

その他の治療(1)	1 あり 4 なし	9 不明
その他の治療内容(1)	(自由記載)	
その他治療の効果(1)	1 あり 4 なし 7 評価できず	9 不明
その他の治療(2)	1 あり 4 なし	9 不明
その他の治療内容(2)	(自由記載)	
その他治療の効果(2)	1 あり 4 なし 7 評価できず	9 不明
その他の治療(3)	1 あり 4 なし	9 不明
その他の治療内容(3)	(自由記載)	
その他治療の効果(3)	1 あり 4 なし 7 評価できず	9 不明

ご協力ありがとうございました。

検体登録に同意いただけた場合は、次ページ以下の検体登録票にもご記入をお願いいたします。

記入後は、本票をそのまま指定の封筒に入れ、登録事務局まで郵送してください。

その他 登録に関するご意見含め、自由にご記入ください

資料 2-3 全国悪性中皮腫登録 検体登録票

1020 検体登録同意の有無	1 同意あり 2 同意なし 8 同意撤回 (年 月 日)
必ず、患者(あるいは法的な代理人)の同意を得て、登録してください。	

検体登録の同意がないときは、以下の項目の記載は必要ありません。

検体番号	※ 自施設での検体識別番号
検体採取日	西暦 年 月 日
検体の種類	11 血液 21 胸水 22 腹水 23 心嚢水 28 他の液体検体 { 21 組織(胸膜) 22 組織(肺) 28 組織(その他) { 88 その他 {
検体コメント	(自由記載)

検体番号	※ 自施設での検体識別番号
検体採取日	西暦 年 月 日
検体の種類	11 血液 21 胸水 22 腹水 23 心嚢水 28 他の液体検体 { 21 組織(胸膜) 22 組織(肺) 28 組織(その他) { 88 その他 {
検体コメント	(自由記載)

検体番号	※ 自施設での検体識別番号
検体採取日	西暦 年 月 日
検体の種類	11 血液 21 胸水 22 腹水 23 心嚢水 28 他の液体検体 { 21 組織(胸膜) 22 組織(肺) 28 組織(その他) { 88 その他 {
検体コメント	(自由記載)

※ 全検体でなく、主要な検体の登録をお願いいたします。

治療前の血液・胸水・組織、および効果のあった治療後の血液・胸水、さらに増悪後の血液・胸水など、
 疾病の進行に応じた時期のそれぞれの検体を選んで登録していただきますようお願いいたします。

(施設保管用)

検体番号	※ 自施設での検体識別番号
検体採取日	西暦 年 月 日
検体の種類	11 血液 21 胸水 22 腹水 23 心嚢水 28 他の液体検体 { 21 組織(胸膜) 22 組織(肺) 28 組織(その他) { 88 その他 {
検体コメント	(自由記載)

検体番号	※ 自施設での検体識別番号
検体採取日	西暦 年 月 日
検体の種類	11 血液 21 胸水 22 腹水 23 心嚢水 28 他の液体検体 { 21 組織(胸膜) 22 組織(肺) 28 組織(その他) { 88 その他 {
検体コメント	(自由記載)

検体番号	※ 自施設での検体識別番号
検体採取日	西暦 年 月 日
検体の種類	11 血液 21 胸水 22 腹水 23 心嚢水 28 他の液体検体 { 21 組織(胸膜) 22 組織(肺) 28 組織(その他) { 88 その他 {
検体コメント	(自由記載)

検体番号	※ 自施設での検体識別番号
検体採取日	西暦 年 月 日
検体の種類	11 血液 21 胸水 22 腹水 23 心嚢水 28 他の液体検体 { 21 組織(胸膜) 22 組織(肺) 28 組織(その他) { 88 その他 {
検体コメント	(自由記載)

分担研究報告書

低線量 CT による肺がん検診における胸膜変化に関する研究

分担研究者 柿沼 龍太郎 国立がんセンターがん予防・検診研究センター
検診技術開発部画像診断開発室長

研究要旨

低線量 CT による肺がん検診を 2004 年に受診した被験者で、連続する 1000 名の胸膜変化の所見について予備的検討を行った。胸膜プラークの所見を有する頻度は 0.3%であった。

A. 研究目的

低線量 CT による肺がん検診画像における胸膜変化について、予備的検討を行う。

B. 研究方法

低線量 CT による肺がん検診は、16 列の multislice CT を使用し、電圧 120kVp、電流 30mA、0.5 秒/回転、ヘリカルピッチ 11 にて撮影し、2mm 毎に画像再構成した。読影は、9M のモニター上にて、肺野条件 WW2000、WL-600、縦隔条件 WW600、WL50 にて読影した。2004 年 2 月から連続した被験者 1000 名のレポートを見直し、胸膜肥厚の所見のある症例の CT 画像を見直した。胸膜所見を、肺尖胸膜の肥厚、胸膜プラーク、その他の胸膜変化と分けて検討した。

（倫理面への配慮）

研究の実施にあたっては、個人情報の漏洩を防いだ。

C. 研究成果

レポートを見直した被験者は男性 527 名、女性 473 名であった。胸膜肥厚の所見を有していたのは、323 名（男 163 名、女 160 名）であった。男性では、肺尖胸膜の肥厚 159 名、胸膜プラーク 3 名、陳旧性肺結核に伴う限局性胸膜肥厚 1 名であった。女性では、肺尖胸膜の肥厚 158 名、胸膜プラーク 0 名、背側胸膜直下の curvilinear line を伴う背側の限局性胸膜肥厚 1 名、curvilinear line を伴わない背側の限局性胸膜肥厚 1 名であった。女性で背側の限局性胸膜肥厚を認めた 2 名は、1 年後の検診 CT 画像上は、所見を認めなかった。

D. 考察

低線量 CT による肺がん検診画像上、肺尖胸膜の

肥厚を有する頻度は約 30%であった。胸膜プラークは今回検討した女性には認めなかった。背側胸膜直下の curvilinear line を伴う背側の限局性胸膜肥厚を有する女性が、1 年後の検診 CT 画像上で所見を認めなかったのは、初回検診時に吸気不足のため抹消肺が一部虚脱した結果 curvilinear line として観察された可能性が考えられる。

E. 結論

今回予備的に検討した 1000 名中、胸膜プラークを有する頻度は 0.3%であった。

F. 健康危険情報

特に無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Terauchi T, Kakinuma R, et al. Evaluation of whole body cancer screening using ¹⁸F-2-deoxy- 2-fluoro-D-glucose positron emission tomography: a preliminary report. Annals of Nuclear Medicine (in press), 2008
2. Kakinuma R, et al. Performance evaluation of 4 measuring methods of ground-glass opacities for predicting the 5-year relapse-free survival of patients with peripheral nonsmall cell lung cancer: a multicenter study. J Comput Assist Tomogr. (in press), 2008
3. Kakinuma R, et al. Low-dose helical CT screening for lung cancer using multislice CT: NCC Project. 国立がんセンター がん対策情報センター がん診療画像レファレンスデータベース, 2007

<http://cir.ncc.go.jp/jp/jmct.html>

4. 花井 構造、柿沼 龍太郎、他 肺がん CT 検診認定技師の要件 - 撮影およびスクリーニングにおける minimum requirement -. CT 検診 14(2): 122-128, 2007
5. 太田 真由子、柿沼 龍太郎 低線量 CT による肺がん検診の現状。 Medical Practice. 24(7): 1276-1277, 2007
6. 寺内 隆司、柿沼 龍太郎、他 PET 検診は是か非か。MOOK 肺癌の臨床 2007-2008、83-89, 2007
7. Yoh K, Kakinuma R, et al. Phase II trial of carboplatin and paclitaxel in non-small cell lung cancer patients previously treated with chemotherapy. Lung Cancer. 58: 73-79, 2007

2. 学会発表

1. 柿沼龍太郎 肺がん CT 検診認定制度における e-learning の可能性。日本 CT 検診学会 2008.2.16

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
井内康輝	胸膜中皮腫の免疫組織化学的染色による確定診断	加藤治文, 井内康輝他	MOOK肺癌の臨床2007-2008	篠原出版社	東京	2007	263-273
Amatya V. J., 井内康輝他	中皮腫の遺伝子異常-マイクロアレイを用いた網羅的解析	加藤治文, 井内康輝他	MOOK肺癌の臨床2007-2008	篠原出版社	東京	2007	281-291
井内康輝	中皮腫の病理	亀井敏昭, 井内康輝他	アスベストと中皮腫	篠原出版社	東京	2007	207-212
寺内隆司, 柿沼龍太郎他	PET検診は是か非か		MOOK肺癌の臨床2007-2008	篠原出版社		2007	83-89

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
金子昌弘	気管支鏡の歴史	呼吸と循環	55 (2)	137-144	2007
金子昌弘	肺がん低線量CT検診	Medical Practice	25 (1)	49-51	2008
藤田佳嗣、関順彦、江口研二	肺門部肺癌 肺疾患をCTで診る	Medicina	44 (2)	250-254	2007
R. Ishigaki, K. Hanai, M. Suzuki, N. Niki, K. Eguchi, R. Kakinuma, N. Moriyama	An operating support system for CT screening for lung cancer,	Proc. International Symposium on Biomedical and Physiological Engineering		65-68	2008
M. Sinsuat, I. Shimamura, S. Saita, M. Kudo, Y. Kawata, N. Niki, H. Ohmatsu, R. Kakinuma, K. Eguchi, M. Kaneko, K. Tomonaga, N. Moriyama	Comparative evaluation of Physicians' pulmonary nodule diagnosis with thin and thick section multislice CT images at lung cancer screening	Proc. International Symposium on Biomedical and Physiological Engineering		58-61	2008
Asamura H, et al.,	A Japanese Lung Cancer Registry study: prognosis of 13,010 resected lung cancers.	J Thorac Oncol	1	46-52	2008
Kato Y, Asamura H, Matsuno Y, et al.,	Immunohistochemical detection of GLUT-1 can discriminate between reactive mesothelium and malignant mesothelioma.	Mod Pathol	20	215-20	2007

Tatsuhiko Shibata, Satoko Hanada, Akiko Kokubu, <u>Yoshihiro Matsuno</u> , Hisao Asamura, Tsutomu Ohta, Michiie Sakamoto, Setsuo Hirohashi	Gene expression profiling of epidermal growth factor receptor/KRAS pathway activation in lung adenocarcinoma.	Cancer Sci.	98	985-991	2007
Tomoya Fukui, Koji Tsuta, Koh Furuta, Shun-ichi Watanabe, <u>Hisao Asamura</u> , Yuichiro Ohe, Akiko Miyagi Maeshima, Tatsuhiko Shibata, Noriyuki Masuda, <u>Yoshihiro Matsuno</u>	Epidermal growth factor receptor mutation status and clinicopathological features of combined small cell carcinoma with adenocarcinoma of the lung.	Cancer Sci.	98	1714-1719	2007
Kan Yonemori, Ukihide Tateishi, Hajime Uno, Yoko Yonemori, Koji Tsuta, Masahiro Takeuchi, <u>Yoshihiro Matsuno</u> , Yasuhiro Fujiwara, <u>Hisao Asamura</u> , <u>Masahiko Kusumoto</u>	Development and validation of diagnostic prediction model for solitary pulmonary nodules.	Respirology	12	826-862	2007
Akiko Miyagi Maeshima, Mutsuko Omatsu, Koji Tsuta, <u>Hisao Asamura</u> , <u>Yoshihiro Matsuno</u> .	Immunohistochemical expression of TTF-1 in various cytological subtypes of primary lung adenocarcinoma, with special reference to intratumoral heterogeneity	Pathol. Int.	58	31-37	2008
Yuji Takeda, Koji Tsuta, Yasuo Shibuki <u>Yoshihiro Matsuno</u>	Analysis of expression patterns of breast cancer-specific markers (Mammaglobin and Gross cystic disease fluid protein-15) in lung and pleural tumors.	Arch. Pathol. Lab. Med.	132	239-243	2008
Taichiro Ishizumi, Ukihide Tateishi, Shun-ichi Watanabe, <u>Yoshihiro Matsuno</u>	Mucoepidermoid carcinoma of the lung: High-resolution CT and histopathologic findings in five cases	Lung Cancer			2008 in press

Sekine I, <u>Nokihara H</u> , Takeda K, Nishiwaki Y, Nakagawa K, Isobe H, Mori K, Matsui K, Saijo N, Tamura T.	Randomised phase II trial of irinotecan plus cisplatin vs irinotecan, cisplatin plus etoposide repeated every 3 weeks in patients with extensive-disease small-cell lung cancer.	Br J Cancer	98(4)	693-6	2008
Ukaji M, Saito Y, Fukushima-Uesaka H, Maekawa K, Katori N, Kaniwa N, Yoshida T, <u>Nokihara H</u> , Sekine I, Kunitoh H, Ohe Y, Yamamoto N, Tamura T, Saijo N, Sawada J.	Genetic variations of VDR/NR1H1 encoding vitamin D receptor in a Japanese population.	Drug Metab Pharmacokinet	22(6)	462-7	2007
Takano T, Ohe Y, Tsuta K, Fukui T, Sakamoto H, Yoshida T, Tateishi U, <u>Nokihara H</u> , Yamamoto N, Sekine I, Kunitoh H, Matsuno Y, Furuta K, Tamura T.	Epidermal growth factor receptor mutation detection using high-resolution melting analysis predicts outcomes in patients with advanced non small cell lung cancer treated with gefitinib.	Clin Cancer Res	13(18)	5385-90	2007
Sekine I, <u>Nokihara H</u> , Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Saijo N, Tamura T.	Problems with registration-directed clinical trials for lung cancer in Japan.	Tohoku J Exp Med	213(1)	17-23	2007
Fujiwara Y, Sekine I, Tsuta K, Ohe Y, Kunitoh H, Yamamoto N, <u>Nokihara H</u> , Yamada K, Tamura T.	Effect of platinum combined with irinotecan or paclitaxel against large cell neuroendocrine carcinoma of the lung	Jpn J Clin Oncol	37(7)	482-6	2007
Sekine I, Yamada K, <u>Nokihara H</u> , Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T.	Bodyweight change during the first 5 days of chemotherapy as an indicator of cisplatin renal toxicity.	Cancer Sci	98(9)	1408-12	2007

Fujiwara Y, Sekine I, Ohe Y, Kunitoh H, Yamamoto N, <u>Nokihara H</u> , Simmyo Y, Fukui T, Yamada K, Tamura T.	Serum total bilirubin as a predictive factor for severe neutropenia in lung cancer patients treated with cisplatin and irinotecan.	Jpn J Clin Oncol	37(5)	358-64	2007
Fujiwara Y, Sekine I, Ohe Y, Kunitoh H, Yamamoto N, <u>Nokihara H</u> , Simmyo Y, Fukui T, Yamada K, Tamura T.	Serum total bilirubin as a predictive factor for severe neutropenia in lung cancer patients treated with cisplatin and irinotecan.	Jpn J Clin Oncol	37(5)	358-64	2007
Sekine I, Sumi M, Ito Y, Kato T, Fujisaka Y, <u>Nokihara H</u> , Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T.	Phase I study of cisplatin analogue nedaplatin, paclitaxel, and thoracic radiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer.	Jpn J Clin Oncol	37(3)	175-80	2007
Shimizu T, Sekine I, Sumi M, Ito Y, Yamada K, <u>Nokihara H</u> , Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T.	Concurrent chemoradiotherapy for limited-disease small cell lung cancer in elderly patients aged 75 years or older.	Jpn J Clin Oncol	37(3)	181-5	2007
楠本昌彦、渡辺裕一、立石宇貴秀、荒井保明	転移の画像診断：胸部。	臨床画像	23巻7号	742-752	2007
岸本卓巳	アスベスト曝露と悪性中皮腫	血液・腫瘍科	54(5)	595-602	2007
岸本卓巳	胸膜中皮腫の臨床像	呼吸器科	12(4)	304-311	2007
Kushitani K., <u>Inai K.</u> , et al	Immunohistochemical marker panels for distinguishing between epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma	Pathology International	57	190-199	2007
Kushitani K., <u>Inai K.</u> , et al	Differential diagnosis of sarcomatoid mesothelioma from sarcoma and sarcomatoid carcinoma using immunohistochemistry	Pathology International	58	75-83	2008
井内康輝、他	中皮腫の病理診断のストラテジー-免疫組織化学的染色の有用性	最新医学	62	64-69	2007
井内康輝、他	中皮腫の病理	画像診断	27	18-23	2007
井内康輝、他	中皮腫の病理	肺癌	47	223-232	2007

井内康輝	中皮腫の病理診断の精 度向上-現状と将来	肺癌	47	945-950	2007
Terauchi T, <u>Kakinu ma R</u> , et al.	Evaluation of whole b ody cancer screening using ¹⁸ F-2-deoxy-2-fl uoro-D-glucose positr on emission tomograph y: a preliminary repo rt.	Annals of Nuc lear Medicine			2008 (in press)
<u>Kakinuma R</u> , et al.	Performance evaluatio n of 4 measuring meth ods of ground-glass o pacities for predicti ng the 5-year relapse -free survival of pat ients with peripheral nonsmall cell lung c ancer: a multicenter study.	J Comput Assi st Tomogr			2008 (in press)
<u>Kakinuma R</u> , et al.	Low-dose helical CT s creening for lung can cer using multislice CT: NCC Project.	国立がんセン ター がん対 策情報センタ ー がん診療 画像レファレ ンスデータベ ース http://ci r.ncc.go.jp/j p/jmct.html			2007
花井構造、 <u>柿沼龍太 郎</u> 、他	肺がんCT検診認定技師 の要件 - 撮影およびス クリーニングにおける minimum requirement -	CT検診	14(2)	122-128	2007
太田真由子、 <u>柿沼龍 太郎</u>	低線量CTによる肺がん 検診の現状	Medical Pract ice	24(7)	1276-1277	2007

IV. 研究成果の刊行物・別刷

■MOOK 肺癌の臨床 2007～2008 ■

胸膜中皮腫の免疫組織化学的染色による確定診断

井内 康輝

篠原出版新社

診断・治療 (中皮腫)

Diagnosis & Treatments

胸膜中皮腫の免疫組織化学的染色による確定診断

井内 康輝

はじめに

2005年7月のいわゆるクボタショック（尼崎市のクボタ神崎工場の周辺住民における中皮腫の発生）によって、従来の労働災害に加え、一般生活環境下でのアスベスト曝露による中皮腫の発生が改めて浮彫となった。これを受けて従来の労災補償制度では救えないアスベストによる健康被害者救済のための新たな法律（石綿による健康被害の救済に関する法律）が制定され、2006年3月に施行された。労災補償制度では、アスベストによる疾病として、石綿肺、肺がん、中皮腫、良性石綿胸水、びまん性胸膜肥厚が対象となっているが、この新しい救済制度での対象となる疾患は、中皮腫と肺がんに限定されている。その理由としては、悪性腫瘍が生命に関わる重大な疾病であり患者の救済が急務であることと、労災と異なり一般生活環境下でのアスベスト曝露では石綿肺など症状を伴う肺や胸膜の線維化は起こりにくいと考えられていることがあげられる。

そのうち中皮腫については、その多くがアスベスト曝露に起因すると考えられることから、中皮腫の診断の確かさが担保されれば、アスベスト曝露によって発生したものと判定する¹⁾。すなわち、アスベスト曝露の有無やその程度の判断は必要がないとされている。したがって、中皮腫については臨床所見や画像所見のみの診断では不十分で、病理組織学的検査にもとづく確定診断が求められている。このことによって中皮腫の病理学的診断は、単に医学的側面から重要であるだけでなく、患者の救済の適否を左右することになり、日本全国のいずれの医療機関においても確度の高い診断が等しく行われなければならない状況に至った。

そこで本稿では、われわれの行ってきた中皮腫の確定診断のための免疫組織化学的染色の有用性に関する知見を紹介し、これが実際に中皮腫の患者救済の基準として用いられていることを紹介したい。

1 中皮腫の病理診断の難しさ

2003年（平成15年度）に厚労省がん研究助成金の研究班（森永班）で行った病理医へのアンケートによって、1995年から2002年に生検・手術・剖検にて中皮腫と診断された837例についての検討を行ったが²⁾、その中で各施設のご協力で組織ブロックを提供いただいた例116例について、われわれの施設で改めて免疫組織化学的染色を行い、一部は施設外の病理医を含めた検討会（中皮腫パネル）によって診断を再検討した。対象となった116例の中皮腫の年齢、性別、材料、発生部位及び組織型を表1に示す。

この診断の再検討によって116例中11例（9.5%）は中皮腫の診断が妥当ではないと判断された。それらの一覧を表2に示すが、胸膜の7例のうち4例は胸膜炎、1例は非小細胞肺癌、1例は滑膜肉腫、1例は癌肉腫と診断される。4例の胸膜炎はいずれも生検材料であり、少量の生検材料での病理診断の困難さがうかがわれる。一方、手術材料を用いても、肉腫型中皮腫と真の肉腫、二相型中皮腫と癌肉腫などの鑑別が難しいことが分かる。

さらに、2003年（平成15年）の全国の中皮腫での死亡例のうち、遺族および医療機関から検索の合意が得られた111例を再検討する機会を得た³⁾。検討した材料の内訳を表3に示すが、これによると細胞診のみ

表1 病理医へのアンケート調査（1995～2002年）にもとづいた病理診断の見直し例

年齢	性別	材料	発生部位	組織型(オリジナル診断)			
17歳～94歳 (平均63歳)	男性	90例 (77.6%)	生検・手術	76例 (65.5%)	胸膜 98例 (84.5%)	上皮型	72例 (62.1%)
	女性	25例 (21.6%)	剖検	40例 (34.5%)	腹膜 12例 (10.3%)	肉腫型	24例 (20.7%)
	不明	1例 (1.9%)			心膜 3例 (2.6%)	二相型	20例 (17.2%)
					精巣鞘膜 2例 (1.7%)		
					不明 2例 (1.7%)		
計 116例		計 116例		計 116例 (1例は重複)		計 116例	

表2 表1で示した症例の中で中皮腫の診断が妥当でないとした例

発生部位	材料	組織型(オリジナル診断)	検討後診断
1. 胸膜	VATS生検	二相型	Pleuritis
2. 胸膜	穿刺生検	二相型	Pleuritis
3. 胸膜	VATS生検	二相型	NSCLC
4. 胸膜	穿刺生検	上皮型	Pleuritis
5. 胸膜	開胸生検	上皮型	Pleuritis
6. 胸膜	手術	二相型	Carcinosarcoma
7. 胸膜	手術	肉腫型	Synovial sarcoma
8. 腹膜	剖検	上皮型	Adenocarcinoma, metastatic
9. 腹膜	手術	上皮型	Serous papillary adenocarcinoma of ovary
10. 腹膜	剖検	上皮型	Serous papillary carcinoma of peritoneum
11. 心膜	剖検	上皮型	Acute pericarditis with carcinoma emboli

表3 平成15年（2003年）死亡例のうち遺族および医療機関から合意の得られた標本の再検討

検討材料	例数
1. 細胞診標本のみ	12例 (11%)
2. 組織標本 (HE染色)のみ	9例 (8%)
3. 組織標本 (HE染色) + 細胞診標本	2例 (2%)
4. 組織標本 (HE染色) + 細胞診標本 + 免疫染色標本	3例 (3%)
5. 組織標本 (HE染色) + 免疫染色標本	19例 (17%)
6. 組織標本 (HE染色) + 免疫染色標本 + 広島大学での免疫染色標本	6例 (5%)
7. 組織標本 (HE染色) + 広島大学での免疫染色標本	54例 (49%)
8. 組織標本 (HE染色) + 細胞診標本 + 広島大学での免疫染色標本	6例 (5%)
計	111例

で診断されている例が約11%，免疫染色を行わないで病理組織診断が下されている例が10%程度あることが分かる。この診断の再検討の結果をまとめると表4となる。中皮腫診断の確かさを5段階で表現すると、14例（12%）は中皮腫との診断が不適切であると判断され、それらの再検討後の診断は、腺癌5例、胸膜炎4例、反応性中皮細胞過形成2例となる。

以上の結果からは、従来行われてきた中皮腫の病理診断については、10%程度は診断が不適切である可能性が高いといわざるを得ない。逆に、肺がんあるいは肉腫、胸膜炎とつけられた例の中に中皮腫が存在

表4 表3で示した症例の病理診断の見直し

1. 中皮腫の診断の確実度	
Definite (確実)	62例 (56%)
Probable (たぶん確実)	23例 (21%)
Possible (可能性が高い)	12例 (11%)
Unlikely (考えにくい)	6例 (5%)
Definitely not (明らかに誤り)	8例 (7%)
2. Unlikelyあるいはdefinitely notとした例の見直し診断	
Adenocarcinoma	5例
Pleuritis	4例
Reactive mesothelial hyperplasia	2例
Solitary fibrous tumor	1例
Malignant lymphoma	1例
Rhabdomyosarcoma	1例

表5 胸膜中皮腫の鑑別診断

組織型	鑑別すべき疾患・病変
上皮型中皮腫	腺癌(肺原発) 転移性肺癌(腺癌, 低分化癌) 反応性中皮細胞過形成
肉腫型中皮腫	肉腫(胸膜, 胸壁あるいは肺原発) 肉腫様肺癌(sarcomatoid carcinoma)
線維形成型中皮腫	線維性胸膜炎
二相型中皮腫	癌肉腫(肺原発) 肺芽腫 滑膜肉腫(二相型)

している可能性もあり、中皮腫の病理診断全体についていえば、10~20%の例が適切に診断できていないとも考えられる。これは適切な抗体の選択にもとづく免疫組織化学的染色が行われていない以前の状況のもとでは不可避であったかもしれない。さらに、小さな生検材料のみで病理診断をつけることを求める傾向が臨床医に強く、これに答えざるを得なかった病理側の事情もあると考えられる。

胸膜中皮腫については、鑑別が必要な疾患は表5のようにまとめられる。今後の中皮腫の病理診断においては、上皮型、肉腫型、線維形成型、二相型のそれぞれの組織型別に鑑別疾患を念頭においた上で、適切な抗体の選択による免疫組織化学的染色を行うことが強く望まれる。

2 上皮型中皮腫と肺腺癌との鑑別

図1には定型的な上皮型中皮腫の所見を示す。免疫組織化学的染色では、calretininとWT1は核に陽性、サイトケラチン(CAM5.2, AE1/AE3など)は細胞質に陽性、D2-40, mesothelin, thrombomodulinは細胞膜に陽性である。

図2には肺原発の低分化腺癌が上皮型中皮腫と診断されていた例を示す。この例では中皮腫の陽性マーカーであるcalretininが散在性に陽性所見を示すが、肺腺癌の陽性マーカーであるCEAがより多くの腫瘍細胞で陽性となる。表6にわれわれの検討による主要な抗体を用いた免疫組織化学的所見の陽性率を示す⁴⁾。これらの感度、特異度から、中皮腫としての陽性マーカーとしてcalretinin, WT1, thrombomodulinを、陰性マーカーとしてCEAを用いることを奨めている。しかし図2の例のように、肺腺癌の33.3%の例でcalretininが陽性となることを念頭におき、必ず陽性マーカーと陰性マーカーの組み合わせによって総合的に判断することが必要である。

また、免疫組織化学的染色に頼る前に、画像所見や肉眼所見において肺内の腫瘤の有無を確認すべきである。図2の例でも肺内に腫瘤が存在している。

3 肉腫型中皮腫と肉腫との鑑別

図3には、肉腫型中皮腫を、図4には肉腫型中皮腫とされていた横紋筋肉腫の所見を示す。上皮型中皮腫と異なり、肉腫型中皮腫ではcalretininやWT1は陽性率は低くはないが腫瘍のなかで陽性細胞の占める割合が低い。一方、肉腫でのcalretininやWT1の陽性率は高いことから、むしろCAM5.2およびAE1/AE3で示

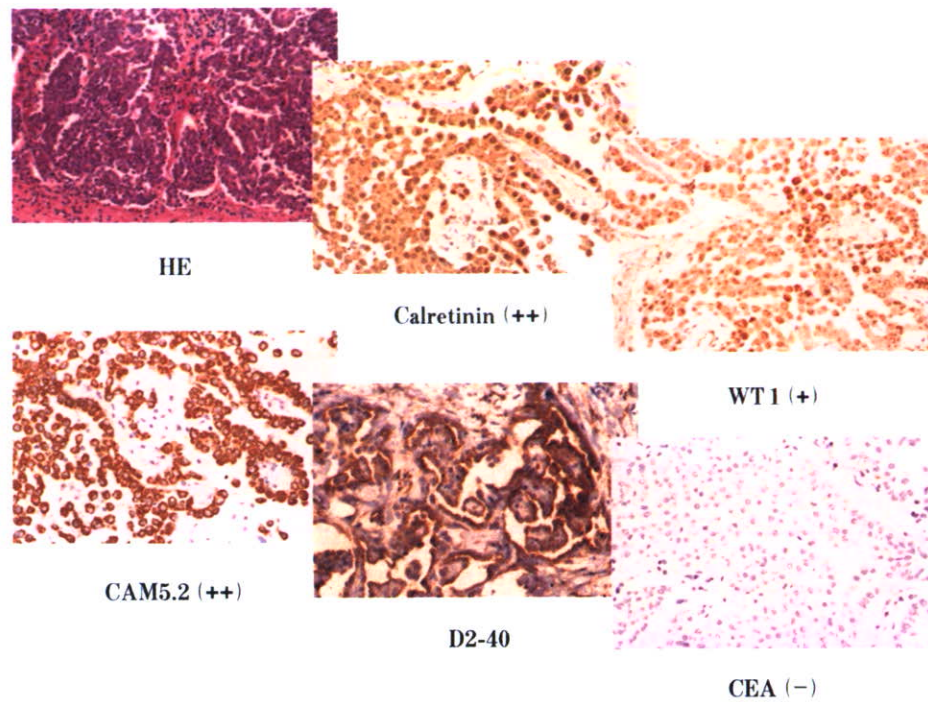


図1 上皮型中皮腫の組織所見 (HE染色および免疫染色)
 Calretinin, WT1は核に陽性, cytokeratinは細胞質に陽性, D2-40は細胞膜に陽性, CEAは陰性である.

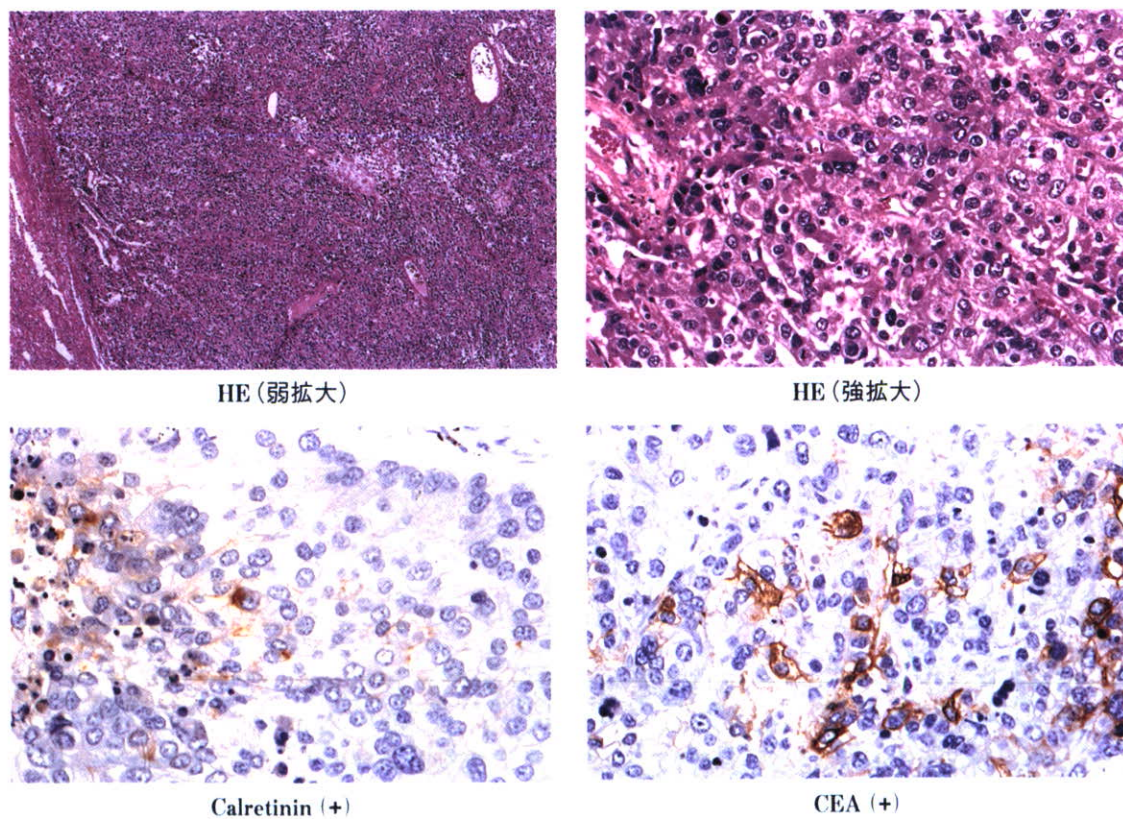


図2 上皮性中皮腫と誤診された肺原発の低分化腺癌の組織所見 (HE染色および免疫染色)
 Calretininの細胞質での陽性細胞を散見するが, CEA陽性細胞の方が数が多い.

表 6 上皮型中皮腫と肺腺癌の免疫組織化学的染色所見の比較

抗体	陽性例/対象例(%)		P値 (カイニ乗検定)
	上皮型中皮腫	肺腺癌	
Calretinin	83/87 (95.4)	17/51 (33.3)	<0.001
WT1	82/84 (97.6)	8/51 (15.7)	<0.001
AE1/AE3	88/88 (100)	51/51 (100)	—
CAM5.2	84/87 (96.6)	51/51 (100)	0.18
Cytokeratin 5/6	54/78 (69.2)	21/51 (41.2)	0.0016
Vimentin	80/88 (90.9)	24/51 (47.1)	<0.001
EMA	84/88 (95.5)	51/51 (100)	0.12
Thrombomodulin	57/84 (67.9)	10/51 (19.6)	<0.001
Mesothelin	64/83 (77.1)	36/51 (68.6)	0.31
CEA	6/86 (7.0)	50/51 (98.0)	<0.001
CA19-9	7/40 (17.5)	37/51 (72.5)	<0.001
CA125	34/40 (85)	41/51 (80.4)	0.57

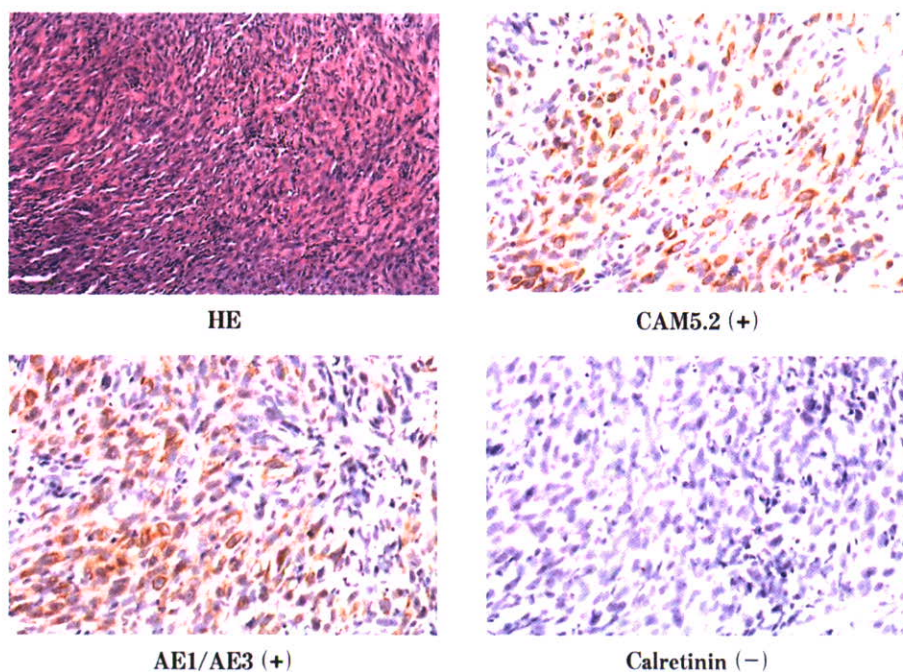


図 3 肉腫型中皮腫の組織所見 (HE染色および免疫染色)

CAM5.2およびAE1/AE3陽性で示されるcytokeratinが細胞質に認められる。Calretininは陰性である。

されるcytokeratinが陽性マーカーとしては推奨される。肉腫におけるcytokeratinの陽性率は低い。陰性マーカーとしては、腫瘍の示す組織像から疑われる肉腫それぞれに特異的なマーカーを選ぶことが奨められる。図4で示すように、HE染色では多形型 (pleomorphic type) の横紋筋肉腫が疑われる例ではdesmin, myoglobin, myoD1などの抗体を用いた染色を行うことが必要である。この例ではcalretininが陽性であることが誤った診断を招くことになったと考える。表7にはわれわれの行った肉腫型中皮腫の検討結果を示すが⁵⁾、ここで示すように、calretininは29.8%の肉腫で陽性となる。

肉腫型中皮腫と肉腫との鑑別のフローチャートを図5に示す。CAM5.2, AE1/AE3, WT1の組み合わせによって100%診断は可能である。

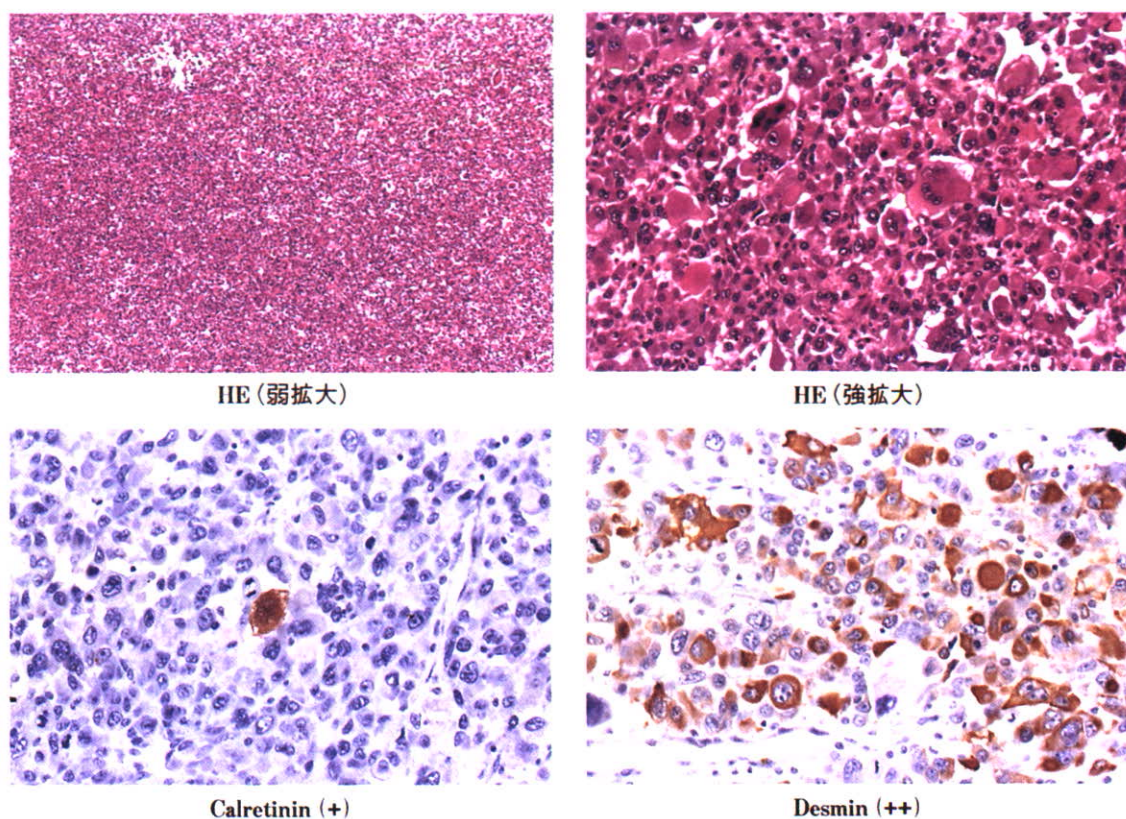


図4 肉腫型中皮腫と誤診された横紋筋肉腫の組織所見 (HE染色および免疫染色)
 Calretininは少数の細胞に陽性であるが、desmin, myoglobinなど横紋筋肉腫のマーカーが広く陽性である。

表7 肉腫型中皮腫と種々の肉腫の免疫組織化学的染色所見の比較

抗体	陽性例/対象例 (%)		P値 (カイニ乗検定)
	肉腫型中皮腫	真の肉腫	
Calretinin	39/44 (88.6)	14/47 (29.8)	<0.001
WT1	39/44 (88.6)	20/47 (42.6)	<0.001
AE1/AE3	38/44 (86.4)	2/47 (4.3)	<0.001
CAM5.2	41/44 (93.2)	3/47 (6.4)	<0.001
EMA	22/44 (50)	5/47 (10.6)	0.001
Desmin	5/44 (11.4)	25/47 (53.2)	<0.001
α -SMA	24/42 (57.1)	28/47 (59.6)	0.81
S-100p	18/41 (43.9)	17/47 (36.2)	0.46
CD34	2/37 (5.4)	20/47 (42.6)	0.0001
KP-1	27/41 (65.9)	38/47 (80.9)	0.11

4 肉腫型中皮腫と肺肉腫様癌 (Sarcomatoid carcinoma) との鑑別

肉腫様癌 sarcomatoid carcinoma (2004, WHO分類)とは、いずれかの部分で肉腫様組織像を示す肺癌をさし、このうち多形癌 pleomorphic carcinomaとは、いずれかの部分に腺癌 adenocarcinomaや扁平上皮癌 squamous cell carcinomaの所見をみる例をいう。紡錘細胞癌 spindle cell carcinomaとは紡錘形細胞のみからな

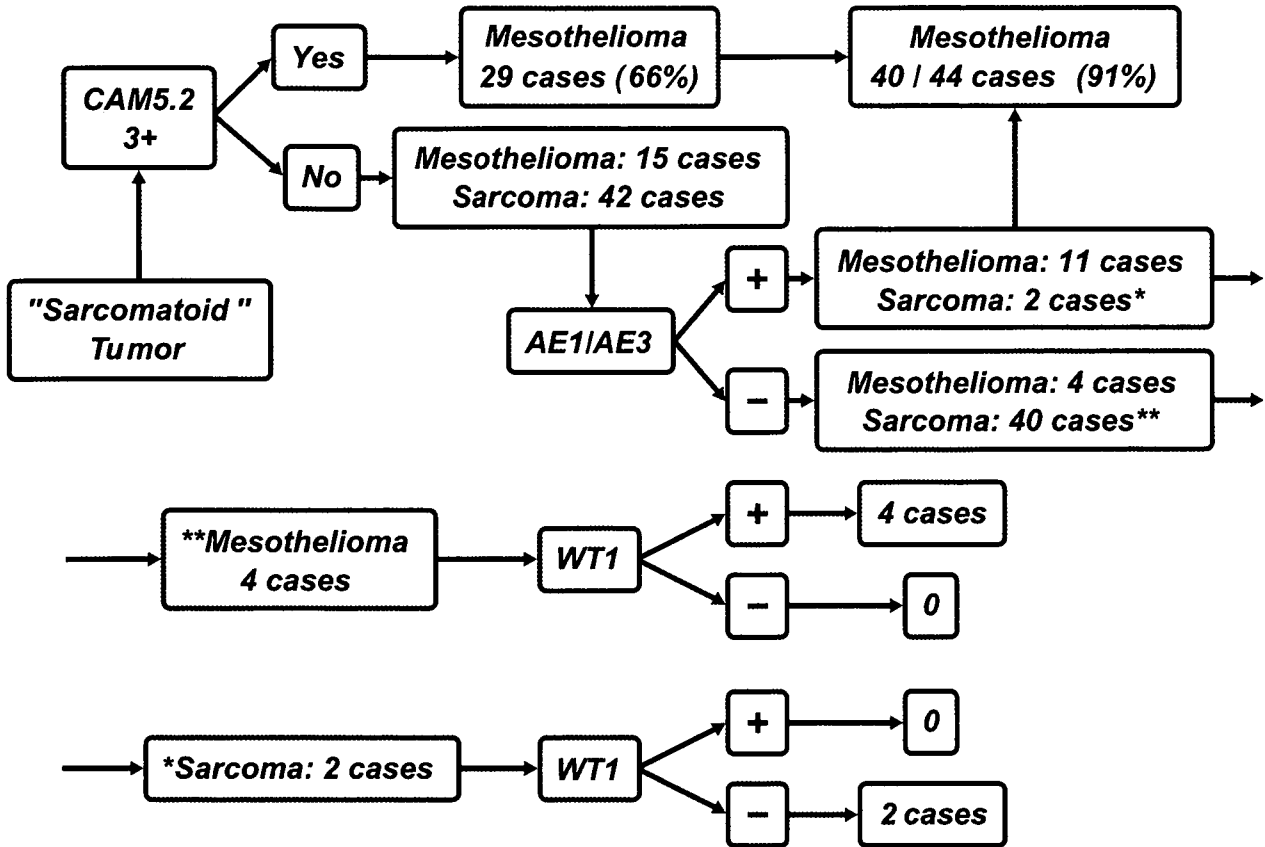


図5 肉腫型中皮腫と肉腫の免疫組織化学的染色による鑑別診断のフローチャート
CAM5.2, AE1/AE3, WT1の順に評価していくと100%の鑑別が可能となる。

る肺癌であり、巨細胞癌giant cell carcinomaとは多核を含めた大型細胞のみからなる肺癌をさす⁶⁾。

これらのカテゴリーに入る自験例9例の肺癌の免疫組織化学的染色の結果⁵⁾をまとめると表8のようになるが、これらで陽性率の高いAE1/AE3, CAM5.2, EMAは肉腫型中皮腫との鑑別には役立たない。肉腫型中皮腫で陽性率の高いcalretinin, WT1も肉腫様癌の50%程度の例で陽性である。したがって現在用いられる抗体による免疫組織化学的染色では、両者を完全に鑑別することはできない。

こうした結果から現時点では両者の鑑別においては肺内腫瘍があるか否かをみるのが最も重要であり、画像所見や肉眼所見からの鑑別が免疫組織化学的染色より重要視されるべきと考える。

5 二相型中皮腫と他の二相性腫瘍との鑑別

上皮型、肉腫型中皮腫の成分が少なくとも10%以上含まれる中皮腫を二相型中皮腫とよぶ。二相型中皮腫と鑑別すべき二相性を示す胸腔内腫瘍としては、肺の癌肉腫、肺芽腫、胸膜の二相型滑膜肉腫があげられる。癌肉腫や肺芽腫はその特徴的な組織像とともに肺内の腫瘍の有無によって鑑別は可能である。二相型滑膜肉腫では組織学的にも上皮様部分にcalretininが陽性となり誤って診断されることがあるが⁷⁾、鑑別に迷う場合は融合遺伝子SYT-SSX1あるいはSYT-SSX2の存在を証明することが診断に有用となる。