

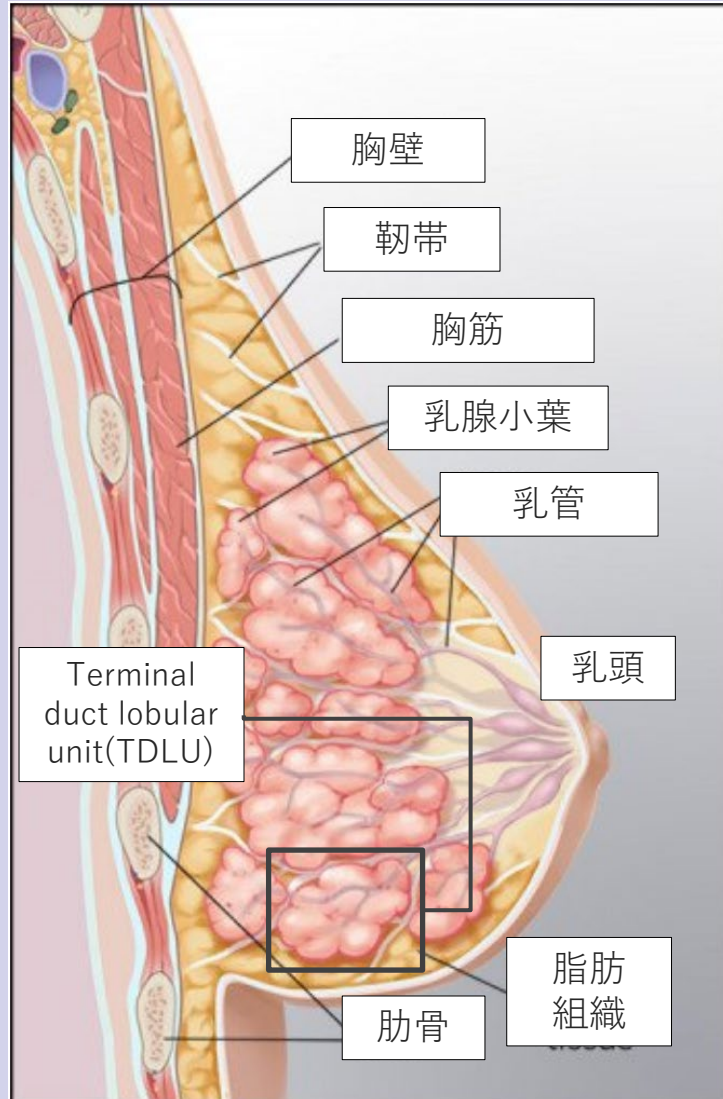
最小木法で見出される乳腺良性  
乳管内増殖病変と非浸潤性乳管癌  
の間の細胞構築の差異について

岩手県立中央病院

病理診断科

千場 良司

# 乳腺の構造



終末乳管-小葉単位Terminal duct lobular unit (TDLU) :

乳頭から乳管は枝分かれを繰り返し、最終的に先端の閉じた終末細乳管に終わる。この細乳管の末端部は腺房と呼ばれ、妊娠から授乳期において発達する。終末乳管と腺房を合わせて乳腺の機能の最小単位として終末乳管-小葉単位という。乳癌や関連する増殖性病変の多くが乳頭に近い太い乳管ではなくこの部分に発生することが知られている。

Cited and modified from the Internet Site of Memorial Sloan Kettering Cancer Center  
<https://www.mskcc.org/cancer-care/types/breast/anatomy-breast>

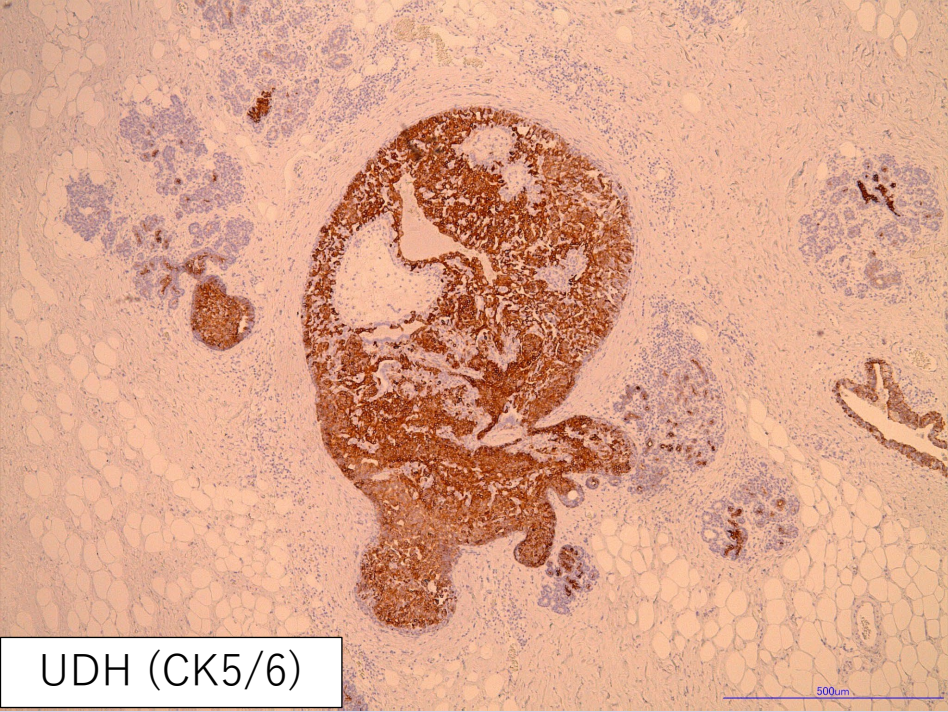
# 乳管内増殖性病変

- 通常型乳管過形成 Usual Ductal Hyperplasia (UDH)
- 異型乳管過形成 Atypical Ductal Hyperplasia (ADH)
- 非浸潤性(上皮内)乳管癌 Ductal Carcinoma in Situ (DCIS)
  - 低異型度 Low-grade
  - 中異型度 Intermediate-grade
  - 高異型度 High-grade

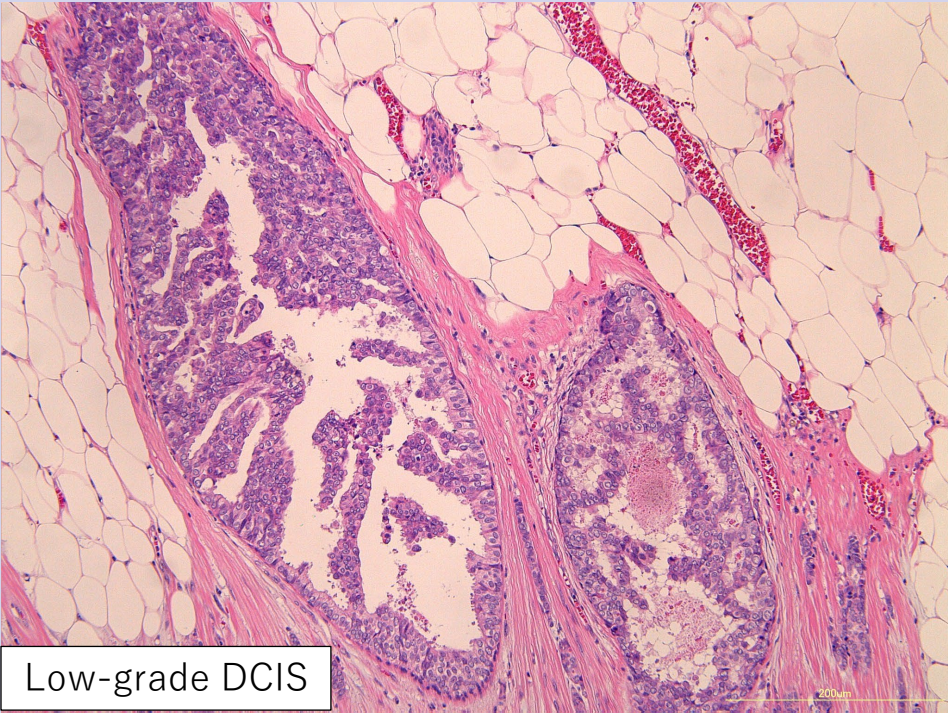




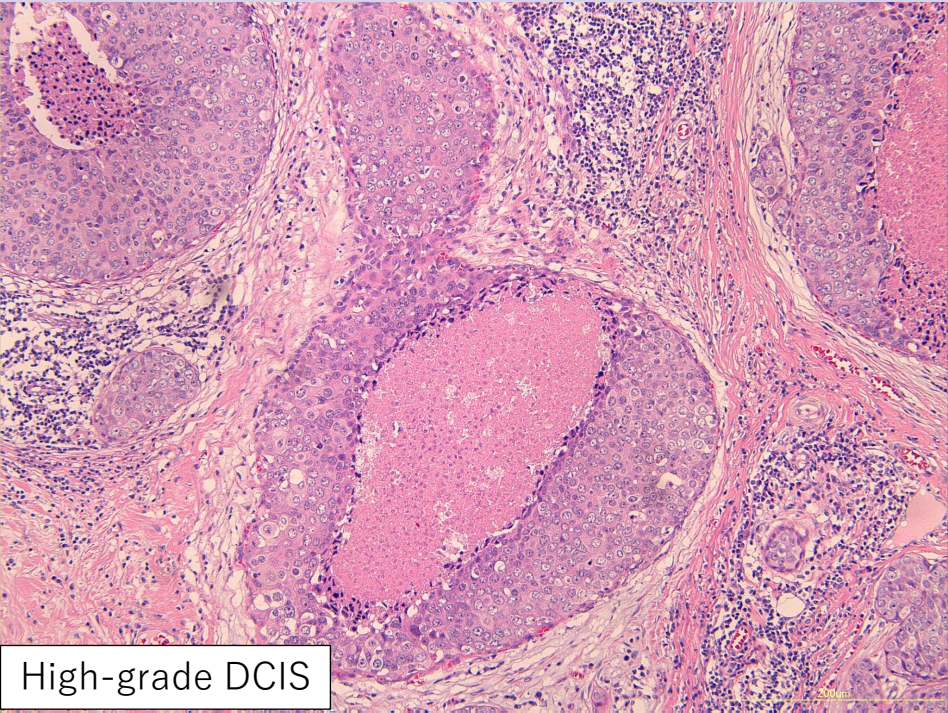
UDH



UDH (CK5/6)



Low-grade DCIS



High-grade DCIS



# 乳管内増殖性病変

- 通常型乳管過形成 Usual Ductal Hyperplasia (UDH)
- 異型乳管過形成 Atypical Ductal Hyperplasia (ADH)
- 非浸潤性(上皮内)乳管癌 Ductal Carcinoma in Situ (DCIS)
  - 低異型度 Low-grade
  - 中異型度 Intermediate-grade
  - 高異型度 High-grade

# 乳管内増殖性病変の診断基準

## UDH

### 細胞学的特徴

- ・多彩な細胞集団
- ・細胞の大きさ，形および配列方向の多様性
- ・細胞境界が不明瞭
- ・細胞核の大きさ，形および配列の多彩さ

### 組織構築的特徴

- ・充実性，有窓状および微小乳頭状の腺腔形成
- ・腺腔に向かう細胞の極性の欠如
- ・中央部が菲薄化した上皮性橋状構造

## ADH

### 細胞学的特徴

- ・低異型度DCISに類似の異型細胞

### 組織構築的特徴

- ・一様な厚さの硬い橋状構造，先端の膨隆した微小乳頭状構造，腺腔周囲の極性のある篩状構造および充実性構造

### 病変の大きさ/広がり

- ・病変径2mm未満あるいは3-4mmまで

文献[3]より改変

## Low-grade DCIS

### 細胞学的特徴

- ・一様で類円形の細胞集団
- ・核細胞質比の軽度上昇
- ・等間隔的で高度に秩序だった核配置
- ・核小体は目立たない
- ・核濃染性はある場合もないこともある

### 組織構築的特徴

- ・篩状，微小乳頭状あるいは充実性であることが多い
- ・一様な厚さの橋状構造
- ・腺腔周囲に核の極性配列あり
- ・面皸様壊死はまれ

## High-grade DCIS

### 細胞学的特徴

- ・粗造なクロマチンを有する大型で多形性に富んだ細胞核
- ・核小体の明瞭化
- ・有糸分裂像

### 組織構築的特徴

- ・面皸様壊死がしばしば見られる
- ・腺腔周囲における核の極性配列の喪失

# 問題点

- 従来UDHは悪性である低異型度DCISよりも構成細胞の形態や配置の多彩さおよび細胞の極性配列の欠如から不規則なパターンを呈すると表現されてきた。
- 他の多くの臓器において癌はほぼ常に正常組織や良性病変に比較して細胞の形態やそれらの形作る構造は不規則である。
- このような齟齬を乳腺に特有な現象と捉えるべきか、あるいは乳管上皮増殖性病変の構造の認識には何らかの新しいアプローチが必要なのか。

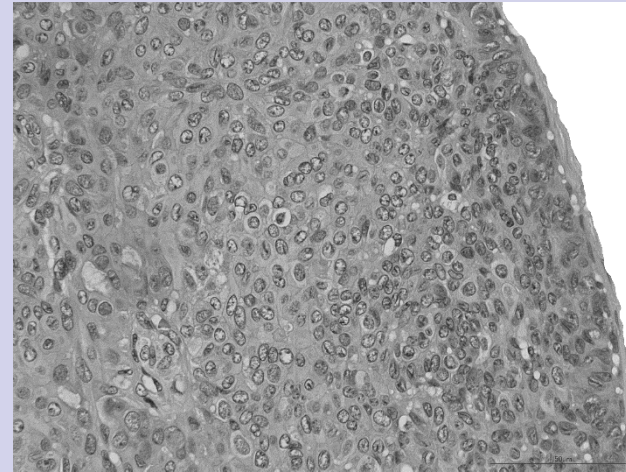
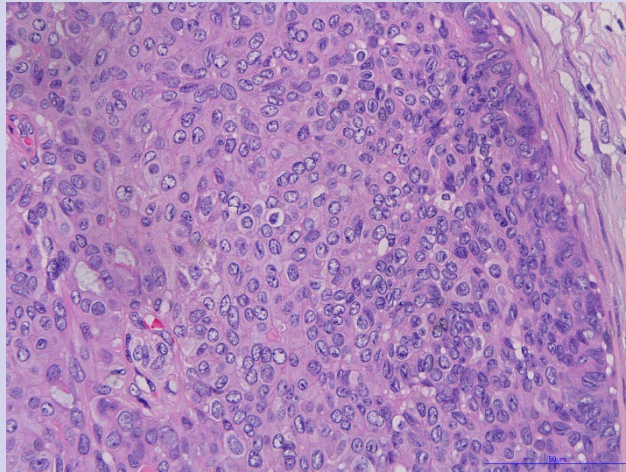
# 材料と方法

- 乳腺手術検体より得られた光学顕微鏡用組織標本(ヘマトキシリンエオジン染色)からUDH, 低異型度および高異型度DCISのデジタル画像(原倍率x100)(JPEG)を撮影し, Adobe Photoshopを用いてグレイスケール変換し, 病変部を切り出した.
- 各病変の画像に対して画像解析ソフトウェアFiji(ImageJ)上で手動にて閾値を設定し, 核の輪郭を抽出し, 粒子解析コマンドにより核の重心座標を計測した.
- 得られた重心座標を統計解析ソフトウェアJMP15の最短距離法(単連結法)のクラスター分析でつなぎ, 最小木を形成させ, 距離のヒストグラムを描画させた.

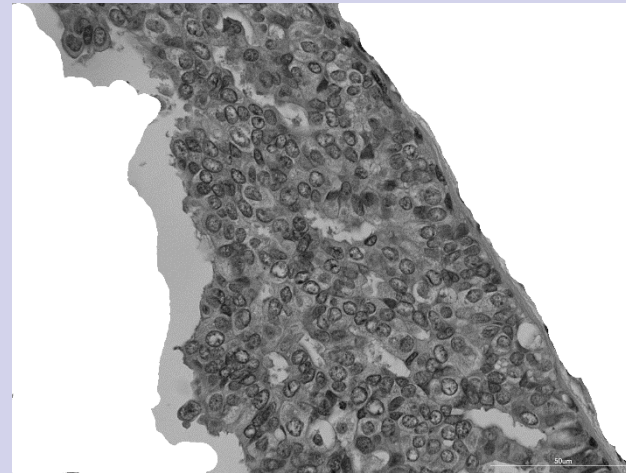
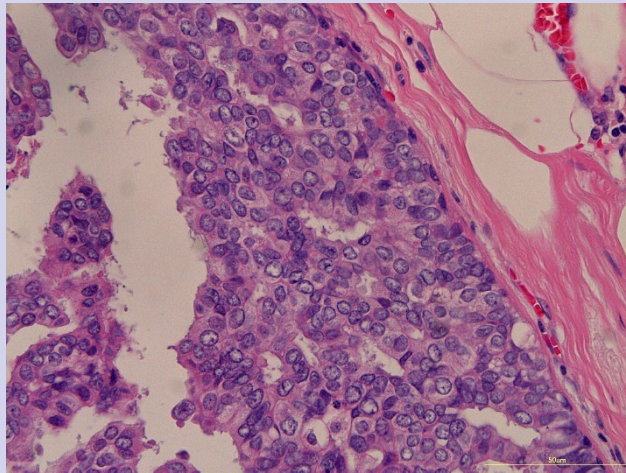


# 計測と分析の結果

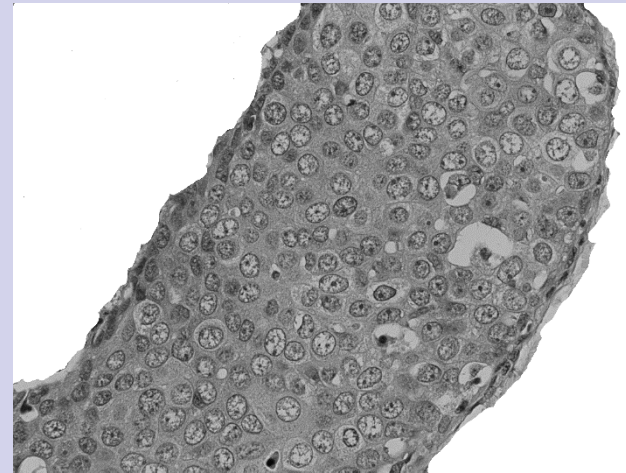
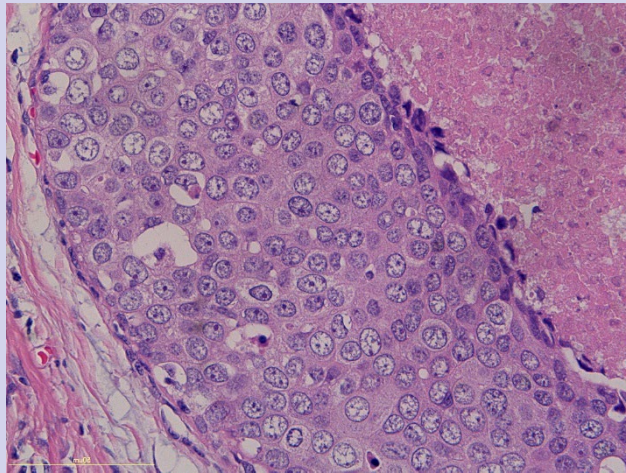
UDH



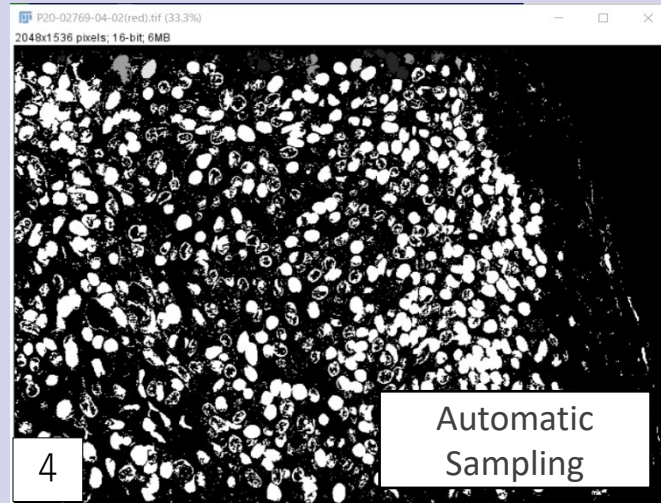
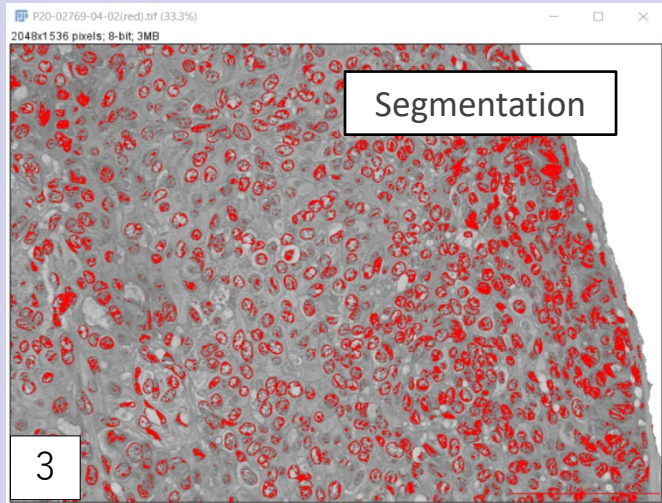
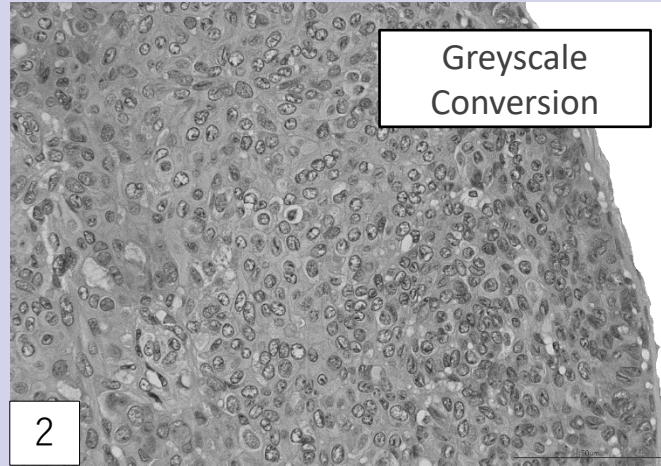
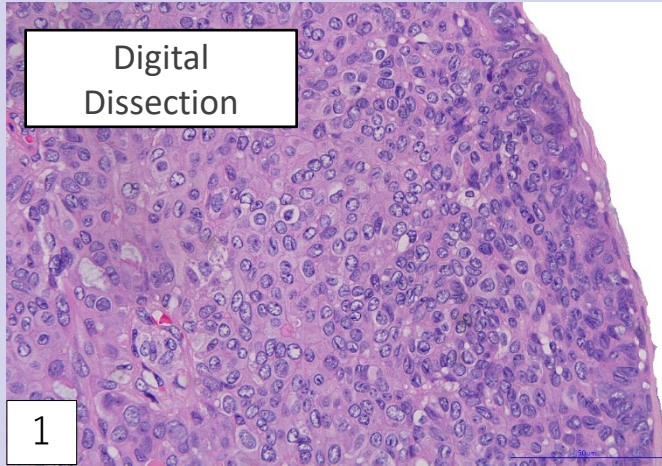
L-DCIS



H-DCIS







### Analysis of Nuclear Profiles

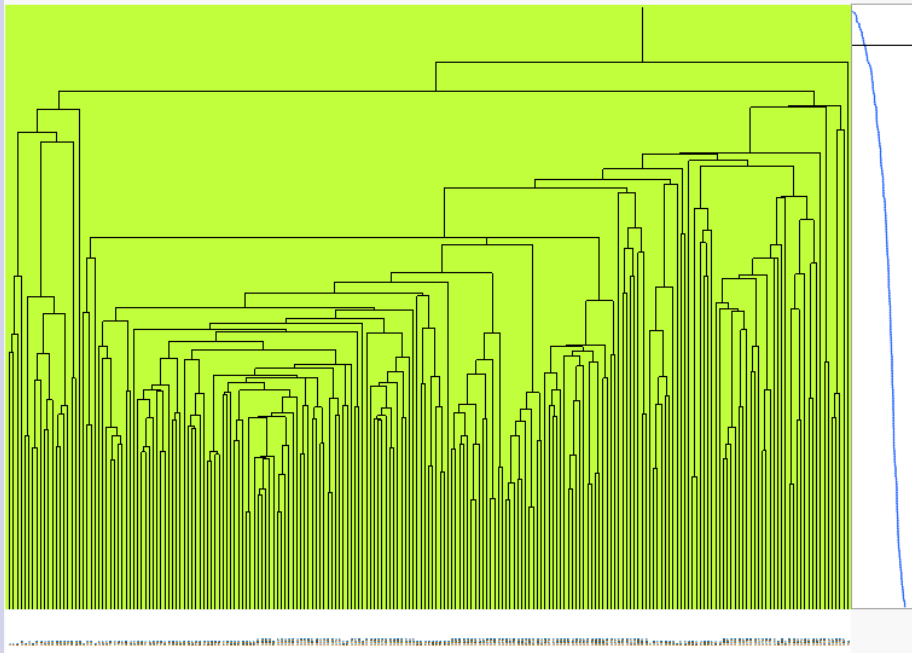
Results

File	Edit	Font	Results	Area	X	Y	Perim.	Circ.	AR	Round	Solidity
1	P20-02769-04-02(red).tif	21		107.167	3.452	16.485	0.971	1.032	0.969	0.913	
2	P20-02769-04-02(red).tif	14		556.429	4.929	16.485	0.647	2.454	0.407	0.800	
3	P20-02769-04-02(red).tif	10		637.600	3.300	11.071	1.000	1.288	0.776	0.909	
4	P20-02769-04-02(red).tif	2		1544.500	2.000	4.828	1.000	2.000	0.500	1.000	
5	P20-02769-04-02(red).tif	2		103.500	3.000	4.828	1.000	2.000	0.500	1.000	
6	P20-02769-04-02(red).tif	2		234.500	3.000	4.828	1.000	2.000	0.500	1.000	
7	P20-02769-04-02(red).tif	2		325.500	3.000	4.828	1.000	2.000	0.500	1.000	
8	P20-02769-04-02(red).tif	14		419.571	3.643	13.314	0.993	1.601	0.625	0.848	
9	P20-02769-04-02(red).tif	1		568.500	2.500	2.828	1.000	1.000	1.000	1.000	
10	P20-02769-04-02(red).tif	3		703.500	2.500	6.243	0.967	3.000	0.333	1.000	
11	P20-02769-04-02(red).tif	6		860.833	3.000	10.485	0.686	1.327	0.753	0.667	
12	P20-02769-04-02(red).tif	12		872.667	3.500	14.485	0.719	2.243	0.446	0.800	
13	P20-02769-04-02(red).tif	1		1485.500	2.500	2.828	1.000	1.000	1.000	1.000	
14	P20-02769-04-02(red).tif	22		1547.682	7.091	23.314	0.509	2.644	0.378	0.772	
15	P20-02769-04-02(red).tif	61		12.238	7.418	59.698	0.215	5.315	0.188	0.496	
16	P20-02769-04-02(red).tif	473		99.707	20.232	240.049	0.103	1.068	0.936	0.575	
17	P20-02769-04-02(red).tif	604		493.906	19.566	232.877	0.140	1.242	0.805	0.523	
18	P20-02769-04-02(red).tif	5		626.700	5.300	9.657	0.674	2.749	0.364	0.769	
19	P20-02769-04-02(red).tif	53		1266.481	11.104	40.627	0.404	3.674	0.272	0.707	
20	P20-02769-04-02(red).tif	4		1362.500	5.000	8.828	0.645	4.000	0.250	1.000	
21	P20-02769-04-02(red).tif	1		12.500	4.500	2.828	1.000	1.000	1.000	1.000	
22	P20-02769-04-02(red).tif	1		111.500	4.500	2.828	1.000	1.000	1.000	1.000	
23	P20-02769-04-02(red).tif	6		572.167	4.667	11.071	0.615	3.550	0.282	0.750	
24	P20-02769-04-02(red).tif	2		672.500	5.000	4.828	1.000	2.000	0.500	1.000	
25	P20-02769-04-02(red).tif	6		582.000	7.500	11.657	0.555	2.000	0.500	0.667	
26	P20-02769-04-02(red).tif	9		439.611	7.722	10.485	1.000	1.539	0.650	0.900	
27	P20-02769-04-02(red).tif	23		700.500	11.326	37.698	0.203	4.284	0.233	0.465	
28	P20-02769-04-02(red).tif	2		709.000	6.500	4.243	1.000	2.000	0.500	1.000	
29	P20-02769-04-02(red).tif	3		26.500	8.500	6.828	0.809	3.000	0.333	1.000	
30	P20-02769-04-02(red).tif	5		572.100	8.300	9.071	0.764	2.188	0.457	0.769	
31	P20-02769-04-02(red).tif	7		960.643	9.786					0.737	
32	P20-02769-04-02(red).tif	75		1438.260	16.727					0.577	
33	P20-02769-04-02(red).tif	70		611.129	13.186					0.598	
34	P20-02769-04-02(red).tif	2		720.500	9.000					1.000	
35	P20-02769-04-02(red).tif	1		813.500	8.500					1.000	

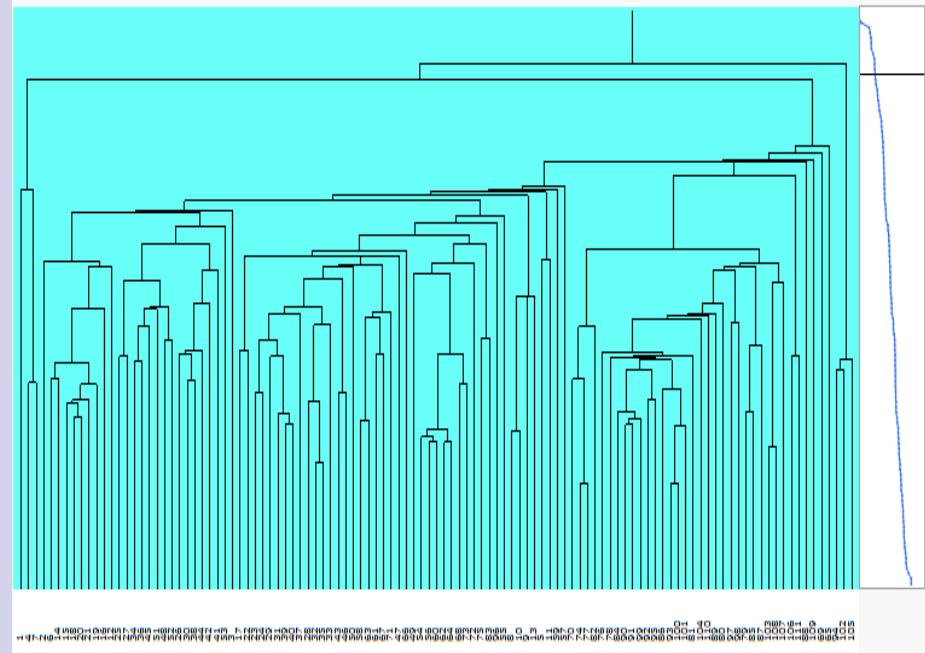
Centroid Coordinates of Nuclei



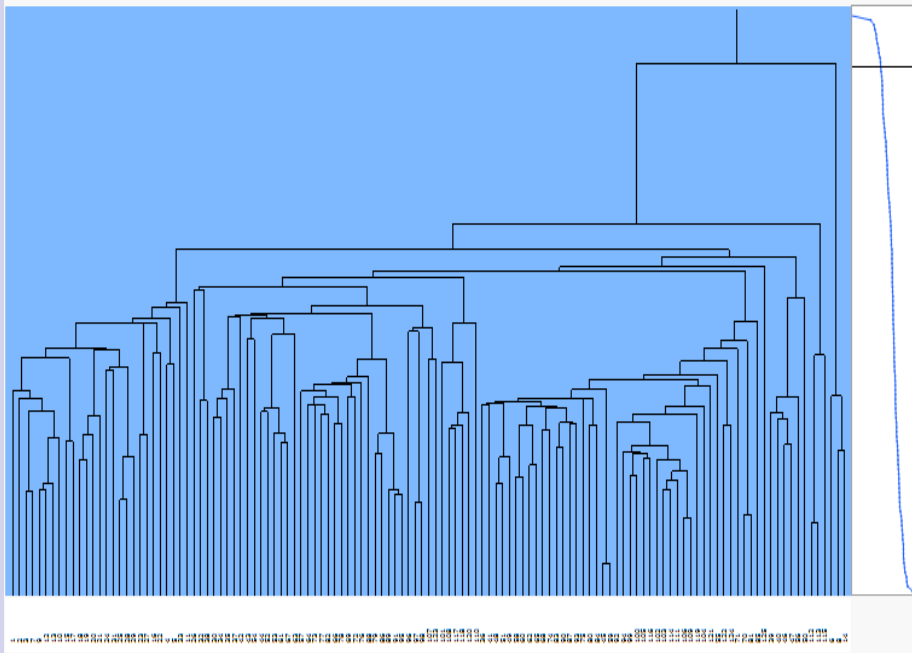
UDH

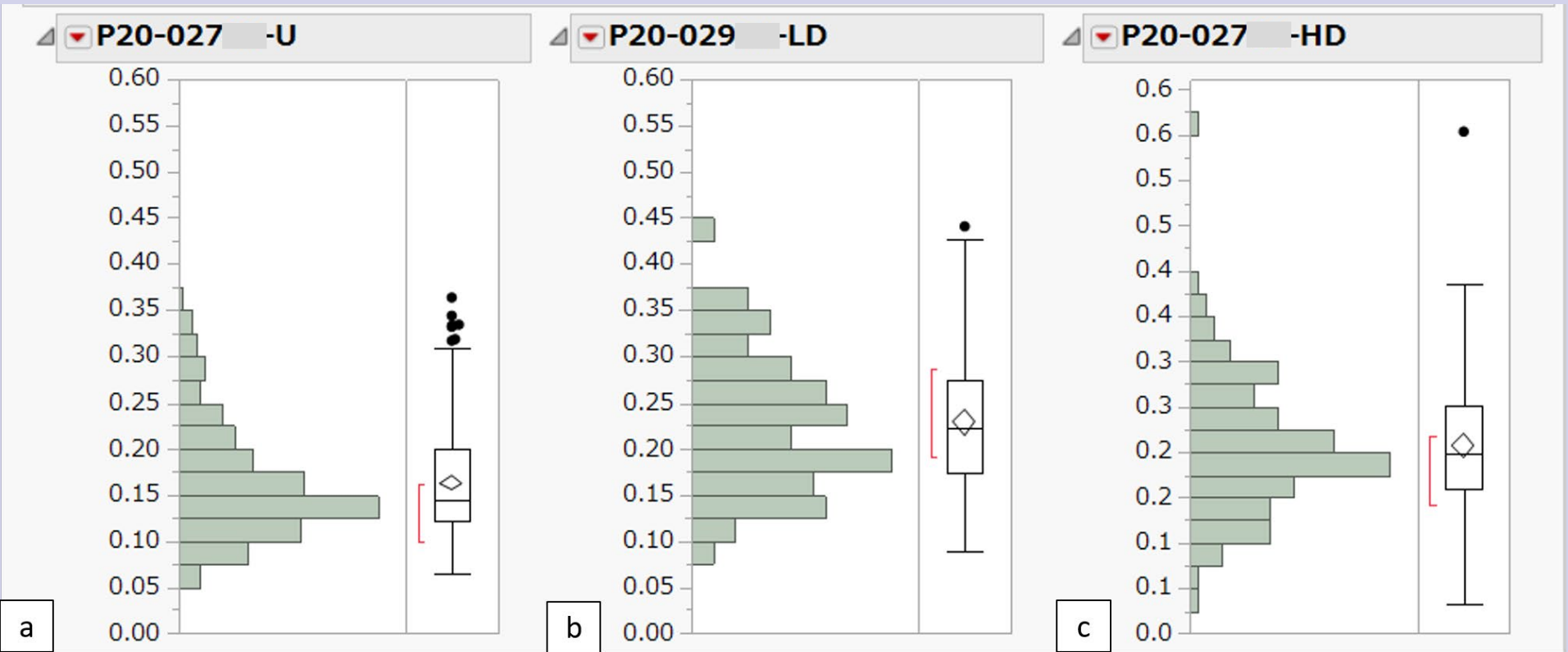
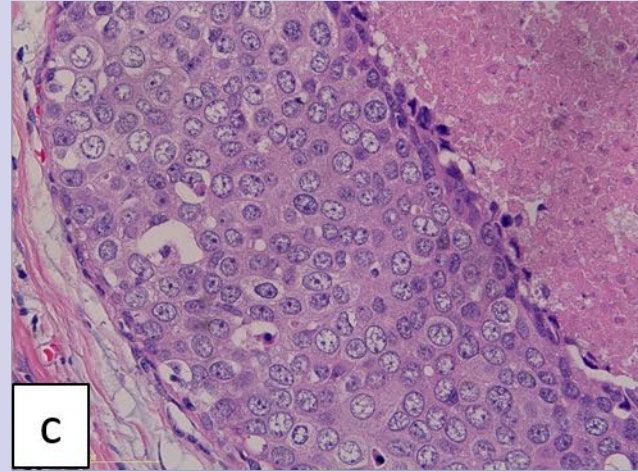
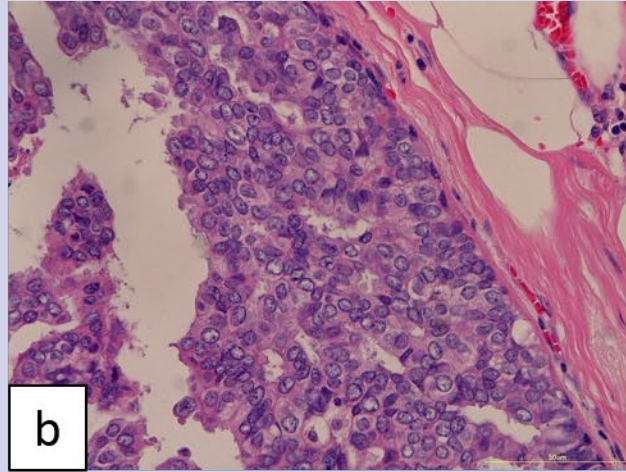
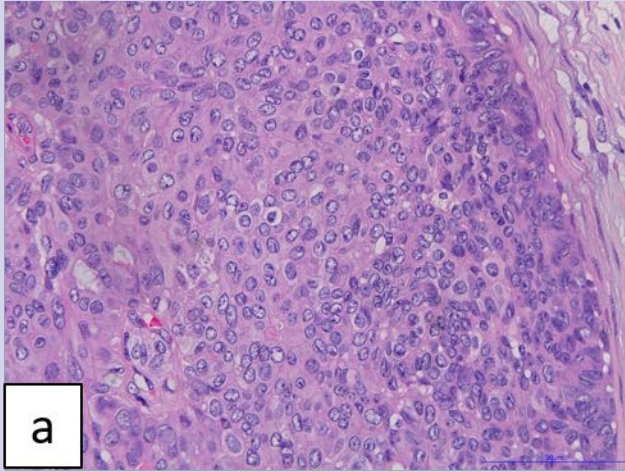


L-DCIS



H-DCIS





# 考察

- 最小木法(最短距離単連結法クラスター分析)により得られた乳管上皮細胞の核間距離分布はUDHにおいては比較的滑らかな右に裾を引く非対称性のパターンを呈した。
- DCISはUDHと同じ区間幅でヒストグラムを描画させると低異型度病変でも高異型度病変でも多峰性の不規則なパターンが現れた。
- このような核間距離分布の良性病変と悪性病変の間の違いは樹形図の形にも現れていた。
- 核の配置, すなわち細胞の構築という視点からは乳管の良性病変は悪性病変に比較して規則的な構造を取っていると考えられた。



# 文献

- [1] Goldblum JR, McKenney JK, Lamps LW, Myers JL (eds.): Rosai and Ackerman's Surgical Pathology Eleventh Edition Volume 2, Elsevier, 2018.
- [2] Rosai J: Rosai and Ackerman's Pathology Tenth Edition Volume 2, Elsevier-Mosby, 2011.
- [3] Schnitt SJ, Collins LC: Biopsy Interpretation of the Breast 3rd Edition, Wolters Kluwer, Philadelphia, 2018.
- [4] Kruskal JB: On the shortest spanning subtree of a graph and the traveling salesman problem. Proceedings of the American Mathematical Society 7(1): 48-50, 1956.
- [5] 公益社団法人 日本オペレーションズ・リサーチ学会編：OR事典2000. (社)日本オペレーションズ・リサーチ学会, 東京, 2000.
- [6] Fiji-ImageJ: <https://imagej.net/Fiji>.
- [7] JMP, [https://www.jmp.com/ja\\_jp/home.html](https://www.jmp.com/ja_jp/home.html).