前立腺梗塞の病理組織学的研究

加 藤 哲 郎
宮 川 征 男
熊 谷 郁 太 郎
三 浦 邦 夫
根 本 良 介

秋田大学医学部泌尿器科学教室

INFARCTION OF THE PROSTATE

Tetsuro Kato, Ikuo Miyagawa, Ikutaro Kumagai, Kunio Miura and

Ryosuke Nemoto

Department of Urology, Akita University School of Medicine

Infarction of the prostate in hyperplastic glands is more frequent than generally supposed. In 120 cases of hyperplastic prostates, twenty-four instances of infarction were found, constituting in frequency of 20 per cent.

The lesion of infarction, which occurs only in hyperplastic nodule, consists of foci of coagulation necrosis involving epithelial and stromal elements. Squamous epithelial metaplasia, as well as the so-called "regenerating epithelial dysplasia", frequently develops around the periphery of an area of infarction. These epithelial changes may mislead one into considering the conditions as a malignant tumor, when he is unacquainted with this process. The significance of epithelial metaplasia or dysplasia in the differential diagnosis from carcinoma should be noticed.

In cases with infarction, the average weight of enucleated glands increased by more than 50%, the attacks of urinary retention occurred 1.7 times more frequent and the duration of symptoms was 20 months shorter, as compared to those in cases without infarction.

緒 言

前立腺梗塞の発生頻度は比較的高いものであり、Baird¹⁾によれば前立腺肥大症の18.7%に合併すると報告されている。しかし臨床症状の主体をなすのはあく迄も前立腺の結節性肥大とみなされ、一般には臨床家は勿論のこと病理学者の多くも梗塞の存在に留意する機会が少ないようである。

しかし前立腺梗塞を最初に報告した Abeshause²⁾ の例の如く梗塞に対する正確な認識を欠く場合には、往々にして癌との鑑別が紛らわしいことがある。また梗塞の合併は肥大症の臨床経過を少なからず修飾する可能性もあるようである。

前立腺梗塞に関する報告は少なく、とくに本邦においては系統的検索の報告をみる機会がなかった。今回著者らは手術摘出標本について前立腺梗塞の病理組織学的検

討を試みたので、その成績を報告したい。

研究対象ならびに方法

研究材料とした前立腺組織は 120例で、当教室ならびに関連病院にて前立腺肥大症の診断の下に被膜下摘除術を施行したものである。摘出臓器を尿道の垂直方向に 4 mmの間隔で切出す step section を行ない、10%ホルマリンにて固定した後各切片より病理組織用薄切標本を作製した。標本はヘマトキシリン・エオジン (H-E) 重染色、弾力線維—Masson重染色および PAS 染色を施し、鏡下に観察した。同時に摘出前立腺の重量と臨床所見についても検討を加えた。

成 績

1. 組織学的所見

梗塞は通常径数mmから数cmの卵円形を呈し、新鮮なものでは周辺部に出血を伴った黄赤色ないし褐色の盛り上

つた病巣として認められる。古い病巣は硬く黄白色を呈しようになる。梗塞は常に成熟肥大した結節内に存在し、その1部分に局限するものから結節全体が病変に陥いるもの迄種々である。また1ケの臓器内に単発するもの、或いは大小数ケの病巣を有する例もあつてその数は一定しない(第1図、第2図)。

梗塞によつて惹起される組織の変化は虚血性壊死 ischemic necrosis または凝固壊死 coagulation necrosis と称されるものである。腺上皮細胞胞体の膨化と胞体境界の不鮮明化ならびに核濃縮 pyknosis や核崩壊に始まり、ついには上皮細胞の壊死脱落と腺胞構造の崩壊を来す。間質には浮腫とうつ血を伴い、また軽度の炎症性細胞浸潤をみる。同時に筋線維の走行も乱れ、ついには筋線維は消失してしまう(第3図)。かくの如き中心部の壊死病巣に隣接した部分の腺胞には上皮細胞の重層化 multi-plication をみるのが常である。上皮細胞は多角形ないしは紡錘形を呈し乍ら内腔に向う重層配列を示し、所によつては腺腔を埋め尽すようになる。全体として重層移行上皮に類似した所見であるが、最内層部では扁平上皮に類似または全く同じ形態をとるものがある(第4図)。このような上皮細胞の変性は一般には扁平上皮化生 squamous epithelial metaplasia と表現されるが、Krompecher⁹⁾ ならびに Baird¹¹⁾ はこれを regenerating epithelial dysplasia と称して metaplasia とは区別し、前立腺梗塞に特有な所見であるとしている。異形成 dysplasia なる概念については種々論議のある所であるが、病変が高度で且つこれに対する組織の反応が異形性 anaplastic を帯びるという点では dysplasia と表現されてもよい所見であろう(第5図)。dysplastic な上皮細胞の集団は往々にして不規則な配列を示し、また筋線維の走行も乱れている場合も少なくないので癌との鑑別が困難である例がある(第6図)。しかし、著者らは梗塞にみられるこのような dysplastic な上皮細胞集団が通常の結節境界を越えて浸潤性発育を示す像は観察し得なかつた。従つて同時に存在する壊死病巣の存在を確認することが重要な診断基準の1つとなり得る筈である。

一方梗塞の治癒病巣すなわち古い梗塞とされるものでは、dysplastic ないし metaplastic な上皮細胞集団の存在と間質の線維化が特徴的である。上皮は明らかに扁平上皮化生の傾向を示し、新鮮な梗塞においてみられる如き dysplastic な様相は少ない。腺胞の配列は不規則であるが一般に基底膜はよく保たれており、且つ当該病巣の存在する結節境界を越えて浸潤することはない。間質に

は膠原線維の増生がび慢性に存在し、本来の組織成分である筋線維は全く認められない。これは壊死性病変の癥痕性治癒像であり、上皮細胞の形態と新鮮な梗塞病巣からの移行像とから梗塞の治癒巣とみなされる(第7、8図)。metaplastic な上皮細胞集団は一見扁平上皮癌を疑わせるものであるが、間質の広範な線維化が癌との鑑別の要点となるものであろう。

2. 発現頻度、前立腺重量ならびに臨床像との関係

著者らは前立腺を4mm間隔に切断し、各々の切片より組織標本を作製した。従つて今回の検索では少なくとも4mm以上の病巣は全て観察されたことになる。

120例の摘出前立腺のうち梗塞を合併したのは24例で、その発現頻度は20%であつた(第1表)。同一臓器内に数コ of 梗塞が多発する例もあるが、多くは1ないし2コの病巣を有した。また自験例中最大の病巣は径2.1cmであつた。

第1表 前立腺梗塞の発現頻度

	症 例	尿 閉	
		(+)	(-)
梗塞 (+)	24 (20%)	17 (71%)	7 (29%)
梗塞 (-)	96 (80%)	41 (43%)	55 (57%)
計	120(100%)	58 (48%)	62 (52%)

被検材料とした前立腺は総て恥骨後式または恥骨上式前立腺摘除術によつて得られたものであるが、その平均重量は43.7gであつた。梗塞を伴つた24例(以下梗塞例と記す)の平均重量は52.1g、これに対し梗塞のみられなかつた96例(以下非梗塞例とす)の平均重量は35.2gであつた。即ち梗塞例は非梗塞例に比し平均重量にして16.9gと、約48%の前立腺の増大を示した(第2表)。

来院時またはそれ以前に尿閉を併発したものは58例あり、これは被検全症例の約半数を占める割合であつた(第1表)。とくに梗塞例では尿閉併発をみたものが24例

第2表 前立腺重量(摘出標本 gram)

	平均重量	尿 閉	
		(+)	(-)
梗塞 (+)	52.1	63.8	40.5
梗塞 (-)	35.2	37.6	32.9
平均重量	43.7	50.7	36.7

中17例と、71%の高頻度を示した。これに対し梗塞のみられなかつた96例のうち尿閉発作を来したものは41例で、その発生頻度は41%であつた。即ち梗塞例における尿閉併発率は非梗塞例の約1.7倍であつた。

尿閉例の平均前立腺重量は50.7 gで、非尿閉例の36.7 gに対して14 gの増大を示した。とりわけ尿閉合併梗塞例の平均重量は63.8 gと著明に大きく、尿閉合併非梗塞例の37.6 gに比して69%の重量増加がみられた。

自覚症状の初発から入院迄のいわゆる病悩期間は平均3年2ヵ月であり、これは全体としてみれば梗塞の有無による差は認められなかつた。しかし尿閉発作を有する症例についてみれば、梗塞例の平均病悩期間は2年7ヵ月となり、非梗塞例に対して平均1年8ヵ月の短縮がみられた(第3表)。

第3表 病悩期間(自覚症状の初発から入院までの期間)

	平均期間	尿 閉	
		(+)	(-)
梗塞(+)	3年2ヵ月	2年7ヵ月	3年8ヵ月
梗塞(-)	3年3ヵ月	4年3ヵ月	2年2ヵ月
平 均	3年2ヵ月	3年5ヵ月	2年11ヵ月

総括ならびに考按

前立腺梗塞を初めて明確に記述したのは Abeshause²⁾ (1933年)である。Baird¹⁾らによれば1933年以前の文献には本症に関する報告はみられず、それ迄のように特徴ある病巣が目ざれたなかつたことは不可解であると述べている。ちなみに前立腺の病理組織所見に関する極めて詳細な記述を行なつた Oberndorfer⁴⁾でさえ本症には一言も言及していない。

Abeshauseの報告に続き、Culp⁵⁾, Kasman⁶⁾, Hubly⁷⁾, Rogers⁸⁾, Roth⁹⁾等が前立腺梗塞の報告を行ない、1949年迄にその数は30例となつた。さらに1950年に Baird¹⁾らが66例について病理組織所見と臨床症状を記述した。Abeshause²⁾とCulp⁵⁾が記載した8例のうち5例は、予め前立腺癌と診断されたものであるが再検討の結果梗塞と訂正された。この報告が病理組織診断者の注意を喚起したものである。

前立腺梗塞の組織像は他臓器に於けると同様に上皮ならびに間質組織の虚血性壊死 ischemic necrosis である。急性期病巣の中心部にみられる組織壊死については

改めて言及する迄もないが、病巣辺縁部に存在する上皮細胞の変化は病理組織学的に興味を引くものである。移行上皮ないしは扁平上皮への移行を思わせる前立腺上皮の重層化 multiplication は梗塞に殆んど必発の所見であるが、これに類似の所見は膿瘍に近接した腺胞あるいは嚢状拡張を来した腺胞にも屢々認められる。これら一連の上皮の変態は文字通り化生 metaplasia と理解する病理学者が多い。しかし Krompecher³⁾, Baird²⁾らは前立腺梗塞にみられる前記の所見を regenerating epithelial dysplasia と称し、病変に対する上皮の再生過程の一表現像として積極的な意味をもたせている。Bairdはdysplasia と metaplasia とは厳密に区分されべきものと主張し、とくに前立腺梗塞に随伴する dysplastic な上皮細胞は癌との鑑別上極めて重要であると強調している。Emmerich¹⁰⁾は metaplasia も dysplasia も共に細胞代謝の異常によつて生ずるが、後者はより高度な異常環境によつて本来の細胞成熟過程の障害ばかりでなく形態的にも細胞の atypism を来すものであると説明している。しかし Herbut¹¹⁾はこの2つの表現には基本的には何ら差異のないものであつて metaplasia も dysplasia も全く synonymous に用いられてよいと考え、専ら metaplasia なる表現を採つた。Anderson¹²⁾も metaplasia とは本来の形態とは異なる細胞が出現する異常な再生現象であると規定し、その著書にはdysplasiaなる表現を用いていない。

自験例について観察した所でも、鏡下に metaplasia と dysplasia とを厳密に識別することは甚だ困難であつた。しかし一般に新しい梗塞に近接した上皮は移行上皮に類似した polygonal な細胞の重層化を示しながら病巣中心部に向う増生傾向を呈しており、Krompecher³⁾がいう regenerating epithelial dysplasia なる表現に一致する印象を得た。これに対し間質の膠原線維化を来した古い病巣では異型性のみられない明らかな扁平上皮化生像を呈しており、梗塞の陳旧化に伴なつて上皮が移行上皮から扁平上皮へと変態するかの如くであつた。即ち組織壊死の著しい梗塞の急性期には上皮は dysplastic な形態をとるが、病変の消褪と共に metaplastic な像がより明確になるとみなされた。従つて著者らは急性期の病像をより明確に表現する手段として dysplasia と称するのが妥当と考えた。

梗塞に随伴する dysplastic あるいは metaplastic な上皮細胞集塊は、同時に存在する間質構築とくに筋線維走行の乱れのために癌と紛らわしいものである。しかし著者らはこのような上皮細胞集団が本来の結節境界を越え

第1図 両側葉の結節内に新鮮な梗塞がみられる。濃染してみられるのは梗塞に伴う出血巣である。

第2図 右側葉の結節全体が梗塞に陥っている。これは癒痕化した古い梗塞で、周囲と明確に境界されている。

第3図 梗塞の急性期。図の右半部は組織壊死が高度であり、これに近接した腺胞（左側部）に dysplasia ないしは metaplasia を来しつつある。（H-E 染色，6×10）

第4図 梗塞病巣の周辺部にみられる腺胞上皮の metaplasia. 扁平上皮化生の傾向が認められる。（H-E 染色，10×10）

第5図 新鮮な梗塞に伴って dysplastic な腺胞上皮。（H-E 染色，10×10）

第6図 腺胞配列の乱れがあり、癌と紛らわしいいわゆる regenerating epithelial dysplasia. （H-E 染色，6×10）

第7図 癒痕化した古い梗塞病巣。間質の膠原線維増生が広範にみられ、筋線維は消失している。腺胞の扁平上皮化生の傾向が明らかである。(弾力線維—Masson 重染色, 10×10)

て浸潤発育した例を観察し得なかつた。この点については従来諸家の報告も同様である。従つて本症に精通したならば壊死病巣に合併した dysplastic な細胞集団を癌と誤診する危険は甚だ少ないと思われる。

一方、膠原線維におきかえられた間質中に metaplastic な上皮集団が存在する病巣は、本来の間質成分である筋線維が全くみられないことから一般には古い梗塞 healed infarct とみなされている。この病巣が癒痕化した梗塞であるという直接の証拠はないが、少なくともかつて組織壊死が存在した痕跡であることは疑いないことであり、その原因は恐らくは梗塞であつたと想定されるのである。

間質の線維化(癒痕化)が明らかなものではいわゆる regenerating epithelial dysplasia を癌と鑑別することは比較的容易である。Moore¹³⁾ は詳細な組織学的検索の結果このような病巣が悪性浸潤を来した例はなかつたと述べ、且つ前立腺の扁平上皮癌は極めて稀であつて dysplastic または metaplastic な上皮細胞の存在はまず第一に梗塞を疑うよう主張している。著者らの1人もこれ迄150例に近い前立腺癌の組織診断の経験をもつが、扁平上皮癌は1例もみられなかつた。

Metaplasia (または dysplasia) を来す原因は一般に炎症、Vit. A 欠乏、腫瘍の3つが挙げられる。このほか前立腺では estrogen 投与による扁平上皮化生がよく知られているが更にこれ迄述べた如く梗塞に伴う metaplasia を附記する必要があるだろう。

前立腺梗塞の発生機序について Rogers⁹⁾ は前立腺の血管分布が関与すると考え、Roth⁹⁾ は動脈枝の血栓形成に

第8図 古い梗塞病巣においては扁平上皮化生がより明確に認められる。(H-E 染色, 10×10)

よると述べた。また Abeshause²⁾ は前立腺の肥大に伴う組織内血流障害を原因の1つとし、同時に炎症や外傷も関与すると考えた。しかしこれらの原因ないしは誘因を実証するものはなく、唯一明らかな因果関係があるとされるのは前立腺肥大の程度と梗塞の発現とが極めて密接に関係していることである。Baird¹⁾ の成績では梗塞を有す前立腺の平均重量は対照に比して約2倍に達していた。自験例でも同様な傾向が明らかであつたが、重量差は1.5倍であつた。なお彼我の平均重量値の差は人種による前立腺肥大の発症度の相違によるものと思われる。いずれにせよ前立腺の急激な増大が組織の虚血性壊死をもたらし重要な因子であることは明らかであろう。

梗塞の発現頻度は120例中24例、即ち20%であつた。著者らと同じく手術摘出標本を対象とした Baird¹⁾ も18.7%の発生頻度を報告し、また792例の剖検材料を観察した Moore¹⁵⁾ は梗塞の合併率は25%であつたと述べた。即ち前立腺梗塞は肥大症患者の1/5から1/3にみられるもので、人種による発現頻度はないと言えよう。

既に述べた如く梗塞は癌との鑑別診断上重要な意味をもつが、同時に臨床症状をも修飾することも明らかである。即ち梗塞を合併した例では尿閉を来すものが多く、尿閉発症率は71%であつた。これに対し非梗塞例の尿閉発症率は43%で、両者に著しい差がみられた。Baird¹⁾ は両者の差は3倍であつたと報告しているが、これは自験成績より更に高い尿閉発症率である。即ち元々著明に肥大した前立腺に梗塞を合併すれば、組織の浮腫により急激に前立腺容積が増大して尿閉を来す可能性が大きくなるのであろう。

尚 Baird は梗塞例には肉眼的血尿を高頻度にみると述べているが、自験例では明らかな相関関係は認められなかった。

一方病悩期間は全体として梗塞の有無には関係ないようにはみられた。病悩期間に影響する因子は結節肥大の程度以外に、炎症あるいは頸部硬化の合併の有無、患者の神経質度等が複雑に関与するもので、一元的に推論は為され得ない。自験例に於て平均病悩期間が最も短いのは尿閉を伴わぬ非梗塞例群の2年2カ月であつたが、同症例群の平均前立腺重量は32.9gと最も小型であつた。

しかし乍ら尿閉発症例に限つてみれば梗塞例の平均期間に非梗塞例に比して1年8カ月短縮していた。換言すれば前者の病悩期間は後者の約60%であつたと言える。

結 語

120例の前立腺肥大症について病理組織学的検索を試み、24例(20%)に梗塞の合併を認めた。

梗塞の病理組織所見について述べたが、特に上皮の dysplasia ならびに metaplasia に関して多少の私見を試みた。同時に癌との鑑別診断に際して梗塞の占める意義を強調した。

梗塞例の前立腺重量は対照に比して1.5倍の増大を示したが、結節の急激な肥大が梗塞の重要な発生誘因と考えられた。

梗塞例の尿閉発症率は71%と高く、対照例の43%に比

して著しい差がみられた。また病悩期間も対照例の60%に短縮されていた。

文 献

- 1) Baird, H.H., McKay, H.W. and Kimmelstiel, P.: South. Med. J., **43**, 234, 1950.
- 2) Abeshouse, B.S.: J. Urol., **30**, 97, 1933.
- 3) Krompecher, E.: Virchows Arch., **257**, 284, 1925.
- 4) Obserndorfer, S.: Handbuch d. Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie, Henke und Lubarsch, 6, p. 457, Julius Springer, Berlin, 1931.
- 5) Culp, O.S.: Bull. Johns Hopkins Hosp., **65**, 239, 1939.
- 6) Kasman, L.P. and Gold, J.: J. Lab. and Clin. Med., **19**, 301, 1933.
- 7) Hubly, J.W. and Thompson, G.J.: Proc. Staff Meet. Mayo Clin., **13**, 401, 1938.
- 8) Rogers, W.G.: J. Urol., **57**, 484, 1947.
- 9) Roth, H.B.: J. Urol., **62**, 474, 1949.
- 10) Emmerich, H.: A Textbook of Clinical Pathology, Miller, S.E., 7th ed., p. 831, the Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1966.
- 11) Herbut, P.A.: Urological Pathology, p. 966, Lea & Febriger, Philadelphia, 1952.
- 12) Anderson, W.A.D.: Pathology, 5th ed., p. 45, Maruzen Co., Japan, 1966.
- 13) Moore, R.A.: J. Urol., **50**, 680, 1943.

(1973年11月26日受付)