



**NICHIREI BIOSCIENCES INC.**

**Focus Report vol.4**

# 中皮腫 2026年版

## Contents

### 中皮腫の病理診断 update

東京女子医科大学八千代医療センター / 袖ヶ浦さつき台病院  
廣島健三

### 中皮細胞の良悪性鑑別

福岡大学医学部病理学講座・病理部 / 病理診断科  
濱崎慎

# Contents

## 中皮腫の病理診断 update

東京女子医科大学八千代医療センター / 袖ヶ浦さつき台病院 廣島健三

|   |      |
|---|------|
| ● はじめに                                    | P 1  |
| ● 疫学                                      | P 1  |
| ● 病期分類                                    | P 1  |
| ● 病理診断                                    | P 2  |
| 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  |
| ● 上皮様中皮腫                                  | P 2  |
| i) 他の腫瘍との鑑別                               | P 2  |
| ii) 反応性中皮との鑑別                             | P 5  |
| ● 二相性中皮腫                                  | P 5  |
| ● 肉腫様中皮腫                                  | P 6  |
| i) 肉腫などや肉腫様癌との鑑別                          | P 6  |
| ● 早期中皮腫                                   | P 8  |
| ● Mesothelioma <i>in situ</i>             | P 8  |
| ● 高分化乳頭状中皮腫瘍                              | P 8  |
| ● 体腔液細胞診による中皮腫の診断                         | P 8  |
| ● 中皮腫の救済と補償                               | P 9  |
| ● おわりに ~臨床医, 放射線診断医, 病理医間の discussion が重要 | P 9  |
| ● 文献                                      | P 10 |

## 中皮細胞の良悪性鑑別

福岡大学医学部病理学講座・病理部 / 病理診断科 濱崎慎

|  |      |
|--|------|
| ● はじめに   | P 12 |
| ● 中皮腫 vs 反応性中皮増殖の鑑別  | P 13 |
| i) <i>CDKN2A/p16</i> ホモ接合性欠失, <i>NF2</i> ヘミ接合性欠失の応用        | P 13 |
| ii) BAP1, MTAP, Merlin 免疫組織化学                              | P 14 |
| iii) Epigenetic change の診断への応用                             | P 14 |
| iv) Ancillary assay を用いる際の注意点                              | P 15 |
| v) 9p21 FISH, <i>NF2</i> FISH, BAP1 IHC, MTAP IHC の細胞診への応用 | P 15 |
| ● 肉腫様中皮腫 / 線維形成性中皮腫 vs 線維性胸膜炎との鑑別                          | P 16 |
| ● おわりに   | P 16 |
| ● 文献   | P 16 |

# 中皮腫の病理診断 update

東京女子医科大学八千代医療センター / 袖ヶ浦さつき台病院

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。

2019年にNICHIREI Focus Report vol.3を執筆したが、その後2021年にWorld Health Organizationの胸部腫瘍分類第5版(WHO第5版)が発行された。中皮腫の病理診断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確実な中皮腫の根拠であるが、WHO第5版では遺伝子異常に基づいた補助的検査により浸潤所見を確認しなくても中皮腫と診断できるようになった。その結果、小さな生検標本や細胞診でも中皮腫と確定診断できるようになった。2025年2月にWHO第5版に準拠した中皮腫瘍取扱い規約第2版が発行された。今回、これに合わせて、NICHIREI Focus Report vol.4を執筆した。

## ● 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。

胸膜中皮腫患者の大半は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患者に多く、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。

## ● 病期分類

悪性腫瘍の進展の度合いにより決定される病期分類は治療方針を決定し、予後を推測するため、また、病院間で病気の情報交換を行う上で必要である。悪性腫瘍の治療方法を開発する研究のためにも必要である。胸膜中皮腫のUnion for International Cancer Control(UICC) TNM分類の第6版(2002)、第7版(2009)は、International Mesothelioma Interest Group(IMIG)分類を用いていた<sup>1)</sup>。2017年にInternational Association for the Study of Lung Cancer(IASLC)による国際的データベースの症例解析(2,460例)によりUICC TNM分類第8版が改訂された<sup>2)</sup>。2025年にIASLCによるその後の国際的データベースの症例解析(3,598例)によりUICC TNM分類第9版が改訂された<sup>3)</sup>。UICC TNM分類第8版まではcT因子もpT因子も腫瘍の深達度で評価していたが、CT, MRI, PET-CTを用いても腫瘍の正確な深達度の評価が難しいため、UICC TNM分類第9版は胸膜厚でcT陰性を評価することとした。UICC TNM分類第9版のpT因子の評価はUICC TNM分類第8版

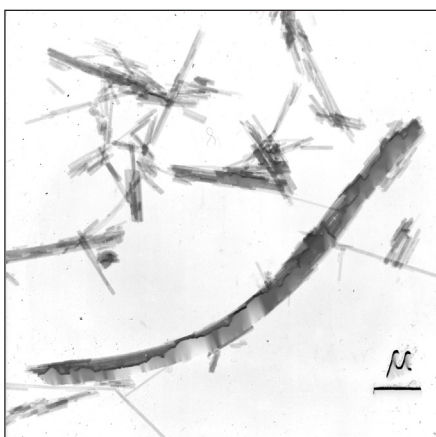


図1. クリソタイル(白石綿).

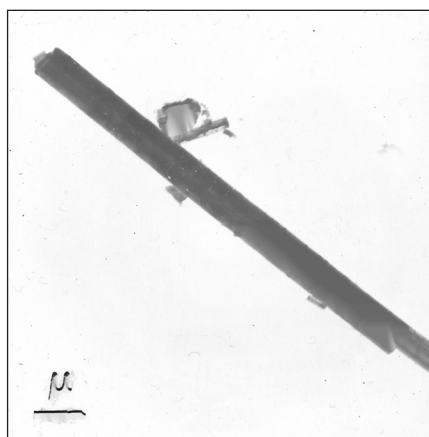


図2. クロシドライト(青石綿).

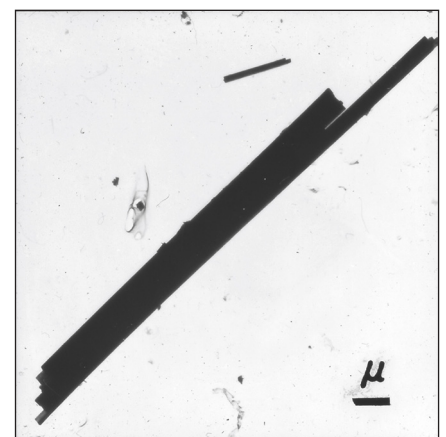


図3. アモサイト(茶石綿).

と同じであるが、病変が胸膜のみに存在する場合も、葉間胸膜に浸潤がある場合はpT2とした。なお、UICC TNM分類第9版は、びまん性胸膜中皮腫を対象にしており、限局性中皮腫とmesothelioma *in situ*は該当しない。

## ● 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fluorescence in situ hybridization (FISH)などを併用する必要がある。

### 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様中皮腫11ヶ月、二相性中皮腫10ヶ月、肉腫様中皮腫5ヶ月であった<sup>4)</sup>。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様中皮腫16.9ヶ月、二相性中皮腫13.1ヶ月、肉腫様中皮腫5.5ヶ月であった<sup>5)</sup>。Floresらの化学療法、放射線療法を加えた症例を含む胸膜中皮腫の手術例663例の検討による中間生存期間は上皮様中皮腫16ヶ月、非上皮様中皮腫9ヶ月であった<sup>6)</sup>。最近の非盲検無作為比較試験で、手術不能の胸膜中皮腫605例の中間生存期間は、一次治療としてプラチナ製剤とペメトレキセドの併用療法を受けた上皮様中皮腫症例は16.5ヶ月、非上皮様中皮腫症例は8.8ヶ月だった。一方、一次治療として免疫チェックポイント阻害薬同士の併用療法(ニボルマブとイピリムマブ)を受けた上皮様中皮腫症例は18.7ヶ月、非上皮様中皮腫症例は18.1ヶ月だった(CheckMate 743)<sup>7)</sup>。また、最近の中皮腫専門多職種チームにより外科的切除可能と判断された胸膜中皮腫症例の非盲検無作為比較試験の中間生存期間は、手術(胸膜切除/肺剥皮術あるいは広汎胸膜切除/肺剥皮術)後に化学療法を加えた169例(上皮様中皮腫86%、二相性中皮腫8%、肉腫様中皮腫5%)は19.3ヶ月、化学療法だけを行った166例(上皮様中皮腫86%、二相性中皮腫10%、肉腫様中皮腫2%)は24.8ヶ月だった(MARS2)<sup>8)</sup>。National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (2015)には、病期がIからIII Aで上皮様中皮腫の一部のみに手術を推奨し、二相性中皮腫は肉腫様中皮腫と同様に予後不良な組織型であるため、早期症例の一部のみに手術を考慮してよいと記載されている<sup>9)</sup>。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

|            |          |
|------------|----------|
| びまん性中皮腫    | 上皮様中皮腫   |
|            | 二相性中皮腫   |
|            | 肉腫様中皮腫   |
|            | 線維形成性中皮腫 |
| 限局性中皮腫     | 上皮様中皮腫   |
|            | 二相性中皮腫   |
|            | 肉腫様中皮腫   |
| 高分化乳頭状中皮腫瘍 |          |
| アデノマトイド腫瘍  |          |

胸膜の高分化乳頭状中皮腫瘍は境界悪性・悪性度不明の腫瘍で、腹膜の高分化乳頭状中皮腫瘍は良性腫瘍である。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、あるいは小細胞癌か診断がつく。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<sup>10)</sup>、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。

## ● 上皮様中皮腫

上皮様中皮腫の組織型は多彩である。組織構造パターンは腺管乳頭状(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、アデノマトイドもある。細胞学的特徴は、淡明細胞(図7)、脱落膜様(図8)、多形性(図9)、リンパ組織球様、ラブドイド(図10)、小細胞などがある。多くの上皮様中皮腫は細胞異型が軽度であるが細胞異型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11A, B)。しかし、他の悪性腫瘍(癌、胸腺腫、リンパ腫、血管肉腫など)も同様の所見を呈することがある(pseudomesotheliomatous carcinoma)<sup>11)12)</sup>。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になる抗体も存在しない。したがって、上皮様中皮腫の診断には、中皮のマーカ-2種と、組織像に合った癌腫のマーカ-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<sup>13)</sup>。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

込まれた肺癌上皮は癌腫のマーカーであるTTF-1が陽性になるので、免疫組織化学の判定には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<sup>14)</sup>、卵巣漿液性癌、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は卵巣漿液性癌で高率に陽性になる。CK 5/6やthrombomodulinは、上皮様中皮腫と腺癌の鑑別に有用であるが、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。

シアル化HEG1 (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。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<sup>15)</sup>。著者らは、辻博士よりHEG1抗体の提供を受け、中皮腫と中皮腫以外の疾患において、HEG1の染色性を検討した<sup>16)</sup>。標本をオートクレーブで賦活したのちに、自動免疫組織化学装置Bond Max (Leica) で染色を行った。上皮様中皮腫(93.0%) (図12) および二相性中皮腫(81.3%) (図13)は高頻度に細胞膜が陽性となり、肉腫様中皮腫(図14)は80.0%の症例で細胞質が陽性となった。肺癌において腺癌(図15)および神経内分泌癌は陰性であったが、扁平上皮癌(21.7%) (図16) および多形癌の一部(44.4%)は細胞質が陽性になった。肺癌以外の癌腫は、胃癌、大腸癌、乳癌、尿路上皮癌は全例陰性であった。卵巣漿液性癌は66.7%で細胞膜が陽性であった。扁平上皮癌である食道癌や子宮頸癌は細胞質が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。HEG1の細胞膜の陽性所見に注目すると、上皮様中皮腫あるいは二相性中皮腫と癌腫との鑑別におけるHEG1の感度は88.8%、特異度は92.3%であった。上皮様中皮腫あるいは二相性中皮腫と肺癌との鑑別におけるHEG1の感度は88.8%、特異度は98.7%であった。

また、著者らは体腔液に異型細胞が出現した症例でHEG1の発現を検討した<sup>17)</sup>。生検標本で上皮様中皮腫あるいは二相性中皮腫と診断し、体腔液に異型細胞を認めた症例は全例で

HEG1が陽性であった。体腔液に異型細胞がみられた肺癌症例に陽性例はなかったが、卵巣漿液性癌症例は54.6%が陽性であった。体腔液に中皮腫細胞が出現する症例は分化が高い症例が多いため、組織標本で検討した中皮腫よりも体腔液に出現した中皮腫細胞のほうがHEG1の発現頻度が高いと考えられる。

癌腫のマーカーとしてclaudin 4, CEAなどが有用である。Claudin 4は大半の癌腫が陽性であるが肉腫様癌の陽性率は低い<sup>18)</sup>。しかし、体腔液に出現する癌細胞は99.1%がclaudin 4が陽性で、反応性中皮、中皮腫は陰性なので、中皮腫との鑑別に有用である<sup>19)</sup>。

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p40, p63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, TRPS1 (trichorhinophalangeal syndrome type 1) 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。

CD10は腎細胞癌で陽性になるが、上皮様中皮腫、肉腫様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<sup>20)21)</sup>。GATA3は乳癌や尿路上皮癌で陽性になるが、上皮様中皮腫、肉腫様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<sup>22)</sup>。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<sup>23)</sup>。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<sup>24)</sup>。

また、上皮様中皮腫の診断には中皮のマーカーが陽性であるだけではなく、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、中皮腫以外の腫瘍(類上皮血管内皮腫、血管肉腫、滑膜肉腫、脂肪肉腫、筋原性腫瘍、神経原性腫瘍、孤在性線維性腫瘍、悪性黒色腫、悪性リンパ腫など)を考える必要がある。

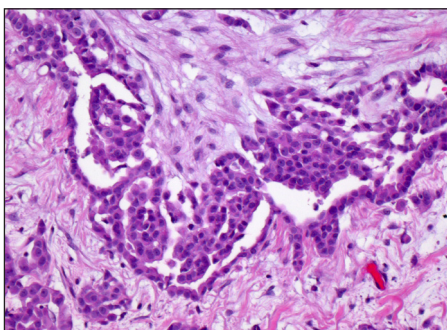


図4. 上皮様中皮腫。腺乳頭状。

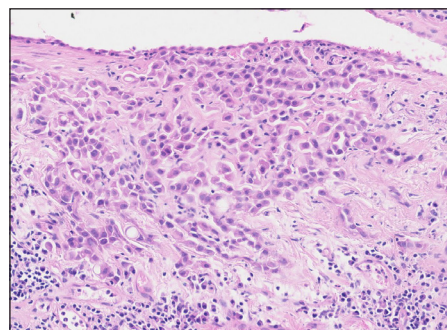


図5. 上皮様中皮腫。索状。

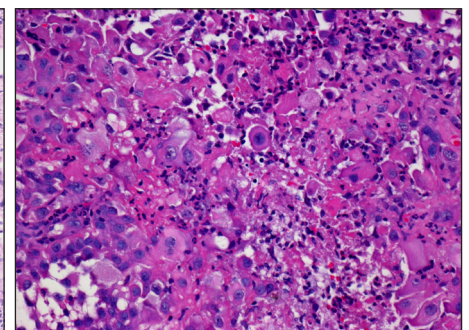


図6. 上皮様中皮腫。充実性。

図 5. 福岡徳洲会病院 病理診断センター / 九州沖縄病理診断研究センター 鍋島一樹先生より提供

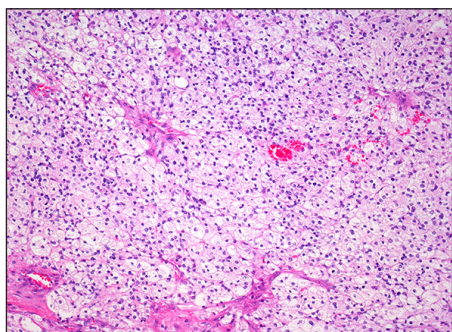


図7. 上皮様中皮腫. 淡明細胞.

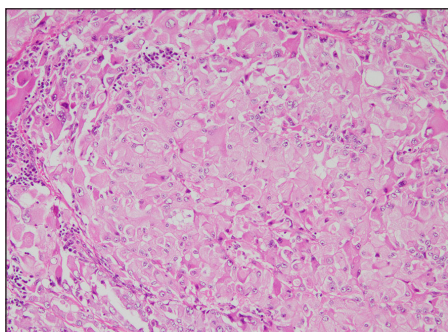


図8. 上皮様中皮腫. 脱落膜様.

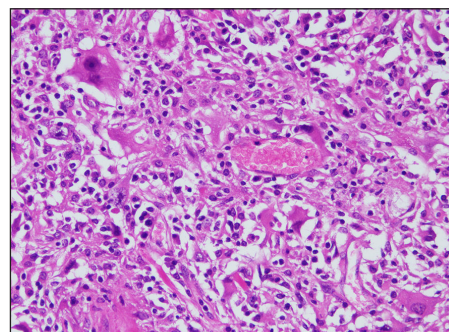


図9. 上皮様中皮腫. 多形性.

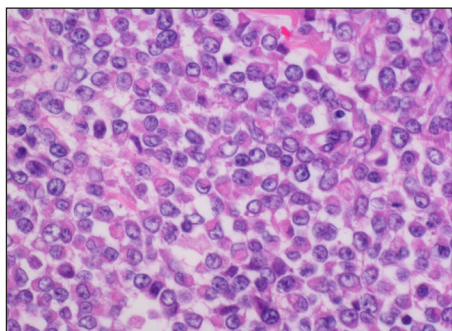


図10. 上皮様中皮腫. ラブドイド.



図11A. 胸膜中皮腫 [CT画像].

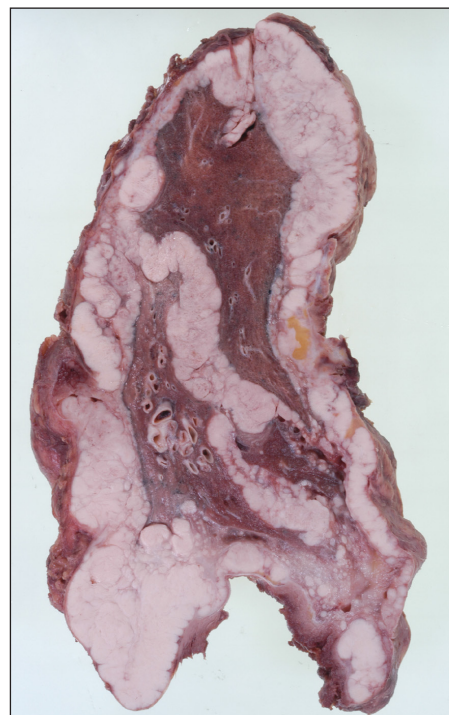


図11B. 胸膜中皮腫 [肉眼像].

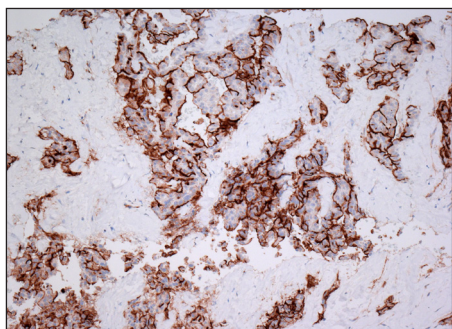


図12. 上皮様中皮腫. 免疫組織化学 (HEG1).

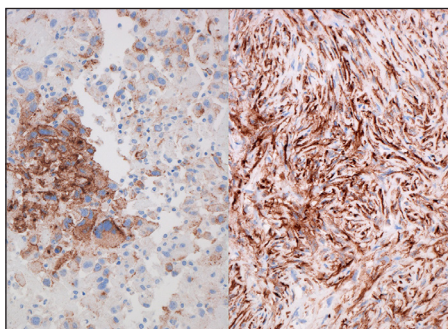


図13. 二相性中皮腫. 免疫組織化学 (HEG1).  
左: 上皮様成分、右: 肉腫様成分.

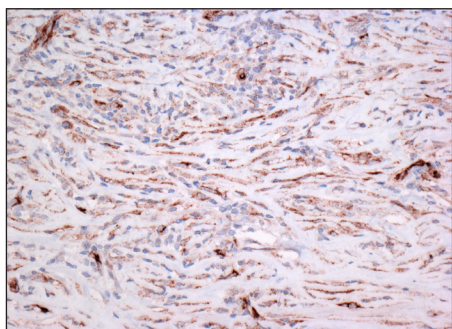


図14. 肉腫様中皮腫. 免疫組織化学 (HEG1).

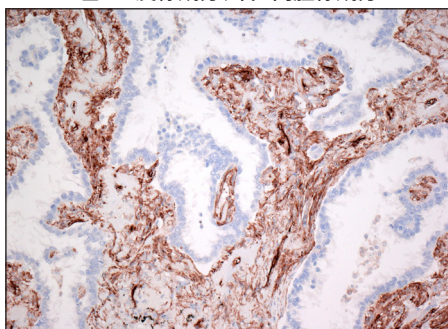


図15. 肺腺癌. 免疫組織化学 (HEG1).

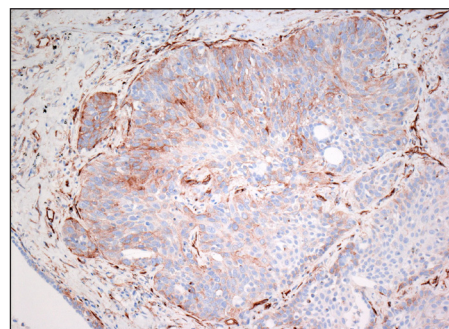


図16. 肺扁平上皮癌. 免疫組織化学 (HEG1).

図 8. 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 9. 川崎市立川崎病院病理診断科 折笠英紀先生より提供

図10. 国立病院機構函館医療センター臨床研究部 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17)。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。上皮様中皮腫と反応性中皮の鑑別において、中皮細胞が脂肪組織や正常組織に浸潤していることが確実な中皮腫の根拠であるが(図18)、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19)。

中皮腫はFISH法により、*CDKN2A* のホモ接合性欠失を認めることが多く、反応性中皮にはこれが見られないため、中皮腫と反応性中皮の鑑別にFISHによる*CDKN2A* のホモ接合性欠失の検討が有用である<sup>25)</sup>。最近まで、中皮腫と反応性中皮の鑑別に有用な免疫組織化学のマーカーはなかったが、免疫組織化学で中皮腫はBRCA1-associated protein1 (BAP1) 蛋白が消失し、反応性中皮はBAP1蛋白が消失しないため、中皮腫と反応性中皮の鑑別に免疫組織化学によるBAP1蛋白の検討が有用である<sup>26)</sup>。Methylthioadenosine phosphorylase (MTAP) は*CDKN2A* の近傍に存在する遺伝子で、*CDKN2A* がホモ接合性欠失している腫瘍では、MTAPも共欠失していることが多いため、中皮腫と反応性中皮の鑑別に免疫組織化学によるMTAP蛋白の検討が有用である<sup>27)</sup>。*CDKN2A* のホモ接合性欠失、BAP1蛋白の消失、MTAP蛋白の消失は悪性腫瘍を示唆するが、他の悪性腫瘍でも認められることがあるため、中皮腫と診断するには腫瘍細胞が中皮由来であることを確認する必要がある。かつて上皮様中皮腫はEMAが発現しdesminは発現せず、反応性中皮はEMAが発現せずdesminは発現するため、両者の鑑別に有用であると考えられたが、100%の症例で当てはまるわけではないので、実際の診断には用いることが

できない。

中皮腫と反応性中皮の鑑別については濱崎先生に詳細にご説明いただく。

## ● 二相性中皮腫

二相性中皮腫は上皮様成分あるいは肉腫様成分が少なくとも10%以上存在する中皮腫である。しかし、生検標本を診断する場合は、腫瘍全体に占める上皮様成分、肉腫様成分の割合はわからないので、それぞれの割合に関係なく二相性中皮腫と診断する。

HE染色標本だけでは二相性中皮腫と間質に紡錘形細胞の増生が高度な上皮様中皮腫との鑑別が難しいことがある(図20)。上皮様中皮腫と二相性中皮腫の鑑別が難しい症例は、免疫組織化学でBAP1蛋白の消失、MTAP蛋白の消失、FISHで*CDKN2A* のホモ接合性欠失を上皮様成分と紡錘形細胞を別々に検討することにより、鑑別がつくことが多い<sup>28)</sup>。中皮腫においてBAP1蛋白の消失は中皮腫発生の初期に見られるため、BAP1蛋白の保持、消失は二相性中皮腫の上皮様成分と紡錘形細胞は一致した結果になる。上皮様成分だけにBAP1蛋白の消失がみられ、紡錘形細胞はBAP1蛋白が保持されている場合は、紡錘形細胞の異型性が軽度であることが多く、上皮様成分のみが腫瘍であり、間質に紡錘形細胞の増生を伴う上皮様中皮腫である。二相性中皮腫ではMTAP蛋白の消失、*CDKN2A* のホモ接合性欠失も上皮様中皮腫と紡錘形細胞で同じ結果になることが多い<sup>28)</sup>。しかし、紡錘形細胞にのみMTAP蛋白の消失が見られるとの報告もある<sup>13)</sup>。紡錘形細胞でBAP1蛋白、MTAP蛋白が消失していることが、紡錘形細胞が悪性であることを支持する。紡錘形細胞でBAP1蛋白、MTAP蛋白が保持されている場合に二相性中皮腫と診断するためには、紡錘形細胞が形態学的に明らかな悪性所見を呈していることが必要である。

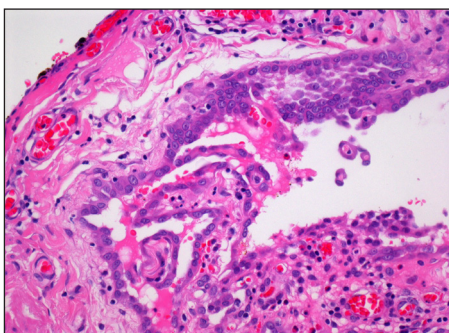


図17. 反応性中皮過形成。

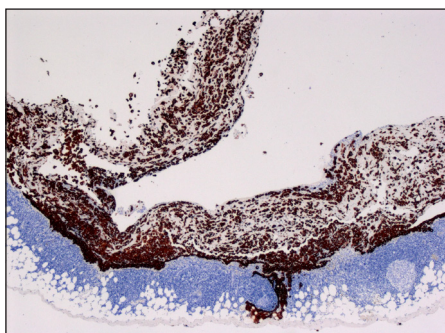


図18. 上皮様中皮腫. 免疫組織化学 (CAM5.2).

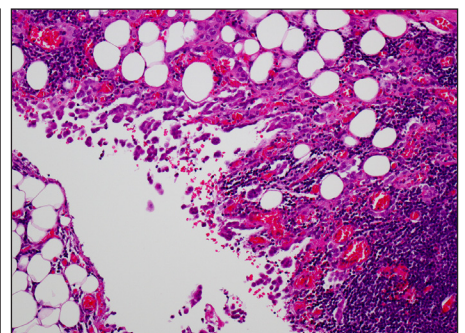


図19. 反応性中皮過形成 (子宮内膜症).

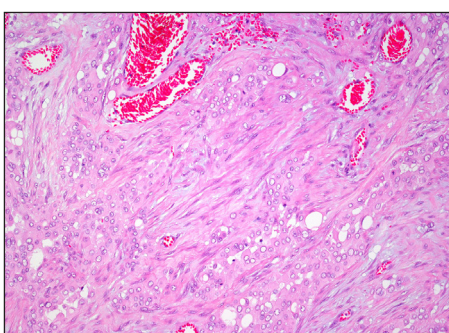


図20. 上皮様中皮腫. 間質の増生が目立つ。

図19. 北海道大学病院病理部 大塚紀幸先生より提供

## ●肉腫様中皮腫

肉腫様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21)。肉腫様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、肉腫様中皮腫の亜型で(図22)、密な膠原線維の増生を伴い、中皮腫細胞が花むしろ状(storiform pattern)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。WHO第5版では線維形成性中皮腫は胸膜肺全摘術や胸膜切除/肺剥皮術で胸膜を広くに切除された標本を検索し、線維形成性所見が50%以上ある場合に診断でき、生検標本ではその割合を判断できないため、線維形成性所見を有する中皮腫(mesothelioma with desmoplastic features)と診断している。

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23)、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24)(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、深部に向かい増殖する。肉腫様中皮腫は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25)。

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様中皮腫成分、(2)既存の組織への浸潤、(3)壊死、(4)転移巣のいずれかを探ることである<sup>29)</sup>。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。また、線維形成性中皮腫にみられ線維性胸膜炎に認められない所見としてexpansile stromal noduleがある<sup>13)29)</sup>。Expansile stromal noduleは細胞密度が低い結節で周囲の組織とは色調が異なり、周囲の組織に対して圧排性である(図26)。

著者らはCDKN2Aのホモ接合性欠失は肉腫様中皮腫では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<sup>25)</sup>。その後、国内の3施設でCDKN2A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)<sup>30)</sup>。欧米からも肉腫様中皮腫におけるCDKN2Aのホモ接合性欠失は90~100%であると報告されている<sup>13)31)32)</sup>。

移行性所見を有する中皮腫(mesothelioma with transitional features)は、豊富な細胞質と腫大した核小体を有する細長い細胞がふっくらとした細胞がシート状に配列している(図27)<sup>33)</sup>。腫瘍細胞は通常肉腫様中皮腫細胞よりも円形で、上皮様中

皮腫よりも接着性が弱い。移行性所見を有する中皮腫は、肉腫様中皮腫と同様に予後が不良である。WHO第4版では上皮様中皮腫の亜型に分類されていたが、WHO第5版では肉腫様中皮腫の亜型に分類された。

リンパ組織球様所見を有する中皮腫(mesothelioma with lymphohistiocytoid features)は、腫瘍細胞が組織球に類似し、好酸性の細胞質と多形性を示す水疱状の核を有し、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CD8陽性のリンパ球浸潤を伴う(図28)。単にリンパ球浸潤が高度な中皮腫はリンパ組織球様所見を有する中皮腫とはせず、中皮腫細胞が組織球に類似していることが必要である。WHO第4版では上皮様中皮腫の亜型に分類していたが、WHO第5版では肉腫様中皮腫の亜型に記載している。しかし、リンパ組織球様所見を有する中皮腫は上皮様中皮腫、肉腫様中皮腫のいずれの場合もありうる。リンパ腫、リンパ上皮腫癌、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CDKN2A遺伝子の欠失の頻度<sup>30)</sup>

|     | ホモ接合性欠失        | 正常            | 計             |
|-----|----------------|---------------|---------------|
| 上皮様 | 125<br>(73.5%) | 45<br>(26.5%) | 170<br>(100%) |
| 二相性 | 35<br>(92.1%)  | 3<br>(7.9%)   | 38<br>(100%)  |
| 肉腫様 | 54<br>(100%)   | 0<br>(0%)     | 54<br>(100%)  |

東京女子医科大学, 福岡大学, 兵庫医科大学で検討

### i) 肉腫などや肉腫様癌との鑑別

肉腫様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。肉腫様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、肉腫様中皮腫の約5%、異種性成分を有する肉腫様中皮腫の約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、未分化多形肉腫、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。

肉腫様中皮腫が滑膜肉腫に類似した所見を示すことがある(図29)。滑膜肉腫はサイトケラチン、EMA, calretinin, D2-40が陽性になるために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)を認める。この融合遺伝子産物のSS18-SSXに対するモノクローナル抗体が開発され、感度、特異度も高く診断に有用である<sup>34)</sup>。肉腫様中皮腫はFISHでCDKN2Aのホモ接合性欠失を認めるが、滑膜肉腫にはみられない。TLE1は滑膜肉腫で陽性になるが、中皮腫でも発現するため両者の鑑別には有用ではない<sup>23)</sup>。

類上皮血管内皮腫や血管肉腫は好酸性を示す多角形細胞や紡錘形細胞からなるために、中皮腫と鑑別する必要がある。

これらはサイトケラチンが陽性になることがあるが、CD31, CD34, ERGなどの血管内皮細胞マーカーが陽性であることから鑑別が可能である。しかし、中皮腫でもCD31, CD34, ERGが陽性になることがあるため注意が必要である。Claudin 5は血管肉腫で陽性になり、中皮腫では陰性なので、これらの鑑別に有用である<sup>35)</sup>。

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、肉腫様中皮腫と肺の肉腫様癌の鑑別は難しい。サイトケラチンが陽性で、中皮マーカーが陽性、癌腫のマーカーが陰性ならば肉腫様中皮腫と診断し、中皮マーカーが陰性で、癌腫のマーカーが陽性ならば肉腫様癌と診断する。サイトケラチンが陽性で中皮マーカー、癌腫のマーカーのいずれも陰性の場

合は、放射線画像や摘出標本で腫瘍が胸膜に沿ってひろがっていれば肉腫様中皮腫と考え、肺内に病変が存在すれば肉腫様癌と考える。末梢肺に発生した肉腫様癌が胸膜に沿ってひろがった場合は、鑑別が難しいが、このような症例は極めてまれである<sup>36)</sup>。

最近、肉腫様中皮腫は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<sup>37)</sup>。また、肉腫様癌はMUC4を発現するが、肉腫様中皮腫には発現がみられないことが報告された<sup>38)</sup>。その後、GATA3は感度が高いが特異度は低い、MUC4は特異度が高いが感度が低いことが報告された<sup>39)40)</sup>。

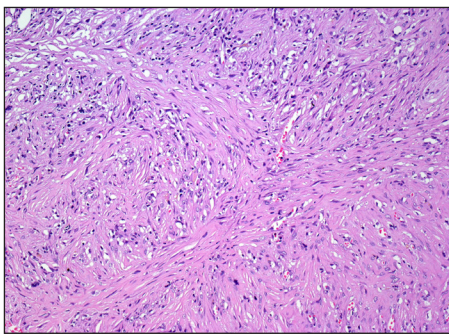


図21. 肉腫様中皮腫.

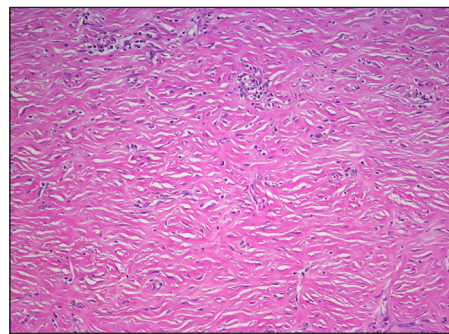


図22. 線維形成性中皮腫.

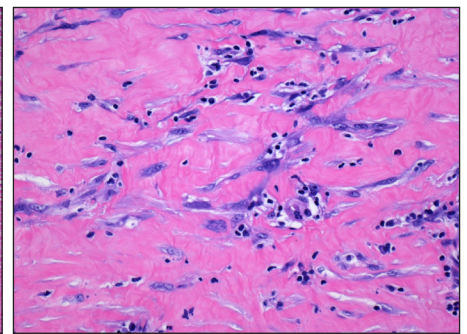


図23. 線維性胸膜炎. 異型性を示す.

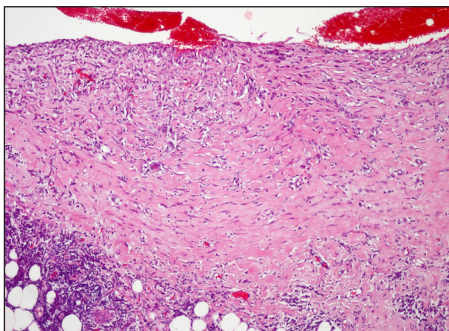


図24. 線維性胸膜炎. Zonationを示す.

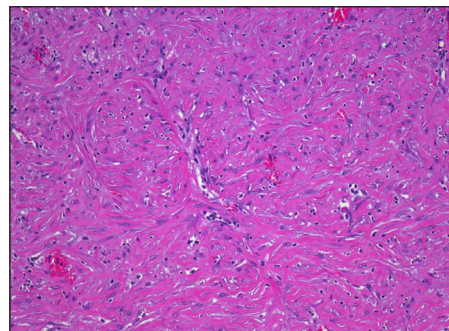


図25. 線維性胸膜炎. Storiform patternを示す.

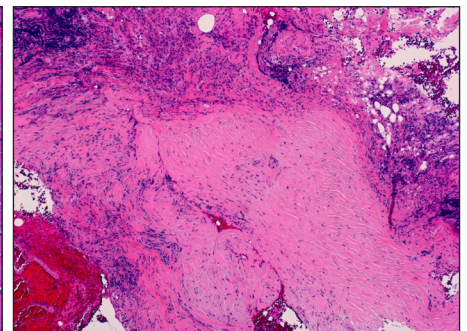


図26. 線維形成性所見を有する中皮腫. Expansile stromal nodule.

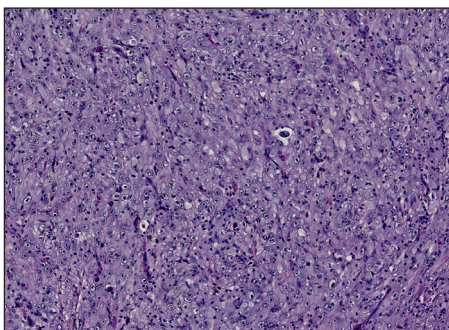


図27. 肉腫様中皮腫. 移行性所見.

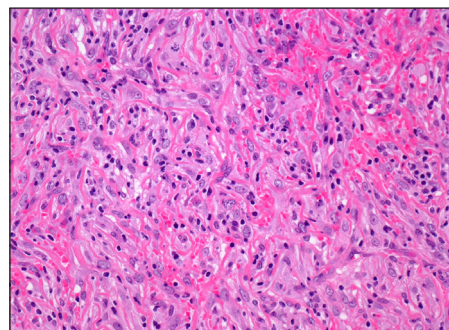


図28. 肉腫様中皮腫. リンパ組織球様.

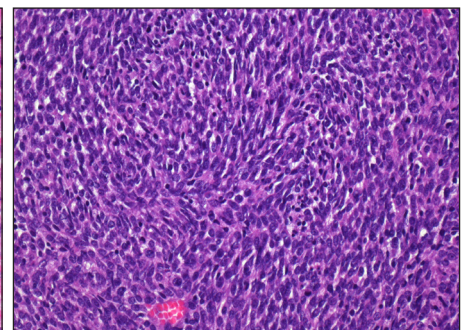


図29. 肉腫様中皮腫. 滑膜肉腫に類似する.

図23. 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25. 京都岡本記念病院病理診断科 榎泰之先生より提供  
 図26. 東京医療センター臨床検査科 白石淳一先生より提供  
 図27. 鎗田病院外科 山川久美先生より提供

## ● 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、全身麻酔下の胸腔鏡下胸膜生検で、早期の中皮腫と診断がつくことがある。

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瘍を認めず、病理解剖でも肉眼的に明らかな腫瘍を認めず、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30)。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。

## ● Mesothelioma *in situ*

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<sup>41)</sup>。しかし、この細胞がmesothelioma *in situ*なのか反応性中皮か判断が難しい<sup>42)</sup>。近年、免疫組織化学によりBAP1蛋白の消失やMTAP蛋白の消失、FISHによりCDKN2Aのホモ接合性欠失を検討することにより、mesothelioma *in situ*と診断できることが報告された<sup>43)</sup>。Mesothelioma *in situ*から浸潤を伴う中皮腫になるまでに数年かかる症例がある<sup>44)</sup>。

Mesothelioma *in situ*は体腔液貯留の原因を検索するために体腔液細胞診が行われ、体腔液に中皮由来の異型細胞を認めた場合に、次に行われる胸腔鏡下胸膜生検で診断する。生検部位以外の胸膜に浸潤を伴う中皮腫がないことは放射線画像や胸腔鏡検査により確認する。

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、胸腔鏡下胸膜生検はmesothelioma *in situ*だったが、全壁側胸膜を切除した結果、一部に浸潤所見を認めたとの報告がある<sup>45)</sup>。また、mesothelioma *in situ*と診断して、経過をみていたところ1年以内に浸潤を伴う中皮腫が出現することもある。これらのことから、体腔液の細胞診で中皮腫が疑われる場合は、初回の生検時に、放射線画像や胸腔鏡検査で生検部位以外に明らかな腫瘍がなくても、病理学的に生検部以外に浸潤を伴う中皮腫が存在することは否定できない。

現在までに、胸膜肺全摘術や胸膜切除/肺剥皮術で切除された胸膜を広範囲にわたり病理学的に検索した症例で、浸潤を伴う中皮腫がなく、mesothelioma *in situ*のみだったとする報告はない。

Mesothelioma *in situ*に関する論文は、中皮腫と診断された症例でretrospectiveに以前の生検標本を免疫組織化学で検討したもので、通常は無治療で経過を観察していた。WHO第5版により生検標本でmesothelioma *in situ*と診断できるようになってから、生検標本でmesothelioma *in situ*と診断し、化学療法が行われることもあるが、治療前にCTで測定可能な病変がないため、腫瘍の縮小効果の判定はできない。Mesothelioma *in situ*の治療方針は確立しておらず、各施設で

試行錯誤的に治療が行われている。

## ● 高分化乳頭状中皮腫瘍

異型性のない中皮細胞が線維血管性あるいは粘液性の間質をとめない乳頭状に増殖する腫瘍で、浸潤を伴わない。婦人科系の手術の際に偶然腹膜に小さな結節が見つかり、摘出され診断されることが多い(図31)。予後は良好である。一方、胸膜発生の高分化乳頭状中皮腫瘍はまれである。乳頭状を示す上皮様中皮腫の一部が生検で採取されると、高分化乳頭状中皮腫瘍に類似した所見を呈するため、注意が必要である(図32A, B)。高分化乳頭状中皮腫瘍にはBAP1蛋白の消失、MTAP蛋白の消失、FISHによるCDKN2Aのホモ接合性欠失は見られない。中皮腫とは異なる疾患なので、WHO第4版の高分化乳頭状中皮腫はWHO第5版で高分化乳頭状中皮腫瘍に名称を変更した。

腹膜の高分化乳頭状中皮腫瘍で遺伝子異常を解析した報告がある。TRAF7やCDC42の異常があったとの報告があるが、その他の遺伝子異常があったとの報告もある<sup>46)47)48)</sup>。いずれの報告でも中皮腫にみられるBAP1, SETD2, NF2, CDKN2A/Bなどの遺伝子異常は認められなかった。

WHO第4版では、胸膜発生の高分化乳頭状中皮腫に軽微な浸潤所見を伴うものも含めたが、WHO第5版では浸潤所見を伴うものは上皮様中皮腫と診断する。BAP1蛋白の消失を伴った高分化乳頭状中皮腫は、同時にあるいは異時性に中皮腫が発生したとの報告がある<sup>49)</sup>、これらは高分化乳頭状中皮腫瘍ではなく上皮様中皮腫であったと考えられる。

## ● 体腔液細胞診による中皮腫の診断

中皮腫の早期には体腔液を認めることが多い。上皮様中皮腫および二相性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33)、相互封入像(図33)、hump様細胞質突起(図34)、二核細胞(図35)、多核細胞などの特徴的な細胞診所見を示す<sup>50)</sup>。癌腫との鑑別には、核が類円形で細胞質の中心に存在し、異型性が軽度であること、ライトグリーン好性の細胞質に厚みがあること、細胞質辺縁が不明瞭なことなどが役にたつ。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マーカーと癌腫のマーカーを検討し、BAP1蛋白やMTAP蛋白の検討、FISHによるCDKN2A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<sup>17)50)51)52)53)</sup>。

肉腫様中皮腫は、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、細胞診では上皮様中皮腫と二相性中皮腫を判断できない。著者らが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、組織型は上皮様15例(68%)、二相性7例(32%)であった<sup>53)</sup>。

体腔液細胞診では中皮腫の浸潤所見を確認できないため、mesothelioma *in situ*、高分化乳頭状中皮腫瘍の診断はできない。

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。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、薬物療法、外科療法を行わず、best supportive careが行われることが多い。

## ● 中皮腫の救済と補償

2006年3月27日に施行された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。中央環境審議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。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。

石綿に曝露された労働者が中皮腫を発症した場合は、労働者災害補償保険法の給付が受けられる。また、2022年1月19

日より一定の期間に石綿に曝露された建設業務に従事することにより石綿関連疾病にかかった労働者や一人親方などは、建設アスベスト給付金が受けられる。

## ● 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、臨床的に経過が良好で中皮腫とは言えないことがある。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、臨床的には腫瘍がなくても、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。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<sup>54)55)</sup>。

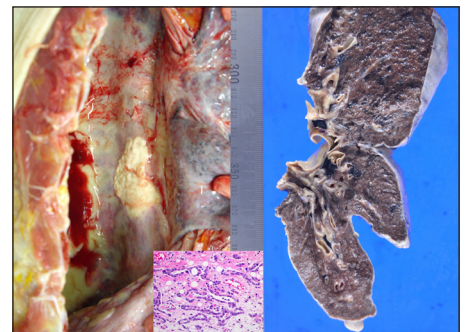


図30. 早期の胸膜中皮腫。

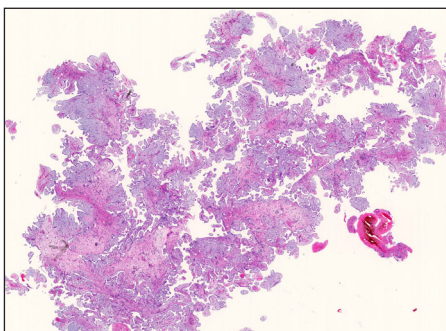


図31. 高分化乳頭状中皮腫瘍。

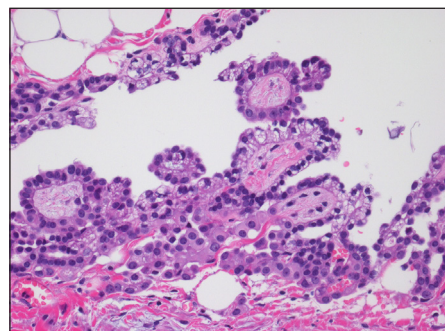


図32A. 上皮様中皮腫[HE染色].

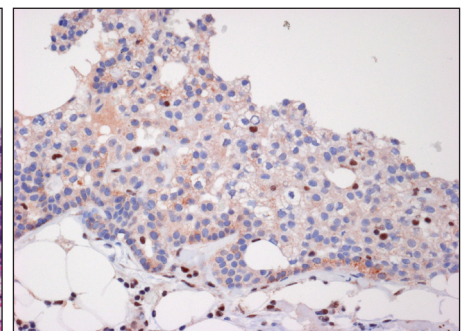


図32B. 上皮様中皮腫[免疫組織化学(BAP1)].

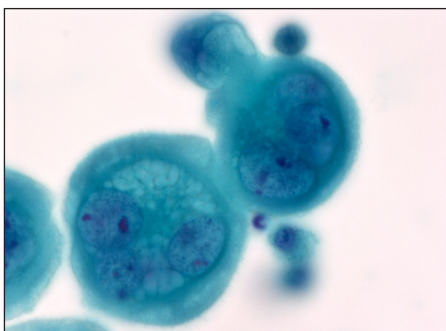


図33. 中皮腫の体腔液細胞診。細胞質辺縁の不明瞭化。相互封入像。

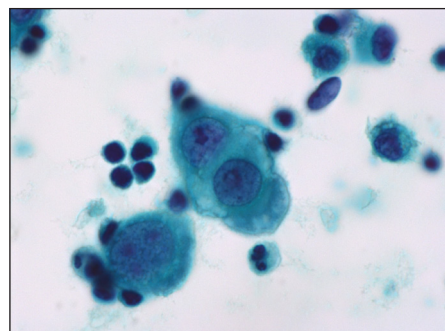


図34. 中皮腫の体腔液細胞診。hump様細胞質突起。

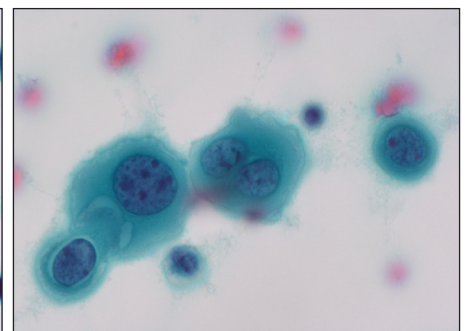


図35. 中皮腫の体腔液細胞診。二核細胞。相互封入像。

図31. 東京女子医科大学病理診断学分野 長嶋洋治先生より提供

図32. 藤田医科大学ばんだね病院病理診断科 浦野誠先生より提供

● 文献

- 1) Rusch, V. W.: A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. *Chest* 1995, 108: 1122-1128
- 2) Nowak, A. K., Chansky, K., Rice, D. C., et al.: The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Pleural Mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2016, 11: 2089-2099
- 3) Gill, R. R., Nowak, A. K., Giroux, D. J., et al.: The International Association for the Study of Lung Cancer Mesothelioma Staging Project: Proposals for Revisions of the "T" Descriptors in the Forthcoming Ninth Edition of the TNM Classification for Pleural Mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2024, 19: 1310-1325
- 4) Hillerdal, G.: Malignant mesothelioma 1982: review of 4710 published cases. *Br J Dis Chest* 1983, 77: 321-343
- 5) 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
- 6) 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
- 7) Baas, P., Scherpereel, A., Nowak, A. K., et al.: First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021, 397: 375-386
- 8) Lim, E., Waller, D., Lau, K., et al.: Extended pleurectomy decortication and chemotherapy versus chemotherapy alone for pleural mesothelioma (MARS 2): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2024, 12: 457-466
- 9) Mesothelioma: Pleural, Version 2.2026 — October 3, 2025 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) Husain, A. N., Chapel, D. B., Attanoos, R., et al.: Guidelines for Pathologic Diagnosis of Mesothelioma: 2023 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2024, 148: 1251-1271
- 14) Matsuda, M., Ninomiya, H., Wakejima, R., et al.: Calretinin-expressing lung adenocarcinoma: Distinct characteristics of advanced stages, smoker-type features, and rare expression of other mesothelial markers are useful to differentiate epithelioid mesothelioma. *Pathol Res Pract* 2020, 216: 152817
- 15) 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
- 16) Hiroshima K., Wu D., Koh E., et al.: Membranous HEG1 expression is a useful marker in the differential diagnosis of epithelioid and biphasic malignant mesothelioma versus carcinomas. *Pathol Int*. 2021, 71(9):604-613.
- 17) Hiroshima, K., Wu, D., Hamakawa, S., et al.: HEG1, BAP1, and MTAP are useful in cytologic diagnosis of malignant mesothelioma with effusion. *Diagn Cytopathol* 2021, 49: 622-632
- 18) Ordonez, N. G.: Value of claudin-4 immunostaining in the diagnosis of mesothelioma. *Am J Clin Pathol* 2013, 139: 611-619
- 19) Lonardi, S., Manera, C., Marucci, R., et al.: Usefulness of Claudin 4 in the cytological diagnosis of serosal effusions. *Diagn Cytopathol* 2011, 39: 313-317
- 20) 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
- 21) 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
- 22) 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
- 23) Matsuyama, A., Hisaoka, M., Iwasaki, M., et al.: TLE1 expression in malignant mesothelioma. *Virchows Arch* 2010, 457: 577-583
- 24) 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
- 25) 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
- 26) Cigognetti, M., Lonardi, S., Fisogni, S., et al.: BAP1 (BRCA1-associated protein 1) is a highly specific marker for differentiating mesothelioma from reactive mesothelial proliferations. *Mod Pathol* 2015, 28: 1043-1057
- 27) Hida, T., Hamasaki, M., Matsumoto, S., 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
- 28) 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
- 29) Churg, A., Colby, T. V., Cagle, P., et al.: The separation of benign and malignant mesothelial proliferations. *Am J Surg Pathol* 2000, 24: 1183-1200
- 30) 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）。
- 31) 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

- 32) 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
- 33) Galateau Salle, F., Le Stang, N., Tirode, F., et al.: Comprehensive Molecular and Pathologic Evaluation of Transitional Mesothelioma Assisted by Deep Learning Approach: A Multi-Institutional Study of the International Mesothelioma Panel from the MESOPATH Reference Center. *J Thorac Oncol* 2020, 15: 1037-1053
- 34) Baranov, E., McBride, M. J., Bellizzi, A. M., et al.: A Novel SS18-SSX Fusion-specific Antibody for the Diagnosis of Synovial Sarcoma. *Am J Surg Pathol* 2020, 44: 922-933
- 35) Nakashima, Y., Inamura, K., Ninomiya, H., et al.: Frequent expression of conventional endothelial markers in pleural mesothelioma: usefulness of claudin-5 as well as combined traditional markers to distinguish mesothelioma from angiosarcoma. *Lung Cancer* 2020, 148: 20-27
- 36) Marchevsky, A. M., LeStang, N., Hiroshima, K., et al.: The differential diagnosis between pleural sarcomatoid mesothelioma and spindle cell/pleomorphic (sarcomatoid) carcinomas of the lung: evidence-based guidelines from the International Mesothelioma Panel and the MESOPATH National Reference Center. *Hum Pathol* 2017, 67: 160-168
- 37) 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
- 38) 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
- 39) Berg, K. B., Ionescu, D., & Churg, A. M.: MUC4 Staining in Sarcomatoid Carcinomas. *Mod Pathol* 2019, 32: 157
- 40) 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
- 41) 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
- 42) 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
- 43) Churg, A., Hwang, H., Tan, L., et al.: Malignant mesothelioma in situ. *Histopathology* 2018, 72: 1033-1038
- 44) Churg, A., Galateau-Salle, F., Roden, A. C., et al.: Malignant mesothelioma in situ: morphologic features and clinical outcome. *Mod Pathol* 2020, 33: 297-302
- 45) 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
- 46) Stevers, M., Rabban, J. T., Garg, K., et al.: Well-differentiated papillary mesothelioma of the peritoneum is genetically defined by mutually exclusive mutations in TRAF7 and CDC42. *Mod Pathol* 2019, 32: 88-99
- 47) Offin, M., Aguirre, N., Yang, S. R., et al.: Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Well-Differentiated Papillary Peritoneal Mesothelial Tumors. *Ann Surg Oncol* 2024, 31: 7973-7977
- 48) Shrestha, R., Nabavi, N., Volik, S., et al.: Well-Differentiated Papillary Mesothelioma of the Peritoneum Is Genetically Distinct from Malignant Mesothelioma. *Cancers (Basel)* 2020, 12
- 49) Lee, H. E., Molina, J. R., Sukov, W. R., et al.: BAP1 loss is unusual in well-differentiated papillary mesothelioma and may predict development of malignant mesothelioma. *Hum Pathol* 2018, 79: 168-176
- 50) 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
- 51) 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
- 52) 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
- 53) 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
- 54) 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
- 55) BTS statement on malignant mesothelioma in the UK, 2007. *Thorax* 2007, 62 Suppl 2: ii1-ii19.

# 中皮細胞の良悪性鑑別

福岡大学医学部病理学講座・病理部 / 病理診断科

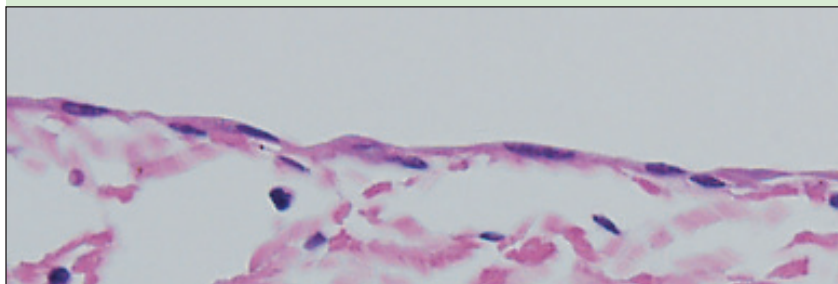
濱崎慎, 角谷優子, 松本慎二

## ● はじめに

中皮腫は胸膜, 腹膜, 心膜, 精巣鞘膜という限定的な部位に発生する中皮細胞由来の悪性腫瘍だが, この領域は近傍の臓器から発生する癌腫や肉腫による浸潤, 遠隔臓器の腫瘍からの転移が生じ得る. 正確に診断を行うにあたって, 細胞起源や良悪性の同定という種々のステップを順番に進める必要があるが, この留意点については前項で詳細に解説されており, 本項では中皮細胞の良悪性判定について言及する.

中皮細胞の良悪性判定は, 主として中皮腫と反応性中皮増殖の鑑別を指す. 中皮腫細胞は癌と比較して細胞形態が均一で, 核異型が弱いものが多く, 炎症や体腔液貯留などの刺激により反応性に腫大した非腫瘍性中皮細胞との形態的鑑別が困難となる場合がある (図1A, B).

刺激の無い状態での中皮細胞



刺激により腫大した中皮細胞

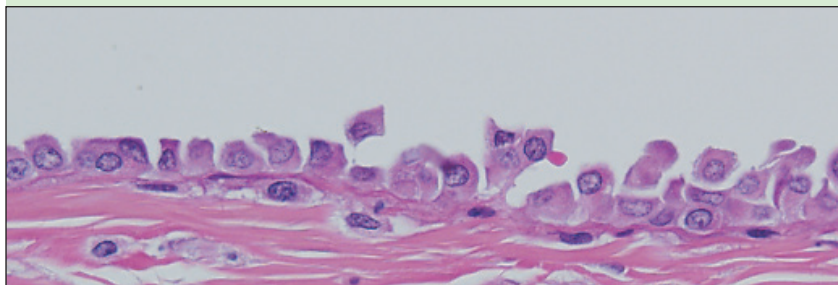
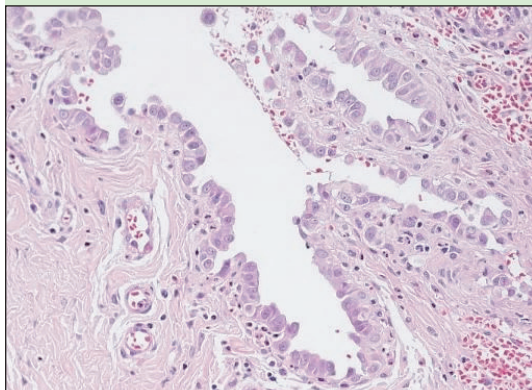


図1A. 刺激の無い状態での中皮(上)と反応性中皮(下)

反応性中皮増殖/過形成



上皮様中皮腫

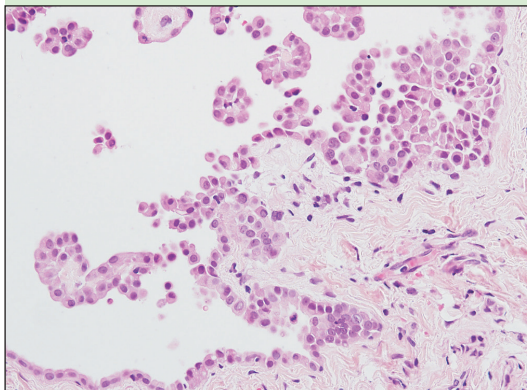


図1B. 反応性の中皮増殖(左)と上皮様中皮腫(右)  
反応性増殖を示す中皮細胞は, 細胞異型や構造異型のみで中皮腫との鑑別が困難な場合がある.

## ● 中皮腫 vs 反応性中皮増殖の鑑別

従来は悪性を担保する重要な所見として、脂肪組織や骨格筋までの深部浸潤の存在が重視されていた(図2)。異型細胞が中皮起源であることを証明し、組織学的に深部浸潤が確認できれば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深部浸潤の確認が不可能な場合も多い。その際に上皮様中皮腫と反応性中皮増殖の鑑別は免疫組織化学に頼るところが大きい。良悪性の判定に関しては統計学的に有効な抗体としてp53やGLUT-1 (glucose transporter<sup>1)</sup>、IMP3 (insulin-like growth factor II messenger RNA-binding protein-3)、CD146などが用いられてきたが、2023年の最新のInternational Mesothelioma Interest Group (IMIG) guidelineでは特異性が十分でないとされているため、パネルに用いるのを妨げないが、単独での良悪性の判定は行えないとされている<sup>1)</sup>。現在では、中皮腫診断でも中皮腫に特異的な遺伝子異常の存在が注目されており、遺伝子変異を可視化する補助的診断法(ancillary assay)が極めて有用である。

### i) *CDKN2A/p16* ホモ接合性欠失, *NF2* ヘミ接合性欠失の応用

FISH (fluorescence in situ hybridization) による9p21 領域 *CDKN2A/p16* (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A) 遺伝子のホモ接合性欠失検出(9p21 FISH)、22q12 領域 *NF2* (neurofibromin 2) 遺伝子のヘミ接合性欠失 (*NF2* FISH) はいずれも反応性中皮増殖ではみられず、中皮腫の細胞に特異的に検出される遺伝子異常のため、中皮腫vs反応性中皮増殖の鑑別においては特異度100%とされている(図3)。Ancillary assayの中ではFISHが最も高感度であるが、設備や技術の問題もあり、必ずしもどの施設でも行える検査とはいえない。

深部(脂肪)組織へ浸潤する中皮腫細胞

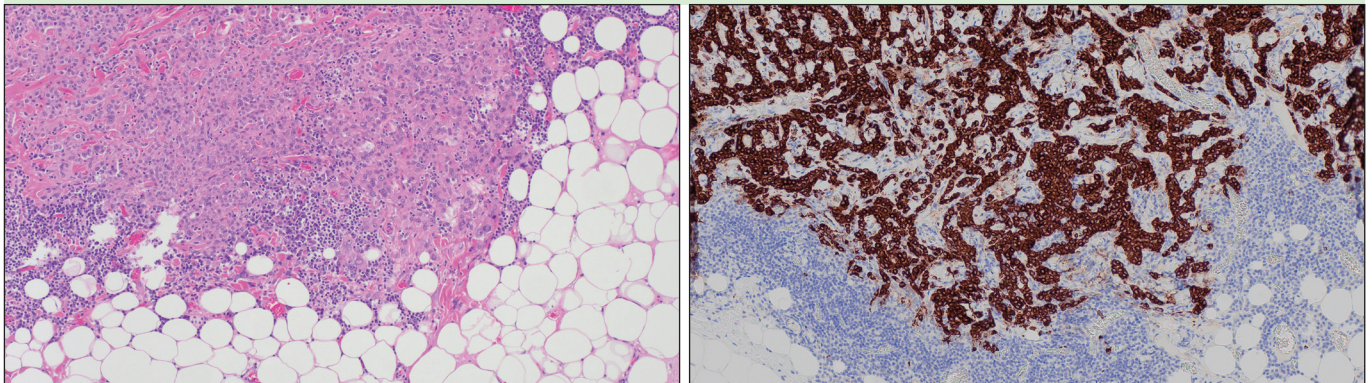


図2. 中皮腫細胞による脂肪組織浸潤(いわゆる深部浸潤)  
CK AE1/AE3による免疫組織化学(右)

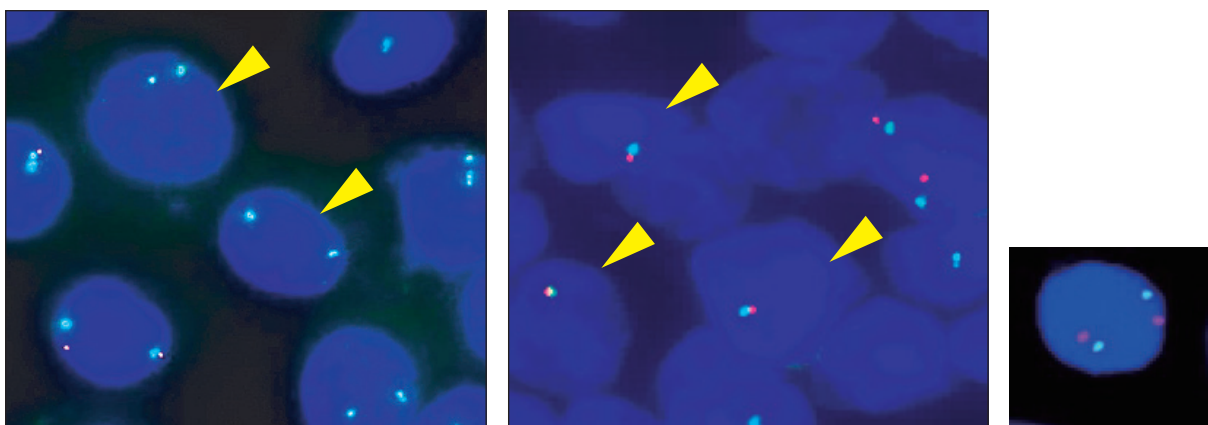


図3. *CDKN2A/p16* (9p21) FISH (左)と*NF2* FISH (中)、正常中皮のFISHパターン(右)  
左: 9p21 FISH ホモ接合性欠失を示す細胞では、9p21 領域を示す赤いシグナルを2つとも欠く(矢頭)。  
中: *NF2* FISH 中皮腫細胞は主として monosomy pattern のヘミ接合性欠失を示す(矢頭)。  
右: 欠失のない中皮細胞のFISH所見。

## ii) BAP1, MTAP, Merlin 免疫組織化学

FISHよりも簡便な方法として免疫組織化学(IHC)があり(図4),これはFISHよりも一般化しやすいと考えられる。中皮腫の診断ではBAP1(BRCA1 associated protein 1)遺伝子の変異に基づくBAP1蛋白の核発現消失(BAP1 loss),CDKN2A/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細胞質発現消失(MTAP loss)はいずれも反応性中皮増殖では認められず,FISHと同様に中皮腫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。最近ではNF2遺伝子変異の中皮腫診断応用として,その蛋白産物であるMerlinのIHCも検討されている。反応性中皮やNF2変異のない中皮腫では細胞膜でのMerlin発現が認められるが,変異を示すものでは発現が消失する(Merlin loss)。Merlin lossもBAP1やMTAPと同様に中皮腫vs 反応性中皮増殖の鑑別では特異度100%と報告されている<sup>2)</sup>。

## iii) Epigenetic change の診断への応用

これまでは中皮腫の遺伝子変異に基づいたassayの有用性について論じてきたが,epigenetic changeに基づいた診断に有用なIHC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を陽性とする,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<sup>3)</sup>。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の高発現を陽性とする,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<sup>4)</sup>。両assay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。

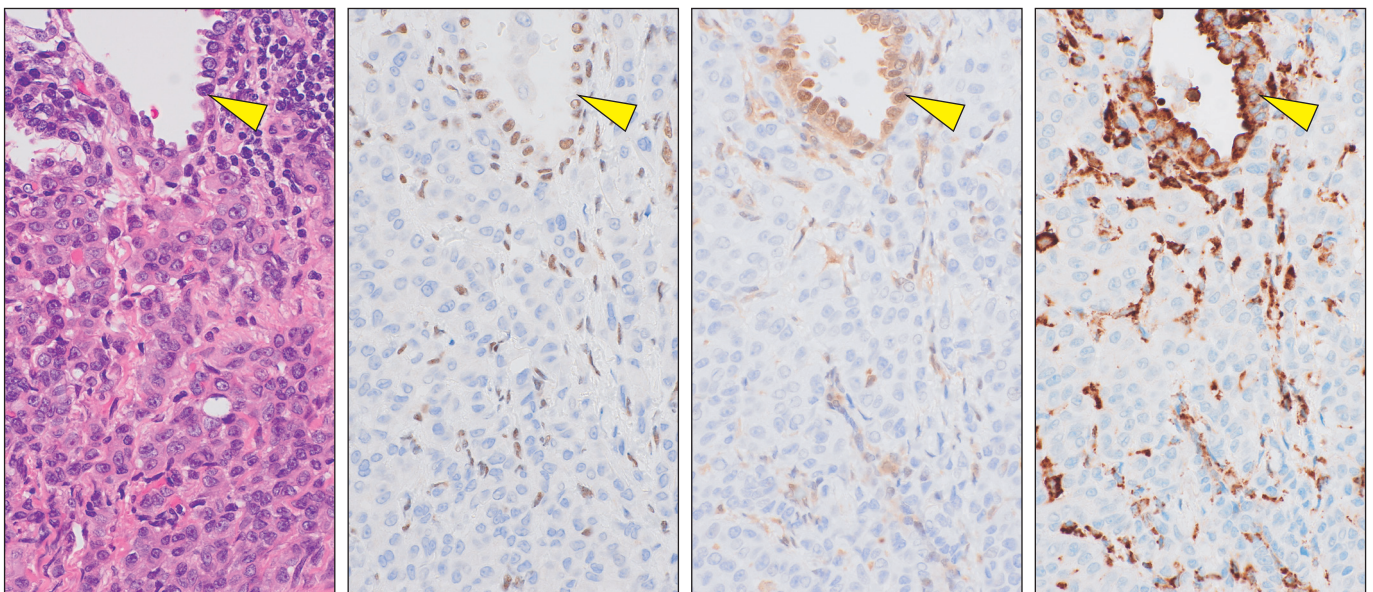


図4. 中皮腫のHE標本とBAP1(左),MTAP(中),Merlin(右)の免疫組織化学

写真上(矢頭)には隣接する肺胞上皮が含まれており,血管内皮や組織球とともに内因性陽性コントロールになる。

左:BAP1 lossを示す中皮腫細胞は核におけるBAP1発現を欠くが,周囲の正常な肺胞上皮(矢頭)や炎症細胞,血管内皮は核にBAP1を発現する(内因性陽性コントロール)。

中:MTAP遺伝子はCDKN2A/p16遺伝子と同様に9p21領域に存在し,高率にCDKN2A/p16遺伝子と一緒にホモ接合性欠失を呈するため,免疫組織化学的にCDKN2A/p16遺伝子ホモ接合性欠失を示す中皮腫では細胞質のMTAP蛋白発現は消失する。

右:Merlin lossを示す中皮腫細胞は細胞膜および細胞質における発現を欠く。

MTAP IHC, Merlin IHC は必ずしも FISH の結果と完全に相関しない。

BAP1, MTAP, Merlin IHC で loss がなかったとしても遺伝子の異常の存在を否定する事にはならない点に注意する。

#### iv) Ancillary assay を用いる際の注意点

Ancillary assayの診断感度はいずれも単独で用いた場合は60~70%程度であるが、複数を併用することによって診断感度が上昇するため、パネルとして用いるのが望ましい(表1)。また、IHCの判定では内在性陽性コントロール(血管内皮細胞, 線維芽細胞, 組織球, リンパ球など)が染まっていることを確認することが大切である。報告ではBAP1 IHC+MTAP IHC or 9p21 FISHの2種併用で77~85%, BAP1 IHC+MTAP IHC or 9p21 FISH+Merlinの3種併用で95~98%の診断感度が得られており<sup>2)</sup>, 特に上皮様中皮腫vs反応性中皮増殖との鑑別において、日常の診断において十分に有用であると考えられる。しかしながら、MTAP IHC, Merlin IHCは必ずしもFISHの結果と完全に相関しない事や1~2割の症例はいずれの変異も伴わない中皮腫が存在することも知られており、IHCの結果のみでの判断が不可能な場合がある。また ancillary assayで遺伝子異常が同定できないとしても中皮腫を完全に否定する材料とはなり得ないため、結果の解釈には十分に留意する必要がある。

#### v) 9p21 FISH, NF2 FISH, BAP1 IHC, MTAP IHC の細胞診への応用

中皮腫の初期症状としては胸水貯留が多く、体腔液細胞診による中皮腫細胞の把握は早期の治療介入を実現するためにも重要である。組織検体と異なり、細胞診検体では浸潤の評価が不能なため、異型中皮細胞の腫瘍性の確認のためにも上述のancillary assayが重要な役割を担っている。9p21 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。セルブロックでも組織同様にancillary assayはパネルとして複数を組み合わせ併用することによって診断感度が上昇し、中皮腫vs反応性中皮増殖との鑑別において特異度100%で運用可能なため、特にセルブロックを用いた細胞診診断でも十分有用である。Merlin IHCの細胞診診断応用に関しては、現状では組織検体と細胞診検体の間での一致率がBAP1やMTAPほど高くないため<sup>2)</sup>, 今後の結果の蓄積が望まれる。

表1 Ancillary assay併用による診断感度

|                      | 中皮腫での<br>発現消失 | 反応性中皮細胞での<br>発現消失 | 感度  | 特異度  |
|----------------------|---------------|-------------------|-----|------|
| BAP1                 | 24/47         | 0/29              | 51% | 100% |
| MTAP                 | 24/47         | 0/29              | 51% | 100% |
| Merlin               | 21/43         | 0/29              | 49% | 100% |
| BAP1+MTAP            | 36/47         | 0/29              | 77% | 100% |
| BAP1+9p21 FISH       | 40/47         | 0/29              | 85% | 100% |
| BAP1+MTAP+Merlin     | 41/43         | 0/29              | 95% | 100% |
| BAP1+9p21FISH+Merlin | 42/43         | 0/29              | 98% | 100% |

文献 2) より改変

Ancillary assayは、単独使用では診断感度が不十分なため、組み合わせによる補完が推奨される。

## ● 肉腫様中皮腫 / 線維形成性中皮腫 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2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 AE1/AE3, CAM5.2などによるIHC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ancillary assayが有用である。しかし、BAP1 lossの頻度は肉腫様中皮腫/線維形成性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。また、MTAP IHCも膠原線維性間質の豊富な線維形成性中皮腫では染色感度が低下する問題もあり、注意が必要である<sup>5)</sup>。肉腫様中皮腫/線維形成性中皮腫の鑑別には9p21 FISHによるホモ接合性欠失の出現率が高率であるため(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%), 実際にはMTAP IHCよりも9p21 FISHが有用な場面も多く、必要に応じてコンサルテーションなどを利用するのが望ましい。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や再生検による確認が必要となる。

## ● おわりに

中皮腫の診断では、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り、そこに画像所見を含めた臨床所見を踏まえた総合的判断が求められる。Ancillary assayは異型中皮細胞の腫瘍性を証明する手段として非常に有用であるが、その運用に関してはpitfallなどを熟知した上でその判定に当たらなければならない。1つの結果に固執した判断や臨床との連携が不十分な場合には、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。

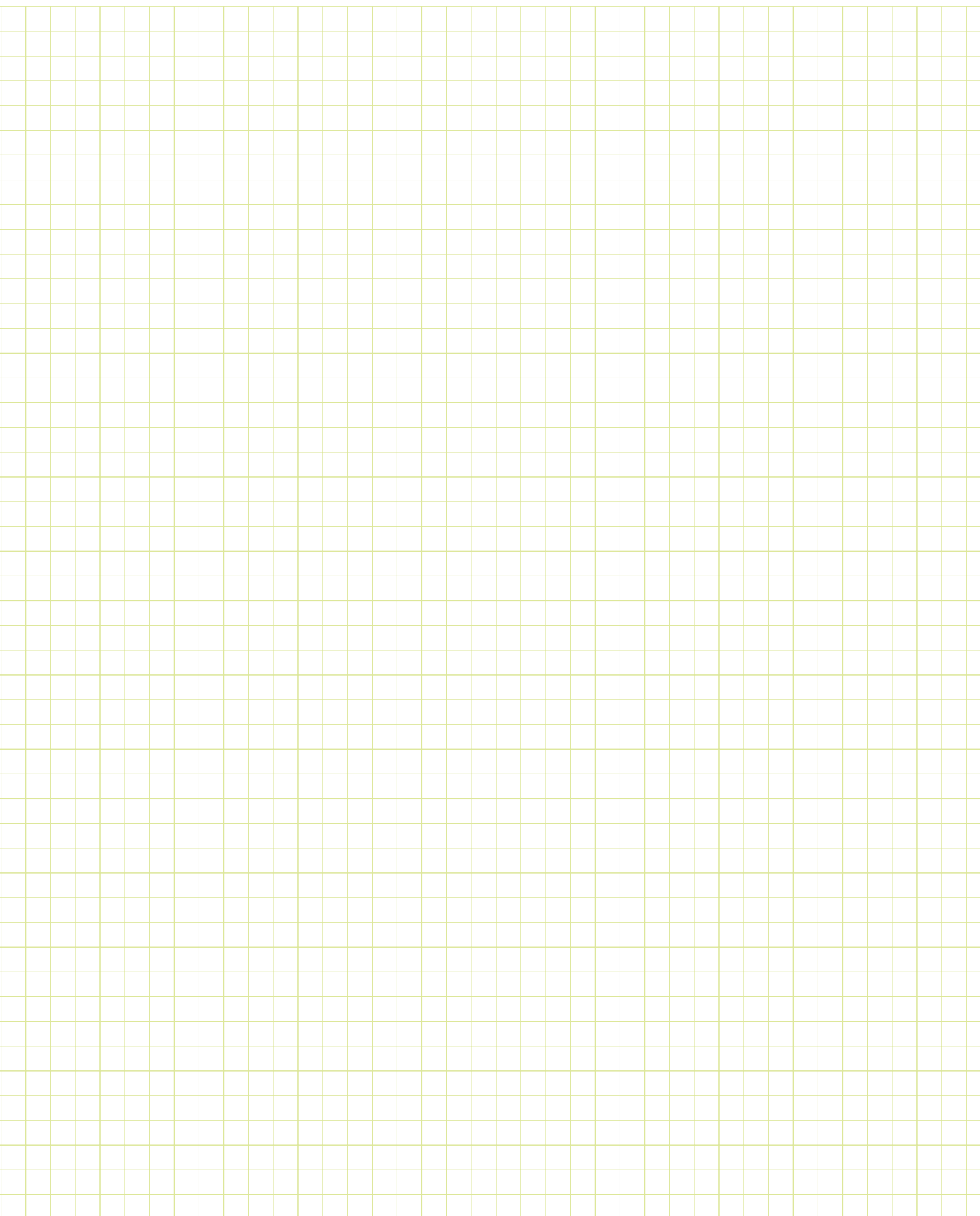
## ● 文献

- 1) Husain AN et al., Guidelines for Pathologic Diagnosis of Mesothelioma: 2023 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. Arch Pathol Lab Med. 2024;148(11):1251-1271.
- 2) Nabeshima K, Hamasaki M, Furukawa T, Matsumoto S, Takizawa K, Adachi M, Goto Y. Utility and limitations of Merlin immunohistochemistry for mesothelioma diagnosis in tissue sections and cell blocks. Ann Diagn Pathol. 2025 Aug;77:152475.
- 3) Hida T, Hamasaki M, Matsumoto S, Sato A, Tsujimura T, Kawahara K, Iwasaki A, Okamoto T, Oda Y, Honda H, Nabeshima K. BAP1 immunohistochemistry and p16 FISH results in combination provide higher confidence in malignant pleural mesothelioma diagnosis: ROC analysis of the two tests. Pathol Int. 2016 Oct;66(10):563-570.
- 4) Yoshimura M, Kinoshita Y, Hamasaki M, Matsumoto S, Hida T, Oda Y, Iwasaki A, Nabeshima K. Highly expressed EZH2 in combination with BAP1 and MTAP loss, as detected by immunohistochemistry, is useful for differentiating malignant pleural mesothelioma from reactive mesothelial hyperplasia. Lung Cancer. 2019 Apr;130:187-193.
- 5) Sa-Ngiamwibool P, Hamasaki M, Kinoshita Y, Matsumoto S, Sato A, Tsujimura T, Kasai T, Hiroshima K, Kushitani K, Takeshima Y, Kawahara K, Iwasaki A, Nabeshima K. Challenges and limitation of MTAP immunohistochemistry in diagnosing desmoplastic mesothelioma/sarcomatoid pleural mesothelioma with desmoplastic features. Ann Diagn Pathol. 2022 Oct;60:152004.

表2 肉腫様中皮腫 / 線維形成性中皮腫と線維性胸膜炎の鑑別

|          | 肉腫様中皮腫 / 線維形成性中皮腫       | 線維性胸膜炎        |
|----------|-------------------------|---------------|
| 花むしろ状構造  | しばしば目立つ                 | 目立たない         |
| 間質浸潤     | あり                      | なし            |
| 壊死       | 細胞成分に乏しい<br>膠原線維組織にみられる | 表層部に(+)の場合あり  |
| 病変の厚さ    | 不均一                     | 均一            |
| Zonation | なし                      | あり            |
| 血管       | 少なく、方向性がない              | 胸膜に対して垂直方向に走行 |

\* 胸膜表面から深部脂肪組織を含む十分な検体が採取され、表層から深部への垂直方向の断面が作製された場合に有効



---

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

お問い合わせ先 TEL.03(3248)2208 FAX.03(3248)2243

ホームページ <https://nichireibiosciences.co.jp/>

2026.04