前立腺肥大症の病理組織学的研究 — 特にその組織発生について —

東北大学医学部泌尿器科学教室

(主任: 矢野仙太郎教授)

東北大学医学部病理学教室

(主任: 笹野伸昭教授)

加 藤 哲 郎*

HISTOLOGICAL STUDY ON HYPERPLASIA OF THE PROSTATE WITH SPECIAL REFERENCE TO HISTOGENESIS OF NODULE

Tetsuro Kato

From the Departments of Urology, and the Pathology, Tohoku University

School of Medicine, Sendai

(Directors: Prof. S. Shishito and Prof. N. Sasano)

Histological study of 175 prostates with or without nodular hyperplasia was carried out. As to the commonest site of the involvement of prostatic hyperplasia, the inner part of the lateral lobe as well as the middle lobe has been described by numerous investigators. The former has been usually called as the inner gland, but the present author failed to confirm any histological difference of the epithelium or a boundary between the inner and the outer gland.

The earliest demonstrable lesion of nodular hyperplasia was composed of stromal and epithelial hyperplasia, being classified into five histological types.

Type Ia was a localized lesion purely composed of fibroblasts associated with diffuse lymphocytic infiltration.

Type Ib had the same histological features as type Ia, except for a finding with some proliferation of smooth muscle in the lesion of fibroblastic hyperplasia.

These two types of stromal hyperplasia were induced in the periurethral layer of the inner gland and frequently observed in the aged group after 60 years old.

Type IIa was represented by epithelial hyperplasia of the distal duct without any stromal proliferation. The duct had a crescent-like cavity with a characteristic epithelial growth resulting in a papillary formation outwards from the inner side of the crescent. The lesion was usually induced in the middle layer of the inner gland and in the middle lobe.

Type IIb consisted of lobular hyperplasia without signs of stromal proliferation. The lesion appeared in the 5th decade and increased its incidence with aging. Lobular hyperplasia was usually observed in the outer layer of the inner gland and also in the middle lobe.

Glandular hyperplasia was further divided into two types, ductal and lobular, which was first described by the present author according to the usual manner of similar lesions in other organs. It was highly suggested that ductal and lobular hyperplasia developed to a typical adenomatous nodule, or to a fibroadenomatous one when the stroma was involved in hyperplasia.

Type III showed combined stromal and epithelial hyperplasia, which was composed of ductal or lobular hyperplasia associated with proliferation of fibrous or fibromuscular stroma. The commonest site involvement is the middle layer of the inner gland as well as the middle lobe.

In conclusion, hyperplasia of the prostate would be induced pluralistically from the stroma and the epithelium, most commonly in the so-called inner gland and in the middle lobe with the process of aging.

---

* 大学院学生

I 緒 言

前立腺肥大症の基本をなす結節の組織構造は腺上皮と間質結合織とが混然として、同一臓器においても或るものは腺腫様、また或るものは線維筋腫様の組織像を呈する。それ故にその本態に関しては古来多数の学説が錯相して現在に至っている。

Jores (1894)¹⁾以来、膀胱三角部より頸部の粘膜下または前立腺部尿道の粘膜下にある腺群の増生が、結節の本態であると主張する腺増生論者が多い (Albarran²⁾, Motz³⁾, Papin⁴⁾, Ribbert⁵⁾, Tietze⁶⁾, Adrion⁷⁾, Jacoby⁸⁾, Horn, und Orator⁹⁾, 等)。これに対して Reischauer (1925)¹⁰⁾は尿道付近の間質に長紡錘形細胞の集簇巣を認め、この間質増生が結節形成の本態であつて腺上皮は二次的に増生すると主張した。この説に従えば間質性結節ならびに含腺性結節の形成機転が一元的かつ合理的に説明され、その後多くの追試者がこの間質増生論に賛同している (Grassmann¹¹⁾, Oberndorfer¹²⁾, Deming and Neumann¹³⁾, LeDuc¹⁴⁾, 四ツ柳¹⁵⁾, Moore¹⁶⁾等)、さらに Krogus (1935)¹⁷⁾その他 (Grassmann¹¹⁾, 四ツ柳¹⁵⁾等)は、間質増生が腺管周囲組織に起因すると唱えたが、いずれにせよ近年はこの間質増生をもつて結節形成の主体とみなす傾向が強い。

しかしながら病理組織学的所見に忠実であれば、腺上皮の増生をすべて二次的と理解するに無理な所見もあり、間質増生一元論の妥当性が疑わしくなる。このことは古く Grassmann¹¹⁾あるいは Moore¹⁶⁾の記述の中にもうかがわれ、Franks¹⁸⁾も大いに疑問を投げかけているが近年はややもすれば等閑視される傾向にある。

著者は前立腺の剖検材料および手術材料の病理組織学的検討を行い、とくに結節の組織発生に注目して古来の諸説に吟味を加えた。

II 材料および方法

研究材料とした前立腺標本は175例で、東北大学医学部病理学教室における男子剖検75例 (1964年4月より1965年7月迄)および同泌尿器科学教室において前立腺肥大症の診断の下に摘出術をうけた患者100例 (1959年5月より1963年2月迄)から得られた。

剖検例では30才以上のもの61例を主材料とし、30才未満の14例は参考資料とした。また手術材料では手術時の臓器損傷の程度によって組織学的検索にかなうものを無作為に選んだ。

切出しに当つては尿道の垂直方向に約4mmの間隔で切

出す step section method によつたため、各臓器から3ないし4個の切片が得られた。10%ホルマリンで固定を施し、パラフィン包埋の後、まず厚さ4μの薄切標本を平均5枚づつとり、さらに必要に応じて多数の連続切片標本を作製した。

染色はヘマトキシリン・エオジン (H-E) 重染色法、弾力線維染色法およびPAS染色法を施し、必要に応じてvan Gieson氏染色或いはGomori氏鍍銀染色法を行つた。

組織所見の把握に際しては、まず初期結節とみなされる病巣の性格と分布に注目し、これと完成された結節との関係を追求した。

III 検査成績

前立腺は解剖学的に尿道の両側にある左右側葉、尿道の前方に位する前葉、尿道と射精管の間の中葉およびその後方を占める後葉の5葉に通常区分される。Lowley¹⁹⁾によれば胎生期の前立腺は独立した5個の小腺管群として存在し、成人前立腺の5葉はこれら小腺管群に対応すると一般に云われる。しかしJohnson²⁰⁾等が述べるように生後の前立腺、とくに成人臓器では通常の組織標本によつてこれら5葉の明確な境界をつけることは困難である。

一方、前立腺においては従来より結節の好発部位として尿道周囲に存在する腺群が注目され、これに関して内腺という概念が導入されてきた。これに対して本来の前立腺を外腺と称して両者を区別する慣習がある。

内外両腺に関する学説は多岐多様であるが、その中で最も詳細かつ卓越した学説はLoeschke²¹⁾およびAdrion⁷⁾のInnendrüsen説とAschoff^{22,23)}およびHorn und Orator⁹⁾のsubmuköse paraprostatiche Drüsen説である。前者は内外両腺を同一臓器の2部分とみなすのに対し、後者は本来の前立腺以外に尿道副腺の存在を主張する。両者の根本概念は相反するものであるが、その本態は同一物である。四ツ柳¹⁵⁾は両者の説を総括してさらに検索した結果、“膀胱頸部より尿道膜様部に連続し、かつ粘膜下組織に直接する縦斜走筋層内ないしその内側に存する腺組織”を内腺と規定した。LeDuc¹⁴⁾も尿道周囲のいわゆる内腺に特有の排泄管を認めないと報告した。

著者の検索によれば尿道周囲の腺組織の排泄管はその外側にある腺組織の排泄管に合流するのが通例であり、かつ腺上皮の形態もいわゆる本来の前立腺 (外腺) と異

なる所がない。また膀胱頸部において厚い筋層をなす輪状筋と縦斜走筋も次第に減弱して、精阜部では全く痕跡的にみられるに過ぎない。従つて尿道周囲腺組織を本来の前立腺と別種のものとみなすことは不可能である。しかし組織区分の都合上、今回の検索では一応従来の通説に従つて病巣の観察記載を行った。

1. 初期結節の定義および分類

前立腺の結節と規定するものは、周囲との明確な境界をもつた限局性病巣で、周囲組織に圧迫現象を伴うものである。結節の構成要素は腺上皮、線維細胞ならびに平滑筋細胞であり、これら各要素が種々の割合に混在している。一方臓器内の非結節性部分あるいは結節内には、限局性の組織増生巣が多数存在し、かつその中には結節への移行過程にあるとみなされる病巣もある。さらに明確な結節を含まない臓器にも同様な限局性増生巣を見出し、特に高齢者にその頻度が著しい傾向をみる。これらの病巣はその組織構造ならびに発現状況から、結節発生のも最も初期の段階にあるものとみなされ、これを初期結節と呼称する。

初期結節はその組織所見から次のように分類される。

第Ⅰ型初期結節（間質増生型）

stromal hyperplasia

第Ⅰa型初期結節（線維増生型）

fibrous hyperplasia

第Ⅰb型初期結節（筋線維増生型）

fibromyomatous hyperplasia

第Ⅱ型初期結節（腺増生型）

glandular hyperplasia

第Ⅱa型初期結節（腺管増生型）

ductal hyperplasia

第Ⅱb型初期結節（小葉増生型）

lobular hyperplasia

第Ⅲ型初期結節（腺間質増生型又は混合型）

glandulo-stromal hyperplasia or combined type

2. 初期結節の組織像

前項の分類に従つて各初期結節の組織所見を述べる。

1) 第Ⅰ型初期結節（間質増生型）

stromal hyperplasia

老人期の前立腺には間質の限局性増生巣がしばしば認められ、その組織構造が純間質性結節とかなり類似しているところから、これを間質増生型初期結節とした。病

巣内には腺組織を全く含まず、多数の毛細血管を中心として線維細胞あるいは平滑筋細胞の増生がみられるが、筋細胞の有無によつてさらに次の2型に細分類される。

(i) 第Ⅰa型初期結節（線維増生型）

fibrous hyperplasia

卵円形ないし長楕円形の核と、長紡錘形の長い突起をもつ胞体からなる線維芽細胞ないし線維細胞が、傍尿道部間質に限局性に集簇したものである。細胞間隙が広く、厚い血管外膜をもつ毛細血管に富むために、全体として海綿体様の構造を呈することが多い。病巣の線維（芽）細胞に核分裂像をみないが、リンパ球の瀰漫性浸潤を伴う。病巣内には平滑筋細胞を欠き弾力線維もないため、弾力線維染色標本上の特徴として周囲組織と明瞭に区分されて認められる（第1図および第2図）。この所見は Reischauer¹⁰⁾ 以来多くの追試者が結節の初期像として記載したものに一致する。しかしながら後述するように40才ないし50才台の初老期には、この病巣の発現頻度が他の初期結節に比べて少く、かつ既に結節の完成をみた臓器に好発する傾向がある。

Krogus¹⁷⁾によれば、増殖性腺管周囲結合組織が血管壁を伝つて異所性に浸潤性発育を来すという。自験例の線維増生型初期結節をもつ5例の連続切片標本を検索したところ、この種の病巣が腺管周囲の増殖性病巣に連続していた1例（自験番号 C₂ 例）もある（第3図）。しかし他の4例では、他種病巣との間に何ら関連を見出すことができない。

線維増生型初期結節は、膀胱頸部から精阜に至る尿道床および尿道側壁の粘膜直下に好発する。いわゆる内腺の概念に従えば、この発現部位は内腺の最内側部である。これに対して内腺の外側部および中葉に、この種の初期結節をみた例はない。

(ii) 第Ⅰb型初期結節（筋線維増生型）

fibromyomatous hyperplasia

平滑筋細胞と線維細胞とが種々の割合に混在する限局性の間質増生巣である。病巣は線維増生型初期結節と同じく毛細血管に富み、リンパ球の瀰漫性浸潤があり、かつ弾力線維を欠く（第4図および第5図）。筋細胞の少ない例では細胞間隙が広いのに対して、筋細胞の密度の高いものでは一見筋腫様の密な増殖巣となる。

後述のようにこの病巣の発現頻度は線維増生型初期結節に比べて少く、そのうえ筋細胞の密度によつて両者の間に種々の移行型がある。これらのことから、線維増生

型病巣に筋細胞の迷入増生が二次的に行われると想定することができる。しかし周囲との明確な境界と周囲への圧迫を結節成熟の指標としてみると、病巣の成熟度と筋細胞の存在とは必ずしも平行しない。従つて少くとも結節形成の極初期に筋細胞の増生が関与するとみなされる。

筋線維増生型初期結節は線維増生型病巣と同じく中葉と内腺外側部にはみられない。しかし尿道粘膜直下よりは、それよりやや外側に寄つた内腺内側部および中間部に好発する。

2) 第Ⅱ型初期結節 (腺増生型) glandular hyperplasia

腺組織の限局性増生からなり、結節状の形態が完成するまで種々の段階の像を含む。病巣には間質増生型初期結節にみられるような間質の増生はみられない。

その発生様式を加味して、この初期結節はさらに2型に細分類される。すなわち腺上皮増生が導管末端部の小腺管に発生する腺管増生型 ductal hyperplasia と、小葉腺房に発生する小葉増生型 lobular hyperplasia である。

周知のように前立腺は管状胞状腺であつて、その組織解剖を画一的に明確に区分することは甚だ困難である。従つて Langerhans²⁴⁾ も述べるように腺上皮そのものの性状から、腺管と腺房に差違を認めることができない。

しかし齊藤²⁵⁾等が記載するように、傍尿道部間質に密に存在する弾力線維は大導管に沿いながら、かなり末端の腺管に至るまでその周囲をとり巻く。小葉の中心腺管周囲に弾力線維環をみることも稀でない(第6図)。また腺管の走行状態と腺上皮の形態から、腺組織の解剖学的部位を識別できる場合も少くない。従つて、これら腺組織の形態ならびに周囲結合組織の態度から区分された大略の解剖学的構造関係を、初期結節の形態像の上に反映することができる。

(i) 第Ⅱa型初期結節 (腺管増生型) ductal hyperplasia

腺管がやや半弓状に弯曲した形をとる。その内側面の上皮は高円柱状ないし立方状で、しばしば重層し、また乳頭を形成して増殖性変化像を呈する。これに反して外側面の上皮は扁平状で、乳頭形成も認められない。

稀に腺管の先端に淡明で好酸性の高円柱上皮からなる腺房分岐があり、また一部の腺管周囲は少量の弾力線維によつて囲繞される。

これらの所見から、この病巣は小葉移行部近くの末端部腺管が一側性の乳頭形成を来したものとみなされる。この形態は甚だ特異的であり、Reischauer¹⁰⁾ が Randsaltendrüse と称し、Moore¹⁵⁾ が encircling gland と記載して、ともに結節性病変に特有な所見であると主張した腺管の形態に一致する。著者はこれを囲繞腺管と命名する。

多数の病巣の仔細な観察によつて、囲繞腺管はあたかも仮想結節の外周をとり囲むように弯曲し、その中心に向つて腺上皮が増殖しながら次第に結節性増生へと發育する一連の過程をみる事ができる(第7, 8, 9図)。これらを取り巻く間質組織に増生をみない点は、第Ⅰ型間質増生初期結節と異なる。この種の所見は40才以上の老人性臓器に年齢の増加と比例して頻発し、結節の組織発生の初期像とみなされる。

病巣は内腺の内側部から中間部に好発し、中葉にも認められる。

(ii) 第Ⅱb型初期結節 (小葉増生型) lobular hyperplasia

小葉を単位とした腺房の増生がしばしば多発性に発現し、病巣の限局性増大に伴つて結節の性状を次第に備えていくものがある。腺管増生型初期結節の特徴となつたような腺管の増生像はなく、小葉腺管を中心とした腺房の分岐増生がみられる。腺上皮は一般に高円柱状ないし立方状で明かるい好酸性胞体よりなり、大型卵円核が基底部にみられる。周囲の結合組織には腺管増生病巣と同じく、増生所見をみない(第10図)。症例 b₅ (57才、剖検例)には、正常小葉および小葉病巣を同一鏡下に認めることができるが(第11図)、さらに同症例の他の標本には結節化の性状が一層明瞭となつた病巣が観察される(第12図)。これに類似した所見は他の多くの症例にも認められ、この種の病巣が純腺性結節に移行すると解釈することができる。この際、症例 C₁₀ (67才、剖検例)に明らかのように、個々の小葉増生が各々単一の結節を形成するのではなく、局所に群生する病巣が次第に相融合して1個の結節へと發育するもののようである(第13図)。

この病巣は、他の型の初期結節と同じように40才以上の老人性臓器に発現し、加齢と共に頻発する傾向がある。

発現部位は内腺の中間部と外側部、それに中葉である。正常臓器においても小葉の分化を欠く尿道付近、すなわち内腺内側部にはみられない。

第1表 初期結節および小葉の長径 (mm)

年 令 (才)	I a 型			I b 型			II a 型			II b 型			III 型			小 葉		
	最小	最大	平均	最小	最大	平均	最小	最大	平均	最小	最大	平均	最小	最大	平均	最小	最大	平均
40 ~ 49	0.30	1.12	0.71	1.27	1.27	1.27	0.72	1.38	1.02	0.69	0.94	0.90	0.39	1.82	1.04	0.19	0.59	0.33
50 ~ 59	0.90	2.13	1.71	—	—	—	0.51	1.91	1.30	0.69	1.64	1.10	0.81	2.14	1.42	0.14	0.67	0.37
60 ~ 69	0.31	2.14	1.06	0.82	3.34	1.60	0.63	2.63	1.32	0.68	2.13	1.19	0.66	2.43	1.28	0.19	0.59	0.37
70 ~ 79	0.41	2.94	1.14	1.90	2.61	1.68	0.71	2.00	1.26	0.69	2.45	1.30	0.31	3.00	1.30	0.19	0.67	0.35
計	0.30	2.94	1.15	0.82	3.34	1.51	0.51	2.63	1.28	0.68	2.45	1.12	0.31	3.00	1.26	0.14	0.67	0.35

3) 第Ⅱ型初期結節 (腺間質増生型)

glandulo-stromal hyperplasia

腺組織と間質の増生からなり、いわば第Ⅰ型間質増生初期結節と第Ⅱ型腺増生初期結節の中間に位するものである。第Ⅱ型病巣にみたような腺管型または腺房型の増生腺組織の周囲に、第Ⅰ型病巣と同じ線維(芽)細胞または線維筋細胞の増生が認められる。間質は毛細血管に富み、リンパ球の浸潤を伴い、また弾力線維を欠く。このため弾力線維染色により、周囲から明瞭に境界されてみられる。

囲繞腺管を伴う病巣では、その増生側だけに間質の増生がみられる(第14図)。この所見は、前項に述べた腺管増生病巣の仮想結節をより明確に示すものである。一方小葉増生を伴う病巣では、腺房をとり囲むように間質の増生がみられる(第15図)。

これら病巣は明らかに結節形成の傾向を示すところから、これを第Ⅲ型初期結節とした。この種の初期結節は、内腺中間部ないし内側部と中葉に好発する。

3. 初期結節の大きさ

初期結節の形態は種々であり、ほぼ正円形のものから長楕円形に至るが、一般に類円形をなすものが多い。それ故、各初期結節の最大径(長径)の測定値をもつて病巣の大きさの規準とした。初期結節をもつ40才以上の剖検例32を被検体とし、同時に小葉の長径をも測定して対照の資料とした(第1表)。

第Ⅰa型初期結節(線維増生型)は、最小0.30mmから最大2.94mmの間にあつて平均1.15mmの長径を有する。年令群についてみると、40才台は0.30~1.12mm・平均0.71mm、50才台は0.90~2.13mm・平均1.71mm、60才台は0.31~2.14mm・平均1.06mm、70才台は0.41~2.94mm・平均1.14mmである。50才台にみられる病巣が最も大型であるが、これを除けば年令の上昇と共に病巣がやや大型化する傾向がみられる。

第Ⅰb型初期結節(筋線維増生型)の頻度は甚だ少く、年令群の比較検討の資とするに足らないが、総計では最小0.82mm、最大3.34mmで平均1.51mmの長径をもつ。

第Ⅱa型初期結節(腺管増生型)は、0.51mmから2.63mmで平均1.28mmの長径をもつ病巣である。年令群の最小、最大および平均の病巣径は、40才台は0.72~1.38mm・平均1.02mm、50才台は0.51~1.91mm・平均1.30mm、60才台は0.63~2.63mm・平均1.32mm、70才台は0.71~2.00mm・平均1.26mmである。40才台の病巣が比較的小形であるが、他は年令による差は認められない。

第Ⅱb型初期結節(小葉増生型)は、0.68mmから2.45mmの間に平均1.12mm径の病巣である。年令群についてみると、40才台は0.69~0.94mm・平均0.90mm、50才台は0.69~1.64mm・平均1.10mm、60才台は0.68~2.13mm・平均1.19mm、70才台は0.69~2.45mm・平均1.30mmである。すなわち年令が高くなるに従つて、病巣が大型化する傾向がみられる。

一方、今回検索した壮年期(40才以上)前立腺の正常小葉の大きさは、年令による差が殆んどない。小葉の長径は最小0.14mmから最大0.67mmの間にあり、平均0.35mmである。これを第Ⅱb型初期結節と比較してみると、個々の症例に於ても、また総計に於ても常にこの病巣が正常小葉より大きく、さらに加令とともにその差が一層著明になる。

以上の成績から、老人期の前立腺に小葉増生が発現し、それが高年令になるとより高度となることが明らかである。

第Ⅲ型初期結節(腺間質増生型)は、最小0.31mmから最大3.00mm、平均1.26mm径の大きさである。年令群についてみると、40才台は0.39~1.82mm・平均1.04mm、50才台は0.81~2.14mm・平均1.42mm、60才台は0.66~2.43mm・平均1.28mm、70才台は0.31~3.00mm・平均1.30mmである。40才台の病巣が比較的小形であるが、その他の群に

有意の差はない。

4. 初期結節の発現頻度

剖検材料より得た75個の臓器においては、30才未満に初期結節の発現をみたものが1例もなく、30才台では5例中1例（20％）に認められたに過ぎない。

第2表 剖検材料における初期結節の発現頻度

	40～49才	50～59才	60～69才	70～79才	計
検索例数	14	15	16	11	56
初期結節発現例数	5 35.7%	7 46.6%	11 68.7%	9 81.8%	32 57.1%

40才以上の56例について観察した結果を第2表に示す。40才台では14例中5例（35.7％）、50才台では15例中7例（46.6％）、60才台では16例中11例（68.7％）、70才台では11例中9例（81.8％）に何らかの初期結節を認めた。40才以上の全症例では56例中32例（57.1％）、同じく50才以上では64.3％、60才以上では74.1％、70才以上では81.8％の陽性率となる。従つて、初期結節は明らかに前立腺の老人性変化である。

第3表と第4表は、剖検材料および手術材料の前立腺に発現した病巣の種類と、その頻度を示す。

第3表 剖検材料における初期結節の発現頻度

年令(才)	例数	I a 型	I b 型	II a 型	II b 型	III 型
40～49	5	1 20.0%	1 20.0%	3 60.0%	2 40.0%	4 80.0%
50～59	7	1 14.3%	0 —	5 71.4%	4 57.1%	4 57.1%
60～69	11	8 72.7%	3 27.3%	8 72.7%	8 72.7%	8 72.7%
70～79	9	8 88.8%	4 44.4%	7 77.8%	8 88.8%	8 88.8%
計	32	18 56.2%	8 25.0%	23 71.8%	22 68.7%	24 75.0%

第4表 手術材料における初期結節の発現頻度

年令(才)	例数	I a 型	I b 型	II a 型	II b 型	III 型
40～49	2	0 —	0 —	1 50.0%	2 100%	1 50.0%
50～59	7	2 28.6%	0 —	3 42.9%	7 100%	4 57.1%
60～69	33	13 39.4%	4 12.1%	20 60.6%	24 72.7%	27 81.8%
70～79	32	16 50.0%	5 15.6%	10 31.3%	14 43.8%	23 71.9%
80～	6	4 66.7%	2 33.3%	4 66.7%	4 66.7%	6 100%
計	80	35 43.7%	11 13.7%	38 40.7%	51 63.7%	61 76.2%

第Ia型初期結節（線維増生型）の剖検材料における発現頻度は、40才と50才台では20％および14.3％と低率であるが、60才と70才台では72.7％および88.8％と高率にみられる。手術材料においても同様な傾向が認められる。

第Ib型初期結節（筋線維増生型）は、最も発現例数が少く、剖検材料では総計8例（25％）であり、うち7例は60才以上である。

手術材料でも60才以上のものに11例（13.7％）みられるに過ぎない。従つて第Ia型と同じく、高齢者に多く発現するものである。

第IIa型初期結節（腺管増生型）は、剖検材料において40才台60％、50才台71.4％、60才台72.7％、70才台77.8％と比較的 평균して発現する。手術材料においてもほぼ同様な傾向である。

第IIb型初期結節（小葉増生型）は、剖検材料において40才台40％、50才台57.1％、60才台72.7％、70才台88.8％に観察され、加齢と共に頻度が多くなる。手術材料では40才および50才台の全例に存在する。

第III型初期結節（腺間質増生型）の発現頻度は、剖検材料で40才台80％、50才台57.1％、60才台72.7％、70才台88.8％である。50才台を除く全群に高率にみられ、手術材料においても多数存在する。

各初期結節の総発現頻度は、剖検材料では第III型75.0％、第IIa型71.8％、第IIb型68.7％、第Ia型56.2％、第Ib型25.0％の順である。これに対し、手術材料では第III型76.2％、第IIb型63.7％、第Ia型43.7％、第IIa型40.7％、第Ib型13.7％の順にみられる。両者を比較すると、一般に初期結節の発現頻度は手術材料に少いが、第III型（腺間質増生型）は例外的に多い。また手術材料（すなわち結節の完成をみた臓器）では、第Ia型（線維増生型）の発現頻度が第IIa型（腺管増生型）より高いのが注目される。

5. 結節の分類および発現頻度

手術材料 100例のうち、結節を認めなかつた2例を除く98例の臓器にみられた結節を組織分類すると下記の通りである。

- 第1型 純線維性結節 fibrous nodule
- 第2型 線維筋性結節 fibromyomatous nodule
- 第3型 純筋性結節 myomatous nodule
- 第4型 線維腺性結節 fibroadenomatous nodule
- 第5型 線維筋腺性結節 fibromyoadenomatous nodule

第1図 第Ia型初期結節；
傍尿道部に3つの線維増
生巣をみる（ $\times 25$ ，弾力
線維染色）.

第2図 第Ia型初期結節；
毛細血管を中心にしてリ
ンパ球の滲漫性浸潤を伴
う線維細胞の増生がある
（ $\times 100$ ，H-E染色）.

第3図 第Ia型初期結節に
連続してみられた腺管周
囲の間質増生（ $\times 60$ ，彈
力線維染色）.

第4図 第Ib型初期結節；
線維細胞を混えた平滑筋
細胞の増生巣がみられる
($\times 60$, 弾力線維染色).

第5図 第Ib型初期結節；
毛細血管の周囲にリンパ
球の滲浸性浸潤を伴う平
滑筋細胞と線維細胞の増
生がある ($\times 100$, H-E
染色).

第6図 末端腺管の周囲を
とり巻く弾力線維 ($\times 25$
弾力線維染色).

第7図 第IIa型初期結節；
上皮の偏側性増生が初
発した囲繞腺管（×60，
H-E染色）。

第8図 第IIa型初期結節；
囲繞腺管の増生が著明に
みられる（×60，H-E染
色）。

第9図 第IIa型初期結節；
囲繞腺管の結節性増生を
明瞭に示す所見（×25，
H-E染色）。

第10図 第IIb型初期結節；
小葉を単位とした腺房の
増生をみる（×60，H-E
染色）.

第11図 第IIb型初期結節；
中央部に小葉増生巣があり、
その両側の非増生性
腺群と対照をなす（×25
H-E染色）.

第12図 第IIb型初期結節；
結節の形態をかなり明瞭
に具えた小葉増生（×60
H-E染色）.

第13図 第IIb型初期結節；
小葉増生が群生して，互
いに融合しながら単一結
節状をなす（ $\times 25$ ，H-E
染色）。

第14図 第Ⅲ型初期結節；
圍繞腺管増生に間質増生
を伴っている（ $\times 60$ ，彈
力線維染色）。

第15図 第Ⅲ型初期結節；
小葉増生の周囲に間質増
生を認める（ $\times 60$ ，彈
力線維染色）。

第6型 純腺性結節 adenomatous nodule
各結節の発現頻度は第5表に示す。

第5表 手術材料における結節の発現頻度

年齢 (才)	例数	1型	2型	3型	4型	5型	6型
40～49	2	0 —	0 —	0 —	1 50.0%	1 50.0%	1 50.0%
50～59	7	1 14.3%	0 —	0 —	4 57.1%	4 57.1%	2 28.6%
60～69	39	2 5.1%	2 5.1%	3 7.7%	27 64.1%	37 94.9%	5 12.8%
70～79	43	5 11.6%	3 6.9%	1 2.3%	32 74.4%	35 81.4%	5 11.6%
80～	7	2 28.6%	2 28.6%	1 14.3%	7 100%	7 100%	0 —
計	98	10 10.2%	7 7.1%	5 5.1%	69 70.4%	84 85.7%	13 13.3%

第1型純線維性結節はリンパ球の瀰漫性浸潤を伴う線維腫で、かつ病巣内に弾力線維を含まず、その基本構造は第1a型初期結節（線維増生型）と同一である。その発現率は98例中10例（10.2%）と極めて低い。

第2型線維筋性結節と第3型純筋性結節は、その組織構造が第1b型初期結節（筋線維増生型）に述べたものと同じである。その発現頻度は、前者が7例（7.1%）、後者が5例（5.1%）、両者を合わせても12例（12.2%）と少い。

第1、2および3型の純間質性結節内には、腺組織の遺残とみなされるような所見が全くない。また純間質性結節は中葉に発現せず、内腺の内半側部に好発するところは第1型初期結節（間質増生型）の発現部位に一致する。

第6型純腺性結節は中葉と内腺外側部に好発し、傍尿道部にはみられない。その発現頻度は13例（13.3%）で、純間質性結節と同様に少い。

結節の段階では腺増生が腺管型か小葉型かを識別するのは不可能であるが、移行像の所見からみて兩種の初期結節（第IIaおよび第IIb型）から発展したものである。

第4型線維腺性結節および第5型線維筋腺性結節は、各々69例（70.4%）および84例（85.7%）に発現し、最も普遍的な結節である。発現部位は内腺と中葉の双方にひろく観察される。腺組織、線維あるいは筋細胞の増生が病巣内にみられ、その形態は初期結節の項に各々述べたものと同様である。しかし各要素の占める割合は病巣によつて区々である。その極端な例では殆んど純間質性または純腺性病巣の一部に、僅かながら腺上皮または間

質の増生を認める。このような病巣では、各々の結節形成の主動要素を想定できる。

結節の大きさと周囲組織の圧迫像とは、必ずしも平行しない。さらに一側葉を占めるような大きな結節も、その内に各種の初期結節に酷似した像を示す多数の娘結節が混在し、その間に弾力線維環の痕跡をしばしば認める。これらの所見から、結節は単一の初期結節が膨張性に増大して形成するとは限らず、多中心性に発生した初期結節が増大融合しながら結節を形成するとみなすことができる。

IV 総括ならびに考按

すでに緒言にも述べたように、結節の組織発生に関する学説は多岐にわたっている。

これを整理すると、結節形成の主体を腺組織とする腺上皮説、間質組織とする間質説および腺管周囲組織とする腺管周囲説に大別される。しかし近年大方の論議は間質増生説を中心とし、ややもすれば腺上皮説は等閑視されやすい。その理由の1つは、腺上皮説によれば間質性結節の発生機転を一元的あるいは合理的に説明し難いからと思われる。

腺上皮説の遵奉者によれば、純間質性結節は含腺性結節の腺性要素がホルモンその他の原因によつて萎縮変性したため二次的に生じた癒痕性結節とみなされる（Kornitzer und Zanger²⁴、Tsunoda²⁷、Ribbert⁷、Adrian⁷、Runge²⁸）。あるいはこれを前立腺肥大症の範疇外におく試みさえなされた（高木²⁹、Simmonds³⁰）。

ここに著者の観察成績をかえりみると、純間質性結節内に既存の腺組織が変性に陥つた痕跡を認めた例がない。結節内に時折観察される弾力線維環は、Adrian⁷が説いたような既存腺管の遺跡ではなく、Jacoby⁸およびReischauer¹⁰が述べたように血管とくに硬化性血管である。さらに腺性結節と間質性結節は同一臓器に混在し、また両者の中間型ないし移行型結節がしばしば認められる。従つて両者を本質的に相異なる病変とみなすことはできない。

第1a型初期結節（線維増生型）は、Reischauer¹⁰等が記載した初期病巣に完全に合致する。構成成分の主体である長紡錘形細胞の帰属について、Reischauerは結合織性あるいは平滑筋性のいずれとも決定できないとしGrassmann¹¹は単にmesenchymale zellenとだけ記載したが、Oberndorfer¹²は血管外壁より新生した平滑筋細胞であると主張した。しかし今回の研究成績からは、

その形態および染色性から線維芽細胞ないし線維細胞であるとみなされ、著者は Moore¹⁶⁾ の説に賛同したい。

種々の割合に平滑筋細胞をまじえる第 Ib 型初期結節（筋線維増生型）は、一般に大型であり、発現頻度も少い。この病巣の成立機転に関しては、高木²⁹⁾ および Voigt³¹⁾ が主張したように病巣内に封入された筋細胞が二次的増生を来したものとする可能性もあろうが、これを鏡下に確認することはできなかった。しかし周囲組織との境界の性状、および第Ⅲ型初期結節の増生間質にもしばしば筋細胞をまじえることから、少なくとも結節形成の最初期に平滑筋増生が参与するとみなされる。

第 Ia 型および第 Ib 型の間質性初期結節が次第に膨張性または融合性に増生して、そのまま純間質性結節となる一方、さらに周囲腺組織の二次的増生が付加されて含腺性結節になるとする諸家の説には全く異論はない。ところが全ての結節の形成機転を、この説だけによつて解説することはできない。なぜなら第Ⅰ型初期結節（間質増生型）の発現頻度は予想外に少いものであり、とくに40才から50才台の比較的若年者には、極めて少数例をみるに過ぎない。これに反して高令者の臓器と、結節を有する手術材料の臓器に高頻度に観察されたからである。さらに間質増生病巣は常に尿道粘膜下すなわち内腺の最内側部に好発し、同じく結節の好発部位である内腺外側部および中葉には殆んどみられないという事実がある。従つて、間質増生によつて始まる結節は比較的少いと考えられ、この点からも腺組織の増生に注目しなければならない。

腺増生の初期像には、腺管の増生を主とするものと小葉腺房の増生からなるものとが区分され、前者を第 IIa 型初期結節、後者を第 IIb 型初期結節とした。

第 IIa 型病巣にみられる腺管は偏側性の特異な増生像を呈するため、これを囲繞腺管と称した。これは周囲の弾力線維の走行および形態から腺管末端部の増生とみなされた。これに相当する所見について、Reischauer¹⁰⁾ は間質性結節による腺管圧排像とみなし、Moore¹⁶⁾ はこのような腺管の周囲に間質増生が初発すると述べ、いずれも腺管自体の変化を第二義的なものと主張した。これに対し今回の検索では、諸家が述べるような間質の増生を伴わない囲繞腺管が発現し、それが次第に結節状に増生するものが認められた。その発現部位は内腺中間部であり、発現年令および頻度も結節のそれにほぼ一致した。

結節内の腺増生像に類似点を認めること、ならびにその発現年令および頻度から、腺管増生が結節の最初期像の1つであることに疑いはない。

老人期前立腺にみられる小葉増生もまた結節の初期像である。Ribbert⁵⁾ および Tietze⁶⁾ は正常腺組織から分離した萌芽組織が結節性増生をなすと主張したが、これは腺管増生と腺房増生とを鑑別しなかつたための誤りと思われる。小葉を単位とした腺房上皮の限局性増生は、40才以上の臓器にみられ、しかも加齢とともにその数を増やす。これを第 IIb 型初期結節とした。その発現は他の初期結節と同じ傾向にあり、肥大型の発現年令に一致する。またその発現部位はいわゆる内腺と中葉であつて、側葉最外側部および後葉にみられないことも結節の発現部位に合致する。ただし正常臓器においても腺組織の小葉分岐に乏しい傍尿道部にはみられず、内腺の中外側部と中葉が好発部位である。

以上のように老人期前立腺の内腺および中葉には、結節の初期変化像とみなされる限局性の腺増生があり、それを腺管増生と小葉増生の2種に区別することができた。Reischauer 以来、多くの研究者が専ら間質増生に注目したために、腺組織の結節性増生について詳述した業績に乏しい。Adrion 等の腺上皮説の遵奉者であつてもその組織所見の記載が充分でない。従つて結節形成の初期像に腺管増生と小葉増生を区別明記した報告は、未だかつてない。しかし腺組織の過形成や腺腫には、腺管に始まるものと小葉を単位とするものの2種をみることは一般の腺組織の通例であり、乳腺にその典型的なサンプルをみる。すなわち乳腺の腺症 adenositis には ductal type (Haagensen³²⁾) または blunt duct adenositis (Stewart³³⁾) と称される末端乳管増生と、lobular type または単なる adenositis と称される腺房増生とが分類される。前者は著者の第 IIa 型、後者は第 IIb 型初期結節に相当するものである。さらに乳腺症においては、腺組織の周囲に結合組織増生 fibrosis を伴う。これと同じく前立腺の腺増生型初期結節も早晩間質増生を来して腺間質性結節になるものが多いと考えられる。この見解は次のことによつても裏付けられる。すなわち第Ⅱ型初期結節（腺増生型）が第Ⅲ型初期結節（腺間質増生型）と同じく高頻度に発現するにも拘らず、純腺性結節の発現は稀である。さらに第Ⅱ型初期結節との間に多数の移行像を認めると同時に、大半が腺間質性結節によつて占められるからである。

第Ⅲ型初期結節としたものは腺組織と間質の増生が同時にみられ、かつそのいずれの要素が病巣の主体をなすか決しかねるものである。Reischauer¹⁰⁾によれば間質増生に二次的腺増生を来したものであり、Grassmann¹¹⁾および Moore¹²⁾によれば腺管周囲の間質増生とみなされる。一般の腺組織において、間質増生が初発で腺組織の増生が続発する場合は、腺房よりも腺管の増生の形をとるのが通例である。従つて Moore が間質性初期病巣および結節に 著者の圍繞腺管と同様な変化像を認めて肥大症に特有な所見であると述べたこともうなづかれる。しかし著者が第Ⅲ型初期結節としたものには、第Ⅱ型病巣にみられたと同じく腺管および腺房の両者の増生像がみられ、その周囲に間質（線維および筋細胞）の増生を伴う。また病巣の大きさは他の初期結節と何ら変わるどころなく かつ比較的若年層にも高頻度に発現する。従つて腺管または小葉の増生に、間質の増生が相伴つて局所に発生したものと考えられる。

第Ⅲ型病巣は内腺の内側より中間部に好発し、中葉にも発現するが これが腺間質性結節に発展することは云うまでもない。

初期結節の発現部位は側葉内半側部と中葉であり、これは諸家の報告に一致する。

Loeschke²¹⁾あるいは Aschoff 等²²⁾のいわゆる古典的な内腺説をそのまま容認できないにしても、結節の好発部位としての内腺をとりあげることには敢えて反対するものではない。従つてその意味では中葉をも内腺としなければならぬが、中葉には病巣に特有な発現部位を認めないので 側葉の内側部を一応内腺とした。内腺とこれに対照される外腺とは、組織学的に明確な境界をつけることはできなかったが、両者は少くとも機能的に異なる性状をもつと思われる。

齧歯類においては人前立腺より明瞭に内外両腺が区分され、各々異なつた機能をもつものと推定されている。なかんずくエストロゲンに対する組織変化が内外両腺で明らかに異なるという Franks¹⁸⁾の報告が注目される。

エストロゲンと前立腺の関係についてさらに文献を渉猟すると、Lipschutz²⁴⁾はモルモットのエストロゲン投与実験によつて線維筋組織増生、男子小子宮上皮変性および小子宮付近の線維筋腺性結節の発生を認めた。Moore³⁵⁾は家兎腺房に同種移植した前立腺筋細胞が、エストロゲン投与によつて増生したと報告した。一方 Franks¹⁸⁾によれば去勢モルモットの前立腺の外腺上皮

はエストロゲンによつて萎縮変性するのに対して、内腺上皮は何ら変化を受けずに活動性であつたという。他にもエストロゲン投与が前立腺上皮の増生を来すという報告は、枚挙にいとまのない程である。

これを要するに エストロゲン投与という単一刺激によつても前立腺の線維細胞、平滑筋細胞および腺上皮は、各々単独にまたは同時に増生を来すものとみなされる。これは子宮や乳腺において、腺上皮および間質組織の両者が女性ホルモンに反応することと全く同様である。

今回の組織学的研究の結果、前立腺肥大症の組織発生は腺増生論者あるいは間質増生論者が主張するように、単に腺上皮の増生あるいは間質の増生といった1つの要素だけをもつて一元的に解説することはできなかった。

前立腺肥大症の基本をなす結節は、多元的過形成からなるものである。すなわち老人期前立腺の内腺内側部に発生した間質増生、内腺中間部および中葉に発生した腺管増生と腺間質増生、さらに内腺外側部および中葉に発生した小葉増生が結節の萌芽病巣である。腺上皮、線維細胞および平滑筋細胞は各々独立または相協調しながら、多中心性に限局性増生を起し、病巣は膨張性あるいは融合性に増大して結節を形成するとみなされる。

V 結 語

前立腺肥大症の病理組織学的研究を行い、結節の組織発生は第Ⅰ型間質増生、第Ⅱ型腺増生および第Ⅲ型腺間質増生の3種の初期変化群から、多元的に始まることを認めた。これらの初期病巣を初期結節と命名した。第Ⅰ型初期結節はさらに第Ⅰa型線維増生と第Ⅰb型筋線維増生初期結節に識別され。また第Ⅱ型初期結節は第Ⅱa型腺管増生と第Ⅱb型小葉増生初期結節の2種に区分された。

初期結節の発現部位は、側葉内側部のいわゆる内腺と中葉であつた。内腺は組織学的に明確な境界をもたないが、機能的にいわゆる外腺と異なる性状を内蔵すると思われる。

各初期結節に特有な好発部位があり、第Ⅰa型は内腺の内側部、第Ⅰb型は内腺の内中側部、第Ⅱa型は内腺の中間部と中葉、第Ⅱb型は内腺の中外側部と中葉、第Ⅲ型は内腺の中間部と中葉に好発した。

純間質性結節は第Ⅰ型初期結節より また純腺性結節は第Ⅱ型初期結節より移行発育するが、このような形成機転は比較的少いと推定された。結節の大多数を占める腺間質性結節は第Ⅲ型初期結節に始まるもののほかに、第Ⅱ型初期結節に間質増生が続発するものが多い。

く、また第Ⅰ型初期結節に腺増生を伴うものも稀ではないとみなされた。

稿を終るに臨み、病理学教室における研究の機会を与えて下さり、御懇篤な御指導と御校閲を賜った恩師戸田仙太郎教授に深く感謝いたします。同時に終始御懇切な御指導と御校閲の労をいとなわれなかつた東北大学病理学教室笹野伸昭教授に心から感謝申し上げます。また本検索の遂行に種々御協力頂いた泌尿器科学および病理学教室の関係各位に謝意を表します。

文 献

- 1) Jores, L.: Virchows Arch. path. Anat., 135, 224, 1894.
- 2) Albarran, J., et Motz, B.: Ann. Mal. Org. gén.-uri., 20, 768, 1902.
- 3) Motz, B., et Perearnau: Ann. Mal. Org. gén.-uri., 23, 1521, 1905.
- 4) Papin, E., et Verliac, H.: Arch. Urol., 2, 425, 1900.
- 5) Ribbert, H.: Beitr. path. Anat., 61, 149, 1916.
- 6) Tietze, A.: Beitr. klin. Chir., 76, 610, 1911.
- 7) Adrion, W.: Beitr. path. Anat., 70, 179, 1922.
- 8) Jacoby, M.: Ztschr. urol. Chir., 14, 6, 1924.
- 9) Horn, W., und Orator, V.: Frankf. Ztschr. Path., 28, 340, 1922.
- 10) Reischauer, F.: Virchows Arch. path. Anat., 256, 357, 1925.
- 11) Grassmann, W.: Virchows Arch. path. Anat., 270, 514, 1928.
- 12) Oberndorfer, S.: Handb. spez. path. Anat. u. Histol. (Henke-Lubarsch), 6, 3, 427, 1931.
- 13) Deming, C.L., and Neumann, C.: Surg. Gynec. Obst., 68, 155, 1939.
- 14) LeDuc, I.E.: J. Urol., 42, 1217, 1939.
- 15) 四ッ柳正造: 日泌尿会誌, 26, 751, 昭12.
- 16) Moore, R.A.: J. Urol., 50, 680, 1943.
- 17) Krogius, A.: Arb. Path. Inst. Univ. Helsingfors., 8, 1, 1935.
- 18) Franks, L.M.: Ann. Roy. Coll. Surg. Engl., 14, 92, 1954.
- 19) Lowsley, O.S.: Amer. J. Anat., 13, 299, 1929.
- 20) Johnson, F.P.: J. Urol., 4, 447, 1921.
- 21) Loeschke: Münch. med. Wschr., 67, 302, 1920.
- 22) Aschoff, L.: Virchows Arch. path. Anat., 138, 119, 1894.
- 23) Aschoff, L.: Zbl. allg. Path. u. path. Anat., 33, 19, 1922—1923.
- 24) Langerhans, P.: Virchows Arch. path. Anat., 61, 208, 1874.
- 25) 齊藤幹: 日医大誌, 5, 281, 昭9.
- 26) Kornitzer, E. und Zanger, C.: Ztschr. urol. Chir., 11, 137, 1923.
- 27) Tsunoda, T.: Ztschr. Krebsforsch., 9, 22, 1910.
- 28) Runge, W.: Mitteil. Grenzgeb. Med. u. Chir., 20, 347, 1901.
- 29) 高木繁: 福岡医大誌, 4, 445, 明44.
- 30) Simmonds, M.: Frankf. Ztschr. Path., 21, 178, 1918.
- 31) Voigt, W.: Virchows Arch. path. Anat., 265, 310, 1927.
- 32) Haagensen, C.D.: Ann. Surg., 133, 18, 1951.
- 33) Stewart, F.W.: Atlas of tumor pathology, 9, Fascicle 34, A.F.I.P., Washington, 1950.
- 34) Lipschutz, A. et al.: Cancer Res., 5, 515, 1945.
- 35) Moore, R.A. et al.: J. exp. Med., 66, 273, 1937.

(昭和41年1月26日受付)