

前立腺膠様癌の1剖検例

大船共済病院泌尿器科

白 井 千 博

長 野 賢 一

横浜市立大学医学部第一病理学教室

永 岡 貞 男

GELATINOUS CANCER OF THE PROSTATE:
AN AUTOPSY CASE

Kazuhiro SHIRAI and Kenichi NAGANO

From the Department of Urology, Ohfuna Kyosai Hospital, Yokohama, Japan.

Sadao NAGAOKA

From the First Department of Pathology, Yokohama-City University School of Medicine, Japan

A 65-year-old man visited us at our department for a change of urinary diversion tubes in December 1973. (The patient first consulted at the Department of Urology, Kanazawa University with oliguria and generalized edema in August of that year and was subjected to bilateral nephrostomy and prostatic biopsy under the diagnosis of acute renal failure. As a result he was diagnosed as colloid carcinoma.) He was kept under medical surveillance on an ambulatory basis for some time but was admitted to the hospital because of worsening of symptoms. Hoarseness became prominent from the 3rd disease day on. He died in March 1975 (one year and 8 months after the surgery).

Clinical summary

- 1) Anemia was present throughout the entire course.
- 2) Serum BUN and creatinine remained almost normal.
- 3) Acid and alkaline phosphatase activities were elevated.

Autopsy findings

- 1) Prostatic carcinoma (colloid carcinoma)
- 2) Metastatic lesions found in a) bladder, pelvis, rectum, b) pelvic lymph nodes, lymph nodes around the abdominal aorta, c) retroperitoneal adipose tissue, and d) lungs.

緒 言

衆知のごとく、前立腺癌は男性老年期における主要な疾患の一つとして頻度の高いものであるが、その病理組織学的分類の中で膠様癌の型はきわめてまれである。一般に成書においては、前立腺の膠様癌に関しての記載はないか、またはあってもきわめてまれとする以外にほとんどくわしい記載はない。近年、近沢ら¹⁾が内外の文献より集めたところによれば、本症例はわ

ずかに31例（本邦例は近沢らの1例、久保ら²⁾の2例の計3例）の報告を見るに過ぎない。

最近われわれは、近沢らの症例を剖検する機会を得た。この組織型はたんにきわめてまれであるというばかりではなく、その組織発生と関連して興味ある問題を内包しており、ここにその結果を報告し、若干の考察を加えることとした。

症 例

患 者：68歳男子，会社員

初 診：1973年12月3日

主 訴：両側腎瘻交換のため

家族歴：特記すべきものなし。

既往歴：25歳肺結核，42歳痔疾にて手術，66歳十二指腸潰瘍の手術，術後血清肝炎。

現病歴：1972年10月ごろ，某医にて前立腺が大きき，硬いから精査を受けるようすすめられたが放置，以後ときどき血尿を認める。1973年8月初めより，乏尿，全身浮腫が著明となり，金大泌尿器科を受診。前立腺の局所所見では，超鶏卵大で，弾力性減弱し硬く，とくに右葉および左尖部で硬かった。

おもな検査成績では，血尿，貧血，BUN 110 mg/dl，クレアチニン 14.8 mg/dl，酸フォスファターゼ 0.59単位 (Bessey-Lowry 法)。

経 過：前立腺癌の両側尿管口浸潤による腎後性急性腎不全と診断し，1973年8月10日，両側腎瘻術および前立腺針生検を施行。前立腺の病理組織診断は膠様癌であった。1973年9月5日，両側除辜術，経口的に Hexron 30 mg 連日投与。金大泌尿器科外来にて腎瘻管理をおこなっていた。

患者の家族の事情により，1973年12月3日，当科に転院。

外来初診時現症：体格中等，栄養不良，胸部打聴診異常なし，腹部平滑，腫瘍などは触知せず。両側腎瘻設置。尿管走行部著変なし。膀胱部圧痛強度。鼠径部

リンパ節を3個ずつ触知。陰茎正常。両側陰嚢内容欠如。前立腺は超鶏卵大。弾力性減弱し硬く，境界不明。圧痛あり。尿道よりはときどき血膿尿の排出あり。

X線検査：点滴静注腎孟造影法20分像で，両側腎杯は鈍円化し，腎盂は拡張を示す。

検査成績：血液所見；赤血球 336×10^4 ，シアンメトヘモグロビン 10.9 g/dl，栓球 27×10^4 ，白血球 12,260。血液化学検査；Na 138.5 mEq/L，K 4.2 mEq/L，Cl 105 mEq/L，BUN 38.4 mg/dl，クレアチニン 1.27 mg/dl，血清蛋白 7.1 g/dl，TTT 2.4 単位，ZST 11.8 単位，GOT 52 単位，GPT 45 単位，LDH 22.5 単位，アルカリフォスファターゼ 10.2 単位，酸フォスファターゼ 2.8 単位，赤沈 1 時間値 60 mm，2 時間値 110 mm。尿所見；右腎尿，蛋白 (+)，赤血球 (+)，白血球 (++)，左腎尿，蛋白 (+)，赤血球 (±)，白血球 (+)，尿培養細菌陰性。

外来的に経過観察。2週に1回両側腎瘻交換。経口的に Hexron 30 mg 連日投与。

その後，腰痛が悪化したため1975年3月16日入院。

入院後の経過：保存的療法にて経過観察。Hexron 以外抗腫瘍剤は使用しなかった。第3病日より嘔声を認める。耳鼻科の診断では声帯の内筋麻痺。胸部撮影では両側肺に転移像を認める。その後，全身状態が悪化し，1975年3月30日，術後1年8ヵ月を経過して死亡した。

外来および入院の経過および諸検査の推移概略を Table 1 に示す。

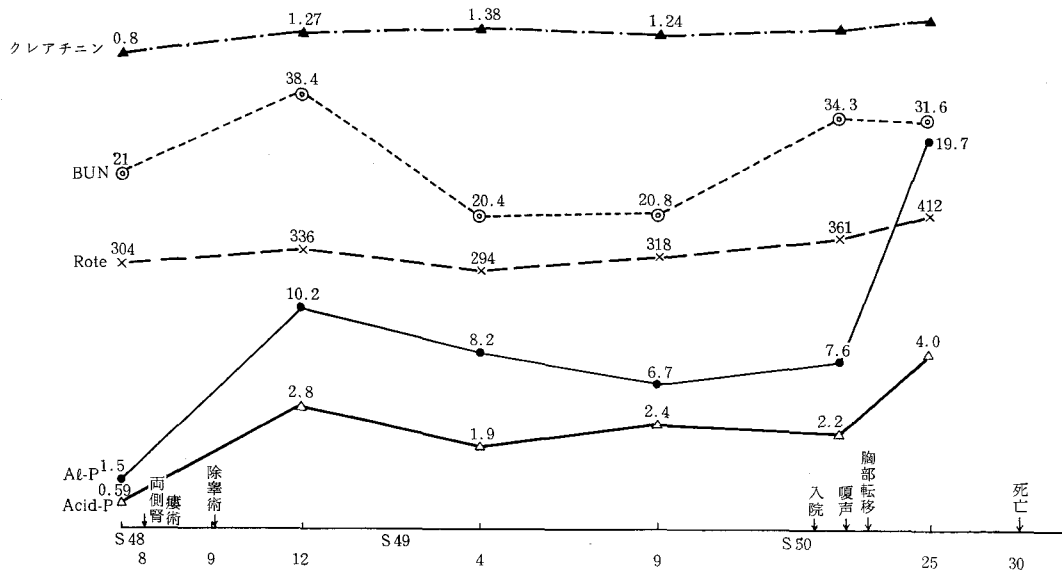


Table 1

総括

- 1) 貧血を常に認めた。
- 2) BUN, クレアチニンには著しい変化を認めなかった。
- 3) 酸フォスファターゼ値, およびアリカリフォスファターゼ値の上昇を認めた。
- 4) 自覚症状は極度に悪化し, 嘔声も認めるようになった。

剖検所見

I. 剖検診断 (死後 1 時間)

1. 前立腺癌 (組織学的診断: 膠様癌)
2. 転移
 - a 膀胱, 骨盤結合組織, 直腸.
 - b 骨盤リンパ節, 腹部大動脈周囲リンパ節.
 - c 後腹膜脂肪組織, 横隔膜下面.
 - d 両側肺.
 - e 両側肺門および右傍気管リンパ節.
 - f 右静脈角リンパ節.
3. 両側腎臓造設術後状態
4. 軽度の慢性腎盂腎炎
5. 睾丸摘出術後状態
6. 心, 肝の褐色萎縮
7. 軽度気管支肺炎
8. 腹水 250 ml, 胸水左 580 ml, 右 420 ml.
9. Billroth 第 1 法による胃切除術後状態

II. 主病変の肉眼的所見

小骨盤腔を満たす大人拳大のやや弾力性のある硬い腫瘍であり, 骨盤壁と強固に癒着している。これを骨盤臓器とともに一塊として取り出し, 矢状面に並行な割を入れて検するに, 腫瘍は前立腺部を中心として發育しており, 周囲の隣接臓器組織に向かって連続的にびまん性に浸潤性發育を示す。このため前立腺としての臓器の輪郭は不明確である。尿道前立腺部は腫瘍の中に埋没しているが, かろうじて認識できる。膀胱は著しく縮小し, ほぼ膀胱全壁に及ぶびまん性腫瘍浸潤あり, 膀胱壁の肥厚, 硬化が著明である。腫瘍は内尿道口周囲および膀胱三角部を中心に膀胱粘膜を破っている。周囲骨盤結合組織内に浸潤している腫瘍は精嚢を包含しているが, 精嚢自体は保存されている。さらに直腸周囲に向かってこれを取り囲むように發育した腫瘍は直腸壁内に及び, 一部粘膜を破って浅い腫瘍を形成している。さらに上方に向かっては後腹膜脂肪組織を浸潤しながら上行し, その上端は横隔膜下面の漿膜下にまで達している。骨盤内リンパ節は最大小鶏卵大まで腫脹し, 腹部大動脈周囲リンパ節は一塊となり, 2 倍鶏卵大の腺塊を形成している。左肺には鳩卵

大までのもの数個, 右肺には鶏卵大までの転移結節多数あり。肺門リンパ節は小指頭大まで腫れ, 右傍気管リンパ節は鶏卵大の腺塊を形成, 右静脈角リンパ節には母指頭大の転移を認める。肝, 骨ないし骨髓には転移を認めえない。

腫瘍の断面の性状は, 灰白黄色ないし灰白色を呈し, 粘液性を帯び, 小骨盤内主腫瘍では, 前立腺部を中心に粘稠性ゼリー状液体を入れた微小嚢胞が多数認められる。

III. 腫瘍の病理組織学的所見

腫瘍の実質の大部分はほぼ円形の小型の上皮性異型細胞からなり, これが結合組織性間質に貫かれて大小不同の充実性癌胞巣を形成している。癌細胞の核はクロマチンに富み, 細胞質は明るく, エオジンで著しく淡く染まる微細顆粒状を呈するものから, ときに空泡状を呈するものまでである。これらの癌細胞はしばしば核が偏在しいわゆる印環細胞の形態を示す (Fig. 1)。かかる癌細胞からなる大小不同の巣は非常にしばしば間質から解離し, 粘液物質で満たされた mucou spool (Schleim-Meer) の中に島状に浮かんでおり Carcinoma mucocellulo-nodulare の型に相当する膠様癌の像を示す (Fig. 2)。癌胞巣の中には多かれ少かれ核崩壊物質が混在しており, 粘液化を示す癌細胞の崩壊によって粘液が遊離し mucous pool が形成されたことを示している。かかる像を呈する癌病巣は主として前立腺部, ならびにその周辺において認められる。組織学的にみて前立腺は完全に癌組織によって置換されており, 正常の前立腺実質は全く認めることはできない。

充実性の癌胞巣の中には, ときに篩状の小腔が認められ, これを囲んで癌細胞はたけの低い円柱形を呈し, 明らかに腺様に配列し, carcinoma adenomatosum cribrosum の像を示すところがある (Fig. 3)。また一方, 多かれ少かれ cribriform pattern をとりながら, ふつうにみる腺管状ないし腺房状腺癌の像もみられる (Fig. 4, 5)。このような像は前立腺部よりはなれた癌浸潤の先端部に好んで認められる傾向にある。

以上述べた種々の像は, また一つの癌胞巣において混在し, たがいに移行している像もみられる。

癌細胞内・外の粘液物質は, ともに mucicarmine PAS, および alcian blue の染色で陽性結果を示し, また細胞外粘液は toluidine blue により pH 2.5, pH 4.1, pH 7.0 でいずれも metachromasia を示したが, 細胞内粘液は metachromasia 陰性である。

脂肪染色では, 癌胞巣の中に種々の割合で微細脂肪顆粒を含む癌細胞が散見され, 一部の胞巣ではすべて

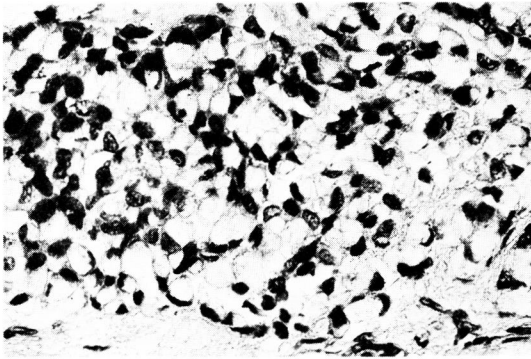


Fig. 1

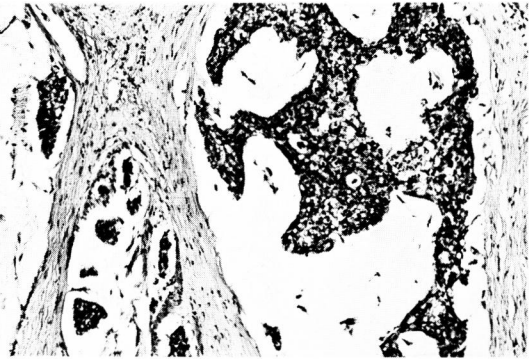


Fig. 2

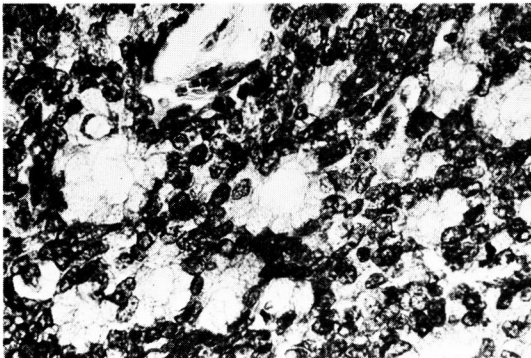


Fig. 3

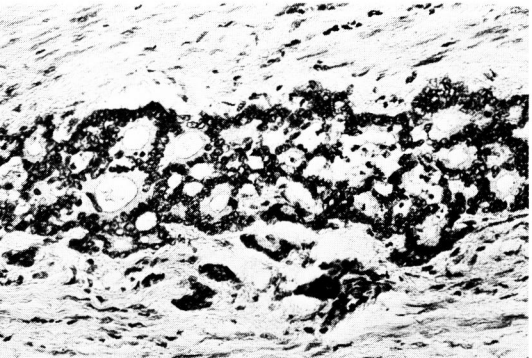


Fig. 4

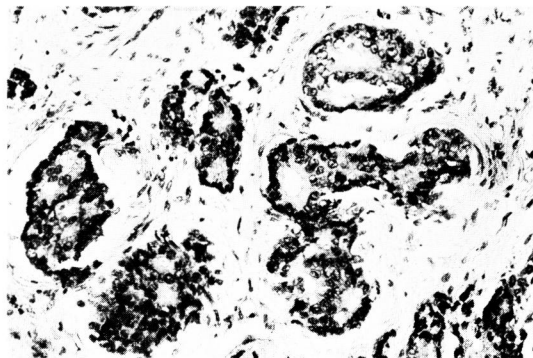


Fig. 5

の癌細胞が脂肪顆粒陽性であったが、脂肪顆粒はむしろ間質結合組織内に多量に認められた。

考 察

本症例でまず考慮されるべきことは、衆知のごとく膠様癌が、例えば胃、大腸などにおいてはしばしば認められるに反して前立腺ではきわめてまれであること、本症例が剖検例であり、剖検時には腫瘍の進展が著しかったこと、さらには、例えば Smith の症例のごとく、前立腺原発が疑われている症例もあることから³⁾、はたしてこの症例が前立腺原発であるかどうかという

問題であり、これに関してじゅうぶん検討がおこなわれた。

遠隔臓器からの転移はこの場合容易に否定できるが、直腸癌および尿路系、とくに膀胱の原発性膠様癌の可能性が問題となる。

直腸癌の可能性についてはまず肉眼的にも否定的であったが、組織学的にも、癌の浸潤が直腸外壁より内部に向かうごとき浸潤模様を示し、直腸壁浸潤の範囲に比し粘膜面に及んでいる部分は小部分で、しかも直腸粘膜面は癌浸潤によりびらん状ではあるものの、びらん面にとりどころ直腸粘膜がかろうじて残って

いる像がみられ、しかも膠様癌の型の中でも直腸原発としては普通にみる型 (Carcinoma adenomatousum cylindrocellulare gelatinosum muconodulare) とは異なることから (著者の1人は直腸癌の手術例で、本症例と同様の型の膠様癌を1例経験しているが)、直腸原発の可能性は比較的容易に否定される。

膀胱癌の可能性については、Schuler⁴⁾ が膀胱から前立腺への癌の侵襲は逆の場合よりはるかにまれであると述べているが、本例の場合肉眼的に膀胱癌を否定する根拠は得られなかった。衆知のごとく、膀胱の膠様癌もまたまれなものであり、しかも主として尿膜管遺残より発生し^{5,6)}、組織学的にも一般にみる直腸の膠様癌と同じ組織像をとるものであることから、本例の場合、少なくとも尿膜管遺残由来のものは否定される。膀胱壁浸潤の模様は、組織学的には直腸と同様の所見を示し、膀胱原発を否定したい印象であった。

本例の組織像は膠様癌が主体を占めるも、一部に分化型前立腺癌に類似の像を認めたことは前立腺原発を肯定に導くある程度の根拠となるであろう。

癌細胞内粘液物質は mucicarmine, PAS, および alcian blue で陽性に染まり、metachromasia 陰性であることから非硫酸化酸性ムチンに相当する。これは Franks ら⁷⁾ の記載や、Mathevet ら⁸⁾ の症例の所見に一致する。細胞外粘液物質は metachromasia 陽性を示し硫酸化酸性ムチンを含むが、これは Franks らに従いおそらく間質由来のものであろう。

Braunstein⁹⁾ は多くの前立腺癌において、癌細胞内にリポイドを認め、これが前立腺癌の診断に役だつとし、Mostofi ら¹⁰⁾ もこれを認容している。本症例においても癌細胞内に脂肪陽性顆粒を認めたが、どの程度診断的価値があるか疑問を残す程度のものであった。

以上述べた所見と臨床所見を勘案し、さらに血清中の酸フォスファターゼが高値を示した点を重視し、本症例は前立腺原発と判定した。

すでに古くからいわれているごとく、前立腺肥大症はいわゆる内腺 (Loeschke-Adrion-Kaush の Innen-drüse) から、癌の大多数は外腺 (Außendrüse) から発生するということは一般に認められている事実である。Moszkowicz^{11,12)} は半陰陽における前立腺の研究から、発生学的に前立腺は雌雄両性の生殖器原基より生ずるとし (bisexuelle Anlage der Vorstehdrüse)、さらに最近の研究によれば、解剖学的にも血管、神経支配の異なる2つの部分から構成されているという¹³⁾。このことは内分泌学的にも、また治療の面からも裏づけられている。

これらの成果をふまえて Blum¹⁴⁾ は、内腺に相当す

る髄質の部分を “weiblicher Teil der Prostata”, 外腺に相当する皮質の部分を “maskuliner Teil der Prostata” と名づけ、前立腺癌には2つの型があり、皮質部、すなわち maskuliner Teil から発生する癌は、前立腺癌の90%ないし95%を占め、海綿骨髄内へ転移する傾向が著しく、血清中および尿中の酸フォスファターゼは著しく上昇し、それは除睾術とエストロゲンの大量投与によって正常値まで復しうることが特徴であるとし、一方、前立腺の腺様増殖内に認められる癌は残りの5%ないし10%を占め、骨転移の傾向はなく、むしろリンパ行性、血行性に肝や肺に転移すると述べている。

近沢ら¹⁾ が内外の文献より集めたところによれば、一般に転移の頻度は低く、転移のあったものは記載のある25例中8例 (32%) で (これは報告例の中に剖検例が比較的少ないことにも多少関係があるかも知れないが)、そのうち骨転移をみたものは2例であったという。また酸フォスファターゼについては16例中上昇例は2例であったとしている。いずれにしても少数例の例外的ともいえるものはあるが、一般的には骨転移のないこと、酸フォスファターゼの上昇がないこと、除睾術やエストロゲン投与に反応しないことが特徴的であるといえないことはない。事実 Sika ら¹⁵⁾ は Lang & Schneider の記載 (Blum より引用) を引用し、膠様癌はおそらく前立腺癌の “feminine type” に属するものであろうとの考えを述べており、それ以後の若干の報告者も Sika らの考えを支持している^{8,16,17)}。本症例も癌の進展模様や、除睾術ならびにホルモン療法に抵抗したことを考えると Blum による Sika らの feminine type の前立腺癌とする説に加担したい気もするが、酸フォスファターゼの上昇をいかに説明すべきか、現在われわれはそれについて説得力ある説明をなす能力を持ち合わせない。

Foster ら¹⁸⁾ の検索したところによれば、前立腺癌の125例中63%に、さらにその中の腺癌型の14%にムチカルミン陽性物質をもっていると報告し、また Franks ら¹⁹⁾ も前立腺癌は cialic acid を含む mucin をもっており、それは非常にしばしば “well differentiated small acinar and cribriform tumors” において認められ、また膠様癌 (かれらの症例では2例認めているが) もこの物質を多量に分泌すると記載している。

多くの報告者は膠様癌を前立腺癌の中で特別な位置づけをしようとしているかのごとき印象をうけないでもない。

一般腫瘍学の知識からすれば、腺組織から発生する癌が多かれ少なかれ粘液物質を産生する可能性がある

であろうことはじゅうぶん推測できることであり、Foster らや Franks らの業績はまさにそれを裏づけるものである。このような癌が、頻度がまれとはいえ、ときに異常に多量の粘液物質を産生する可能性はじゅうぶんありうることであり、例えば胃癌の場合をみてもそうである。癌の組織像の全体の中で、そのある部分が膠様癌の像を呈する場合も非常にしばしばで、本症例においてもまた一部に分化型腺癌の像を認め、両者の間に移行像を認めたことも考えれば、前立腺膠様癌が必ずしも内腺原発だけでは限らないであろうとする考えも成り立つわけである。もし本症例が外腺原発と仮定するならば一部に分化型腺癌の像を認めたことによって、酸フォスファターゼの上昇はいちおう理解しうるであろう。

膠様癌の分類は胃癌において試みられ、Carcinoma gelatinosum muconodulare (colloid carcinoma) と Carcinoma gelatinosum mucocellulare (signet-ring-cell carcinoma) とに分けられるが、本症例のごとき、中間型ないし、後者のⅢ型ともいふべき Carcinoma gelatinosum mucocellulo-nodulare もある。一般に muconodular type の膠様癌はこの癌であってもあまり広範な遠隔転移をおこす傾向はないものでありちなみに胃癌の場合の Carcinoma gelatinosum mucocellulare, すなわち印環細胞癌は非常にしばしば骨髓を含めて広範な転移をするが²⁰⁾、このことは前立腺膠様癌においても当てはまらうと考えられ、骨転移の頻度の著しく低いことも、膠様癌それ自体がもっている発育、進展の性格によるところが多いと考えたい。また膠様癌は一般に癌化学療法に抵抗を示すが、これはホルモン療法に抵抗する理由に相通ずるともいえよう。

多くの報告例の組織像を見ると Carcinoma gelatinosum mucocellulare の型が比較的多いことが注目され、このことからわれわれは前立腺膠様癌には Carcinoma gelatinosum mucocellulo-nodulare が特有な型ではなからうかという漠然たる印象をもつとともに、Carcinoma adenomatous cylindrocellulare gelatinosum muconodulare を示す場合には、はたして前立腺原発であるか否かじゅうぶんに検討を要するよう思われた。Smith の症例が疑われているのもこの点である。

胃癌の場合、印環細胞癌は男性に比べて女性において圧倒的に多いが²⁰⁾、さらに吉村ら²¹⁾、平野²²⁾は胃癌における粘液癌で、Carcinoma gelatinosum mucocellulare に相当するものをⅠ型、Carcinoma gelatinosum mucocellulo-nodulare に相当するものをⅡ型、Carci-

noma gelatinosum muconodulare に相当するものをⅢ型とし、Ⅰ型とⅡ型、とくにⅠ型は女性に多いことを指摘している。また著者の1人が乳癌の生検例で経験している膠様癌は Carcinoma gelatinosum mucocellulo-nodulare が多いことを指摘したい。また、Franks²³⁾ はエストロゲン投与後の前立腺癌の2例に印環細胞の出現と膠様化を認めている。われわれの症例は Hexron 投与前にすでに膠様癌の診断が確定しているが、Franks の所見や、女性ホルモンに關係の深い乳癌における膠様癌、また女性胃癌において mucocellular type あるいは muconodular type が多いことなどを考えると、もし本症例が内腺より発生したものと仮定するならば、上述の点と関連してはなはだ興味をいだかせる。しかし残念ながら本症例では内腺原発か外腺原発かを決定することはできなかった。

結 語

68歳の男子における前立腺膠様癌の1剖検例を報告し、若干の考察を加えた。

本論文の要旨は、第40回東部連合地方会において発表した。

文 献

- 1) 近沢秀幸・ほか：臨泌，**28**：743，1974。
- 2) 久保 隆・ほか：臨床皮泌，**18**：655，1964。
- 3) Edgar, W. M.: Brit. J. Urol., **30**: 213, 1958.
- 4) Schuler, H.: Zschr. Urol. Chir., **23**: 92, 1927.
- 5) Staemmler, M.: Kaufmanns Lehrbuch d. spez. path. Anat. Bd. II, 1. Teil, S. 884. Berlin: Walter de Gruyter & Co., 1957.
- 6) Mostofi, F. K. et al.: Cancer, **8**: 741, 1955.
- 7) Franks, L. M. et al.: Cancer, **17**: 983, 1964.
- 8) Mathevet, J. C. et al.: J. Urol. et Néphrol., **76**: 276, 1970.
- 9) Braunstein, H.: Am. J. Clin. Path., **41**: 44, 1964.
- 10) Mostofi, F. K. & Price, E. B.: Tumor of the male genital system. Atlas of tumor pathology, Fascicle 8. AFIP, 1970.
- 11) Moszkowicz, L.: Virchows Archiv, **284**: 438, 1932.
- 12) Moszkowicz, L.: Virchows Archiv, **295**: 211, 1935.
- 13) Lang, F. J. & Schneider, H.: Hdb. d. allg. Path. von Büchner, Bd. III/2, S. 509. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer-Verlag, 1960.
- 14) Blum, V. G.: Wiener Klin. Wschr. **61**: 433, 1949.

- 15) Sika, J. V. et al.: Cancer, **17**: 949, 1964.
- 16) Joshi, D. P. et al.: J. Urol., **98**: 241, 1967.
- 17) Lightbourn, G. A. et al.: J. Urol., **101**: 78, 1969.
- 18) Foster, E. A. et al.: Cancer, **16**: 506, 1963.
- 19) Franks, L. M. et al.: Cancer, **17**: 983, 1964.
- 20) 永岡貞男：横浜医学, **12**: 210, 1961.
- 21) 吉村義之・ほか：日病会誌, **49**: 733, 1960.
- 22) 平野崇広：横浜医学, **12**: 24, 1961.
- 23) Franks, L. M.: Cancer, **13**: 490, 1960.

(1977年4月13日受付)