

investigations.^{16,20,27,29,34,44} The findings related to the grading of reactivity are also very similar to those reported by Ordóñez.⁶ Among the negative markers of epithelioid mesothelioma, CEA had the highest sensitivity and specificity. Due to its high sensitivity and specificity, CEA continues to be one of the best negative markers of mesothelioma.

The first investigation on the potential of CA19-9 as a marker for distinguishing between epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma was conducted by Ordóñez in 1989.⁴¹ In his study, CA19-9 positivity was reported in nine (39%) of the 23 lung adenocarcinomas, but not in any of the 19 epithelioid mesotheliomas. Since then, several other studies have been published.^{27,51-53} In the most recent study, which is a comparative investigation of a variety of markers, CA19-9 reactivity was reported in 16 (53%) of the 30 adenocarcinomas at various sites, but not in any of the 28 epithelioid mesotheliomas. Ordóñez concluded that CA19-9 was useful and should be part of the four-marker panel recommended for distinguishing between epithelioid mesotheliomas and adenocarcinomas. The present results indicated that this marker is one of the negative markers of epithelioid mesothelioma; but its sensitivity and specificity in epithelioid mesothelioma is not sufficiently high to distinguish between epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma.

In 1992, using the K1 anti-mesothelin antibody on frozen tissue specimens, Chang *et al.* reported the expression of this marker in all 15 epithelioid mesotheliomas, but not in any of the 23 lung adenocarcinomas.⁵⁴ These investigators concluded that mesothelin could be a useful immunohistochemical marker for discriminating between these malignancies. However, recent studies have shown that mesothelin is strongly expressed in other carcinomas, particularly serous carcinomas of the ovary, pancreatic adenocarcinomas, and in some squamous cell carcinomas.⁵⁵⁻⁵⁹ In the present study there was no significant difference with respect to the immunoreactivity between epithelioid mesotheliomas and lung adenocarcinomas. These results indicate that this marker is not useful in discriminating these tumors.

Since the first investigation on the potential of vimentin immunostaining in the diagnosis of epithelioid mesothelioma by Churg in 1985,⁶⁰ a large number of reports have been published with conflicting conclusions, but some controversy remains regarding its potential in the diagnosis of epithelioid mesothelioma.^{6,19,37,39,41,43,49,50,61} The results of the present study indicate that this marker is useful as one of the positive markers of epithelioid mesothelioma. However, its specificity in epithelioid mesothelioma is not sufficiently high to distinguish between epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma.

To date, there are few reports that have examined the sensitivity and specificity of various combinations of antibodies for their usefulness in diagnosis of epithelioid mesotheliomas. In previous investigations Riera *et al.* recommended

the combination of CEA, BG8, and BerEP4,⁶² Abutailly *et al.* recommended E-cadherin and TTF-1,⁷ and Yaziji *et al.* recommended calretinin, BG8, and MOC-31 as the first-line antibodies.⁶³ In the present study, among the combinations of two or three antibodies, the combination of WT1 and CEA had the highest sensitivity, and the combination of CEA, calretinin and either WT1 or thrombomodulin had the highest specificity. The combination of WT1 and CEA had 100% sensitivity, but specificity of this combination was insufficient to distinguish lung adenocarcinoma from mesothelioma. Consequently, the present results suggest that the first-line antibodies for the differential diagnosis of epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma should be CEA, calretinin and either WT1 or thrombomodulin.

In the present study we did not evaluate podoplanin or D2-40 mAb, which appear to be highly specific and sensitive mesothelial markers.⁶⁴⁻⁶⁶ The two reports describing podoplanin expression in epithelioid mesothelioma and adenocarcinoma suggest that it is highly specific for epithelioid mesothelioma.^{65,66} However, D2-40 also recognized ovarian serous carcinomas in one of the two previous studies,⁶⁴ and therefore, does not appear to be highly specific for epithelioid mesothelioma. So far, it should be considered that their utility in routine diagnostic work has not yet been completely determined. Further research on these antibodies would clarify their utility in discriminating between these tumors.

CONCLUSION

It is suggested that the combination of CEA, calretinin and either WT1 or thrombomodulin is the most useful antibody panel for distinguishing between epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. Further studies, including whole genome expression profiles of epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma, will clarify several useful positive and negative markers for the differential diagnosis of these tumors in the near future.⁶⁷

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the pathologists at 36 other institutions for allowance of immunohistochemical staining and the analysis of the results, and Ms Midori Nagai (Technical Center, Hiroshima University) for her excellent technical assistance.

REFERENCES

- 1 Hammar SP, Bockus DE, Remington FL *et al.* Mucin-positive epithelial mesotheliomas: A histochemical, immunohistochemi-

- cal, and ultrastructural comparison with pulmonary mucin producing pulmonary adenocarcinoma. *Ultrastruct Pathol* 1996; **20**: 293-325.
- 2 Henderson DW, Shilkin KB, Whitaker D *et al.* The pathology of malignant mesothelioma, including immunohistology and ultrastructure. In: Henderson DW, Shilkin KB, Langlois SL *et al.*, eds. *Malignant Mesothelioma*. New York, NY: Hemisphere, 1992; 69-166.
 - 3 Ordóñez NG, Mackay B. The roles of immunohistochemistry and electron microscopy in distinguishing epithelial mesothelioma of the pleura from adenocarcinoma. *Adv Anat Pathol* 1996; **3**: 273-93.
 - 4 Henderson DW, Comin CE, Hammar SP *et al.* Malignant mesothelioma of the pleura: Current surgical pathology. In: Corrin B, ed. *Pathology of Lung Tumors*. New York, NY: Churchill Livingstone, 1997; 241-80.
 - 5 Ordóñez NG. The immunohistochemical diagnosis of epithelial mesothelioma. *Hum Pathol* 1999; **30**: 313-23.
 - 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.
 - 7 Abutally AS, Addis BJ, Roche WR. Immunohistochemistry in the distinction between malignant mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma: A critical evaluation of new antibodies. *J Clin Pathol* 2002; **55**: 662-8.
 - 8 Amin KM, Litzky LA, Smythe WR *et al.* Wilms' tumor 1 susceptibility (WT1) gene products are selectively expressed in malignant mesothelioma. *Am J Pathol* 1995; **146**: 344-56.
 - 9 Gerwin BI. Asbestos and the mesothelial cell: A molecular trail to mitogenic stimuli and suppressor gene suspects. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994; **11**: 507-8.
 - 10 Kleymenova EV, Yuan X, LaBate ME *et al.* Identification of a tumor-specific methylation site in the Wilms tumor suppressor gene. *Oncogene* 1998; **16**: 713-20.
 - 11 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.
 - 12 Park S, Schalling M, Bernard A *et al.* The Wilms tumour gene WT1 is expressed in murine mesoderm-derived tissues and mutated in a human mesothelioma. *Nat Genet* 1993; **4**: 415-20.
 - 13 Walker C, Ruiten F, Yuan X *et al.* Wilms' tumor suppressor gene expression in rat and human mesothelioma. *Cancer Res* 1994; **54**: 3101-6.
 - 14 Collins CL, Ordóñez NG, Schaefer R *et al.* Thrombomodulin expression in malignant pleural mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma. *Am J Pathol* 1992; **141**: 827-33.
 - 15 Attanos RL, Goddard H, Gibbs AR. Mesothelioma-binding antibodies: Thrombomodulin, OV 632 and HBME-1 and their use in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Histopathology* 1996; **29**: 209-15.
 - 16 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.
 - 17 Ordóñez NG. Value of antibodies 44-3A6, SM3, HBME-1, and thrombomodulin in differentiating epithelial pleural mesothelioma from lung adenocarcinoma: A comparative study with other commonly used antibodies. *Am J Surg Pathol* 1997; **21**: 1399-408.
 - 18 Ordóñez NG. Value of thrombomodulin immunostaining in the diagnosis of mesothelioma. *Histopathology* 1997; **31**: 25-30.
 - 19 Brown RW, Clark GM, Tandon AK *et al.* Multiple-marker immunohistochemical phenotypes distinguishing malignant pleural mesothelioma from pulmonary adenocarcinoma. *Hum Pathol* 1993; **24**: 347-54.
 - 20 Doglioni C, Dei Tos AP, Laurino L *et al.* Calretinin: A novel immunocytochemical marker for mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 1996; **20**: 1037-46.
 - 21 Foster MR, Johnson JE, Olson SJ *et al.* Immunohistochemical analysis of nuclear versus cytoplasmic staining of WT1 in malignant mesotheliomas and primary pulmonary adenocarcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 2001; **125**: 1316-20.
 - 22 Blobel GA, Moll R, Franke WW *et al.* The intermediate filament cytoskeleton of malignant mesotheliomas and its diagnostic significance. *Am J Pathol* 1985; **121**: 235-47.
 - 23 Moll R, Dhouailly D, Sun T-T. Expression of keratin 5 as a distinctive feature of epithelial and biphasic mesotheliomas: An immunohistochemical study using monoclonal antibody AE14. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1989; **58**: 129-45.
 - 24 Chu PG, Weiss LM. Expression of cytokeratin 5/6 in epithelial neoplasms: An immunohistochemical study of 509 cases. *Mod Pathol* 2002; **15**: 6-10.
 - 25 Clover J, Oates J, Edwards C. Anti-cytokeratin 5/6: A positive marker for epithelioid mesothelioma. *Histopathology* 1997; **31**: 140-43.
 - 26 Ordóñez NG. Value of cytokeratin 5/6 immunostaining in distinguishing epithelial mesothelioma of the pleura from lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998; **22**: 1215-21.
 - 27 Bateman AC, al-Talib RK, Newman T *et al.* Immunohistochemical phenotype of malignant mesothelioma: Predictive value of CA125 and HBME-1 expression. *Histopathology* 1997; **30**: 49-56.
 - 28 Battifora H, Kopinski MI. Distinction of mesothelioma from adenocarcinoma: An immunohistochemical approach. *Cancer* 1985; **55**: 1679-85.
 - 29 Comin CE, Novelli L, Boddì V *et al.* Calretinin, thrombomodulin, CEA, and CD15: A useful combination of immunohistochemical markers for differentiating pleural epithelial mesothelioma from peripheral pulmonary adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2001; **32**: 529-36.
 - 30 Corson JM, Pinkus GS. Mesothelioma: Profile of keratin proteins and carcinoembryonic antigen: An immunoperoxidase study of 20 cases and comparison with pulmonary adenocarcinomas. *Am J Pathol* 1982; **108**: 80-87.
 - 31 Dejmek A, Hjerpe A. Carcinoembryonic antigen-like reactivity in malignant mesothelioma: A comparison between different commercially available antibodies. *Cancer* 1994; **73**: 464-9.
 - 32 Delahaye M, Hoogsteden HC, van der Kwast TH. Immunocytochemistry of malignant mesothelioma: OV632 as a marker of malignant mesothelioma. *J Pathol* 1991; **165**: 137-43.
 - 33 Dewar A, Valente M, Ring NP *et al.* Pleural mesothelioma of epithelial type and pulmonary adenocarcinoma: An ultrastructural and cytochemical comparison. *J Pathol* 1987; **152**: 309-16.
 - 34 Garcia-Prats MD, Ballestin C, Sotelo T *et al.* A comparative evaluation of immunohistochemical markers for the differential diagnosis of malignant pleural tumours. *Histopathology* 1998; **32**: 462-72.
 - 35 Gibbs AR, Harach R, Wagner JC *et al.* Comparison of tumour markers in malignant mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma. *Thorax* 1985; **40**: 91-5.
 - 36 Holden J, Churg A. Immunohistochemical staining for keratin and carcinoembryonic antigen in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 1984; **8**: 277-9.
 - 37 Jasani B, Edwards RE, Thomas ND *et al.* The use of vimentin antibodies in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1985; **406**: 441-8.
 - 38 Kwee WS, Veldhuizen RW, Golding RP *et al.* Histologic distinction between malignant mesothelioma, benign pleural lesion and carcinoma metastasis: Evaluation of the application of morphometry combined with histochemistry and immun-

- ostaining. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1982; **397**: 287-99.
- 39 Moch H, Oberholzer H, Dalquen N *et al*. Diagnostic tools for differentiating between pleural mesothelioma and lung adenocarcinoma in paraffin embedded tissue: I. Immunohistochemical findings. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1993; **423**: 19-27.
- 40 O'Hara CJ, Corson JM, Pinkus GS *et al*. ME1. A monoclonal antibody that distinguishes epithelial-type malignant mesothelioma from pulmonary adenocarcinoma and extrapulmonary malignancies. *Am J Pathol* 1990; **136**: 421-8.
- 41 Ordóñez NG. The immunohistochemical diagnosis of mesothelioma: Differentiation of mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1989; **13**: 263-91.
- 42 Otis CN, Carter D, Cole S *et al*. Immunohistochemical evaluation of pleural mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma: A bi-institutional study of 47 cases. *Am J Surg Pathol* 1987; **11**: 445-56.
- 43 Pfaltz M, Odermatt B, Christen B *et al*. Immunohistochemistry in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1987; **411**: 387-93.
- 44 Roberts F, Harper CM, 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* 2001; **116**: 253-62.
- 45 Sheibani K, Battifora H, Burke JS. Antigenic phenotype of malignant mesotheliomas and pulmonary adenocarcinomas: An immunohistologic analysis demonstrating the value of Leu M1 antigen. *Am J Pathol* 1986; **123**: 212-19.
- 46 Szpak CA, Johnston WW, Roggli V *et al*. The diagnostic distinction between malignant mesothelioma of the pleura and adenocarcinoma of the lung as defined by a monoclonal antibody (B72.3). *Am J Pathol* 1986; **122**: 252-60.
- 47 Wang NS, Huang SN, Gold P. Absence of carcinoembryonic antigen-like material in mesothelioma: An immunohistochemical differentiation from other lung cancers. *Cancer* 1979; **44**: 937-43.
- 48 Whitaker D, Sterrett GF, Shilkin KB. Detection of tissue CEA-like substance as an aid in the differential diagnosis of malignant mesothelioma. *Pathology* 1982; **14**: 255-8.
- 49 Wick MR, Loy T, Mills SE *et al*. Malignant epithelioid pleural mesothelioma versus peripheral pulmonary adenocarcinoma: A histochemical, ultrastructural, and immunohistologic study of 103 cases. *Hum Pathol* 1990; **21**: 759-66.
- 50 Wirth PR, Legier J, Wright GL Jr. Immunohistochemical evaluation of seven monoclonal antibodies for differentiation of pleural mesothelioma from lung adenocarcinoma. *Cancer* 1991; **67**: 655-62.
- 51 Chenard-Neu MP, Bellocq JP, Maier A *et al*. Mésotéliomes malins de la plèvre: Analyse de leurs aspects immunohistochemiques. *Ann Pathol* 1990; **10**: 20-27.
- 52 Chenard-Neu MP, Kabou A, Mechine A *et al*. L'immunohistochemie dans le diagnostic différentiel entre mésotéliome et adénocarcinome: Évaluation de 5 nouveaux anticorps et réévaluation de 6 anticorps traditionnels. *Ann Pathol* 1998; **18**: 460-65.
- 53 Oshio G, Yamaki K, Imamura T *et al*. Distribution of the carbohydrate antigens, DU-PAN-2 and CA19-9, in tumors of the lung. *Tumori* 1995; **81**: 67-73.
- 54 Chang K, Pai LH, Pass H *et al*. Monoclonal antibody K1 reacts with epithelial mesothelioma but not with lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1992; **16**: 259-68.
- 55 Argani P, Iacobuzio-Donahue C, Ryu B *et al*. Mesothelin is overexpressed in the vast majority of ductal adenocarcinomas of the pancreas: Identification of a new pancreatic cancer marker by serial analysis of gene expression (SAGE). *Clin Cancer Res* 2001; **7**: 3862-8.
- 56 Chang K, Pai LH, Batra JK *et al*. Characterization of the antigen (CAK1) recognized by monoclonal antibody K1 present on ovarian cancers and normal mesothelium. *Cancer Res* 1992; **52**: 181-6.
- 57 Chang K, Pastan I, Willingham MC. Frequent expression of the tumor antigen CAK1 in squamous-cell carcinomas. *Int J Cancer* 1992; **51**: 548-54.
- 58 Chang K, Pastan I, Willingham MC. Isolation and characterization of a monoclonal antibody, K1, reactive with ovarian cancers and normal mesothelium. *Int J Cancer* 1992; **50**: 373-81.
- 59 Chang K, Pastan I. Molecular cloning of mesothelin, a differentiation antigen present on mesothelium, mesotheliomas, and ovarian cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; **93**: 136-40.
- 60 Churg A. Immunohistochemical staining for vimentin and keratin in malignant mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 1985; **9**: 360-65.
- 61 Mullink H, Hengan-Logmans SC, Alons-van Kordelaar JJM *et al*. Simultaneous immunoenzyme staining of vimentin and cytokeratins with monoclonal antibodies as an aid in the differential diagnosis of malignant mesothelioma from pulmonary adenocarcinoma. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1986; **52**: 55-65.
- 62 Riera JR, Astengo-Osuna C, Longmate JA *et al*. The immunohistochemical diagnostic panel for epithelial mesothelioma: A reevaluation after heat-induced epitope retrieval. *Am J Surg Pathol* 1997; **21**: 1409-19.
- 63 Yaziji H, Battifora H, Barry TS *et al*. Evaluation of 12 antibodies for distinguishing epithelioid mesothelioma from adenocarcinoma: Identification of a three-antibody immunohistochemical panel with maximal sensitivity and specificity. *Mod Pathol* 2006; **19**: 514-23.
- 64 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.
- 65 Kimura N, Kimura I. Podoplanin as a marker for mesothelioma. *Pathol Int* 2005; **55**: 83-6.
- 66 Ordóñez NG. D2-40 and podoplanin are highly specific and sensitive immunohistochemical markers of epithelioid malignant mesothelioma. *Hum Pathol* 2005; **36**: 372-80.
- 67 Gordon GJ, Rockwell GN, Jensen RV *et al*. Identification of novel candidate oncogenes and tumor suppressors in malignant pleural mesothelioma using large-scale transcriptional profiling. *Am J Pathol* 2005; **166**: 1827-40.

中皮腫の病理

井内康輝* 武島幸男* 櫛谷 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

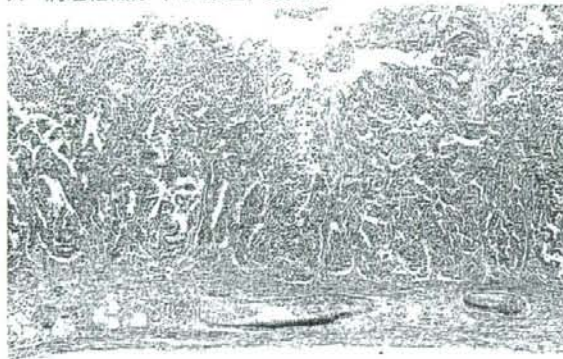
てきたが、限局型の多くは近年、solitary (localized) fibrous tumorという由来を異にする(腫瘍細胞はCD34陽性という所見を示し、未分化間葉系細胞由来とされる)腫瘍と位置づけられたために¹⁾、限局型中皮腫の頻度は稀となった。中皮腫の多くは、発生初期から胸膜、腹膜などの漿膜表面に沿うように広がり、早晩、境界不明瞭なびまん性腫瘍の形態をとると思われる。

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見せ、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瘤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、卵巣内の腫瘤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)

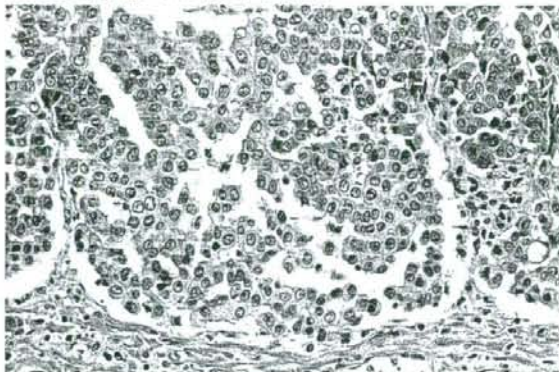


図1 上皮型中皮腫

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、アルシアンブ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面などには、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)

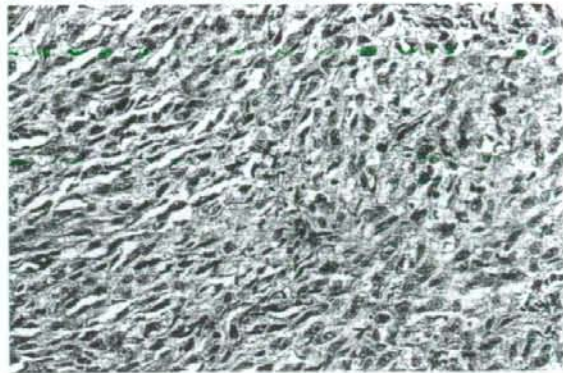


図2 肉腫型中皮腫

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)

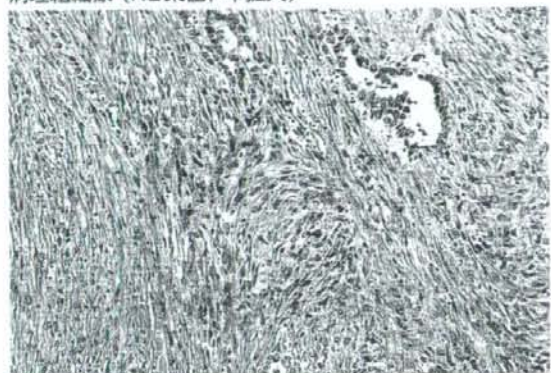


図3 二相型中皮腫

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、

A 病理組織像 (HE 染色, 弱拡大)



B 病理組織像 (HE 染色, 強拡大)

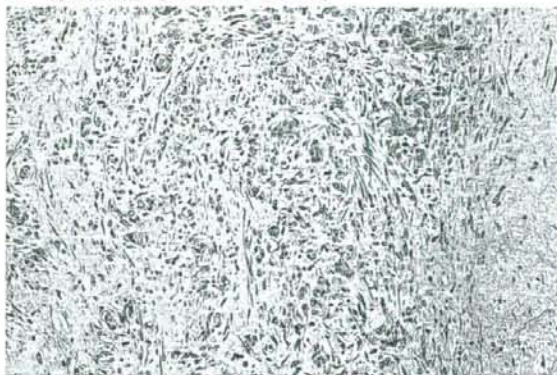


図4 線維形成型中皮腫

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 (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 (カイニ乗検定)
	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

calretininの免疫組織化学的染色像(強拡大)

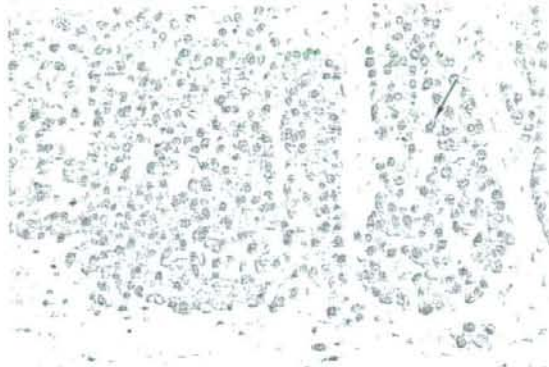


図5 上皮型中皮腫
核に強く、細胞質に弱い陽性所見を見る(一)。

CAM5.2の免疫組織化学的染色像(強拡大)

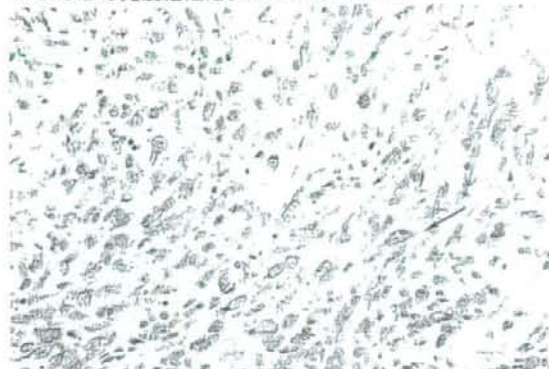


図6 肉腫型中皮腫
細胞質にびまん性に陽性所見を見る(一)。

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見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、

A 病理組織像 (HE 染色, 中拡大)



B desminの免疫組織化学的染色像 (強拡大)



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見える。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。

参考文献

- 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) 橋永真治: 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, 楠谷 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 組織診鑑, 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. (*JL.C.* 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.

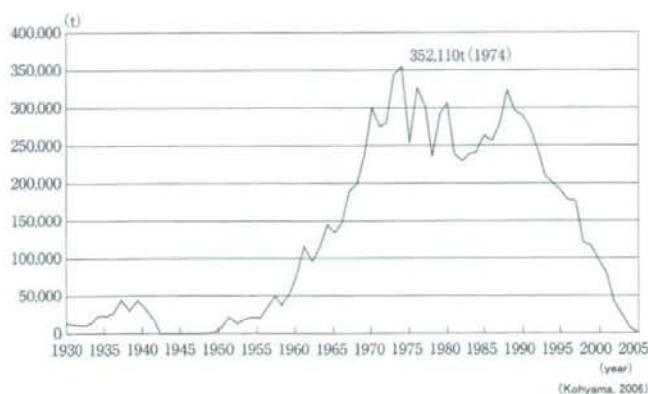
Reprints: Kouki Inai, Department of Pathology, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734-8551, Japan.

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

Table 1. Latent Period of Mesothelioma Estimated by Asbestos Exposure

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

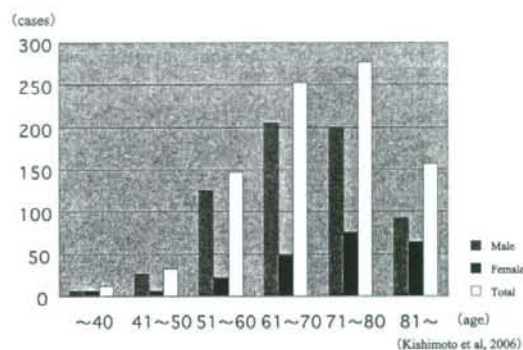


Figure 2. Age and sex distribution of dead cases by mesothelioma (2003).

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要なこととなったが、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なの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

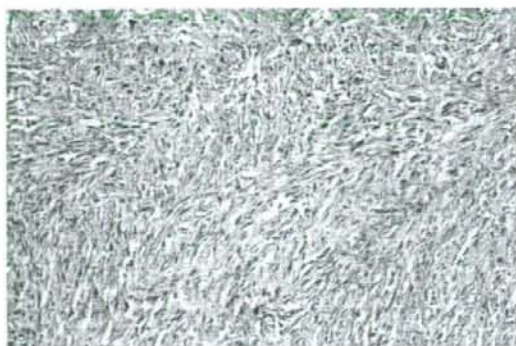
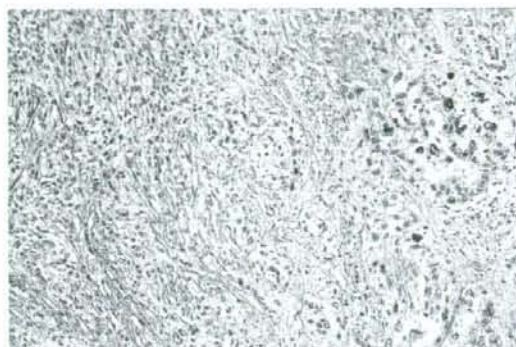
Table 3. Histological Classification of Mesothelioma

1. Epithelioid mesothelioma
2. Sarcomatoid mesothelioma
1) Desmoplastic mesothelioma
3. Biphasic mesothelioma
4. Variants
1) Lymphohistiocytoid mesothelioma
2) Anaplastic mesothelioma
3) Deciduoid mesothelioma
4) Well differentiated papillary mesothelioma
5) Others

**Figure 3.** Histology of epithelioid mesothelioma (HE). Tumor shows papillotubular structure or solid growth of epithelioid cells.

限局型中皮腫の頻度は大きく減少した。中皮腫の多くは、早期から漿膜に沿って連続的な拡がりを示すため、びまん性と表現される例が圧倒的に多いが、限局性の発育を示す例もまれには存在する。その頻度については現時点で正確なデータはないが、おそらく数%と推測される。

これまで中皮腫の早期診断は困難であったことから、中皮腫の発生早期の肉眼所見についてはほとんど知られていなかった。しかし近年、胸水貯留例などにおいて胸腔鏡による診断などが積極的に行われるようになり、発生早期とみなされる例の所見が得られつつある。それによると、胸腔の場合、壁側胸膜に小結節が生じ、これらが急速に癒合する、あるいは臓側胸膜を含め胸腔内に播種性に散布され、胸膜に沿う直接的な進展と相まって臓側と壁側胸膜の癒着を生じ、最終的には肺を包繞するような肉眼所見を示すと考えられる。臓側胸膜から生じる例もあるが、その頻度は低いと推測される。腹膜や心膜発生例については、早期例は報告されておらず、その進

**Figure 4.** Histology of sarcomatoid mesothelioma (HE). Tumor shows fascicles of spindle cells.**Figure 5.** Histology of biphasic mesothelioma (HE). Between epithelioid mesothelioma in right side and sarcomatoid mesothelioma, the transitional pattern is seen.

展過程についてもほとんど知られていないが、おそらく胸膜と同様であると思われる。精巣鞘膜例については多くは陰嚢の腫大（腫瘍）として気づかれている。

3) 組織所見

中皮腫の組織分類は、日本肺癌学会分類（2003年）においてはWHO分類（1999年）に準拠して、Table 3のように定めている。WHO分類は2004年に新しいブルーブックの出版にあわせて記述の多少の変更がなされたが、基本的な分類に変更はない。⁴

中皮腫は、上皮細胞様の腫瘍細胞の乳頭腺管状構造からなる上皮型（Figure 3）、紡錘形あるいは多角形の腫瘍細胞の束状配列あるいは充実性増殖からなる肉腫型（Figure 4）、上皮および肉腫型の混在からなる二相型（Figure 5）、高度な線維性結合組織の増殖を伴う線維形成型 desmoplastic type に分けられる。当初、線維形成型は肉腫型の亜型と位置づけられ予後の悪い組織型とされ

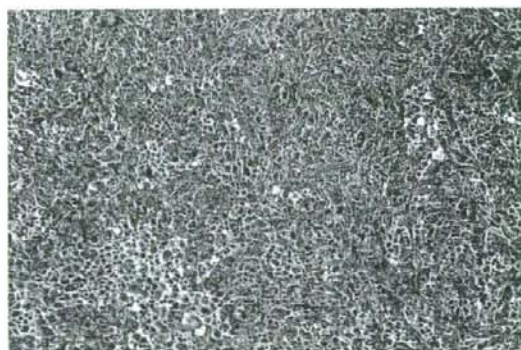


Figure 6. Histology of lymphohistiocytoid mesothelioma (HE). Poorly differentiated tumor resembles malignant lymphoma or lymphoepithelioma shows positive for mesothelial markers such as calretinin or D2-40.

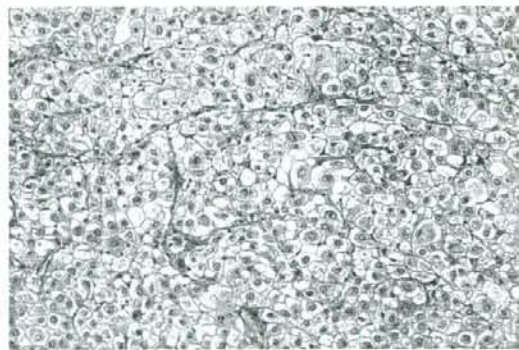


Figure 7. Histology of deciduoid mesothelioma (HE). Tumor is composed of large polyhedral cells with abundant and clear cytoplasm. Tumor cells are positive by calretinin or WT1 as mesothelial marker.

ていたが、上皮型でも間質に相当する部分に硝子化を伴う線維性結合組織の増殖の強い例も存在し、これらをどのように扱うかについては今後の検討の余地がある。さらに中皮腫は、特殊型として、多彩な組織像をとることが知られている (Table 3)。中でもリンパ組織球様型⁵ (Figure 6)、脱落膜様型⁶ (Figure 7)の頻度が高い。脱落膜様型は上皮型の部分像としてみることは比較的多い。これらの組織型のそれぞれが占める割合は Table 4 のようになる。中皮腫の病理診断に際して二相型は比較的容易に診断をつけられるが、上皮型でも低分化となると肉腫型とつけてしまう場合があり、これが組織型割合の差異に繋がっている可能性がある。

4) 粘液組織化学的所見および電顕所見

中皮腫の診断に際して、免疫組織化学的染色の普及以前には、腫瘍のヒアルロン酸産生を証明することが有用とされてきた。すなわち、間質での酸性粘液多糖類の存在をコロイド鉄染色やアルシアンブルー染色で明らかにし、ヒアルロニダーゼでその染色性が消失あるいは減弱することで、ヒアルロン酸が主体を占めることを証明してきた。⁷これは分化した上皮型中皮腫の診断において有効な方法であるが、上皮型でも分化度が低下し、乳頭腺管構造を欠くような例および肉腫型ではヒアルロン酸の産生は必ずしも多くない。また、真の肉腫では、間質に酸性粘液が存在し、とりわけヒアルロン酸が優位を占める腫瘍もあり、ヒアルロン酸の存在は真の肉腫を否定して肉腫型中皮腫と診断する根拠とはならない。ヒアルロン酸の存在を鑑別診断に用いることには限界がある点には留意すべきである。

従来、電子顕微鏡による観察も粘液の染色とともに中皮腫の診断において重視されてきたが、この方法に費や

す労力と経費を考えると、全国どここの医療機関でも行える診断方法ではない。現在では、その簡便さから免疫組織化学的染色が頻用され、電子顕微鏡での観察は付加的価値を与えるにとどまる。その所見としては、細くて長い microvilli の存在が特徴的であるが、これは上皮型中皮腫と腺癌の鑑別には有用である。⁷肉腫型ではこうした特徴をもつ細胞をどこかに認めることが求められてきたが、多数の電顕標本を用いてこの所見を探すことは労力を要することが多く、免疫組織化学的染色によって広い範囲の所見をみる方が労力も少なく信頼性も高いと考えられる。

中皮腫の病理学的鑑別診断

1) 中皮腫と鑑別すべき疾患・病変

鑑別すべき疾患・病変を胸膜・腹膜の別にあげると Table 5 となる。胸膜では肺腺癌との鑑別が重要である。上皮型の場合は、肺腺癌との鑑別が必須である。中でも肺腺癌の胸膜浸潤型、すなわち胸膜に沿って中皮腫様の拡がりを示す肺腺癌があり、偽中皮腫様腺癌 pseudomesotheliomatous adenocarcinoma として報告されている。^{8,9}この場合、末梢肺に原発巣とみなしうる腫瘍があるか否かを慎重に見極めることが大切であり、その上で免疫組織化学的染色を用いて鑑別する。肉腫型の場合は、肺癌の中の肉腫様癌 (多形癌) sarcomatoid carcinoma (pleomorphic carcinoma) との鑑別が重要である。この場合は、後述するように免疫組織化学的染色では完全に区別できないため、肉眼的に肺内に腫瘍があるか否か、胸膜原発の腫瘍として矛盾しない肉眼所見か否かを慎重に判断することが特に求められる。

腹膜では女性の場合、卵巣癌との鑑別が難しい。卵巣

Table 4. Proportion of Mesothelioma by Histological Type

Histological type	Cases reported by questionnaire (837 cases)	Cases entered to group study (116 cases)	French mesothelioma panel
Epithelioid type	47.9%	62.1%	60%
Sarcomatoid type	18.4%	20.7%	9%
Desmoplastic type			1.2%
Biphasic type	22.0%	17.2%	16.5%
Others			9%
Unknown	11.7%		

Table 5. Differential Diagnosis from Mesothelioma

1. Epithelioid mesothelioma	Pleura:	Adenocarcinoma, lung Metastatic adenocarcinoma Reactive mesothelial hyperplasia
	Peritoneum:	Serous papillary adenocarcinoma, ovary Peritoneal serous carcinoma
2. Sarcomatoid mesothelioma	Pleura:	Sarcoma, chest wall, pleura or lung Sarcomatoid carcinoma, lung (spindle cell ca., pleomorphic ca.)
	Peritoneum:	Sarcoma, abdominal wall, peritoneum or intestine
3. Desmoplastic mesothelioma	Pleura:	Fibrous pleuritis
4. Biphasic mesothelioma	Pleura:	Carcinosarcoma, lung Pulmonary blastoma, lung Synovial sarcoma (biphasic)
	Peritoneum:	Carcinosarcoma, uterus or ovary

癌では、卵巣実質での病巣は小さく進展部に大きな病巣をつくるか、あるいは卵巣被膜に局限して腫瘍があるために卵巣の腫大がなく、卵巣原発腫瘍であることが除外されてしまう例 (normal-sized ovary) がある。さらにまれな例として腹膜原発の漿液性癌 serous carcinoma があるが、これは形態学的に中皮腫との鑑別が難しい。¹⁰ この腫瘍と腹膜中皮腫が発生母地を含めて本質的にどう異なるかは今後検討しなければならない課題のひとつである。

近年、診断目的での胸腔鏡検査が頻用され、中皮腫の早期例の的確な診断が求められている。プラの周囲などに上皮様の中皮細胞の過形成をみることがあるが、過形成においても中皮細胞の異型性 atypia は強く、良悪性の判断は細胞異型にもとづいて行うことはできないとするのが常識である。従って良悪性の判断については、診断者間のパラッキ interobserver variability が大きい。さらに線維形成型中皮腫と線維性胸膜炎の間の鑑別も、小さな生検材料で診断を求められた際には極めて難しい。後者では胸膜表面側で細胞密度が高く、深部胸壁側になるにつれて細胞密度が低くなるという、いわゆる zonation がみられ、さらに胸膜表面に対して垂直な細くて長い毛細血管を多数みることが特徴として知られている。¹¹ 前

者では細胞密度が低くても膠原線維束に storiform pattern がうかがえることが特徴とされている。ここでも増殖する紡錘形細胞の異型性はあてにならない。

2) 免疫組織化学的所見による鑑別

多数の抗体を用いた免疫組織化学的染色における上皮型中皮腫と肺腺癌の陽性割合の比較を Table 6 に示す。¹² 感度の点からは中皮腫では AE1/AE3 あるいは CAM5.2 でみる cytokeratin や EMA の陽性率は高いが、肺腺癌でも高率に陽性であり、特異度は低い。感度・特異度を総合的に考えた場合、calretinin, WT1, thrombomodulin が上皮型中皮腫の陽性マーカーといえる。ただし、陽性所見の局在に注意を払う必要がある。Calretinin は分化度の高い上皮型中皮腫では核に強く、細胞質に弱く染まる (Figure 8)。細胞質のみの陽性は他の腫瘍でもみられる。WT1 は核に陽性、thrombomodulin は細胞膜に陽性である。他に mesothelin, D2-40 (Figure 9), EMA は細胞膜に陽性である。分化度が下がると、上皮型でも上記の中皮腫の陽性マーカーの染色性は弱陽性となり、核に強いという陽性所見の局在が変化することや、一部にしか陽性所見が認められなくなることに注意が必要である。一方、この表からは CEA が陰性マーカーとして選ばれるが、他に末梢肺腺癌のマーカーである TTF-1 や

Table 6. Comparison of Immunohistochemical Findings between Epithelioid Mesothelioma and Lung Adenocarcinoma

Antibody	Proportion of positive cases (%)		P-value
	Epithelioid mesothelioma	Lung adenocarcinoma	
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

(Kushitani et al, 2007)

Naspin A が中皮腫の陰性マーカーとなる。

肉腫型中皮腫と真の肉腫の免疫組織化学的染色の結果を比較すると Table 7 となる。¹³ この表でみると、AE1/AE3 あるいは CAM5.2 (Figure 10) という cytokeratin の陽性像が感度・特異度ともに高い、これらを用いると 95% 以上の肉腫型中皮腫は真の肉腫と鑑別することが可能であり、これに陽性マーカーとして WT1 を加えると、ほぼ 100% の肉腫型中皮腫は診断できる。他の肉腫に特異的な陽性所見を示す抗体を中皮腫としては陰性マーカーとして用いる。例えば横紋筋肉腫における myoglobin, myoD1 などである。前述のごとく、肉腫型中皮腫は肺原発の肉腫様癌との鑑別が必要であるが、この場合は AE1/AE3 あるいは CAM5.2 は両者とも陽性で、鑑別は不可能となる。そこで前述した肉眼所見の詳細な検討が必要となるが、calretinin などの他の中皮腫の陽性マーカーが部分的に陽性になることなどを慎重に判断して中皮腫か否かを診断することが求められる。

腹膜中皮腫と卵巣癌の鑑別では、腹膜の上皮型中皮腫でも calretinin, WT1, thrombomodulin, mesothelin, D2-40 などが胸膜の場合と同様、中皮腫としての陽性マーカーとなりうる。一方、卵巣癌で陽性となる MOC-31, BerEP-4, estrogen receptor (ER) などを中皮腫の陰性マーカーとして用いることが奨められる。¹⁴

最も難しい鑑別といえる中皮細胞過形成と上皮型中皮腫の鑑別において免疫組織化学的染色が有用か否かについては論議のあるところであるが、EMA と p53 が陽性で、desmin が陰性であることが、中皮腫の診断には有利な所見である (Figure 11a, 11b, Figure 12a, 12b)。線維性胸膜炎と線維形成型中皮腫の鑑別の場合でも、前者では desmin が陽性であること (Figure 13a, 13b)、後者

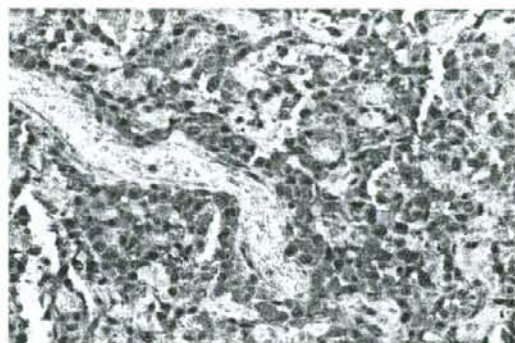


Figure 8. Immunohistochemical findings of epithelioid mesothelioma using antibody for calretinin. The nucleus is strongly positive and the cytoplasm is weakly positive.

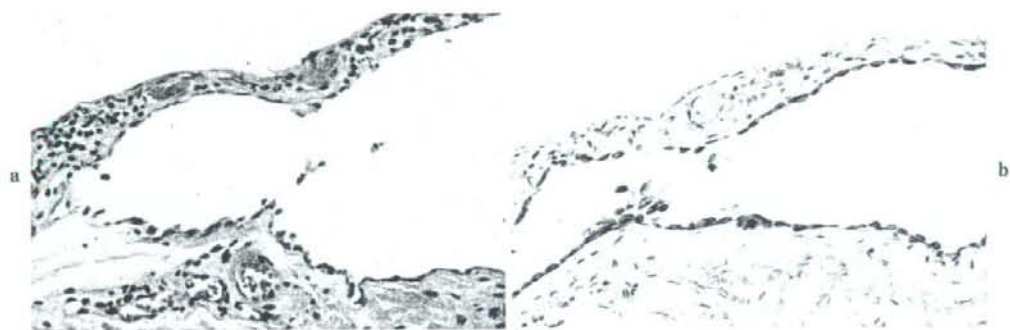


Figure 9. Immunohistochemical findings of epithelioid mesothelioma using antibody for D2-40. The cytoplasmic membrane is strongly positive.

Table 7. Comparison of Immunohistochemical Findings between Sarcomatoid Mesothelioma and True Sarcoma

Antibody	Proportion of positive cases (%)		P-value
	Sarcomatoid mesothelioma	True sarcoma	
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

(Kushitani et al. 2007)

**Figure 10.** Immunohistochemical findings of sarcomatoid mesothelioma using antibody for CAM5.2. The cytoplasm is strongly positive.**Figure 11.** (a) Mesothelial cells on the surface visceral pleura (HE). (b) The cytoplasm of those cells is positive for desmin by immunohistochemistry.

では陰性であること (Figure 14a, 14b) が多く、鑑別に参考となる所見といえる。^{15,16}

中皮腫の病理診断の精度

2003年度の厚生労働省がん研究助成金による班研究において、本邦の中皮腫の実態調査を病理医へのアンケートで行った。1995～2002年に診断された中皮腫 837例の情報を収集できたが、さらにこれらの中から組織ブロックを借用して我々の施設で免疫組織化学的染色を行い診断を再検討した例が116例ある。これらの再検討の結果、中皮腫の病理診断が妥当でないとした例は11例 (9.5%) であり、訂正後の診断は胸膜炎4例、肺腺癌1例、非小細胞性肺癌1例、肺の癌肉腫1例、胸腔の滑膜肉腫1例、卵巣あるいは腹膜の漿液性癌2例、心膜への癌転移1例であった。またその後、2003年の中皮腫による死亡届 (厚生労働省人口動態統計による) にもとづいて878例の調査を行ったが、その際にも主治医、遺族の

承諾を得られた例について病理診断の妥当性を再検討した。この場合、111例中14例 (12.6%) は診断が妥当でないと判断したが、その訂正後の診断は、肺腺癌5例、胸膜炎4例、反応性中皮細胞過形成2例、solitary fibrous tumor 1例、悪性リンパ腫1例、横紋筋肉腫1例であった。すなわち本邦の現状としては、中皮腫の病理診断は10～15%程度の割合で妥当性を欠いていることが予想され、この精度をいかに改善するかが大きな課題といえる。

前述のごとく、中皮腫の診断は患者の補償や救済に直結しており、正しい診断をつけることが社会的に重要な意味をもつといえる。従って病理診断の精度向上のために実際に標本を鏡検する形での病理診断講習会などを開催して、診断の均てん化をはかることが急務といえる。

おわりに

本稿では中皮腫の病理診断の実際を中心に述べた。特

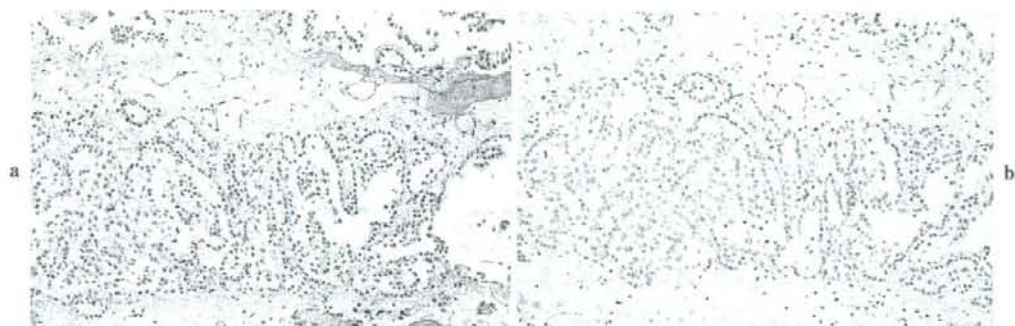


Figure 12. (a) Epithelioid mesothelioma is limited on the pleural surface (HE). (b) The tumor cell is negative for desmin by immunohistochemistry.

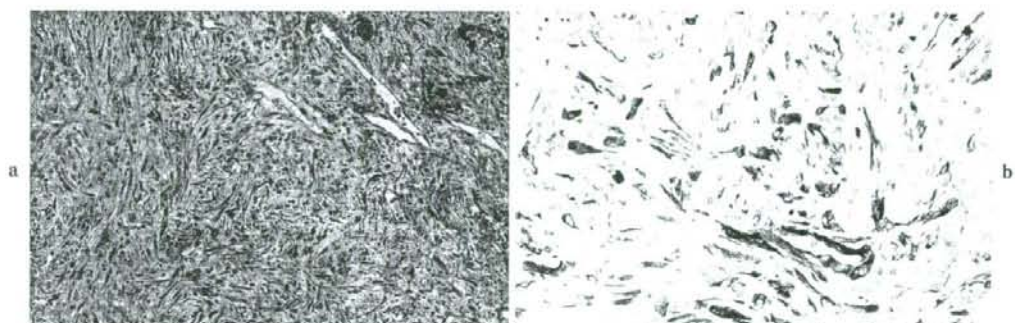


Figure 13. (a) Histology of fibrous pleuritis (HE). (b) The spindle cell is positive for desmin by immunohistochemistry.

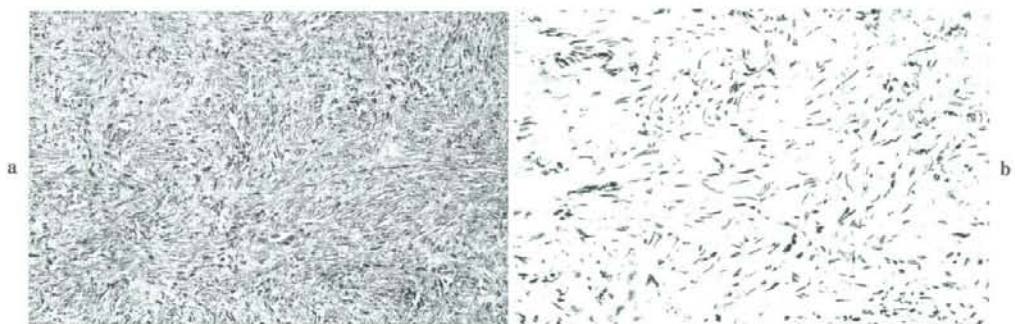


Figure 14. (a) Histology of desmoplastic mesothelioma (HE). (b) The spindle tumor cell is negative for desmin by immunohistochemistry.

に肉眼所見の把握が重要であることと、組織学的には免疫組織化学的染色を適切な抗体を用いて行い、その陽性所見を的確に判断することが正しい診断を導くことに繋がることを強調した。

さらに中皮腫については未だその早期の所見を把握す

る方法が十分といえず、早期診断の遅れが患者の予後を悪くしているとの指摘がある。臨床的には胸部CT画像でいかに早く病変が見出せるかを検討する必要があるし、胸水の貯留しか所見のない例では、細胞診での中皮腫の診断の精度をあげる事が求められる。病理組織診

中皮腫の病理診断の精度向上

—現状と将来—

井内康輝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7号 2007年12月