



NICHIREI BIOSCIENCES INC.

Focus Report vol.3

中皮腫

Contents

中皮腫の病理診断 update

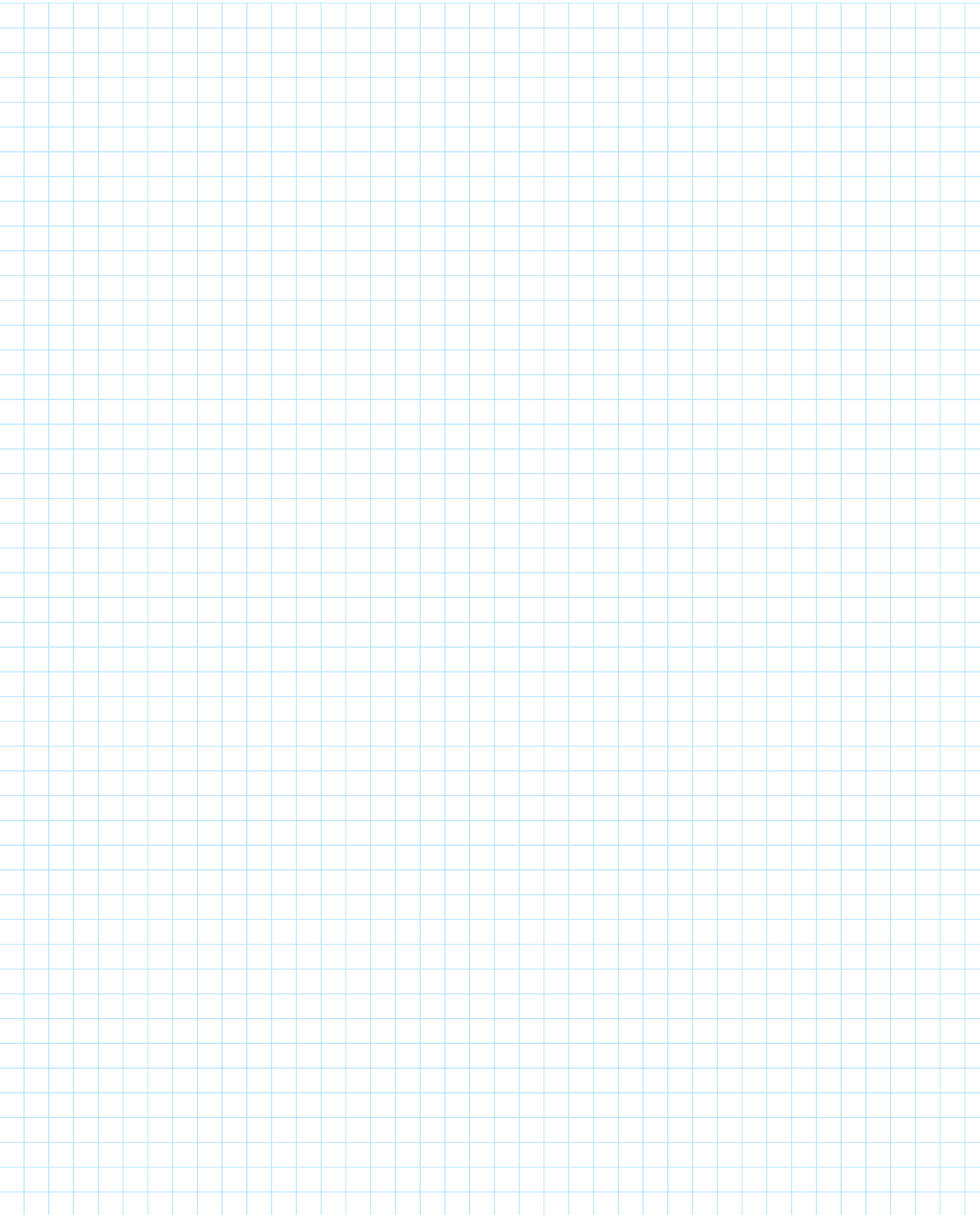
千葉大学大学院医学研究院

廣島健三

中皮の反応性良性増殖 vs 中皮腫の鑑別

福岡大学医学部病理学講座・病理部 / 病理診断科

鍋島一樹



Contents

中皮腫の病理診断 update

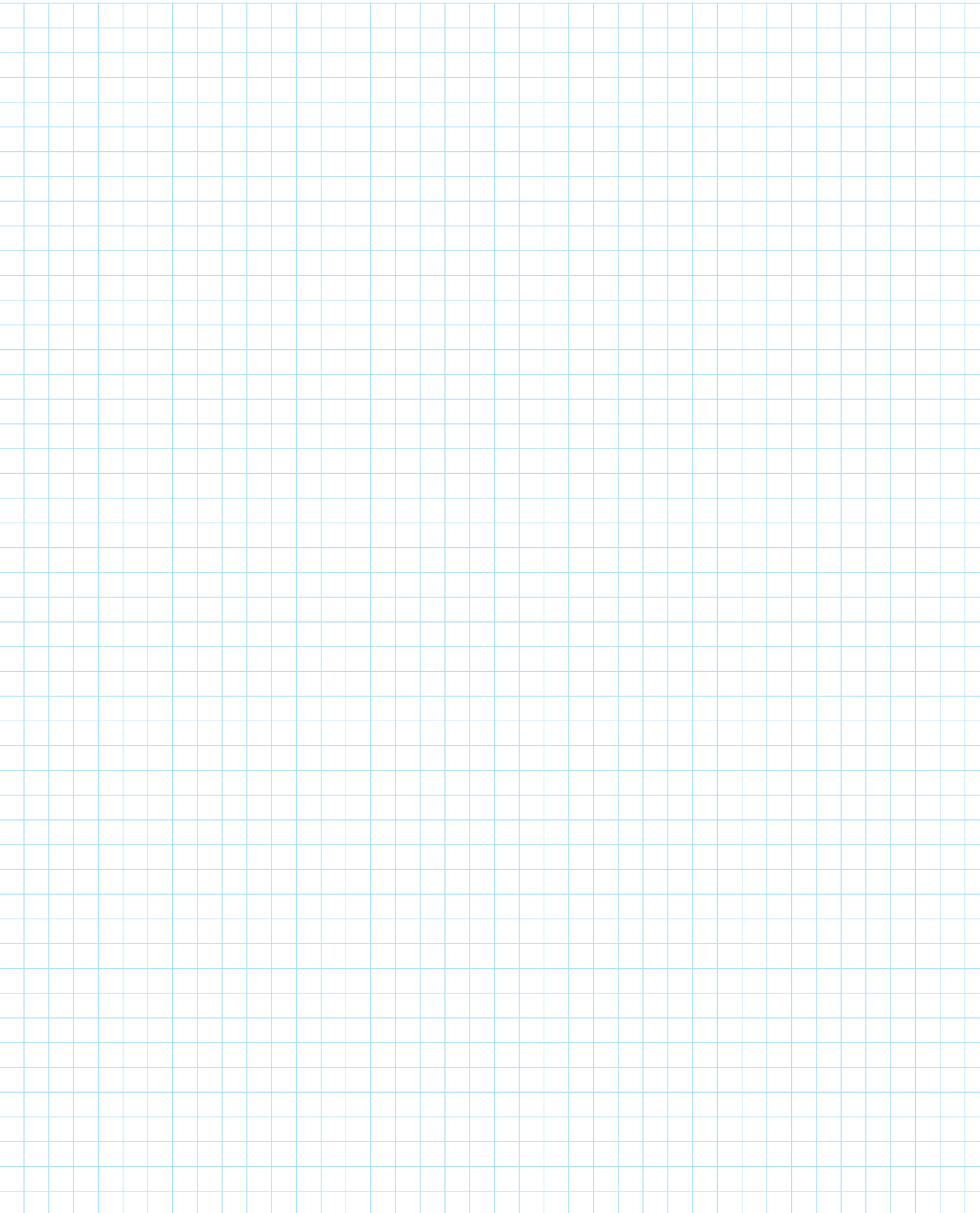
千葉大学大学院医学研究院 廣島健三

● はじめに	P 1
● 疫学	P 1
● 病理診断	P 1
i) 組織型により予後が異なる	P 2
ii) 中皮腫は小さな生検標本では診断できない	P 2
● 上皮型中皮腫	P 2
i) 他の腫瘍との鑑別	P 2
ii) 反応性中皮との鑑別	P 4
● 二相型中皮腫	P 4
● 肉腫型中皮腫	P 4
i) 他の肉腫との鑑別	P 4
● シアル化 HEG1	P 6
● 体腔液細胞診による中皮腫の診断	P 6
● 早期中皮腫	P 7
● おわりに ～臨床医, 放射線診断医, 病理医間の discussion が重要	P 7
● 引用文献	P 7

中皮の反応性良性増殖 vs 中皮腫の鑑別

福岡大学医学部病理学講座・病理部 / 病理診断科 鍋島一樹

● はじめに	P 10
● 上皮型中皮腫 vs 反応性中皮増殖との鑑別	P 10
i) <i>p16</i> ホモ欠失と BAP1 loss の応用	P 10
ii) <i>p16</i> FISH の代用アッセイとしての MTAP 免疫組織化学	P 12
iii) <i>p16</i> FISH, BAP1 IHC, MTAP IHC の細胞診への応用	P 13
iv) Epigenetic change の診断への応用	P 14
● 線維形成性中皮腫 / 肉腫型中皮腫 vs 線維性胸膜炎との鑑別	P 14
● おわりに	P 14
● 引用文献	P 14



中皮腫の病理診断 update

千葉大学大学院医学研究院
廣島健三

● はじめに

かつて中皮腫は石綿に曝露された労働者に発生するまれな疾患と考えられていた。しかし、2005年に兵庫県尼崎市の工場周辺の住民に中皮腫が多発し、また、尼崎市以外でも同様の症例が存在することがわかった。わが国では戦後、建設業やさまざまな製造業で石綿が幅広く使用され、多くの方々が石綿の曝露を受けた。現在、中皮腫による年間の死者数は1,500人強で、1995年に比べると約3倍に増加している。

2006年3月27日より石綿健康被害救済法により、中皮腫患者に対して救済が始まった。現在の石綿健康被害救済法においては、原則として石綿曝露の有無に係らず中皮腫の診断が担保されれば救済される。また、労働者に中皮腫が発症した場合には、労働者災害補償保険法の給付が受けられる。

中皮腫の病理診断が難しい理由として、中皮腫がまれな疾患であるため、病理医が中皮腫を経験することが少ないことがあげられる。また、中皮腫は小さな標本では診断することが難しいことや、病理医が悪性の指標としている細胞異型、構造異型が中皮腫にはあてはまらないことなどもあげられる。HE染色だけでは中皮腫の診断はできず、免疫組織化学やFISHなどを併用する必要がある。

● 疫学

中皮腫は、胸膜、腹膜、心膜、精巣鞘膜など漿膜表面を覆う中皮細胞から発生する悪性腫瘍である。中皮腫の大半は胸膜中皮腫で、次に腹膜中皮腫が多い。心膜、精巣鞘膜原発の中皮腫は非常にまれである。

石綿は蛇紋石族であるクリソタイル(白石綿)(図1)と角閃石族であるクロシドライト(青石綿)(図2)、アモサイト(茶石綿)(図3)、アンソフィライト、トレモライト、アクチノライトに分類される。発癌性はクロシドライトが最も強く、次にアモサイトが強い。クリソタイルは発癌性が弱い。中皮腫を発症しうる。

胸膜中皮腫の大半が石綿曝露を受けている。石綿曝露により発症した腹膜中皮腫は高濃度曝露を受けたことが多く、特に角閃石族石綿に曝露されたことが多い。しかし、女性の腹膜中皮腫は石綿曝露との関係が不明なことが多い。

石綿曝露から中皮腫発症までの潜伏期間は30-60年と長い。中皮腫は石綿曝露量が多いほど発症しやすいが、石綿曝露量が少なくても発症する。どの程度の石綿曝露までなら中皮腫を発症しないかは不明である。

● 病理診断

中皮腫の診断に当たっては、臨床所見や検査結果だけでなく、病理学的に該当する他疾患との鑑別を適切に行う。中央環境審査会石綿健康被害判定小委員会での審議に必要な医学的資料に関して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」には、「病理組織診断の結果なしでは、中皮腫であるかどうかの判定をすることは非常に困難である。組織が採取できない場合には細胞診断の結果を提出することが次善であり、原則としてこれらの病理学的所見なしに中皮腫であると判定することはできない。」と記載されている。

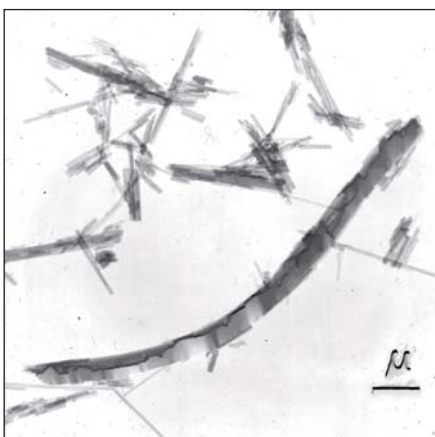


図1. クリソタイル(白石綿).

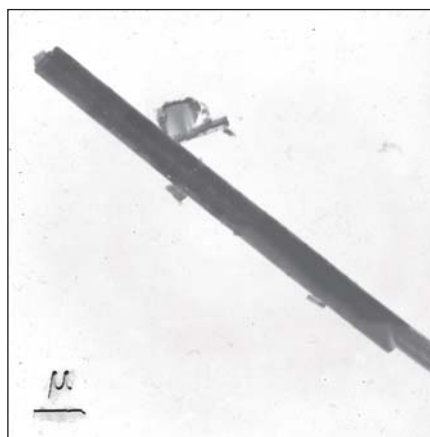


図2. クロシドライト(青石綿).

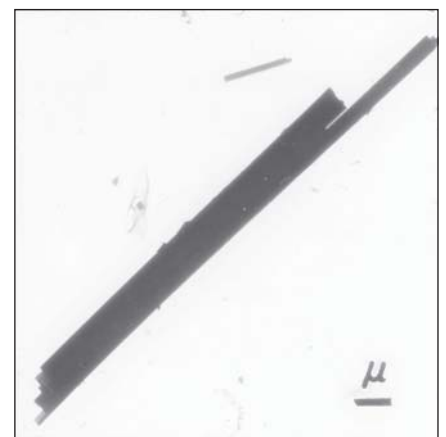


図3. アモサイト(茶石綿).

i) 組織型により予後が異なる

中皮腫瘍は組織所見から、表1のように分類する。Hillerdalの文献レビューによると積極的な治療を行わなかった中皮腫症例(278例)の中間生存期間は上皮型中皮腫11ヶ月、二相型中皮腫10ヶ月、肉腫型中皮腫5ヶ月である¹⁾。ドイツの中皮腫登録による中皮腫症例(404例)の平均生存期間は上皮型中皮腫16.9ヶ月、二相型中皮腫13.1ヶ月、肉腫型中皮腫5.5ヶ月である²⁾。Floresらの化学療法、放射線療法が加えられた症例を含む手術例663例の検討による中間生存期間は上皮型中皮腫16ヶ月、非上皮型中皮腫9ヶ月である³⁾。National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncologyには、二相型中皮腫は肉腫型中皮腫と同様に予後不良な組織型であり、通常は手術を推奨しないと記載されている⁴⁾。以上のように中皮腫症例の予後は、組織型に左右され、治療法も異なるため、中皮腫の組織分類は重要である。

表1. 中皮腫瘍の組織分類

びまん性悪性中皮腫	上皮型中皮腫
	二相型中皮腫
	肉腫型中皮腫
	線維形成性中皮腫
限局性悪性中皮腫	上皮型中皮腫
	二相型中皮腫
	肉腫型中皮腫
高分化乳頭状中皮腫	
アデノマトイド腫瘍	

胸膜の高分化乳頭状中皮腫は境界悪性・悪性度不明の腫瘍で、腹膜の高分化乳頭状中皮腫は良性腫瘍である。アデノマトイド腫瘍は良性腫瘍である。

ii) 中皮腫は小さな生検標本では診断できない

肺癌は経気管支生検や経皮生検により採取された極めて小さな生検標本でも免疫組織化学を行い、腺癌か扁平上皮癌か、あるいは小細胞癌が診断がつく。一方、中皮腫は放射線画像で胸膜肥厚や結節性腫瘤を認める場合は、CTガイド下生検などでも診断がつくことがあるが⁵⁾、通常は針生検標本などで診断することはできない。とくに早期の中皮腫を診断する場合は、全身麻酔下に胸腔鏡を行い、大きく、深く壁側胸膜生検を行うことが重要である。

● 上皮型中皮腫

上皮型中皮腫の組織型は多彩である。腺管乳頭状(図4)、索状(図5)、充実性(図6)が典型的な組織像であるが、微小乳頭状、アデノマトイド腫瘍様、明細胞型(図7)、移行型(図8)、脱落膜様(図9)、多形型(図10)、リンパ組織球性(図11)、ラブドイド(図12)、小細胞型などの組織像もある。多くの上皮型中皮腫は細胞異型が軽度であるが高度なこともある。

i) 他の腫瘍との鑑別

胸膜中皮腫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(図13)。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る(pseudomesotheliomatous carcinoma)^{6) 7)}。また、まれに限局性中皮腫も存在する。従って、中皮腫の診断は放射線画像診断だけではなく、免疫組織化学により病理学的に中皮腫であることを確認する必要がある。

中皮腫の診断に免疫組織化学は必須であるが、すべての中皮腫が陽性になる抗体も、すべての癌腫が陽性となる抗体も存在しない。したがって、上皮型中皮腫の診断には、中皮のマーカー2種と、組織像に合った癌腫のマーカー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ことを確認する。そうならない場合は、更に別の抗体を検討する。腫瘍細胞のどのぐらいの割合が染色された場合に陽性と判断するかについては基準がないが、10%以上が染色された場合に陽性と考えることが多い。中皮腫が肺に浸潤すると、取り込まれた肺胞上皮が癌腫のマーカーであるTTF-1に陽性になるので、免疫組織化学の判定はHE染色標本を対比して行うことが重要である。

中皮のマーカーとしては感度、特異度の高いcalretinin, WT1, D2-40を用いる。しかし、calretininは肺癌、卵巣の漿液性腫瘍、ライディッヒ細胞腫などでも陽性になることがある。D2-40は肺癌でも陽性になることがあり、WT1は卵巣の漿液性腫瘍で高率に陽性になる。CK 5/6やthrombomodulinは、上皮型中皮腫と腺癌の鑑別に有用であるが、これらは扁平上皮癌でも陽性になり、また、CK 5/6は低分化の腺癌でも陽性になるため、中皮のマーカーとしての特異度は低い。Mesothelinは中皮腫の血清診断に用いられるが、免疫組織化学における中皮のマーカーとしての特異度は低い。

癌腫のマーカーとしてCEA, BerEP4, MOC31, claudin 4などが有用である⁸⁾。肺腺癌との鑑別には、TTF-1, Napsin Aなどを用いる。肺扁平上皮癌との鑑別にはp63, p40, desmocollin-3などを用いる。腎細胞癌との鑑別には、PAX8, RCC, CD15などを用いる。乳癌との鑑別には、ER, PgR, GCDPF15, mammaglobinなどを用いる。女性の腹膜腫瘍の場合は、卵巣癌との鑑別にER, PAX8などを用いる。

Claudin 4は正常の中皮、反応性中皮、中皮腫は陰性で、癌腫は大半が陽性である⁹⁾。しかし、肉腫様癌の陽性率は低い。CD10は腎細胞癌で陽性になるが、上皮型中皮腫、肉腫型中皮腫のいずれも陽性になるので、腎細胞癌と中皮腫の鑑別には使用できない^{10) 11)}。GATA3は乳癌や尿路上皮癌で陽性になるが、上皮型中皮腫、肉腫型中皮腫も半数以上が陽性になるので、乳癌、尿路上皮癌と中皮腫の鑑別には使用できない¹²⁾。中皮腫はCK7が陽性、CK20が陰性になることが多いが、他の臓器の腫瘍でも同じ染色性を示すことがあるので、中皮腫の診断には有用ではない。滑膜肉腫でTLE1が発現すること

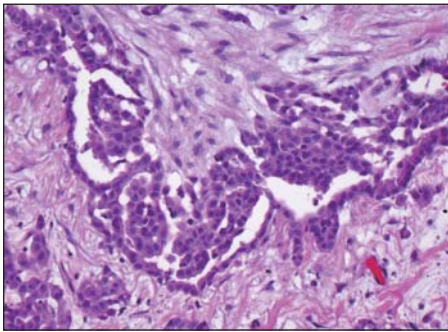


図4. 上皮型中皮腫. 腺管乳頭状.

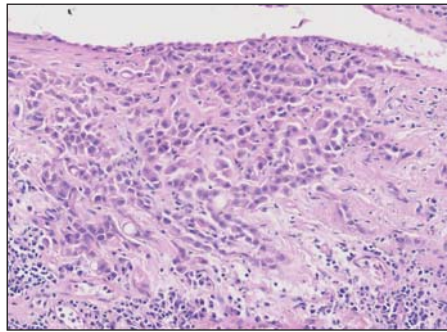


図5. 上皮型中皮腫. 索状.

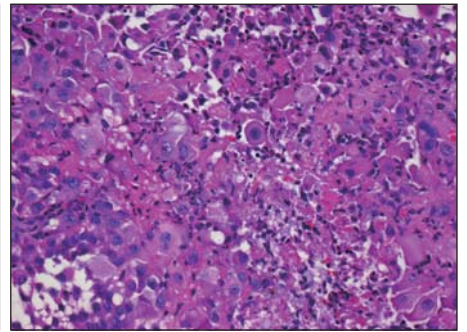


図6. 上皮型中皮腫. 充実性.

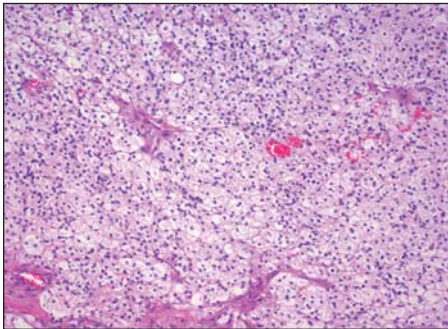


図7. 上皮型中皮腫. 明細胞型.

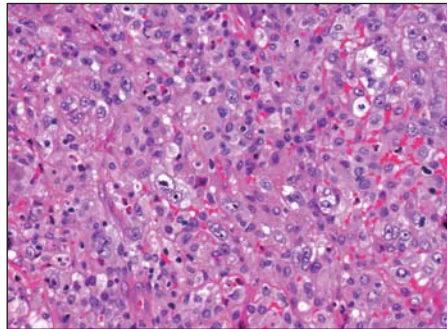


図8. 上皮型中皮腫. 移行型.

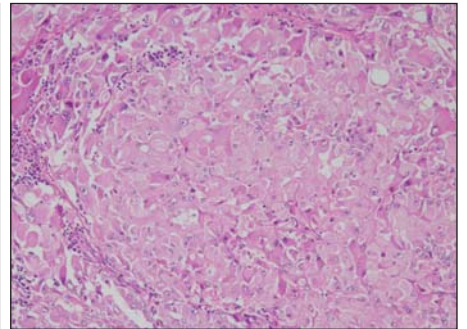


図9. 上皮型中皮腫. 脱落膜様.

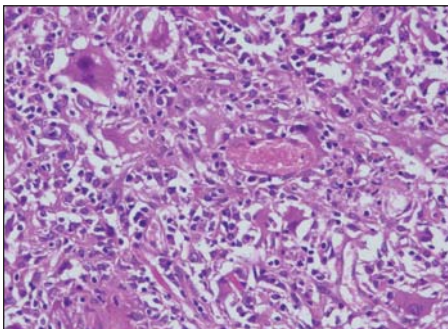


図10. 上皮型中皮腫. 多形型.

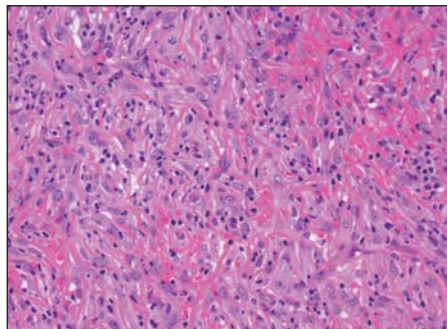


図11. 上皮型中皮腫. リンパ組織球性.

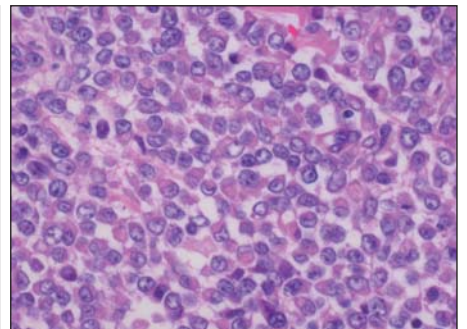


図12. 上皮型中皮腫. ラブドイド.

が報告されたが、中皮腫でもTLE1が発現するため、中皮腫と滑膜肉腫の鑑別診断に用いることはできない。PAX8は卵巣癌や腎臓癌で陽性になるが、腹膜中皮腫の一部でも陽性になることが報告されている¹³⁾。

また、上皮型中皮腫の診断には中皮のマーカーが陽性であるだけでなく、サイトケラチンも陽性でなければならない。もし、中皮のマーカーが陽性でもサイトケラチンが陰性ならば、中皮腫以外の肉腫（類上皮性血管内皮腫/血管肉腫、滑膜肉腫、脂肪肉腫、筋原性腫瘍、神経原性腫瘍など）や悪性孤立性線維性腫瘍、悪性黒色腫、悪性リンパ腫などを考える必要がある。



図13. 胸膜中皮腫の肉眼像.

- 図 5. 福岡大学 病理学講座・病理部 鍋島一樹先生より提供
 図 9. 東邦大学医療センター大森病院呼吸器外科 加藤信秀先生より提供
 図10. 東部地域病院検査科/病理診断科 折笠英紀先生より提供
 図12. 国立病院機構函館病院函館病院臨床研究部 木村伯子先生より提供

ii) 反応性中皮との鑑別

中皮腫と反応性中皮の細胞は形態学的に類似し、反応性中皮も胸膜内に管腔やスリット状構造を形成するため、この両者を鑑別することは難しい(図14)。通常、反応性中皮は胸膜の表面や表面に近い部位に見られるが、胸膜の深部に見られることもある。反応性中皮が形成する管腔やスリット状構造は、通常胸膜に対して平行である。上皮型中皮腫と反応性中皮の鑑別には、中皮細胞が脂肪組織や正常組織に浸潤していることが最も確実な中皮腫の根拠であるが(図15)、腹膜の場合、炎症により反応性中皮細胞が脂肪組織に入り込むので注意が必要である(図16)。

中皮腫と反応性中皮の鑑別については鍋島先生に詳細にご説明いただく。

● 二相型中皮腫

二相型中皮腫は上皮型中皮腫成分あるいは肉腫型中皮腫成分が少なくとも10%以上存在する中皮腫である。

上皮型中皮腫に伴う間質成分の紡錘形細胞に異型性がみられることがある(図17)。もし、紡錘形細胞が腫瘍細胞ならば二相型中皮腫と診断する。上皮型中皮腫と二相型中皮腫の鑑別が難しい症例は、上皮性成分と紡錘形細胞を別々にFISHで*p16*のホモ接合性欠失と免疫組織化学でBAP1蛋白の消失を検討することにより、鑑別がつくことが多い¹⁴⁾。

● 肉腫型中皮腫

肉腫型中皮腫は紡錘形の腫瘍細胞が増殖し、束状配列あるいは無秩序な配列を示す(図18)。肉腫型中皮腫は胞体が豊かなものから細胞質の乏しい紡錘形細胞まで様々な形態を示す。核異型や核分裂像は目立たないものから顕著なものまで様々である。線維形成性中皮腫は、肉腫型中皮腫の亜型で(図19)、密な膠原線維の増生を伴い、中皮腫細胞が花むしろ状あるいはpatternless patternを示して増殖するが、少なくとも膠原線維が50%を超えなければならない。

線維性胸膜炎も紡錘形細胞に異型性を示すことがあり(図20)、線維形成性中皮腫は膠原線維の増生が著明で、細胞成分に乏しく、腫瘍細胞の異型性が弱いことがある。従って、線維性胸膜炎と線維形成性中皮腫は鑑別が難しいことが多い。線維性胸膜炎は、胸膜の表面に異型性を示す紡錘形細胞の密度が高く、深部に行くに従い異型性を示す紡錘形細胞の数が減少し、膠原線維が増生する(図21)(この現象をzonationと言う)。サイトケラチン陽性の紡錘形細胞は胸膜表面で胸膜に対して平行に走行し、深部は陰性である。線維形成性中皮腫はサイトケラチン陽性細胞が胸膜に対して平行ではなく、下方に向かい増殖する。肉腫型中皮腫はstoriform patternを示して増殖することが多いが、線維性胸膜炎でもstoriform patternを示すことがある(図22)。

線維形成性中皮腫を診断するポイントは、(1)異型性が強い明らかな肉腫型中皮腫成分、(2)既存の組織への浸潤、(3)壊死、(4)転移巣、のいずれかを探すことである。しかし、線維性胸膜炎でも紡錘形細胞が脂肪組織へ侵入することがあるので注意が必要である。

著者らは*p16*のホモ接合性欠失は肉腫型中皮腫では100%に認められ、線維性胸膜炎には認められないため、その鑑別に極めて有用であることを報告した¹⁵⁾。その後、国内の3施設で*p16*のホモ接合性欠失を検討したが、結果は同様であった(表2)¹⁶⁾。欧米からも肉腫型中皮腫における*p16*のホモ接合性欠失は約80%であると報告されている¹⁷⁾¹⁸⁾。

リンパ組織球性中皮腫(lymphohistiocytoid mesothelioma)はWHO第4版では上皮型中皮腫の亜型に分類されているが、AFIPアトラスおよびInternational Mesothelioma Interest Groupの中皮腫病理診断のガイドラインでは肉腫型中皮腫の亜型に分類されている¹⁹⁾²⁰⁾。最近では、リンパ組織球性中皮腫は、間質のパターンによる分類で、上皮型中皮腫、肉腫型中皮腫のいずれの場合もありうると考えられている。腫瘍細胞は組織球に類似し、好酸性の細胞質と多形性を示す水胞状の核を有し、核小体が腫大している。腫瘍細胞に結合性は見られず、高度のリンパ球浸潤を伴う(図11)。リンパ腫、リンパ上皮腫様癌、胸腺癌、リンパ増殖性疾患などが鑑別にあがる。

表2. 胸膜中皮腫262例における*p16*遺伝子の欠失の頻度¹⁶⁾

	ホモ接合性欠失	正常	計
上皮型	125 (73.5%)	45 (26.5%)	170 (100%)
二相型	35 (92.1%)	3 (7.9%)	38 (100%)
肉腫型	54 (100%)	0 (0%)	54 (100%)

東京女子医科大学, 福岡大学, 兵庫医科大学で検討

i) 他の肉腫との鑑別

肉腫型中皮腫が滑膜肉腫に類似した所見を示すことがある(図23)。滑膜肉腫はサイトケラチン, EMA, calretinin, D2-40が陽性になるため両者の鑑別は難しい。滑膜肉腫はFISHあるいはRT-PCRでt(X;18)(p11;q11)を認め、肉腫型中皮腫はFISHで*p16*のホモ接合性欠失を認めるため、これらにより両者を鑑別できる。

その他、肉腫型中皮腫は肉腫の胸膜転移、胸壁の肉腫、肺の肉腫様癌などと鑑別する必要がある。肉腫型中皮腫はサイトケラチン(CK AE1/AE3, CAM5.2)が陽性で、肉腫は陰性である。しかし、肉腫型中皮腫の約5%、異種性成分を有する肉腫型中皮腫の約10%はサイトケラチンが陰性である。その理由として以下があげられる。(1)固定が悪い、(2)抗原賦活化が不十分である、(3)生検標本が小さいために限局性にサイトケラチンが発現していてもその部分が標本に含ま

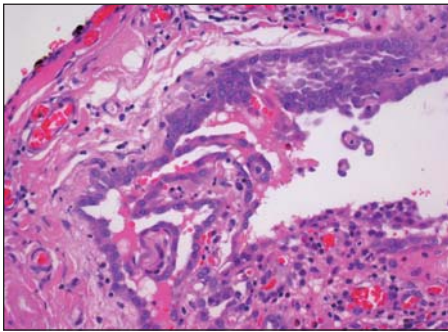


図14. 反応性中皮過形成.

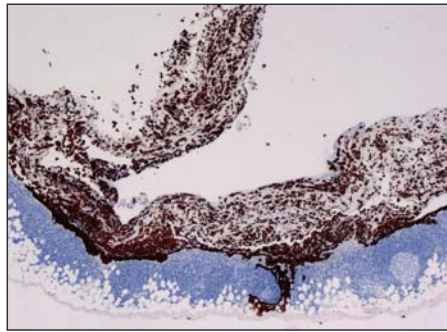


図15. 上皮型中皮腫. 免疫組織化学 (CAM5.2).

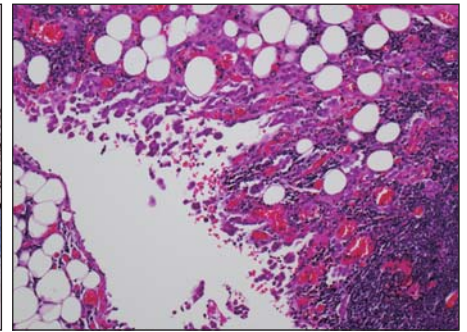


図16. 反応性中皮過形成 (子宮内膜症).

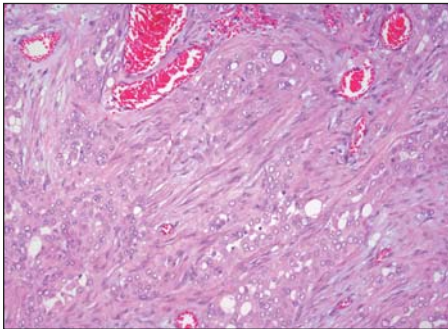


図17. 上皮型中皮腫. 間質の増生が目立つ.

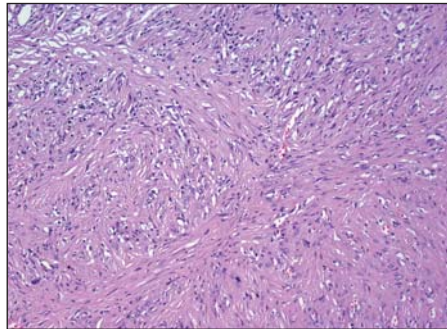


図18. 肉腫型中皮腫.

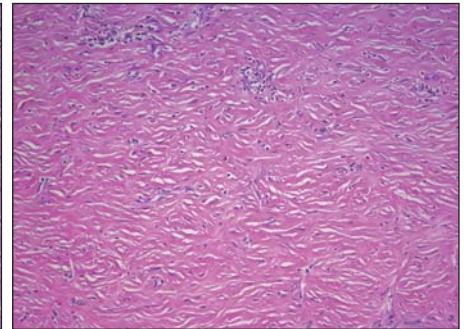


図19. 線維形成性中皮腫.

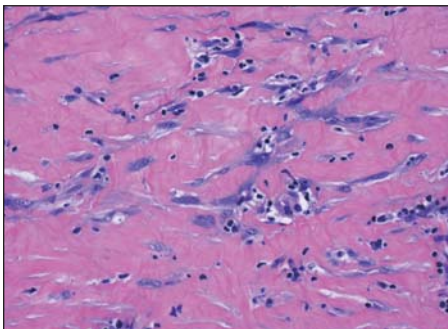


図20. 線維性胸膜炎. 異型性を示す.

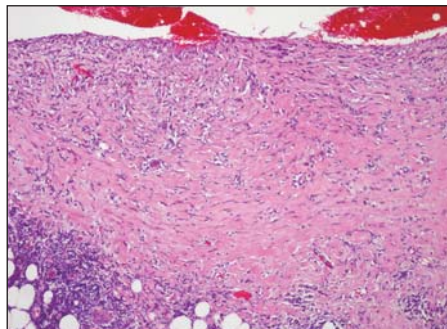


図21. 線維性胸膜炎. Zonationを示す.

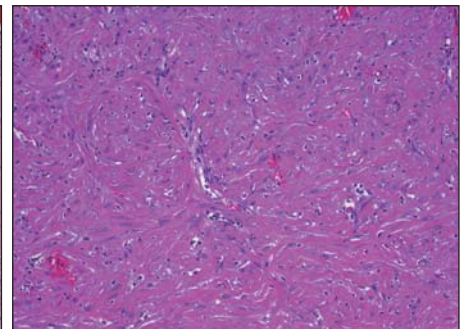


図22. 線維性胸膜炎. Storiform patternを示す.

れない, (4) その抗体が腫瘍に存在するサイトケラチンのtypeをカバーできない. また, 滑膜肉腫, 悪性線維性組織球腫, 孤在性線維性腫瘍などもサイトケラチンが陽性になるので注意が必要である.

肺の肉腫様癌も紡錘形細胞や多角形細胞よりなる腫瘍で, サイトケラチンは陽性で, calretinin, D2-40, WT1が陽性になることがある. 従って, 肉腫型中皮腫と肺の肉腫様癌の鑑別は難しい. 放射線画像や摘出標本で腫瘍が胸膜に沿って広がっていれば肉腫型中皮腫と考え, 肺内に病変が存在すれば肉腫様癌と考える. ただし, 末梢肺に発生した肉腫様癌が胸膜に沿って広がった場合は, 鑑別は不可能である.

最近, 肉腫型中皮腫はGATA3を発現するが, 癌腫には発現が見られないことが報告された²¹⁾. また, 肉腫様癌はMUC4を発現するが, 肉腫型中皮腫には発現がみられないことが報告された²²⁾. その後, GATA3は感度は高いが特異度は低い, MUC4は特異度は高いが感度が低いことも報告された²³⁾ 24).

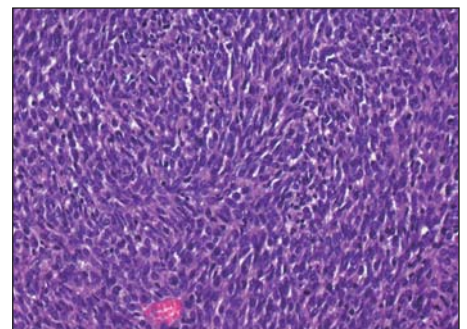


図23. 肉腫型中皮腫. 滑膜肉腫に類似する.

図16. 北海道大学大学院医学研究院分子病理 大塚紀幸先生より提供
図20. 済生会横浜市南部病院呼吸器外科 禹哲漢先生より提供
図22. 京都岡本記念病院病理診断科 榎泰之先生より提供

● シアル化 HEG1

シアル化HEG1は2017年に辻祥太郎博士により発見された新たな中皮のマーカーである。シアル化HEG1の免疫組織化学による中皮腫診断における感度は92%、特異度は99%と報告されている²⁵⁾。著者らは辻博士よりシアル化HEG1抗体の提供をうけ、中皮腫と中皮腫以外の疾患において、シアル化HEG1の染色性を検討した。標本をオートクレープで賦活したのちに、自動免疫組織化学装置Bond Max (Leica) で染色を行った。上皮型中皮腫(100%) (図24)および二相型中皮腫(93.8%) (図25)は高頻度に陽性となり、肉腫型中皮腫(図26)においても75.9%が陽性であった。肺癌において腺癌(図27)、神経内分泌癌は陰性であったが、扁平上皮癌(17.6%) (図28)および多形癌の一部(42.9%)は陽性になった。肺癌以外の癌腫は、胃癌、大腸癌、乳癌、卵巣癌、膵臓癌、尿路上皮癌は全例陰性であった。しかし、扁平上皮癌である食道癌や子宮頸癌は陽性になることがあった。また、血管肉腫、平滑筋肉腫は全例陽性であった。上皮型中皮腫あるいは二相型中皮腫と癌腫との鑑別におけるシアル化HEG1の感度は97.7%、特異度は89.9%であった。シアル化HEG1の細胞膜の陽性所見に注目すると、上皮型中皮腫あるいは二相型中皮腫と癌腫との鑑別におけるシアル化HEG1の感度は91.9%、特異度は99.1%であった。

● 体腔液細胞診による中皮腫の診断

中皮腫症例は高齢者に多く、全身状態が悪いことが多い。このような場合に、全身麻酔下に行う胸腔鏡下胸膜生検を施行することは困難で、体腔液細胞診で中皮腫と診断したら、

化学療法、外科療法を行わず、best supportive careが行われることが多い。実際に環境省の石綿健康被害救済法による認定症例の約1割は、体腔液の細胞診断だけで認定されている。

中皮腫の早期には体腔液を認めることが多い。上皮型および二相型中皮腫の体腔液は大きな立体的なクラスター、ライトグリーン好性の重厚感のある細胞質、細胞質辺縁の不明瞭化(図29)、相互封入像(図29)、hump様細胞質突起(図30)、二核細胞(図31)、多核細胞などの特徴的な細胞診所見を示す²⁶⁾。放射線画像で中皮腫を示唆する所見があり、細胞診に特徴的な所見がみられ、セルブロックを用いた免疫組織化学で中皮のマーカーと癌腫のマーカーを検討し、BAP1やMTAPの検討、FISHによる*p16*のホモ接合性欠失の検討を行えば、体腔液細胞診でも中皮腫と診断することが可能である^{26) 27) 28) 29)}。

肉腫型中皮腫は、体腔液に中皮腫細胞が見られることはまれである。少数の異型細胞が孤立性に出現することがあるが、細胞数が少なく、この細胞を免疫組織化学やFISHで検討することは困難である。また、細胞診では上皮型中皮腫と二相型中皮腫を判断できない。著者らは組織診断がついた中皮腫症例のうち体腔液細胞診に中皮腫細胞が出現した22例を検討した結果、組織型は上皮型15例(68%)、二相型6例(27%)、肉腫型1例(5%)であった²⁹⁾。

臨床的に中皮腫が疑われ、胸水細胞診で診断できない場合は、全身麻酔下に行う胸腔鏡下胸膜生検が必要である。

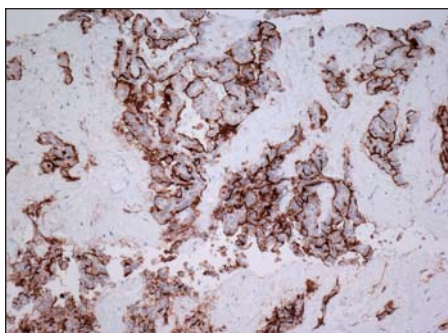


図24. 上皮型中皮腫. 免疫組織化学 (シアル化HEG1).

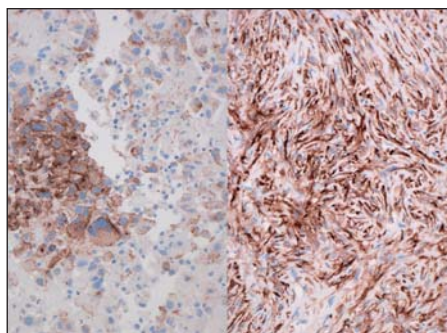


図25. 二相型中皮腫. 免疫組織化学 (シアル化HEG1).
左: 上皮様成分、右: 肉腫様成分.

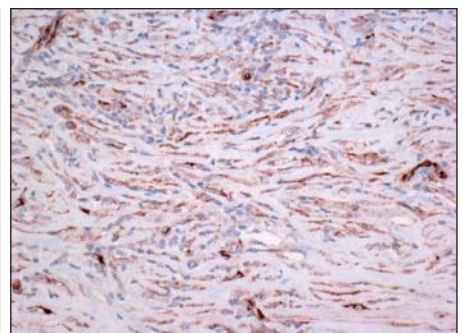


図26. 肉腫型中皮腫. 免疫組織化学 (シアル化HEG1).

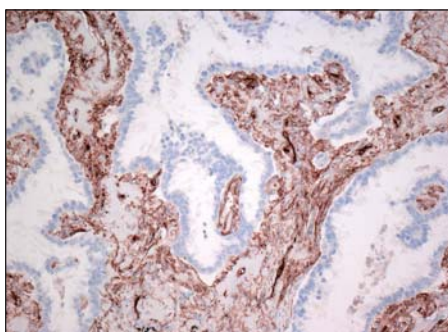


図27. 肺腺癌. 免疫組織化学 (シアル化HEG1).

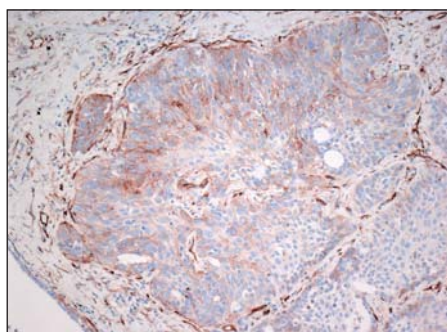


図28. 肺扁平上皮癌. 免疫組織化学 (シアル化HEG1).

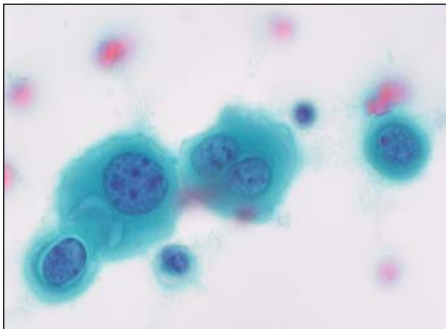


図29. 中皮腫の体腔液細胞診。
細胞質辺縁の不明瞭化。相互封入像。

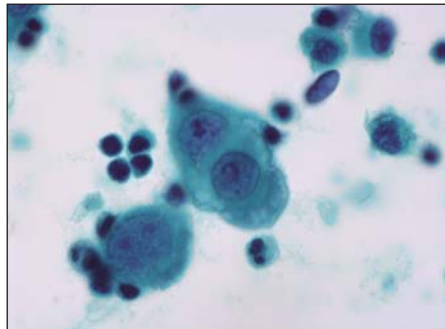


図30. 中皮腫の体腔液の細胞診。
hump様細胞質突起。

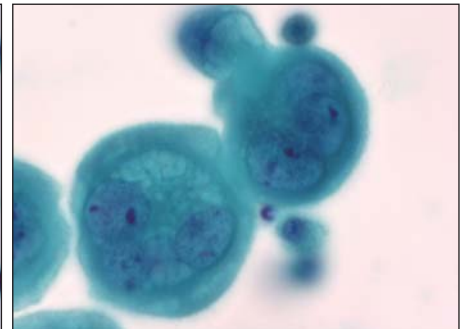


図31. 中皮腫の体腔液細胞診。二核細胞。

● 早期中皮腫

放射線画像上、体腔液を認めるが、明らかな胸膜腫瘍や胸膜肥厚を認めない症例で、細胞診で中皮腫が強く疑われる場合がある。このような場合に、全身麻酔下に行う胸腔鏡下胸膜生検を施行し、中皮腫と診断がつくこともあるが、胸膜表面に中皮細胞が単層性に並んでおり浸潤所見がなく、中皮腫と確定診断できないことがある。このような症例を、全壁側胸膜を切除した結果、浸潤所見を認め、中皮腫の確定診断がついたとの報告がある³⁰⁾。この報告は、体腔液の細胞診で中皮腫が疑われる場合は、明らかな腫瘤がなくても、すでに浸潤をとまう中皮腫が存在することを示唆する。

著者は胸水中に少数の異型細胞を認めたが、8ヶ月間CT画像上胸水のみで明らかな腫瘤を認めず、病理解剖でも肉眼的に明らかな腫瘤を認めず、剖検標本の組織学的検討で中皮腫と診断できた、緩徐な経過を示した早期中皮腫を経験した(図32)。この症例は、中皮腫の中には、必ずしも急速に進行せず、緩徐な発育を示す中皮腫が存在することを示す。

胸膜表面に中皮細胞の増殖があり、浸潤所見がない場合、*mesothelioma in situ*と呼ぶことが提唱された³¹⁾。しかし、この細胞が*mesothelioma in situ*なのか反応性中皮なのか判断が難しい³²⁾。近年、免疫組織化学によりBAP1やFISHにより*p16*のホモ接合性欠失を検討することにより、*mesothelioma in situ*が診断できることが報告された³³⁾。しかし、*mesothelioma in situ*から浸潤を伴う中皮腫になるまで数年かかる症例がある(Churg, A. personal communication)。

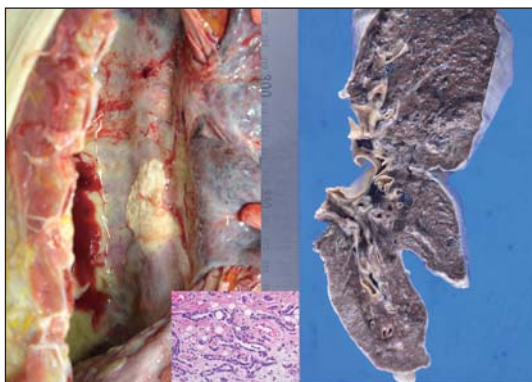


図32. 早期の胸膜中皮腫。

● おわりに

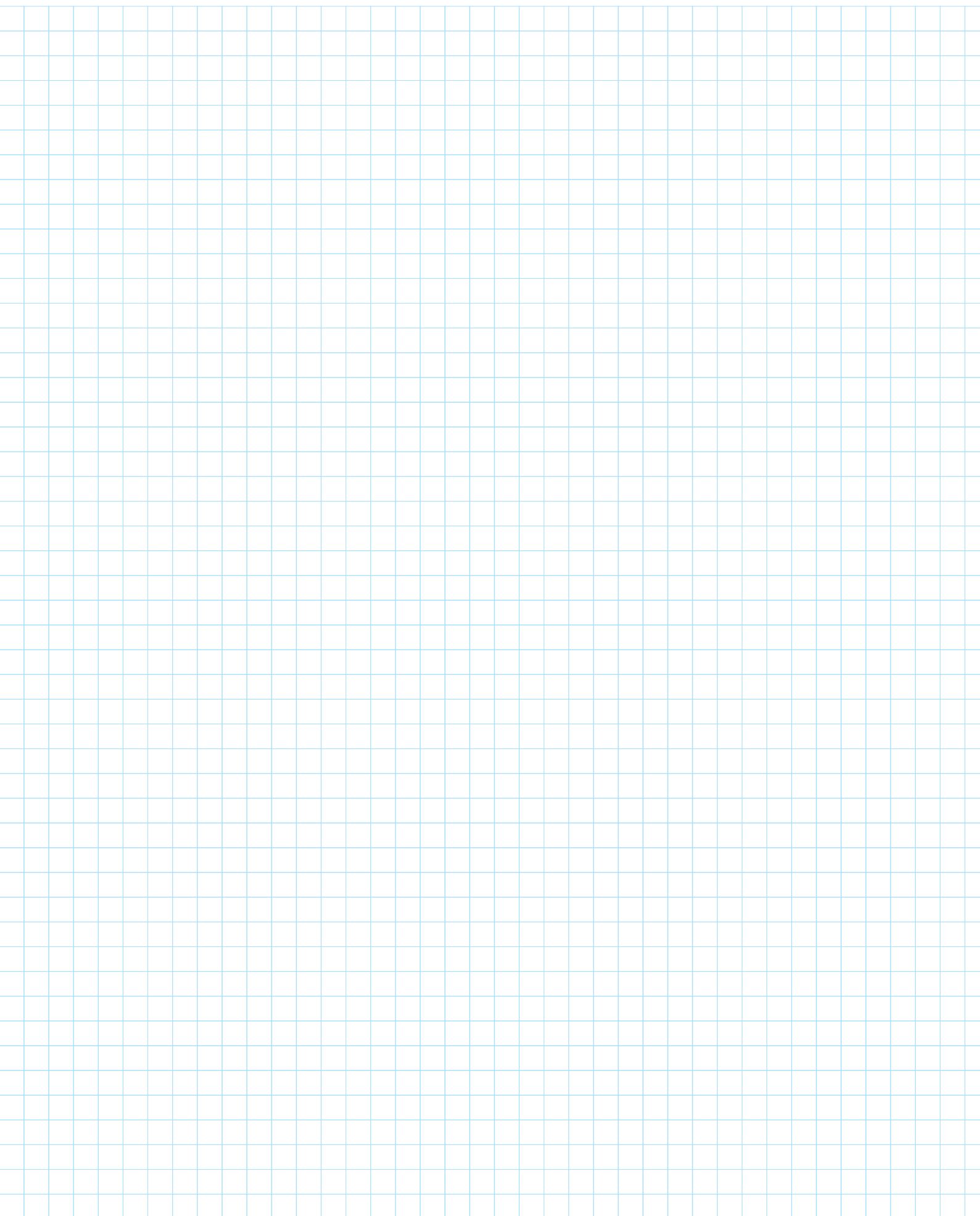
～臨床医，放射線診断医，病理医間の discussion が重要

病理医が生検で肺癌と診断した場合は、誤診はまずない。しかし、中皮腫においては、病理医が中皮腫と診断しても、その後の経過が良好で中皮腫と言えない場合は、病理医が誤診をした可能性がある。また、呼吸器疾患が専門の外科医がいる病院では、病理医が生検で中皮腫と診断すると、臨床的には腫瘤がなくても、早期の中皮腫として侵襲性の強い手術をすることがあるが、まれに術後の病理検査で、中皮腫ではないことがわかることもある。したがって、中皮腫の診断は、病理医だけではなく、臨床医、放射線診断医が加わり、総合的に検討をする必要がある。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^{34) 35)}。

● 引用文献

- 1) Hillerdal, G.: Malignant mesothelioma 1982: review of 4710 published cases. *Br J Dis Chest* 1983, 77: 321-343
- 2) Neumann, V., Gunthe, S., Mülle, K. M., et al.: Malignant mesothelioma--German mesothelioma register 1987-1999. *Int Arch Occup Environ Health* 2001, 74: 383-395
- 3) Flores, R. M., Pass, H. I., Seshan, V. E., et al.: Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008, 135: 620-626, 626 e621-623
- 4) Ettinger, D. S., Wood, D. E., Akerley, W., et al. (2015). Malignant pleural mesothelioma *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology* National Comprehensive Cancer Network, Inc.
- 5) 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* 2010, 137: 1362-1368
- 6) Attanoos, R. L., & Gibbs, A. R.: 'Pseudomesotheliomatous' carcinomas of the pleura: a 10-year analysis of cases from the Environmental Lung Disease Research Group, Cardiff. *Histopathology* 2003, 43: 444-452
- 7) Harwood, T. R., Gracey, D. R., & Yokoo, H.: Pseudomesotheliomatous carcinoma of the lung. A variant of peripheral lung cancer. *Am J Clin Pathol* 1976, 65: 159-167

- 8) Husain, A. N., Colby, T. V., Ordonez, N. G., et al.: Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 2018, 142: 89-108
- 9) Ordonez, N. G.: Value of claudin-4 immunostaining in the diagnosis of mesothelioma. *Am J Clin Pathol* 2013, 139: 611-619
- 10) Ordonez, N. G.: The diagnostic utility of immunohistochemistry in distinguishing between mesothelioma and renal cell carcinoma: a comparative study. *Hum Pathol* 2004, 35: 697-710
- 11) Butnor, K. J., Nicholson, A. G., Allred, D. C., et al.: Expression of renal cell carcinoma-associated markers erythropoietin, CD10, and renal cell carcinoma marker in diffuse malignant mesothelioma and metastatic renal cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2006, 130: 823-827
- 12) Miettinen, M., McCue, P. A., Sarlomo-Rikala, M., et al.: GATA3: a multispecific but potentially useful marker in surgical pathology: a systematic analysis of 2500 epithelial and nonepithelial tumors. *Am J Surg Pathol* 2014, 38: 13-22
- 13) Chapel, D. B., Husain, A. N., Krausz, T., et al.: PAX8 Expression in a Subset of Malignant Peritoneal Mesotheliomas and Benign Mesothelium has Diagnostic Implications in the Differential Diagnosis of Ovarian Serous Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2017, 41: 1675-1682
- 14) Wu, D., Hiroshima, K., Yusa, T., et al.: Usefulness of p16/CDKN2A fluorescence in situ hybridization and BAP1 immunohistochemistry for the diagnosis of biphasic mesothelioma. *Ann Diagn Pathol* 2017, 26: 31-37
- 15) 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* 2013, 139: 39-46
- 16) 環境省：平成28年度石綿関連疾患に係る医学的所見の解析調査業務（FISH法を用いた中皮腫診断法の開発に関する調査編）報告書（主任研究者：廣島健三）。（2016）。
- 17) Tochigi, N., Attanoos, R., Chirieac, L. R., et al.: p16 Deletion in sarcomatoid tumors of the lung and pleura. *Arch Pathol Lab Med* 2013, 137: 632-636
- 18) Hwang, H. C., Pyott, S., Rodriguez, S., et al.: BAP1 Immunohistochemistry and p16 FISH in the Diagnosis of Sarcomatous and Desmoplastic Mesotheliomas. *Am J Surg Pathol* 2016, 40: 714-718
- 19) Husain, A. N., 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* 2013, 137: 647-667
- 20) Churg, A., Cagle, P. T., & Roggli, V. L. (2006). *Tumors of the Serosal Membrane*. Washington, DC: ARP Press.
- 21) Berg, K. B., & Churg, A.: GATA3 Immunohistochemistry for Distinguishing Sarcomatoid and Desmoplastic Mesothelioma From Sarcomatoid Carcinoma of the Lung. *Am J Surg Pathol* 2017, 41: 1221-1225
- 22) Amatya, V. J., Kushitani, K., Mawas, A. S., et al.: MUC4, a novel immunohistochemical marker identified by gene expression profiling, differentiates pleural sarcomatoid mesothelioma from lung sarcomatoid carcinoma. *Mod Pathol* 2017, 30: 672-681
- 23) Berg, K. B., Ionescu, D., & Churg, A. M.: MUC4 Staining in Sarcomatoid Carcinomas. *Mod Pathol* 2019, 32: 157
- 24) Terra, S., Roden, A., Yi, E., et al.: Utility of immunohistochemistry for MUC4 and GATA3 to aid in the distinction of sarcomatoid mesothelioma from sarcomatoid carcinoma. *Mod Pathol Supplement* 2. 2019, 32: 59
- 25) Tsuji, S., Washimi, K., Kageyama, T., et al.: HEG1 is a novel mucin-like membrane protein that serves as a diagnostic and therapeutic target for malignant mesothelioma. *Sci Rep* 2017, 7: 45768
- 26) Hjerpe, A., Ascoli, V., Bedrossian, C. W., et al.: Guidelines for the cytopathologic diagnosis of epithelioid and mixed-type malignant mesothelioma. Complementary statement from the international mesothelioma interest group, also endorsed by the international academy of cytology and the papanicolaou society of cytopathology. *Acta Cytol* 2015, 59: 2-16
- 27) Hwang, H. C., Sheffield, B. S., Rodriguez, S., et al.: Utility of BAP1 immunohistochemistry and p16 (CDKN2A) FISH in the diagnosis of malignant mesothelioma in effusion cytology specimens. *Am J Surg Pathol* 2016, 40: 120-126
- 28) Walts, A. E., Hiroshima, K., McGregor, S. M., et al.: BAP1 immunostain and CDKN2A (p16) FISH analysis: clinical applicability for the diagnosis of malignant mesothelioma in effusions. *Diagn Cytopathol* 2016, 44: 599-606
- 29) Hiroshima, K., Wu, D., Hasegawa, M., et al.: Cytologic differential diagnosis of malignant mesothelioma and reactive mesothelial cells with FISH analysis of p16. *Diagn Cytopathol* 2016, 44: 591-598
- 30) Hasegawa, S., Kondo, N., Matsumoto, S., et al.: Practical approaches to diagnose and treat for T0 malignant pleural mesothelioma: a proposal for diagnostic total parietal pleurectomy. *Int J Clin Oncol* 2012, 17: 33-39
- 31) Whitaker, D., Henderson, D. W., & Shilkin, K. B.: The concept of mesothelioma in situ: implications for diagnosis and histogenesis. *Semin Diagn Pathol* 1992, 9: 151-161
- 32) Henderson, D. W., Shilkin, K. B., & Whitaker, D.: Reactive mesothelial hyperplasia vs mesothelioma, including mesothelioma in situ: a brief review. *Am J Clin Pathol* 1998, 110: 397-404
- 33) Churg, A., Hwang, H., Tan, L., et al.: Malignant mesothelioma in situ. *Histopathology* 2018, 72: 1033-1038
- 34) 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* 2010, 35: 479-495
- 35) BTS statement on malignant mesothelioma in the UK, 2007. *Thorax* 2007, 62 Suppl 2: ii1-ii19



中皮の反応性良性増殖 vs 中皮腫の鑑別

福岡大学医学部病理学講座・病理部 / 病理診断科

鍋島一樹, 濱崎慎, 木下義晃, 吉村雅代, 松本慎二

● はじめに

中皮腫の診断は、まず中皮起源の確認、そして増殖する中皮細胞の良悪の判定というステップで進む。前者は、上皮様細胞の増殖においては、胸膜への癌の転移との鑑別が、また、紡錘形細胞の増殖においては、真の肉腫との鑑別が対象となる。共に免疫組織化学が重要な役割を果たすが、この点についてはすでに廣島先生に詳細に説明いただいたので、ここでは後者の中皮細胞の良悪の判定について話を進める。

中皮細胞の良悪の判定とは、中皮腫(悪性) vs 反応性中皮の鑑別を指す。中皮腫細胞は一般的に比較的形がそろっていて、N/C比もさほど高くない、いわゆるlow-gradeのものが多く、一方で反応性中皮は、刺激の無い状態での中皮とは違って、やや大型化・立方化し、N/C比も高くなるので、中皮腫との鑑別が困難となる(図1)。また、反応性中皮には、上皮様の細胞のみならず、紡錘形の細胞もある。前者は上皮型中皮腫との鑑別が、後者は線維性胸膜炎の際によく認められ、線維形成性中皮腫あるいは肉腫型中皮腫との鑑別が問題となる。これらの鑑別について話を進める。

● 上皮型中皮腫 vs 反応性中皮増殖との鑑別

i) *p16* ホモ欠失と *BAP1* loss の応用

最も明瞭な悪性の要件は、脂肪組織までの浸潤性増殖である(図2)。これが組織学的に確認できると、中皮腫と診断できる。しかし、小さな生検組織材料や細胞診材料の場合にはこの脂肪組織浸潤の確認ができない。これまで上皮型中皮腫 vs 反応性中皮増殖との鑑別においては、多くの免疫組織化学的マーカーが有用だと報告されてきた。EMAやdesmin, GLUT-1 (glucose transporter 1), IMP3 (insulin-like growth factor II messenger RNA-binding protein), CD146などである。パネルとして総合的に判断することが有用であるとして、IMIG (International Mesothelioma Interest Group) による病理診断ガイドラインにおいても2009年、2012年updateには一覧の表として提示された。しかし、最新のガイドライン2017年updateでは、統計学的には有用だが、特異度は必ずしも高くはないため、個々の症例の診断には有用でないとして一覧は省かれている¹⁾。代わって、中皮腫に特異的な遺伝子変異に基づいたアッセイが極めて有用であることが証明された。一つは*p16/CDKN2A* (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A) 遺伝子のホモ接合性欠失のFISH (fluorescence *in situ* hybridization) による検出(この遺伝子は9p21領域に存在するため、このFISHを9p21 FISHとも呼ぶ)、もう一つは*BAP1* (BRCA1 associated protein 1) 遺伝子の変異に基づく*BAP1* 蛋白の消失 (*BAP1* loss) を免疫組織化学的に検出するものである(図3)。この*p16*のホモ欠失、*BAP1* lossのいずれも反応性中皮増殖では認められず、その意味で中皮腫 vs 反応性中皮増殖の鑑別において特異度100%である点が重要なポイントである。診断感度はいずれも60-70%程度であるが、両者を併用することによって80%台の感度が得られる。もちろん画像所見を含めた臨床像と総合的に判断することが大切であるが、この両者のいずれかの変異を検出することによって、増殖している中皮細胞の腫瘍性を確認することが可能となる。但し、陰性の際には「中皮腫ではない」との判断はできない。感度は両者を合わせても80%台であるため、10-20%の症例ではこれらのいずれの変異も伴わずに腫瘍化するメカニズムが存在することになるためである。また、免疫組織化学的に*BAP1* lossを検出する際には、内在性陽性コントロールが染まっていることを確認することが大切である(血管内皮細胞、線維芽細胞、組織球、リンパ球などがコントロールとなる)。

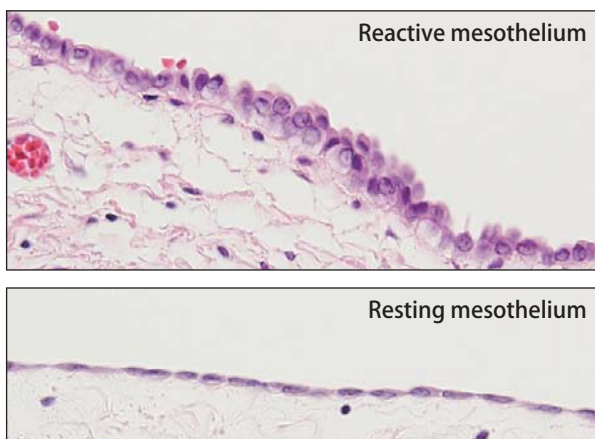


図1. 刺激の無い状態での中皮(下)と反応性中皮(上).

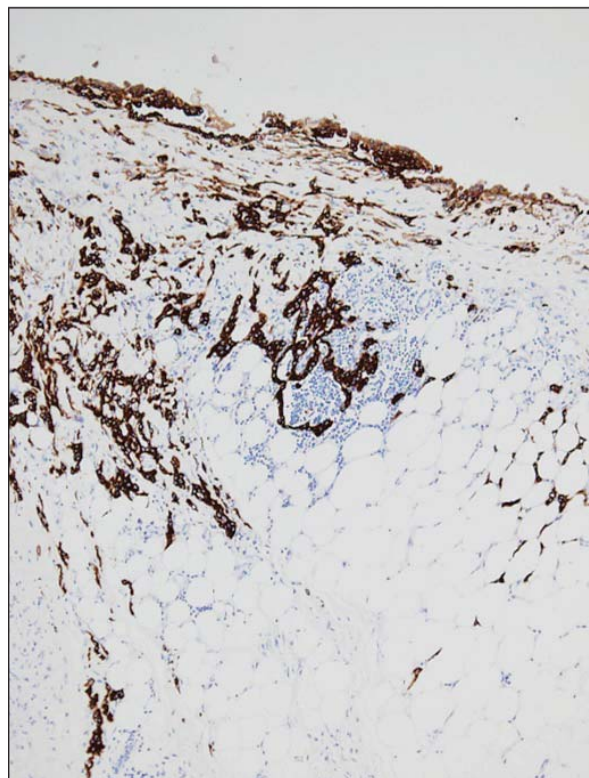


図2. 中皮腫細胞による脂肪組織浸潤.
CK AE1/AE3による免疫染色.

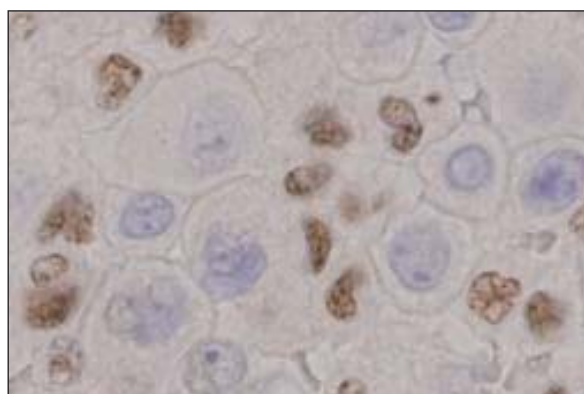
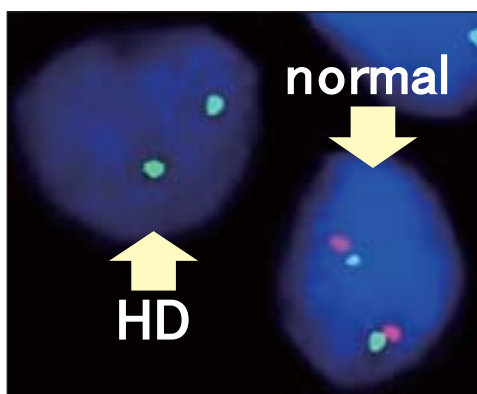


図3. *p16* FISH (左) と BAP1 免疫組織化学 (右).

左: ホモ欠失を示す細胞では、9p21 領域を示す赤いシグナルを2つとも欠く.

右: BAP1 loss を示す中皮腫細胞は核における BAP1 発現を欠くが、周囲の正常な炎症細胞は核に BAP1 を発現する (内在性陽性コントロール). HD, homozygous deletion.

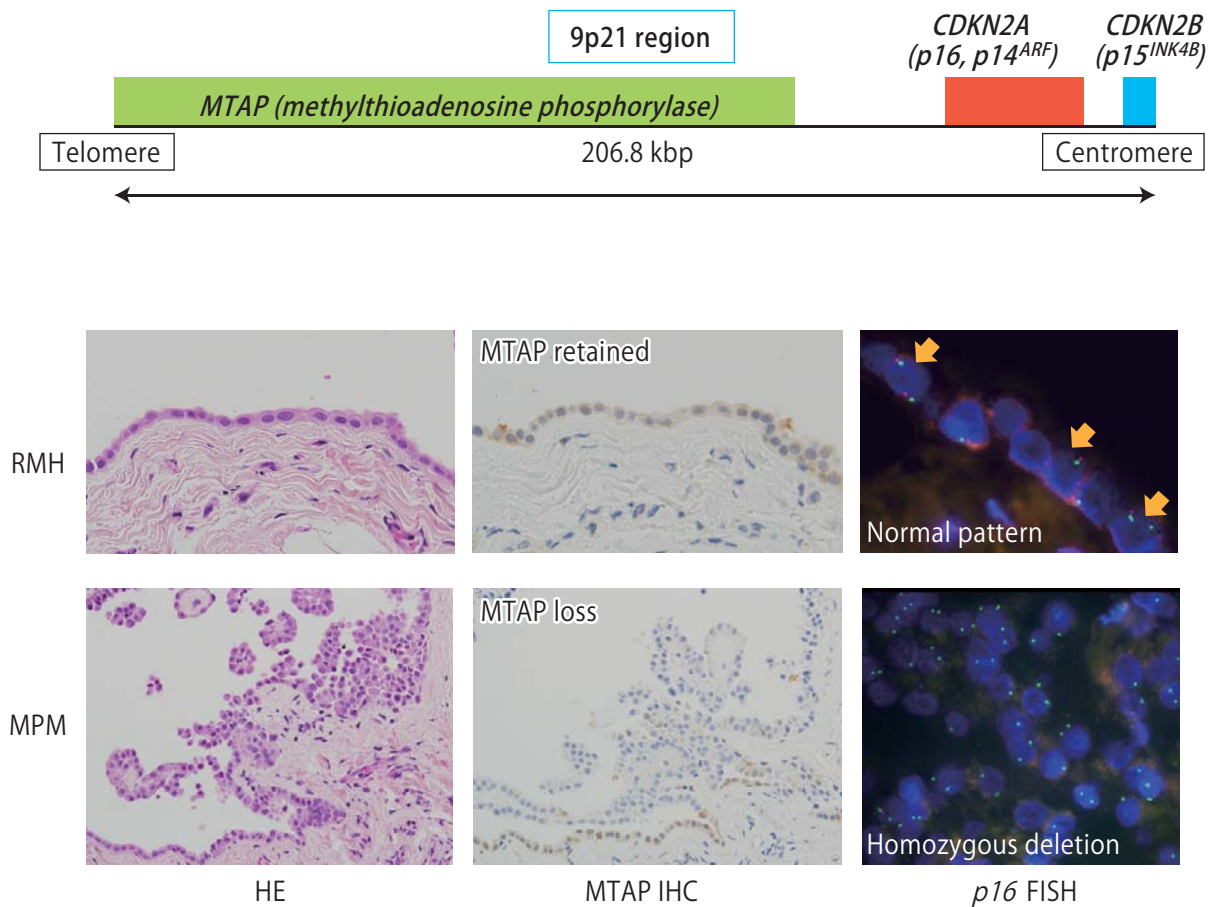


図4. *MTAP* 遺伝子と *MTAP* 免疫組織化学.

MTAP (methylthioadenosine phosphorylase) 遺伝子は *p16* 遺伝子と同様に9p21領域に存在し、高率に *p16* 遺伝子と一緒にホモ欠失を呈する。免疫組織化学的に、*MTAP* 蛋白発現は反応性中皮においては保持され、*p16* 遺伝子も正常パターンを示す。一方、*MTAP* 蛋白発現消失 (*MTAP* loss) を示す中皮腫においては、*p16* 遺伝子もホモ欠失を示す。RMH, reactive mesothelial hyperplasia; MPM, malignant pleural mesothelioma; IHC, immunohistochemistry; FISH, fluorescence *in situ* hybridization.

ii) *p16* FISH の代用アッセイとしての *MTAP* 免疫組織化学

FISHによる *p16* 遺伝子のホモ欠失の検出は確かに有用であるが、どこでも施行できる技術ではない。そこで、我々はそれに代わる免疫組織化学 (IHC) の開発に取り組み、*p16* 遺伝子と同じ9p21領域に存在する *MTAP* (methylthioadenosine phosphorylase) 遺伝子の蛋白産物の発現消失 (*MTAP* loss) が *p16* 遺伝子のホモ欠失とよく相関することを見出した (図4)²⁾。この *MTAP* loss の検出については、2019年のUSCAPでシカゴ大学のDr. Husain's groupによって主導された多施設共同

研究にて、病理医間の判定誤差も少なく、施設間の再現性も高いと報告された。*p16* ホモ欠失を検出する感度は80%、特異度はほぼ100%とされている。我々の検討でも、上皮型中皮腫 vs 反応性中皮増殖との鑑別において、*BAP1* IHC + *p16* FISH の併用で感度84%まで上がるのに対して、*BAP1* IHC + *MTAP* IHC の免疫組織化学同士の併用でも感度82%まで上がることが示され、日常の診断において十分に有用な感度であると考えている。

セルブロックにおけるBAP1 IHC, MTAP IHC, *p16* FISH

	MPM (n=45)		RMC (n=21)		感度 (%)	特異度 (%)
	loss	normal	loss	normal		
BAP1 IHC	27	18	0	21	60.0	100
MTAP IHC	19	26	0	21	42.2	100
<i>p16</i> FISH	28	17	0	21	62.2	100
BAP1 IHC/ <i>p16</i> FISH	38	7	0	21	84.4	100
BAP1 IHC/MTAP IHC	35	10	0	21	77.8	100

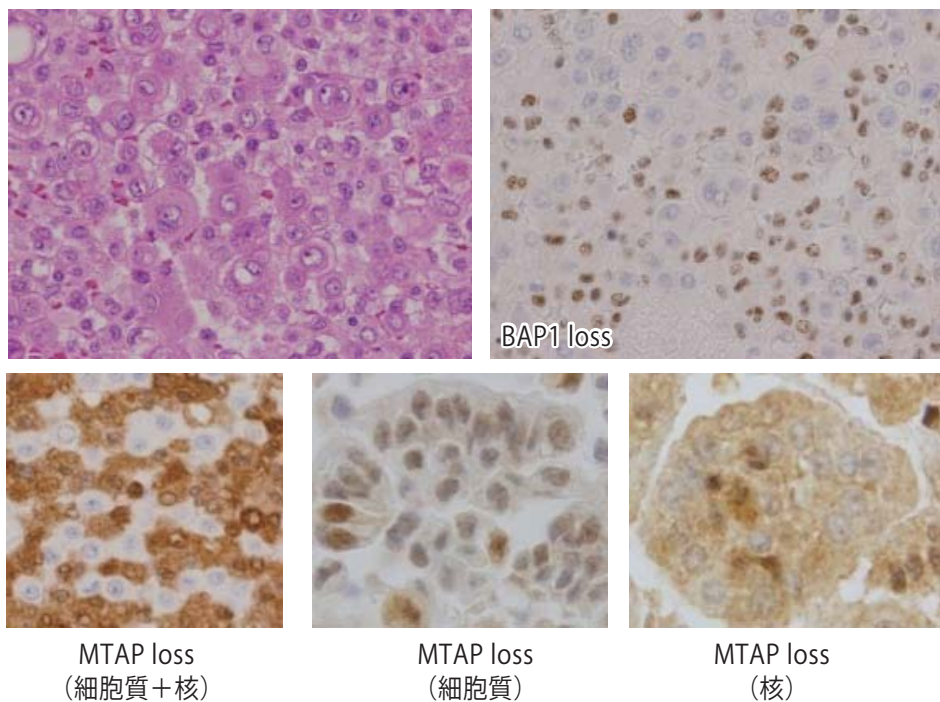


図5. セルブロックにおけるMTAP, BAP1 免疫組織化学.

上図: BAP1 lossは核における発現消失で判断し、MTAP lossは核と細胞質における発現消失で判断する。しかし、MTAPは時に細胞質のみで消失する場合と核のみで消失する場合がある。MPM, malignant pleural mesothelioma; RMC, reactive mesothelial cells. (Kinoshita et al., Cancer Cytopathol 2018;126:54-63より改変)

iii) *p16* FISH, BAP1 IHC, MTAP IHC の細胞診への応用

上皮型中皮腫は病初期から胸水中に出現してくるため、細胞診による中皮腫細胞の把握は早期の診断において重要なステップとなる。異型な中皮細胞の腫瘍性の確認のために、上述の中皮腫の遺伝子変異に基づいたアッセイが、組織同様、この細胞診材料においても重要な役割を果たす。*p16* FISH, BAP1 IHCはスミア細胞診標本、セルブロックともに施行可能であるが、MTAP IHCは現時点ではセルブロックのみで評価可能である。そのセルブロックでは、BAP1 IHC + *p16* FISHの併用で感度84%まで上がるのに対して、BAP1 IHC + MTAP IHCの免疫組織化学同士の併用でも感度78%まで上がることが示された(図5)³⁾。もちろん両者ともに特異度は

100%であり、日常の診断においても有用なのではないかと考えている。このMTAP IHCでは、MTAP lossの場合、ほとんどの症例で細胞質と核のMTAP発現は共に失われるが、時に細胞質のMTAPのみが失われて核での発現が保たれたり、逆に核での発現が失われて細胞質の発現が保たれるという症例があることがわかってきた。詳細に検討したところ、細胞質におけるMTAP lossのみが*p16* ホモ欠失と相関することが明らかとなった。従って、細胞質でのMTAP lossが見られる際には、核における発現の如何にかかわらず、MTAP lossと判定する。

表 1. 線維形成性中皮腫/肉腫型中皮腫 vs 線維性胸膜炎の鑑別

	線維形成性中皮腫	線維性胸膜炎
花むしろ状パターン	目立つ	目立たない
間質浸潤	あり	なし
壊死	あるが、細胞が少なく、膠原線維が豊富なのでわかり難い	あるとすれば表面のみ、急性炎症を伴って
厚さ	不均一、細胞密度も不均一	ほぼ均一
zonation	なし	あり、表面で細胞密度高く、深部で低い
血管	乏しい	表面に直角に配列する血管の発達
<i>p16</i> HD (FISH)	85-100%	なし (0%)
MTAP loss	60-75%	なし (0%)
BAP1 loss	30-40%	なし (0%)

p16 HD, homozygous deletion of *p16* gene; FISH, fluorescence *in situ* hybridization.

iv) Epigenetic change の診断への応用

これまででは中皮腫の遺伝子変異に基づいたアッセイの有効性について論じてきたが、epigenetic changeに基づいた診断に有用な免疫組織化学も二つ報告されている。一つはDNAのメチル化に関係したもので、核における5-hmc (5-hydroxymethylcytosine) 発現の消失 (5-hmc loss) を評価するものである。50%以上の細胞核におけるlossを陽性にとると、中皮腫 vs 反応性中皮増殖の鑑別において、感度92% (BAP1との併用では98%)、特異度100%と報告されている。もう一つは、やはりヒストンのメチル化を介して幹細胞の多分化能などに関与している因子EZH2 (enhancer of zeste homolog 2) の核での発現をみるものである。こちらは50%以上の細胞核におけるEZH2の高発現を陽性にとると、BAP1 loss, MTAP loss との併用で、中皮腫 vs 反応性中皮増殖の鑑別において感度87%、特異度100%であった。両アッセイともに特異度100%で、BAP1と同様に核における発現を対象としているため、評価しやすいのではないかと考えられる。

● 線維形成性中皮腫 / 肉腫型中皮腫 vs 線維性胸膜炎との鑑別

この両者の鑑別も日常的に比較的良好に遭遇し、且つ困難であることが多い。組織学的にその鑑別の要点は表1にまとめられている。上皮様細胞の場合と同様に、ここでも紡錘形の中皮腫細胞は核異型が弱く、線維芽細胞に似ていることが多いため、浸潤の評価も上皮様細胞よりも難しくなる。Cytokeratin CAM5.2などによる免疫組織化学が脂肪組織や筋肉組織内への浸潤を検出するのに有用である。

この鑑別にも、上皮様細胞の場合と同様に中皮腫の遺伝子変異に基づいたアッセイが有用である。BAP1 lossの率は線維形成性中皮腫/肉腫型中皮腫ではかなり低くなる (30-40%台) ためあまり有用ではないが、*p16* ホモ欠失の出現率は逆に高率であるため (米国からの報告では約85%であるが、日本からの報告では100%、福岡大でも96%)、*p16* FISHとそのsurrogate assayとしてのMTAP IHCが有用であ

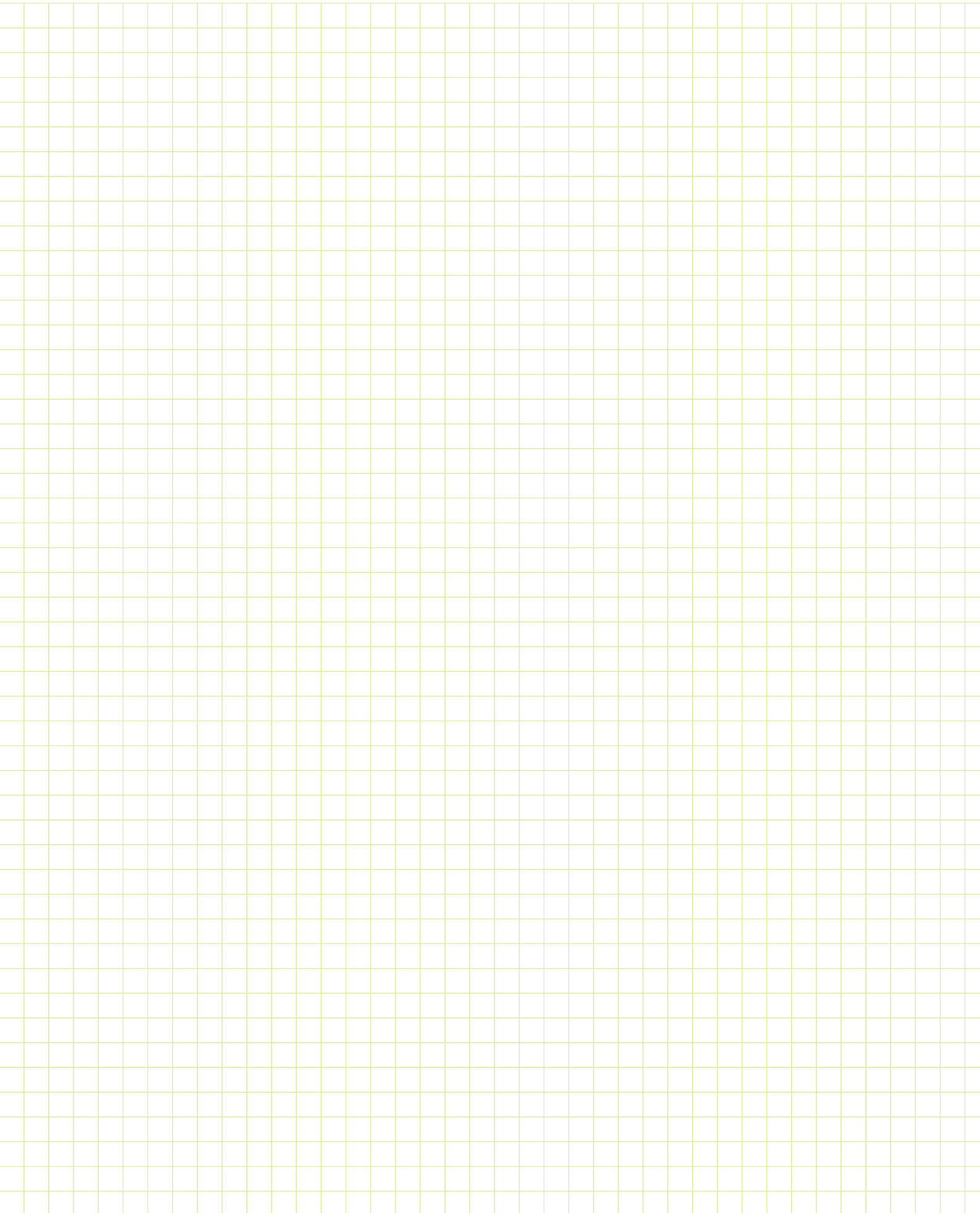
る。但し、ここでもやはり陰性の際には「中皮腫ではない」と判断できるわけではない。割合としては低いが、その他のメカニズムでの腫瘍化の可能性は完全に否定できないためである。また、それ以上にsampling errorの問題があると思われる。中皮腫の初期には病変部がまだらに存在するため、その腫瘍部分がうまく生検されていない可能性が考えられる。従って、特に臨床的に中皮腫の可能性が疑われる場合には慎重な短期でのfollow upが必要となる。

● おわりに

上記のごとく、中皮腫の遺伝子変異に基づいたアッセイは異型中皮細胞の腫瘍性を証明する手段としてとても有用であるが、組織および細胞診における病変・細胞の形態学的認識・把握が最も重要であることは論を俟たない。さらに画像所見を含めた臨床所見との総合的解釈・判断がとても求められている疾患であると痛感している。いずれかのみでの判断では、往々にして誤診に陥ることを肝に銘じて診断に取り組んでいきたい。

● 引用文献

- 1) Husain AN et al., Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma – 2017 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. Arch Pathol Lab Med 2018;142:89-108
- 2) Hida T et al., Immunohistochemical detection of MTAP and BAP1 protein loss for mesothelioma diagnosis: Comparison with 9p21 FISH and BAP1 immunohistochemistry. Lung Cancer. 2017; 104:98-105
- 3) Kinoshita Y et al., A combination of MTAP and BAP1 immunohistochemistry in pleural effusion cytology for the diagnosis of mesothelioma. Cancer Cytopathol. 2018;126:54-63



製造販売元 **株式会社ニチレイバイオサイエンス**

本 社 〒104-8402
東京都中央区築地6-19-20
TEL.03(3248)2208 FAX.03(3248)2243

関西支所 〒530-0043
大阪市北区天満1-3-21
TEL.06(6357)2128 FAX.06(6357)2330

学術問合せ TEL.03(3248)2208 FAX.03(3248)2243
ホームページ <http://www.nichirei.co.jp/bio/>