

乳癌における乳頭温存乳腺全摘術のリスク低減へ！ ～ CT で乳頭内乳管の可視化に成功 ～

名古屋大学大学院医学系研究科の 砂口 尚輝 准教授、北海道科学大学保健医療学部 島雄 大介 教授、名古屋医療センター臨床研究センター 市原 周 元研究室長らのグループは、乳癌が基本的に1つの乳腺葉を侵す疾患であること(sick lobe 理論^{注1)})を、乳癌により全摘された51症例の乳頭をX線暗視野^{注2)}CTにより可視化することで明らかにしました。

近年、乳癌の予防あるいは治療後の外観を維持するために、乳房の乳頭・乳輪・皮膚を残して、乳腺を切除する乳頭温存乳腺全摘術が行われるようになりましたが、乳頭内乳管の3次元配置や乳頭内乳管癌の発生メカニズムについては、まだ完全に分かっておらず、少なからずリスクが存在します。

本研究では、乳頭内の乳管を高感度かつ3次的に可視化できるX線暗視野法を用いて、乳癌のために全摘された51症例の乳頭を撮影し、乳頭内乳管数、乳頭先端における乳管の合流点(開口)数、乳頭内乳管の3次元配置における3つのタイプを明らかにしました。また、9症例(18%)で乳頭内に癌が発見されましたが、そのうち6症例で見つかった乳頭内の非浸潤性乳管癌^{注3)}についてスウェーデンの病理学者Tibor Totが提唱したsick lobe理論どおり、乳癌が1つの乳腺葉で発生したことをCTの3次元観察により明らかにしました。

この研究成果は、令和2年2月15日付け、オランダ誌 Breast Cancer Research and Treatment に掲載されました。

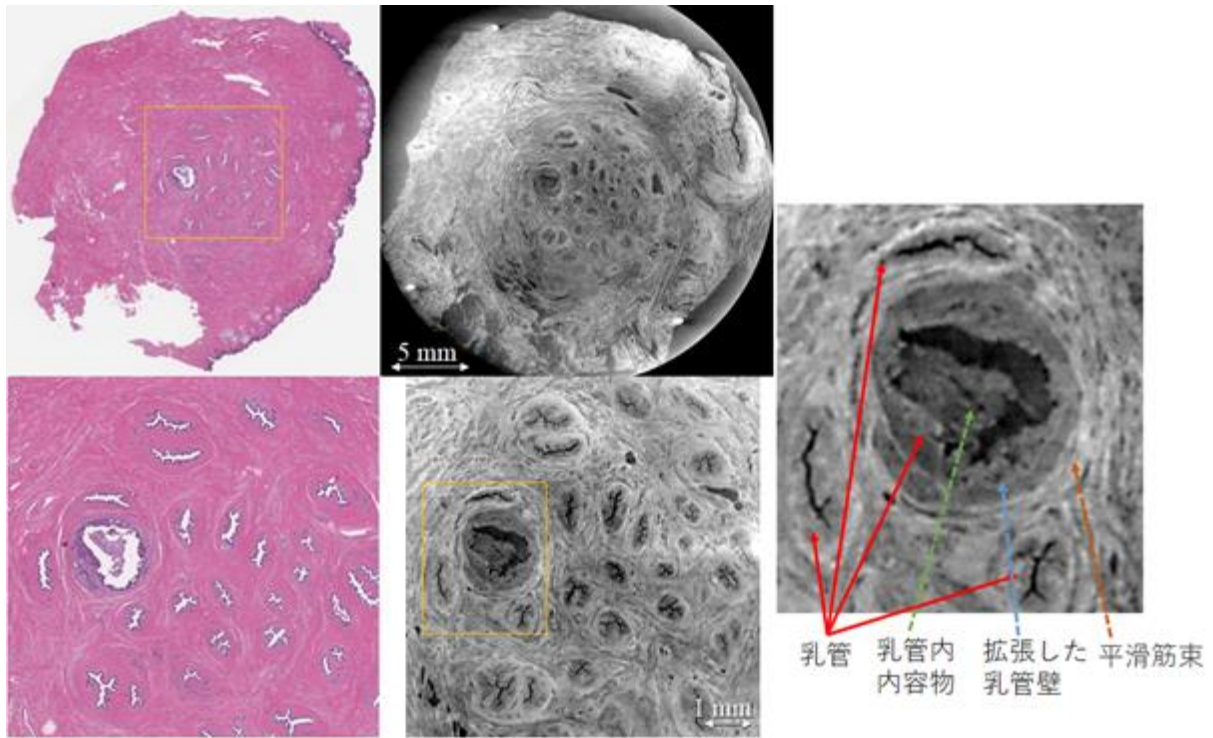
【ポイント】

- ・ X 線暗視野 CT は染色した組織切片に匹敵する組織コントラストで画像を提供できるため、微細解剖学分野の研究に貢献できる。
- ・ ヒト乳頭 51 症例の解析により、乳頭内乳管数、乳頭先端における乳管の合流点(開口)数、乳頭内乳管の 3 次元配置が 3 つのタイプに分類できることを明らかにした。
- ・ 51 症例中 9 症例で乳頭内に乳癌が存在し、うち 6 症例の非浸潤性乳管癌について Tibor Tot の sick lobe 理論を支持する結果を得た。

【研究背景】

X 線暗視野法は、総合科学研究機構の 安藤 正海 研究員(高エネルギー加速器研究機構(KEK)名誉教授)により考案された方法で、これまでの X 線 CT では観察できない生体内の柔らかい組織(乳腺や臓器等)を、顕微鏡による組織切片の観察に匹敵する高いコントラストで可視化することができます。私たちの研究グループは、高い輝度で高い平行性を持った特別な X 線を利用できる加速器施設 KEK 物質構造科学研究所 フォトンファクトリー(KEK-PF)の BL-14B および BL-14C 実験室で、この方法の画質向上や高速化に取り組み、様々な生体試料の 3 次元微細解剖構造を効率よく解析できる技術的基盤を整備しました。一般的に、生体の微細解剖学に関する研究は、病理診断の伝統的技術であるミクロトーム^{注4)}による組織の薄切と染色によって作製される組織切片を光学顕微鏡で観察することで行われます。しかし、この方法は、膨大な数の切片を必要とする 3 次元観察のため、労力がかかりすぎるという問題がありました。X 線暗視野 CT は 3 次元解析を必要とする微細解剖学研究の技術的課題を克服した新しい方法として期待できます。

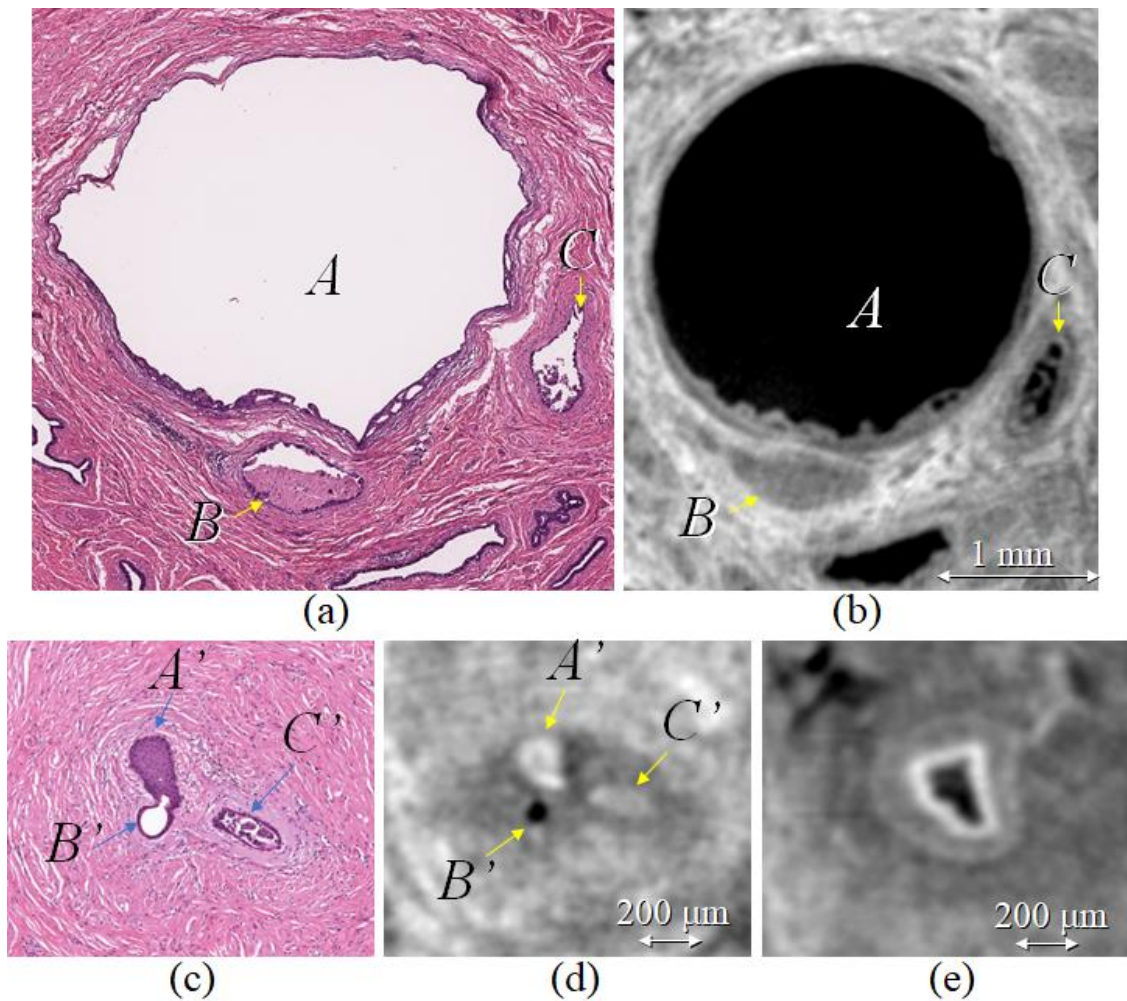
近年、乳癌の予防あるいは治療後の外観を維持するために、乳房の乳頭・乳輪・皮膚を残し乳腺を切除する乳頭温存乳腺全摘術が行われるようになりましたが、乳頭内乳管の 3 次元配置や乳頭内乳管癌の発生メカニズムについてまだ完全に分かっておらず、リスクが存在します。本研究では、乳癌により全摘された 51 症例の乳頭組織を KEK-PF BL-14B に設置した X 線暗視野法を用いて撮像し、乳頭温存乳腺全摘術のリスク低減につながる乳頭内乳管の 3 次元情報を得ることを目的としています。



乳頭の染色された組織切片(左)とX線暗視野 CT(右)

【研究成果】

51 症例の解析により、乳頭内乳管数、乳頭先端における乳管の合流点(開口)数、乳頭内乳管の 3 次元配置が 3 つのタイプに分類できることを明らかにしました。また、51 症例のうち 9 症例(18%)は乳頭内に癌があり、そのうち 6 症例は非浸潤性乳管癌であることが分かりました。この 6 症例について Tibor Tot が提唱した乳癌の sick lobe 理論どおりに 1 つの乳腺葉で発生した癌であるか否かを CT の 3 次元観察により調査しました。その結果、6 症例中 5 例は 1 本の乳管のみに癌が存在し、sick lobe 理論と矛盾しない結果を得ました。1 例には乳頭内の 3 本の乳管に癌が存在しましたが、それら 3 本の乳管は先端で合流するため、1 つの乳腺葉に属する可能性が高いと考えられます。



3本のDCISを含む乳管を持つ1例

(a) ベース付近における組織切片、(b) (a)に近い位置におけるCT像、(c) 先端付近における組織切片、(d) (c)に近い位置におけるCT像、(e) 先端で3つの乳管が1つの口に合流した様子。AとA'、BとB'、CとC'は同じ経路上の乳管を表す。組織切片の観察により、A,B,C および C'には非浸潤性乳管癌が確認されるが、AおよびB'は正常であった。

【今後の展開】

現在、撮影された画像から、乳頭のさらなる解析を進めており、乳頭内乳管には頻度は低いですが枝分かれが存在することが明らかになっています。これが、異なる乳腺葉の乳管の吻合であるか否かは興味深いと考えられます。また、このX線暗視野CTを様々な生体試料の3次元微細解剖学研究に広げるために、知の拠点あいち・重点プロジェクト第3期にて、あいちシンクロトン光センター・BL8S2 ビームラインに新しいX線暗視野CT装置を構築中です。

【用語説明】

注1) sick lobe 理論: Tibor Tot が提唱した癌が基本的に1つの乳腺葉を侵す疾患であることを示す理論

注 2) X線暗視野 CT: 放射光 X 線を光源とする位相コントラスト法の 1 つ。生体軟組織を高空間分解能・高コントラストで非破壊的に可視化できる。

注 3) 非浸潤性乳管癌 (ductal carcinoma in situ: DCIS) : 癌細胞が乳管内に留まって増殖し、乳管に沿って進展する特徴を持つ。DCIS は乳管から周囲の結合組織へ浸潤すると浸潤性乳癌となる。

注 4) ミクロトーム: 顕微鏡で観察するために、生体組織を数マイクロメートルの厚さに薄切する装置。

【論文情報】

雑誌名: Breast Cancer Research and Treatment

論文タイトル: Three-dimensional microanatomy of human nipple visualized by X-ray dark-field computed tomography

著者: Naoki Sunaguchi¹, Daisuke Shimao², Tetsuya Yuasa³, Shu Ichihara⁴, Rieko Nishimura⁴, Risa Oshima², Aya Watanabe¹, Kikuko Niwa¹, Masami Ando⁵

所属:

1 Graduate School of Medicine, Nagoya University, Nagoya, Aichi 461-8673, Japan

2 Department of Radiological Technology, Hokkaido University of Science, Sapporo, Hokkaido 006-8585, Japan

3 Graduate School of Engineering and Science, Yamagata University, Yonezawa, Yamagata 992-8510, Japan

4 Department of Pathology, Nagoya Medical Center, Nagoya, Aichi 460-0001, Japan

5 Comprehensive Research Organization for Science and Society, Tsuchiura, Ibaraki 300-0811, Japan

DOI: [10.1007/s10549-020-05574-w](https://doi.org/10.1007/s10549-020-05574-w)