

## 中皮腫の鑑別診断

井内 康輝

広島大学大学院医歯薬学総合研究科病理学

(平成 21 年 4 月 2 日受付)

**要旨：**アスベスト曝露に関連する中皮腫は近年増加が著しいが、この傾向は今後 2030 年頃まで続くと予想される。中皮腫患者は労災補償制度あるいは石綿健康被害救済法（2006 年施行）によって補償・救済されているが、その認定の状況をみると、申請者の 10% 以上が中皮腫として認められていない。これは主として中皮腫の病理診断の不適切さによると思われる。中皮腫の病理学的診断における鑑別診断の重要性が指摘される。

中皮腫の発生部位は正常で漿膜の存在部位すなわち、胸膜、腹膜、心膜、精巣鞘膜に限られるが、胸膜発生例が圧倒的に多い。肉眼的には限局型に比べびまん型が圧倒的に多いが、肺癌の胸膜進展例が偽中皮腫様所見を示すこともある。中皮腫の組織型は上皮型、肉腫型、線維形成型、二相型に分けられるが、その他にも多くの特殊型がある。こうした組織像の多彩さゆえにしばしば鑑別が困難な例に遭遇するが、これらの鑑別に際しては、それぞれの組織像に対応した抗体を適切に選択した免疫組織化学的染色が有用である。とくに中皮細胞の増殖病変の良悪性の鑑別が、患者に過大な治療的侵襲を無用に与えないためにも重要である。

(日職災医誌, 57:183—189, 2009)

### —キーワード—

免疫組織化学的染色, 抗体

### 1. はじめに

アスベスト（石綿）への曝露によって生じる悪性腫瘍の代表である中皮腫は、近年本邦においてその増加が著しい。これは本邦のアスベストの輸入量（本邦での生産量はごく少ないので、輸入量が使用量に等しい）をみると、1960 年代から 1970 年代にかけて約 5 万トンから約 35 万トンにまで急増したと関連する。本邦における輸入量は 1990 年代半ばまで 20 万トン以上を維持しており、本邦でのこれまでの輸入総量は 1,000 万トンを超える<sup>1)</sup>。この事実は、中皮腫の多くは、最初にアスベストへの曝露を受けてから 30 年から 40 年後に発生することを考えると、今後も 2030 年頃までは、現在の発生数が継続することを示唆している。

従来、アスベストの曝露による疾患は、主としてアスベストを扱う労働者における職業病として扱われ、中皮腫についても、労災補償制度のもとで患者への補償が行われてきたが、その数は 2003 年までは年間 100 例を超えることはなかった。しかし、2004 年には 128 例、2005 年には 503 例、2006 年には 1,006 例が補償の対象となり、その急増が指摘される。一方、2005 年夏に生じたいわゆ

る“クボタショック”（尼崎市の旧クボタ神崎工場周辺での中皮腫患者の発生）によって、アスベストを扱う工場周辺でも中皮腫が発生することが知られ、これを契機にアスベスト製品の使用者を含めた一般生活環境のもとでも中皮腫の発生があることが疑われるに至り、アスベスト曝露は公害病の様相を帯びてきた。この事実から 2006 年 3 月、新たに“石綿健康被害救済法”が制定・施行され、従来の労災補償制度では補償対象とならない人々の救済が広く行われることとなった。

現時点での被害者の補償・救済の認定の状況をまとめると表 1 のようになるが、これで見ると申請例の 10% 以上が中皮腫として認められていないことがわかる。これらの不認定の原因の主なものは、中皮腫の病理診断が不完全・不適切である可能性が考えられる<sup>2)</sup>。

そこで本稿では、中皮腫の病理学的診断のプロセスについて述べ、とくに他疾患との鑑別について、どのような点に注意を払うべきかを述べてみたい。

### 2. 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部位から発生する悪性腫瘍であり、胸膜、腹膜、心膜、精巣鞘膜に発生は

表1 アスベスト曝露による中皮腫患者の補償・救済の認定の状況

1. “労災保険制度”による補償	給付請求の決定数	1,145 件
	(平成 18 年 4 月～平成 19 年 3 月)	
	支給	1,006 件 (88%)
	不支給	139 件 (12%)
2. “石綿健康被害救済法”による救済	受付件数	1,926 件
	(平成 18 年 3 月～平成 20 年 3 月)	
	中皮腫と判定できる	1,152 件 (66%)
	中皮腫と判定できない	181 件 (10%)
	その他 (審査中)	404 件

表2 中皮腫の発生部位

部位	割合
胸膜	80～90%
腹膜	10%
心膜	2～3%
精巣鞘膜	<1%



図1 びまん型中皮腫の肉眼像 (ホルマリン固定後)

限られる。その他の部位、例えば縦隔、肝、卵巣などに生じたとする報告もあるが、これらは腫瘍の広範な進展のために発生部位が不明確となったための局在診断である可能性があり、中皮腫の局所進展が早期におこることを考慮した上で発生部位を推測する必要があると考える。

部位別の割合は表2に示す通り、胸膜が圧倒的に多い。性別と組み合わせると、胸膜例の90%が男性であるのに対して、腹膜例はその約25%が女性である。本邦では諸外国に比べて女性における腹膜発生例が多い傾向にあるが<sup>3)</sup>、これら女性の腹膜中皮腫がアスベストへの曝露によ

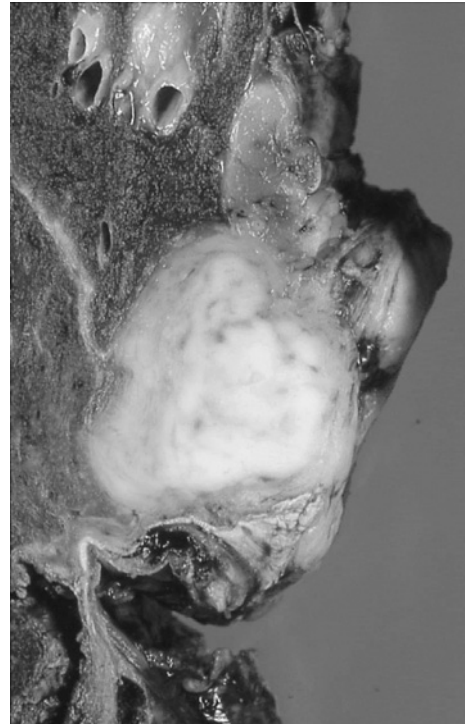


図2 限局型中皮腫の肉眼像 (ホルマリン固定後)

るものかについて今後の検討が必要である。

その肉眼所見は部位によってやや異なる。胸膜ではびまん型(図1)と限局型(図2)に分けられるが、前者が圧倒的に多い。中皮腫の大半は壁側胸膜に小結節として発生し、直ちに胸膜面に播種性に拡がり、胸膜表面を被うような拡がりを示すと考えられる。この時点で臓側胸膜との癒着が生じ、肺を圍繞する形態をとる。これに対して限局型は、発生した部位に形成された結節が胸壁方向あるいは肺実質方向に増殖・進展して腫瘤を形成し臨床的に気づかれる。いずれはびまん型と同様の進展を示すと考えられるので、進行期になると、限局型とよぶことのできる例は少ない<sup>4)</sup>。

定型的な中皮腫の肉眼像はびまん型であるが、肺癌とくに末梢肺に生じた肺腺癌が同様の拡がりを示す場合があり、こうした例を偽中皮腫様肺癌(肺腺癌) pseudo-mesotheliomatous carcinoma (adenocarcinoma) とよぶ<sup>5)</sup>(図3)。すなわち肉眼像がびまん性であっても肺腺癌との鑑別は必要である。一方、限局型の場合は肺癌(とく

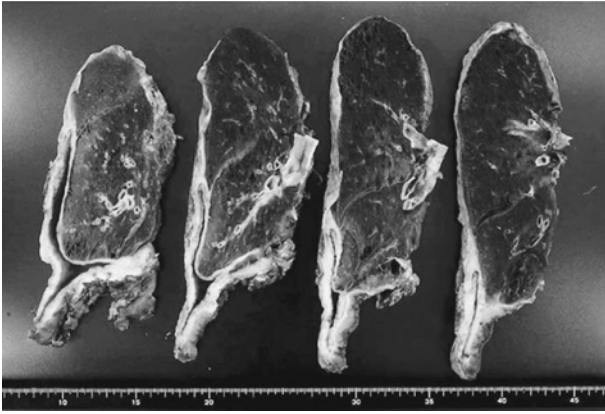


図3 偽中皮腫様肺癌の肉眼像（ホルマリン固定後）

表3 中皮腫の組織型分類

組織型		割合
上皮型	epithelioid type	60%
肉腫型	sarcomatoid type	20%
線維形成型	desmoplastic type	
二相型	biphasic type	20%
特殊型		< 1%
脱落膜様型	deciduoid type	
リンパ組織球様型	lymphohistiocytoid type	
高分化乳頭型	well differentiated papillary type	
その他	others	

(WHO 分類, 2004, 日本肺癌学会分類, 2003 による)

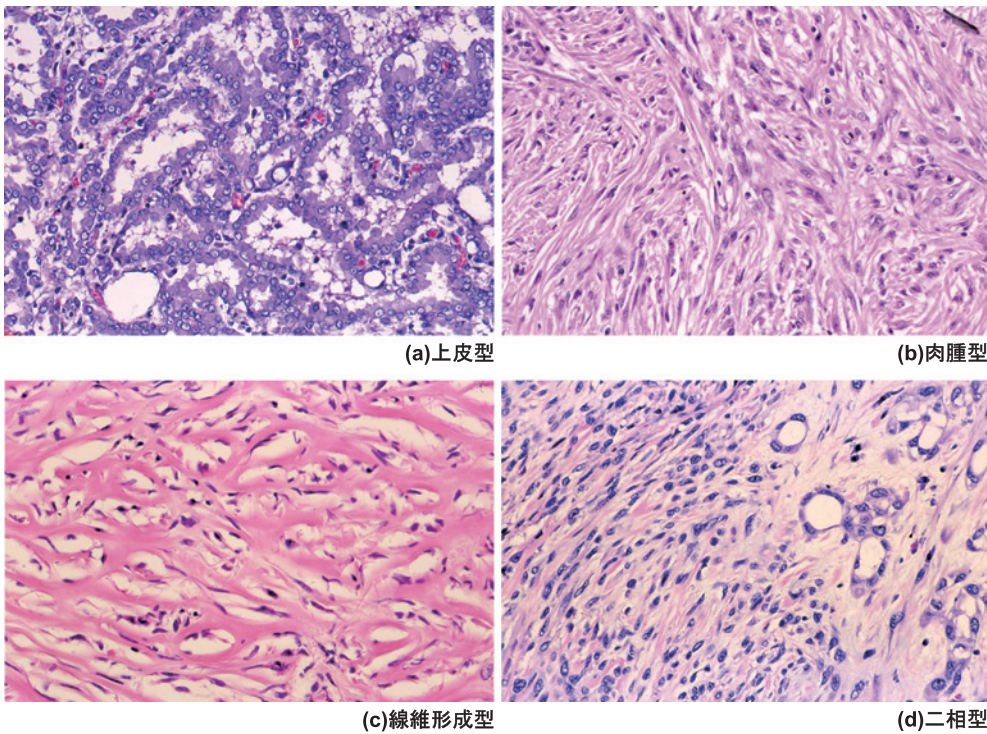


図4 中皮腫の組織像（HE 染色，強拡大）

に肉腫様癌), 肺原発の肉腫, 胸膜や胸壁に生じた肉腫など他の多くの悪性腫瘍との鑑別が難しいことが多く, 限局型中皮腫と診断する場合は, 他の悪性腫瘍を否定することが必須である.

腹膜中皮腫については, 臨床的には腹水貯留型と結節形成型に分けられることが多いが, 病理学的にみると, 前者はびまん型, 後者は限局型に相当すると考えられる. 頻度としては前者が圧倒的に多い. 大きな結節は大網や腸間膜に形成されることが多いが, よくみると結節周囲を中心に腹膜への広範囲な進展がすでにあることが多い.

心膜中皮腫は数少ない. 殆どがびまん型であり, 自験例では, 心膜腔への心嚢水の貯留による心不全で発症し, CT 検査などで心膜のびまん性肥厚と癒着をみる. まれ

表4 中皮腫の鑑別診断—他の悪性腫瘍との鑑別

胸膜：上皮型	←→	肺腺癌の進展 他臓器腺癌の胸膜転移
肉腫型	←→	肺肉腫様癌の進展 肺・胸膜の肉腫 胸壁の肉腫
二相型	←→	肺原発の癌肉腫の進展 胸膜の二相型滑膜肉腫
腹膜：上皮型	←→	卵巣漿液性腺癌の進展 腹膜原発漿液性腺癌 他臓器腺癌の腹膜転移
肉腫型	←→	腹腔内臓器や後腹膜組織の肉腫
二相型	←→	腹腔内臓器原発の癌肉腫の進展

に心膜を中心に大きな結節をつくることもある. 精巣鞘膜に生じる中皮腫については, 自験例では全て限局性に

表5 中皮腫の鑑別診断に用いる抗体

	陽性となる抗体	陰性となる抗体
上皮型中皮腫	Calretinin WT1 Thrombomodulin D2-40	-Lung adenocarcinoma- CEA TTF-1 Napsin A Surfactant apoprotein -Ovarian serous adenocarcinoma- Ber EP-4 MOC-31 Estrogen receptor (ER)
肉腫型中皮腫	CAM5.2 (cytokeratin) AE1/AE3 (cytokeratin)	Desmin, h-caldesmon MyoDI, Myoglobin CD34, KP1 など

表6 中皮細胞増殖病変—良悪性の鑑別

胸膜：線維形成型中皮腫	↔	線維性胸膜炎
上皮型中皮腫 (非浸潤)	↔	中皮細胞の反応性過形成 (プラの周囲など)
腹膜：上皮型中皮腫 (非浸潤)	↔	中皮細胞の反応性過形成 (腹膜炎後など)

結節をつくる。これは精巣鞘膜腔がきわめて狭いことによると考えられる。

### 3. 中皮腫の組織型と鑑別疾患

中皮腫の組織型分類<sup>9)</sup>を表3に示す。上皮型では高分化な場合は乳頭・腺管状構造をとり、ヒアルロン酸優位の粘液産生を示すが(図4a)、低分化になると、充実性胞巣が主体の組織像をとる。腫瘍細胞も、正常中皮細胞に似て類円形で均一な核をもち細胞質に乏しい小型細胞からなる高分化な例から、核異型が目立ち、細胞質の豊かな大型細胞からなる低分化な例まで多様である。

肉腫型(図4b)は紡錘形細胞の束状配列や花むしろ状配列 storiform pattern などからなるが、間質にヒアルロン酸は乏しい。核の多形性がつよい例もある。腫瘍細胞間の膠原線維量が増し(いわゆる desmoplasia)、かつ細胞密度が低下し、細胞異型性も乏しくなる例を線維形成型 desmoplastic type という<sup>7)</sup>(図4c)。いわゆる desmoplasia の強い例は肉腫型に限らず上皮型でもありうる。

二相型(図4d)は上記の上皮型と肉腫型が混在してみられる場合であるが、WHO分類では、いずれかが10%以上混在するという量的な判断基準を加えている。

この他にも中皮腫は様々な組織像をとることが知られており、それらが特殊型として示されているが、いずれも頻度は低い。細胞質が淡明で豊かとなり、核が類円形で中心に位置すると脱落膜細胞に類似し、脱落膜型 decidual type と称される。リンパ球の混在がつよく、かつ腫瘍細胞が組織球様にみえる例はリンパ組織球様型 lymphohistiocytoid type とよばれる。線維血管性のコアをもち、よく分化した細胞の乳頭状配列からなる例は高分化乳頭型中皮腫 well differentiated papillary mesothe-

lioma (WDPM) とよばれ、良好な予後を示すとされる。その他には骨・軟骨基質を産生する例、肺小細胞癌のように小型細胞からなる例、多胞性嚢胞を形成する例などがある。

上記のように組織像が多彩であるので、中皮腫と鑑別すべき他の悪性腫瘍をあげると表4となる<sup>9)</sup>。胸膜の上皮型では、肺癌とくに肺腺癌との鑑別が難しい。生検の小さな材料で上皮型中皮腫か肺腺癌の胸膜進展かを区別するには、免疫組織化学的染色が必須である。腹膜の上皮型では、卵巣癌との鑑別が難しい。卵巣の上皮性悪性腫瘍は卵巣の表層上皮由来とされ、腹膜の中皮細胞とは近縁である。また、まれながら腹膜癌と称される腫瘍もあり、これらの鑑別のためには免疫組織化学的染色が必須である。胸膜の肉腫型では肺の肉腫様癌(多形癌)との鑑別に苦慮することが多く、免疫組織化学的染色でも決め手に乏しい場合は、肺内に腫瘤があるか否かで決めざるをえない。胸膜でも腹膜でも、肉腫型中皮腫と真の肉腫との鑑別も必要であり、中皮腫と各肉腫のそれぞれが診断できる特異的なマーカーを用いた免疫組織化学的染色による鑑別が行われる。二相型では、二相性を示す他の悪性腫瘍が鑑別にあがる。胸膜ならば肺の癌肉腫や胸膜の二相型滑膜肉腫、腹膜ならば卵巣や子宮の癌肉腫との鑑別が必要である。

以上述べてきた鑑別診断においては、免疫組織化学的染色がしばしば有用である。上皮型、肉腫型に大別して、中皮腫として陽性となる抗体、陰性となる抗体をあげると表5のようになる。正常の中皮細胞で陽性となる中皮細胞マーカーとしては calretinin, WT1, thrombomodulin, D2-40 が用いられるが、前2者は核に、後2者は細胞膜に陽性となる。Cytokeratin (CAM5.2, AE1/AE3) は、上皮型では細胞質に強陽性となるが、肺腺癌や卵巣癌でも陽性であるので鑑別診断には用いることができない。肺腺癌では CEA, TTF-1, Napsin A, surfactant apoprotein などが陽性となり、これらを中皮腫としては陰性マーカーとして用いる<sup>9)</sup>。卵巣の漿液性腺癌では、BerEP4, MOC-31, estrogen receptor (ER) の陽性

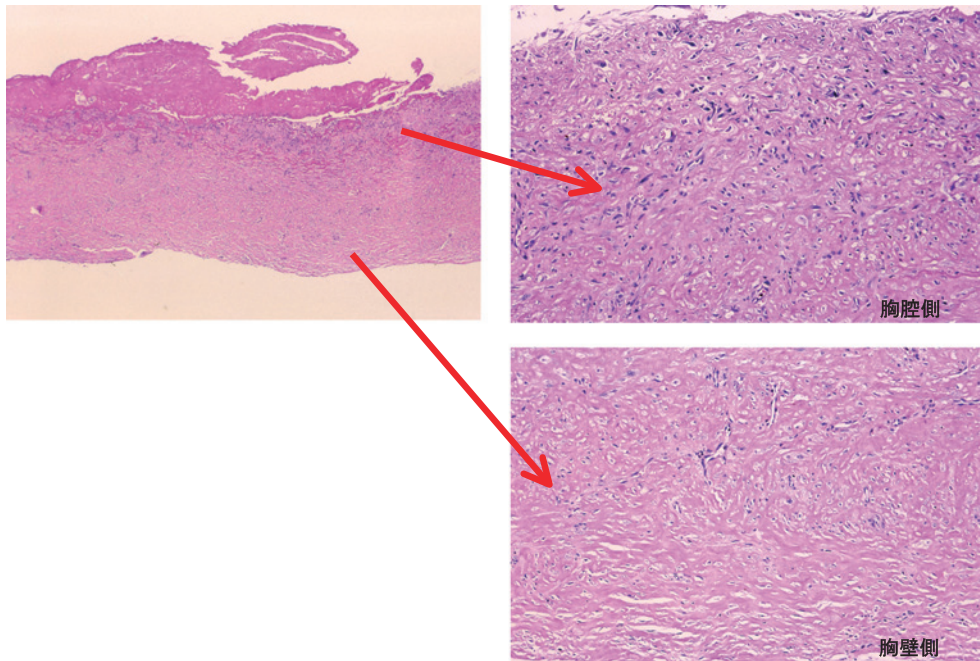


図5 線維性胸膜炎の組織像 (HE 染色, 弱拡大と強拡大)

表7 線維性胸膜炎と線維形成型中皮腫との鑑別

線維性胸膜炎	線維形成型中皮腫
いわゆる zonation (+)	いわゆる zonation (-)
表層側→細胞密度が高い 細胞異型性を認める	
深部側→細胞密度が低い 細胞異型性に乏しい	
胸膜表面に垂直な capillary (+)	Capillary (-)
Bland necrosis (-)	Bland necrosis (+)
Sarcomatous foci (-)	Sarcomatous foci (+)
Nodular expansion (-)	Nodular expansion (+)

率が高く、これらの中皮腫の陰性マーカーとして用いる<sup>10)</sup>。

肉腫型では cytokeratin (CAM5.2, AE1/AE3) に対する抗体が陽性マーカーとなる。上皮型であげた中皮細胞マーカーである calretinin などの肉腫型での陽性率は低く、陽性マーカーとしては用いにくい。他の肉腫それぞれのマーカー、例えば、平滑筋肉腫における desmin や h-caldesmon、横紋筋肉腫における myoD1 や myoglobin、SFT における CD34 などは、中皮腫での陽性率は低く陰性マーカーとなる<sup>11)</sup>。

#### 4. 中皮細胞の増殖病変の良悪性の鑑別

表6にあげる中皮細胞の増殖病変の良悪性の鑑別診断は、患者に適切な治療を決める意味できわめて重要である。早期の中皮腫例では、胸膜肺全摘術という侵襲の大きい手術が適応となる為、その重要性も増している。

まず、頻度の高い例として、線維性胸膜炎(図5)と線維形成型中皮腫の鑑別があげられる。この両者の鑑別で

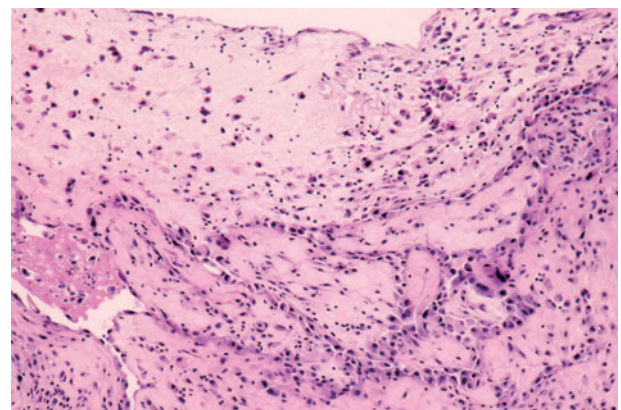


図6 異型的な中皮細胞過形成の組織像 (HE 染色, 中拡大)

はとくに表層のみから得られた小さな生検材料の場合、きわめて難しい。両者の鑑別点としては表7に項目をあげるが、この中ではいわゆる“zonation”が信頼度が高い<sup>12)</sup>。しかし、これも胸膜の表層から胸壁までの胸膜全層にわたる生検材料が提供されないと判断できない。この両者の鑑別に、紡錘形細胞の免疫組織化学的染色が有用な場合がある。中皮細胞マーカーである calretinin や cytokeratin (CAM5.2 あるいは AE1/AE3) は両者とも陽性であるが、desmin は線維性胸膜炎では陽性であるが、線維形成型中皮腫では陰性である。α-SMA は両方とも陽性であることが多い。

次いで、早期の上皮型中皮腫と反応性の異型的な中皮細胞過形成(図6)との鑑別も重要である。この場合、浸潤像の有無、すなわち中皮細胞増殖がみられる範囲が最も重要な鑑別のポイントとなるが(図7)、小さな生検で表層の組織しか得られていない場合、両者の鑑別には苦

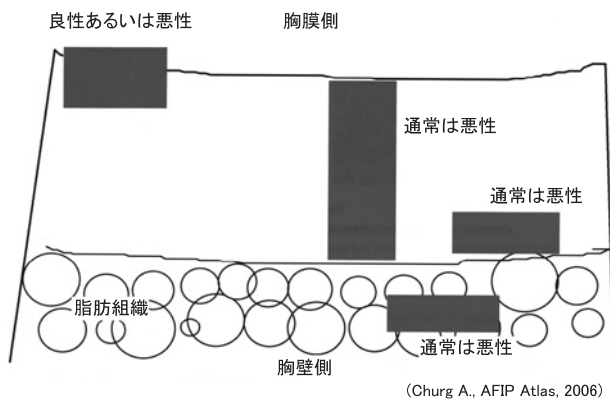
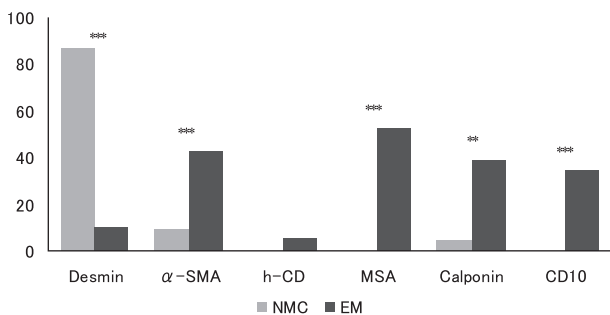


図7 肥厚した胸膜における中皮細胞の分布による良悪性の鑑別



NMC: non-neoplastic mesothelial cell, EM: epithelioid mesothelioma

α-SMA: alpha-smooth muscle actin, h-CD: h-caldesmon

MSA: muscle specific actin

\*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$

図8 非腫瘍性中皮細胞と上皮型中皮腫の免疫組織化学的染色の比較

慮する。この際、免疫組織化学的染色で desmin が非腫瘍性中皮細胞では陽性、上皮型中皮腫では陰性であることが参考となる(図8)。Desmin は平滑筋のマーカーであるが、他の平滑筋マーカー(h-caldesmon など)は鑑別に使えない<sup>13)</sup>。この事実は、desmin が中皮細胞に発現する生物学的意義を探る必要性を感じさせる。

## 5. おわりに

中皮腫の病理診断における他の悪性腫瘍との鑑別、中皮細胞増殖病変の良悪性の鑑別について述べてきたが、これらの鑑別に際して免疫組織化学的染色が有用であることを強調したい。かつ、患者の治療を始める前に生検材料による診断が求められる場合には、可能な限り、胸膜や腹膜などの漿膜組織を広くかつ深部まで含めた材料の採取を行うことを臨床医に望みたい。さらにこうした材料について、迅速診断による判断が求められることがあるが、浸潤の有無の判断は容易でなく、免疫組織化学

的染色も必要な場合が多いことから、迅速診断による判断は行わないことが原則である。

## 文献

- 1) 神山宣彦, 星野圭司: 第2章. 石綿の用途と日本での使用状況, 石綿ばく露と石綿関連疾患—基礎知識と補償・救済, 増補新装版. 森永謙二編. 東京, 三信図書, 2008, pp 25.
- 2) Takeshima Y, Inai K, Amatya VJ, et al: Accuracy of pathological diagnosis of mesothelioma cases in Japan: Clinicopathological analysis of 382 cases. Lung Cancer (in press).
- 3) Inai K: Pathology of mesothelioma. Environ Health Prev Med 13: 60—64, 2008.
- 4) Allen TC, Cagle PT, Churg AM, et al: Localized malignant mesothelioma. Am J Surg Pathol 29: 866—873, 2005.
- 5) 立山義朗, 米原修治, 井内康輝, 他: 悪性中皮腫様の肉眼所見を示した肺癌の2剖検例. 広島医学 44: 756—761, 1991.
- 6) Travis WD, Brambilla E, Miller-Hermelink HK, Harris CC, editors: Pathology & Genetics, Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon, IARC press, 2004, pp 128—136.
- 7) Cantin R, Al-Jabi M, McCaughey WTE: Desmoplastic diffuse mesothelioma. Am J Surg Pathol 6: 215—222, 1982.
- 8) 井内康輝: 中皮腫—病理所見の見方, 中皮腫アトラス. 東京, 篠原出版新社, 2009, pp 236—246.
- 9) Kushitani K, Takeshima Y, Amatya VJ, et al: Immunohistochemical marker panels for distinguishing between epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. Pathol Inter 57: 190—199, 2007.
- 10) 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.
- 11) Kushitani K, Takeshima Y, Amatya VJ, et al: Differential diagnosis of sarcomatoid mesothelioma from true sarcoma and sarcomatoid carcinoma using immunohistochemistry. Pathol Inter 58: 75—83, 2008.
- 12) Churg A, Cagle PT, Roggli VL: Separation of benign and malignant mesothelial proliferations, Tumors of the Serosal Membranes. Washington, ARP Press, 2006, pp 83—102.
- 13) Tsukiji H, Takeshima Y, Kushitani K, et al: Myogenic antigen expression in epithelioid mesothelioma. (in submitted)

別刷請求先 〒734-8551 広島市南区霞1-2-3  
広島大学大学院医歯薬学総合研究科病理学  
井内 康輝

## Reprint request:

Kouki Inai

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

## Differential Pathological Diagnosis of Mesothelioma

Kouki Inai

Department of Pathology, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University

Recently, mesothelioma, which is a malignant tumor related to asbestos-exposure, has rapidly increased, and this tendency is supposed to continue until 2030. The patients with mesothelioma have been compensated or relieved by law in Japan, however, more than 10% of applicants have been refused from compensation or relief. The reason is mainly the accuracy of pathological diagnosis, and therefore, the importance of differential diagnosis is pointed out now.

The occurrence sites of mesothelioma are limited to serosal membrane, that is, pleura, peritoneum, pericardium and tunica vaginalis, and the proportion of pleural case is extremely large. Grossly, diffuse type is dominant compared to localized type, however, pleural invasion of lung cancer rarely mimic the characteristics of mesothelioma. Histologically, mesothelioma is divided to epithelioid type, sarcomatoid type, desmoplastic type and biphasic type and others. Its histological varieties cause the difficulties of differential diagnosis, and on the pathological diagnosis, the immunohistochemical stainings using adequate antibodies are useful. Especially the differentiation between benign and malignant lesion is important for avoiding the excessive invasion as treatment to the patients.

(JJOMT, 57: 183—189, 2009)