

氏 名（本籍）	佐 々 木 潔 子
学 位 の 種 類	博 士（医 学）
学 位 記 番 号	医 博 第 1 6 9 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 1 2 年 9 月 1 3 日
学 位 授 与 の 条 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 専 攻	東 北 大 学 大 学 院 医 学 系 研 究 科 （ 博 士 課 程 ） 病 態 科 学 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	腺 上 皮 腫 瘍 を 対 象 と し た 組 織 型 の 数 量 化 に 関 す る 研 究 － 乳 腺 の 管 内 性 乳 頭 腫 に お け る 乳 頭 状 ・ 管 状 パ タ ー ン の 取 扱 い に つ い て
論 文 審 査 委 員	（ 主 査 ） 教 授 里 見 進 教 授 名 倉 宏 教 授 福 本 学

# 論文内容要旨

## 研究目的

腺上皮腫瘍に由来する腫瘍（腺腫，腺癌）には管状（tubular），乳頭状（papillary）の2種の基本型が区別されるが，実際はこれらを両極として，中間的な形がその間を連続的に埋めていると思われる。この構築パターン上，個々の腫瘍がどのような位置を占めるかは臨床病理学的に重要で，腫瘍形態の数量化によるデータベース作成，あるいは形態発生を解析する上でも，基礎的な情報となるであろう。そこで腺上皮腫瘍の構築パターンを間質・腺腔の2相構造とみなし，2相間の連結性を表現するパラメータ $\rho_\theta$ を使って表示することを試み，この方法を乳管内乳頭腫の多数病変に応用した。これにより腫瘍形態の解析的处理に資することを目的とした。

## 研究方法

腺上皮腫瘍の顕微鏡像で，管状・乳頭状腫瘍のパターンを2相構造の連結性の差により表示した。すなわち，像を間質・腺腔（空間）の2成分よりなるとみなし，腺上皮は2相の境界をなす曲線という形に単純化しても，管・乳頭という基本パターンは変わらない。そこでこの状態で像の一定領域Aに含まれる曲線が作る（subtendする）角の総和 $\theta_A$ を考える。ただし $\theta$ に正負を区別し，腺腔から間質に向けて凸の曲線部分が作る角は+，凹の部分では-とする。ここで $\theta_A$ に絶対和 $\theta_A(\text{total}) = \theta_A^+ - \theta_A^-$ と，正味和 $\theta_A(\text{net}) = \theta_A^+ + \theta_A^-$ とし，

$$\rho_\theta = \theta_A(\text{net}) / \theta_A(\text{total})$$

によりパラメータ $\rho_\theta$ を定義する。この数量は， $-1.0 \leq \rho_\theta \leq +1.0$ の範囲で異なった構築パターンを連続変量として表現する。すなわち $0 < \rho_\theta$ においては間質が全体に連結しあい，腺腔が多数の「島」に切り離された「管状」パターン， $\rho_\theta = 0$ においては間質と腺腔が互いに包み包まれる唐草模様状（tubulo-villous）パターン， $\rho_\theta < 0$ においては像が逆転して腺腔（空間）が連結しあい，間質が多数の島に切り離された「乳頭状」パターンを表す。

以上の方法を乳管内乳頭腫の切除材料38病変に応用した。いずれもGomori鍍銀切片を用い，2相間の曲線としては上皮基底膜を対象とした。計測は顕微鏡像のA4版カラープリント上で行い， $\theta_A^+$ および $\theta_A^-$ の計量にはDeHoffにより提案された接点計数法を用いた。また，腺上皮腫瘍が管状あるいは乳頭状パターンを形成する要因として腫瘍に含まれる間質の相対量が重要であると予想して，各病変の組織像にpoint counting法を用いて腫瘍の間質体積比 $V_v$ を推定した。

## 研究結果および考察

- 1) 計測対象とした各病変で  $\rho_o$  値を像と対比したところ、このパラメータ値は実際の構築パターンを忠実に表現していた。 $\rho_o$  値は 38 病変で  $-0.48$  から  $+0.65$  の範囲に分布し、平均は  $+0.146$  であった。すなわち、乳管内乳頭腫は全体としてみれば、乳頭状よりは管状パターンが優勢であることが分かった。したがって、乳管内乳頭腫というよりは乳管内腺腫という名称が形態上はより適切であり、「管状腺腫」「乳頭状腺腫」などの表現を用いるべきものと考えられた。
- 2) 間質体積比  $V_v$  の推定値は  $0.04$  から  $0.46$  の範囲に分布し、平均は  $0.20$  であった。
- 3)  $\rho_o$  値と間質体積比を  $xy$  座標上にとり、2 変数相関解析を行ったところ、 $r=0.558$  となり、この相関は  $p<0.002$  において有意であった。すなわち、間質量が相対的に大きいほど構築パターンは管状であり、逆もまた真である。この結果から、「管状」「乳頭状」腫瘍の形態形成については、間質・腺上皮の各成分の増殖能の差から説明が可能と考えられた。つまり間質の増殖能が腺上皮のそれを上回る腫瘍においては必然的に上皮成分が間質に包まれる「管」パターンが、逆の場合は上皮が間質を包む「乳頭」パターンが成立するわけで、このことは乳腺の乳管内腫瘍にかぎらず、腺上皮腫瘍一般に妥当すると考えられた。

## 審査結果の要旨

癌および関連病変の病理形態診断に再現性をもたせるにはどうしたらよいか、このことを目的として多くの努力が払われている。個々の細胞の異型度に関しては客観化の試みは多数行われており、細胞診の精度向上に役立っている。しかし細胞集合が作る異常構築パターン、いわゆる構造異型については、数量化は困難とされてきた。本研究では、組織診の対象となることの多い腺上皮腫瘍（腺腫、乳頭腫、腺癌）について、組織型の数量化を目的とした。

対象としては症例数の比較的多い乳腺の管内性乳頭腫38病変を用い、腫瘍がどの程度乳頭状（papillary）か、あるいは管状（tubular）であるかを、二相構造の連結性のパラメータ $\rho_0$ を用いて数量的に定めた。

このパラメータ $\rho_0$ は、 $-1.0 \leq \rho_0 \leq +1.0$ の範囲で、異なる構築パターンを連続変量として表現する。 $0 < \rho_0$ では間質が全体に連結しあい、腺腔が多数の「島」に切り離された「管状」パターン、 $\rho_0 = 0$ においては間質と腺腔が互いに包み包まれる唐草模様状（tubulo-villous）パターン、 $\rho_0 < 0$ では像が逆転して腺腔（空間）が連結しあい、間質が多数の島に切り離された「乳頭状」パターンを表す。 $\rho_0$ の計測は、組織標本にDeHoffの接点計数法を応用して行った。本研究では、同じ標本について点計測により腫瘍の間質体積比を推定した。

解析の結果 $\rho_0$ 値は $-0.48$ から $+0.65$ の範囲に分布し、平均は $+0.146$ であった。すなわち、管内性乳頭腫は全体としては、乳頭状よりは管状パターンが優勢であることが示された。間質体積比は $0.04$ から $0.46$ の範囲に分布し、平均は $0.20$ であった。

この2数量についての相関解析では、 $r = +0.558$ の有意な正相関が成立し、構築が管状であるほど間質の量が多いことが示された。この結果から、乳頭状腫瘍、管状腫瘍の形態形成に関して、上皮と間質の増殖速度の違いが形態の違いを導くという仮説を誘導することが可能であった。

以上、本研究は腫瘍における組織構築という面に解析的な手法を導入することに成功し、さらに一歩進めて腫瘍の形態形成論に新しい視点を確立した意義は大きく、学位論文に十分値するものとして評価するものである。