

Figure 4 Diagnostic flowchart based on immunohistochemical scoring of sarcomatoid mesothelioma and true sarcoma.

epithelioid and biphasic types, many immunohistochemical studies have reported differential diagnosis for pulmonary adenocarcinoma or ovarian adenocarcinoma. Many mesothelioma-associated markers such as calretinin, WT1, CK5/6, thrombomodulin, D2-40, and podoplanin are preferentially expressed by mesothelioma. These markers are very effective for diagnosing epithelioid mesothelioma and differentiating it from adenocarcinoma.^{13–18} But there have been no comprehensive studies on the differential diagnosis of sarcomatoid mesothelioma from true sarcoma.

The positivity of calretinin (87.2%) for sarcomatoid mesothelioma in the present study is relatively higher than that reported in previous studies. For example, focal positivity was reported in 39% of 31 cases by Attanoos *et al.*,¹ in 50% of eight cases by Oates and Edwards,⁸ in 70% of 10 cases by Lucas *et al.*¹⁹ and in 100% of three cases by Doglioni *et al.*⁵ But we observed that calretinin positivity tended to be less intense and less diffuse in the sarcomatoid components than in the epithelioid components of mesothelioma. Therefore, the utility of calretinin in the diagnosis of sarcomatoid mesothelioma is limited. WT1 was expressed in 89.7% of sarcomatoid mesotheliomas. In addition, the reactivity of WT1 was wider and stronger than that of calretinin. This result is different from that reported by Kumar-Singh *et al.*⁶ and Lucas *et al.*¹⁹ In the present study we examined nine biopsy specimens; the pathological diagnosis of sarcomatoid mesothelioma in small biopsy specimens is very challenging without immunohistochemistry. These nine cases were diagnosed based on histological findings combined with immunohistochemistry results such as calretinin or WT1 positivity. This bias may be the reason for the higher positive rates of

calretinin and WT1 for sarcomatoid mesothelioma than that reported in previous studies. The mesothelioma (epithelioid type) markers, including calretinin and WT1, had relatively high positivity; but the grading of positivity tended to be lower than that of epithelioid mesothelioma as compared to that reported in our previous study²⁰ and other studies.¹⁶ In sarcomatoid mesothelioma, calretinin- and WT1-positive results were observed mainly in the cytoplasm; this is in contrast to epithelioid mesothelioma that had positivity in the nucleus.

Cytokeratin positivity is considered essential for the diagnosis of mesothelioma. In the present study AE1/AE3 and CAM5.2 were expressed in 84.6% and 92.3% of sarcomatoid mesotheliomas, respectively. These positive rates in sarcomatoid mesothelioma are comparable with those reported in previous studies. For example, Attanoos *et al.* reported AE1/AE3 positivity in 77% of 31 cases;¹ Montag *et al.* reported 100% positivity in 16 cases using AE1/AE3 and two polyclonal anticytokeratin antibodies;⁷ and Lucas *et al.* reported 70% positivity in 10 sarcomatoid mesotheliomas and 90% positivity in 10 biphasic mesotheliomas using AE1/AE3, CAM5.2, and CK-904.¹⁹ The AE1/AE3 antibody reacts with low- and high-molecular-weight (52–68 kDa) cytokeratin. In contrast, the CAM5.2 antibody reacts with low-molecular-weight (43 and 52 kDa) keratin. Hence, it was expected that AE1/AE3 positivity would be higher than that of CAM5.2, but the opposite was obtained. This result indicates that mesothelioma cells mainly express 43 kDa low-molecular-weight keratin. A similar tendency was observed in epithelioid mesothelioma cases in our previous study.²⁰ However, the accuracy of molecular weights of cytokeratins recognized by these antibodies is questionable because AE1/AE3-negative

and CAM5.2-positive findings are sometimes observed in other tumors.

Mesenchymal markers such as α -SMA, desmin, S-100p, CD34, and CD68 were expected to be negative for differentiating sarcomatoid mesothelioma from true sarcomas. But in the present study >50% of sarcomatoid mesotheliomas had α -SMA and CD68 positivity, and more than one-third of sarcomatoid mesotheliomas had S-100p positivity. Thus, these three markers appear to have no value as a discriminator of sarcomatoid tumors. In contrast, most of the sarcomatoid mesotheliomas were negative for desmin and CD34. Thus, it is possible that these two markers are negative for sarcomatoid mesothelioma. But the reactivity of mesenchymal markers in true sarcomas varies in each case; therefore these two markers do not appear to have much value as a discriminator of sarcomatoid tumors. In previous studies on these mesenchymal markers, smooth muscle or myofibroblastic differentiation, evident on α -SMA expression, has been demonstrated in mesothelioma by Kung *et al.*²¹ and Lucas *et al.*¹⁹ Subsequently, Scoones and Richman reported desmin positivity in 12 of 38 sarcomatoid components (32%) of mesothelioma,²² and Mayall *et al.* reported desmin positivity in 10 of 19 biphasic mesotheliomas (53%) and 0 of 13 sarcomatoid mesotheliomas (0%).²³ Attanoos *et al.* reported that desmin is a useful marker for differentiating benign from malignant mesothelial proliferation.²⁴ But there is no report that suggests the utility of desmin in differentiating sarcomatoid mesothelioma from other sarcomatoid tumors. In the present study the positive rate of α -SMA in sarcomatoid mesothelioma was higher than that of desmin. A possible reason why α -SMA had higher positivity in sarcomatoid mesothelioma is myofibroblastic differentiation of mesothelioma cells. However, the α -SMA antibody consistently stained the stroma of invasive mesothelioma; this could lead to diagnostic misinterpretation. Hence, careful observation of the immunohistochemical slides stained with HE is required. In addition, because macrophages often exhibit positive reaction for CD68, the CD68 immunostaining should also be carefully observed.

In terms of sensitivity, specificity, and grading of reactivity, CAM5.2 appears to be the most useful positive marker for differentiating sarcomatoid mesothelioma from true sarcoma. Among the combinations of two or three antibodies, three combinations had 100% sensitivity; but the specificity of these combinations was low. Therefore, these combinations are not useful for differentiating the tumors (Table 6). In contrast, eight combinations exhibited the highest specificity (97.7%), but the sensitivity of these combinations was low. Therefore, these combinations are also not useful for differentiating the tumors (Tables 6,7). The combination of CAM5.2, WT1, and AE1/AE3 (both CAM5.2 positivity and (WT1 positivity or AE1/AE3 positivity)) had considerably high sensitivity and specificity and appears to be the best combi-

nation for differentiating the tumors (Table 7). A diagnostic flowchart based on immunohistochemical scoring of sarcomatoid mesothelioma and true sarcoma with CAM5.2, WT1, and AE1/AE3 is shown in Fig. 3(b). Almost all the sarcomatoid mesotheliomas and sarcomas involving the pleura could be differentiated using this flowchart.

The cytokeratins used in ordinary pathology laboratories, for example, AE1/AE3 and CAM5.2, are not mesothelial cell-specific markers but an accurate diagnosis can be made by combining multiple antibodies. Hence, it is essential to elucidate new markers with high sensitivity and specificity. Some exceptional sarcomatoid mesotheliomas exhibit unusual expression patterns for these antibodies. In such cases the clinical history, asbestos-exposure history, location, and radiological findings (CT or magnetic resonance imaging (MRI)) would be useful.¹⁹

The present study did not include synovial sarcoma, which is sometimes difficult to differentiate from sarcomatoid mesothelioma. Histologically, synovial sarcomas are either monophasic (consisting entirely of spindle cells) or biphasic (consisting both epithelial and spindle cells).¹⁰ Biphasic tumors are more distinctive and thus more easily differentiated from other pleural sarcomas. The monophasic variant is histologically similar to other spindle cell sarcomas and sarcomatoid mesothelioma. Immunohistochemical findings that differentiate synovial sarcoma from other pleural sarcomas include positive staining for cytokeratin and EMA. Synovial sarcomas exhibit negative staining for neural (S-100p) and smooth muscle (desmin and α -SMA) markers.²⁵ This staining pattern is similar to that of sarcomatoid mesothelioma, thus limiting its use. The epithelial marker BerEp4 may help to differentiate biphasic synovial sarcoma from biphasic mesothelioma because it consistently stains the epithelioid component of biphasic synovial sarcoma but is only focally positive in the epithelioid component of biphasic mesothelioma.²⁵ However, this marker is less useful for differentiating sarcomatoid mesothelioma from monophasic synovial sarcoma, which also stains scarcely with BerEp4.²⁵ The chromosomal translocation t(X; 18)(p11.2; q11.2) has been found in >90% of synovial sarcomas, regardless of the histological subtype.²⁶⁻²⁹ This translocation results in the fusion of the SYT gene on chromosome 18 with the SSX1 or SSX2 gene on chromosome X.³⁰ Therefore, genetic analysis is also useful for differential diagnosis of malignant mesothelioma from synovial sarcoma.

In the present study we included nine sarcomatoid carcinomas of the lung. The definition of sarcomatoid carcinoma described in the WHO (2004) criteria is 'poorly differentiated non-small cell lung carcinomas that contain a component of sarcoma or sarcoma-like (spindle and/or giant cells) differentiation'.¹⁰ In the present study WT1 and EMA expression differed significantly between sarcomatoid mesothelioma and sarcomatoid carcinoma. However, no markers among the 10

antibodies had high sensitivity or specificity (data not shown) in the analysis of only nine sarcomatoid carcinomas. Hence, other specific markers of sarcomatoid carcinoma are required in order to arrive at a definite conclusion. Lucas *et al.* studied 10 pulmonary sarcomatoid carcinomas using a six-antibody panel that included pan-cytokeratin, CK5/6, calretinin, WT1, thrombomodulin, and α -SMA.¹⁹ They concluded that immunohistochemistry plays a limited role in the differential diagnosis of sarcomatoid tumors as compared to epithelioid tumors; they also highlighted the significance of clinicopathological information such as pleural lining and gross appearance. Rossi *et al.* performed immunohistochemical analysis using CK7, CK20, thyroid transcription factor-1 (TTF-1), and surfactant apoprotein-A (SP-A) in sarcomatoid carcinoma.³¹ They reported that TTF-1 and CK7 but not SP-A may be extremely useful in supporting the pulmonary origin of sarcomatoid carcinoma.

CONCLUSION

It is suggested that the combination of CAM5.2, AE1/AE3, and WT1 antibodies is the most useful immunohistochemistry panel for differentiating sarcomatoid mesothelioma from true sarcoma. There is presently no useful marker for differentiating sarcomatoid mesothelioma from sarcomatoid carcinoma. Therefore, the clinical history, asbestos-exposure history, location, and radiological findings (CT or MRI) are important for accurate pathological diagnosis of sarcomatoid mesothelioma.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank the pathologists at the 27 external institutions for performing immunohistochemical staining and for providing the results of the analysis, and Ms Midori Nagai (Technical Center, Hiroshima University) for her excellent technical assistance.

REFERENCES

- Attanoos RL, Dojcinov SD, Webb R *et al.* Anti-mesothelial markers in sarcomatoid mesothelioma and other spindle cell neoplasms. *Histopathology* 2000; **37**: 224–31.
- Carella R, DeLeonardi G, D'Errico A *et al.* Immunohistochemical panels for differentiating epithelial malignant mesothelioma from lung adenocarcinoma: A study with logistic regression analysis. *Am J Surg Pathol* 2001; **25**: 43–50.
- Carter D, Otis CN. Three types of spindle cell tumors of the pleura. Fibroma, sarcoma, and sarcomatoid mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 1988; **10**: 747–53.
- Cury PM, Butcher DN, Fisher C *et al.* Value of the mesothelioma-associated antibodies thrombomodulin, cyto-
- keratin 5/6, calretinin, and CD44 in distinguishing epithelioid pleural mesothelioma from adenocarcinoma metastatic to the pleura. *Mod Pathol* 2000; **13**: 107–12.
- Doglion C, Tos AP, Laurino L *et al.* Calretinin: A novel immunocytochemical marker for mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 1996; **9**: 1037–46.
- Kumar-Singh S, Segers K, Rodeck U *et al.* WT1 mutation in malignant mesothelioma and WT1 immunoreactivity in relation to p53 and growth factor receptor expression, cell-type transition, and prognosis. *J Pathol* 1997; **181**: 67–74.
- Montag AG, Pinkus GS, Corson JM. Keratin protein immunoreactivity of sarcomatoid and mixed types of diffuse malignant mesothelioma. An immunoperoxidase study of 30 cases. *Hum Pathol* 1988; **19**: 336–42.
- Oates J, Edwards C. HBME-1, MOC-31, WT1 and calretinin: An assessment of recently described markers for mesothelioma and adenocarcinoma. *Histopathology* 2000; **36**: 341–7.
- Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. *World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone*. Lyon: IARC Press, 2002.
- Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK *et al.* *World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon: IARC Press, 2004.
- Chung A, Cagle PT, Roggli VL. *AFIP Atlas of Tumor Pathology, Tumors of the Serosal Membranes*. Washington, DC: American Registry of Pathology, 2006.
- Ordóñez NG. Localized (solitary) fibrous tumor of the pleura. *Adv Anat Pathol* 2000; **7**: 327–40.
- Barnetson RJ, Burnett RA, Downie I *et al.* Immunohistochemical analysis of peritoneal mesothelioma and primary and secondary serous carcinoma of the peritoneum: Antibodies to estrogen and progesterone receptors are useful. *Am J Clin Pathol* 2006; **125**: 67–76.
- Chu AY, Litzky LA, Pasha TL *et al.* Utility of D2–40, a novel mesothelial marker, in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Mod Pathol* 2005; **18**: 105–10.
- Kimura N, Kimura I. Podoplanin as a marker for mesothelioma. *Pathol Int* 2005; **55**: 83–6.
- Ordóñez NG. The immunohistochemical diagnosis of mesothelioma: A comparative study of epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003; **27**: 1031–51.
- Ordóñez NG. D2–40 and podoplanin are highly specific and sensitive immunohistochemical markers of epithelioid malignant mesothelioma. *Hum Pathol* 2005; **36**: 372–80.
- Ordóñez NG. Value of immunohistochemistry in distinguishing peritoneal mesothelioma from serous carcinoma of the ovary and peritoneum: A review and update. *Adv Anat Pathol* 2006; **13**: 16–25.
- Lucas DR, Pass HI, Madan SK *et al.* Sarcomatoid mesothelioma and its histological mimics: A comparative immunohistochemical study. *Histopathology* 2003; **42**: 270–79.
- Kushitani K, Takeshima Y, Amatya VJ *et al.* Immunohistochemical marker panels for distinguishing between epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Pathol Int* 2007; **57**: 190–99.
- Kung IT, Thallus V, Spencer EJ *et al.* Expression of muscle actins in diffuse mesotheliomas. *Hum Pathol* 1995; **26**: 565–70.
- Scoones DJ, Richman PI. Expression of desmin and smooth muscle actin in mesothelial hyperplasia and mesothelioma. *J Pathol* 1993; **169S**: 188A.
- Mayall FG, Goddard H, Gibbs AR. Intermediate filament expression in mesotheliomas: Leiomyoid mesotheliomas are not uncommon. *Histopathology* 1992; **21**: 453–7.
- Attanoos RL, Griffin A, Gibbs AR. The use of immunohistochemistry in distinguishing reactive from neoplastic mesothe-

- lium. A novel use for desmin and comparative evaluation with epithelial membrane antigen, p53, platelet-derived growth factor-receptor, P-glycoprotein and Bcl-2. *Histopathology* 2003; **43**: 231–8.
- 25 Miettinen M, Limon J, Niezabitowski A, Lasota J. Calretinin and other mesothelioma markers in synovial sarcoma: Analysis of antigenic similarities and differences with malignant mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 2001; **25**: 610–17.
- 26 Argani P, Zakowski MF, Klimstra DS *et al*. Detection of the SYT-SSX chimeric RNA of synovial sarcoma in paraffin embedded tissue and its application in problematic cases. *Mod Pathol* 1998; **11**: 65–71.
- 27 Kawai A, Woodruff J, Healey JH *et al*. SYT-SSX gene fusion as a determinant of morphology and prognosis in synovial sarcoma. *N Engl J Med* 1998; **338**: 153–60.
- 28 Nagao K, Ito H, Yoshida H. Chromosomal translocation t(X;18) in human synovial sarcomas analyzed by fluorescence in situ hybridization using paraffin-embedded tissue. *Am J Pathol* 1996; **148**: 601–609.
- 29 van de Rijn M, Barr FG, Collins MH *et al*. Absence of SYT-SSX fusion products in soft tissue tumors other than synovial sarcoma. *Am J Clin Pathol* 1999; **112**: 43–9.
- 30 de Leeuw B, Balemans M, Olde Weghuis D *et al*. Identification of two alternative fusion genes, SYT-SSX1 and SYTSSX2, in t(X;18)(p11.2; q11.2)-positive synovial sarcomas. *Hum Mol Genet* 1995; **4**: 1097–9.
- 31 Rossi G, Cavazza A, Sturm N *et al*. Pulmonary carcinomas with pleomorphic, sarcomatoid, or sarcomatous elements: A clinicopathologic and immunohistochemical study of 75 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; **27**: 311–24.

● アスベスト関連疾患の診断

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—

井内康輝*** 武島幸男** 櫛谷 桂*

要 旨

中皮腫の病理診断は難しいが、その理由としては組織像が多彩であることや個々の医療機関での経験数が少ないことなどが挙げられる。上皮型、肉腫型、二相型、線維形成型のそれぞれに多くの鑑別すべき疾患や病変があるが、これらの鑑別のためには免疫組織化学的染色が有用である。しかし単一の抗体で診断できるものはなく、幾つかの抗体の組み合わせによる総合的判断が必要である。

はじめに

中皮腫の病理診断は難しい。その理由としては、組織像が多彩であり、鑑別すべき疾患や病変が数多くあることが挙げられる。また、本邦においては1990年頃までは中皮腫はまれな腫瘍であり、個々の医療機関別に見ると1年に1例程度の診断にとどまることから、診断を下す病理医に経験が乏しいこともある。しかし近年の中皮腫発生の急速な増加と、労災補償制度とは別に一般生活環境下でのアスベストばく露による健康被害に対する新たな救済制度が発足したことによって、中皮腫の診断が正確に行われることが強く求められることになった。そこで本稿においては、中皮腫の病理学的な確定診断に至るための方法

を紹介し、全国的に統一した基準によって中皮腫の診断がなされるための一助としたい。

中皮腫の鑑別診断

中皮腫の診断に当たってはまず、その発生部位が胸膜、腹膜、心膜、精巣鞘膜に限定されること、肉眼的にはその大半が漿膜に沿ってびまん性に進展するという特徴を持つことを念頭に置く必要がある。例えば胸膜発生例では、初期には壁側胸膜に小結節を散布性に認めるのみであっても、早晩、肺を囲繞するような進展を示し、中皮腫として特徴的な肉眼像を示す(図1)。

一方、中皮腫の組織像は多彩である。基本的には上皮様細胞が乳頭腺管状を示す上皮型(図2)、紡錘形あるいは多角形細胞が特有の配列構造を示さずに増殖する肉腫型(図3)、これらが互いに10%以上混在する二相型、さらに肉腫型の垂型として細胞成分の低い癒痕様の線維性結合組織が大半を占める線維形

* 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 病理学

** 同 助教授 *** 同 教授

キーワード：中皮腫，病理診断，免疫組織化学，抗体

図1 胸膜中皮腫の肉眼像



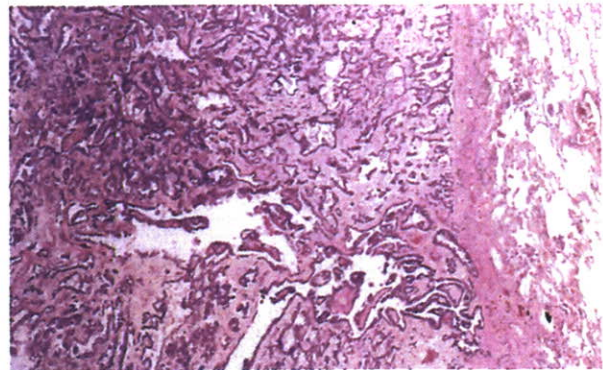
肺を囲繞するようなびまん性の進展を示す。

成型に分けられるが、これら以外にも多くの特殊型がある(表1)¹⁾。こうした組織像の多彩性からは、鑑別すべき疾患や病変が数多く挙げられることになるが(表2)、これらはいずれをとっても HE 染色の組織所見のみでは鑑別が難しいと言える。

従来の中皮腫の診断

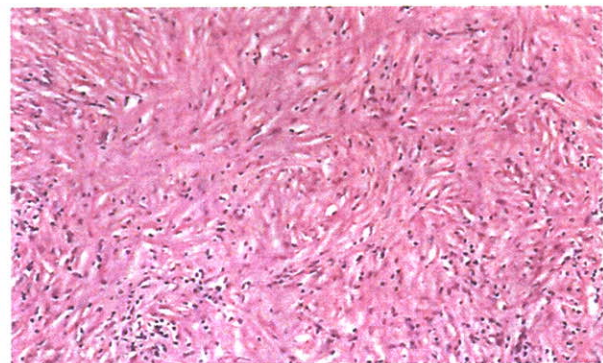
上皮型中皮腫で分化度の高い例ではヒアルロン酸の産生が見られるので、これが中皮腫とする根拠として従来広く用いられてきた。すなわち、腫瘍細胞の細胞質内の小空胞および細胞膜表面あるいは腫瘍細胞の作る腺腔や囊胞内に貯留する内容物が、アルシャンブル染色やコロイド鉄染色などによって陽性となる。さらにこの陽性所見はヒアルロニダーゼによる消化後には減弱ないし消失すること

図2 上皮型中皮腫の組織像



上皮様細胞の乳頭腺管状の増殖をみる。

図3 肉腫型中皮腫の組織像



紡錘形細胞肉腫と類似した所見を示し、この像のみで中皮腫とは診断できない。

で、これが酸性粘液多糖類の中でも特にヒアルロン酸を多く含む粘液であることが証明されれば中皮腫の診断の根拠となる。しかし上皮型でも、腺腔構造が明瞭でなく充実性増殖が主体となる低分化型の場合は、ヒアルロン酸の産生は少ない。一方肉腫型では、他の肉腫においても間質にはしばしばヒアルロン酸を含む酸性粘液多糖類を見るので、この所見のみに頼って診断することは誤った結論を招きかねない。

また、従来は電子顕微鏡による観察が中皮腫の診断に有用とされてきた。すなわち、中皮腫の腫瘍細胞ではその細胞表面に細く長い微絨毛(microvilli)が密在するが、この微絨毛の長さとの幅の比(length-width ratio)は、肺の腺癌のみならず他臓器からの転移性腺癌と比べて中皮腫では有意に大きいことが示さ

表1 中皮腫の組織分類

1. 上皮型	Epithelioid mesothelioma
2. 肉腫型	Sarcomatoid mesothelioma
線維形成型	Desmoplastic mesothelioma
3. 二相型	Biphasic mesothelioma
4. 特殊型	Variants
1) リンパ組織球様	Lymphohistiocytoid mesothelioma
2) 脱落膜様	Deciduoid mesothelioma
3) 退形成性	Anaplastic mesothelioma
4) その他	Others

表2 中皮腫と鑑別すべき代表的な疾患

上皮型	←→	腺癌（肺、卵巣などの原発） 反応性中皮細胞過形成
肉腫型	←→	肉腫（平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、悪性線維性組織球腫など） 肺の肉腫様癌（紡錘細胞型、多形細胞型など）
二相型	←→	癌肉腫（肺、卵巣などの原発） 肺芽腫 滑膜肉腫
線維形成型	←→	線維性胸膜炎

れている²⁾。この所見も、上皮型中皮腫でしかも分化の良い中皮腫では容易に見いださる所見であるが、分化度の低い場合や肉腫型中皮腫では見いだしにくい。さらに電子顕微鏡観察は、材料の固定、包埋に通常の光顕観察標本の作成とは全く異なる作業が必要であり、また薄切、染色、観察の作業にも多くの時間を要することから、どの医療機関でもルーチンに行えるものではないという欠点がある。

鑑別診断における免疫組織化学的染色の有用性

近年、中皮腫の確定診断のためには免疫組織化学的染色を行うべきであるという認識が定着しつつある。鑑別に用いることのできる多くの抗体があるが、単一で診断できるほど優れた抗体があるのではなく、中皮腫で陽性

となる抗体と陰性となる抗体を組み合わせる総合的に判断することが必須である。さらに前述した中皮腫の組織型によって用いるべき抗体の選別が必要であり、HE染色標本によって組織型を決め、それに合わせて免疫組織化学的染色を行うことが肝要である。染色標本の陽性・陰性の判断も難しい。すなわち、腫瘍細胞がびまん性に陽性あるいは陰性の所見を示す場合は判断は容易であるが、数%の腫瘍細胞が陽性を示すのみの場合にどう判断するかは難しく、またその陽性部位が本来陽性となるはずの部位（核、細胞質、細胞膜など）であるのか否かも重要な判断材料となる。こうした点は、中皮腫に限らず他の腫瘍の診断においても共通する免疫組織化学的染色による診断の pitfall と言えよう。

上皮型中皮腫と肺腺癌との鑑別のための免疫組織化学的染色結果の比較を表3に示す³⁾。

表3 上皮型中皮腫と肺腺癌の免疫組織化学的染色の比較

抗体	陽性例 (%)		p-value
	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)	0.40
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

表4 肉腫型中皮腫と肉腫の免疫組織化学的染色の比較

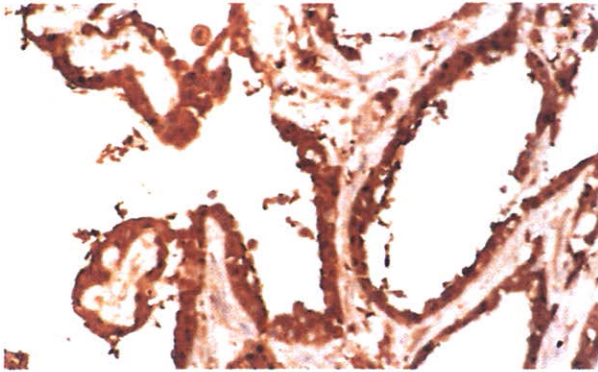
抗体	陽性例 (%)		p-value
	肉腫型中皮腫	肉腫	
calretinin	39/44 (88.6)	14/47 (29.8)	<0.001
WT1	39/44 (88.6)	20/47 (42.6)	<0.001
AE1/AE3	38/44 (86.4)	2/47 (4.3)	<0.001
CAM5.2	41/44 (93.2)	3/47 (6.4)	<0.001
EMA	22/44 (50)	5/47 (10.6)	0.001
desmin	5/44 (11.4)	25/47 (53.2)	<0.001
α -SMA	24/42 (57.1)	28/47 (59.6)	0.81
S-100p	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

カルレチニンの中皮腫の腫瘍細胞の核に強く、細胞質に弱く陽性であり(図4)、WT1もほぼ同様である。サイトケラチンの抗体であるCAM5.2、AE1/AE3はともに細胞質に強く陽性であり、ビメンチンも同様に細胞質に強く陽性である。EMA、トロンボモジュリンは細胞膜に陽性となる。D2-40も細胞膜に陽性である(図5)。一方、CEA、TTF-1、Naspin Aは肺腺癌で陽性となり、中皮腫では陰性である。これらの結果を感度、特異度の

面から検討して鑑別に必要な抗体の組み合わせを考えてみると、中皮腫と診断するためには、陽性マーカーとして核に陽性となるカルレチニンあるいはWT1、および細胞膜に陽性となるトロンボモジュリンあるいはD2-40を用い、陰性マーカーとしてCEAあるいはTTF-1を用いることが勧められる。

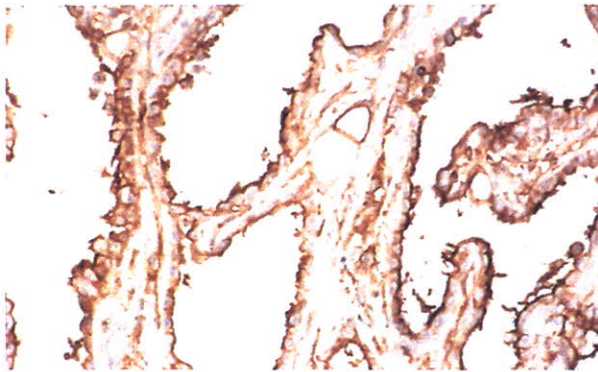
肉腫型中皮腫と肉腫との鑑別のための免疫組織化学的染色結果の比較を表4に示す⁴⁾。上皮型中皮腫の良いマーカーであったカルレ

図4 上皮型中皮腫のカルレチニンの免疫組織化学的所見



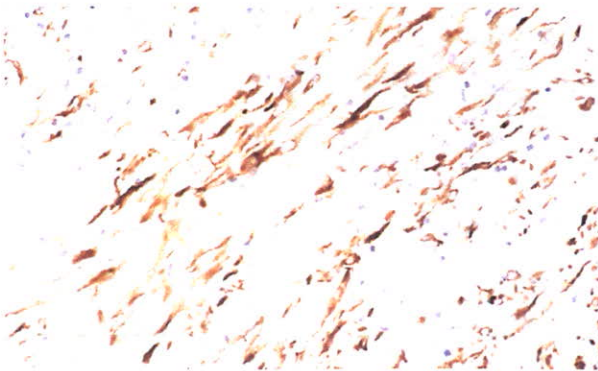
核に強く、細胞質に弱く陽性である。

図5 上皮型中皮腫の D2-40 の免疫組織化学的所見



細胞膜に陽性所見をみる。

図6 肉腫型中皮腫の CAM5.2 の免疫組織化学的所見



細胞質に陽性所見をみる。

チニンは 80% 以上に陽性ではあるが、肉腫型では限局性で陽性度も弱い例が多い。EMA などの上皮型中皮腫で細胞膜に陽性となる抗体も、陽性率は低く陽性度も弱い。一方、真の肉腫ではサイトケラチンの陽性率は低く、

感度、特異度の面から選択すると CAM5.2 (図6) あるいは AE1/AE3 が陽性マーカーとして勧められる。一方、HE 染色像から予想される肉腫のそれぞれに特異的に陽性となる抗体を、肉腫型中皮腫としては陰性マーカーとして用いるのが良い。例えば、平滑筋肉腫であればデスミン、h-カルデスモン、横紋筋肉腫であればミオグロビン、myoDI、localized (solitary) fibrous tumor であれば CD34 などである。なお S100 タンパク質は神経鞘腫瘍の良いマーカーであるが、肉腫型中皮腫例でも 50% 近くが陽性となる。

肉腫型中皮腫では、肺原発の肉腫様癌（紡錘形細胞肉腫、多形細胞肉腫など）との鑑別が必要である。HE 染色所見および上記の免疫組織化学的所見では鑑別ができない。すなわち、ともに CAM5.2 あるいは AE1/AE3 は陽性であり、肉腫のマーカーは陰性である。したがって、この鑑別には肉眼所見が極めて大切である。肺内に腫瘤のある例は肉腫様癌であり、肺内に腫瘤が認められず胸膜に沿って肺を囲繞するように広がる場合は中皮腫であるという判断が合理的と言えよう。

線維形成型中皮腫と線維性胸膜炎との鑑別では、まず HE 染色にて胸膜炎では層状構造 (zonation) を見ることが重要な点である⁹⁾。すなわち、胸腔側で細胞密度が高く、胸腔面に垂直で細長い毛細血管を数多く認め、一方胸壁側深部では次第に細胞成分が乏しくなるという所見は胸膜炎を示唆する。免疫組織化学的染色では中皮腫でも胸膜炎でも紡錘形細胞にサイトケラチン、カルレチニンは陽性となるが、デスミンについては胸膜炎では陽性、中皮腫では陰性であることが多く、この点は鑑別に際して参考となる。

ブラの周囲などで反応性の過形成を示す中皮と上皮型中皮腫の鑑別も必要となる。過形成ではデスミンが陽性、EMA、p53 が陰性となり、中皮腫ではデスミンが陰性、EMA

と p53 が陽性となることが多い点は鑑別に参考となる⁶⁾。

おわりに

中皮腫の病理診断は、現時点では免疫組織化学的染色の結果を重視することが勧められる。より一層の精度の向上を図るためには今後、中皮腫に特異的な分子・遺伝子レベルの変化が見いだされ、これを診断に応用することが可能になることが必要であろう。

文 献

- 1) 井内康輝, 他: 中皮腫の病理. 病理と臨床 22 (7): 681-686, 2004.
- 2) 小武家俊博, 他: 悪性中皮腫, とくに肉腫型の診断ならびに上皮型中皮腫と腺癌との鑑別. 病理と臨床 5 (12): 1290-1299, 1987.
- 3) Kushitani K, et al: Immunohistochemical panels for distinguishing between epithelioid mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma. Pathol Int. (in press)
- 4) Kushitani K, et al: Differential diagnosis between sarcomatoid mesothelioma and sarcoma-usefulness of immunohistochemistry. (in submitted)
- 5) US-Canadian Mesothelioma Reference Panel: The separation of benign and malignant mesothelial proliferations. Am J Surg Pathol 24 (9): 1183-1200, 2000.
- 6) Cury P.M, et al: The use of histological and immunohistochemical markers to distinguish pleural malignant mesothelioma and *in situ* mesothelioma from reactive mesothelial hyperplasia and reactive pleural fibrosis. J Pathol 189 (2): 251-257, 1999.

Strategy of Pathological Diagnosis on Mesothelioma -Usefulness of Immunohistochemical Stainings-

Kouki Inai, Yukio Takeshima, Kei Kushitani

Department of Pathology, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University

中皮腫の病理

井内康輝* 武島幸男* 楠谷 桂*

中皮腫は肉眼的にはびまん型と限局型に分けられるが、前者が圧倒的に多い。組織学的には上皮型、肉腫型、二相型のほかにさまざまな特殊型がある。その像が多彩であることから鑑別すべき疾患は数多く挙げられ、病理学的な診断は容易ではなく、確定診断のためには免疫組織化学的染色を用いることが望ましい。

はじめに

アスベスト(石綿, 以下アスベスト)曝露による中皮腫の発生は、従来職業性疾患として扱われてきたが、2005年夏のいわゆる“クボタショック”以降、一般生活環境のもとでもありうるということが明らかとなり、労災補償制度の恩恵を受けられない患者のために、新たな救済制度(石綿健康被害救済法による)が設けられた。労災制度のみならず新たな救済制度においても、中皮腫の発生とアスベスト曝露の因果関係はほぼ間違いないものとされ、中皮腫については、病理学的診断が確定している例を救済することとなったため、中皮腫の病理学的診断の確からしさが問われることとなった。そこで、改めて病理診断の精度向上のための取組みが必要となり、殊に免疫組織化学的染色を用いた診断方法が確立されつつある。

1. 中皮腫の発生部位と肉眼所見

中皮腫は正常で中皮細胞の存在する胸膜、腹膜、心膜および精巣鞘膜に発生する悪性腫瘍であるが、中皮腫全体に占める発生部位別の割合は、胸膜80%程度、腹膜10~15%、心膜数%であり、精巣鞘膜はきわめて稀である。

肉眼分類として、従来限局型とびまん型に分けられ

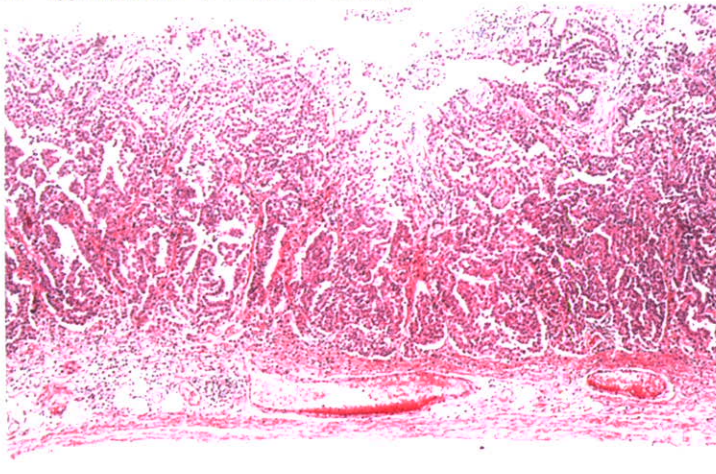
てきたが、限局型の多くは近年、solitary (localized) fibrous tumorという由来を異にする(腫瘍細胞はCD34陽性という所見を示し、未分化間葉系細胞由来とされる)腫瘍と位置づけられたために¹⁾、限局型中皮腫の頻度は稀となった。中皮腫の多くは、発生初期から胸膜、腹膜などの漿膜表面に沿うように広がり、早晩、境界不明瞭なびまん性腫瘍の形態をとると思われる。

したがって、中皮腫の診断の際には、上記のような腫瘍の広がりをも最も重視することが求められる。胸腔においては肺癌が稀に同様の広がりを示し、偽中皮腫様腺癌(pseudomesotheliomatous adenocarcinoma)と呼ばれることがあり、肺内に小さくても腫瘍があるかないかを確実に見ておく必要がある²⁾。腹腔においても、卵巣癌のなかに、卵巣内の腫瘍は小さいにもかかわらず卵巣表面から腹膜に播種性にあるいはびまん性に広がる例がある。また、稀なカテゴリーとして腹膜原発漿液性腫瘍があるが³⁾、これは卵巣に腫瘍はないか、あっても小型であるにもかかわらず、腹膜にびまん性に広がる。これらのいずれも、免疫組織化学的染色を用いて腹膜中皮腫と鑑別する必要がある。

発生部位別の頻度は前述のごとくであるが、心膜原発例については、胸膜原発例との鑑別が必要であ

* Inai K., Takeshima Y., Kushitani K. 広島大学大学院医歯薬学総合研究科病理学

A 病理組織像 (HE 染色, 弱拡大)



B 病理組織像 (HE 染色, 強拡大)

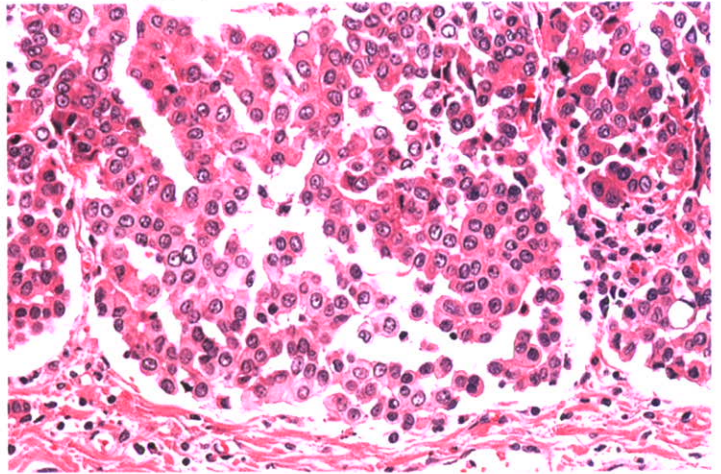


図1 上皮型中皮腫

A: 腺癌に類似した乳頭状あるいは腺管状構造をとる。

B: 腫瘍細胞の細胞質は豊かで好酸性である。

る。すなわち、胸膜原発例はしばしば心膜に進展するので、心膜原発とするためには、胸水貯留がなく胸膜に病変が認められない時期に、心嚢水の貯留あるいは心不全の症候があり、画像診断上、心膜の肥厚などの病変を見るといった厳密な判断基準に基づくことが必要である。

精巣鞘膜原発例は限局性中皮腫の肉眼形態をとることが多く、陰嚢内腫瘍として手術的に摘出された例で診断が下されることが多い。

2. 中皮腫の組織所見

中皮腫の組織像は多彩である。WHO (1999)⁴⁾ および日本肺癌学会分類 (2003) をもとにした分類を表1に示す。基本的には、上皮型、肉腫型、二相型に分けられ、肉腫型の亜型として線維形成型が位置づけられるが、これら以外に特殊型としてさまざまな形態像をとることが知られている。

上皮型は上皮様の腫瘍細胞の乳頭状あるいは腺管状の増殖から成る (図1)。大小の嚢胞を形成する例もある一方で、細胞密度の高い充実性増殖を示し、一部に腺管状構造を見るのみの例もある。腫瘍細胞は多角形で、核は類円形で核小体が目立つ。細胞質は豊富で好酸性であり、細胞の遊離縁では毛羽立った印象を与える。この所見は電子顕微鏡で観察される密生した細くて長い微絨毛 (microvilli) の存在に一致する。しばしば細胞質内に小空胞の形成が見られ、コロイド鉄染色、アルシヤンプルー染色などで陽性の酸性粘液多糖類の産生が認められる。これらの粘液は細胞表面を覆うように存在し、大小の嚢胞

表1 中皮腫の組織分類 (WHO 分類)

1. 上皮型中皮腫 (epithelioid mesothelioma)
2. 肉腫型中皮腫 (sarcomatoid mesothelioma)
1) 線維形成型中皮腫 (desmoplastic mesothelioma)
3. 二相型中皮腫 (biphasic mesothelioma)
4. 特殊型 (variants)
1) 脱落膜様中皮腫 (deciduoid mesothelioma)
2) リンパ組織球様中皮腫 (lymphohistiocytoid mesothelioma)
3) 退形成性中皮腫 (anaplastic mesothelioma)
4) 高分化型乳頭状中皮腫 (well differentiated papillary mesothelioma)
5) その他 (others)

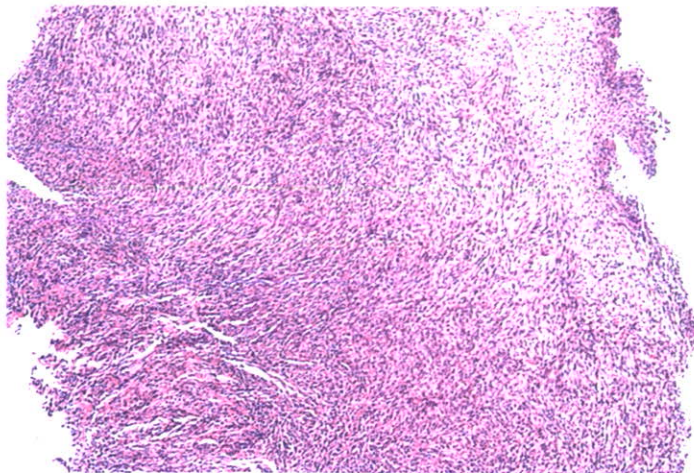
(文献4) より改変して転載)

がある場合はその内腔に、ない場合は細胞間に認められる。これらはヒアルロニダーゼ消化によって染色性が減弱することから、ヒアルロン酸の含量が優位を占める粘液と判断される⁵⁾。

鑑別診断としては、胸腔では肺腺癌あるいは転移性の肺腫瘍 (腺癌)、腹腔では卵巣癌のうち漿液性腺癌、また、稀ながら腹腔原発の漿液性腫瘍が挙げられる。一方、小さな生検材料で鑑別に苦慮するのは、反応性の中皮細胞の増殖である。胸膜の炎症巣あるいは切除されたブラの表層などには、過形成を示す異型の中皮細胞を認めることがあり、腫瘍性か否かの判断が必要となる。

肉腫型は、紡錘形細胞肉腫 (図2)、あるいは多形性細胞肉腫の形態をとる。その所見からは、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、悪性神経鞘腫瘍、単相型滑膜肉腫などのさまざまな肉腫との鑑別が必要となる。一般に、細胞間に小血管が

A 病理組織像 (HE 染色, 弱拡大)



B 病理組織像 (HE 染色, 強拡大)

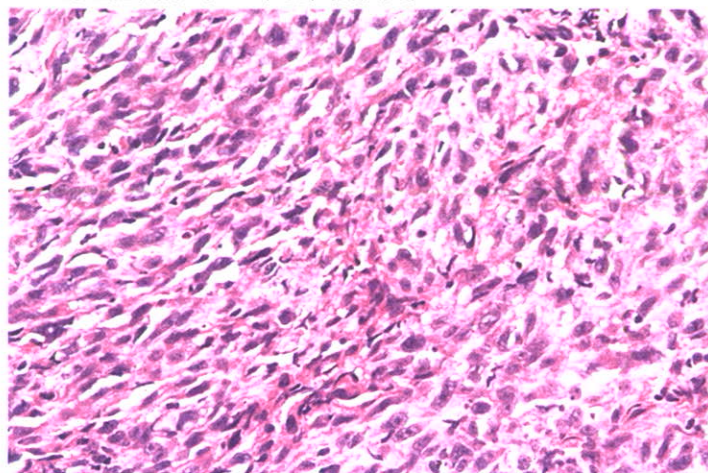


図2 肉腫型中皮腫

A: 紡錘形細胞肉腫に類似した像を示す。

B: 腫瘍細胞間に小血管が目立ち、酸性粘液は多くない。

病理組織像 (HE 染色, 中拡大)

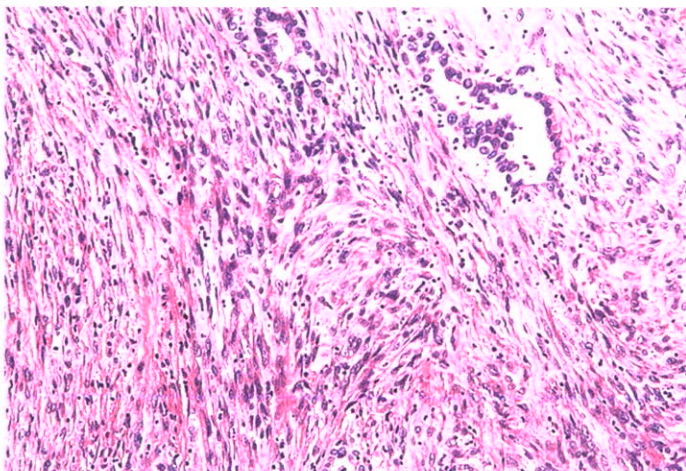


図3 二相型中皮腫

上皮型 (右) と肉腫型 (左) の所見が混在する。

豊富であるが膠原線維は多くない。酸性粘液多糖類の貯留は少ない。肉腫との鑑別には免疫組織化学的染色が必須である。

二相型は上記の上皮型、肉腫型の所見が混在する例を指すが、定義上は、互いに10%以上に混在が認められれば二相型とする(図3)。中皮細胞は本来、上皮様細胞と紡錘形の間葉系細胞に共に分化しうる能力を持つと考えられ、この性格を具現した腫瘍が二相型と言える。鑑別診断としては、二相性の所見をとる腫瘍である、癌肉腫、肺芽腫、二相型滑膜肉腫などが挙げられる。

線維形成型は、肉腫型の亜型とされているように、主として紡錘形の腫瘍細胞間に硝子化を伴う多量の膠原線維が見られる。細胞密度が低く、瘢痕あるいは肉芽様の部分が50%以上を占めるが、いずれかの

部分に明らかに悪性像を示す中皮腫の所見がある場合を言う(図4)。腫瘍の全体像を見て判断すべき組織型であるが、針生検などの少ない材料で診断を求められた際には、“線維形成型中皮腫を疑う”と診断するものの、確定診断はできない例もある。鑑別すべき病変は線維性胸膜炎であるが、小さな生検材料の場合、両者の鑑別はきわめて難しい。

3. 中皮腫の鑑別診断のための免疫組織化学的染色

1) 上皮型中皮腫 (epithelioid mesothelioma)

前述のごとく上皮型中皮腫は、胸腔では肺の腺癌、腹腔では卵巣の漿液性腺癌あるいは腹膜原発の漿液性腫瘍との鑑別が必要である。胸膜の上皮型中皮腫と肺の腺癌を比較した免疫組織化学的染色の結果を表2に示す⁶⁾。上皮型中皮腫ではcalretinin(図5)、WT1は95%の例で核に陽性である。Cytokeratin(抗体名ではCAM5.2あるいはAE1/AE3)、vimentinは細胞質に陽性であり、EMAは細胞膜を中心に陽性を示し、ほとんどの例で陽性となる。一方、肺腺癌ではCEAのほかTTF-1などの陽性率が高い。D2-40、mesothelinは中皮細胞への分化のマーカーであり、上皮型中皮腫での陽性率は高いが特異度が低い。この結果を感度、特異度の面から総合的に判断して、上皮型中皮腫とする陽性マーカーとしてはcalretinin、WT1あるいはthrombomodulinを選択し、陰性マーカーとしては、CEAあるいはTTF-1を選択するのがよい。新しい救済法による申請においては、

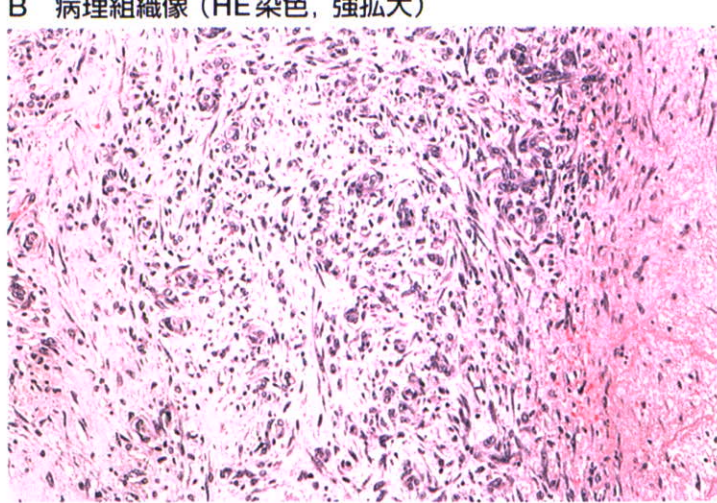
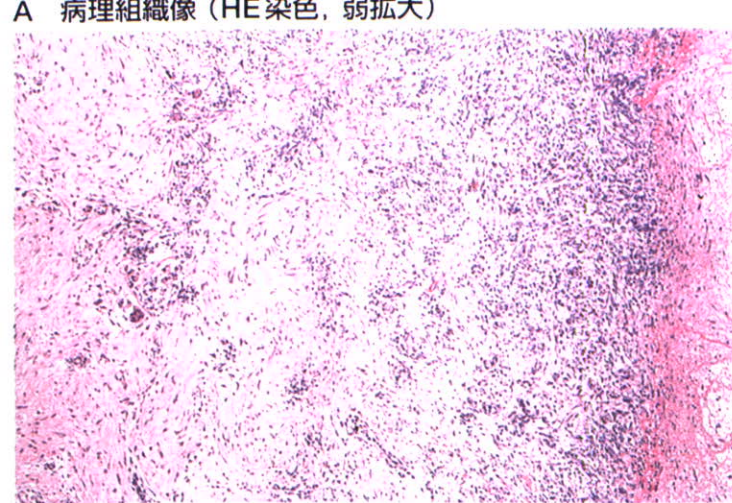


図4 線維形成型中皮腫

A: 大半が肉芽様の線維性結合組織から成る。

B: 一部に肉腫型中皮腫と見なすことができる部分を認める。

表2 上皮型中皮腫と肺腺癌の免疫組織化学的染色の比較

抗 体	陽性例 (%)		p 値 (カイ二乗検定)
	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 (70.6)	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

表3 肉腫型中皮腫と種々の肉腫の免疫組織化学的染色の比較

抗 体	陽性例 (%)		p 値 (カイ二乗検定)
	肉腫型中皮腫	種々の肉腫	
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

中皮腫と診断する根拠として、染色の安定性などを考慮して、calretinin陽性でCEA陰性であることを

最低限の条件として求めている。

腹膜の上皮型中皮腫の場合、陽性マーカーは胸膜

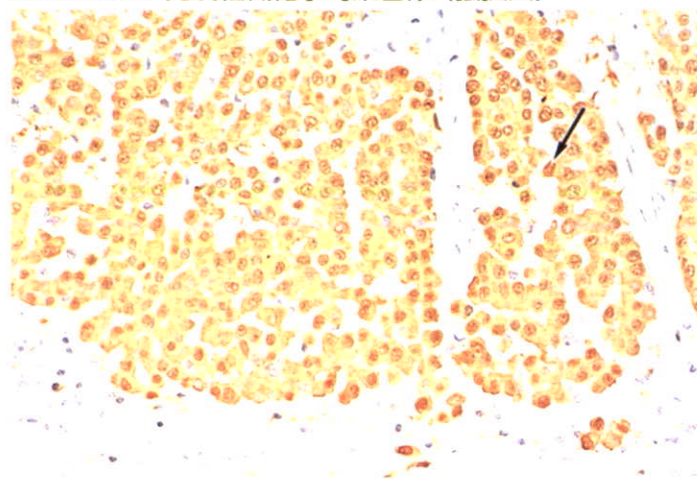


図5 上皮型中皮腫

核に強く、細胞質に弱い陽性所見を見る(→)。

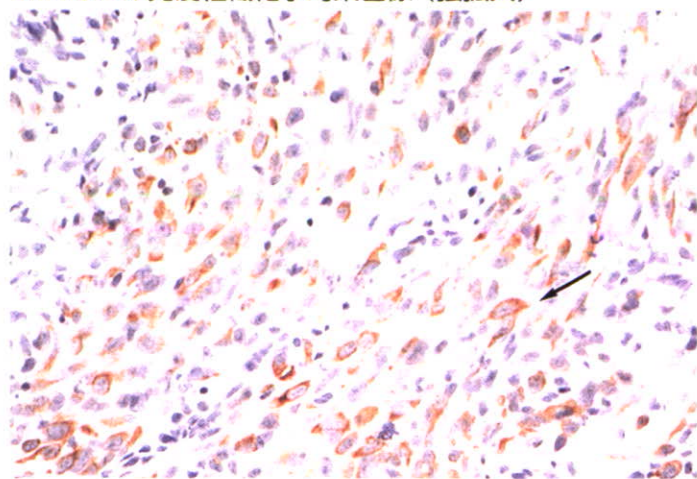


図6 肉腫型中皮腫

細胞質にびまん性に陽性所見を見る(→)。

の場合と同じであるが、卵巣の漿液性腺癌や腹膜の漿液性腫瘍ではCEAが陰性の例も多いことから、卵巣癌で陽性であることが多いBerEP4あるいはMOC-31を陰性マーカーとして用いることが勧められる。

2)肉腫型中皮腫(sarcomatoid mesothelioma)

胸膜の肉腫型中皮腫の場合、前述したさまざまな肉腫との鑑別が必要である。免疫組織化学的染色で、肉腫型中皮腫とさまざまな肉腫との比較を表3に示す⁷⁾。Calretinin, WT1は上皮型に比べると感度が低く、かつ陽性細胞の割合が小さいため、これを陽性マーカーに用いると誤診を生じやすい。さまざまな肉腫と比べて感度、特異度の高い陽性マーカーはCAM5.2(図6)あるいはAE1/AE3というcytokeratinに対する抗体である。陰性マーカーは、そのHE染色の組織像から疑われる肉腫のそれぞれに特異的な抗体を用いるのがよい。平滑筋肉腫ならdesminやh-caldesmon, 横紋筋肉腫ならmyoglobinやmyoD1, 悪性線維性組織球腫ならKP-1, solitary (localized) fibrous tumorならCD34などである。

Cytokeratinを肉腫型中皮腫の陽性マーカーとすると、問題になるのは肺の肉腫様癌(sarcomatoid carcinoma)との鑑別である。この場合、肺内の腫瘍の有無を必ず確認し、これを認める場合は肺癌の可能性が高いことを忘れてはいけない。

腹膜の肉腫型中皮腫を経験することはごく少ない。中皮腫の陽性マーカー、陰性マーカーの選択は胸膜と同様と考えてよい。

3)二相型中皮腫(biphasic mesothelioma)

二相型中皮腫では、上皮型の部分については上皮型中皮腫と同じ判断を、肉腫型の部分については肉腫型中皮腫と同じ判断をしてよい。

4)線維形成型中皮腫(desmoplastic mesothelioma)

線維性胸膜炎(図7-A)との鑑別が重要であるが、小さな生検材料での判断は免疫組織化学的染色を用いても難しい例が多い。増殖する紡錘形細胞については、胸膜炎ではcytokeratin(CAM5.2あるいはAE1/AE3)のみでなく、desmin(図7-B), α -SMAが陽性で、中皮細胞の性格と筋線維芽細胞(myofibroblast)の性格を併せて持つと思われる⁸⁾。一方、中皮腫では、腫瘍細胞は同じくcytokeratinは陽性であるが、desminは陰性となることが多い。また、MIB-1染色でG0期以外の増殖サイクルにある細胞(核の陽性所見を示す細胞)を数多く見た場合、中皮腫とする診断の一助となる。

5)上皮様中皮細胞の過形成

炎症病変やブラの表層に見る過形成性中皮細胞、あるいは線維性結合組織中に取り込まれた小腺腔を作る中皮細胞を腫瘍性とするか否かも難しい鑑別となる。これらを免疫組織化学的染色で見ると、過形成(非腫瘍性)の場合、desminが陽性でEMA, p53が陰性であることが多く、腫瘍性の場合には逆にdesminが陰性でEMA, p53が陽性であることが多い。

おわりに

これまで本邦においては中皮腫の発生数は少なく、

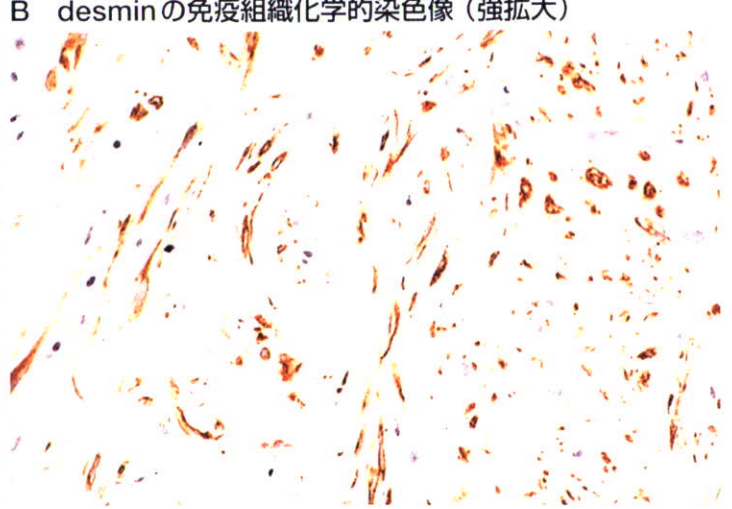
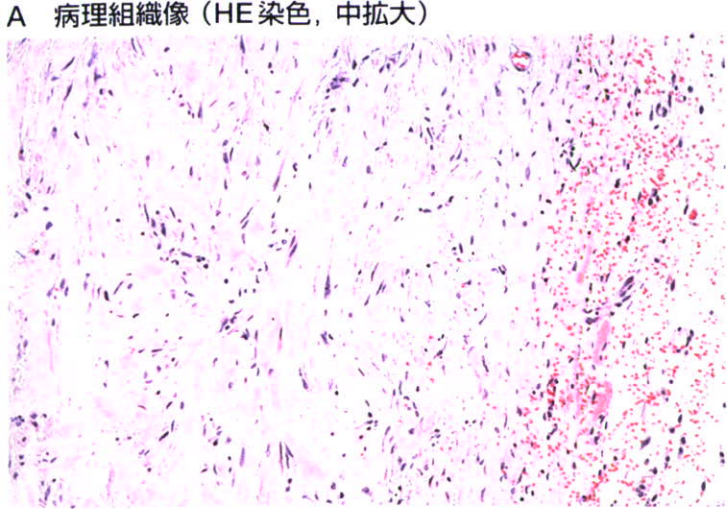


図7 線維性胸膜炎

A: 図4 と類似して膠原線維内に紡錘形細胞を見るが、細胞密度は低く、異型も乏しい。
 B: 紡錘形細胞の細胞質が陽性である。

個々の医療機関での経験が少なかったうえに、本稿で示したように、中皮腫の組織像は多彩で多くの鑑別疾患があることから、その病理診断は容易でないと言える。しかし、近年、中皮腫の発生数の増加があることは明らかであり、かつ患者の補償・救済制度

の運用に当たって、中皮腫の病理診断が確実になされるのが強く望まれている。これを受けて、免疫組織化学的染色の有用性が示されつつある現在、本邦において統一的な病理学的診断基準を作成し、診断精度の向上を図らなければならないと思われる。

文献

- 1) 武島幸男, 井内康輝: 胸膜の Localized (solitary) fibrous tumor の病理. 病理と臨床 **22**: 708-712, 2004.
- 2) Koss MN, Fleming M, Przygodzki RM, et al: Adenocarcinoma simulating mesothelioma: a clinicopathological and immunohistochemical study of 29 cases. Ann Diagn Pathol **2**: 93-102, 1998.
- 3) 福永真治: 腹膜原発漿液性腫瘍. 石倉 浩, 手島伸一 (編); 卵巣腫瘍病理アトラス. 文光堂, p.311-315, 2004.
- 4) WHO: Histological typing of lung and pleural tumours. 3rd Ed, Springer, Berlin, 1999.
- 5) 井内康輝, 武島幸男, 櫛谷 桂: 中皮腫の病理. 病理と臨床 **22**: 681-686, 2004.
- 6) Kushitani K, Inai K, et al: Immunohistochemical panels for distinguishing between epithelioid malignant mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma. Pathol Int. (in press)
- 7) Kushitani K, Inai K, et al: Differential diagnosis of sarcomatoid mesothelioma from sarcoma and sarcomatoid carcinoma using immunohistochemistry. (in submitted)
- 8) 井内康輝, 武島幸男: 悪性と誤りやすい良性疾患・良性と誤りやすい悪性腫瘍. 第1編 組織診編, 9. 胸膜. 病理と臨床 **24**: 58-63, 2006.

Summary

Pathology of Mesothelioma

Kouki Inai*, Yukio Takeshima*, Kei Kushitani*

Mesothelioma is divided into the diffuse type and localized type, and the former is far more frequent. Histologically it is classified into the epithelioid type, sarcomatoid type, and biphasic type as well as many other

specific variants. The wide histologic variety of mesothelioma makes differential diagnosis difficult, and it is recommended that immunohistochemical staining be performed to establish a definitive diagnosis.

* Department of Pathology, Graduate School of Biomedical Sciences Hiroshima University

中皮腫の病理

井内康輝¹・武島幸男¹・櫛谷 桂¹

¹広島大学大学院医歯薬学総合研究科病理学

Japanese Journal of Lung Cancer

肺 癌 第47巻 第3号 2007年6月

中皮腫の病理

井内康輝¹・武島幸男¹・櫛谷 桂¹

要旨——近年本邦においては、中皮腫発生の増加が著しい。これは1960年代から1990年代半ばにかけてのアスベストの大量使用の影響であり、中皮腫発生は2010年から2015年頃に最大1700例に達すると推測される。昨年、アスベスト曝露者の救済法が作られ、中皮腫患者の救済には中皮腫の病理診断が重要とされたが、現状では病理診断の精度は充分とはいえない。中皮腫の診断には組織型に従って適切な抗体を用いた免疫組織化学的染色が求められる。鑑別診断としては、上皮型では肺腺癌、肉腫型では真の肉腫や肺の肉腫様癌、腹膜の上皮型中皮腫では卵巣や腹膜の漿液性癌、線維形成型では線維性胸膜炎があげられる。小さな生検材料での中皮腫の初期段階の診断が、患者の予後改善には必須である。(肺癌. 2007;47:223-232)

索引用語——中皮腫, アスベスト曝露, 鑑別診断, 免疫組織化学的染色

Pathology of Mesothelioma

Kouki Inai¹; Yukio Takeshima¹; Kei Kushitani¹

ABSTRACT——Recently in Japan, the incidence of mesothelioma has been increasing. This is a reflection of the use of asbestos during the period between 1960's and mid 1990's. The maximum number of mesothelioma case is supposed to reach approximately 1700 cases per year by 2010 to 2015. Last year the law of relief on asbestos exposures was established and therefore, the pathological diagnosis is now very important for the compensation or relief of patients with mesothelioma, however the accuracy of pathological diagnosis as mesothelioma in Japan remains to be established. Immunohistochemical stainings using some precise antibodies according to the histological type of mesothelioma are recommended. The differential diagnosis includes adenocarcinoma of the lung, true sarcoma or sarcomatoid carcinoma of the lung, ovarian and peritoneal serous carcinoma or fibrous pleuritis. The diagnosis of mesothelioma at an early stage by small biopsy specimen is necessary for the cure of patients. (*JJLC*. 2007;47:223-232)

KEY WORDS——Mesothelioma, Asbestos exposure, Differential diagnosis, Immunohistochemical staining

はじめに

中皮腫は従来まれな腫瘍とされていたが、近年その増加が著しい。この増加の原因は、本邦におけるアスベストの使用は1960年代から急増し、その使用が法的に規制され始めた1990年代後半まで続いたことに加えて、その潜伏期（アスベストへの曝露の開始から中皮腫の発生までの期間）が平均約40年程度であることによる（Table

1）。すなわち、近年の増加はアスベスト使用量の急増期の反映であると考えられ、その使用量の推移からは今後30年程度は同程度あるいはそれ以上の中皮腫の発生が予測される。本邦でのアスベスト使用量（本邦でのアスベスト生産量は極めて少ないので、諸外国からの輸入量が使用量に相当する）のピークは1974年の約35万トンである（Figure 1）。欧米での検討によると、国全体としてアスベスト使用量約200トンにつき1例の中皮腫が発

¹広島大学大学院医歯薬学総合研究科病理学。

別刷請求先：井内康輝，広島大学大学院医歯薬学総合研究科病理学，〒734-8551 広島市南区霞1-2-3。

※第46回日本肺癌学会総会教育講演。

¹Department of Pathology, Graduate School of Biomedical Sci-

ences, Hiroshima University.

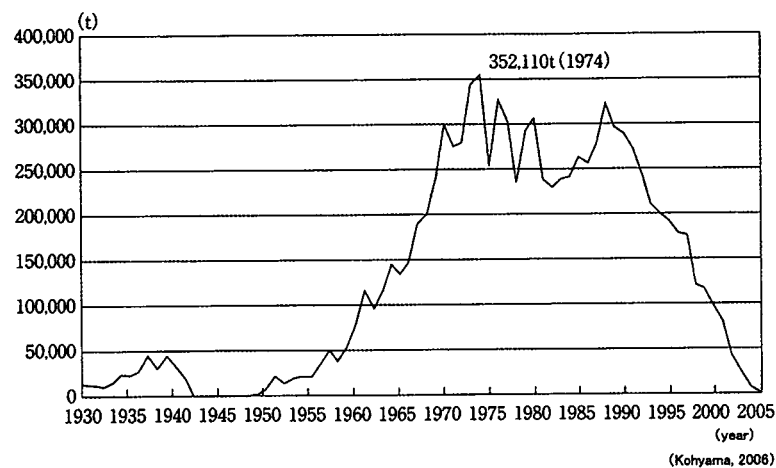
Reprints: Kouki Inai, Department of Pathology, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734-8551, Japan.

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

Table 1. Latent Period of Mesothelioma Estimated by Asbestos Exposure

Site	No. of case		Average (range) \pm S.D.
Pleura	70	Duration of exposure (years)	19.8 (2.3-42.7) \pm 11.3
		Age at diagnosis (years old)	60 (30-95) \pm 11.0
		Latent period estimated (years)	36.9 (11.5-54.2) \pm 9.8
Peritoneum	23	Duration of exposure (years)	21.3 (4.3-47.0) \pm 11.2
		Age at diagnosis (years old)	63 (49-76) \pm 6.0
		Latent period estimated (years)	41.1 (27.3-52.2) \pm 6.0
Total	93	Duration of exposure (years)	20.2 (2.3-47.0) \pm 11.3
		Age at diagnosis (years old)	61 (30-95) \pm 10.1
		Latent period estimated (years)	38.0 (11.5-54.2) \pm 9.2

(Morinaga et al, 2003)

**Figure 1.** Chronological change of the amount of import of asbestos in Japan (1930-2005).

生すると計算されていることから、本邦での中皮腫の発生の最大値は約 1700 例程度と思われるが、その数の中皮腫が発生する時期はその潜伏期からみて 2010~2015 年頃と推測される。アスベストが使用され始めてから 2004 年までの世界でのアスベストの総生産量は約 1 億 8000 万トンであり、そのうちアメリカが約 3000 万トン、日本は約 1000 万トン (約 6% に相当) を使用したといわれる。¹⁾ これを使用量 200 トンに対して 1 例の中皮腫発生の原則をあてはめると、日本ではアスベスト曝露に関連して 5 万例程度の中皮腫が発生すると考えられる。

もうひとつ重要なことは、従来中皮腫の発生はその多くがアスベストへの職業性曝露によると考えられ、職業病あるいは労災補償問題の範疇で扱われることが多かったが、2005 年夏に尼崎市のクボタ旧神崎工場周辺住民に中皮腫が集中して発生している (いわゆるクボタショック) ことが報道されて以降、アスベストを扱う工場の周辺住民、アスベストが使用された建物の居住者、アスベストが使用された製品の使用者などにも中皮腫が発生し

ていることが危惧されるようになった。すなわち、一般生活環境下においてもアスベスト曝露の被害者が存在することになり、これらの人々の救済をはかるために、2006 年 2 月、“石綿による健康被害の救済に関する法律” (以下、新法という) が公布され、同年 3 月より救済の申請が始まった。本邦の歴史の中には多くの公害問題 (水俣病、イタイタイ病など) の事例があるが、これほど迅速に被害者の救済制度が作られたのは始めてといえる。

こうして労災補償制度と新法によって、アスベストによる健康被害者の中でも中皮腫の診断が下された人は広く救済されることになった。新法では、中皮腫の診断の確からしさが担保されれば、アスベスト曝露を受けたことを証明できなくても救済を受けることが可能となった。労災では、アスベスト曝露作業に従事した期間が 1 年以上あるか、アスベスト肺の所見 (じん肺法で定める胸部 X 線写真の所見が第 1 型以上) があれば労災として認定される。以前は胸膜プラークが存在するか、または肺組織内にアスベスト小体あるいはアスベスト繊維が認

Table 2. Site of Mesothelioma in Japan

	Summary of questionnaire (1995-2002)		Statistics of death by Ministry of Health and Welfare and Labor (2003)	
	Original site (837 cases)	Revised site (116 cases)	Original site (837 cases)	Revised site (204 cases)
Pleura	77.4%	84.5%	64.5%	87.7%
Peritoneum	13.1%	10.3%	9.7%	11.2%
Pericardium	2.9%	2.6%	0.5%	0.5%
Tunica vaginalis	0.8%	1.7%	-	0.5%
Others	-	-	-	-
Unknown	11.7%	1.7%	23.3%	-

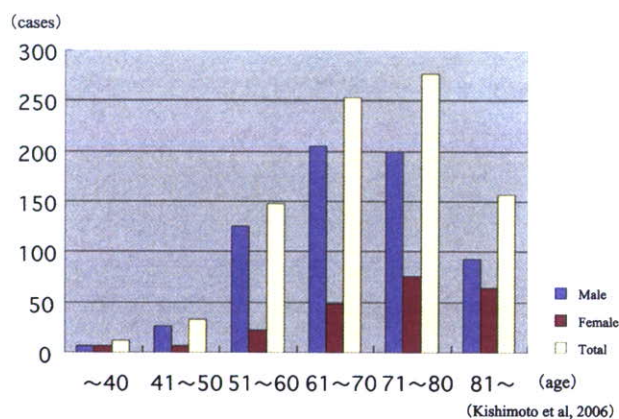


Figure 2. Age and sex distribution of dead cases by mesothelioma (2003).

められることが条件とされていたが、新法の制定と連動して2006年2月に認定条件は緩和されている。

以上のように、中皮腫の診断が確かであることが患者の救済にとって必須なこととなったが、現時点では、画像診断や血清マーカーでの臨床診断には確からしさを欠く面が多いことから、必然的に、病理診断の精度向上をはかることが重要かつ喫緊の課題となっている。そこで本稿では、本邦における中皮腫の病理診断の現状とその問題点について述べてみたい。

中皮腫の病理

1) 発生部位・好発年齢および性別

中皮腫は正常で中皮細胞の存在する漿膜のみに発生する。従って発生部位は胸膜、腹膜、心膜、精巣鞘膜に限られるが、そのうち胸膜の発生が圧倒的に多い (Table 2)。これは中皮腫の原因がアスベストへの曝露とするならば、経気道的なアスベスト繊維の吸引によって、末梢肺あるいは胸膜に病変がおこることは必然といえる。腹膜発生例は従来、高度な曝露がある労災補償の対象者にみられるとされていたが、新法にもとづく救済の申請例

をみると、比較的若い女性でアスベストへの曝露があったとは考えにくい例も多く存在し、アスベスト曝露以外の要因による中皮腫の発生があるのかを検討することが今後の重要な課題である。心膜例および精巣鞘膜例でも、アスベスト曝露の明らかな例はあるものの、経気道的曝露からのアスベスト繊維の体内での移動経路から考えて、アスベスト曝露による中皮腫の発生であるとの確証のない例も多い。

厚生労働省人口動態統計による2003年の中皮腫死亡例は878例である。その年齢、性別分布 (Figure 2) をみると、年齢は男性60歳代、女性70歳代にピークがあり、男女比は3:1である。² 欧米に比べ女性の割合が大きいことが本邦の中皮腫の特徴であり、前述のごとくアスベスト曝露以外の原因による中皮腫が存在する可能性も考えられる。

2) 肉眼所見

従来、限局型とびまん型に分けられてきたが、限局型中皮腫とされてきた例の多くがsolitary (localized) fibrous tumorとして中皮細胞由来あるいは中皮細胞への分化を示す腫瘍とは考えにくいことが判明して以降、³