

病理 TOPIC：犬の乳腺腫瘍

セルコバニュースを開始して1年が経過しました。これまで月に1回、延べ12回にわたり連載して参りました。本ニュースは弊社の病理診断医3人（大川内・坪井・増田）の持ち回りで執筆を分担しておりますが、診断医ごとに特徴のあるトピックスを紹介できていたのではないかと思います。4月から新メンバーとして診断医や技師が加わりましたので、よりパワーアップした体制で診断業務にあたる予定です。日々の診断に加え、セルコバニュースに関しまして臨床医の先生方に役立つような病理トピックスを提供できるよう努めて参りますので、今後もお付き合いのほどよろしくお願いいたします。

さて、今年3月に開催された第10回ASVP/JCVP合同学術集会（獣医病理の学術集会）では、犬と猫の乳腺腫瘍をテーマにセミナーやパネルディスカッションが実施されました。2019年に改訂された動物のWHO分類（Surgical Pathology of Tumors of Domestic Animals Volume 2: Mammary Tumors）を中心に、特に犬の乳腺腫瘍について活発な議論が行われました。犬の乳腺腫瘍では様々な腫

瘍組織成分が混在しながら増殖するため、その組織像は非常に多岐にわたります。それゆえ、その組織分類を完全に理解するのは容易ではありません。2017年に発行されたTumors in Domestic Animals（第5版）では、非腫瘍性の病態や細分類を含めると53分類に細分化され、1999年に発行された動物のWHO分類（第2版）の30分類から大幅に増加しています。2019年に発行された動物のWHO分類では更に項目数が増加し、全66分類となりますが、本文類は基本的にはTumors in Domestic Animals（第5版）の組織分類を踏襲したものです。

本ニュースでは、2019年に改訂された犬の乳腺腫瘍のWHO分類をもとに、その基本ルールについて簡単にご説明します。また、近年浸透しつつある犬の乳腺腫瘍の組織学的グレード分類（Peña分類）についてもご紹介します。

サンリツセルコバ検査センター
獣医師
日本獣医病理学専門家協会会員

坪井 誠也

■ 犬の乳腺腫瘍の分類の基本ルール

犬の乳腺腫瘍は腺上皮細胞、筋上皮細胞、乳管上皮細胞、および骨や軟骨などの間葉組織成分が各々で腫瘍化するだけでなく、複数の腫瘍成分が複雑に絡み合って非常に多彩な組織像を示します。

分類のルールは以下の通りです。腺上皮・筋上皮成など単一の腫瘍成分が増殖する場合は「単純型の乳腺腫瘍」、腺上皮と筋上皮成分の両者が混在する場合は「複合型の乳腺腫瘍」、上皮以外に骨や軟骨などの間葉組織成分も増殖する場合は「混合腫瘍」に大別します。その後、それぞれの腫瘍成分の悪性度の組合せによって「単純型乳腺癌（＝腺上皮のみ増殖し、悪性のもの）」「複合型乳腺腺腫（＝腺上皮と筋上皮が増殖し、いずれも良性のもの）」「良性混合腫瘍（＝腺上皮・筋上皮・間葉成分が増殖し、いずれも良性のもの）」のように細分類していきます。

過去の分類との変更点としては、良性の複合腫瘍の一部に異型性の高い腺上皮の増殖巣がある場合、これまでは「乳腺癌（複合型）」と診断していましたが、新WHO分類では「複合腺腫内癌」として扱うことになっています。一方、新WHO分類で新たに登場した「複合型乳腺癌」や「混合癌」は、腫瘍組織内の腺上皮成分が全領域で悪性のものであり、腺上皮の一部のみが悪性所見を示す「複合腺腫内癌」「混合腫瘍内癌」とは区別します。また、「炎症性乳癌」「粘液癌」など、特殊な組織形態をとる腫瘍は上記とは別項目として特殊型の乳腺腫瘍に分類されます。

新WHO分類では、腫瘍の悪性度の判定基準として8つの指標が明確に提示されており（①組織構築の異常、②細胞の多形性・核の多形性、③核分裂数、④壊死巣形成、⑤周囲組織への浸潤所見、⑥細胞極性が消失した腺上皮の多層化、⑦リンパ管への浸潤、⑧近傍リンパ節への転移）、今後、悪性度の基準が標準化されることが期待されています。

■ 組織学的グレード分類（Peña分類）

組織学的悪性度の基準		ポイント
A.管状構造形成の有無 ^a	1	管状構造の割合が>75％
	2	管状構造の割合が10～75％
	3	管状構造の割合が<10（少量～みられない）
B.核異型 ^b	1	均一または通常の小型核、時折みられる核小体
	2	核の大きさや形に中程度のバリエーション、多染色体性の核、核小体の出現（いくつかは明瞭）
	3	核の大小不同が頻繁、多染色体性の核、しばしば1つ以上の明瞭な核小体
C.高倍率10視野あたりの核分裂像数 ^c	1	0～9個/10HPF
	2	10～19個/10HPF
	3	≧20個/10HPF
組織学的悪性度		
合計スコア（A+B+C）	3～5	I（低グレード、高分化型）
	6～7	II（中間グレード）
	8～9	III（高グレード、低分化型）

2013年に提唱されたPeñaによる分類が、今後、現場でも浸透していくものと思われます。本分類では「A.腺腔形成の有無」「B.細胞の多形性」「C.核分裂像」の3項目を評価し、各項目に対して1～3ポイントのスコアをつけ、合計スコアの高さによってグレード1（低悪性度、高分化型）からグレード3（高悪性度、低分化型）に3分類します。

大分類	中分類	小分類 日本語名	構成細胞と個々の成分の異型性			
			乳管上皮	腺上皮	筋上皮	間葉系組織
良性腫瘍	乳管関連腫瘍	乳管腺腫	低い	—	—	—
		乳管内乳頭状腺腫	低い	—	—	—
	単純型乳腺腫瘍	乳腺腺腫（単純型）	—	低い	—	—
		筋上皮腫	—	—	低い	—
	非単純型乳腺腫瘍	乳腺腺腫（複合型）	—	低い	低い	—
		良性混合腫瘍	—	低い	低い	低い
悪性腫瘍	単純型乳腺腫瘍	線維腺腫	—	低い	低い	低い
		管状癌	—	高い	—	—
		管状乳頭状癌	—	高い	—	—
		充実癌	—	高い	—	—
		浸潤性微小乳頭癌	—	高い	—	—
		面皰癌	—	高い	—	—
	非単純型乳腺腫瘍	退形成癌	—	高い	—	—
		複合腺腫/混合腫瘍内癌	—	高い	低い	低い
		複合型腺癌	—	高い	低い	—
		乳腺癌と悪性筋上皮腫	—	高い	高い	—
		混合癌	—	高い	低い	低い
	乳管関連腫瘍	乳管癌	高い	—	—	—
		乳管内乳頭状腺癌	高い	—	—	—
	特殊型	扁平上皮癌	—	—	—	—
		腺扁平上皮癌	—	高い	—	—
		粘液癌	—	高い	—	—
		脂質産生癌	—	高い	—	—
		紡錘形細胞癌	—	高い	—	—
		悪性筋上皮腫	—	—	高い	—
		炎症性乳癌	—	高い	—	—
	間葉系腫瘍	骨肉腫	—	—	—	高い
		軟骨肉腫	—	—	—	高い
		線維肉腫	—	—	—	高い
		血管肉腫	—	—	—	高い
		その他の肉腫	—	—	—	高い
癌肉腫	癌肉腫	癌肉腫	—	高い	—	高い

上記項目のうち⑦リンパ管への浸潤や⑧近傍リンパ節への転移がある場合はすべて悪性と判断されますが、上記所見がない場合にはその他の6項目を総合的に判断していきます。どの項目を重視すべきかは成書に記載されておりませんが、「3. 核分裂像」は、新WHO分類では2.37mm²（＝高倍率10視野）で6個以上が悪性とされており、その他の指標と比べ、より客観的な指標として用いられるようになると考えられます。

グレード毎の転移および再発率はグレード1：3.4%、グレード2：15.8%、グレード3：58.8%、全追跡期間中の腫瘍死亡率はグレード1：0%、グレード2：15.8%、グレード3：58.8%、平均生存期間はグレード1：>38ヶ月、グレード2：32ヶ月、グレード3：20ヶ月と報告されています。