

排尿障害と肥大した前立腺における腺腔上皮細胞の過形成

昆 和 典*, 川 中 洋 平**

Voiding Obstruction and Accumulation of Glandular Epithelial Cells in Hyperplastic Prostate

Kazunori KON*, Yo-hei KAWANAKA**

Abstract

The goal of this study was to elucidate the possible histological changes that cause voiding obstruction during development of benign prostatic hyperplasia. In this study, aged mice (mean of the age was 141.8 weeks old) were used. As parameters to assess the degree of voiding obstruction, flow rate, voided volume, voiding time were measured. 4 mice of 22 aged mice showed decreased voided volume and voiding time compared with middle aged control mice (52 weeks old), suggesting that these parameters were available for quantifying the voiding obstruction. In these 4 aged mice, a remarkable morphological change of prostate, i.e., accumulation of epithelial cells around glandular structure was observed. When the extent of the epithelial accumulation was quantified by a morphological parameter, (epithelial cell count)/(area of epithelium), voided volume and voiding time decreased as the morphological parameter increased. This result suggests that epithelial cell accumulation during development of benign prostatic hyperplasia causes voiding obstruction.

Key words: prostate, benign prostatic hyperplasia, voiding obstruction, mice, aging

はじめに

排尿障害は老化に伴う機能障害として高齢者によく見られる症状である。しかし、排尿には膀胱収縮力、自律神経機能、尿道の通過抵抗など多くの因子が関与するため、一口に排尿障害と言ってもその原因となるメカニズムは複雑である。その中で、前立腺の肥大は男性特有の症状で、尿道の通過抵抗を増加させ排尿障害を引き起こす代表的なリスクファクターである。しかし、肥大した前立腺のサイズと排尿障害の程度との間に相関性はなく¹⁾、前立腺の肥大が必ずしも排尿障害を引き起こすわけではない。このように前立腺の肥大と排尿障害が必ずしも結びつかない理由として(1)前立腺の肥大による尿道圧迫があったとしても、尿道の弾性による管構造の維持や膀胱収縮力の維持等によって排尿障害が顕在化しない、(2)前立腺の肥大の成因も増生する上皮と間質の成分の割合により、腺性過形成や間質性過形成、線維筋性過形成など多岐に渡るため、尿道圧迫の程度も異なってくる、などが考えられる。

そこで、メカニズムに不明の点が多い前立腺肥大と排尿障害の関係について新たな知見を得るため、本研究では排尿障害を引き起こす前立腺の形態学的特徴を抽出することを目的とした。

前立腺肥大に伴って現れる排尿障害の程度を表す客観的な指標は、その成因が明確でないため定まっておらず、国際前立腺症状スコア (International Prostate Symptom Score; I-PSS) でスコア化される自覚症状、たとえば、一日の排尿回数、残尿感など、の数値をもってその程度が定められる。本研究では実験動物(マウス)を用いるため、I-PSSに代わる排尿障害の程度を表す客観的な指標の設定が必要であり、そのため、排尿速度、排尿持続時間、1回排尿量などの排尿動態の指標を実験的に求めた。そして、前立腺の組織学的変化との相関性を検討するために、肥大した前立腺の組織学的特徴である上皮細胞の過形成の程度を定量化し、両者の相関性を検討した。

*愛媛県立医療技術大学保健科学部臨床検査学科

**西条中央病院中央検査部

方 法

1. 実験動物

オスの加齢 C-57マウス22匹（115週齢から175週齢，平均141.8週齢を用いた。また，対照として52週齢のオスの C-57マウス 6 匹を用いた。これら実験に使用するマウスはあらかじめ昼夜逆転させて飼育した。なお，動物実験にあたっては，「愛媛県立医療技術大学動物実験指針」に従った。

2. 排尿の測定

マウスの排尿過程を測定するための測定装置を自作した。電子天秤皿の上に金網を渡し（Fig.1 矢印 A），その上に四方を15×10cmのアクリル板で覆った囲い（Fig.1 矢印 B）を置いた。その中にマウスをいれ，尿が金網を介して電子天秤皿に落下するようにした（Fig.1）。電子天秤（A&D GX-200，研精工業株式会社，東京）はパソコンと接続し，金網を介して電子天秤皿に落下する尿重量を0.5秒ごとに測定し，尿比重を1として尿量に換算してパソコン内に記録した。尚，測定は装置全体を遮蔽し暗条件で行った。なお，測定は次の飲水条件下で行った。すなわち，①自発飲水の状態で排尿量を測定，②純水1mlを強制飲水させた後で測定。1回の測定は2時間で，1日1回の測定で計3日間測定を行った。

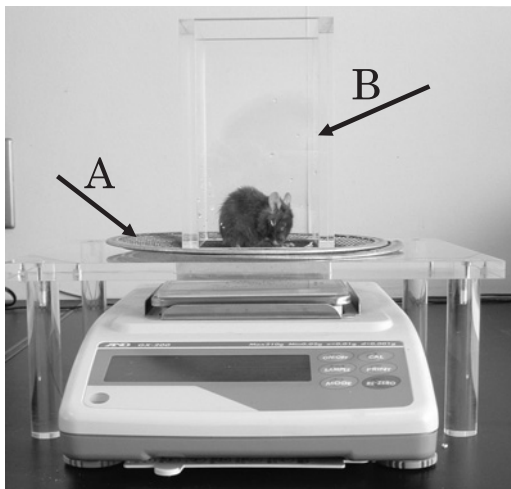


Fig.1 排尿測定装置の概観

電子天秤皿の上に金網を渡し（矢印 A），その上にアクリル板で作った囲い（矢印 B）をのせてから中にマウスを置いた。電子天秤はパソコンと接続しておき，尿重量を0.5秒ごとに測定し，排尿量として記録した。

3. 排尿動態に関する指標の算出

排尿過程を記録した実際例を Fig.2で示した。このデータから排尿動態の指標として平均排尿速度，排尿持続時間，1回排尿量を求めた。1回の排尿終了時点は3.0秒以上排尿がない時点までとした。平均排尿速度は，1回の

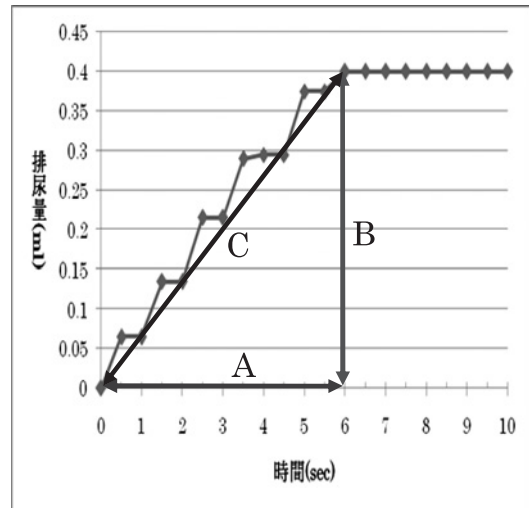


Fig.2 排尿動態に関する指標の算出例

指標を算出するための実際例を示す。この例では排尿持続時間が6.0sec（矢印 A），1回排尿量が0.4ml（矢印 B）となり，平均排尿速度は0.067ml/sec（矢印 C）となる。

排尿が完全に終了するまでの傾きから求めた。つまり，1回排尿量を排尿持続時間で除したものである。各マウスは測定時間2時間の間に2～5回程度排尿した。この測定を計3回繰り返した。その全ての測定から指標を求め，その平均値をそのマウスの排尿動態の指標として算出した。

4. マウス前立腺の摘出と組織標本作製

排尿の測定が終了した後，マウス前立腺を3%グルタルアル・アルデヒドで灌流固定した後，腹葉・背葉・右葉・

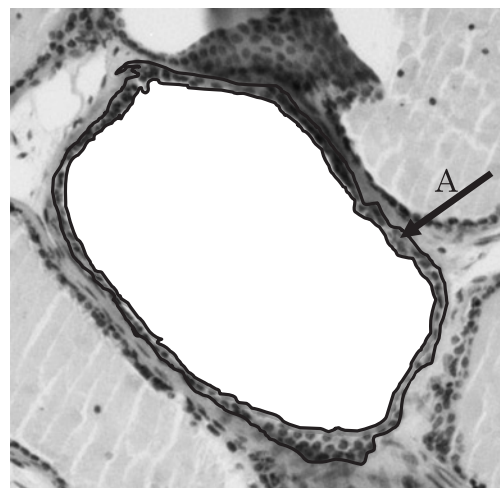


Fig.3 上皮細胞密度の算出例

前立腺を構成する腺腔の1つを示した。黒線で囲まれた部分（矢印 A）が上皮の占める面積である。矢印 A で示す範囲内の細胞核の数を数え，この細胞核数を面積で除して上皮細胞密度を算出した。

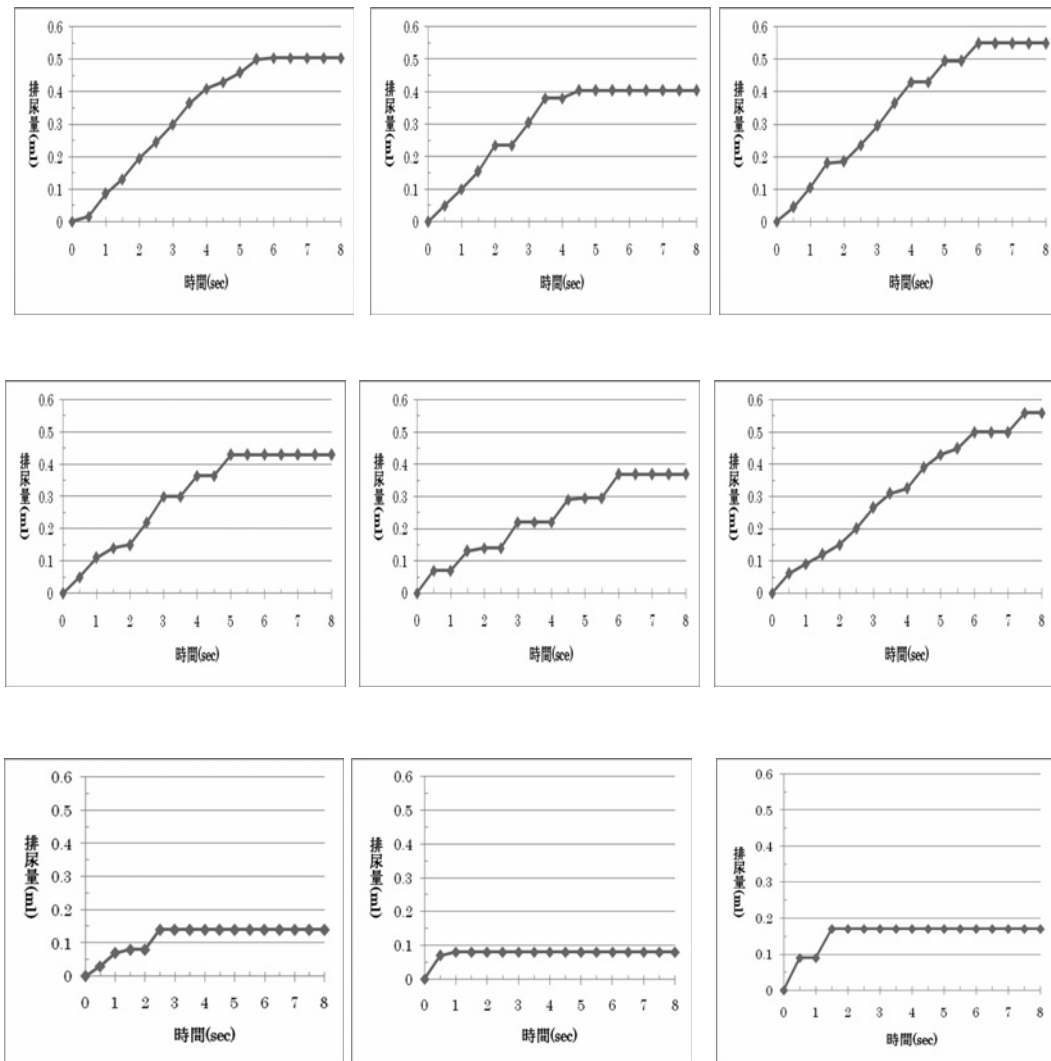


Fig. 4 排尿過程の測定例

対照群（上段），正常群（中段），異常群（下段），それぞれ3例の排尿過程の測定例を示した。下段に示した異常群の排尿持続時間，1回排尿量は，対象群，正常群のそれらに比べて低下している。

左葉の各前立腺を摘出し10%ホルマリンに入れて固定した。摘出臓器はパラフィン包埋後，組織切片（厚さ3 μ m）を作製してヘマトキシリン・エオジン染色を行い，組織像を観察した。

細胞核数を上皮の面積で除して上皮細胞密度を算出した。前立腺組織内の全ての腺腔について測定し，その平均値を算出した。但し，腺腔が多数存在する時は，10腺腔の測定値を用いた。

5. 腺腔上皮細胞密度の算出

前立腺の肥大にともなう特徴的变化を客観的に評価するため，各腺腔上皮の上皮細胞数を上皮の面積で除したもの（上皮細胞密度）を算出した。その算出方法を Fig.3 に示した。ここでは前立腺を構成する腺腔の1つを示してある。黒線で囲まれた部分（矢印A）が上皮の面積である。面積の測定には精密面積線長測定器（X-PLAN360d II +，牛方商会，東京）を使用した。その後，矢印Aで示す範囲内の細胞核の数を顕微鏡下で数えた。最後に，

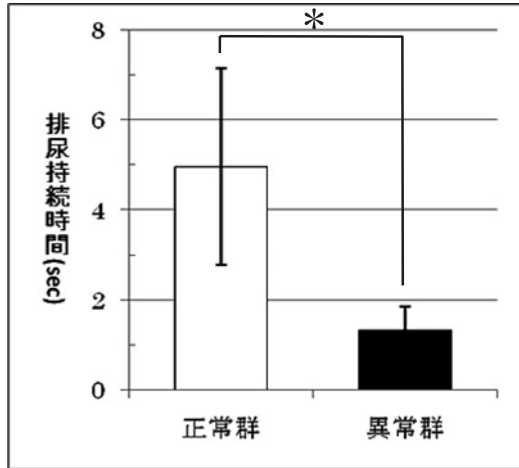


Fig. 5 正常群と異常群の排尿持続時間の比較
 正常群 (n=18) と異常群 (n=4) の排尿持続時間を平均値±標準偏差で示している。*p<0.05

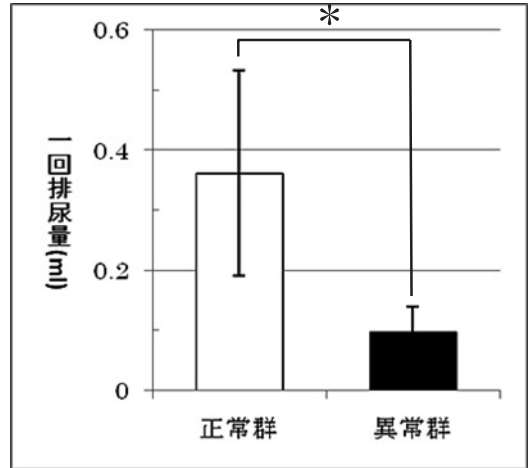


Fig. 6 正常群と異常群の1回排尿量の比較
 正常群 (n=18) と異常群 (n=4) の平均排尿量を平均値±標準偏差で示している。*p<0.05

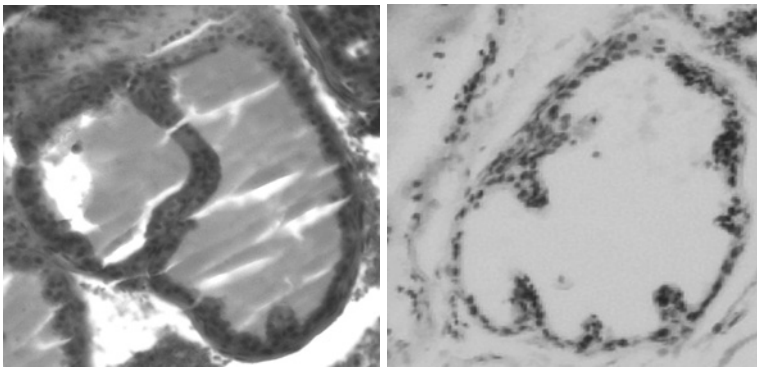


Fig. 7 対照群 (左図) と正常群 (右図) の前立腺組織像
 対照群と加齢正常群共に上皮細胞は単層に並んでいる。また、上皮細胞密度も低い。

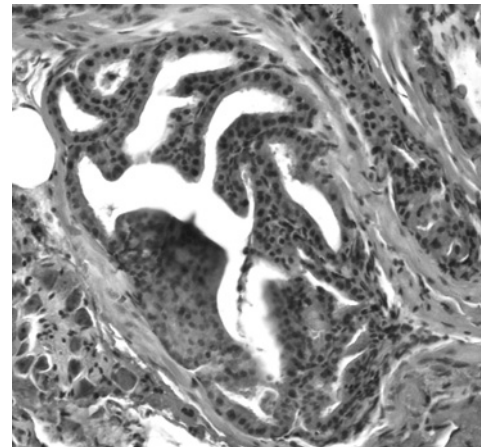


Fig. 8 異常群の前立腺組織像
 異常群では上皮細胞密度は高く、過形成による上皮細胞数の増加とそれに伴う重層化が見られる。また、乳頭状構造とその癒合像も確認出来る。

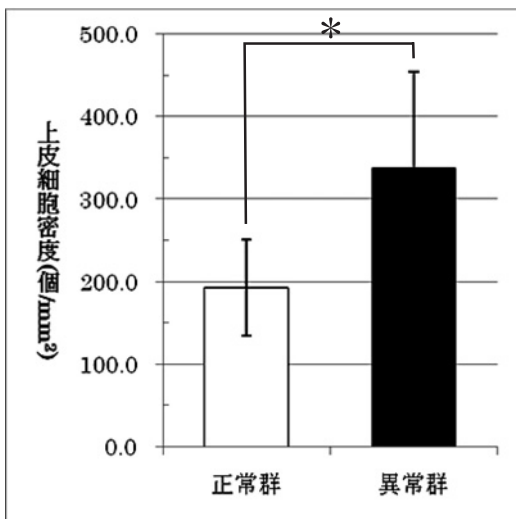


Fig. 9 上皮細胞密度の比較
 正常群 (n=18) と異常群 (n=4) の上皮細胞密度を平均値±標準偏差で示している。異常群は正常群よりも上皮細胞密度が有意に高い。*p<0.05

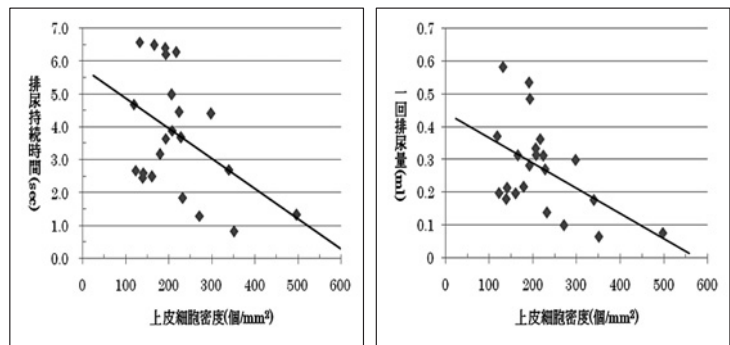


Fig. 10 上皮細胞密度に対する排尿持続時間 (左図) と1回排尿量 (右図) の関係
 上皮細胞密度が増加するに伴い、排尿持続時間、1回排尿量ともに減少傾向を示した。また、図中の直線は回帰直線である。

結 果

1. 排尿の測定条件の選択

自発飲水させたマウスで排尿量を測定した場合、各マウスで排尿過程に大きな違いはなく、特徴的变化は観察されなかった（結果は示していない）。一方強制飲水させたマウスでは、22匹中4匹のマウスにおいて排尿量の低下などが観察されたため、以下は強制飲水での実験結果について示す。

2. 排尿動態に関する指標の比較

52週齢マウスを対照として（対照群）、加齢マウス22匹の排尿過程と比較した。その結果、対照群と同様な排尿過程を示した18匹のグループ（正常群；平均138.3週齢）と、排尿過程が異なる4匹のグループ（異常群；平均157.5週齢）に分かれた。それぞれのグループの測定例を Fig.4 に示した。検討の結果、平均排尿速度は正常群で 0.077 ± 0.008 (ml/sec)、異常群で 0.090 ± 0.037 (ml/sec) となり、有意差はなかった。一方排尿持続時間では正常群 4.96 ± 2.20 (sec)、異常群 1.33 ± 0.53 (sec) となり、異常群で有意に低い値を示した (Fig.5)。1回排尿量においても正常群で 0.36 ± 0.17 (ml)、異常群で 0.10 ± 0.04 (ml) となり、異常群で有意に低い値を示した (Fig.6)。

この結果今回は排尿動態に関する指標のうち、排尿持続時間と1回排尿量を用いて組織学的特徴との関係を検討することとした。

3. 観察対象とする前立腺部位の選択

マウスの前立腺は膀胱の下で尿道を取り囲むように存在しており、大きく4つの部位に分けられる。すなわち、腹葉・背葉・右葉・左葉である。このうち右葉及び左葉前立腺は根元が尿道に付随しているだけで、大部分は精嚢と一体化している。そのため肥大による排尿への影響は軽微であるため今回の観察対象から除外した。また、摘出した腹葉前立腺の腺腔上皮の上皮細胞密度を正常群と異常群で比較したが、腹葉では正常群（平均 247.2 個/ mm^2 ）と異常群（平均 269.3 個/ mm^2 ）の間で有意差を認めなかった。

そのため今回は背葉前立腺のみを観察対象とした。

4. 背葉前立腺組織像の比較

背葉前立腺の組織像の比較において、異常群では前立腺上皮細胞の過形成による密度の増加、重層化が見られた (Fig.7, 8)。上皮細胞密度における比較でも、正常群の平均 192.2 ± 58.2 (個/ mm^2) に対して異常群は平均 338.2 ± 117.3 (個/ mm^2) と有意に高かった (Fig9)。

5. 排尿動態に関する指標と組織学的特徴との関係

正常群と異常群のから求められた、排尿持続時間と1回排尿量という2つの排尿動態に関する指標と、組織学的特徴との関係を検討するために、横軸に上皮細胞密度を、縦軸に排尿持続時間及び1回排尿量をとった散布図を作成した (Fig.10)。すると、上皮細胞密度の増加に伴い排尿持続時間が減少した。回帰直線は $y = -0.00912x + 5.78$ で、相関係数 $r = -0.449$ であった。同様に1回排尿量も減少した。回帰直線は $y = -0.00077x + 0.44$ 、相関係数 $r = -0.499$ であった。

考 察

現在、ヒトの排尿機能を客観的に評価する方法の1つとして、ウロフローメトリーで得られる指標である排尿速度、排尿持続時間、1回排尿量を用いて排尿障害の病態を評価することが試みられている。しかし、これまで前立腺肥大に伴って現れる排尿障害の程度を表すI-PSSとの相関性のある指標は求められていない^{2,3)}。そこで今回の研究においては、独自に排尿状態を評価するため、排尿動態に関する指標を設定する必要がある。

排尿速度に関しては、Fig.2で示したように排尿量が段階的に変化するため、最大排尿速度を算出することが困難であり、代わりに平均排尿速度を算出した。そして排尿持続時間と1回排尿量を加えた3つの指標を用いて検討を行った。そこで、52週齢マウス（対照群）と加齢マウス（平均141.8週齢）との排尿過程を比較・検討した。すると加齢マウスの多くは対照群と同様な排尿過程を呈したが、22匹中4匹に排尿持続時間と1回排尿量の低下した個体が確認された (Fig.4-6)。この結果から、マウスにおける排尿障害の程度を表すためには、排尿持続時間と1回排尿量という2つの指標が有用であることが示された。このような障害は自発飲水では見られず、強制飲水において顕在化した。この理由として、強制飲水では多量の水分が膀胱内に貯留するため膀胱が大きく膨らみ、膀胱平滑筋の伸長による張力の減少（張力緩和）によって膀胱圧の低下が起り、断続的な排尿（すなわち、排尿持続時間、1回排尿量の減少）になったためと考えられる。

前立腺の肥大に伴う排尿障害の研究において、実験動物には一般的にオスのイヌが利用されている。それは、イヌは加齢により特異的に前立腺の肥大を呈し^{4,5)}、さらに、前立腺が過剰に肥大したイヌはヒトのそれと同様に排尿困難といった臨床症状を示す⁶⁾ことなどが考えられる。さらに腺性過形成や間質性過形成といった病理組織学的な類似点も報告されている^{4,5)}。しかし、排尿障害を惹起する前立腺の病理組織学的な特徴を定量的に見いだすことを目的とした本研究では多数の個体のデータが必要で

あり、また生理的条件下（加齢による前立腺の肥大）での検討を目的としたため、長期間の飼育が必要であった。このような理由から本研究ではマウスを使用した。

実験的に前立腺肥大症を惹起させるために、主にラットを用いて、テストステロンなどの男性ホルモンの長期投与する方法が行われる。その研究においても、肥大した前立腺において本研究で示した前立腺上皮細胞の過形成が認められている⁷⁾。

また、ヒトにおいても前立腺の腺腔上皮細胞の過形成があることはよく知られている。従って、今回注目した前立腺上皮細胞の過形成は、前立腺肥大症の特徴的な組織学的変化の1つであると考えられる。

さらにイヌの肥大した前立腺の組織学特徴のなかで上皮細胞の過形成が信頼ある特徴であることが報告されている⁸⁾。

従って、本研究ではこの過形成に注目し、定量化するために上皮細胞密度という新しい指標を設定した。その指標を用いて、上皮細胞密度が増加するにつれて排尿持続時間と1回排尿量が低下することが示された (Fig. 10)。

今回の研究では、排尿障害を示す指標として、一回排尿量と排尿持続時間を用いた。これらの指標の数値の低下は、ヒトの臨床症状で言えば頻尿につながると考えられる。しかし、今研究でも排尿間隔の時間について検討したが、記載すべき知見は得られなかった。今後、上皮細胞の過形成がさらにどのような排尿障害を引き起こすか、検討が必要である。

参 考 文 献

- 1) Gomes, C. B., Nunes, R. V., Araujo, R. M. et al. (2008): Urodynamic evaluation of patients with lower urinary tract symptoms and small prostate volume. *Urol Int.*, 81, 129-34.
- 2) Porru, D., Scarpa, R. M., Prezioso, D. et al. (2005): Home and office uroflowmetry for evaluation of LUTS from benign prostatic enlargement. *Prostate Cancer Prostatic Dis.*, 8, 45-49.
- 3) 後藤百万, 吉川羊子, 近藤厚哉他 (1996): 前立腺肥大症における Conventional Urodynamic Study (尿流測定・残尿測定・膀胱内圧測定) の有用性と限界 日泌尿会誌 87, 1321-1330.
- 4) Brendler, C. B., Berry, S. J., Ewing, L. L. et al. (1983): Spontaneous benign prostatic hyperplasia in the beagle. Age-associated changes in serum hormone levels, and the morphology and secretory function of the canine prostate. *J Clin Invest.*, 71, 1114-1123.
- 5) Wilson J. D. (1980): The pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *Am J Med.*, 68, 745-756.

- 6) Chapman, B. J., Voith, V. L. (1990): Behavioral Problems in old dogs (1984-1987). (1990): *J Am Vet Med Assoc.*, 196, 944-946.
- 7) Polla, M. C., Benuzzi, H. A., Tocchi, M. (2002): Cytopathological changes in early stages of benign prostatic hyperplasia upon exposure to sustained delivery of androgens. *Biomed Sci Instrum.*, 38, 15-20.
- 8) Murakoshi, M., Ikeda, R., Fukui, N. (2001): The effects of chlormadinone acetate (CAM), antiandrogen, on the pituitary, testis, prostate and adrenal gland of the dog with spontaneous benign prostatic hyperplasia. *J Toxicol Sci.*, 26, 119-127.

要 旨

加齢マウス（平均141.8週齢）を用いて、排尿障害を惹起する前立腺肥大の組織学的特徴を見いだすことを目的とした。排尿障害の程度を定量的に表すため、平均排尿速度、排尿持続時間、1回排尿量を排尿動態の指標として測定した。52週齢の対照マウスを用いて比較したところ、排尿持続時間、1回排尿量の低下が一部の加齢マウスで認められた。一方ヒトおよびイヌ、ラットなどの実験動物で、肥大した前立腺の組織学的特徴として報告されている腺腔の上皮細胞の過形成をマウスでも認め、その程度を定量化するために上皮細胞密度（上皮細胞数/上皮の面積）を指標として設定した。両者の指標の関係を検討したところ、上皮細胞密度の増加が排尿持続時間、1回排尿量を低下させることが示された。

謝 辞

本研究は、平成19年度愛媛県立医療技術大学教育・研究助成費の助成を受けて行われた。謝意を表します。