

前立腺肥大症の病理組織学的検索

—とくに真性結節を中心として—

日本医科大学泌尿器科学教室 (主任: 川井 博教授)

秋	元	成	太
堀	尾		豊
沼	沢	和	夫
富	田		勝
西	村	泰	司
川	井		博

HISTOPATHOLOGICAL STUDY ON HYPERPLASIA OF THE
PROSTATE; ESPECIALLY ON ITS NODULAR LESIONMasao AKIMOTO, Yutaka HORIO, Kazuo NUMAZAWA,
Masaru TOMITA, Taiji NISHIMURA and Hiroshi KAWAI*From the Department of Urology, Nihon Medical School*
(Chief: Prof. H. Kawai, M.D.)

Out of 150 prostatectomies, 129 cases were chosen for microscopic examination of the removed specimens. In this study a nodular lesion was defined as such showing a clear-cut boundary from and distinct pressure upon its surroundings. In two specimens, no nodular lesion was found. The nodules were classified, according to their size, into three types: the small type with the maximum diameter being less than 0.4 cm, the middle type from 0.5 to 0.7 cm, and the large type more than 0.8 cm. More than 40% of the nodules belonged to the middle type. Small number of the large type nodules might be explained by their loosing morphological characteristics due to some causes. Regardless the size of the prostate, the ratio of each nodule type in the specimens was almost same. In the big prostates, however, the extranodular tissue showed more advanced degenerative changes such as atrophy and cyst formation than the nodular tissue itself did.

緒 言

前立腺肥大症における結節形成の意義については古くより幾多の研究がなされている。

われわれも前立腺の加齢に伴う変化ならびに辜丸との関連については、すでに報告している(堀尾¹⁾, 秋元²⁾。

初期結節を中心とした組織発生については、わが国でも数多くの業績がみられる。(四ツ柳³⁾, 齊藤^{5,6)}, 坂本⁷⁾, 加藤⁸⁾など)。

しかしながら、真性結節の発育過程ならびにそれと前立腺肥大との関連については、検索している文献はみあたらない。われわれは真性結節の大小と、前立腺肥大症にて摘出された前立腺を中心にして、とくにその重量別差異と病理組織学的変化を追究した。

すなわち、摘出物の大小がどのような組織学的な特徴を示すかについて、真性結節の形成の様相や結節内・外組織の差などに注目し、肥大

Table 1 年齢と前立腺重量

年齢	重量	～10gm	11～20gm	21～30gm	31～40gm	41～50gm	51～60gm	61gm～	計
～59才		3	4	3	1	1			12
60～69才		3	24	11	4	5	3	5	55
70～79才		1	16	16	5	7	4	10	59
80才～			1	1				1	3
計		7	45	31	10	13	7	16	(合計) 129

症の前立腺発育に結節がどのように関与しているかに主眼をおいた。

検索材料および方法

1961年4月より1969年12月までの8年9ヵ月間に、日本医科大学泌尿器科学教室のうち、附属病院および附属第一病院における前立腺肥大症患者の手術摘出例は150例で、年齢は最低54才、最高83才である。このうちより、病理組織学的検査に不適とされる(広範囲の前立腺膿瘍および梗塞など)症例をのぞいた129例について検索した。

摘出前立腺を10%ホルマリンで固定後、任意選択に最低2切片、最高10切片まで切り出し、染色法としては、(1) hematoxylin-eosin 染色 (HE 染色), (2) elastica-van-Gieson 染色 (EvG 染色), (3) Azan-Mallory 染色 (Azan 染色), (4) PAP 氏鍍銀染色 (Pap 染色) を施行した。

結節数測定には、比較検討のためいずれも最大切片のみを対象とし、結節内外組織の比較にはすべての組織標本を観察した。

結節の検索には、初期結節をのぞき、鏡下の計測で最大径 0.3 cm 以上の真性結節について検索した。その方法については、真性結節の成立が初期結節からの移行もあり、両者の判定に客観性を欠くおそれがあるために前立腺肥大症の量的肥大に直接関与すると考える真性結節としてまちがいのない結節を対象とする目的のためである。

結節判定の規準としては、周囲との明確な境を有し、しかも周囲に圧迫像を呈しているものを選び、不完全のものや疑わしいものはのぞいた。2重あるいは3重結節または娘結節を含んでいるさいには、最も大きい結節のみを対象とした。

検索成績

1) 真性結節形成について

手術摘出例 129 例について、年齢と重量との関係を表わしたのが Table 1 である。

50才代は症例数が少ないが、比較的軽いものが多

い。とくに70才代では59例中10例 (17.0%) が61g以上にあるのが注目される。

摘出例 129 例のうち、結節をみだしえなかった50才代の2例をのぞく127例について病理組織学的に追究した。この2例はいずれの切片においても結節は認められず、摘出物そのものが巨大結節と考えられるものであるが、厳密な規定での定義にはいらないので除外した。

Table 2 は、年齢別の結節数について表わしたもので、50才代と80才代に例数が少ないために比較はできないが、60才代と70才代とは偶然にも4.8個で一致している。すなわち、年齢による結節数の差はほとんどみられていない。

Table 2 年齢と結節数

年齢	例数	結節数	平均結節数
～59才	10	40	4.0
60～69才	55	262	4.8
70～79才	59	284	4.8
80才～	3	17	5.7
計	(127)	(603)	(4.7)

Fig. 1 は、年齢別にみた結節の大中小 (大: 0.8 cm 以上, 中: 0.5～0.7 cm, 小: ～0.4 cm) の分布度を百分率で図示したものである (以下に示す Fig. は、同

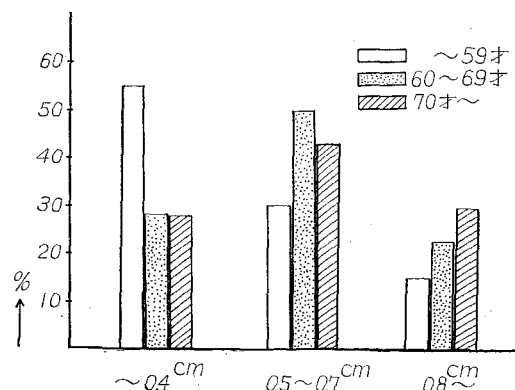


Fig. 1 年齢と結節の大小

様に、その分布については各例ごとに百分率で表わした).

50才代では、結節数40で少ないために比較ができないが、やや小さい結節が多い傾向にあるといえる。60才代と70才代以上については、とくに有意の差は認められない。

Table 3 は、重量別各例 (① 20gまで, ② 21gより40gまで, ③ 41g以上) について、その結節数との関係をみたもので、重量の増加に伴って結節数の増加があきらかに認められる。

Table 3 重量と結節数

重量	例数	結節数	平均結節数
~20 gm	51	180	3.5
21~40 gm	40	204	5.1
41 gm~	36	219	6.1
計	(127)	(603)	(4.7)

Table 4 重量と結節の大小

重量	結節の大小										計
	0.3 cm	0.4 cm	0.5 cm	0.6 cm	0.7 cm	0.8 cm	0.9 cm	1.0 cm	1.1 cm	1.2 cm	
~ 20 gm	31	34	30	25	21	18	10	6	2	3	180
21~40 gm	26	23	39	30	27	20	13	5	7	4	204
41 gm ~	29	25	41	29	29	31	16	8	4	7	219

Fig. 2 は、重量別各例の結節の大中小の分布をみたもので、各例とも分布についての差異は得られない。すなわち摘出物の大小にかかわらず、結節の大中小の占める割合はほとんど変わっていない。

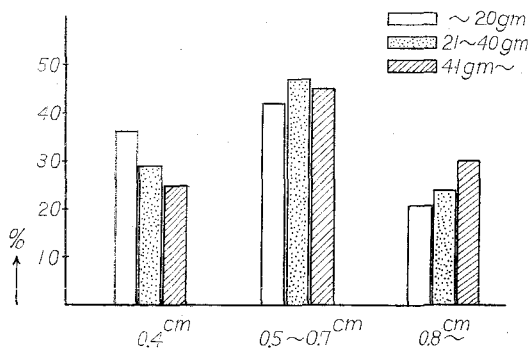


Fig. 2 重量と結節の大小

Fig. 3 は、重量別各例について、個々の前立腺ごとに、結節の大中小の分類のうちより、1群のみよりなるもの、2群よりなるもの、3群すべてそろって

しかも重量の増加した、いわゆる肥大した前立腺においては、結節に似るがその定義にはいらぬもののがかなり散見され、これらを含めるとかなり増加するものとする。

Table 4 は、重量別各例の結節ごとについて、0.1 cm ごとにその分布を表わしたものである。各例ともに 0.4 cm および 0.5 cm に最も多いが、とくにそこに集中しているとはいえない。表のなかで各例ともに 1.0 cm 以上のものが少ないのは、前述のごとくその形態の特徴が失われることが多い理由による。すなわち、(1) 結節相互間で、その周辺において融合しているか、(2) 娘結節を多く含んでいるために親結節の形態を維持できなくなったもの、(3) さらに、量的肥大の限度は 1.0 cm まででそれ以上は結節としての判定ができなくなるほどの形態的学変化を示すもの、などさまざまな事由により、真性結節の判定が困難のことがある。これらは、多数結節が存在するとその傾向は著しくなる。

るものとして観察したものである。

各例とも半数以上は3群すべてそろえており、2群よりなるものを含めるといずれも80%以上におよぶ。

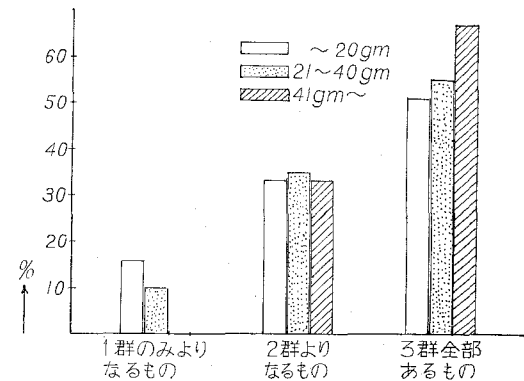


Fig. 3 重量と結節の大小群

以上の結果を総合すると、摘出前立腺においては、結節数および結節の大中小の分布については、年令的差異はみられない。

重量別に観察すると、肥大したものの結節数は多いが、結節の大中小の占めるバランスには差が認められない。さらに、個々の例についても同じような傾向がみられる。

結局、一見複雑に見える真性結節形成については、その量的増大の観点からみると、一定のわく内で発育していることがわかる。ただし、結節が発育してゆくのには、1.0 cm 以上になると、その結節としての形態学的特徴を失う傾向にあり、しかも、肥大した前立腺にこれらがよくみられる。

2) 結節内・外組織の対比について

真性結節について、重量別各例ごとに結節内外組織の差異について検索した。

a) 結 石

検索の対象は、まずほとんどが内因性結石であるが、範囲を広義に解釈し、分泌様物を含めて観察した。その分類の規準を下記のごとく定めた。

性状および程度についての分類

(0) 腺腔内になにも存在しない場合

(1) 分泌様物質あるいは落屑様物質を含むもの（いわゆる澱粉様小体を含む）

(2) 円形ないし不正円形で等質を示し、石灰化を認めぬもの

(3) 円形ないし不正円形で層状を示し、あきらかに石灰化を認めるもの

数についての分類

(1) 1 ないし 5 個まで

(2) 6 ないし 20 個まで

(3) 21 個以上認めるもの

以上の分類を総合して、統一した分類方法を設定した（(0) にあたるものはないので省略）。

(I) は、性状程度の (1) に属するもの

(II) は、上記 (1) のうち、数の (3) にはいるもののほかに、性状程度の (2) に属するもの

(III) は、性状程度の (3) に属するもの

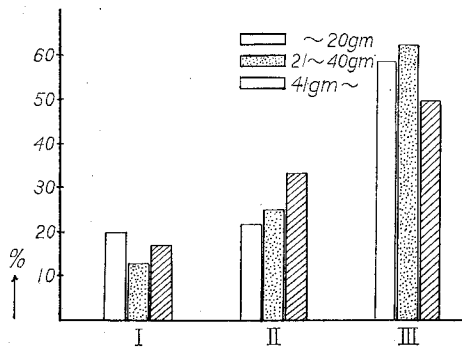


Fig. 4 結石 (結節外組織)

Fig. 4 および Fig. 5 より、結節外組織のほうが、やや程度・数とも進んだものが多いが、重量別各例相互間の差異はあきらかではない。

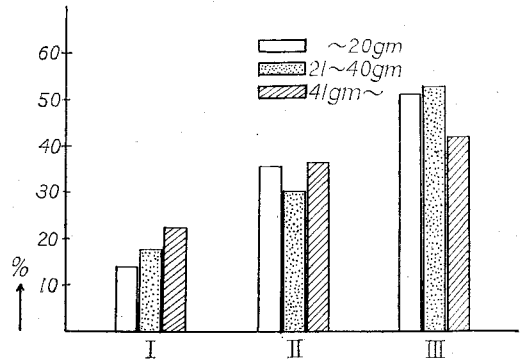


Fig. 5 結石 (結節内組織)

b) 萎 縮

萎縮した腺管を対象としてつぎのごとく分類した。

性状および程度についての分類

(0) まったく存在しないもの

(1) 軽度のもの

(2) 中等度のもの

(3) 高度のもの

数についての分類

(1) 数個ないし十数個を一群として、1 ないし数カ所に認められるもの

(2) ほぼ半分かまたは 2/3、すなわち部分的に存在するとき

(3) 2/3 以上、ほぼ全体におよぶもの

総合した分類は、結石に準じた。ただし、性状および程度の (3) に属するもののうち、数の (1) に属するものは (II) に入れた。

Fig. 6 および Fig. 7 より、結節外組織が各例ともに結節内組織に比して進んでいるものが多く、しかも前立腺重量が増加するにしたがって萎縮の程度および数ともに進んでいる。

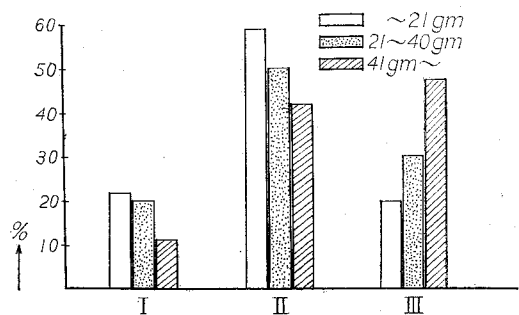
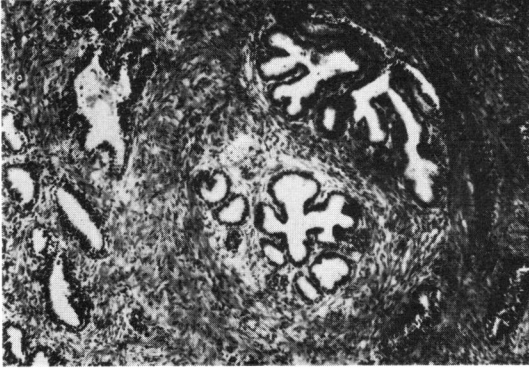
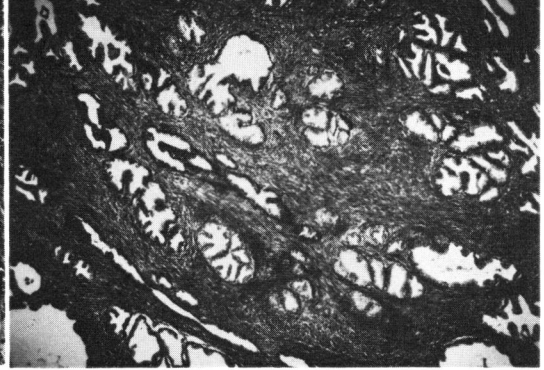


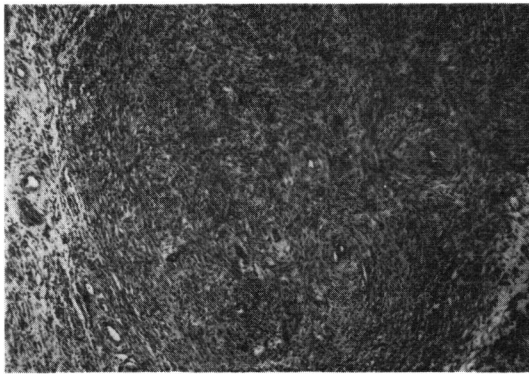
Fig. 6 萎縮 (結節外組織)



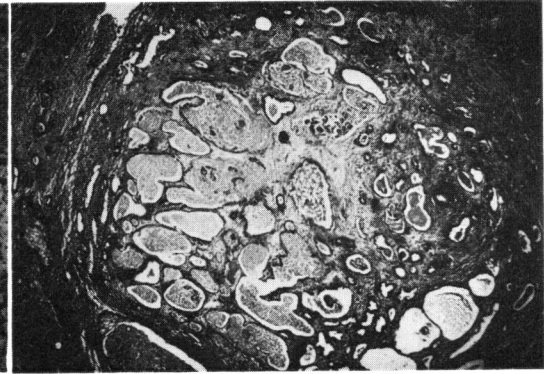
最大径 0.3 cm の小結節, PAP 染色 (4×10)



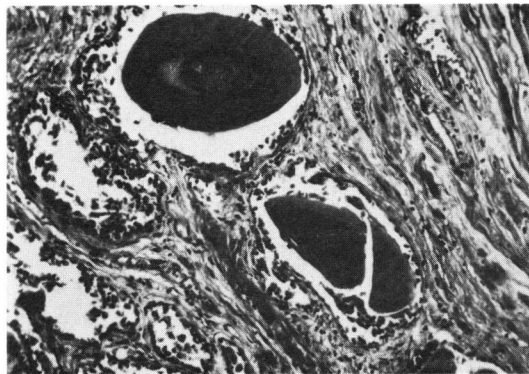
大結節 (最大径 1.2 cm) の一部 PAP 染色 (4×10)



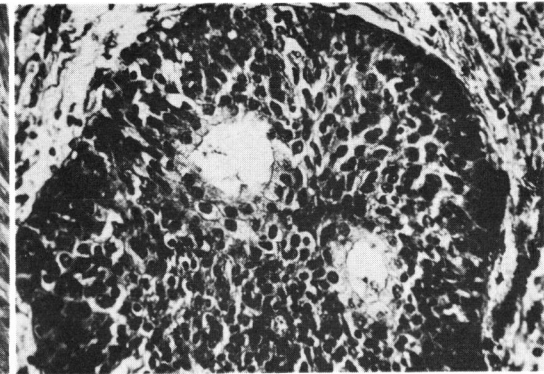
結節の主成分が筋線維よりなる中結節 (最大径 0.7 cm) HE 染色 (4×10)



囊腫化, カタル化を示す中結節 HG 染色 (4×10)



結節外組織にみられた結石 (層状をなしている), HE 染色 (10×10)



結節内でみられた充実化, HE 染色 (40×10)

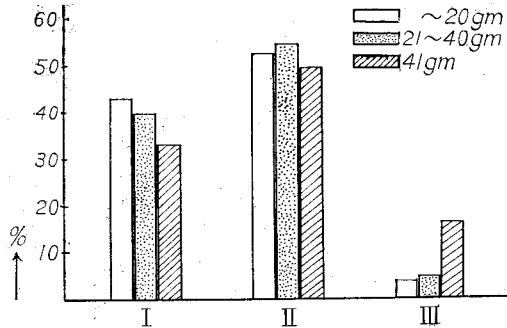


Fig. 7 萎縮 (結節内組織)

c) 腺腫様化

数個ないし十数個の腺管が集簇して存在し、いわゆる腺腫に似た形態を示しているものを腺腫様化と名づけ、これについて検索した。

性状および程度についての分類

- (0) 認められないもの
 - (1) ふつうの腺の大きさと同じもの
 - (2) やや小型の腺管を示すもの
 - (3) 小型のもの(いわゆる小腺性腺増生に近いもの)
- 数についての分類

- (1) 1ないし2群存在しているもの
- (2) 3ないし4群存在しているもの
- (3) 5群以上のもの

総合分類としては、萎縮分類に準じた。

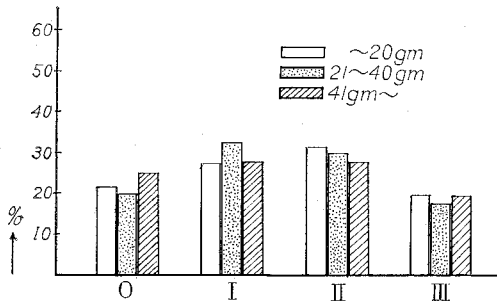


Fig. 8 腺腫様化 (結節外組織)

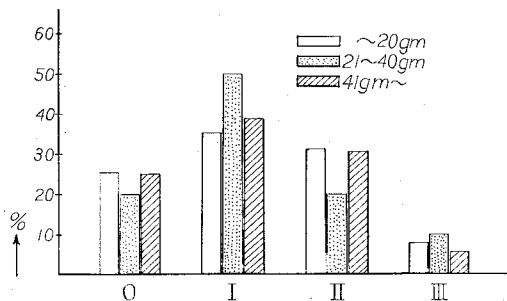


Fig. 9 腺腫様化 (結節内組織)

Fig. 8 および Fig. 9 より、各例相互間の差異はほとんどみられず、ただ結節外組織に程度・数とも、やや進んだものが認められる。

d) 充実化

腺上皮の増殖については、腺上皮の異型的増殖をも含めて検討した。

性状および程度についての分類

- (0) 認められないもの
 - (1) 軽度のもの
 - (2) 中等度のもの
 - (3) 高度のもので、腺腔が認められないもの
- 数についての分類

- (1) 1ないし2カ所に認められるもの
- (2) 3ないし4カ所に認められるもの
- (3) 5カ所以上に認められるもの

総合分類としては、結石分類に準ずるが、ただし、性状および程度の(3)に属するもののうち、数の(1)および(2)に属するものは、総合分類の(II)に入れた。

Fig. 10 および Fig. 11 より、結節外組織においては、結節内組織に比べてやや進んだものが多い。しかし各例間に著明な差はない。

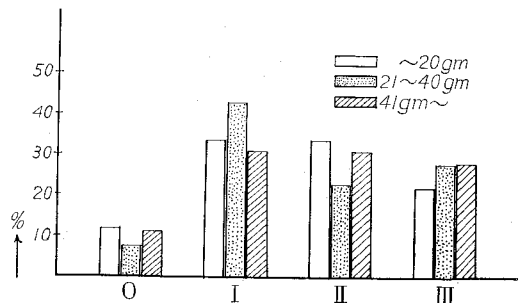


Fig. 10 充実化 (結節外組織)

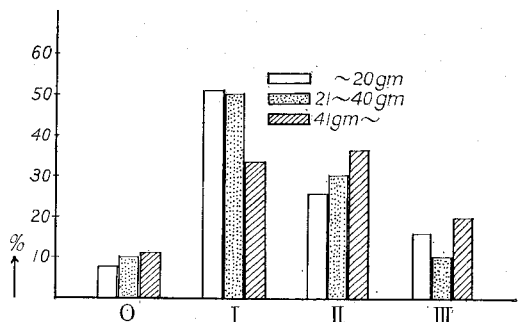


Fig. 11 充実化 (結節内組織)

結節内組織では、40g以下のものは約半数が(I)に集中しているが、41g以上のものでは(II)について

(I) に分散しているし、(III) にも多く存在する。

e) 嚢腫化

腺腔が拡張して嚢腫様にみられることは、摘出前立腺においては、ふつうにみかけられるものであるが、われわれはつぎの分類を施行した。

性状および程度についての分類

- (0) 腺腔の拡張がまったく認められぬもの
- (1) 軽度の拡張を示すが、腺上皮は活動型のもの
- (2) 中等度の拡張を示すもので、腺上皮は不活動型と考えられるもの
- (3) 高度の嚢腫状拡張を示し、腺上皮は1層ないし線状となっているもの

数についての分類

- (1) 共通排泄管の周囲に1ないし数個の拡張群を1群として、1ないし2カ所にあるもの
- (2) 上記拡張腺群を3ないし4カ所に認めるもの
- (3) 5カ所以上に認めるもの

総合分類として、萎縮分類に準じた。

Fig. 12 および Fig. 13 より、各例とも結節外組織か、結節内組織に比して程度・数とも進んだものが多く、さらに重量の増加とともに、嚢腫化の形成は促進される傾向にある。

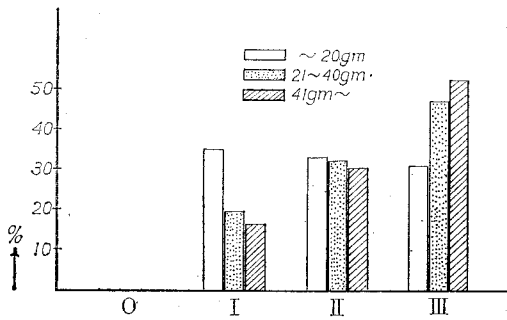


Fig. 12 嚢腫化 (結節外組織)

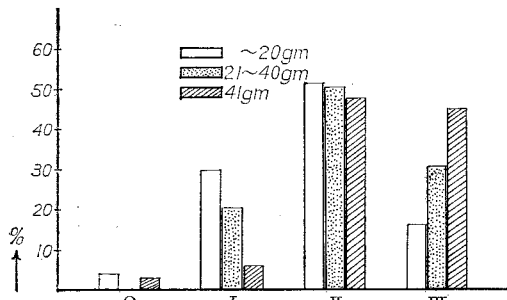


Fig. 13 嚢腫化 (結節内組織)

f) カタル化

腺上皮の脱落について、われわれはカタル化と名づ

け、以下のように分類した。

性状および程度についての分類

- (0) 全然認めないもの
- (1) ごく軽度のもの
- (2) 中等度のもの
- (3) 高度のもの

数についての分類

- (1) 数カ所以上、全体の1/2まで認めるもの
- (2) 全体の1/2ないし2/3まで認めるもの
- (3) 2/3以上、ほぼ全体にみられるもの

Fig. 14 および Fig. 15 より、各例相互間、結節内・外組織の差異は、全く認められなかった。

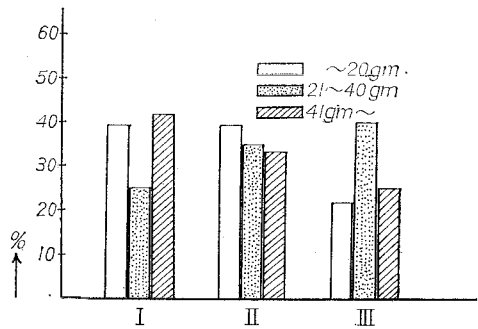


Fig. 14 カタル化 (結節外組織)

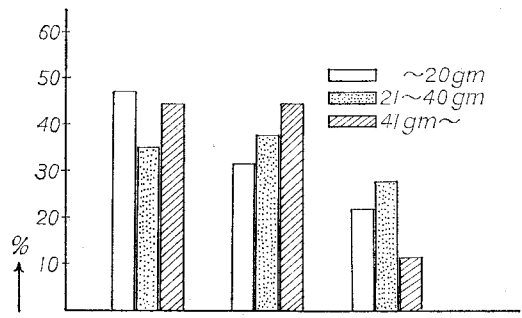


Fig. 15 カタル化 (結節内組織)

g) 間質

筋組織と結合組織の占める割合により、各例間ならびに結節外組織のみの変化に注目して観察した。

M>F: 筋組織が結合組織より发育しているもの
 M=F: 筋組織と結合組織がほぼ同等に发育しているもの

M<F: 結合組織が筋組織にまさっているもの

Fig. 16 より、各例とも2/3以上が、M<Fに集中し、41g以上の肥大した例ではとくに4/5が、集中してやや高度にみられる。

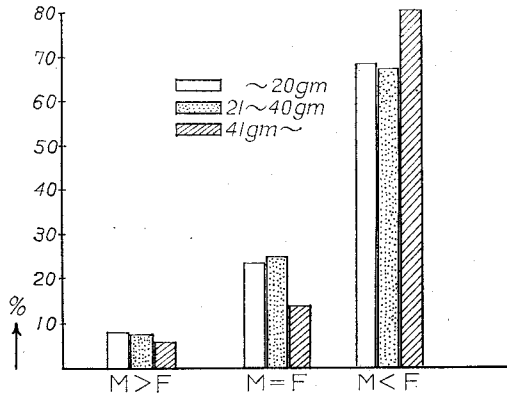


Fig. 16 問 質

考 察

前立腺肥大症の病理組織学的研究は、種々なされている。しかし、前立腺肥大におよぼす真性結節の影響について検索した文献はきわめて少ない。われわれはすでに、剖検例と手術例とについて、真性結節を中心とした観察で、手術例が剖検例に比して、結節が多様化、複雑化していることを報告した。さらにわれわれは、前立腺の肥大と真性結節との関連を、とくに重量の増加と真性結節の大小の分布度で検討した。

真性結節の前段階としての初期結節の組織発生については、腺上皮説 (Papin⁹, Tsunoda¹⁰, Horn u Orator¹¹, Adrion¹², Jacoby¹³, Moore¹⁴) などと、間質説 (Grassmann¹⁵, Deming and Neumann¹⁶, Deming¹⁷, Le Duc¹⁸, 四ツ柳^{3,4}, など) とさらに最近では加藤⁵ の上記2説の混合説もある。

さらに、初期結節より真性結節への移行については、四ツ柳^{3,4}, Moore¹⁴, 坂本⁷, が述べてはいるが、われわれも加藤⁵ の見解と同じく、ただ単一の初期結節からのみ移行するのみではないと考える組織像が、われわれも得られた。

真性結節形成については、すなわち初期結節相互の融合のほか、真性結節での融合、娘結節発生に伴う結節の複雑化、同時に結節の特徴をなくしてしまう傾向にあることまで、さまざまな要因を含むので図式化できる段階ではない。今後、新しい方法でのとりくみが必要であると考え。

手術摘出例においては、結節数および結節の大小の分布では、年令の差異がみられず、重量の増加と同時に結節数は増加している。すなわち、あきらかに真性結節の肥大症に關与する重要さは認識される。しかも、重量の増加にかかわらず、結節の大小の分布は、結節全体でも個々の例でも一定している。前立腺肥大症として手術の対象となる例では、結節形成の様相に

ついては、肥大のいかんにかかわらず、その大小の分布は一定している。結局、複雑な結節内要素をもっているながらも、その發育過程には、きわめて共通したものが存在していると考え。

結節内外組織の対比により、その結節形成の特徴をとらえ、さらに前立腺の肥大についてどのような組織変化がみられるかを目的として検索したが、結石に関しては結節外組織にやや進んだ形の石灰化を伴う結石が多いが、肥大に伴う差異はまずみられていない。

われわれの剖検例での検索^{1,2}) では、加齢と同時に石灰化の傾向をみとめているが、肥大症と内因性結石との合併症の頻度はさほど高いものではないと考えている。落合¹⁹) は、結石の存在部位は外科的被囊か腺腫の最外層部に存在するとのべているが、われわれの検索と一致している。Miles²⁰) は、炎症が結石形成の機転を促進するとしているが、われわれの観察では円形細胞浸潤との関係は、あきらかではなかった。

萎縮について、異常な量的肥大に伴っておこる結節周囲の萎縮は、あきらかに進んだものが多い。経年的退行変性としての萎縮は、すでにわれわれが報告しているが、その部位が、いわゆる外腺に近い部に多い点より、癌との関連について追究しているもの (Fra-nks²¹) があるが、その相互関係についてはあきらかではなかった。

腺腫様化では、腺管の局所的増生を意味しているが、Oberndorfer²²) のいわゆる小腺性腺増殖を含んでいる。しかし、この小腺性腺増殖と潜在癌との関係は、否定的なものが多い。さらに腺腫様化からの移行で結節形成がなされたと考えられる例も証明されなかった。

腺腫様化では、結節外組織にやや進んだものがみられたが、とくに著しい傾向ではない。

充実化については、腺上皮の異型的増殖を広く充実化として観察したが、Krompecher²³) の扁平上皮化生については、前回のわれわれの報告^{1,2}) と同様、1例の扁平上皮化生と思われるものは発見できなかった。結節内組織では、肥大しているものにやや進んだ形のものがみられたが、著しい傾向を指摘するものではない。

結節外組織が、結節内組織よりやや程度・数ともに進んではいるが、これも著明であるとはいえない。

囊腫化については、萎縮と同様に前立腺の退行性変化と考えられるが、結節外組織が結節内組織よりも程度・数の進んだものが多い点、さらに重量の増加に伴う結節の發育に影響をうけておこる二次的退行変性と考えられる点などに注目したい。

カタル化，すなわち腺上皮のカタル化については，著者の一人堀尾が剖検例での検索において，(1) 年齢，(2) 基礎疾患，(3) 死亡時の状態，(4) 死後変化，の影響をうけ，複雑な機転を有することがわかっているが，今回の検索ではとくに一定の傾向をみいだしえなかった。

同様に，間質での筋組織と結合組織との割合についても，対象例がすべて壮年，老年であるためと考えられるが，結合組織の多いものが圧倒的で，重量が増加するときの有意の差は認められない。

結 語

1) 手術摘出例 129 例について，病理組織学的に検討し，結節を証明しえなかった 2 例をのぞく 127 例について検索した。

2) 結節を証明しえなかった 2 例は，いずれも 50 才代で摘出物そのものが，結節に近似していた。

3) 70 才代に巨大前立腺は多いが，しかし年齢と結節数および結節の大中小との関係はほとんどない。

4) 真性結節が，前立腺肥大症の重量の増加におよぼす影響はあきらかであり，最も大きい因子であると考えられる。

5) 重量の増加と結節の大中小の分布度については，いずれも 0.4 cm ないし 0.5 cm に多いが，しかしとくにこの 2 つに集中しているとはいえない。

6) 1.0 cm 以上の真性結節は少ないが，これは種々の要因があり，形態的特徴を失うものが多いためと考えられる。

7) 結節全体または個々の例でも，前立腺がいかに肥大しても，そのなかでの結節形成では大中小の結節の占める割合は同じような傾向にある。すなわち，複雑多様にみえる結節形成も，その発育方式はおのおのきわめて一定したものと推考される。

8) 肥大症において，その重量の増加に伴い，結節内・外組織での検討で，萎縮および嚢腫化のいわゆる退行性変性が，結節外組織で進んだものがみられ，しかも肥大の程度と有意の相関関係をもつようである。

9) その他，重量の増加の影響は，結石，腺

腫様化，充実化，カタル化，間質の状態，についてはあきらかではない。

稿を終るにあたり，本検索にご協力くださった泌尿器科教室および病理学教室各位に謝意を表します。

本研究は，1968年度および1969年度文部省研究費に負うところが大きい。記して感謝いたします。

本論文要旨は，第58回日本泌尿器科学会総会にて発表の機会を得た。

文 献

- 1) 堀尾 豊：日泌尿会誌，58：783，1967.
- 2) 秋元成太：日泌尿会誌，58：814，1967.
- 3) 四ツ柳正造：日泌尿会誌，26：473，1937.
- 4) 四ツ柳正造：日泌尿会誌，26：751，1937.
- 5) 斎藤 幹：日医大誌，5：281，1934.
- 6) 斎藤 幹：日泌尿会誌，23：269，1934.
- 7) 坂本忠昭：泌尿紀要，7：637，1961.
- 8) 加藤哲郎：日泌尿会誌，58：516，1967.
- 9) Papin, E., et Verliac, H.: Arch. Urol., 2: 425, 1900.
- 10) Tsunoda, T.: Zschr. Krebsforsch., 9: 22, 1910.
- 11) Horn, W. u. Orator, V.: Frankfurt. Z. Path., 28: 340, 1922.
- 12) Adrion, W.: Beitr. Path. Anat., 70: 179, 1922.
- 13) Jacoby, M.: Zschr. Urol. Chir., 14: 6, 1923.
- 14) Moore, R. A.: J. Urol., 50: 680, 1943.
- 15) Grassmann, W.: Virchows Arch. Path. Anat., 256: 357, 1925.
- 16) Deming, C. L. and Neumann, C.: Surg. Gynec. Obstet., 68: 155, 1939.
- 17) Deming, C. L.: Surg. Gynec. Obstet., 70: 588, 1936.
- 18) LeDuc, I. E.: J. Urol., 42: 1217, 1939.
- 19) 落合京一郎：前立腺肥大症，南江堂，東京，1955.
- 20) Miles, F.: J. Urol., 89: 716, 1963.
- 21) Franks, L. M.: J. Path. & Bact., 68: 603, 1954.
- 22) Oberndorfer, S.: Handb. spez. path. Anat. u. Histol. 3, 573, J. Springer, Berlin. 1931.
- 23) Krompecher, E.: Virchows Arch. Path. Anat. u. Physiol., 1925.

(1970年9月29日受付)