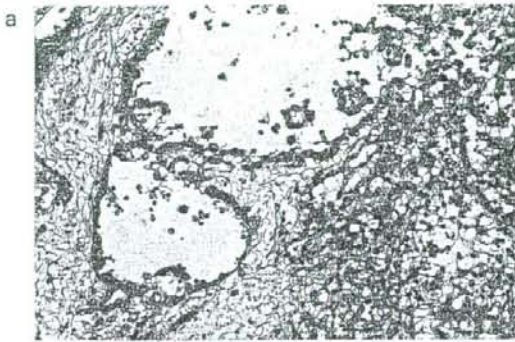
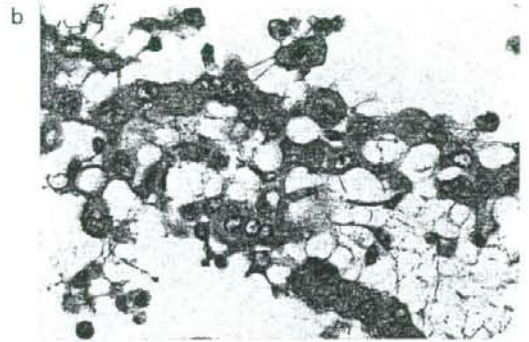


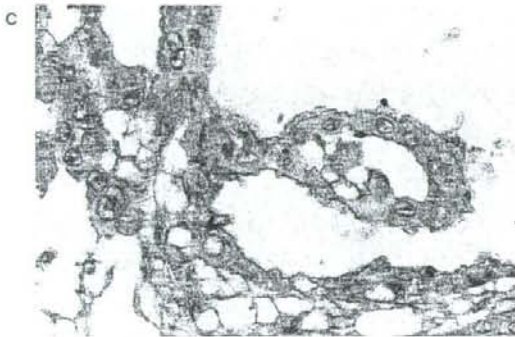
写真8 上皮型中皮腫の組織像



粘液を入れる大小の嚢胞をつくる。(H&E染色、弱拡大)

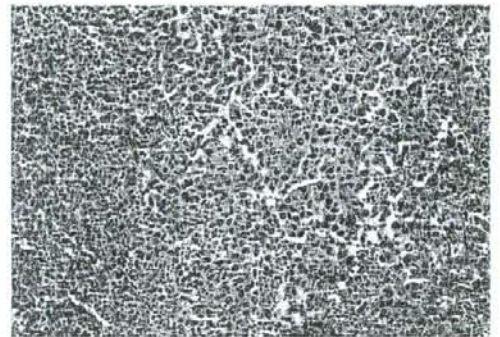


核は類円形で細胞質内には粘液を入れる空胞をみる。(H&E染色、弱拡大)



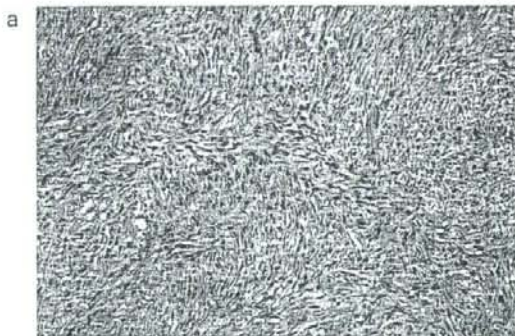
細胞膜表面および細胞質内空胞に酸性粘液を豊富にみる。(コロイド鉄染色、強拡大)。

写真9 低分化な上皮型中皮腫の組織像

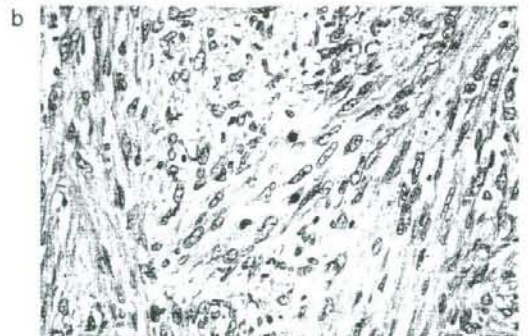


大型の上皮様細胞の充実性増殖からなる。(H&E染色、中拡大)

写真10 肉腫型中皮腫の組織像



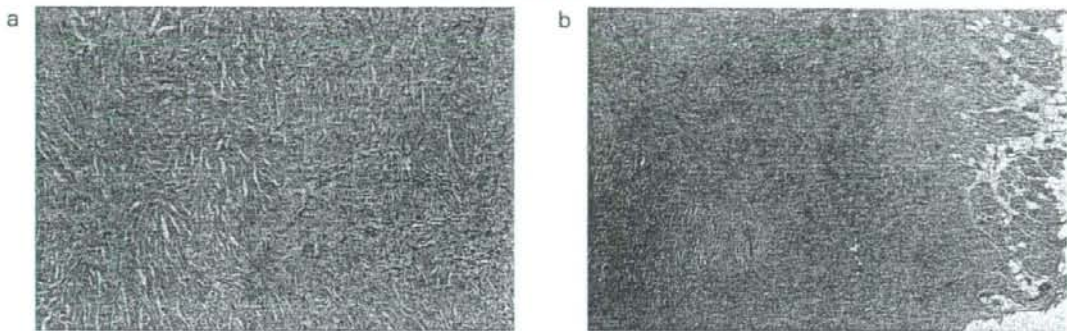
紡錘形細胞の花むしろ状の増生をみる。(H&E染色、弱拡大)



腫瘍細胞には核分裂像を多くみる。(H&E染色、弱拡大)

質は好酸性あるいは淡明である(写真10b)。細胞間の膠原線維の量は症例によって異なる。酸性粘液多糖類は存在するが、高分化な上皮型に比べるとはるかに少ない。これらのH&E染色の所見のみでは、軟部組織に生じる他の紡錘形あるいは多形細胞肉腫と区別できない。従って肉腫型中皮腫の診断には、後に述べる免疫組織化学的染色による鑑別が必須である。

写真11 線維形成型中皮腫の組織像



a 50%以上が膠原線維の密な増殖からなり、細胞密度は低い。(H&E染色、中拡大)

b 一部で横紋筋への浸潤を示す。(H&E染色、弱拡大)

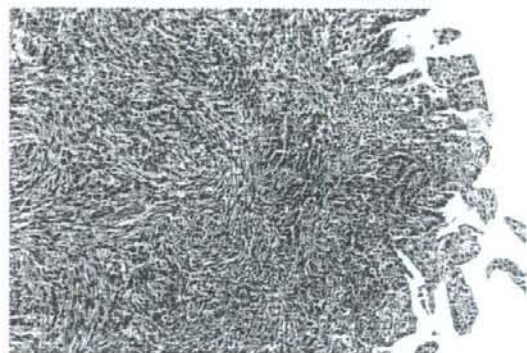
### 3) 線維形成型 desmoplastic type

肉腫型の亜型として位置づけられる。定義としては、腫瘍の50%以上が密な膠原線維の増殖からなり、腫瘍細胞の密度が低く、胸膜炎後の肉芽や瘢痕、良性の胸膜線維化などとの鑑別が必要となる(写真11a)。H&E染色の所見のみから中皮腫とする根拠としては、①異型核を示す細胞の増殖巣などの明らかな悪性所見を示す領域が存在する、②明瞭な壊死巣が存在する、③胸壁の脂肪組織や筋組織への浸潤像を認める(写真11b)、④遠隔転移を認める、の4項目のうち、ひとつ以上を認めることがあげられている。

### 4) 二相型 biphasic type

上皮型、肉腫型とみなしうる所見がそれぞれ腫瘍の10%以上含まれる例をいう(写真12)。それぞれの成分でみられる腫瘍細胞や組織構築の特徴は、上皮型、肉腫型の所見として述べたものと変るところはない。この二相型中皮腫は、原発、転移を問わず二相性を示す腫瘍、たとえば二相型滑膜肉腫 biphasic synovial sarcoma、癌肉腫 carcinosarcoma、肺芽腫 pulmonary blastoma、などとの鑑別が必要である。

写真12 二相型中皮腫の組織像



乳頭腺管状の腫瘍細胞の増殖と肉腫様の紡錘形細胞の束状の増殖が混在する。(H&E染色、中拡大)

### (3) 中皮腫の特殊型

WHO分類では特異な組織像を示す中皮腫は表5のようにあげられているが、頻度からいうと上の2者が多い。

リンパ組織球様中皮腫 lymphohistiocytoid mesothelioma とは、肉眼的には胸膜に多発性の結節をつくり、組織学的には淡好酸性の細胞質と類円形の核をもつ大型組織球様の腫瘍細胞からなり、かなり高度なリンパ球浸潤を伴う<sup>19</sup>。悪性リンパ腫あるいはリンパ上皮腫様癌 lymphoepithelioma-like carcinoma との鑑別が必要である。報告されている例の予後は、通

表5 特殊型とされる中皮腫 (WHO分類, 1999)

1	Lymphohistocytoid	リンパ組織球様中皮腫
2	Myxoid stroma deciduoid	粘液腫様間質脱落膜様中皮腫
3	With heterologous element	異所性成分をもつ中皮腫
4	Adenomatoid tumour-like	アデノマトイド腫瘍様中皮腫
5	Multicystic	多嚢胞型中皮腫
6	Clear cell	淡明細胞型中皮腫
7	Small cell	小細胞型中皮腫
8	Poorly differentiated or anaplastic variants	低分化型あるいは退形成型中皮腫
9	Containing osteoclastic giant cells	破骨細胞型巨細胞を含む中皮腫

常の上皮型中皮腫と変らない。

脱落腫様中皮腫は、脱落膜細胞に似た豊かな細胞質をもつ大型細胞の増生からなる。他の組織所見が混在する例が多く、純粹にこの所見のみからなる例は少ない。当初、石綿ばく露歴のない若い女性の腹腔内に生じるとされてきたが、近年、石綿ばく露歴をもつ男性例も報告されている<sup>20</sup>。

その他では、異所性成分をもつ中皮腫とは、軟骨様 chondroid、骨芽細胞様 osteoblastic、横紋筋芽細胞様 rhabdomyoblastic、神経細胞肉腫様 neurogenic sarcoma-like などと表現される異所性分化を示す腫瘍細胞群が混在する例をいう。多嚢胞性中皮腫は従来、cystic peri-

表6 上皮型中皮腫と肺腺癌との鑑別に有用な免疫組織化学的所見 (参考文献<sup>26</sup>より改変)

マーカー\陽性率	上皮型中皮腫 (n=60)	肺腺癌 (n=50)
Calretinin	100%	8%
Cytokeratin 5/6	100%	2%
WT1	93%	0%
Thrombomodulin	77%	14%
Mesothelin	100%	38%
N-cadherin	73%	30%
HBME-1	85%	68%
CD44S	73%	48%
MOC-31	8%	100%
E-cadherin	40%	88%
BG-8 (Lewisy)	7%	96%
TTF-1	0%	74%
CEA	0%	88%
B72.3 (TAG-72)	0%	84%
Leu-M1 (CD15)	0%	72%
Ber-EP4	18%	100%
CA19-9	0%	48%
EMA	93%	100%
Vimentin	55%	38%

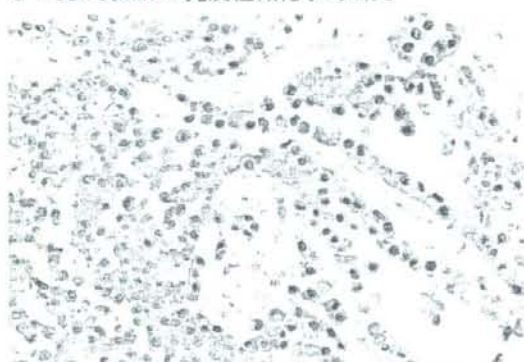
toneal mesothelioma, peritoneal inclusion cyst, inflammatory or postoperative cystなどの名称が用いられてきた病変であるが、反応性中皮細胞の増殖病変である可能性が否定できていない。主として中年女性にみられ、約半数の例には骨盤内の手術歴あるいは炎症や子宮内膜症などの既往がある。肉眼的にはぶどうの房状でゼラチン様物質をいれる多数の嚢胞からなる。組織学的には、嚢胞内面に一層の異型性の低い中皮細胞の被覆をみる。近年、この中皮細胞にエストロゲン及びプロゲステロンレセプターが証明されるという報告がある。<sup>21</sup>

WHO分類ではさらに、小細胞型中皮腫<sup>22</sup>、良性のアデノマトイド腫瘍との鑑別が難しい中皮腫、淡明な細胞質をもつ腫瘍細胞のみからなる中皮腫、破骨細胞型の巨細胞をまじえる中皮腫などがとりあげられているが、これらはごく少ない。

WHO分類にはとりあげられていないが、低悪性で予後のよい上皮型中皮腫の亜型として、高分化乳頭状中皮腫 well-differentiated papillary mesothelioma、という概念がある。<sup>23</sup>約半数は腹膜に生じ、アスベスト曝露歴も約半数にしか証明されていない。粘液腫状の間質をもつ乳頭構造が表層性に拡がり、中皮細胞下への浸潤はないか、あってもごく僅かである。

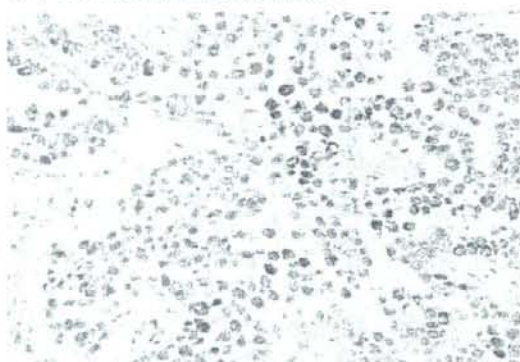
写真13 高分化な上皮型中皮腫

a : calretinin の免疫組織化学的所見



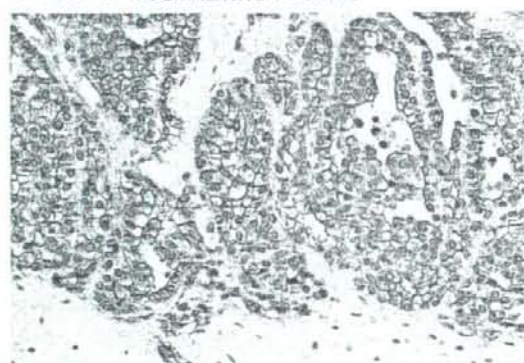
びまん性に陽性所見をみるが、とくに核に強陽性である。(強拡大)

b : WT1 の免疫組織化学的所見



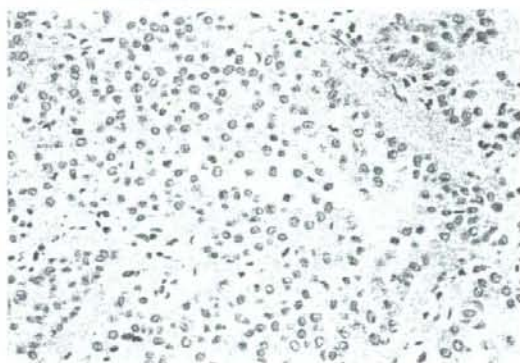
核に陽性を示す点が特徴である。(強拡大)

c : D2-40 の免疫組織化学的所見



細胞膜に陽性を示す。(強拡大)

d : CEA の免疫組織化学的所見



腫瘍細胞は全く陰性である。(強拡大)

写真14 上皮型中皮腫と鑑別すべき肺腺癌の胸膜浸潤の所見 (H&amp;E 染色、中拡大)

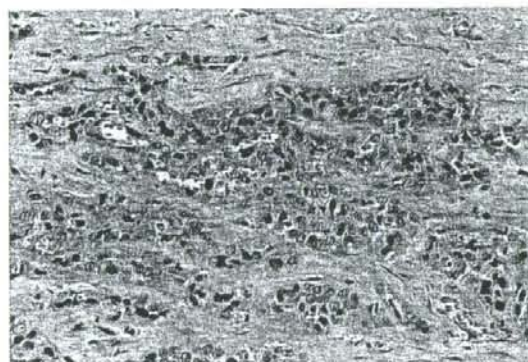


写真15 肺腺癌の CEA の免疫組織化学的所見



一部の腫瘍細胞の細胞質が陽性所見を示す。

#### 4 鑑別診断と免疫組織化学

##### (1) 上皮型中皮腫と肺腺癌との鑑別

前述したように、肺末梢に生じた腺癌が中皮腫様の拡がりを示すことは時に経験する。この場合、肉眼的には、肺内腫瘍の存在の有無を詳細に観察する必要がある。従来は、組織化学的染色によって間質及び腫瘍細胞の細胞膜・細胞質にヒアルロン酸にとむ酸性粘液多糖類をみること、電子顕微鏡的観察によって、細胞表面に細く長い microvilli をみることが特徴とされてきた。Microvilli 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も中皮腫では有意に大きいことが示されている<sup>24</sup>。しかし、上記の所見は分化のよい中皮腫に限られることや、電子顕微鏡的観察には労力が必要で時間もかかることから、鑑別の方法として使われることは近年少なくなりつつある。

これに代って免疫組織化学的染色が頻用される。表 6 に示すように、中皮腫では calretinin (写真13a)、WT-1 (写真13b) が核において100% 近く陽性であり、D2-40 (写真13c)、thrombomodulin は、細胞膜に陽性である<sup>25</sup>。一方、腺癌でのこれらの陽性度が低いことから、鑑別における有用性が高い。逆に、CEA (写真13d)、TTF-1は腺癌で陽性率が高く (写真14、15)、中皮腫では陽性率はきわめて低い。その他には EMA、mesothelin なども鑑別に用いられるが、両者の鑑別の点からみると有用性は低い。これらの所見をみる時、上皮型中皮腫でもその分化の程度を判断する必要がある。Calretinin は高分化上皮型では核につよく陽性を示すが、分化度が下るにつれて陽性細胞の割合は小さくなり、その陽性所見も明確でなくなる。従って、免疫組織化学的染色の所見のみに頼りすぎた診断にならないよう、留意すべきである。

##### (2) 肉腫型中皮腫と真の肉腫との鑑別

前述のごとく H&E 染色による組織所見のみでは真の肉腫との鑑別は難しい。表 7 のように、cytokeratin に対する抗体である CAM5.2 (写真16a) あるいは AE1/AE3 及び WT1 が鑑別に有用である<sup>26</sup>。Calretinin (写真16b) は上皮型ほど陽性細胞の割合は大きくない。真の

表7 肉腫型中皮腫と肉腫、肉腫様癌との鑑別に有用な免疫組織化学的所見 (参考文献<sup>27</sup>より改変)

腫瘍\陽性率	Pan-cytokeratin	Cytokeratin 5/6	Calretinin	WT-1	Thrombomodulin	Smooth-muscle-actin
上皮型中皮腫 (n=10)	100%	100%	100%	69%	81%	50%
肉腫型中皮腫 (N=20)	70%	0%	70%	10%	70%	60%
肉腫 (n=24)	17%	4%	17%	4%	38%	58%
肉腫様癌 (N=10)	90%	0%	60%	0%	40%	10%

肉腫では、それぞれの肉腫にH&E染色での組織所見のみならず、免疫組織化学的所見に特徴があるので、これらを証明できれば肉腫型中皮腫の陰性マーカーとする。例えば末梢神経鞘腫瘍 malignant nerve sheath tumor におけるS-100蛋白、筋原性腫瘍におけるdesmin、平滑筋肉腫におけるh-caldesmon、 $\alpha$ -SMA (smooth muscle actin)、横紋筋肉腫におけるMyoD1、myogeninなどである。しかし、これらの免疫組織化学的染色に用いるマーカーは、肉腫型中皮腫でも一部の例で限局性に陽性となることは心得ておくべきである。

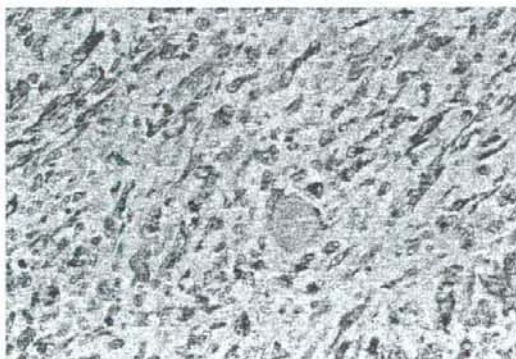
一方、肉腫様変化を示す癌 sarcomatoid carcinoma との鑑別も重要である。肉腫様変化を示す癌では、当然cytokeratinに対する抗体であるCAM5.2、AE1/AE3は陽性となるので肉腫型中皮腫との鑑別にこれらを用いることができない。肉眼所見としては、肺内に原発したと考える腫瘍が存在するかが決め手であり、全体像をみることができず小さな生検材料で判断を求められる場合は、画像所見などから肺内の腫瘍の存在を確認できれば肺癌である<sup>26</sup>。すなわち、免疫組織化学的染色の結果に頼らない総合的判断が求められる。

### (3) 二相型中皮腫と他の二相性を示す腫瘍との鑑別

二相性を示す腫瘍の中で滑膜肉腫の特徴は、発生年齢が若いこと、限局性の腫瘍を作るこ

写真16 肉腫型中皮腫

a : CAM5.2の免疫組織化学的所見



びまん性に細胞質に陽性所見を示す。(強拡大)

b : calretininの免疫組織化学的所見



一部の核あるいは細胞質に陽性所見をみる。(強拡大)

とが多いこと、免疫組織化学的染色では上皮様部分は calretinin、EMA、cytokeratin 陽性を示し、肉腫様部分でも calretinin は部分的には陽性となる。従って免疫組織化学的染色では鑑別できない。最も決め手となるのは、染色体分析で X:18 転座をみることや、RT-PCR 法による SYT-SSX 融合遺伝子産物の検出である。<sup>27</sup> 肺芽腫では、上皮様部分は primitive な上皮であり、中皮細胞とは異なり、肉腫様部分も primitive な間質である。癌肉腫では、上皮様部分は多様な形態をとるが中皮細胞の特徴（例えば calretinin の陽性所見など）を示さないことが鑑別点となる。

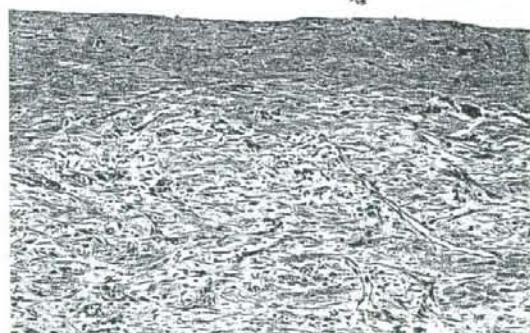
#### (4) 中皮腫と中皮細胞の反応性増殖との鑑別

良悪性の鑑別は患者の治療の選択の上で最も重要な鑑別である。まず漿膜の中皮細胞の良性増殖あるいは過形成と上皮型中皮腫の鑑別では、胸膜の深部あるいは胸壁の脂肪組織などへの浸潤をみるのが中皮腫の診断の最もよい指標である。しかし、非腫瘍性の中皮細胞が滲出物の器質化の過程で肥厚した胸膜にとりこまれることもあり、浸潤の判断には注意を要する。線維性胸膜炎と線維形成型中皮腫の鑑別は最も難しい。炎症の場合は胸腔側で細胞密度が高くかつ細胞異型があり、胸壁側では細胞密度は低く膠原線維の量が多いという zonation（層状構造）を示すこと、また、胸膜表面に対して垂直で細長い毛細血管をみるのが特徴とされる（写真17）。<sup>28</sup> 免疫組織化学的染色では、反応性中皮細胞増殖では desmin の陽性率が高く（写真18）、EMA や p53 の陽性率が低いと報告されていることも鑑別診断に用いることができる。<sup>29</sup>

#### (5) 中皮腫と Localized fibrous tumor (LFT) との鑑別

LFT は、石綿へのばく露と無関係に、性差を問わずどの年齢にも発生する。肉眼的には 2~40 cm（平均 6 cm）大の周囲との境界明瞭な比較的硬い腫瘤をつくる。多くは有茎性で、約 80% は臓側胸膜に付着する（写真19a）。肺実質内に発生することもある。断面の色調は

写真17 胸膜炎の組織像



胸腔側（図上）により細胞密度が高いという層状構造がみられ、垂直で細長い毛細血管をみる。（H&E 染色、中拡大）

写真18 胸膜炎における desmin の免疫組織化学的所見



増殖する紡錘形細胞は細胞質に陽性所見を示す。（強拡大）

写真19 localized fibrous tumor

a : 肉眼像



12 13 14 15 16 17 18 19 20

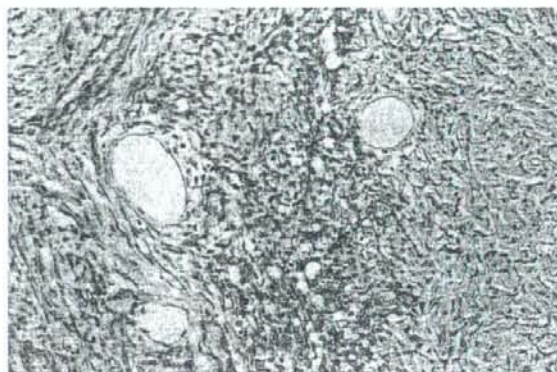
臓側胸膜に茎をもって附着する。

b : 組織像



紡錘形細胞の増生は血管周皮腫に似た構造を示す。(H&amp;E染色、弱拡大)

c : 免疫組織化学的所見



CD34の陽性所見は中皮腫との鑑別に有用である。(中拡大)

灰白色あるいは一部で黄色で、出血を伴うこともある。組織学的には、紡錘形細胞の増殖からなるが、その細胞密度は部位によりことなる。配列は patternless pattern とよばれる特徴のない像を示すが、部分的には血管周皮腫様パターン pericytoma-

tomatous pattern、線維肉腫にみる herring-bone パターンなどを伴う (写真19b)。免疫組織化学的染色では、CD34が陽性であることが診断に有用である (写真19c)。この所見はLFTに特異的とはいえないが、中皮腫では全く陰性である。Cytokeratin, desmin、S-100蛋白は陰性である<sup>30)</sup>。生物学的態度として多くは良性であるが、悪性の経過をとることもある。悪性例は、大きさが10 cm 以上であり、組織学的に多くの核分裂像 (4個以上/10HPF)、異型核分裂や細胞の多形性をみること、壊死をみることが報告されている。

## 5 分子生物学的所見

中皮腫の細胞株を用いた研究では、1、2、3、4、5、6、7、9、11、17、22番染色体において、欠失 deletion や転座 translocation が報告されているが、とくに核型分析によって、構造変化は1、3、9番染色体に多くみられ、break point は proximal 1p、3p、proximal 3p、9p に集中しているとされている。Comparative genomic hybridization (CGH) 法による解析では、遺伝子レベルの狭い範囲での loss や gain も報告されているが、



中皮腫に特異的な変化を示す領域は今のところ見いだされていない。Loss of heterozygosity (LOH) 解析では、癌抑制遺伝子の存在を示唆する shortest region が見出されているが、これまでのところ、いずれの region から中皮腫に特異的な癌抑制遺伝子を見出すに至っていない。

WT1 (Wilms' tumor suppressor gene) は染色体11p13に存在する泌尿生殖器系組織に発現する転写因子であり、この不活性化は Wilms 腫瘍の発生と関連するといわれてきたが、ヒトの中皮腫でも WT1 の点突然変異あるいは欠失が認められている。<sup>31</sup> 腫瘍発生への関与については不明であるが、抗 WT1 モノクローナル抗体は、前述のごとく免疫組織化学的染色で肺腺癌との鑑別に用いられている。

SV40は rhesus monkey cell culture から分離されたウイルスであり、in vitro で細胞の transformation をおこす。このウイルスと腫瘍発生との関連は、その large T viral antigen (Tag) が RB 蛋白、p53蛋白と結合して、これらをも不活性化することによると考えられる。また、実験的なハムスターの胸腔内への SV40の投与によって中皮腫が発生し、SV40の感染が中皮細胞のテロメラーゼ活性を促すと報告されている。<sup>32</sup> ヒトの中皮腫でもその47.6%に SV40-like DNA sequence が見いだされ、かつ SV40に汚染されたポリオウイルス、アデノウイルスのワクチンが1950年代、1960年代に使用されていたという事実もあって、SV40と中皮腫発生との関連性については今後も検討する必要がある。

近年、手法が確立されつつあるマイクロアレイを用いて、31例の中皮腫と150例の肺腺癌を比較した報告をみると、中皮腫では Calretinin、VAC- $\beta$ 、MRC OX-2、PTGIS、KIAA 0977の発現量が高く、腺癌では TACSTD1、claudin-7、TITF-1が高値を示した。Real-time quantitative RT-PCR を用いた遺伝子発現の研究では、4種類の遺伝子 (KIAA0977、GDIA1、the L6-related expressed sequence tag [EST]、cytosolic thyroid hormone-binding protein (CTHBP)) の発現によって、予後のよい群 (36ヶ月) と悪い群 (7ヶ月) を分けることができた<sup>33</sup>とされている。また、別の報告では、16遺伝子が up-regulated、26遺伝子が down-regulated であったと報告されている。Up-regulated gene には、糖代謝に関与する hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1)、qp96 (adenotin)、lung-related resistance protein (LRP)、galectin-3 binding protein、Mr 67,000 laminin receptor などが含まれている。<sup>34</sup>

以上のように分子・遺伝子レベルでの研究に関しては、腫瘍の発生機序の解明や、予後の推測因子あるいは分子標的治療のターゲットなどを特定できる状況ではなく、今後の多くの研究の積み重ねが求められる。

井内康輝

## 参考文献

- 1 Craighead JE (1982) The pathology of asbestos-associated diseases of the lung and pleural cavities : Diagnostic criteria and proposed grading schema. *Arch Pathol Lab Med* 106 : 544-596
- 2 Consensus Report (1997), asbestos, asbestosis and cancer : the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. *Scand J Work Environ Health* 23 : 311-316
- 3 Hillerdal G, Henderson DW (1997) Asbestos, asbestosis, pleural plaques and lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 23 : 93-103
- 4 Mollo F, Magnani C, Bo P et al (2002) The attribution of lung cancers to asbestos exposure. A pathologic study of 924 unselected cases. *Am J Clin Pathol* 117 : 90-95
- 5 立山義朗, 井内康輝, 米原修治他 (1993) アスベスト曝露と肺癌との相関—手術摘出肺を用いた病理学的検討 病理と臨床 11 : 967-972
- 6 Hammar SP, Dodson RF (1993) Type and morphology of lung cancer associated with asbestos exposure. In *Pulmonary Pathology* (Dal, DH & Hammar, SP), pp 967-969
- 7 Karjalainen A, Anttila S, Heikkilä L et al (1993) Lobe of origin in lung cancer among asbestos-exposed patients with or without diffuse interstitial fibrosis. *Scand J Work Environ Health* 19 : 102-107
- 8 岸榎健太郎 (1995) ヒト肺内に沈着するアスベスト繊維の分析—殊に肺癌、悪性中皮腫発生との相関 広大医誌 43 : 279-296
- 9 Nelson HH, Wiencke JK, Gunn L et al (1998) Chromosome 3 p14 alterations in lung cancer : evidence that FHIT exon deletion is a target of tobacco carcinogens and asbestos. *Cancer Res* 58 : 1804-1807
- 10 Nelson HH, Christiani DC, Wiencke JK et al (1999) K-ras mutation and occupational asbestos exposure in lung adenocarcinoma : asbestos-related cancer without asbestosis. *Cancer Res* 59 : 4570-4573
- 11 北川正信 (1992) 中皮組織の腫瘍、現代病理学大系20、軟部組織、中山書店、東京、253-277
- 12 England DM, Hochholzer L, McCarthy MJ (1989) Localized benign and malignant fibrous tumor of the pleura. *Am J Surg Pathol* 13 : 640-658
- 13 Koss MN, Fleming M, Przygodzki RM (1998) Adenocarcinoma simulating mesothelioma : a clinicopathological and immunohistochemical study of 29 cases. *Ann Diag Pathol* 2 : 93-102, 1998.
- 14 村上知之, 亀井敏昭, 井内康輝 (2004) 心膜・腹膜および精巣鞘膜発生の中皮腫. 病理と臨床 22 : 701-707, 2004
- 15 World Health Organization (1999) *Histological typing of lung and pleural tumours*, Third Edition, Springer, Geneva, 51-54
- 16 日本肺癌学会 (2003) 臨床・病理肺癌取扱い規約、改訂第6版、金原出版、東京、109-156
- 17 Galateau-Salle F, Abdalsamad I, Brambilla E (2000) Interobserver variability in the diagnosis of malignant mesothelioma : preliminary experience of the French Mesothelioma Panel (Mesopath Group) of the National Mesothelioma Survey Program (PNSM), 1998, *Mod Pathol* 13 : 209
- 18 Cantin R, Al-Jabi M, McCaughey WTE (1982) Desmoplastic diffuse mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 6 : 215-222
- 19 Henderson DW, Attwood HD, Constance TJ et al (1988) Lymphohistocytoid mesothelioma : a rare lymphomatoid variant of predominantly sarcomatoid mesothelioma. *Ultras Pathol* 12 : 367-384
- 20 Shanks JH, Harris M, Banerjee SS et al (2000) Mesotheliomas with decudoid morphology — a morphologic spectrum and a variant not confined to young females. *Am J Surg Pathol* 24 : 285-

- 21 Sawh RN, Malpica A, Deavers MT et al (2003) Benign cystic mesothelioma of the peritoneum : a clinicopathologic study of 17 cases and immunohistochemical analysis of estrogen and progesterone receptor status. *Hum Pathol* 34 : 369-374
- 22 Mayall FG, Gibbs AR (1992) The histology and immunohistochemistry of small cell mesothelioma. *Histopathology* 20 : 47-51
- 23 Galateau-Salle F, Vignaud JM, Burke L et al (2004) Well-differentiated papillary mesothelioma of the pleura-a series of 24 cases. *Am J Surg Pathol* 28 : 534-540
- 24 小武家俊博、米原修治、井内康輝 他 (1987) 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 : 1290-1299
- 25 Kushitani K, Takeshima Y, Amatya VJ et al. Immunohistochemical marker panels for distinguishing between epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Pathol Inter* 2007 ; 57 : 190-199.
- 26 Kushitani K, Takeshima Y, Amatya VJ et al. Differential diagnosis of sarcomatoid mesothelioma from sarcoma and sarcomatoid carcinoma using immunohistochemistry. *Pathol Inter* 2007 (in press)
- 27 Aubry MC, Bridge JA, Wickert R et al (2001) Primary monophasic synovial sarcoma of the pleura. *Am J Surg Pathol* 25 : 776-781
- 28 US-Canadian Mesothelioma Reference Panel (2000) The Separation of benign and malignant mesothelioma proliferations. *Am J Surg Pathol* 24 : 1183-1200
- 29 Attanoos RL, Griffin A, Gibbs AR (2003) The use of immunohistochemistry in distinguishing reactive from neoplastic mesothelium. A novel use for desmin and comparative evaluation with epithelial membrane antigen, p53, platelet-derived growth factor-receptor, p-glycoprotein and bcl-2. *Histopathology* 43 : 231-238
- 30 武島幸男、井内康輝 (2004) 胸膜の Localized (solitary) fibrous tumor の病理 病理と臨床 22 : 708-712
- 31 Park S, Schalling M, Bernard A (1993) The Wilms tumours gene WT 1 is expressed in murine mesoderm-derived tissues and mutated in a human mesothelioma. *Nat Genet* 4 : 415-420
- 32 Foddis R, De Rienzo A, Broccoli D (2002) SV40 infection induces telomerase activity in human mesothelial cells. *Oncogene* 21 : 1434-1442
- 33 Gordon GJ, Jensen RV, Hsiao LL (2002) Translation of microarray data into clinically relevant cancer diagnostic tests using gene expression ratios in lung cancer and mesothelioma. *Cancer Res* 62 : 4963-4967
- 34 Singhal S, Wiewrodt R, Malden LD (2003) Gene expression profiling of malignant mesothelioma. *Clin Cancer Res* 9 : 3080-3097

【MOOK 肺癌の臨床 2008-2009】

中皮細胞増殖の良・悪性の病理組織学的鑑別診断

櫛谷 桂 武島幸男 井内康輝

株式会社 篠原出版新社

# 診断・治療 [中皮腫・胸膜, 縦隔腫瘍]

## 中皮細胞増殖の良・悪性の病理組織学的鑑別診断

榑谷 桂, 武島 幸男, 井内 康輝

### はじめに

中皮腫は、わが国においてはまれな腫瘍であったが近年増加傾向にあり、さらに今後急激な患者の増加が予想されている<sup>1)</sup>。これに伴い病理医が中皮腫の病理組織学的診断を行う機会も増加すると考えられるが、症例数が少なく、個々の施設における経験が限られるため、診断の方法や精度は施設間、病理医間での格差が大きく、従来行われてきた中皮腫の病理診断の約10%程度は誤診の可能性がある<sup>2)</sup>とされる。

中皮腫の病理組織学的鑑別診断の対象となる疾患は多岐にわたるが<sup>3)</sup>、多くはヘマトキシリン・エオジン(HE)染色標本における形態像の観察に免疫組織化学的染色の結果を加味することによって鑑別診断がなされる。これらのうち、最も頻度が高い胸膜上皮型中皮腫と肺腺癌の鑑別に関しては、過去に多くの研究があり、免疫組織化学的染色による鑑別診断の方法に関するコンセンサスが形成されつつあるが<sup>4)</sup>、その他の鑑別診断に関してはいまだ十分な検討がされておらず、一定の見解を得るに至っていない。

本稿では、中皮腫の病理組織学的鑑別診断の中でも治療の選択にかかわることから最も慎重でなければならないにもかかわらず、いまだその病理組織学的鑑別診断に関するコンセンサスが得られていない非腫瘍性胸膜病変との鑑別に関して、現在診断に有用と考えられている所見と鑑別の方法について述べてみたい。

### 1 上皮型中皮腫と反応性中皮細胞過形成の鑑別

近年、胸腔鏡による診断が積極的に行われるようになり、中皮腫の早期像あるいは初期像が病理学的に診断される機会が少しずつ増えつつある。しかし、切除されたブラの周囲や胸膜プラークを含む限局性の胸膜線維化巣の表層などにおいても中皮細胞の増殖をみることもあるため、胸膜の表層部分のみに中皮細胞の増殖を認める場合、これを腫瘍性とするか否かは判断が難しくなる。

炎症を伴ったブラなどの胸膜表面に立方状ないし低円柱状に腫大した中皮細胞がしばしば観察されるが、多くの場合これらの中皮細胞は単層で、乳頭状構造や間質への浸潤を疑わせる所見はない。このような病変はsimple mesothelial hyperplasiaと呼ばれ<sup>5)</sup>、中皮腫との鑑別が問題となることはない。しかし、中皮細胞の重層化した増殖や、胸膜表面に限局して存在しても個々の細胞に高度の細胞異型性を認める場合があり、炎症によって反応性に腫大・増生した非腫瘍性中皮細胞なのか、上皮型中皮腫の初期像(mesothelioma-in-situ)なのかの鑑別が問題となる。また、肥厚した臓側胸膜あるいは壁側胸膜表層において、中皮細胞からなる小腺腔様構造を膠原線維性組織中に認める場合、繰り返された炎症によって取り込まれた非腫瘍性中皮細胞なのか上皮型中皮腫の初期浸潤像なのか鑑別しなければならない。また、細胞異型性が低いが、中皮細胞が乳頭状増殖像を示す場合は、高分化型乳頭状中皮腫(well differentiated papillary mesothelioma)と反応性中皮細胞過形成の鑑別が必要となる<sup>5)</sup>。高分化型乳頭状中皮腫の乳頭構造は、小血管の増生を伴った線維性間質の表層を1層の均一な立方状の中皮細胞が被覆し、中皮細胞の異型は軽度であり、原則として浸潤性増殖は認めないとされるが<sup>6)</sup>、実際の切片上では判断に迷う例も少なくない。中皮細胞増殖が腫瘍性であるか否かは、基本的には図1に示すように浸潤の深さで決めることが奨められ

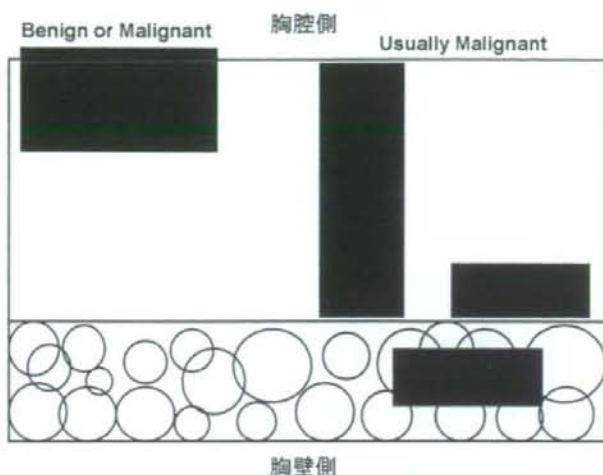


図1 肥厚した胸膜における中皮細胞の分布による良悪性の鑑別  
(文献4, p1185より引用・改変)

ているが<sup>21)</sup>、この立場は一般的に浸潤のない病変は悪性腫瘍としないという見解に基づいている。こうした場合は異型性のある中皮細胞の増殖を“atypical mesothelial proliferation”として良悪性の判定を避ける傾向にある<sup>5)</sup>。非腫瘍性中皮細胞が胸膜組織内に存在する場合は、繰り返された胸膜炎においては明瞭な層形成(zonation)を伴った線維性あるいは器質化胸膜炎の像が観察されることが多いため、これを見い出して胸膜炎であることを確認することが有用である。小さな生検材料しか病理診断に提供されない場合は上記のような浸潤や炎症の存在の判断も不可能となるので、臨床医が生検を行う際には、できる限り量を多く、かつ胸膜の全層を含む組織を採取することをお願いしたい。

これまで、反応性中皮細胞過形成と上皮型中皮腫の鑑別のために免疫組織化学的染色を行った報告はいくつかある(表1)<sup>8-20)</sup>。Ramaelら<sup>8)</sup>、Kafiriら<sup>12)</sup>、Espositoら<sup>13)</sup>は、中皮腫では多くの症例がp53蛋白陽性であったのに対して、非腫瘍性中皮細胞はいずれもp53蛋白陰性であったと報告している。Curyら<sup>11)</sup>、Attanoosら<sup>15)</sup>、Wolanskiら<sup>16)</sup>は、中皮腫の多くがEMA(epithelial membrane antigen)陽性であったのに対して、非腫瘍性中皮細胞ではEMA陽性の症例は少なかったと報告している。また、Attanoosら<sup>15)</sup>と Scoones & Richman<sup>18)</sup>は、多くの中皮腫がdesmin陰性であったのに対して、非腫瘍性中皮細胞ではdesmin陽性を示す例が多かったと報告している。われわれも45例の上皮型中皮腫と31例の非腫瘍性中皮細胞について、desmin, EMA, p53蛋白, その他の抗体を用いて鑑別を試みたが(表2)(Data Not Published), これによると、正常中皮細胞ないし反応性中皮細胞過形成においてはdesminが陽性、EMAは陰性である一方(図2), 分化型上皮型中皮腫では多くの例でdesminは陰性であり、EMAが陽性(図3)である。p53蛋白は、われわれの検討においても、反応性中皮細胞過形成において過剰発現を示すことはほとんどなく、中皮腫であることを示唆する所見と考えられる。しかし、中皮腫における陽性率は30%未満にとどまることから、陽性マーカーとしては感度が低く、陽性でない例を中皮腫でないとする事ができない点が難点である。また、MUC-1, Ki-67も中皮腫の陽性マーカーとしての有用性が示唆されるが、感度、特異度の面でEMA, desminに劣る。

結論として、EMA, p53, desminの所見を良悪性の鑑別に使うことに否定的な見解を述べる報告もあるが<sup>9)</sup>、参考所見として使うことには有用性が認められる<sup>21)</sup>。また最近、胸膜中皮腫と非腫瘍性中皮細胞の鑑別における有用性が期待される新たな抗体としてGLUT-1などが報告されており<sup>22)</sup>、今後のさらなる有用性の高いマーカーの検討が待たれる。

表1 免疫組織化学的染色による上皮型中皮腫と非腫瘍性中皮細胞の鑑別に関する報告例

マーカー	報告者	陽性率	
		上皮型中皮腫	非腫瘍性中皮細胞
p53	Ramael <sup>7)</sup>	25/33 (75.8%)	0/40 (0%)
	Mayall <sup>8)</sup>	19/35 (54.3%)	0/20 (0%)
	Cagle <sup>9)</sup>	19/40 (47.5%)*	0/13 (0%)
	Cury <sup>10)</sup>	30/31 (96.8%)*	13/20 (65%)
	Kafiri <sup>11)</sup>	14/20 (70%)*	0/20 (0%)
	Esposito <sup>12)</sup>	30/35 (85.7%)*	0/20 (0%)
	Roberts <sup>13)</sup>	68/94 (72.3%)	9/11 (81.8%)
	Attanoos <sup>14)</sup>	27/60 (45%)	0/40 (0%)
EMA	Cury <sup>10)</sup>	30/31 (96.8%)*	5/20 (25%)
	Roberts <sup>13)</sup>	74/94 (76.6%)	6/11 (54.5%)
	Attanoos <sup>14)</sup>	48/60 (80%)	8/40 (20%)
	Wolanski <sup>15)</sup>	103/141 (73.0%)*	0/73 (0%)
Desmin	Attanoos <sup>14)</sup>	6/60 (10%)	34/40 (85%)
	Hurlimann <sup>16)</sup>	9/16 (56.3%)*	—
	Scoones <sup>17)</sup>	4/27 (14.8%)	8/10 (80%)
Bcl-2	Cury <sup>10)</sup>	0/31 (0%)*	0/20 (0%)
	Attanoos <sup>14)</sup>	0/15 (0%)	0/15 (0%)
	Segers <sup>18)</sup>	5/62 (80.6%)*	0/44 (0%)
p170gp	Roberts <sup>13)</sup>	36/88 (40.9%)	2/11 (18.2%)
	Ramael <sup>19)</sup>	29/30 (96.7%)	0/35 (0%)

\* 中皮腫の組織亜型不明

表2 上皮型中皮腫と非腫瘍性中皮細胞における各マーカーの陽性率

マーカー	分化型上皮型中皮腫	非腫瘍性中皮細胞
Calretinin	45/45 (100%)	31/31 (100%)
EMA	44/45 (97.8%)	7/31 (22.6%)
Desmin	7/45 (15.6%)	29/31 (93.5%)
MUC-1	43/45 (95.6%)	11/31 (35.5%)
p53	22/38 (28.9%)	0/31 (0%)
Ki-67	28/43 (65.1%)	5/31 (16.1%)

※括弧内は陽性率。p53, Ki-67は腫瘍全体の10%以上、それ以外は1%以上に陽性所見を認めるものを陽性とする。

## 2 線維形成型中皮腫と線維性あるいは器質化胸膜炎の鑑別

線維形成型中皮腫とは、腫瘍の50%以上の領域が肉芽様あるいは瘢痕様の細胞密度の低い線維性結合組織からなり、一部に高い細胞密度や細胞異型性をみること、胸膜外の脂肪組織や骨格筋組織あるいは肺への浸潤または壊死の存在などで示される悪性所見をみる例と定義されるが<sup>6)</sup>、一部の生検で診断が求められる場合、時間の経過した胸膜炎との鑑別が難しくなる。線維形成型中皮腫(図4)と線維性あるいは器質化胸膜炎(図5)の鑑別点は表3のようにあげられている<sup>7)</sup>。いわゆる“zonation”(層状構造)とは、図5

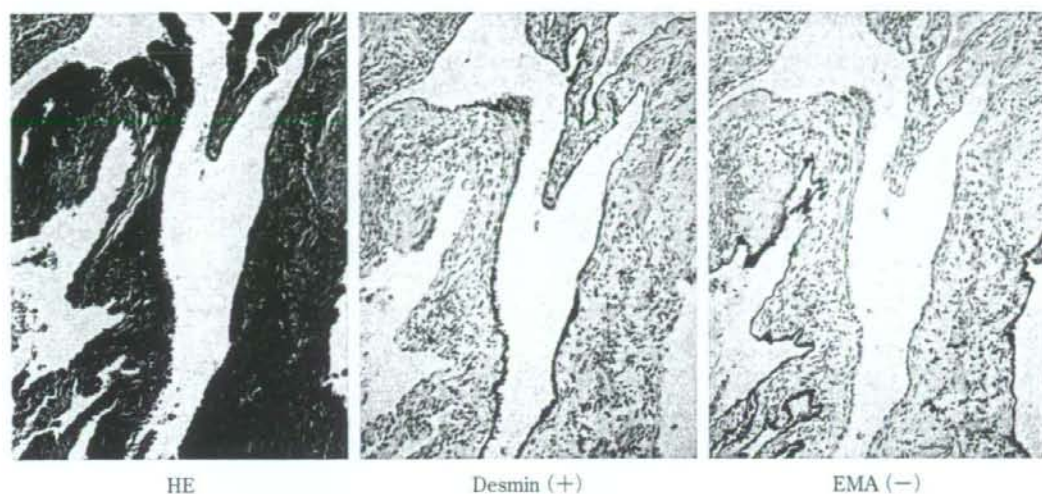


図2 反応性中皮細胞過形成の組織所見 (HE染色および免疫組織化学的染色)  
中皮細胞はdesminに陽性、EMAは陰性である。一方、肺胞上皮細胞がEMAに陽性を示している。

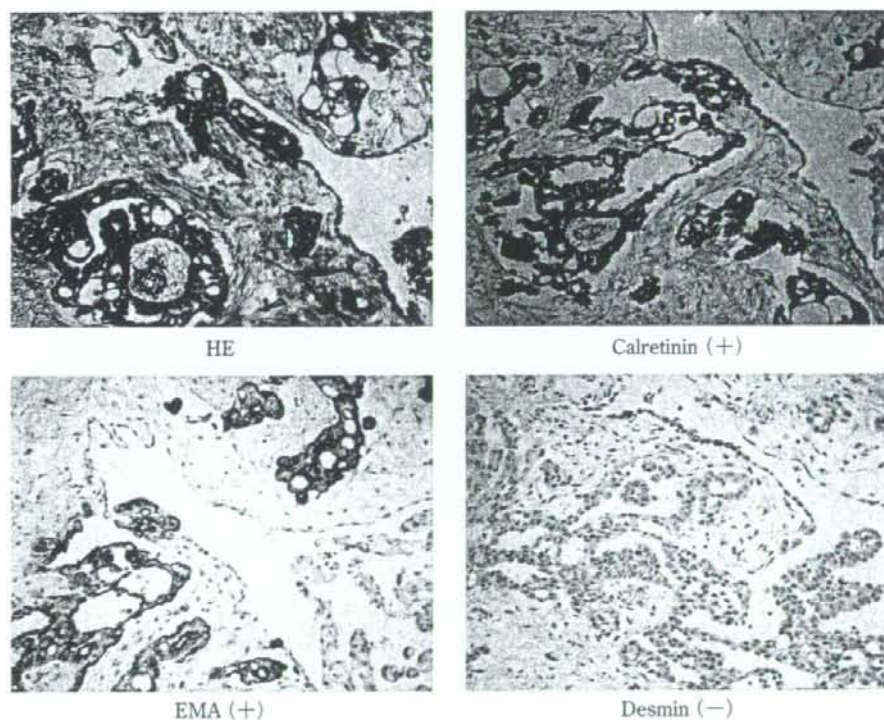


図3 上皮型中皮腫の組織所見 (HE染色および免疫組織化学的染色)  
腫瘍細胞はcalretinin, EMAに陽性、desminは陰性である。一方、小型立方状~扁平な非腫瘍性中皮細胞がcalretinin, desminに陽性を示している。



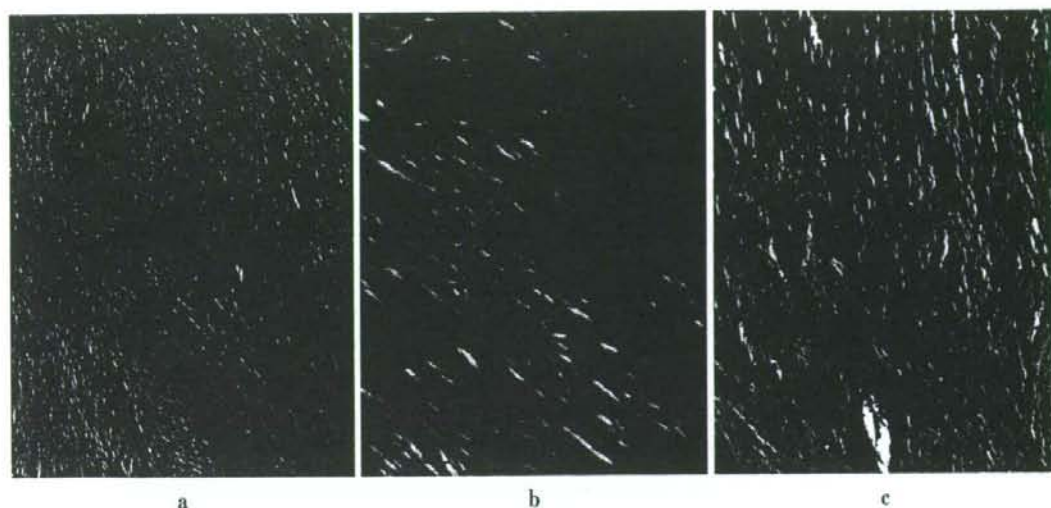


図4 線維形成型中皮腫の組織所見 (HE染色)

層形成はみられず (a), 癒痕組織様の領域 (b) と細胞密度・細胞異型度の高い領域 (c) からなる。

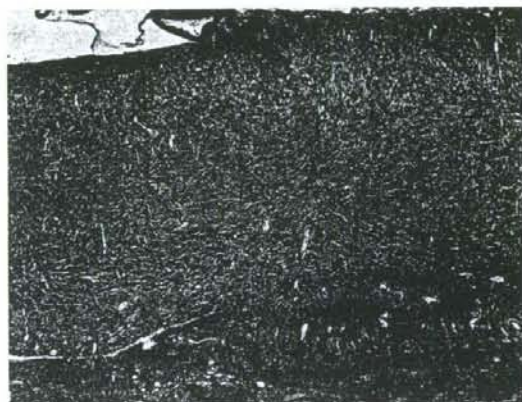


図5 線維性胸膜炎の組織所見 (HE染色)

胸腔側にはフィブリンの滲出を伴い、毛細血管の増生が目立つ肉芽組織様の像を経て膠原線維の増生が目立つ癒痕組織様の像へ移行する層状構造 (“zonation”) を示す。胸膜表面に対し垂直方向に走行する毛細血管が目立つ。

に示すように、胸腔側にフィブリンの滲出を伴い毛細血管の増生が目立つ領域があり、胸壁側へ近づくに従って徐々に膠原線維が豊富になって細胞密度は低くなるという細胞密度の段階的変化のことである。表層側で増殖する毛細血管は、細長く胸膜に対し垂直方向に走行することが特徴であるとされる。脂肪組織、骨格筋などの間質への浸潤性増殖は悪性の根拠となるが、胸膜炎が胸壁軟部組織まで波及した場合、脂肪組織や骨格筋組織を取り込むように線維化が生じ、浸潤性増殖との鑑別が困難な場合もある。

小さな生検材料での診断を求められる場合、胸膜の全層が観察できないため、zonationや浸潤性増殖の有無が判断できず、診断に苦慮することが多い。また、悪性の根拠となる肉腫様所見も腫瘍の一部にしか

表3 線維性あるいは器質化胸膜炎と線維形成型中皮腫の鑑別点

線維性あるいは器質化胸膜炎	線維形成型中皮腫
細胞密度の段階的变化 ("zonation") あり 表層側→高い, 深部→低い	"zonation"を認めない
表層側の細胞は異型的である	異型性は低い
胸膜表面に対し垂直な毛細血管あり	毛細血管は目立たない
間質 (深部脂肪組織) への進展なし	間質への浸潤あり
壊死巣なし	壊死巣あり
肉腫様所見を示す部分なし	肉腫様所見を示す部分あり
間質 (深部脂肪組織) への結節状進展なし	間質への結節状進展あり

(文献5より引用・改変)

認められない場合があるので、小さい検体ではこの部分が採取されない可能性が高くなる。したがって、上皮型中皮腫と反応性中皮細胞過形成の鑑別で述べたと同様に、生検に際しては胸膜の全層が検体に含まれるような材料が採取されることが肝要である。

一般的には高度の細胞異型は悪性の根拠となるが、線維形成型中皮腫と線維性胸膜炎の鑑別においては必ずしもこの原則は当てはまらず、胸膜炎の表層にみられる紡錘形細胞が高度の炎症性異型を示し、中皮腫細胞は異型性が低く線維芽細胞様に見える、という通常とは逆のパターンを示すことに注意する必要がある。この細胞異型のみで中皮腫の判断をすると大きな誤りをおかすことが多い。

免疫組織化学的染色による線維形成型中皮腫と線維性あるいは器質化胸膜炎の鑑別に関する報告は過去には少ない。Manganoらは、線維形成型中皮腫におけるp53蛋白陽性率は線維性胸膜炎より高かったものの、統計学的な有意差は認められなかったと報告している<sup>23)</sup>。また、Curyらは、14例の線維性胸膜炎のうち3例(21.4%)がp53蛋白陽性、6例(42.9%)がEMA陽性であり、bcl-2は全例が陰性であったと報告しており<sup>11)</sup>、Scoonesらは、線維性胸膜炎10例のうち9例がdesmin陽性を示したと報告している<sup>18)</sup>。しかし、これらの報告では、線維形成型中皮腫と線維性胸膜炎の間での各マーカーの陽性率の比較は行われておらず、これらのマーカーの鑑別診断における有用性は現時点では明確でない。

われわれの自験例における検討(Data Not Shown)では、線維性あるいは器質化胸膜炎では、表層近くに増殖する紡錘形細胞は中皮細胞マーカー(calretinin, WT1, D2-40など)およびcytokeratin(AE1/AE3, CAM5.2)に陽性を示し、中皮細胞の性格を示している。また、線維形成型中皮腫とは異なりdesminが陽性を示す。さらに $\alpha$ -smooth muscle actin(SMA)も陽性で、筋線維芽細胞myofibroblastの性格も併せ持つと考えられる(図6)。これは、中皮細胞は元来二相型の組織像、すなわち上皮細胞様性格と間葉系細胞様性格を示す能力があることを示唆している。一方、線維形成型中皮腫では、calretinin, cytokeratinは陽性であるが、desminは陰性(図7)である。Desminは上皮様の中皮細胞過形成と上皮型中皮腫の鑑別でも有用であったが、線維形成型中皮腫と線維性胸膜炎の鑑別においても有用であり、中皮細胞が腫瘍性か否かのよい指標と考えられる。

## まとめ

胸膜中皮腫と非腫瘍性胸膜病変の鑑別では、少量の生検材料による診断を行う際に胸膜の全層が観察できず、診断が困難となる場合が多い。生検を行う際には必ず胸膜の全層が検体に含まれるよう、可能な限り深く、十分な量の組織を採取することを改めて強調したい。免疫組織化学的染色ではdesmin, EMAなどが鑑別に有用であるが、これらの鑑別診断における役割は現時点では感度・特異度が低く、補助的なものにとどまるといわざるを得ない。今後、網羅的な遺伝子解析などの研究の進展によって胸膜中皮腫と非腫瘍性胸膜病変の鑑別に有用な方法が開発されることが期待される。

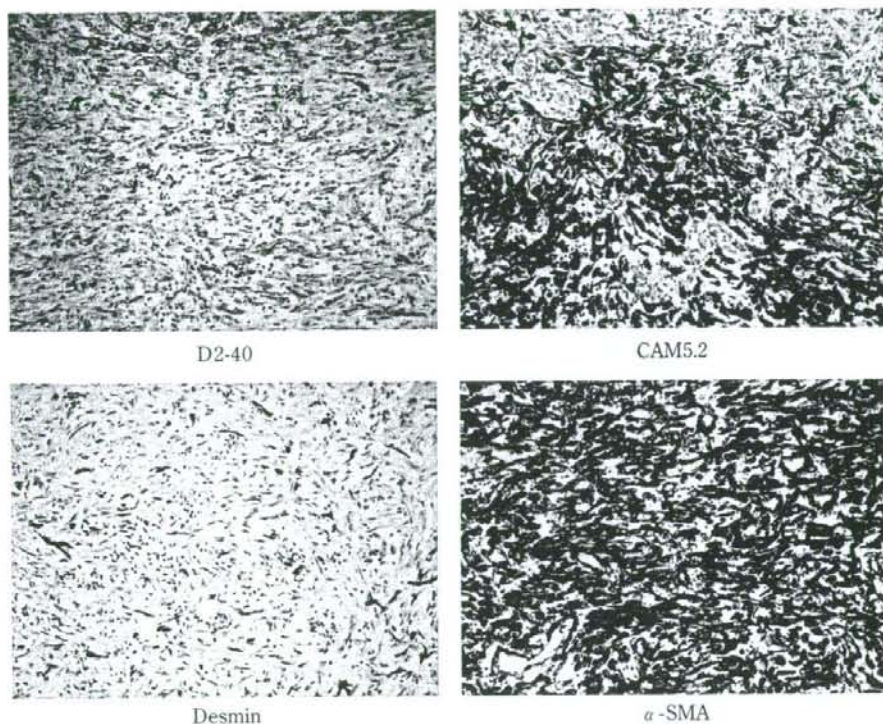


図6 線維性胸膜炎の組織所見 (免疫組織化学的染色)

増生する紡錘形細胞は中皮細胞系マーカーのD2-40, CAM5.2に加え, desmin,  $\alpha$ -SMAが陽性を示す。

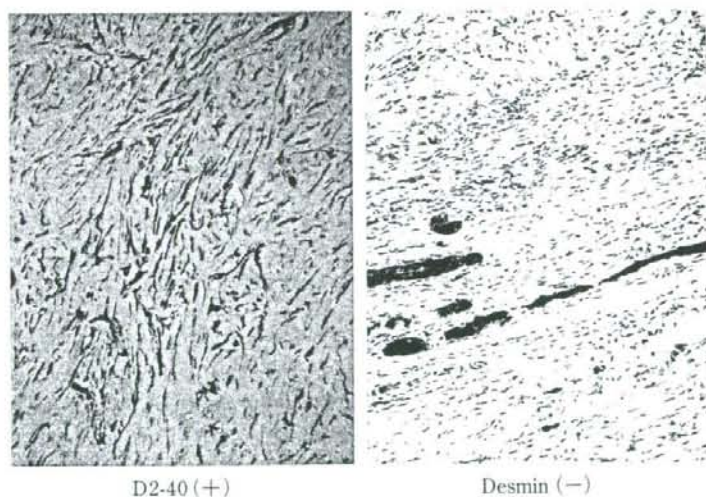


図7 線維形成型中皮腫の組織所見 (免疫組織化学的染色)

腫瘍細胞は中皮細胞系マーカーのD2-40に陽性を示したが, desminは陰性である。腫瘍の浸潤により巻き込まれた胸壁の骨格筋組織がdesminに陽性を示している。

## 文 献

- 1) 森永謙二：中皮腫の疫学，病理と臨床 22：660-666, 2004
- 2) 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，MOOK肺癌の臨床2007-2008，篠原出版社，東京，263-273, 2007
- 3) 井内康輝，武島幸男，榎谷 桂：胸膜中皮腫の病理学的鑑別診断と免疫組織化学的染色の有用性，胸膜中皮腫診療ハンドブック，中外医学社，東京，100-110, 2007
- 4) Ordóñez NG. What are the current best immunohistochemical markers for the diagnosis of epithelioid mesothelioma? A review and update. *Hum Pathol* 38: 1-16, 2007
- 5) Churg A, Cagle PT, Roggli VL: Separation of benign and malignant mesothelial proliferations. AFIP Atlas of Tumor Pathology, Series 4, Tumors of the serosal membranes, Silver spring, AFIP Press, 83-102, 2006
- 6) 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, IARC Press, Lyon, 2004
- 7) Churg A, Colby TV, Cagle PT, et al: The separation of benign and malignant mesothelial proliferations. *Am J Surg Pathol* 24: 1183-1200, 2000
- 8) Ramael M, Lemmens G, Eerdeken C, et al: Immunoreactivity for p53 protein in malignant mesothelioma and non-neoplastic mesothelium. *J Pathol* 168: 371-375, 1992
- 9) Mayall FG, Goddard H, Gibbs AR: p53 immunostaining in the distinction between benign and malignant mesothelial proliferations using formalin-fixed paraffin sections. *J Pathol* 168: 377-381, 1992
- 10) Cagle P, Brown R, Lebovitz R: p53 immunostaining in the differentiation of reactive processes from malignancy in pleural biopsy specimens. *Hum Pathol* 25: 443-448, 1994
- 11) Cury P, Butcher D, Corrin B, Nicholson A: 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: 251-257, 1999
- 12) Kafiri G, Thomas DM, Shepherd NA, et al: p53 expression is common in malignant mesothelioma. *Histopathology* 21: 331-334, 1992
- 13) Esposito V, Baldi A, De Luca A, et al: p53 immunostaining in differential diagnosis of pleural mesothelial proliferations. *Anticancer Res* 17: 733-736, 1997
- 14) Roberts F, Harper C, Downie I, et al: Immunohistochemical analysis still has a limited role in the diagnosis of malignant mesothelioma. A study of thirteen antibodies. *Am J Clin Pathol* 116: 253-262, 2001
- 15) Attanoos RL, Griffin A, Gibbs AR: The use of immunohistochemistry in distinguishing reactive from neoplastic mesothelium. A novel use for desmin and comparative evaluation with epithelial membrane antigen, p53, platelet-derived growth factor-receptor, P-glycoprotein and Bcl-2. *Histopathology* 43: 231-238, 2003
- 16) Wolanski KD, Whitaker D, Shilkin KB, et al: The use of epithelial membrane antigen and silver-stained nucleolar organizer regions testing in the differential diagnosis of mesothelioma from benign reactive mesothelioses. *Cancer* 82: 583-590, 1998
- 17) Hurlimann J: Desmin and neural marker expression in mesothelial cells and mesothelioma. *Hum Pathol* 25: 753-757, 1994
- 18) Scoones D, Richman P: Expression of desmin and smooth muscle actin in mesothelial hyperplasia and mesothelioma. *J Pathol* 169s: 166A, 1993
- 19) Segers K, Ramael M, Singh SK, et al: Immunoreactivity for bcl-2 protein in malignant mesothelioma and non-neoplastic mesothelium. *Virchows Arch* 424: 631-634, 1994
- 20) Ramael M, van den Bossche J, Buysse C, et al: Immunoreactivity for P-170 glycoprotein in malignant mesothelioma and in non-neoplastic mesothelium of the pleura using the murine monoclonal antibody JSB-1. *J Pathol* 167: 5-8, 1992
- 21) International Mesothelioma Panel: Immunohistochemical findings in reactive versus neoplastic processes. Pathology of malignant mesothelioma, Springer, London, 145-147, 2006
- 22) Kato Y, Tsuta K, Seki K, et al: Immunohistochemical detection of GLUT-1 can discriminate between reactive mesothelium and malignant mesothelioma. *Mod Pathol* 20: 215-220, 2007
- 23) Mangano WE, Cagle PT, Churg A, et al: The diagnosis of desmoplastic malignant mesothelioma and its distinction from fibrous pleurisy. A histologic and immunohistochemical analysis of 31 cases including p53 immunostaining. *Am J Clin Pathol* 110: 191-199, 1998