

悪性胸膜中皮腫病理診断の手引き

第 1.0 版 2013 年 10 月 1 日

日本肺癌学会中皮腫ガイドライン小委員会：

廣島健三、石川雄一、岡田守人、金子公一、川真田 修、木村智樹、澁谷景子、関戸好孝、高橋和久、田中文啓、永安 武、中山優子、長谷川誠紀、横井香平、中野孝司

目次

1：はじめに	P. 2
2：組織採取および一般事項	P. 2
3：病理分類・病理組織亜型	P. 3
4：免疫組織染色	P. 4
4-a：上皮型中皮腫と癌腫との鑑別	P. 4
4-b：反応性中皮の過形成と中皮腫の鑑別	P. 5
4-c：肉腫型中皮腫と肉腫様癌および他の肉腫との鑑別	P. 7
4-d：線維形成型中皮腫と線維性胸膜炎の鑑別	P. 8
5：胸水細胞診	P. 9
6：文献	P.11
7：図表	P.19

日本肺癌学会 編

1. はじめに

悪性胸膜中皮腫(MPM)は、胸腔内面を覆う一層の中皮細胞に発生する難治性腫瘍であり、アスベスト吸入が発生に密接に関連している。MPM は病理診断が比較的難しい腫瘍であり、2007 年には、British Thoracic Society¹⁾ と French Speaking Society for Chest Medicine²⁾が、2009 年には European Society of Medical Oncology³⁾ が、2010 年には European Respiratory Society (ERS) と European Society of Thoracic Surgeons (ESTS)が、中皮腫診療ガイドラインを示している⁴⁾。

病理診断に関しては、中皮腫病理の研究者が第 8 回 IMIG (International Mesothelioma Interest Group) Meeting で検討し、その結果を、2009 年に中皮腫病理診断ガイドラインとして明らかにし⁵⁾、2012 年に改訂版を出している⁶⁾。

中皮腫は公的補助の対象疾患であり、労災または石綿健康被害救済法で補償される。中央環境審査会石綿健康被害判定小委員会から、審議に必要な医学的資料に関して医療機関や医療関係者が留意すべき事項をまとめた「医学的判定に係る資料に関する留意事項」が示されている(2006 年, 2010 年, 2013 年)。

中皮腫の診療においては、病理診断を適切に早く行うことが重要であり、病理診断の手引きを示すことの意義は大きいと考える。

MPM は症例数が少ないため、十分なエビデンスが得られていない領域でもあり、推奨グレードの決定がそぐわない面があり、本手引きでは推奨グレードは示していない。

2. 組織採取および一般事項

- 胸腔鏡により、脂肪組織を含めて十分な大きさの標本を、複数個所採取することが推奨される。
- MPM の病理診断は画像所見を参考にすることが推奨される。
- 病理診断の判断材料に、アスベスト曝露歴を用いることは推奨されない。

MPM は、臨床情報、放射線画像、病理所見を総合して診断を行う。病理診断は適切に採取された生検標本で行う必要がある。胸腔鏡は MPM の診断に重要であり、胸腔内観察と適切な病理組織を得る最適な検査である。胸腔鏡により、深く、十分な大きさの複数の標本(浸潤所見がわかるように、脂肪組織や横紋筋を含む様に)を採取することが勧められる^{4,6)}。MPM の診断には針生検は推奨されない⁴⁾。また、正常胸膜と異常と思われる胸膜の両方を採取することが勧められる⁴⁾。

放射線画像で胸膜肥厚や結節性腫瘍を認める場合は、CT ガイド下生検でも診断をつけることができる⁷⁾。開胸生検は播種の可能性があるため、胸膜が癒着し胸腔鏡が行えない場合のみ、小切開で生検を行う⁸⁾。生検標本の大きさが 10mm 以上では 75%に、10mm 未満の場合は 8%の症例の診断が可能である⁹⁾。

80%の中皮腫症例にはアスベスト曝露歴が確認できるが、20%は曝露歴が不明である¹⁰⁾。アスベストは中皮腫だけではなく、肺癌や良性石綿胸水も発症させる¹⁰⁾。したがって、アスベスト曝露歴の有無は中皮腫の病理診断においては考慮すべきではない⁶⁾。

従来 of 検討で、中皮腫と診断された症例

に比較的多く非中皮腫例が混入していることが明らかにされている。French National Mesothelioma Surveillance Program では、中皮腫として登録された 1,150 例のうち 770 例を病理学的に再検討した結果、13% は中皮腫ではないという結果であり¹¹⁾、また、日本の人口動態統計(2003-2005)から中皮腫と診断された 2,742 例を抽出し、そのうち 382 例の病理標本を、臨床経過と放射線画像所見とともに総合的に再検討した結果、胸膜では男性の 13.4%、女性の 22.4% が中皮腫ではなく、腹膜では男性の 9.4%、女性の 72.2% が中皮腫ではなかった¹²⁾。これは、免疫染色を十分行っていないことが主な原因であった。また、線維性胸膜炎を中皮腫と誤診断した症例も多くみられた。したがって、中皮腫の診断には常に免疫染色を検討することが推奨される^{4,6)}。

また、局所麻酔下に行われた medical thoracoscopy で胸膜炎と診断した 44 例のうち 5 例 (12%) は、その後の再生検あるいは病理解剖で中皮腫と診断されたとの報告もある¹³⁾。

中皮腫の診断が困難な場合や、臨床試験を行う場合は、臨床医、放射線画像診断医、病理医を含む中皮腫の専門家によるパネルのアドバイスを受けることが推奨される^{1,4)}。

3. 病理分類・病理組織型

- ・中皮腫の組織分類は WHO2004 の分類に準拠することが推奨される。
- ・病理診断は組織型（上皮型・肉腫型・二相型）を記載し、亜型分類はコメントとして記載することが推奨される。

中皮腫の組織分類には WHO2004 の分

類に従い、上皮型、肉腫型、二相型に分類することが推奨される⁴⁾。組織分類は予後を反映し、肉腫型の予後が最も悪く、上皮型はそれに比較するとやや良好である¹⁴⁾。無治療での中間生存期間は上皮型が 11 ヶ月、二相型が 10 ヶ月、肉腫型が 5 ヶ月である¹⁵⁾。一方、治療をした場合の平均生存期間は上皮型が 16.9 ヶ月、二相型が 13.1 ヶ月、肉腫型が 5.5 ヶ月である¹⁶⁾。Flores らは手術例 663 例（化学療法、放射線療法を加えた症例を含む）では、上皮型の中間生存期間は 16 ヶ月、非上皮型の中間生存期間は 9 ヶ月であったことを報告している¹⁷⁾。オーストラリアで 1962 年から 2005 年の間に登録された 1,362 例の中皮腫の中間生存期間は上皮型が 15.2 ヶ月、二相型が 7.4 ヶ月、肉腫型が 3.8 ヶ月である¹⁸⁾。

上皮型の pattern には以下の分類が提唱される。

- Epithelioid mesothelioma
- tubulopapillary
- micropapillary
- acinar
- adenomatoid
- solid
- trabecular,
- pleomorphic
- clear cell
- deciduoid
- adenoid cystic
- signet ring
- small cell
- rhabdoid
- Sarcomatoid mesothelioma
- conventional, spindle cell
- desmoplastic

heterologous differentiation
(osteosarcomatous,
chondrosarcomatous, etc)
lymphohistiocytoid
Biphasic mesothelioma

Pleomorphic subtype は血管浸潤, リンパ管浸潤を伴い¹⁹⁾, micropapillary subtype はリンパ管浸潤を伴う^{19, 20)}. Kadota らは, 上皮型中皮腫の亜型分類で予後を比較し, trabecular subtype の中間生存期間が 24.9 ヶ月と最も良好であり, tubulopapillary は 17.9 ヶ月, micropapillary は 15.8 ヶ月, solid は 13.7 ヶ月, pleomorphic は 8.1 ヶ月, 二相型 7.0 ヶ月, 肉腫型 3.8 ヶ月であったことを報告している¹⁹⁾. したがって, 上皮型中皮腫の組織亜型は予後と関連する. また, 間質が myxoid stroma よりなる上皮型中皮腫は予後が良好であることが報告されている^{21, 22)}.

多くの中皮腫にはいくつかの組織亜型が混在し, 生検標本では組織亜型を判断することができないため, 組織亜型はコメントとして, あるいは組織学的所見の中に記載することが推奨される⁶⁾.

Kadota らによると, 上皮型中皮腫を核異型と核分裂像の数から 3 つに分類した核グレードは予後と関連する²³⁾.

線維形成型中皮腫は肉腫型中皮腫の亜型で, 異型性の軽度な細胞が膠原線維束の中に認められ, 細胞密度が低く, 線維性胸膜炎との鑑別が難しい⁶⁾.

4. 免疫組織染色

・中皮腫の診断には常に免疫染色を行うことが推奨される.

MPM が進行すると腫瘍が肺全体を包むように増殖し, 典型的な所見を呈するようになる. しかし, 他の悪性腫瘍(癌, 胸腺腫, リンパ腫, 血管肉腫等)も同様の所見を呈することがあり, pseudomesotheliomatous と呼ぶ. 典型的な組織学的所見を呈する中皮腫も存在するが, 症例によっては異型性が軽度で良性疾患に類似することがあり, また, 転移性腫瘍のように見えることもある. 実際には, 良性疾患や癌の胸膜転移のほうが中皮腫よりも頻度が高い.

4-a. 上皮型中皮腫と癌腫との鑑別

・組織像により適切な抗体を選択し, 陽性抗体 2 種, 陰性抗体 2 種を検討し, 前者のいずれかが陰性, 後者のいずれかが陽性である場合は, 更に別の抗体を検討することが推奨される.

肺癌およびその他の癌の胸膜転移も, 放射線画像も組織像も, 中皮腫に類似した所見を呈するため, 免疫染色により中皮由来の腫瘍であり, 他の臓器由来の癌ではないことを確認する必要がある.

上皮型中皮腫の診断を, それのみで確定できる抗体のセットは存在しない. 免疫染色でサイトケラチン以外に 2 種の中皮腫のマーカーと 2 種の癌のマーカーを検討することが推奨される^{4, 6, 24)}. 中皮腫のマーカー 2 種と, 組織像に合った陰性マーカー 2 種を検討し, 前者がいずれも陽性で, 後者がいずれも陰性である場合は, 診断が可能である. もし, そうでなかった場合は, 更に

別の抗体を検討するべきである⁶⁾。

中皮腫のマーカーとしては **calretinin**, **WT-1**, **D2-40** が、癌のマーカーとしては **CEA**, **MOC-31**, **Ber-EP4** が有用である⁶⁾ (表1)。上皮型中皮腫と肺腺癌の鑑別には癌のマーカーとして **TTF-1**, **napsin A** が有用である²⁵⁾。上皮型中皮腫と扁平上皮癌の鑑別には癌のマーカーとして **p63**, **p40** が有用である^{26, 27)}。 **CK5/6**, **thrombomodulin** は上皮型中皮腫で陽性率が高く、有用である場合があるが、扁平上皮癌でも陽性になるため、扁平上皮癌が鑑別にあがる場合は使用するべきではない^{28, 29)}。 **Claudin 4** は中皮腫と癌の胸膜 (あるいは漿膜) 播種との鑑別に役に立つ³⁰⁻³⁴⁾。 **Soini** らによると、 **Claudin 4** は上皮型中皮腫の 29%(7/24)、肉腫型中皮腫の 25%(1/4)が陽性で、二相型中皮腫は全例陰性(0/7)であるのに対して、腺癌の胸膜播種は全例陽性である(23/23)³⁵⁾。 **Facchetti** らによると、 **Claudin 4** は中皮腫 82 例 (上皮型 60 例, 二相型 11 例, 肉腫型 9 例, 線維形成型 2 例) の全例が陰性であるのに対して、各臓器の癌は 88%(245/278) が陽性で、漿膜に転移をした癌は 98%(57/58)が陽性である³⁰⁾。 **Ordonez** によると、腎臓癌の **Claudin 4**, **PAX8** の陽性率はそれぞれ 91%(50/55), 89%(49/55)で、上皮型中皮腫は全例陰性(0/40)であり、これらは中皮腫と腎臓癌の鑑別に有用であると報告されている³⁶⁾。 **CD10** は腎臓癌の 81%(39/48)が陽性となるが、上皮型中皮腫も 47%(19/40)が陽性であるため、その鑑別には有用ではない³⁷⁾。 **ER** は卵巣癌の 80-86%に陽性になるが、中皮腫は全例陰性であり^{38, 39)}、また、 **PAX8** は高異型度卵巣癌では 99%、低異型度の卵巣癌では 100%

が陽性になるが、上皮型中皮腫では全例陰性であるため⁴⁰⁾、その鑑別に有用である。

Ordonez によると、漿液性腺癌 (原発性 15 例, 腹膜転移 30 例) の **Claudin 4**, **PAX8** の陽性率はそれぞれ 98%(44/45), 93%(42/45)であり、これらは中皮腫と漿液性腺癌の鑑別に有用であると報告されている⁴¹⁾。

免疫染色による抗体の発現の評価は感度、特異度ともに高いため、電子顕微鏡による診断は、限定的な役割を果たすのみである⁶⁾。しかし、免疫染色の結果が決定的ではないときには、電子顕微鏡による検討が役に立つことがある⁶⁾。

4-b. 反応性中皮の過形成と中皮腫の鑑別

- 中皮腫と反応性中皮の鑑別には、間質あるいは脂肪組織への浸潤所見を評価することが推奨される。
- 中皮腫と反応性中皮の鑑別に有用な抗体が存在するが、その結果のみで鑑別することは推奨されない。

反応性中皮の過形成は中皮腫に類似した所見を呈する。反応性中皮の過形成をおこす疾患として、感染、膠原病、肺梗塞、薬剤、気胸、胸膜直下の肺癌、手術、外傷、非特異的炎症反応などがあげられる。反応性中皮の過形成は腹膜、心膜でも認められ、中皮腫との鑑別が難しい。反応性中皮は、**cellularity** が高く、核分裂像を認め、異型性を示す。壊死や乳頭状増生を認めることもあり、線維化巣の中に中皮細胞が取り込まれると、浸潤所見と間違いやすい⁶⁾。また、生検時のアーチファクトにより線維性に肥厚した胸膜内に脂肪に類似した裂隙を認めることがあり、脂肪浸潤と間違いやす

い(fake fat phenomenon)⁴²⁾. 反応性中皮の過形成と中皮腫の鑑別点を表 2 に示す⁶⁾.

中皮腫の診断には、間質あるいは脂肪組織への浸潤が最も確実な所見である。浸潤は壁側胸膜でも臓側胸膜でも評価ができ、免疫染色で pancytokeratin, calretinin を検討するとよくわかる。浸潤している中皮細胞には細胞異型がなく、間質の反応を伴わないこともあるが、浸潤があれば中皮腫と診断できる。反応性中皮の過形成は単調な増生を示し、規則的なシート状配列や索状配列を示す。これも pancytokeratin を検討するとよくわかる。

反応性中皮は異型性を示し、多層性、乳頭状に配列をすることもあり、上皮型中皮腫との鑑別が難しい。反応性中皮と上皮型中皮腫の鑑別にいくつかの抗体が有用であるが(表 1)、その所見だけで鑑別をすることはできない。

Epithelial membrane antigen (EMA) と desmin がその鑑別に最も有用である。Saad によると EMA の clone Mc5 の感度は 70%、特異度は 40% で、clone E29 の感度は 75%、特異度は 100% であり、clone E29 が反応性中皮と上皮型中皮腫の鑑別に有用である⁴³⁾。King によると EMA の感度は 74%、特異度は 89% であり、desmin の感度、特異度は 83% である⁴⁴⁾。Tsukiji によると、desmin は、非腫瘍性中皮では 86.4%(38/44) が陽性であるのに対して、上皮型中皮腫では 10%(6/60) が陽性である⁴⁵⁾。

Kato によると、GLUT-1 は中皮腫の 100%(48/48, 上皮型 36 例, 二相型 11 例, 肉腫型 1 例) が陽性となるが、反応性中皮は全例が陰性である(0/40)⁴⁶⁾。一方、Monaco によると、GLUT-1 は中皮腫の

40%(27/68) が陽性で、反応性中皮でも 7%(5/70) が陽性である。中皮腫診断において GLUT-1 の感度は 40%、特異度は 93% である⁴⁷⁾。Lagna らによると、GLUT-1 の中皮腫における感度は 53%、特異度は 98% で、上皮型の場合、感度は 49%、二相型/肉腫型の場合、感度は 60% である。胸膜中皮腫で感度は 50% で、腹膜中皮腫で感度は 54% である⁴⁸⁾。彼らによると GLUT-1 の感度は低いため、陽性だったときにのみ意味がある。

Shi によると、insulin-like growth factor II messenger ribonucleic acid-binding protein 3 (IMP3) は上皮型中皮腫の 73%(33/45) が陽性になるが反応性中皮の過形成は一例も陽性にならない(0/64)⁴⁹⁾。

Dual-color FISH probe (Abbot Molecular, Des Plaines, IL, USA) を用いた FISH による p16 遺伝子の欠失の解析は、パラフィン標本でも行うことができ、その結果は信頼性がある⁶⁾。Illei によると、中皮腫の 74%(70/95) に p16 遺伝子の homozygous deletion がみられ、上皮型は 69%(49/71)、二相型は 84%(16/19)、肉腫型は 100%(5/5) に p16 遺伝子の homozygous deletion がみられる⁵⁰⁾。Chiosea によると、胸膜中皮腫の 67%(35/52) に p16 遺伝子の homozygous deletion 認めるが、胸膜炎には一例も p16 遺伝子の homozygous deletion を認めない(0/40)⁵¹⁾。従って、p16 遺伝子の homozygous deletion を認める場合は、悪性と診断できる⁶⁾。p16 遺伝子の homozygous deletion の有無を評価することは、上皮型中皮腫と反応性中皮の過形成の鑑別に有用である。

免疫染色で p16 の発現を検討すること

により, p16 遺伝子の homozygous deletion を評価できるかを検討した報告がある. Chiosea らは, 抗 p16 抗体 (Clone G175-405) を用いた免疫染色による p16 の発現の結果を, FISH による p16 遺伝子の homozygous deletion の結果と比較した. その結果, p16 遺伝子の homozygous deletion を有する症例は免疫染色で p16 の発現がなく, p16 遺伝子の homozygous deletion を有しない症例は免疫染色で p16 が発現している傾向があった. しかし, 統計学的有意差はなかった⁵¹⁾. 一方, Takeda らは, 抗 p16 抗体 (Clone 6H12 および G175-405) を用いた免疫染色による p16 の発現の結果を, FISH による p16 遺伝子の homozygous deletion の結果と比較した. その結果, いずれの抗体でも FISH による p16 の homozygous deletion と, 免疫染色による p16 の発現の消失には相関があった⁵²⁾. しかし, FISH で p16 の homozygous deletion を認める症例に免疫染色により p16 の発現がみられる症例 (Clone 6H12 の 2%, G175-405 の 20%) が存在した⁵²⁾. 免疫染色による p16 蛋白の発現の検討は, p16 遺伝子の homozygous deletion をある程度反映するが, 抗体の種類, 染色条件, 染色性の評価により結果が異なるため, p16 遺伝子の homozygous deletion を評価する方法としては推奨できない⁶⁾.

4-c. 肉腫型中皮腫と肉腫様癌および他の肉腫との鑑別

- 肉腫型中皮腫と肉腫との鑑別には, cytokeratin の発現を検討することが推奨される.
- 肉腫型中皮腫と肺 sarcomatoid

carcinoma との鑑別に有用な抗体が存在するが, その結果のみで鑑別することは推奨されない.

肉腫型中皮腫において, CK AE1/AE3, CAM5.2, CK7 は陽性になる⁵³⁻⁵⁵⁾. Attanoos らによると CK AE1/AE3 は肉腫型中皮腫の 77%(24/31)が強くびまん性に陽性になる⁵⁴⁾. Lucas らによると pan-cytokeratin は肉腫型中皮腫の 70%(7/1)が陽性になる⁵⁵⁾. Klebe らによると, cytokeratin (CK AE1/AE3, CAM5.2, MNF116) は肉腫型中皮腫の 93%(261/280)が陽性で, 細胞質が強くびまん性に陽性になる⁵⁶⁾. CK AE1/AE3, CAM5.2 以外にも, KL1, OSCAR, MNF116, Claudin-4 などの pan-cytokeratin が存在する³¹⁾. しかし, KL1 は肉腫型中皮腫では陰性(0/2)であると報告され⁵⁷⁾, Claudin 4 は肉腫型中皮腫(0/9), 線維形成型中皮腫(0/2)が陰性であると報告されている³⁰⁾. しかし, Claudin 4 は肉腫様癌の紡錘形細胞成分の 20%(2/10)が陽性であるので⁵⁸⁾, 肉腫型中皮腫と肉腫様癌の鑑別には有用ではない. OSCAR の肉腫型中皮腫での陽性率の報告は現時点でない.

肉腫型中皮腫において calretinin の陽性率は Attanoos らによると 39%(12/31)⁵⁴⁾, Hinterberger らによると 54%(25/46)である⁵⁹⁾, Klebe らによると 31%(12/39)である⁵⁶⁾, Chirieac らによると 25%(6/24)である⁶⁰⁾.

Chirieac らによると肉腫型中皮腫において WT-1 の陽性率は 33.3%(8/24)である⁶⁰⁾. WT-1, CK 5/6 は肉腫型中皮腫の鑑別にはあまり有用ではない⁶⁾.

肉腫型中皮腫において D2-40 の陽性率

は Ordonez によると 0%(0/6)であるが⁶¹⁾, Hinterberger らによると 24%(11/46)⁵⁹⁾, Chirieac らによると 100%(24/24)である⁶⁰⁾.

Padgett らによると, 肉腫型中皮腫において D2-40 の陽性率は 79%(11/14)であるのに対して, 肺の sarcomatoid carcinoma では 8%(1/13)である⁶²⁾. Takeshima らによると, 肉腫型中皮腫において calretinin, D2-40 の陽性率はそれぞれ 77.8%(35/45), 86.7%(39/45)であるのに対して, 肺の sarcomatoid carcinoma ではそれぞれ 59.3%(16/27), 25.9%(7/27)である⁶³⁾. したがって, cytokeratin が陽性で, calretinin, D2-40 が陽性である場合は, 肉腫型中皮腫の可能性が高いが, 肺の sarcomatoid carcinoma の可能性も否定できない. また, D2-40, calretinin が陰性である場合は, 肉腫型中皮腫と肺の sarcomatoid carcinoma との鑑別が困難である⁶⁾. また, cytokeratin が陰性である場合は, calretinin, D2-40 が陽性であっても肉腫の可能性を否定できず, 中皮腫と診断するべきではない⁶⁾.

CEA, TTF-1 は肺の sarcomatoid carcinoma では陽性になることがあり, 肉腫型中皮腫では陰性であるため, これらの鑑別に CEA, TTF-1 を検討することは有用である⁶⁾. Sarcomatoid change を示す腎細胞癌の胸膜転移と肉腫型中皮腫との鑑別は難しく, 免疫染色は有用ではない^{6,8)}. これらの鑑別には, 腫瘍の肉眼的広がりや臨床情報が有用である⁸⁾.

滑膜肉腫は多くが限局性であるが, 時に肺に発生しびまん性に広がり, cytokeratin, EMA, vimentin が陽性になるため, 肉腫型中皮腫の鑑別疾患にあげられる. 滑膜肉腫のうち, biphasic は 71%(29/41) (上皮成分

は 34%(14/41), 紡錘形細胞は 59%(24/41)), monophasic は紡錘形細胞が 52%(23/44), poorly differentiated は 56%(10/18)の症例が calretinin が陽性である⁶⁴⁾. 滑膜肉腫では, translocation t(X;18)(p11;q11)が認められ, 肉腫型中皮腫との鑑別に有用である⁶⁵⁾.

Desmoid fibromatosis の 75%(44/58), malignant fibrous histiocytoma の 35%(22/62), solitary fibrous tumor の 13%(4/31)は calretinin が陽性になり, malignant fibrous histiocytoma の 15%(9/62), solitary fibrous tumor の 11%(3/27)は CK AE1/AE3 が陽性になるため⁶⁶⁾, 肉腫型中皮腫と間違わないよう, 注意が必要である.

p16 遺伝子の欠失は肉腫様癌の 53%(8/15) (homozygous deletion 6 例, hemizygous deletion 2 例), 肉腫の 25%(3/12) (homozygous deletion 1 例, combined homozygous and hemizygous deletion 2 例) にもみられるので⁶⁷⁾, p16 遺伝子の欠失の検討は中皮腫とこれらの腫瘍との鑑別にあまり有用ではない⁶⁾.

4-d. 線維形成型中皮腫と線維性胸膜炎の鑑別

・線維形成型中皮腫と線維性胸膜炎の鑑別には, 浸潤性増殖, 壊死, 明らかな肉腫様成分, 転移巣の存在を評価することが推奨される.

線維形成型中皮腫と線維性胸膜炎の鑑別は難しいことがある^{6,12)}. 線維形成型中皮腫と線維性胸膜炎の鑑別には, 外科的に採取された大きな標本が必要で, 経皮的に採取された小さな標本では診断が困難である. 鑑別点を表 3 に示す⁶⁾.

線維形成型中皮腫と線維性胸膜炎の鑑別に最も重要な項目は、浸潤性増殖、壊死、明らかな肉腫様成分、転移巣の存在である⁶⁸⁾。間質への浸潤の評価は上皮型中皮腫に比べて難しい。浸潤する腫瘍細胞は時に異型性が軽度で、線維芽細胞様に見える。また、細胞成分が少なく線維性成分に富んだ組織に壊死があっても、通常は少量で、これだけで線維形成型中皮腫と診断するのは難しい。明らかな肉腫様成分の所見も主観的で、線維性胸膜炎も異型性を示すため、これだけで線維形成型中皮腫と診断することは難しい。しかし、線維性胸膜炎では通常表面に異型細胞を認め、細胞密度が高く、深部では細胞密度が低い（この所見を *zonation* とよぶ）⁶⁹⁾。

病変の厚みが均一で、表面に異型細胞がみられる場合や、細い血管が胸膜表面に対して垂直に走行する場合は、線維性胸膜炎を示唆する。秩序のない増殖を示し、厚みが不均一な場合は線維形成型中皮腫を示唆する。また、種々の大きさの *expansile nodule* が存在し、その周囲と細胞密度が異なる場合も、線維形成型中皮腫を示唆する⁶⁾。

肉腫型中皮腫の 90-100%は p16 遺伝子の *homozygous deletion* を有する^{6, 70)}。線維形成型中皮腫も *homozygous deletion* を有する^{52, 70)}。Wu らによると、p16 遺伝子の *homozygous deletion* は線維形成型中皮腫を含む肉腫型中皮腫の全例(22/22)に認めるが、線維性胸膜炎 10 例には認めない⁷⁰⁾。したがって、線維性胸膜炎と線維形成型中皮腫の鑑別には FISH による p16 遺伝子の *homozygous deletion* の検討が有用である。

5. 胸水細胞診

・Papanicolaou 染色, Giemsa 染色, PAS 染色などの通常の染色を行った胸水細胞診標本で中皮腫の診断を行うことは推奨されない。

・中皮腫と腺癌の鑑別, および中皮腫と反応性中皮の鑑別には, セルブロックを含む細胞診標本で免疫染色を検討することが推奨される。

・細胞診で中皮腫が疑われる場合は, 組織学的検査を行うことが推奨される。

胸水貯留は胸膜中皮腫の最初の所見であり、細胞診は初めに行われる検査である。しかし、反応性中皮の細胞像は中皮腫の細胞像と類似し、細胞診では中皮腫の病理診断に重要な浸潤所見を判断することができない⁶⁾。また、中皮腫であっても細胞診では陰性になることがあり、肉腫型中皮腫では胸水に腫瘍細胞が出現することはまれである⁶⁾。したがって、Papanicolaou 染色, Giemsa 染色, PAS 染色などの通常の染色を行った胸水細胞診だけで中皮腫の診断をつけることは推奨されない^{4, 6)}。中皮腫の診断は確実ではないとならないため、細胞診で中皮腫が疑われる場合は、組織学的検査を行うことが推奨される⁴⁾。また、臨床的にも放射線画像的にも中皮腫として矛盾しないことを確認することが推奨される⁶⁾。

Renshaw らは、胸膜生検により中皮腫と診断した 29 例（上皮型 24 例, 肉腫型 5 例）に対して 37 回の胸腔穿刺を行った。6 回（16%）が陽性、6 回（16%）が悪性の疑いだったため、細胞診の感度は 32%であると報告した⁷¹⁾。7 例につき、*karyotyping* を行い、評価ができた 4 例はいずれも異常を認め、うち 2 例は細胞診が陽性で、1 例

は悪性の疑い、1例は陰性であったと報告している。

Fetsch and Abati は体腔液を用いて cytospin, smear, ThinPrep, セルブロックの各方法で免疫染色を行い、その結果を比較した。細胞像の観察、組織像との対比、バックグラウンドの染色性、腫瘍細胞の染色性において、セルブロックが最もよく、体腔液のセルブロックを用いた免疫染色は、中皮腫と腺癌との鑑別に有用であることを報告した⁷²⁾。その後、体腔液で TTF-1⁷³⁾, WT-1⁷⁴⁾, CEA, EMA, BerEP4 の検討が有用であることが報告された⁷⁵⁾。

Saad らによると、体腔液を用いた免疫染色で TTF-1, p63, calretinin, CK5/6, WT-1, D2-40 の陽性率は中皮腫は(0/20), (0/20), (17/20), (18/20), (19/20), (17/20), 腺癌は(8/10), (0/10), (3/10), (0/10), (0/10), (0/10), 扁平上皮癌は(1/10), (10/10), (6/10), (10/10), (0/15), (0/10)であった。彼らによると、中皮腫と腺癌の鑑別には CK5/6, WT1, D2-40 が有用で、calretinin は感度が高いが、腺癌の 30%, 扁平上皮癌の 60%が陽性となるため特異度が高くない。扁平上皮癌との鑑別には p63, WT-1 が有用である⁷⁶⁾。Pu らによっても WT-1, p63, MOC-31 が中皮腫、扁平上皮癌、腺癌との鑑別に有用であることが報告された⁷⁷⁾。Su らは体腔液のセルブロックで免疫染色を行った結果、腺癌の診断において E-cadherin, CEA, MOC-31, Ber-EP4 の感度は 86.7%(52/60), 80%(48/60), 70%(42/60), 76.4%(42/55)であり、特異度は 98.1%(52/53), 96.2%(51/53), 92.5%(49/53), 86.8%(33/38)であった。中皮由来であることの診断において、calretinin, HBME-1, thrombomodulin の感度は

83%(44/53), 79.2%(42/53), 47.2%(25/53)で、特異度は 88.3%(53/60), 21.7%(13/60), 70%(42/60)であった⁷⁸⁾。

Lonardi らは Papanicolaou 染色を行った体腔液細胞診標本のカバーガラスをはずして、免疫染色により Claudin 4 を検討した。癌は 99.1%(228/230)が陽性であったのに対して、反応性中皮 78 例、中皮腫 37 例は全例陰性であった⁷⁹⁾。Claudin 4 は癌の診断において、感度 99.1%, 特異度 100%である。Jo らは体腔液のセルブロックで免疫染色を行った結果、腺癌の 99%(83/84)が Claudin 4 が陽性であったが、64 例の中皮腫はいずれも陰性であった⁸⁰⁾。

細胞診標本での中皮腫と反応性中皮の鑑別に関して、以下の論文がある。

Su らは体腔液のセルブロックで免疫染色を行った結果、中皮腫は EMA 陽性が 94.4%(17/18)で、desmin 陽性が 16.7%(3/18)、反応性中皮は EMA 陽性が 22.9%(8/35)で、desmin 陽性が 80%(28/35)であった⁷⁸⁾。Hasteh らは体腔液のセルブロックで免疫染色を行った結果、EMA が陽性で desmin が陰性である症例は、中皮腫の 98%(49/52)、反応性中皮の 2%(1/64)にみられた。EMA が陰性で desmin が陽性である症例は、反応性中皮の 86%(55/64)にみられたが、中皮腫にはみられなかった(0/52)⁸¹⁾。Ikeda らによると、体腔液の細胞転写法による免疫染色で EMA, IMP3, Glut-1 の陽性率は、反応性中皮では 26.0%, 6.0%, 20.0%, 中皮腫では 100%, 36.4%, 100%, 腺癌、扁平上皮癌を含めた悪性胸水では 98.4%, 65.6%, 88.5%であった⁸²⁾。Kuperman らによると、体腔液のセルブロックを用いた免疫染色で EMA と Glut-1 を

検討すると中皮腫と反応性中皮を鑑別できる⁸³⁾。したがって、体腔液細胞診標本に免疫染色で EMA, Glut-1, desmin を検討することは、中皮腫か反応性中皮かの鑑別診断に有用である。

Sato らによると、細胞診標本において、CD146 は OJ79 を用いると中皮腫の 94%(15/16)が、EPR3208 を用いると中皮腫の 90%(19/21)が陽性で、反応性中皮は全例が陰性である(0/28)⁸⁴⁾。

Illei らは、細胞診標本を用いて FISH にて p16 遺伝子の欠失を検討した。組織学的に中皮腫と診断された症例のうち細胞診でも陽性とした 7 例のうち悪性が疑われる 6 例は 6 例とも homozygous deletion を認めた。一方、細胞診で陰性だった 19 例には homozygous deletion を認めなかった⁸⁵⁾。

Onofre らは、組織学的に中皮腫と診断された 33 例の体腔液（胸水 30 例，腹水 3 例）で、FISH により p16 の欠失を検討し、90.9%(30/33)に deletion を認めた⁸⁶⁾。そのうち、16 例(48.5%)は homozygous deletion を、12 例(36.4%)は heterozygous deletion を示し、2 例(6%)は homozygous deletion と heterozygous deletion を示した。

Flores-Staino らは、中皮腫 21 例，転移性腫瘍 29 例，良性胸水 18 例の体腔液を用いて、p16 遺伝子の欠失を検討した。中皮腫は 12 例に、転移性腫瘍は 2 例に homozygous deletion を認めた。p16 遺伝子に homozygous deletion を認めた 12 例のうち 4 例は、同時に存在する正常の中皮細胞に heterozygous deletion を認めた⁸⁷⁾。

Savic らは、組織学的に中皮腫と診断された症例(52 例)の体腔液（胸水 48 例，腹水 4 例）と、28 例の良性胸水を FISH（3 番染

色体，7 番染色体，17 番染色体，9p21）で検討した。中皮腫の 79%(49/52)が FISH で異常を認め、9p21 が最も頻度が高かった。良性胸水は FISH で異常を認めなかった⁸⁸⁾。Factor らは、体腔液の細胞診標本を用いて、FISH と karyotyping の組み合わせにより、細胞診標本による中皮腫の診断が可能であることを報告している⁸⁹⁾。

Matsumoto らによると、胸水細胞診標本で相互封入像を示す細胞，3 核以上の多核細胞，10 個以上の細胞からなる大きなクラスターは p16 遺伝子の欠失を有する頻度が高く、これらの所見は反応性中皮との鑑別に有用である⁹⁰⁾。

中皮腫の胸水中には、p16 遺伝子の homozygous deletion を認める中皮細胞が出現し、反応性中皮には p16 遺伝子の homozygous deletion を認めないため、胸水中の細胞の遺伝子異常を検討することは、中皮腫か反応性中皮かの鑑別に有用である。

2012 年の IMIG のガイドラインでは、組織診断で用いられる免疫染色および FISH などの分子生物学的検査は、細胞診標本、とくにセルブロックに应用することができるとし、細胞診でも免疫染色、FISH を行うことを推奨している⁶⁾。

6. 文献

- 1) BTS statement on malignant mesothelioma in the UK, 2007. Thorax 62 Suppl 2:ii1-ii19, 2007.
- 2) Scherpereel A: Guidelines of the French Speaking Society for Chest Medicine for management of malignant pleural mesothelioma. Respir Med 101:1265-1276, 2007.

- 3) Stahel RA, Weder W, Lievens Y, et al.: Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 21 Suppl 5:v126-128, 2010.
- 4) Scherpereel A, Astoul P, Baas P, et al.: Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 35:479-495, 2010.
- 5) Husain AN, Colby TV, Ordonez NG, et al.: Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: a consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 133:1317-1331, 2009.
- 6) Husain AN, Colby T, Ordonez N, et al.: Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma: 2012 Update of the Consensus Statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 136:1-21, 2012.
- 7) Metintas M, Ak G, Dundar E, et al.: Medical thoracoscopy vs CT scan-guided Abrams pleural needle biopsy for diagnosis of patients with pleural effusions: a randomized, controlled trial. *Chest* 137:1362-1368, 2010.
- 8) Travis W, Brambilla E, Muller-Hermelink H, et al.: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon, IARC Press, 2004.
- 9) Attanoos RL, Gibbs AR: The comparative accuracy of different pleural biopsy techniques in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Histopathology* 53:340-344, 2008.
- 10) Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. *Scand J Work Environ Health* 23:311-316, 1997.
- 11) Goldberg M, Imbernon E, Rolland P, et al.: The French National Mesothelioma Surveillance Program. *Occup Environ Med* 63:390-395, 2006.
- 12) Takeshima Y, Inai K, Amatya VJ, et al.: Accuracy of pathological diagnosis of mesothelioma cases in Japan: clinicopathological analysis of 382 cases. *Lung Cancer* 66:191-197, 2009.
- 13) Davies HE, Nicholson JE, Rahman NM, et al.: Outcome of patients with nonspecific pleuritis/fibrosis on thoracoscopic pleural biopsies. *Eur J Cardiothorac Surg* 38:472-477, 2010.
- 14) Tischoff I, Neid M, Neumann V, et al.: Pathohistological diagnosis and differential diagnosis. *Recent Results Cancer Res* 189:57-78, 2011.
- 15) Hillerdal G: Malignant mesothelioma 1982: review of 4710 published cases. *Br J Dis Chest* 77:321-343, 1983.
- 16) Neumann V, Gunthe S, Mülle KM, et al.: Malignant mesothelioma--German mesothelioma register 1987-1999. *Int Arch Occup Environ Health* 74:383-395, 2001.
- 17) Flores RM, Pass HI, Seshan VE, et al.: Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical

- management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 135:620-626, 626 e621-623, 2008.
- 18) Musk AW, Olsen N, Alfonso H, et al.: Predicting survival in malignant mesothelioma. *Eur Respir J* 38:1420-1424, 2011.
- 19) Kadota K, Suzuki K, Sima CS, et al.: Pleomorphic Epithelioid Diffuse Malignant Pleural Mesothelioma: A Clinicopathological Review and Conceptual Proposal to Reclassify as Biphasic or Sarcomatoid Mesothelioma. *J Thorac Oncol* 6:896-904, 2011.
- 20) Mogi A, Nabeshima K, Hamasaki M, et al.: Pleural malignant mesothelioma with invasive micropapillary component and its association with pulmonary metastasis. *Pathol Int* 59:874-879, 2009.
- 21) Shia J, Qin J, Erlandson RA, et al.: Malignant mesothelioma with a pronounced myxoid stroma: a clinical and pathological evaluation of 19 cases. *Virchows Arch* 447:828-834, 2005.
- 22) Yang GZ, Li J, Ding HY: Localized malignant myxoid anaplastic mesothelioma of the pericardium. *J Clin Med Res* 1:115-118, 2009.
- 23) Kadota K, Suzuki K, Colovos C, et al.: A nuclear grading system is a strong predictor of survival in epithelioid diffuse malignant pleural mesothelioma. *Mod Pathol* 25:260-271, 2012.
- 24) Ordonez NG: What are the current best immunohistochemical markers for the diagnosis of epithelioid mesothelioma? A review and update. *Hum Pathol* 38:1-16, 2007.
- 25) Bishop JA, Sharma R, Illei PB: Napsin A and thyroid transcription factor-1 expression in carcinomas of the lung, breast, pancreas, colon, kidney, thyroid, and malignant mesothelioma. *Hum Pathol* 41:20-25, 2010.
- 26) Ordonez NG: The diagnostic utility of immunohistochemistry in distinguishing between epithelioid mesotheliomas and squamous carcinomas of the lung: a comparative study. *Mod Pathol* 19:417-428, 2006.
- 27) Bishop JA, Teruya-Feldstein J, Westra WH, et al.: p40 (DeltaNp63) is superior to p63 for the diagnosis of pulmonary squamous cell carcinoma. *Mod Pathol* 25:405-415, 2012.
- 28) Ordonez NG: Value of thrombomodulin immunostaining in the diagnosis of mesothelioma. *Histopathology* 31:25-30, 1997.
- 29) Miettinen M, Sarlomo-Rikala M: Expression of calretinin, thrombomodulin, keratin 5, and mesothelin in lung carcinomas of different types: an immunohistochemical analysis of 596 tumors in comparison with epithelioid mesotheliomas of the pleura. *Am J Surg Pathol* 27:150-158, 2003.
- 30) Facchetti F, Lonardi S, Gentili F, et al.: Claudin 4 identifies a wide spectrum of epithelial neoplasms and represents a very useful marker for carcinoma versus

- mesothelioma diagnosis in pleural and peritoneal biopsies and effusions. *Virchows Arch* 451:669-680, 2007.
- 31) Ordonez NG: Broad-spectrum immunohistochemical epithelial markers: a review. *Hum Pathol*, 2013.
- 32) Facchetti F, Gentili F, Lonardi S, et al.: Claudin-4 in mesothelioma diagnosis. *Histopathology* 51:261-263, 2007.
- 33) Ordonez NG: Application of immunohistochemistry in the diagnosis of epithelioid mesothelioma: a review and update. *Hum Pathol* 44:1-19, 2013.
- 34) Perry AS, Pinkus GS, Corson JM: Claudin-4: an effective immunohistochemical (IHC) marker distinguishing primary and metastatic lung adenocarcinoma from pleural epithelioid malignant mesothelioma. *Mod Pathol* 26:463A, 2013.
- 35) Soini Y, Kinnula V, Kahlos K, et al.: Claudins in differential diagnosis between mesothelioma and metastatic adenocarcinoma of the pleura. *J Clin Pathol* 59:250-254, 2006.
- 36) Ordonez NG: Value of PAX8, PAX2, napsin A, carbonic anhydrase IX, and claudin-4 immunostaining in distinguishing pleural epithelioid mesothelioma from metastatic renal cell carcinoma. *Mod Pathol*, 2013.
- 37) Ordonez NG: The diagnostic utility of immunohistochemistry in distinguishing between mesothelioma and renal cell carcinoma: a comparative study. *Hum Pathol* 35:697-710, 2004.
- 38) Takeshima Y, Amatya VJ, Kushitani K, et al.: A useful antibody panel for differential diagnosis between peritoneal mesothelioma and ovarian serous carcinoma in Japanese cases. *Am J Clin Pathol* 130:771-779, 2008.
- 39) Ordonez NG: Value of estrogen and progesterone receptor immunostaining in distinguishing between peritoneal mesotheliomas and serous carcinomas. *Hum Pathol* 36:1163-1167, 2005.
- 40) Laury AR, Hornick JL, Perets R, et al.: PAX8 reliably distinguishes ovarian serous tumors from malignant mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 34:627-635, 2010.
- 41) Ordonez NG: Value of PAX8, PAX2, claudin-4, and h-caldesmon immunostaining in distinguishing peritoneal epithelioid mesotheliomas from serous carcinomas. *Mod Pathol* 26:553-562, 2013.
- 42) Churg A, Cagle P, Colby TV, et al.: The fake fat phenomenon in organizing pleuritis: a source of confusion with desmoplastic malignant mesotheliomas. *Am J Surg Pathol* 35:1823-1829, 2011.
- 43) Saad RS, Cho P, Liu YL, et al.: The value of epithelial membrane antigen expression in separating benign mesothelial proliferation from malignant mesothelioma: a comparative study. *Diagn Cytopathol* 32:156-159, 2005.
- 44) King J, Thatcher N, Pickering C, et al.: Sensitivity and specificity of immunohistochemical antibodies used to distinguish between benign and malignant

- pleural disease: a systematic review of published reports. *Histopathology* 49:561-568, 2006.
- 45) Tsukiji H, Takeshima Y, Amatya VJ, et al.: Myogenic antigen expression is useful for differentiation between epithelioid mesothelioma and non-neoplastic mesothelial cells. *Histopathology* 56:969-974, 2010.
- 46) 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.
- 47) Monaco SE, Shuai Y, Bansal M, et al.: The diagnostic utility of p16 FISH and GLUT-1 immunohistochemical analysis in mesothelial proliferations. *Am J Clin Pathol* 135:619-627, 2011.
- 48) Lagana SM, Taub RN, Boreczuk AC: Utility of glucose transporter 1 in the distinction of benign and malignant thoracic and abdominal mesothelial lesions. *Arch Pathol Lab Med* 136:804-809, 2012.
- 49) Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al.: International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 6:244-285, 2011.
- 50) Illei PB, Rusch VW, Zakowski MF, et al.: Homozygous deletion of CDKN2A and codeletion of the methylthioadenosine phosphorylase gene in the majority of pleural mesotheliomas. *Clin Cancer Res* 9:2108-2113, 2003.
- 51) Chiosea S, Krasinskas A, Cagle PT, et al.: Diagnostic importance of 9p21 homozygous deletion in malignant mesotheliomas. *Mod Pathol* 21:742-747, 2008.
- 52) Takeda M, Kasai T, Enomoto Y, et al.: 9p21 deletion in the diagnosis of malignant mesothelioma, using fluorescence in situ hybridization analysis. *Pathol Int* 60:395-399, 2010.
- 53) Mayall FG, Goddard H, Gibbs AR: The diagnostic implications of variable cytokeratin expression in mesotheliomas. *J Pathol* 170:165-168, 1993.
- 54) Attanoos RL, Dojcinov SD, Webb R, et al.: Anti-mesothelial markers in sarcomatoid mesothelioma and other spindle cell neoplasms. *Histopathology* 37:224-231, 2000.
- 55) Lucas DR, Pass HI, Madan SK, et al.: Sarcomatoid mesothelioma and its histological mimics: a comparative immunohistochemical study. *Histopathology* 42:270-279, 2003.
- 56) Klebe S, Brownlee NA, Mahar A, et al.: Sarcomatoid mesothelioma: a clinical-pathologic correlation of 326 cases. *Mod Pathol* 23:470-479, 2010.
- 57) Bejui-Thivolet F, Patricot LM, Vauzelle JL, et al.: Keratins in malignant mesotheliomas and pleural adenocarcinomas: comparative immunohistochemical analysis with polyclonal and monoclonal antibodies. *Pathol Res Pract* 179:67-73, 1984.

- 58) Ordonez NG: Value of claudin-4 immunostaining in the diagnosis of mesothelioma. *Am J Clin Pathol* 139:611-619, 2013.
- 59) Hinterberger M, Reineke T, Storz M, et al.: D2-40 and calretinin - a tissue microarray analysis of 341 malignant mesotheliomas with emphasis on sarcomatoid differentiation. *Mod Pathol* 20:248-255, 2007.
- 60) Chirieac LR, Pinkus GS, Pinkus JL, et al.: The immunohistochemical characterization of sarcomatoid malignant mesothelioma of the pleura. *Am J Cancer Res* 1:14-24, 2011.
- 61) Ordonez NG: D2-40 and podoplanin are highly specific and sensitive immunohistochemical markers of epithelioid malignant mesothelioma. *Hum Pathol* 36:372-380, 2005.
- 62) Padgett DM, Cathro HP, Wick MR, et al.: Podoplanin is a better immunohistochemical marker for sarcomatoid mesothelioma than calretinin. *Am J Surg Pathol* 32:123-127, 2008.
- 63) Takeshima Y, Amatya VJ, Kushitani K, et al.: Value of immunohistochemistry in the differential diagnosis of pleural sarcomatoid mesothelioma from lung sarcomatoid carcinoma. *Histopathology* 54:667-676, 2009.
- 64) Miettinen M, Limon J, Niezabitowski A, et al.: Calretinin and other mesothelioma markers in synovial sarcoma: analysis of antigenic similarities and differences with malignant mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 25:610-617, 2001.
- 65) Hisaoka M, Hashimoto H, Iwamasa T, et al.: Primary synovial sarcoma of the lung: report of two cases confirmed by molecular detection of SYT-SSX fusion gene transcripts. *Histopathology* 34:205-210, 1999.
- 66) Barak S, Wang Z, Miettinen M: Immunoreactivity for calretinin and keratins in desmoid fibromatosis and other myofibroblastic tumors: a diagnostic pitfall. *Am J Surg Pathol* 36:1404-1409, 2012.
- 67) Tochigi N, Attanoos R, Chirieac LR, et al.: p16 Deletion in sarcomatoid tumors of the lung and pleura. *Arch Pathol Lab Med* 137:632-636, 2013.
- 68) 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.
- 69) Churg A, Colby TV, Cagle P, et al.: The separation of benign and malignant mesothelial proliferations. *Am J Surg Pathol* 24:1183-1200, 2000.
- 70) Wu D, Hiroshima K, Matsumoto S, et al.: Diagnostic utility of p16/CDKN2A FISH in distinction between sarcomatoid mesothelioma and fibrous pleuritis. *Am J Clin Pathol* 139:39-46, 2013.
- 71) Renshaw AA, Dean BR, Antman KH, et al.: The role of cytologic evaluation of pleural fluid in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Chest* 111:106-109, 1997.

- 72) Fetsch PA, Abati A: Immunocytochemistry in effusion cytology: a contemporary review. *Cancer* 93:293-308, 2001.
- 73) Ng WK, Chow JC, Ng PK: Thyroid transcription factor-1 is highly sensitive and specific in differentiating metastatic pulmonary from extrapulmonary adenocarcinoma in effusion fluid cytology specimens. *Cancer* 96:43-48, 2002.
- 74) Hecht JL, Lee BH, Pinkus JL, et al.: The value of Wilms tumor susceptibility gene 1 in cytologic preparations as a marker for malignant mesothelioma. *Cancer* 96:105-109, 2002.
- 75) Dejmek A, Hjerpe A: The combination of CEA, EMA, and BerEp4 and hyaluronan analysis specifically identifies 79% of all histologically verified mesotheliomas causing an effusion. *Diagn Cytopathol* 32:160-166, 2005.
- 76) Saad RS, Lindner JL, Lin X, et al.: The diagnostic utility of D2-40 for malignant mesothelioma versus pulmonary carcinoma with pleural involvement. *Diagn Cytopathol* 34:801-806, 2006.
- 77) Pu RT, Pang Y, Michael CW: Utility of WT-1, p63, MOC31, mesothelin, and cytokeratin (K903 and CK5/6) immunostains in differentiating adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, and malignant mesothelioma in effusions. *Diagn Cytopathol* 36:20-25, 2008.
- 78) Su XY, Li GD, Liu WP, et al.: Cytological differential diagnosis among adenocarcinoma, epithelial mesothelioma, and reactive mesothelial cells in serous effusions by immunocytochemistry. *Diagn Cytopathol* 39:900-908, 2011.
- 79) Lonardi S, Manera C, Marucci R, et al.: Usefulness of Claudin 4 in the cytological diagnosis of serosal effusions. *Diagn Cytopathol* 39:313-317, 2011.
- 80) Jo VY, Cibas ES, Pinkus GS: Claudin-4 immunohistochemistry is highly effective in distinguishing adenocarcinoma from malignant mesothelioma in effusion cytology. *Mod Pathol* 26:94A, 2013.
- 81) Hasteh F, Lin GY, Weidner N, et al.: The use of immunohistochemistry to distinguish reactive mesothelial cells from malignant mesothelioma in cytologic effusions. *Cancer Cytopathol* 118:90-96, 2010.
- 82) Ikeda K, Tate G, Suzuki T, et al.: Diagnostic usefulness of EMA, IMP3, and GLUT-1 for the immunocytochemical distinction of malignant cells from reactive mesothelial cells in effusion cytology using cytospin preparations. *Diagn Cytopathol* 39:395-401, 2011.
- 83) Kuperman M, Florence RR, Pantanowitz L, et al.: Distinguishing benign from malignant mesothelial cells in effusions by Glut-1, EMA, and Desmin expression: An evidence-based approach. *Diagn Cytopathol* 41:131-140, 2013.
- 84) Sato A, Torii I, Okamura Y, et al.: Immunocytochemistry of CD146 is useful to discriminate between malignant pleural mesothelioma and reactive mesothelium. *Mod Pathol* 23:1458-1466, 2010.
- 85) Illei PB, Ladanyi M, Rusch VW, et al.:

The use of CDKN2A deletion as a diagnostic marker for malignant mesothelioma in body cavity effusions. *Cancer* 99:51-56, 2003.

86) Onofre FB, Onofre AS, Pomjanski N, et al.: 9p21 Deletion in the diagnosis of malignant mesothelioma in serous effusions additional to immunocytochemistry, DNA-ICM, and AgNOR analysis. *Cancer* 114:204-215, 2008.

87) Flores-Staino C, Darai-Ramqvist E, Dobra K, et al.: Adaptation of a commercial fluorescent in situ hybridization test to the diagnosis of malignant cells in effusions. *Lung Cancer* 68:39-43, 2010.

88) Savic S, Franco N, Grilli B, et al.: Fluorescence in situ hybridization in the definitive diagnosis of malignant mesothelioma in effusion cytology. *Chest* 138:137-144, 2010.

89) Factor RE, Dal Cin P, Fletcher JA, et al.: Cytogenetics and fluorescence in situ hybridization as adjuncts to cytology in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Cancer* 117:247-253, 2009.

90) Matsumoto S, Nabeshima K, Kamei T, et al.: Morphology of 9p21 homozygous deletion-positive pleural mesothelioma cells analyzed using fluorescence in situ hybridization and virtual microscope system in effusion cytology. *Cancer Cytopathol* 121:415-422, 2013.

7. 図表

表1. 上皮型（あるいは二相型）中皮腫と癌腫，反応性中皮との鑑別に有用な抗体

陽性マーカー	陰性マーカー	反応性中皮との鑑別
Calretinin	CEA	EMA
WT-1	TTF-1	Desmin
D2-40	Napsin A	Glut-1
	Ber-EP4	IMP3
	MOC-31	CD146
	ER	
	p63(あるいは p40)	

表2. 反応性中皮の過形成と中皮腫の鑑別点

	中皮の過形成	中皮腫
間質浸潤	ない	通常ある*
細胞密度	高いことがあるが，表面に存在	高い
乳頭構造	単層性で，単純	複雑. 腺腔，層状構造もみられる
間質の有無	間質を伴わずシート状に出現	間質の中に細胞集団を認める. Bulky tumor の場合は，間質がない
壊死	まれ	しばしば認める
炎症	通常ある	少ない
発育	均一	expansile nodule; 秩序のない増殖
EMA, p53, GLUT-1, IMP3	通常陰性	しばしば陽性
desmin	しばしば陽性	しばしば陰性

引用文献6より改変

* 線維化巣に取り込まれた既存の中皮や，標本の切れ方により線維化巣内に存在するように見える中皮は間質浸潤ではない。脂肪組織は浸潤を評価するのに適している。

表 3. 線維性胸膜炎と線維形成型中皮腫の鑑別点

	線維性胸膜炎	線維形成型中皮腫
Storiform pattern	めだたない	しばしばめだつ
間質浸潤	なし	あり
壊死	ある場合は表面	細胞成分の少ない膠原線維よりなる組織の壊死
発育	均一な厚み	不均一な厚み, expansile nodule, cellularity の違う部分が混在
zonation	あり	なし
垂直に走行する毛細血管	あり	血管は少なく, 向きは不規則

引用文献 6 より改変