

前立腺針生検組織における慢性炎症反応と男性下部尿路症状 —予備的研究—

宇部興産中央病院泌尿器科¹⁾ 山口大学大学院医学系研究科泌尿器科学分野²⁾

島袋智之^{*1)2)}・大見千英高¹⁾・長光涼子¹⁾・白石晃司²⁾・松山豪泰²⁾

(受付日: 2021 年 7 月 7 日, 受理日: 2021 年 08 月 21 日)

抄録:

背景 前立腺組織内慢性炎症が男性下部尿路症状 (lower urinary tract symptoms: LUTS) に対しいかなる役割を果たしているのかは不明である。

対象と方法 前立腺針生検を施行されるも癌組織を認めなかった 43 人を対象とし, 炎症細胞浸潤様式と強度 (inflammatory intensity score: IIS) を部位別に判定, 臨床項目と比較検討した。さらに Stepwise regression 法を用い関連性の重み付けを行った。

結果 年齢中央値は 70 歳で, low-IIS (炎症強度: 0~2) を 24 人に, medium-IIS (3~4) を 11 人に, high-IIS (5 以上) を 8 人に認めた。36 人 (84%) において少なくとも 1 カ所の炎症反応部位を認めた。有意差があり相関関係を認めたのは periglandular IIS と過活動膀胱症状スコア (overactive bladder symptom score: OABSS) 間であった。国際前立腺症状スコア (international prostate symptom score: IPSS) により強く影響を与える項目は前立腺体積と血清 PSA 値であり, OABSS に対しては periglandular IIS と前立腺体積であった。肥満度 (body mass index: BMI) と neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) は, いずれも慢性炎症強度との関連性を認めなかった。

結論 periglandular IIS が OABSS 機能に影響を与えている可能性が示唆された。男性 LUTS の発症メカニズムを考える際には, 前立腺組織環境や前立腺部尿道機能への慢性炎症の影響を考慮する必要がある。

(西日泌尿, 84: 154-159, 2021)

キーワード: 前立腺慢性炎症, 男性下部尿路症状, 前立腺部尿道機能

緒 言

男性の LUTS の発症メカニズムとしては, 膀胱出口部閉塞に伴う膀胱壁内神経の変化や膀胱平滑筋の変化, さらに尿路上皮由来のメディエーターや尿道からの求心性刺激などが考えられ, またテストステロン低下などによる内分泌環境の変化なども報告されている^{1)~3)}。

前立腺は腺組織のみにて構成されているわけではない。Basal や columnar secretory, intermediate などの上皮細胞, 平滑筋細胞や線維芽細胞, 内皮細胞などの間質細胞, 基底膜や結合組織などの組織マトリックス, その間に張り巡らされた神経細胞群, などから構成され, また構造的にも 4 つの領域 (zones) が存在していることが知られている⁴⁾。

近年, 排尿機能に及ぼす尿道の役割が注目され, 渡辺らによると排尿現象の全てを通じて尿道は極めて巧妙かつ微妙な動作によってそれを大きく調整しているとのことである⁵⁾。

われわれは前立腺生検時に得られたコア組織片を光学顕微鏡下に観察し, 高い頻度で慢性炎症細胞の存在を組織内に認めることを報告した⁶⁾。この前立腺に存在する慢性炎症細胞が男性 LUTS に対しいかなる役割を果たしているのかは判然としていない。

今回前立腺癌を疑い前立腺針生検を施行するも, 明らかな癌性病変を認めなかった対象者の年齢, BMI, 前立腺体積, 血清 PSA 値, 下部尿路症状などの臨床項目と針生検組織各部位ごとの炎症強度との関係性を検討する目的で, 予備的研究を行ったので報告する。

* 〒755-0151 山口県宇部市大字西岐波 750 番地
TEL 0836-51-9338, FAX 0836-51-9252
E-mail: shimaube@siren.ocn.ne.jp

対象と方法

対象者

宇部興産中央病院泌尿器科を受診し、prostate-specific antigen (PSA) 検査、直腸診、超音波検査から前立腺生検の適応と判断され、針生検を施行されるも癌組織を認めなかった43人を対象とした。全員日本人で、宇部市とその周辺に在住していた。この研究は、宇部興産中央病院の臨床研究管理委員会の承認を得て行われた（管理番号：70160502）。

目的

主要目的は組織内慢性炎症強度がLUTSに与える影響の解析、副次目的は炎症強度と年齢、BMI、前立腺体積、LUTS score、そして血液検査値との関連性の解明とした。

方法

経直腸的に前立腺の基本的な超音波検査評価後、原則10カ所の前立腺針生検組織を採取した。全例入院前検査として尿沈渣と尿細菌培養検査を行い、尿路感染症を有さないことを確認している。病理学的診断は病理専門医により行われた。このヘマトキシリン & エオジン (H&E) 染色された針生検組織の全切片を、報告者 (T.S.) が光学顕微鏡下に観察し、以前報告した方法に従い組織内の炎症細胞浸潤様式とその強度を判定した⁶⁾。IISとして、最優勢部位における広がりと程度を加算した値をそれぞれの存在部位にて求めた。それぞれの存在部位におけるIISを合計したものをtotal IISとし、0から2をlow-, 3から4をmedium-, 5以上をhigh-IISと定義した。

下部尿路症状は男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン¹⁾、過活動膀胱診療ガイドライン²⁾に基づき、生検前に外来にて取得したIPSS質問票とOABSS質問票を用いて行った。以前報告したように、storage scoreはfrequency score + urgency score + nocturia scoreの合計和とし、voiding scoreはincomplete emptying score + intermittency score + weak stream scoreの合計和とした⁷⁾。

また、入院時の臨床記録から年齢、BMI、PSA値やNLRを求めた。

統計処理

StatViewを用いた統計解析は、独立した多群の差の検定をKruskal-Wallis rank testを用い、各部位のIISと各スコアの相関係性はSpearmanの順位相関係数を用いて評価した。また、total IPSS scoreとOABSS scoreにより大きく影響する因子だけを用いて重回帰関

数を求めるためにStepwise regression (変数選択—重回帰分析) 法を用いた。

P値は0.05を有意水準とした。

結 果

対象者の臨床背景

対象となった43人の生検時の各IIS別臨床背景をTable 1に示した。Low-IISを24人に、medium-IISを11人に、high-IISを8人に認めた。いずれの臨床項目も3群間で有意な偏りはなかった。7人にて炎症部位を認めなかった。すなわち36人(84%)においては少なくとも1カ所の炎症反応部位を有していた。今回の検討にてはglandularタイプは1人も認めなかった。

前立腺の容積は膀胱出口部閉塞の大きな要因の一つであるが、全体の容積の中央値が39.0 cm³とそれほど大きくなかったこともあり、各IIS群間に有意差は認められなかった。

BMIが代表するメタボリック症候群やその関連する合併症による炎症反応の増大は西欧諸国における前立腺癌の高罹患率の要因の一つとも目されている。今回BMIは中央値で23.8 kg/m²であり、各IIS群間に有意差は認められなかった。

生検症例での検討であり、PSA値は中央値8.2 ng/mlと高値であったが、各IIS群間に有意差は認めなかった。

全身の免疫状態を推測し得ると考えられているNLRも、今回の検討では前立腺組織内炎症状態との関連性は認められなかった。

各部位別IISと各症状スコアとの関係性の検討

Table 2に各部位別IISと各項目別症状スコアとの関係性を示した。有意差のある相関関係が認められたのはperiglandular IISとOABSSスコア間のみで、total IISとvoidingスコア間に弱い相関傾向が認められるも有意差はなかった。StorageスコアやQOLスコアに影響を及ぼす関連性のある炎症部位は認めなかった。

下部尿路症状スコアにより大きな影響を与える得る因子を用いた重回帰関数の作成

Stepwise regression分析法による下部尿路症状スコアにより大きな影響を与える因子は、total IPSS scoreにおいてはprostate volumeとPSA値であり、OABSS scoreにおいてはperiglandular IISとprostate volumeであった。これらの因子を用いた各重回帰関数は下記のように算出された：

Total IPSS score = 9.558 + 0.166 × prostate volume (cm³) - 0.301 × PSA (ng/ml) (R² = 0.241, P = 0.0017)

OABSS score = $2.038 + 0.796 \times \text{periglandular IIS} + 0.050 \times \text{prostate volume (cm}^3\text{)}$ ($R^2 = 0.200$, $P = 0.0049$)

考 察

前立腺針生検や前立腺切除片などの組織学的観察によ

Table 1 Baseline clinical characteristics of participants with noncancerous lesions by prostate needle biopsy.

		All n = 43	Total-IIS			P value
			Low n = 24	Medium n = 11	High n = 8	
Age, years	median	70	70.5	67.0	71.0	0.506
	IQR	65.0-73.8	65.0-75.5	63.5-72.3	66.5-77.0	
Total IPSS score	median	14.0	12.5	15.0	11.0	0.813
	IQR	9.3-18.8	8.0-19.0	13.3-17.5	10.0-18.5	
Storage score	median	6.0	6.0	7.0	5.0	0.230
	IQR	4.0-7.8	3.5-8.0	5.5-8.5	3.0-6.5	
Voiding score	median	6.0	4.5	7.0	6.5	0.610
	IQR	3.0-9.0	3.0-8.5	5.3-9.0	3.5-10.0	
Post-void score	median	1.0	1.5	1.0	1.0	0.580
	IQR	1.0-2.0	1.0-3.0	1.0-2.0	0.5-2.5	
QOL score	median	4.0	4.0	4.0	3.5	0.730
	IQR	3.0-4.0	3.0-4.0	3.0-5.0	3.0-4.0	
OABSS score	median	4.0	4.0	6.0	3.5	0.525
	IQR	3.0-7.0	3.0-7.0	4.0-8.0	2.0-8.5	
Prostate volume (cm ³)	median	39.0	37.7	48.5	35.7	0.125
	IQR	30.9-59.8	26.4-56.2	37.3-67.8	23.9-49.5	
Body mass index (kg/m ²)	median	23.8	23.7	24.6	22.8	0.432
	IQR	21.3-25.1	20.6-25.0	21.5-25.4	21.4-24.5	
PSA (ng/ml)	median	8.2	8.9	8.0	8.8	0.990
	IQR	6.3-11.0	5.6-11.3	7.1-9.6	6.5-11.1	
NLR	median	1.9	1.9	2.1	1.5	0.294
	IQR	1.6-2.6	1.7-2.5	1.7-2.9	1.2-2.2	

Key: IIS, inflammatory intensity score; IQR, interquartile range; IPSS, international prostate symptom score; OABSS, overactive bladder symptom score; QOL, quality of life; PSA, prostate-specific antigen; NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio.

Table 2 Pearson's correlation coefficients between inflammatory intensity scores and various symptom scores.

	Storage score		Voiding score		QOL score		OABSS score	
	Correlations	P value	Correlations	P value	Correlations	P value	Correlations	P value
Stromal IIS	-0.032	0.501	0.288	0.118	0.006	0.489	-0.051	0.424
Periglandular IIS	0.297	0.142	0.195	0.446	0.203	0.577	0.462	0.008
Total IIS	0.150	0.469	0.294	0.086	0.068	0.935	0.239	0.184

Key: QOL, quality of life; OABSS, overactive bladder symptom score; IIS, inflammatory intensity score.

り、特に良性前立腺疾患において慢性炎症細胞浸潤所見の頻度が高いことが知られてきた⁸⁾⁹⁾。ことに、transurethral resection of the prostate (TURP) や holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) など得られた大きな組織では、ほぼ 100% に慢性炎症細胞浸潤所見を認めている¹⁰⁾。われわれの検討では 70% の浸潤所見頻度であった⁶⁾。

前立腺慢性炎症と benign prostatic hyperplasia (BPH) や LUTS の発症との関連性を 4,000 人以上の対象者を用いて検討した Nickel らの報告によると、慢性炎症細胞浸潤所見は 78.3% で認められ、炎症所見は軽度の IPSS スコア上昇と前立腺体積の増大に関連しており、BPH/LUTS の重篤度や進展度とも関連していたとのことである⁸⁾。前立腺慢性炎症の組織学的存在部位が LUTS の重篤度に関連しているか否かの報告を行った Inamura らの 179 症例での検討では、177 例 (98.9%) で慢性炎症細胞浸潤所見を認めたが、炎症強度と広がりほどの臨床パラメータとも関連しなかった、とのことである。炎症優勢部位により、stromal (n = 72) と non-stromal タイプ (n = 105) に分けて検討したところ、炎症存在部位は LUTS の重篤度に重要な影響を与え、特に voiding 機能低下に及ぼす影響が大きい、とのことである¹⁰⁾。

Sfanos ら¹¹⁾によると、この高頻度の前立腺炎症所見は、尿路の細菌叢が上皮バリアを破壊し、その結果多くの微生物に前立腺が晒されて炎症性微小環境を形成することによるとのことである。その結果、glandular から periglandular、そして stromal へと時間の経過とともに進展し、最終的には慢性炎症細胞浸潤として、今回観察された病態を形作ると推測される。今回 1 例も glandular タイプが認められなかった理由は、われわれが慎重

に尿路感染症の評価を行った上で生検を施行した結果と考えられる。そして多くの症例で尿路感染症の既往（問診票による）が知覚されていないことは、不顕性の前立腺炎が普遍的に存在することを示唆している。周知のように炎症細胞は種々の pre-post inflammatory cytokines やメディエーターを周囲環境に放出することが知られている。これらのメディエーターが筋組織や神経線維を豊富に含む前立腺局所に何ら影響を与えないとは考え難い。

この疑問から、組織学的炎症存在部位ごとの臨床パラメータに及ぼす影響を検討したのが Table 2 である。Total IIS で voiding 機能に影響を与える傾向がうかがわれたが、相関係数 0.294 と弱い相関関係で有意差はなかった。一方、periglandular IIS と OABSS 機能には相関係数 0.462 と相関関係が認められ、*P* 値も 0.008 と極めて小さかった。対象者が少なく確定的なことは言えないが、前立腺炎症強度の過活動膀胱を含む男性 LUTS へ及ぼす影響を示唆する結果と考えられた。そこで、total IPSS 機能と OABSS 機能により影響を与える臨床パラメータは何かを検討した。Stepwise regression 分析の結果、total IPSS 機能に与える影響は第一に前立腺体積で、ついで血清 PSA 値であった。前立腺体積は肯首できるものの、PSA 値が逆相関する理由は判然としない。自由度修正済み決定係数 (R^2) が 0.241 と小さく、有意差はあるもあまり当てはまりの良い関数式ではないため、今後対象者を増やしてさらに検討する必要がある。一方、OABSS 機能に与える影響は第一に periglandular IIS であり、ついで前立腺体積であった。前立腺体積よりも炎症の影響が大きいことを示唆するこの興味深い関数式は、上述の推測を後押しするものである。しかしながら、この関数式も当てはまりが弱く、今後多施設共同

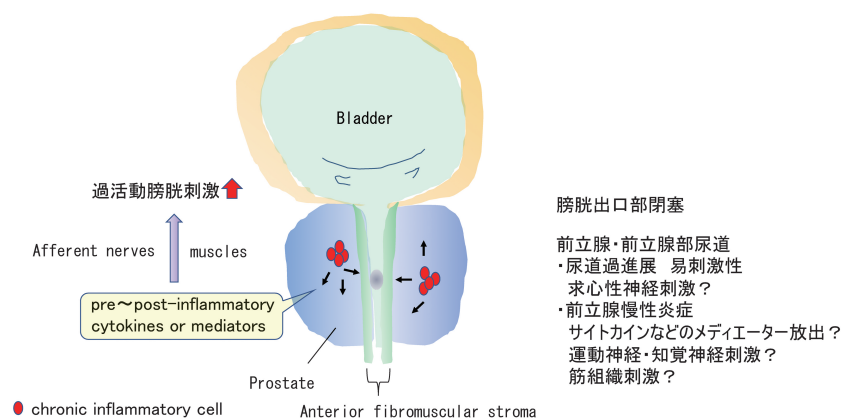


Fig. 1 Hypothetical onset mechanisms of overactive bladder by chronic inflammatory infiltrates.

研究を行って対象者を増やし、再評価する必要がある。

Fig. 1に今回得られた結果から仮定した男性 LUTS の発症メカニズムを示した。渡辺⁵⁾が強調しているように、排尿に関わる前立腺部尿道の筋組織 (anterior fibromuscular stroma: AFMS~前立腺体積の 30% を占める) の重要性を考えると、過活動膀胱の主症状の一つである切迫性尿失禁が、単に膀胱の排尿筋の異常収縮だけでなく、慢性炎症に伴うサイトカインを含む種々のメディエーターによる求心性神経や AFMS の刺激による異常尿道反応の結果ではないか、とも想像可能である。今後、この仮説を検証する基礎的研究が望まれる。

肥満は軽度の炎症と関連する。内臓脂肪組織は炎症促進サイトカインと、この過程に関わるその他の因子の重要な供給源である。そして肥満は微小環境における機能障害性の変化を媒介し悪化させ、炎症を誘発し時に癌の発症や進展に関わるリスクとなる¹²⁾。今回、前立腺の炎症と肥満の関連性を調べるために診断時の BMI と IIS の関係性を検討したが、有意差は認められなかった。

NLR は全身性炎症のインジケーターとして知られている¹³⁾。今回、前立腺の炎症強度と NLR の関係性を調べるために診断時の NLR と IIS の関係性を検討したが、有意差は認められなかった。

今回の研究の限界としては、対象者が少人数であり、また urodynamic study による評価がなされていないことがある。しかしながら、臨床症状に与える前立腺組織の炎症部位別の検討がなされており、さらに男性 LUTS の発症メカニズムに関して尿道機能にも言及していることは意義のあることと思われる。今後、多施設共同研究にてさらなる検討が必要である、と思われた。

結 語

前立腺針生検にて明らかな癌性病変を認めなかった対象者の、年齢、BMI、前立腺体積、血清 PSA 値、下部尿路症状機能などの臨床パラメータと各部位ごとの炎症強度との関係性を検討する目的で予備的研究を行った。その結果、periglandular IIS が OABSS に影響を与えている可能性が示唆された。今後、男性 LUTS の発症メカニズムを考える際には、前立腺組織環境や前立腺部尿道機能への慢性炎症の影響を考慮する必要があると思われる。

謝 辞

この臨床研究のために、多大なご協力をいただきました泌尿器科外来井上真緒・田村育子看護師ならびに坂本真由美・前本里江事務員に心から感謝いたします。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会編：男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン 2017 年版，リッチヒルメディカル社，東京，2017 年。
- 2) 日本泌尿器科学会/日本排尿機能学会編：過活動膀胱 診療ガイドライン [第 2 版] 2016 年版，リッチヒルメディカル社，東京，2015 年。
- 3) Yokoyama, O. et al.: The influence of prostatic urethral anesthesia in overactive detrusor in patients with benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.* **151**: 1554-1556, 1994.
- 4) Simons, B. W. and Ross, A. E.: Development, molecular biology, and physiology of the prostate. In Campbell-Walsh-Wein's Urology, twelfth edition, p3274-3280, Elsevier, Philadelphia, 2021.
- 5) 渡辺 決：尿道の機能を考えなおす 泌尿器外科 **32** (9): 1127-1133, 2019.
- 6) 島袋智之・他：前立腺針生検組織における炎症反応と前立腺癌—予備的研究—西日泌尿 **82**: 588-595, 2021.
- 7) Shimabukuro, T. et al.: Lower urinary tract symptoms in 1,912 apparently healthy persons of both sexes. *Acta Urol. Jpn.* **52**: 189-195, 2006.
- 8) Nickel, J. C. et al.: Chronic prostate inflammation is associated with severity and progression of benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms and risk of acute urinary retention. *J. Urol.* **196**: 1493-1498, 2016.
- 9) Terakawa, T. et al.: Inverse association between histologic inflammation in needle biopsy specimens and prostate cancer in men with serum PSA of 10-50ng/ml. *Urology.* **72**: 1194-1197, 2008.
- 10) Inamura, S. et al.: Prostatic stromal inflammation is associated with bladder outlet obstruction in patients with benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* **78**: 743-752, 2018.
- 11) Sfanos, K. S. et al.: The inflammatory microenvironment and microbiome in prostate cancer development. *Nat. Rev. Urol.* **15**: 11-24, 2018.
- 12) Iyengar, N. M. et al.: Obesity and cancer mechanisms: tumor microenvironment and inflammation. *J. Clin. Oncol.* **34**: 4270-4276, 2016.
- 13) Ethier, J-L. et al.: Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a

systematic review and meta-analysis. Breast Can-

cer Res. **19**: 2 (1-13), 2017.

CHRONIC INFLAMMATORY INFILTRATES IN PROSTATE NEEDLE BIOPSY AND MALE LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS —A PRELIMINARY STUDY—

TOMOYUKI SHIMABUKURO, CHIETAKA OHMI AND RYOKO NAGAMITSU

Department of Urology, Ube-kohsan Central Hospital Corp, Ube, Japan

TOMOYUKI SHIMABUKURO, KOJI SHIRAISHI AND HIDEYASU MATSUYAMA

Department of Urology, Graduate School of Medicine, Yamaguchi University, Ube, Japan

Abstract :

Background : It is unclear how abundant chronic inflammatory infiltrates (CIIs) in prostate tissue affect male lower urinary tract symptoms (LUTSs).

Participants and methods : We used stepwise regression to analyze the correlations between clinical parameters, LUTSs, CIIs and inflammatory intensity scores (IISs) in 43 men (median age 70 years) with non-cancerous prostate needle biopsy specimens.

Results : There were 24 men with low IIS (0~2), 11 with medium IIS (3 or 4), and 8 with high IIS (≥ 5). At least one CII area was observed in 36 men (84%). There was a significant correlation between periglandular IIS and Overactive Bladder Symptom Score (OABSS). Total International Prostate Symptom Score was correlated most with prostate volume followed by prostate-specific antigen level. In contrast, OABSS was correlated most with periglandular IIS followed by prostate volume. There were no correlations between IIS and body mass index or neutrophil-to-lymphocyte ratio.

Conclusions : Periglandular IIS could affect OABSS. It is necessary to discuss the effects of CIIs on the prostatic microenvironment and prostatic urethra function when analyzing the etiology of male LUTSs.

(Nishinohon J. Urol. **84**: 154-159, 2021)

key words : prostate chronic inflammatory infiltrates, male LUTS, prostatic urethral mechanisms
