

悪性胸膜中皮腫 ～病理診断の困難さ～

廣島 健三

東京女子医科大学八千代医療センター病理診断科

(平成 27 年 4 月 3 日受付)

要旨：中皮腫の病理診断のためには、胸腔鏡により大きな標本を採取することが必要である。上皮型中皮腫と癌腫の鑑別には免疫染色が有用であるが、上皮型中皮腫と反応性中皮の鑑別は免疫染色を行っても難しい。肉腫型中皮腫と肉腫の鑑別には免疫染色が有用であるが、肉腫型中皮腫と線維性胸膜炎の鑑別は免疫染色を行っても難しい。中皮腫の診断は腫瘍の肉眼所見、組織学的所見、免疫染色の結果から総合的に行う必要がある。中皮腫の大半は p16 遺伝子のホモ接合性欠失を有するため、FISH による p16 遺伝子の欠失の検討はその診断に有用である。

(日職災医誌, 63:215-218, 2015)

—キーワード—

中皮腫, 免疫染色, p16 遺伝子

はじめに

厚生労働省人口動態統計に中皮腫として登録された症例の病理標本を再検討し、臨床医、放射線診断医と合同で症例検討を行った結果、男性の胸膜中皮腫のうち 26%、女性の腹膜中皮腫の 78% は中皮腫以外の疾患であった¹⁾。この問題は日本に限らずフランスからも報告されている²⁾。これらの報告は、中皮腫の病理診断は難しく、かつて中皮腫と診断された症例の中には、かなりの数の中皮腫以外の症例が含まれていることを示す。

中皮腫の病理診断が難しい理由として、以下の 3 点があげられる。i) 中皮腫は組織学的に多彩で、上皮型、二相型、肉腫型、線維形成型がある。さらに上皮型中皮腫にも solid, tubulopapillary, trabecular, micropapillary, adenomatoid, pleomorphic, lymphohistiocytoid, clear, deciduoid, small cell, transitional などの亜型がある³⁾。ii) 中皮腫の早期には腫瘍がないため、中皮腫と反応性中皮を鑑別する必要があるが、中皮腫細胞と反応性中皮細胞の形態は類似している。iii) 中皮腫は進行すると胸膜に腫瘍を形成するため、中皮腫と他臓器の癌の転移を鑑別する必要がある。

中皮腫は胸膜より発生する腫瘍であり、腫瘍細胞の増殖により壁側胸膜が肥厚し、脂肪組織へ浸潤し、臓側胸膜にも腫瘍が存在し、葉間胸膜に進展する。進行すると肺実質へ浸潤する。手術例や解剖例では、この中皮腫の進展様式を確認できるため病理診断は比較的容易であ

る。しかし、中皮腫として手術を行う前には生検が行われる。また、進行例は生検だけで診断をする必要がある。この生検による中皮腫の診断は難しい。経皮的肺生検で採取された標本は、標本のオリエンテーションがつかず、採取時のアーチファクトが強く加わり、時に採取された標本の一部にのみ腫瘍が認められることがある。中皮腫症例で、経皮的生検標本の大きさが 10mm 未満の場合は 14% のみが診断可能であり、10mm 以上の場合は 86% が診断可能であったと報告されている⁴⁾。

全身麻酔下の胸腔鏡で壁側胸膜や臓側胸膜を含む肺が採取された場合は、標本のオリエンテーションが付くため、病理診断を行いやすい。まず病変が胸膜のどの範囲にあるかを観察する。胸膜表面にのみ中皮細胞が一層性に並ぶ場合は反応性変化である。胸膜内でも中皮細胞が表層近くに一層性に並ぶ場合は反応性である。一方、胸膜の深部に病変が存在する場合は通常悪性であり、脂肪組織に浸潤を認める場合も悪性である⁵⁾。

上皮型中皮腫と癌腫の鑑別

中皮腫の病理診断においては、上皮型中皮腫の場合は癌腫の胸膜転移との鑑別を行う。免疫染色で、上皮型中皮腫で陽性になり癌腫で陰性になる抗体 (calretinin, WT-1, D2-40 など) と、癌腫で陽性になり中皮腫で陰性になる抗体 (CEA, BerEP4, MOC31, ER, PAX8, TTF-1, p63, p40, Claudin 4 など) を検討する⁶⁾。

上皮型中皮腫と反応性中皮の鑑別

脂肪組織や胸壁の横紋筋に浸潤所見を認める場合は、中皮腫と診断できる。浸潤所見がない場合は、免疫染色を行い、上皮型中皮腫で通常陽性となり反応性中皮で陰性になる抗体(epithelial membrane antigen (EMA), glucose transporter-1 (Glut-1), insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3 (IMP3) など)と反応性中皮で通常陽性となり中皮腫では陰性となる抗体(desmin)を検討する^{7,8)}。

肉腫型中皮腫と肉腫の鑑別

大半の肉腫型中皮腫はサイトケラチンが陽性であり、肉腫は通常サイトケラチンが陰性であるため、サイトケラチンと他の肉腫で陽性となる抗体を用いて鑑別を行う⁶⁾。

滑膜肉腫は多くが限局性であるが、時に胸膜に発生しびまん性に広がり、cytokeratin, EMA, vimentin が陽性になるため、鑑別にあげられる。滑膜肉腫も calretinin が陽性になる⁹⁾。滑膜肉腫では、translocation t(X;18)(p11;q11)が認められるため、FISHやRT-PCRによる転座の検討は鑑別に有用である¹⁰⁾。

肉腫型中皮腫と肺肉腫様癌の鑑別

肉腫型中皮腫と肺の肉腫様癌の鑑別は難しい。いずれもサイトケラチンが陽性になり、calretinin, D2-40は一部の症例が陽性になる^{11)~14)}。したがって、肉腫型中皮腫と肉腫様癌の鑑別には、放射線画像所見が重要である。腫瘍が胸膜にそってびまん性に増殖する場合は肉腫型中皮腫と診断し、肺内に病変が存在する場合は肉腫様癌と診断する。

肉腫型中皮腫と胸膜炎の鑑別

放射線画像上明らかな腫瘍があり、そこから生検標本が採取された場合は、肉腫型中皮腫の診断は比較的容易だが、放射線画像上胸膜肥厚がわずかな場合や、胸水だけが認められ胸膜肥厚が目立たない場合に、胸膜生検が行われると、この鑑別は極めて難しい。肉腫型中皮腫は異型性が軽度であることがあり、線維形成型中皮腫は膠原線維の増生が強く腫瘍細胞はまばらにしか存在しない。一方、線維性胸膜炎も異型性が強いことがある。これらの理由により、線維性胸膜炎を線維形成型中皮腫と誤診し、胸膜肺全摘術が行われることがある。肉腫型中皮腫や線維形成型中皮腫は、胸膜肺全摘術により腫瘍を摘出して、その後、必ず再発をするのに対して、線維性胸膜炎は手術をしてもしなくても、腫瘍が増大することはないため、この2つの疾患の診断が正しく行われたか否かは、経過を見ることにより明らかになる。

線維形成型中皮腫と線維性胸膜炎の鑑別のポイントを

以下に記載する⁵⁾。組織学的に明らかな肉腫型中皮腫の所見がある、脂肪組織、筋肉などへの浸潤がある、壊死がある、転移巣がある場合は、線維形成型中皮腫と診断することができる。一方、線維性胸膜炎は、毛細血管の新生が高度で、炎症性細胞浸潤を伴い、zonationがみられる。zonationとは、胸膜の表面に異型性の高度な紡錘形細胞が密に認められ、深部になるにつれて異型性が軽度になり細胞密度が低く膠原線維の割合が増える所見である。HE染色でもこれらは観察できるが、免疫染色でCAM5.2などのサイトケラチンを検討すると、表面に陽性細胞が密に認められ、深部には陽性細胞が少ないことがわかる。肉腫型中皮腫や線維形成型中皮腫は、CAM5.2がびまん性に陽性になるか、あるいは深部に陽性細胞が密に認められる。

体腔液細胞診による中皮腫の診断

胸膜中皮腫の早期には胸水が認められ、腹膜中皮腫の早期には腹水が認められることが多い。胸腔穿刺あるいは腹腔穿刺により体腔液を採取し、細胞診標本を作製すると、異型細胞が多数認められる。中皮腫症例の体腔液には、立体的なclusterが多数みられ、個々の細胞は細胞質が厚く、細胞辺縁の輪郭がぼやけ、核が大型で核小体が目立ち、2核細胞や多核細胞がみられ、相互封入像やhump様細胞質突起が認められる。このような特徴がみられる場合は中皮腫が疑われる。

体腔液に異型細胞が出現した場合には、中皮腫と中皮腫以外の癌細胞の鑑別も必要であるが、Papanicolaou染色だけではこの鑑別が難しいことがあり、免疫染色による検討が必要である。また、体腔液の反応性中皮細胞は異型性を有し、中皮腫細胞の異型性は癌細胞に比べると軽度であるため、その鑑別が難しい。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⁾。体腔液に異型中皮細胞を認めるのは主に上皮型中皮腫と二相型中皮腫で、肉腫型中皮腫では異型細胞が見られることはまれである。欧米の中皮腫の病理診断のガイドラインでは、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と診断することは推奨しないと記載されている^{6,15)}。新しいWorld Health Organization (WHO)分類にも、細胞診のみによる中皮腫診断の正確性は、組織による診断に比べてかなり低いと記載されている³⁾。

しかし、中皮腫細胞に発現し、反応性中皮細胞には発現しない蛋白(EMA, Glut-1, IMP3など)、あるいは反応性中皮に発現し、中皮腫には発現しない蛋白(desmin)が存在するため、セルブロック法や転写法による免疫染色で、中皮由来の細胞であることを確認し、さらにこれらの蛋白の発現の有無を検討することにより、中皮腫と診断できる可能性がある。

中皮腫診断における p16 遺伝子の欠失の検討の有用性

Fluorescence in situ hybridization (FISH) 法により中皮腫において p16 遺伝子のホモ接合性欠失が検討され、上皮型および二相型中皮腫は 60～70% の症例に、肉腫型中皮腫は 90～100% の症例にホモ接合性欠失が存在することが報告された⁶⁾¹⁶⁾。私たちも肉腫型中皮腫 22 例を検討したが、全例に p16 遺伝子のホモ接合性欠失を認められた¹⁷⁾。このことから、肉腫型中皮腫と線維性胸膜炎が鑑別にあがる場合は、p16 遺伝子の欠失の検討は極めて有用である。しかし、肉腫型中皮腫と肉腫が鑑別にあがる場合は、肉腫でも p16 遺伝子の欠失が見られることが報告されており^{18)～20)}、p16 遺伝子の欠失の検討の診断的価値は低い。滑膜肉腫では p16 遺伝子のヘテロ接合性欠失が存在することが報告されているが、ホモ接合性欠失は認められない²¹⁾。肉腫型中皮腫と滑膜肉腫が鑑別にあがる場合は、肉腫型中皮腫でみられる p16 遺伝子のホモ接合性欠失の検討と、滑膜肉腫でみられる translocation t (X; 18) (p11; q11) を FISH で検討することは、診断に極めて有用である。同様に上皮型中皮腫か反応性中皮が鑑別にあがる場合は、p16 遺伝子の欠失の検討が極めて有用である²²⁾。この場合、免疫染色で異型細胞が中皮由来であることを確認する必要がある。しかし、新しい WHO 分類には、胸膜表面にのみ異型中皮が存在し、p16 遺伝子の欠失を認める場合、放射線画像上、胸膜に腫瘍が存在する場合は中皮腫の可能性を示唆するが、この点については追試が必要だと記載されている³⁾。また、上皮型中皮腫の全例に p16 遺伝子の欠失が認められるわけではないため、p16 遺伝子の欠失がない場合でも、中皮腫の可能性は否定できない。

細胞診標本においても、p16 遺伝子の欠失の検討は中皮腫の診断において有用である²³⁾。細胞診標本において、Papanicolaou 染色で中皮腫に特徴的な所見があり、免疫染色で中皮由来であることが確認でき、p16 遺伝子の欠失を認めた場合は、中皮腫と診断できる可能性が高い。ただし、細胞診標本には中皮腫細胞のみではなく、反応性中皮、組織球、リンパ球なども多数出現するため、どの細胞で p16 遺伝子の欠失を評価するかを判断することが難しいことがある。新しい WHO 分類には、胸水が認められる症例における p16 遺伝子の欠失の検討は、期待できるが、追試が必要であると記載されている³⁾。

まとめ

細胞の異型性や細胞密度などの古典的な悪性腫瘍の病理学的指標により中皮腫を診断すると誤診をする。良性、悪性の鑑別に有用な免疫染色による抗体が存在するが、これらは 100% 確実とは言えない。FISH による p16 遺伝子の欠失は、確実に悪性であることを示すため、FISH による診断の普及が期待される。上皮型中皮腫か癌腫か

の鑑別には免疫染色が有用である。肉腫型中皮腫か肉腫かの鑑別は免疫染色がある程度有用であるが、いずれのマーカーも陰性である場合、この鑑別が極めて難しい。肉腫型中皮腫はサイトケラチンが陽性となるが、肉腫型中皮腫のサイトケラチン陽性率は 100% ではないので、注意が必要である¹²⁾²⁴⁾。

利益相反：利益相反基準に該当無し

文献

- 1) 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.
- 2) Goldberg M, Imbernon E, Rolland P, et al: The French National Mesothelioma Surveillance Program. *Occup Environ Med* 63: 390—395, 2006.
- 3) Galateau-Salle F, Churg A, Roggli V, et al: Epithelioid mesothelioma, WHO classification of tumours of the lung pleura, thymus and heart. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al, editors. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2015, pp 156—164.
- 4) Attanoos RL, Gibbs AR: The comparative accuracy of different pleural biopsy techniques in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Histopathology* 53: 340—344, 2008.
- 5) Churg A, Galateau-Salle F: The separation of benign and malignant mesothelial proliferations. *Arch Pathol Lab Med* 136: 1217—1226, 2012.
- 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* 137: 647—667, 2013.
- 7) 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.
- 8) Minato H, Kurose N, Fukushima M, et al: Comparative Immunohistochemical Analysis of IMP3, GLUT1, EMA, CD146, and Desmin for Distinguishing Malignant Mesothelioma From Reactive Mesothelial Cells. *Am J Clin Pathol* 141: 85—93, 2014.
- 9) Miettinen M, Limon J, Niezabitowski A, Lasota J: 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.
- 10) 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.
- 11) Attanoos RL, Dojcinov SD, Webb R, Gibbs AR: Anti-mesothelial markers in sarcomatoid mesothelioma and other spindle cell neoplasms. *Histopathology* 37: 224—231, 2000.
- 12) Klebe S, Brownlee NA, Mahar A, et al: Sarcomatoid mesothelioma: a clinical-pathologic correlation of 326 cases. *Mod Pathol* 23: 470—479, 2010.

- 13) Padgett DM, Cathro HP, Wick MR, Mills SE: Podoplanin is a better immunohistochemical marker for sarcomatoid mesothelioma than calretinin. *Am J Surg Pathol* 32: 123—127, 2008.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) Illei PB, Rusch VW, Zakowski MF, Ladanyi M: Homozygous deletion of CDKN2A and codeletion of the methylthioadenosine phosphorylase gene in the majority of pleural mesotheliomas. *Clin Cancer Res* 9: 2108—2113, 2003.
- 17) Wu D, Hiroshima K, Matsumoto S, et al: Diagnostic usefulness of p16/CDKN2A FISH in distinguishing between sarcomatoid mesothelioma and fibrous pleuritis. *Am J Clin Pathol* 139: 39—46, 2013.
- 18) Tochigi N, Attanoos R, Chiriac LR, et al: p16 Deletion in sarcomatoid tumors of the lung and pleura. *Arch Pathol Lab Med* 137: 632—636, 2013.
- 19) Mohseny AB, Tieken C, van der Velden PA, et al: Small deletions but not methylation underlie CDKN2A/p16 loss of expression in conventional osteosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* 49: 1095—1103, 2010.
- 20) Huang HY, Illei PB, Zhao Z, et al: Ewing sarcomas with p53 mutation or p16/p14ARF homozygous deletion: a highly lethal subset associated with poor chemoresponse. *J Clin Oncol* 23: 548—558, 2005.
- 21) Subramaniam MM, Noguera R, Piqueras M, et al: p16INK4A (CDKN2A) gene deletion is a frequent genetic event in synovial sarcomas. *Am J Clin Pathol* 126: 866—874, 2006.
- 22) Hwang H, Tse C, Rodriguez S, et al: p16 FISH Deletion in Surface Epithelial Mesothelial Proliferations Is Predictive of Underlying Invasive Mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 38: 681—688, 2014.
- 23) 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.
- 24) Yousem SA, Hochholzer L: Malignant mesotheliomas with osseous and cartilaginous differentiation. *Arch Pathol Lab Med* 111: 62—66, 1987.

別刷請求先 〒276-8524 千葉県八千代市大和田新田
477-96
東京女子医科大学八千代医療センター病理診断科
廣島 健三

Reprint request:

Kenzo Hiroshima
Department of Pathology, Tokyo Women's Medical University, Yachiyo Medical Center, 477-96, Owada-Shinden, Yachiyo, Chiba, 276-8524, Japan

Malignant Pleural Mesothelioma: Difficulties in Its Pathological Diagnosis

Kenzo Hiroshima

Department of Pathology, Tokyo Women's Medical University, Yachiyo Medical Center

Thoracoscopy can provide multiple large biopsy specimens for the histologic evaluation of malignant pleural mesothelioma. Immunohistochemistry is helpful for the differential diagnosis of epithelioid mesothelioma and carcinoma, but not for epithelioid mesothelioma and reactive mesothelial proliferation. Immunohistochemistry is helpful for the differential diagnosis of sarcomatoid mesothelioma and sarcoma, but not for sarcomatoid mesothelioma and fibrous pleuritis. Clinicopathological data, especially information about the gross appearance of the tumor should be noted and correlated with microscopic and immunohistochemical findings. Because most of malignant pleural mesotheliomas harbor homozygous deletion of p16 gene, FISH analysis of p16 gene is helpful for its differential diagnosis.

(JJOMT, 63: 215—218, 2015)