大規模施設共同研究では、前立腺前脂肪組織内にリンパ節を10.3%に、リンパ節転移を0.93%に認めた⁸⁾。また最近の2,413症例を対象とした前向きの大規模な臨床研究では前立腺前脂肪組織内にリンパ節を10.6%に、リンパ節転移を0.6%に認めた⁹⁾。これらの結果はわれわれの報告とほぼ同じような結果であり人種間に明らかな差を認めなかった。

前立腺からのリンパの流れは、油性の造影剤やテクネチウムのナノコロイドを前立腺に注射した研究^{14,15)}では、外腸骨リンパ節・閉鎖リンパ節・仙骨前リンパ節に達すると報告されているが、これらの論文では前立腺前脂肪組織内のリンパ節に関しては言及されていない。別の文献によると前立腺前脂肪組織の解剖学的研究により、前立腺前脂肪組織から閉鎖リンパ節に直接リンパ管が流入していると報告されている²⁾。

われわれは前立腺前脂肪組織内にリンパ節を認めた20例とリンパ節を認めなかった195例の両群間で臨床病理学的因子に関して比較したが有意差を認めた因子は存在しなかった。しかし Hansen ら⁴⁾の報告では、前立腺前脂肪組織内にリンパ節を認めた症例では19例中4例（21.1%）にリンパ節転移を認め、リンパ節を認めなかった症例では327例中23例（7.0%）にリンパ節転移を認め、両群間に有意差を認めた（ $p=0.02$ ）。また大規模な後ろ向き研究では、生検の Gleason score・リンパ節転移・断端陽性に関して両群間に有意差を認めた⁸⁾。しかしながら、両群間にこのような違いが生じる正確な理由に関してははっきりしたことはわかっていない。

われわれの報告では前立腺前脂肪組織内にリンパ節

転移を認めた症例は2例と少ないため、リンパ節転移に関して統計学的に検討することは困難である。先述した国際多施設共同研究⁸⁾によると、前立腺前脂肪組織内にリンパ節転移を認めた症例は、骨盤内リンパ節転移を伴う伴わないに関わらず、骨盤内リンパ節転移のみを認めた症例に比べ、生検および摘出標本の Gleason score・病理学的病期・切除断端のいずれに關しても有意差をもって悪い結果であった。しかしながら PSA 再発に関しては両群間に有意差を認めなかった。また、先述の前向きの大規模な臨床研究においても PSA 再発に関しては両群間に有意差を認めなかった⁹⁾。

われわれの報告はこれまでの報告と同じく前立腺前脂肪組織内にリンパ節転移を認める頻度が0.9%と非常に低かった。この頻度の低さを考慮すると、前立腺前脂肪組織をルーチンに病理診断に提出することは議論の必要があると思われる。Ball⁹⁾らの報告によると、2,413例中14例（0.6%）に前立腺前脂肪内にリンパ節転移を認めた。14例はいずれも、中または高リスク症例であり、低リスク症例はルーチンの病理診断は必要ないと述べている。Kim⁶⁾らも4,261例中40例（0.94%）にリンパ節転移を認め、そのうち37例（92.5%）は中または高リスク症例であり、ルーチンの病理診断は中または高リスク症例に限定すべきと述べている。

本研究にはいくつかの限界が存在する。まずは、本研究は単施設の後ろ向き研究であり症例数も少ない。第二に、本研究は腹腔鏡下前立腺全摘除術とロボット支援前立腺全摘除術の二種類の術式が施行されている。いずれの術式も骨盤内リンパ節郭清の前に前立腺前脂肪組織を摘出するため、偶然骨盤内脂肪を前立腺前脂肪として摘出することがある⁹⁾。なお、術式間で前立腺前脂肪組織内のリンパ節やリンパ節転移の頻度には有意差を認めなかった。最後にリンパ節転移の診断は、リンパ節郭清が最も確実な方法で、拡大リンパ節郭清を行うことで、より多くのリンパ節が摘出され、より効率にリンパ節転移を診断することが可能となる¹⁶⁻¹⁹⁾。しかしわれわれの施設では、拡大リンパ節郭清を2016年12月以降に D'Amico 分類の高リスク症例を対象に施行されており、今回の検討では14例にのみ施行されている。そのため骨盤内リンパ節転移の診断が不十分であると考えられた。

われわれが知りうる限り、本研究は前立腺前脂肪組織内のリンパ節転移に関するアジアで最初の報告と考えられた。前立腺前脂肪組織内にリンパ節を9.3%に認め、リンパ節転移を0.9%に認めた。この結果はこれまでの欧米からの報告とほぼ同じような結果であった。前立腺前脂肪組織内にリンパ節転移があることを考えると前立腺前脂肪組織を病理学的に検討すること

は重要だと考えられた。しかしながらリンパ節転移の頻度は低いため、どのような症例に対し病理学的検討を加えるか議論の必要があると考えられた。

結 語

日本人251症例の前立腺全摘除術における前立腺前脂肪組織内リンパ節転移に関して検討した。リンパ節転移の頻度は全体の0.9%と低く、欧米の報告と同程度であった。前立腺前脂肪組織内のリンパ節転移の頻度が低いため、今後いかなる症例を病理診断に提出するか検討の必要があると考えられた。

文 献

- 1) Kothari PS, Scardino PT, Ohori M, et al.: Incidence, location, and significance of periprostatic and periseminal vesicle lymph nodes in prostate cancer. *Am J Surg Pathol* **25**: 1429-1432, 2001
- 2) Finley DS, Deane L, Rodriguez E, et al.: Anatomic excision of anterior prostatic fat at radical prostatectomy: implications for pathologic upstaging. *Urology* **70**: 1000-1003, 2007
- 3) Yuh B, Wu H, Ruel N, et al.: Analysis of regional lymph nodes in periprostatic fat following robot-assisted radical prostatectomy. *BJU Int* **109**: 603-607, 2012
- 4) Hansen J, Budäus L, Spethmann J, et al.: Assessment of rates of lymph nodes and lymph node metastases in periprostatic fat pads in a consecutive cohort treated with retropubic radical prostatectomy. *Urology* **80**: 877-882, 2012
- 5) Jeong J, Choi EY, Kang DI, et al.: Pathologic implications of prostatic anterior fat pad. *Urol Oncol* **31**: 63-67, 2013
- 6) Kim IY, Modi PK, Sadimin E, et al.: Detailed analysis of patients with metastasis to the prostatic anterior fat pad lymph nodes: a multi-institutional study. *J Urol* **190**: 527-534, 2013
- 7) Aning JJ, Thuraiaraja R, Gillatt DA, et al.: Pathological analysis of lymph nodes in anterior prostatic fat excised at robot-assisted radical prostatectomy. *J Clin Pathol* **67**: 787-791, 2014
- 8) Kwon YS, Ha YS, Modi PK, et al.: Oncologic outcomes in men with metastasis to the prostatic anterior fat pad lymph nodes: a multi-institution international study. *BMC Urol* **15**: 79-85, 2015
- 9) Ball MW, Harris KT, Schwen ZR, et al.: Pathological analysis of the prostatic anterior fat pad at radical prostatectomy: insights from a prospective series. *BJU Int* **119**: 444-448, 2017
- 10) Lloyd T, Hounsom L, Mehay A, et al.: Lifetime risk of being diagnosed with, or dying from, prostate cancer by major ethnic group in England 2008-2010. *BMC Med* **13**: 171, 2015
- 11) Egawa S, Suyama K, Arai Y, et al.: Treatment outcome by risk group after radical prostatectomy in Japanese men. *Int J Urol* **8**: 295-300, 2001
- 12) Song C, Ro JY, Lee MS, et al.: Prostate cancer in Korean men exhibits poor differentiation and is adversely related to prognosis after radical prostatectomy. *Urology* **68**: 820-824, 2006
- 13) Li XG, Zhang DX, Cui XG, et al.: Evaluating the oncologic outcomes in 152 patients undergoing extra-peritoneal laparoscopic radical prostatectomy. *Chin Med J* **125**: 1529-1535, 2012
- 14) Brössner C, Ringhofer H, Hernady T, et al.: Lymphatic drainage of prostatic transition and peripheral zones visualized on a three-dimensional workstation. *Urology* **57**: 389-393, 2001
- 15) Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, et al.: The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol* **53**: 118-125, 2008
- 16) Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, et al.: Carter HB, Walsh PC. Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *J Urol* **172**: 1840-1844, 2004
- 17) Briganti A, Chun FK, Salonia A, et al.: Critical assessment of ideal nodal yield at pelvic lymphadenectomy to accurately diagnose prostate cancer nodal metastasis in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Urology* **69**: 147-151, 2007
- 18) Touijer K, Rabbani F, Otero JR, et al.: Standard versus limited pelvic lymph node dissection for prostate cancer in patients with a predicted probability of nodal metastasis greater than 1%. *J Urol* **178**: 120-124, 2007
- 19) Briganti A, Karnes JR, Da Pozzo LF, et al.: Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer: a new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *Eur Urol* **55**: 261-270, 2009

(Received on January 31, 2018)

(Accepted on May 31, 2018)