

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.

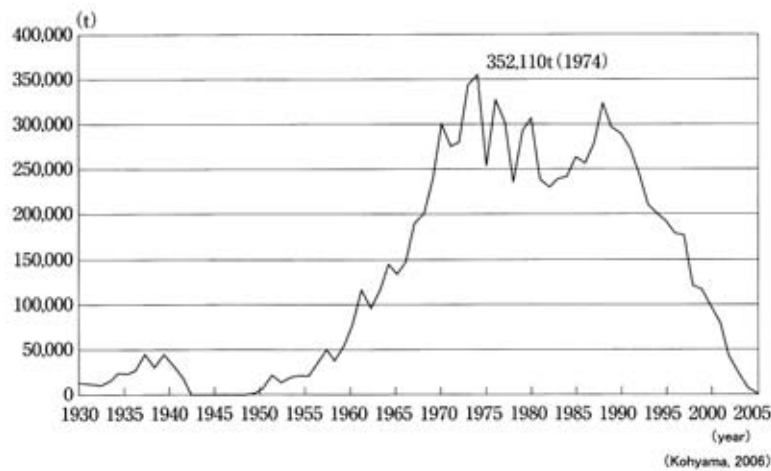
Reprints: Kouki Inai, Department of Pathology, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734-8551, Japan.

© 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。

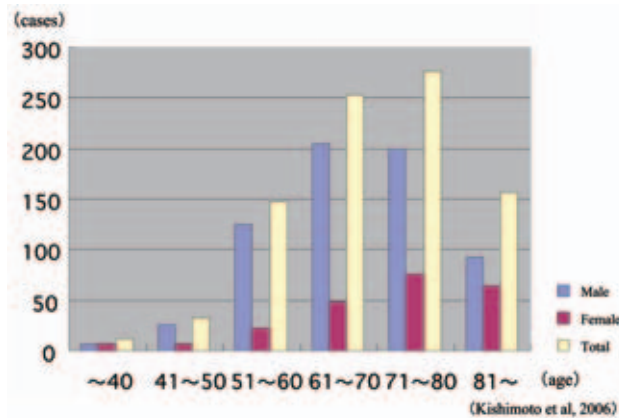
もうひとつ重要なことは、従来中皮腫の発生はその多くがアスベストへの職業性曝露によると考えられ、職業病あるいは労災補償問題の範疇で扱われることが多かったが、2005 年夏に尼崎市のクボタ旧神崎工場周辺住民に中皮腫が集中して発生している（いわゆるクボタショック）ことが報道されて以降、アスベストを扱う工場の周辺住民、アスベストが使用された建物の居住者、アスベストが使用された製品の使用者などにも中皮腫が発生し

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。

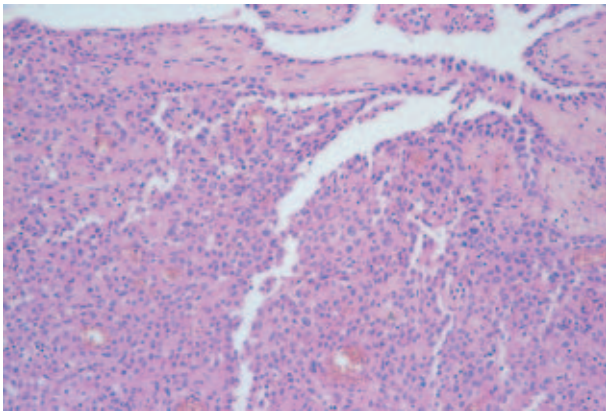
厚生労働省人口動態統計による2003年の中皮腫死亡例は878例である。その年齢、性別分布 (Figure 2) をみると、年齢は男性60歳代、女性70歳代にピークがあり、男女比は3:1である。² 欧米に比べ女性の割合が大きいことが本邦の中皮腫の特徴であり、前述のごとくアスベスト曝露以外の原因による中皮腫が存在する可能性も考えられる。

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

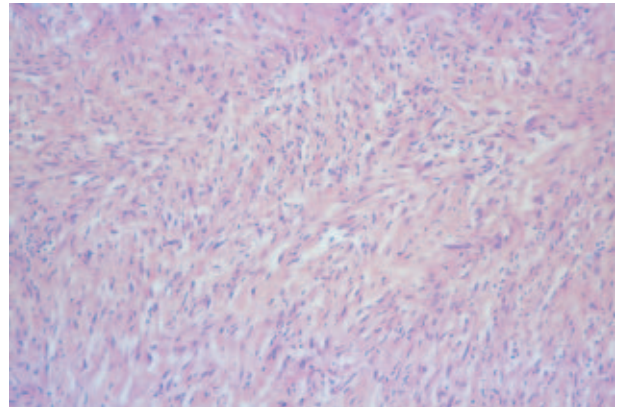
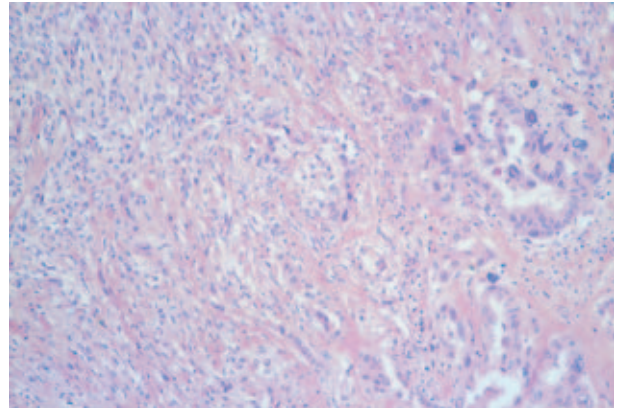
Table 3. Histological Classification of Mesothelioma

- | |
|---|
| 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、最終的には肺を囲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（腫瘤）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）、上皮型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

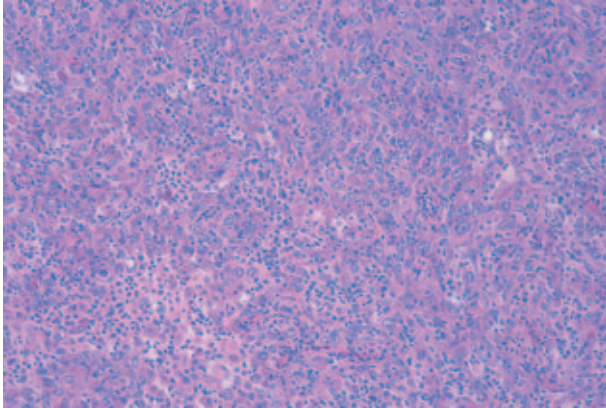


Figure 6. Histology of lymphohistiocytoid mesothelioma (HE). Poorly differentiated tumor resembles malignant lymphoma or lymphoepithelioma shows positive for mesothelial markers such as calretinin or D2-40.

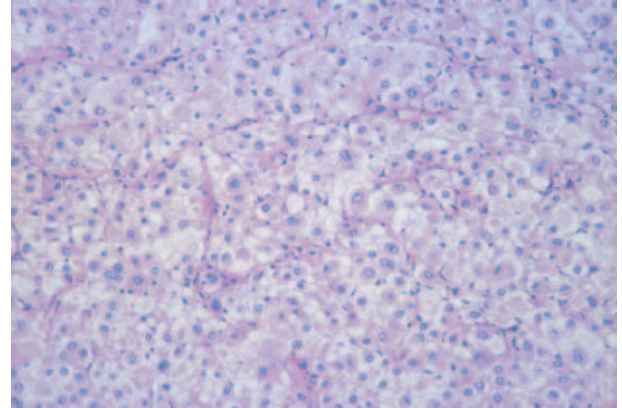


Figure 7. Histology of deciduoid mesothelioma (HE). Tumor is composed of large polyhedral cells with abundant and clear cytoplasm. Tumor cells are positive by calretinin or WT1 as mesothelial marker.

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ャ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限局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。ブ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、診断者間のバラツキ 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

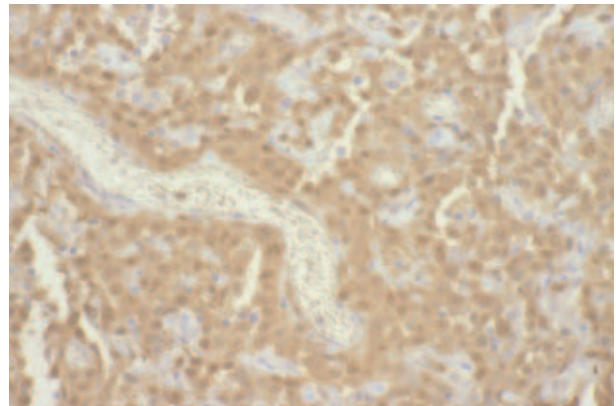


Figure 8. Immunohistochemical findings of epithelioid mesothelioma using antibody for calretinin. The nucleus is strongly positive and the cytoplasm is weakly positive.

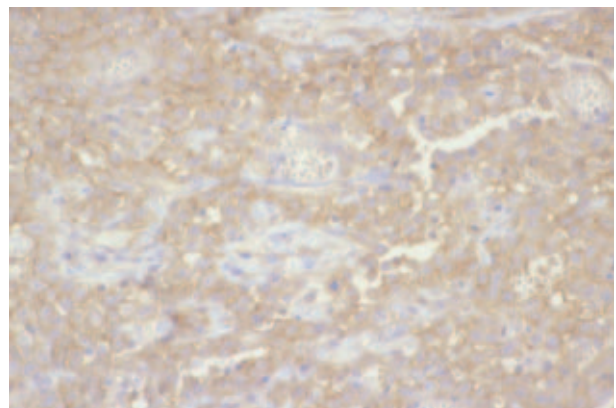
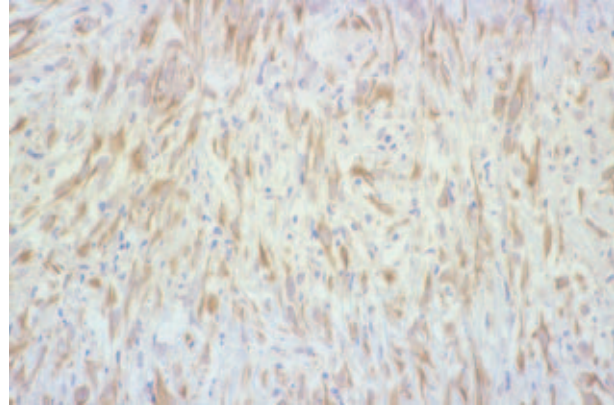
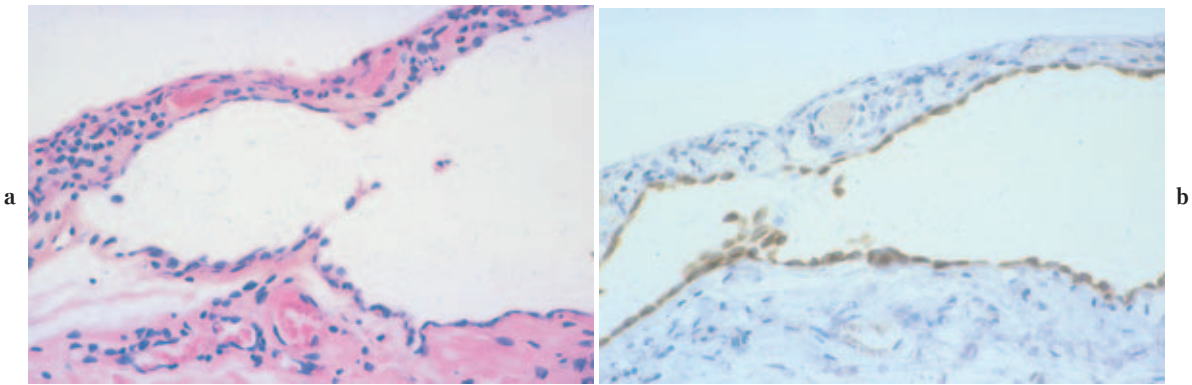


Figure 9. Immunohistochemical findings of epithelioid mesothelioma using antibody for D2-40. The cytoplasmic membrane is strongly positive.

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

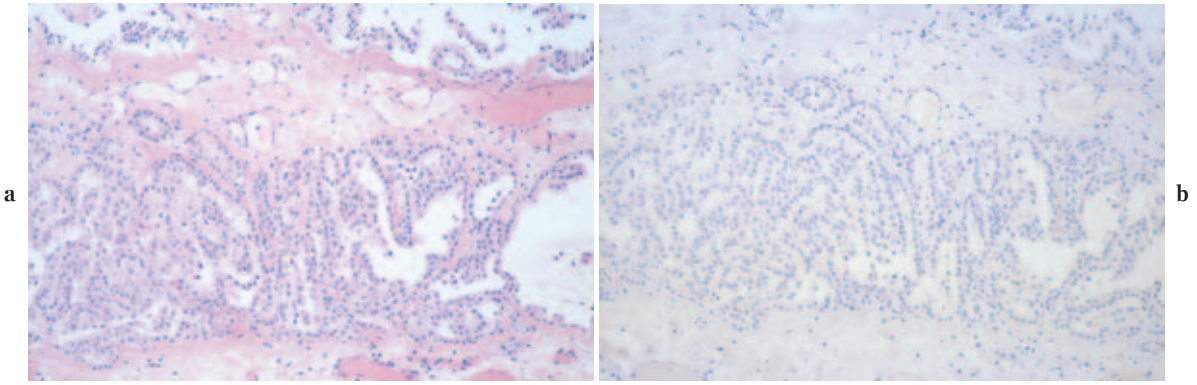


Figure 12. (a) Epithelioid mesothelioma is limited on the pleural surface (HE). (b) The tumor cell is negative for desmin by immunohistochemistry.

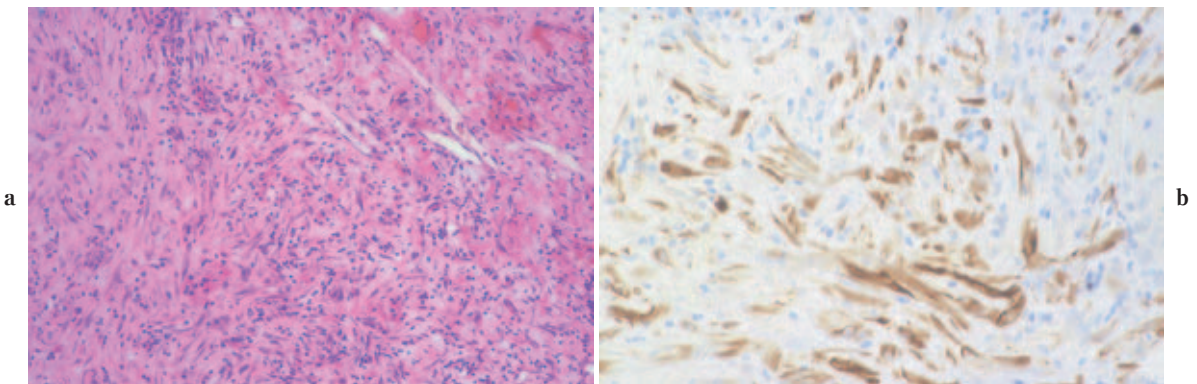


Figure 13. (a) Histology of fibrous pleuritis (HE). (b) The spindle cell is positive for desmin by immunohistochemistry.

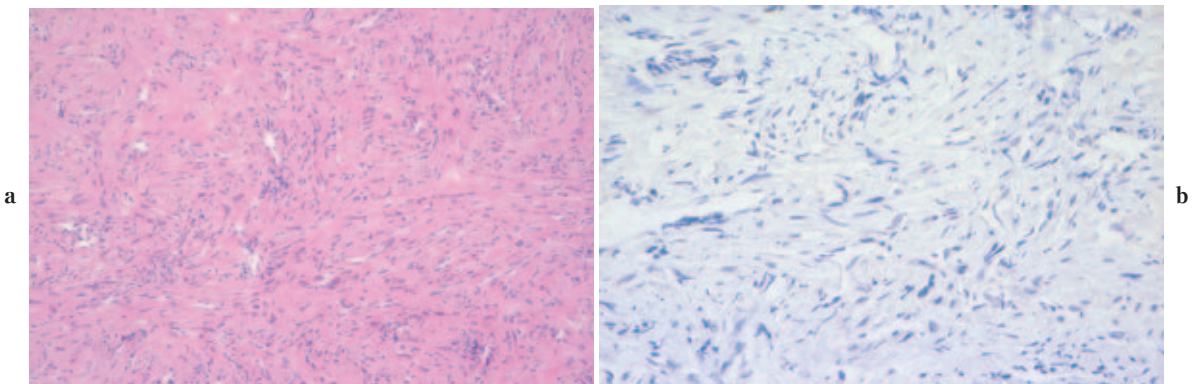


Figure 14. (a) Histology of desmoplastic mesothelioma (HE). (b) The spindle tumor cell is negative for desmin by immunohistochemistry.

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ことが求められる。病理組織診

断では、小さな生検材料で中皮細胞反応性過形成と上皮型中皮腫、線維性胸膜炎と線維形成型中皮腫の鑑別を的確に行う方法を見出すことが求められる。

REFERENCES

1. 神山宣彦. アスベストとはなにか. 森永謙二, 編集. アスベスト汚染と健康被害. 第2版. 東京: 日本評論社: 2006: 13-29.
2. 岸本卓巳, 玄馬顕一, 城戸優光, 他. 平成17年度厚生労働科学研究「中皮腫と職業性石綿ばく露に関する研究報告書」. 2006.
3. 武島幸男, 井内康輝. 胸膜の Localized (Solitary) fibrous tumor の病理. 病理と臨床. 2004;22:708-712.
4. WHO. Tumours of the pleura. In: Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, et al, eds. *Pathology and Genetics, Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon: IARC Press: 2003: 125-144.
5. Henderson DW, Attwood HD, Constance TJ, et al. Lymphohistiocytoid mesothelioma: a rare lymphomatoid variant of predominantly sarcomatoid mesothelioma. *Ultrastruct Pathol*. 1988;12:367-384.
6. Shanks JH, Harris M, Banerjee SS, et al. Mesotheliomas with decidual morphology: a morphologic spectrum and a variant not confined to young females. *Am J Surg Pathol*. 2000;24:285-294.
7. 小武家俊博, 米原修治, 井内康輝, 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の鑑別. 病理と臨床. 1987;5:1290-1299.
8. Harwood TR, Gracey DR, Yokoo H, et al. Pseudomesotheliomatous carcinoma of the lung. A variant of peripheral lung cancer. *Am J Clin Pathol*. 1976;65:159-167.
9. Koss MN, Fleming M, Przygodzki RM. Adenocarcinoma simulating mesothelioma: a clinicopathological and immunohistochemical study of 29 cases. *Ann Diagn Pathol*. 1998;2:93-102.
10. Dalrymple JC, Bannatyne P, Russell P, et al. Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma. A clinicopathologic study of 31 cases. *Cancer*. 1989;64:110-115.
11. Churg A, Colby TV, Cagle P, et al (US-Canadian Mesothelioma Reference Panel). The separation of benign and malignant mesothelial proliferations. *Am J Surg Pathol*. 2000;24:1183-1200.
12. Kushitani K, Takeshima Y, Amatya VJ, et al. Immunohistochemical marker panels for distinguishing between epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Pathol Int*. 2007;57:190-199.
13. Kushitani K, Takeshima Y, Inai K, et al. Differential diagnosis between sarcomatoid mesothelioma and sarcoma, sarcomatoid carcinoma using immunohistochemistry. *Pathol Int*. (in submitted)
14. Attanoos RL, Webb R, Dojcinov SD, et al. Value of mesothelial and epithelial antibodies in distinguishing diffuse peritoneal mesothelioma in females from serous papillary carcinoma of the ovary and peritoneum. *Histopathology*. 2002;40:237-244.
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*. 2003;43:231-238.
16. King JE, Thatcher N, Pickering CAC, et al. Sensitivity and specificity of immunohistochemical markers used in the diagnosis of epithelioid mesothelioma: a detailed systematic analysis using published data. *Histopathology*. 2006;48:223-232.