

中皮腫の病理診断の精度向上

—現状と将来—

井内康輝¹

要旨 — 本邦では近年、1960～1990年代における膨大な量のアスベストの使用の結果として、中皮腫の増加が著しい。従来からの労災補償に加えて、石綿救済新法の成立によって、労災補償の対象とならない中皮腫患者の補償・救済が広く行われるようになったが、これらの制度においては中皮腫の診断が補償・救済の是非を決めることになり、特に病理診断の精度向上が求められている。中皮腫が従来まれな腫瘍であることに加え、その組織像が多彩であることから、現状の中皮腫の病理診断の精度には問題があるといわざるをえない。中皮細胞の陽性マーカー、陰性マーカーとなる多種類の抗体を用いた免疫組織化学的染色が大変有用であることが判明してきたので、今後は中皮腫の組織型別に適切な抗体の選択をして診断を行うことが奨められる。(肺癌. 2007;47:945-950)

索引用語 — 中皮腫, アスベスト曝露, 補償・救済, 免疫組織化学的染色, 抗体

Improvement of Accuracy in Pathological Diagnosis of Mesothelioma —Present and Future—

Kouki Inai¹

ABSTRACT — Recently in Japan, the incidence of mesothelioma has increased extremely, as a reflection of amounts of the use of asbestos in 1960's through 1990's. By the establishment of a new law for non-occupational asbestos-exposure in addition to the present system for occupational asbestos-exposure, the relief and compensation has been widely provided, and in these conditions, the diagnosis of mesothelioma is an important point, and in particular the accuracy of pathological diagnosis as mesothelioma is required. As mesothelioma is a rare tumor in the past and the histological type shows a wide variety, diagnostic accuracy needs to be improved. As immunohistochemical staining is very useful using various antibodies as positive or negative markers of mesothelial cells, it is recommended that the diagnosis should be made by selecting adequate antibodies according to the histological types of mesothelioma. (*JJLC*. 2007;47:945-950)

KEY WORDS — Mesothelioma, Asbestos-exposure, Relief and compensation, Immunohistochemical stainings, Antibody

1. 中皮腫患者の補償と救済

労災保険制度において職業上のアスベスト曝露による

健康被害を補償する場合は、アスベスト曝露による疾病を、1. アスベスト肺(石綿肺)、2. 肺がん、3. 中皮腫、4. 良性石綿胸水、5. びまん性胸膜肥厚と規定している。

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 (e-mail: koinai@hiroshima-u.ac.jp).

¹Department of Pathology, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, Japan.

Reprints: Kouki Inai, Department of Pathology, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734-8551, Japan (e-mail: koinai@hiroshima-u.ac.jp).

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

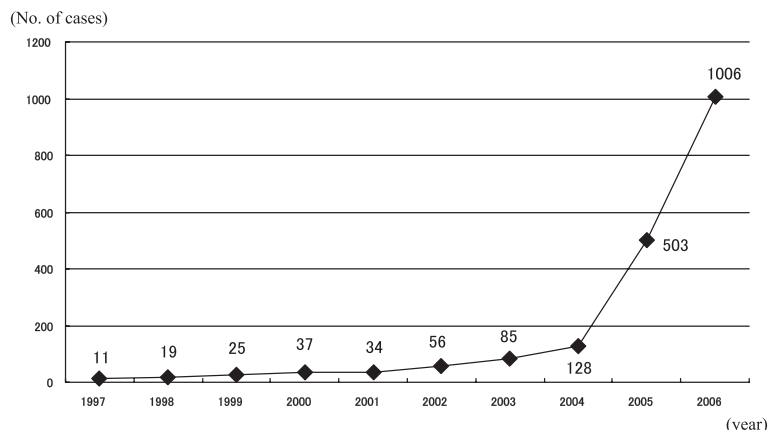


Figure 1. The number of mesothelioma in the occupational exposures to asbestos.

そのうち中皮腫については、胸膜、腹膜、心膜、精巣鞘膜のいずれに発生しても、胸部 X 線写真上、アスベスト肺（石綿肺）の所見があるか、または、アスベストへの曝露作業に従事した期間が 1 年以上あることを満足すれば、業務上の疾病として認められる。以前はより厳しい条件が付加されていたが、2006 年（平成 18 年）2 月の改正によって、中皮腫の診断の確からしさが担保されれば、中皮腫のほとんどはアスベスト曝露によると推測できることから条件が緩和された。これによって支給決定件数は平成 18 年度に倍増し、1,000 件を超えることになった（Figure 1）。

一方、2005 年（平成 17 年）夏、兵庫県尼崎市にあるクボタ旧神崎工場の周辺住民に集団的に中皮腫が発生していることが報道され、アスベストの中でも最も発がんの危険性の高いクロシドライトを大量に使用していたクボタは工場外へのアスベストの飛散の可能性を認め、患者に謝罪しその救済を始めた（いわゆるクボタショック）。この事態を受けて政府は労災補償の対象とならない人々を対象とする「石綿による健康被害の救済に関する法律」（いわゆる石綿救済新法）を提案し、国会の迅速な審議を経て、この法律は 2006 年（平成 18 年）3 月に施行された。石綿救済新法では、対象となる疾病は中皮腫と肺がんに限定されたが、中皮腫については労災補償と同じ条件で認定されることとなった。その結果、2006 年 3 月から 2007 年 3 月までの 1 年間に中皮腫として 800 件以上が救済申請され、その約 3/4 は救済対象として認定された（Table 1）。これらは必ずしもこの 1 年間に発症した例ではないが、労災事例と同様にここ数年間での中皮腫の急増を物語るといえよう。

こうした中皮腫の急増は、本邦におけるアスベストの輸入量の推移の中で 1960 年代から 1975 年頃までの輸入

Table 1. Number of Cases with Mesothelioma in the Non-occupational Exposure to Asbestos Relieved by New Law (March 2006-March 2007)

The number of applicants	841 cases
Cases with confirmed diagnosis	628 cases (74.7%)
Cases with denied diagnosis	76 cases (9.0%)
Cases with deferred decision	137 cases (16.3%)

量の急増と並行している。¹ アスベスト曝露の開始から中皮腫の発症（発生）までの潜伏期間は約 40 年と推測されるので、中皮腫の急増は、この時期の輸入量（本邦ではアスベストの生産量は僅かであるので、輸入量＝使用量としてよい）が急増したことの反映であるとしてほぼ間違いない。また、国単位でアスベスト使用量と中皮腫の発生数を比較したデータによると、アスベスト使用量 200 トンにつき中皮腫 1 例が発生するとの指摘があり、これをあてはめるならば、本邦では 2010～2020 年の間に、1960～1975 年の間の約 30 万トンのアスベスト使用量を反映して約 1,500 例の中皮腫が発生することになる。使用されたアスベスト繊維の種類や使用された態様の詳細は不明であるので、こうした計算上の値が必ずあてはまるとの確証はないが、本邦では今後毎年 1,000 例から 1,500 例の中皮腫の発生を覚悟しておかなければならないと思われる。

2. 中皮腫の病理診断の精度

中皮腫の臨床診断の現状は、X 線写真や CT 写真などの画像に頼らざるをえないことから、その精度は高いとはいえない。従って細胞診や生検・手術あるいは病理解剖でえられた材料の病理組織診断が重視されることにな

Table 2. Materials of Diagnosis in the Death-certified Cases Diagnosed as Mesothelioma (2003)

Materials	No. of cases (%)
1. Cytology only	12 (11)
2. Histology (HE) only	63 (57)
3. Histology (HE) + cytology	8 (7)
4. Histology (HE) + cytology + immunohistochemistry (IHC)	3 (3)
5. Histology (HE) + IHC	25 (23)
Total	111 (100)

HE: Hematoxylin and eosin staining, IHC: Immunohistochemistry.

Table 3. Review of Death-certified Cases Diagnosed as Mesothelioma (2003)

Category of diagnosis	No. of cases (%)
5: Definite	62 (56)
4: Probable	23 (21)
3: Possible	12 (11)
2: Unlikely	6 (5)
1: Definitely not	8 (7)
Total	111 (100)

るが、この病理組織診断が前述した患者の補償や救済に直結するとすれば、その精度を高くすることが急務である。

日本における中皮腫の実態を調査する目的で、厚生労働科学特別研究費による研究班（岸本卓巳班長）のもとで、2003年（平成15年）に中皮腫として死亡届の出ている877例について、その臨床所見、画像所見および病理所見を再検討したことがある。² そのうち111例については、遺族および主治医の許諾をえて診断の根拠となった細胞診標本、組織標本あるいは組織ブロックを借用することができ、その診断の精度を検討することとなった。111例の診断根拠となった材料の内訳はTable 2のようになる。ここで判明したことは、細胞診のみあるいは免疫組織化学的染色を行わずHE染色のみで組織診断がつけられている例が、かなりの割合を占めていることである。これら111例について、我々が臨床医、放射線科医とともに診断の再検討を行った結果、その診断を5段階のカテゴリーに分けてみると、Table 3のようになった。すなわち、カテゴリー2(Unlikely, 診断の妥当性が低い)あるいはカテゴリー1(Definitely not, 診断は妥当でない)とされた例はあわせて14例(12.6%)となった。さらに、その訂正診断をみると(Table 4)、その多くは腺癌、胸膜炎あるいは反応性の中皮細胞過形成であった。こうした妥当性を欠く診断が多い理由を考えてみると、ひと

Table 4. Revised Diagnosis of Death-certified Cases (2003) with Unlikely Or Definitely Not Categories

Revised diagnosis	No. of cases (%)
Adenocarcinoma	5 (36)
Pleuritis	4 (29)
Reactive mesothelial hyperplasia	2 (14)
Solitary fibrous tumor	1 (7)
Malignant lymphoma	1 (7)
Rhabdomyosarcoma	1 (7)

Table 5. Histological Types of Mesothelioma (WHO Classification)

1. Epithelioid mesothelioma
2. Sarcomatoid mesothelioma
1) Desmoplastic mesothelioma
3. Biphasic mesothelioma
4. Others
1) With heterologous elements (chondroid, osteoblastic rhabdomyoblastic, neurogenic sarcoma-like)
2) Adenomatoid tumour-like
3) Lymphohistiocytoid
4) Myxoid stroma deciduoid
5) Multicystic
6) Clear cell
7) Small cell and poorly differentiated or anaplastic

つには中皮腫は肺がんにくらべるとかなりまれな腫瘍であり、877例中調査が可能であった848例中の501例(59.1%)が年に1例、176例(20.8%)が年に2例しか診断されていない医療機関から提出された例であり、臨床医も病理医も中皮腫の診断に慣れていないことがあげられる。二つ目には、後述するように中皮腫の組織像は多彩であり、病理学的なレベルでも多くの鑑別診断があがることがあげられよう。三つ目としては、これらの病理学的な鑑別を適切に行う方法、すなわち現在では多種類の抗体を用いた免疫組織化学的染色を行っているが、これまではそうした確診に至る客観的なエビデンスを示しうる染色が行われていなかったことによると考えられる。

3. 中皮腫の病理組織診断

中皮腫の組織型分類(Table 5)は多彩であることから、³ その診断に際して鑑別すべき疾患が多く、特にその組織型毎に鑑別対象が異なることを念頭におくことが大切である(Table 6)。組織型別にみて最も頻度の高い上皮型中皮腫の場合、胸膜であれば肺の腺癌、腹膜であれば卵巣あるいは腹膜原発の漿液性癌あるいは卵巣の明細胞癌との鑑別が必要である。この場合は腫瘍細胞が中皮細胞の性格を保持しているか否かの判断を、中皮細胞で

Table 6. Differential Diagnosis in Mesothelioma

1. Epithelioid mesothelioma	Pleura:	Invasion of adenocarcinoma of lung Metastatic adenocarcinoma involving pleura Reactive mesothelial hyperplasia (pleuritis)
	Peritoneum:	Serous papillary adenocarcinoma or clear cell adenocarcinoma of ovary Peritoneal serous carcinoma Reactive mesothelial hyperplasia (peritonitis)
2. Sarcomatoid mesothelioma	Pleura:	Primary or metastatic sarcoma involving pleura Invasion of sarcomatoid carcinoma of lung
	Peritoneum:	Primary or metastatic sarcoma involving peritoneum
3. Desmoplastic mesothelioma	Pleura:	Fibrous or organizing pleuritis
4. Biphasic mesothelioma	Pleura:	Carcinosarcoma or pulmonary blastoma of lung Synovial sarcoma (biphasic) involving pleura
	Peritoneum:	Carcinosarcoma of female genital organs or others

陽性となる抗体と肺末梢上皮あるいは卵巣の表層上皮で陽性となるマーカーを組み合わせて免疫組織化学的染色を行い、その結果を総合的に判定することが必要である。すなわち、中皮細胞マーカーとして calretinin, WT1, thrombomodulin, mesothelin, D2-40 などあげられ、肺の腺癌のマーカーとしては CEA, TTF-1, Napsin A, surfactant apoprotein などを用いる。⁴ いずれも特異度は 100% でないことを忘れてはならないし、腫瘍の一部のみが陽性の場合、あるいは陽性所見の局在が異常である場合（例えば calretinin は正常中皮細胞では核に強陽性、細胞質に弱陽性であるが、calretinin が核で陰性で、細胞質のみに陽性である場合は中皮細胞のマーカーとしては疑わしい）、その判断は慎重にすべきである。卵巣の腺癌のマーカーとしては、CEA の他に Ber-EP4, MOC31 および ER (estrogen receptor) を用いることが奨められる。⁵

肉腫型中皮腫は上皮型中皮腫の場合と選択する抗体は大きく異なる。軟部組織に発生する紡錘形細胞肉腫あるいは多形細胞肉腫との鑑別では、cytokeratin (抗体としては AE1/AE3 あるいは CAM5.2) が特異度が高く最も有用である。⁶ 上皮型中皮腫で中皮細胞マーカーとして用いた calretinin, WT1 は、真の肉腫の 30~40% で陽性となり、かつ肉腫型中皮腫での陽性所見としては弱陽性であり、上皮型中皮腫のような核に強い染色性を示さないことから、信頼性に欠ける。一方、真の肉腫については、その診断は腫瘍細胞の特異な分化にもとづいてつけられるものであるため、その分化を明らかにすることが中皮腫を否定する根拠となる。例えば、横紋筋肉腫であれば Myo D1, myogenin, desmin, myoglobin など、平滑筋肉腫であれば desmin, SMA (smooth muscle actin), h-caldesmon など、悪性神経鞘腫瘍であれば S-100p など、悪性線維性組織球腫であれば KP-1 など、solitary fibrous tumor であれば CD34 が腫瘍の診断に有用な抗体

として知られている。⁷

胸膜において肉腫型中皮腫と最も鑑別の難しい腫瘍は、肺の肉腫様癌 sarcomatoid carcinoma (紡錘細胞癌 spindle cell carcinoma, 多形細胞癌 pleomorphic carcinoma) である。この腫瘍が胸膜へ進展した場合、HE 染色では肉腫型中皮腫と鑑別は難しい。さらに免疫組織化学的染色でも、ともに cytokeratin 陽性であり区別できない。⁶ 肺の肉腫様癌は組織学的にいずれかの部分に癌腫 (腺癌, 扁平上皮癌など) の所見がある例と定義されるので、広い範囲の組織像を検索できる場合は鑑別可能となるが、少量の生検材料などで診断をつける場合は組織所見のみで確定的な診断をつけることは不可能である。従って画像診断によって、肺内における原発巣とみなしうる腫瘍の有無、胸膜における拡がりの特徴などをみた上で、肺癌の可能性が強い例は除外する他はない。

線維形成型中皮腫は線維性胸膜炎と鑑別しなければならない。画像による特異的な拡がりや胸膜の肥厚が急速であることなどがみられれば中皮腫の診断は容易となるが、臨床的所見が確定的でない上に小さな生検材料で診断をつけることを求められた場合、しばしば鑑別に苦慮する。この場合、HE 染色の所見で Table 7 のような鑑別点を検討した上で、⁸ Table 8 にみるような規準で免疫組織化学的染色の結果を参考にすることが奨められる。⁹ 紡錘形細胞の細胞密度や異型性に頼ることは危険である。Overdiagnosis によって患者が肺胸膜全摘術などの過剰な治療を受けるような事態は避けるべきである。

胸膜炎に随伴する異型的な上皮様中皮細胞の過形成も上皮型中皮腫と鑑別しなければならない。この場合はやはり細胞異型はあてにならず浸潤の有無の判断が決め手となる。従って小さな生検材料での判断を求められる場合は迷う例も多い。この際、Table 9 に示す免疫組織化学的染色は参考となる。¹⁰

Table 7. Separation of Desmoplastic Mesothelioma from Fibrous Or Organizing Pleuritis

Desmoplastic mesothelioma	Fibrous or organizing pleuritis
No zonation	Zonation (Cellularity greatest immediately under effusion, becomes more fibrotic away from effusion)
Capillaries inconspicuous	Capillaries perpendicular to pleural surface
Cytologic atypia often hard to discern	Cells immediately under effusion may be very atypical
Stromal invasion	No stromal invasion
Bland necrosis	No necrosis
Sarcomatous foci	No sarcomatous foci
Nodular expansions of stroma (sometimes present)	No nodular expansions of stroma

(Churg A., AFIP Atlas, 2006)

Table 8. Immunohistochemistry for Differential Diagnosis Between Desmoplastic Mesothelioma and Fibrous Or Organizing Pleuritis

Antibody	Desmoplastic mesothelioma (Tumor cell)	Fibrous or organizing pleuritis (Nonneoplastic mesenchymal cell)
Calretinin	+	+
Cytokeratin (CAM5.2 or AE1/AE3)	++	++
Desmin	-	+
α -SMA	+	++

Table 9. Immunohistochemistry for Differential Diagnosis Between Epithelioid Mesothelioma and Reactive Mesothelial Hyperplasia

Antibody	Epithelioid mesothelioma (Tumor cell)	Reactive mesothelial hyperplasia (Mesothelial cell)
Calretinin	++	++
Cytokeratin (CAM5.2 or AE1/AE3)	++	++
Desmin	-	+
EMA	++	- - +
p53 protein	+	-

4. おわりに

中皮腫の病理診断については、これまでは適切でない診断がつけられていた可能性のある例が10~15%程度はあると推測される。この病理診断の精度を改善するためには、中皮腫の組織型別にいくつかの抗体を組み合わせた免疫組織化学的染色を行うことが奨められる。現状では、単一の抗体で中皮腫の診断を確定することはできていない。今後、遺伝子の網羅的な発現解析などの方法によって、特異度の高い抗体(マーカー)の開発に務め、より高い精度での中皮腫の診断が容易に行われるようにしなければならない。

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, 青江啓介, 井内康輝, 大西一男, 加藤勝也, 城戸優光, 他. 平成17年度厚生労働科学特別研究「中皮腫と職業性石綿ばく露に関する研究報告書」. 2006.
3. 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.
4. Kushitani K, Takeshima Y, Amatya VJ, Furonaka O, Sakatani A, Inai K. Immunohistochemical marker panels for distinguishing between epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Pathol Int*. 2007;57:190-199.

5. Attanoos RL, Webb R, Dojcinov SD, Gibbs AR. 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.
6. Kushitani K, Takeshima Y, Amatya VJ, Furonaka O, Sakatani A, Inai K. Differential diagnosis of sarcomatoid mesothelioma from sarcoma and sarcomatoid carcinoma using immunohistochemistry. *Pathol Int*. (in press)
7. 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.
8. Churg A, Colby TV, Cagle P, Corson J, Gibbs AR, Gilks B, et al (US-Canadian Mesothelioma Reference Panel). The separation of benign and malignant mesothelial proliferations. *Am J Surg Pathol*. 2000;24:1183-1200.
9. 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.
10. King JE, Thatcher N, Pickering CA, Hasleton PS. 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.