

悪性胸膜中皮腫の病理診断に有用な免疫組織化学

防衛医科大学校 臨床検査医学講座

河合 俊明

中皮腫の診断は依然として困難である。石綿曝露の既往、画像診断、検査所見（血清診断を含む）、胸水のヒアルロン酸値、細胞診、肉眼像、組織像を総合的に診断する必要がある。その上で、免疫組織化学、電顕により確認する。最初に中皮腫の多様性を理解することが、重要である。

2004年に出版されたWHOの胸膜腫瘍の組織分類を見ると、悪性中皮腫はびまん性、限局性及びその他に分けられる。これらは、上皮様、肉腫様、線維形成型及び二相性に亜分類される。

上皮様中皮腫は胸膜の場合は、肺腺癌及び他の臓器から、特に腎臓からの転移性癌との鑑別が問題となる。Calretinin、cytokeratin 5/6 (CK5/6)、D2-40及びWT-1が中皮腫の陽性マーカーとして、CEA、MOC-31、BerEP4、B72.3及びTTF-1が腺癌の陽性マーカーとして、有用である。特に局在が重要で、calretininは細胞質及び核に、WT-1は核に、CK5/6は細胞質に、D2-40は細胞膜に染色される。WT-1は肺腺癌では細胞質に76%に陽性となるが、核内陽性率はわずか2%である。(Fig. 1-4)

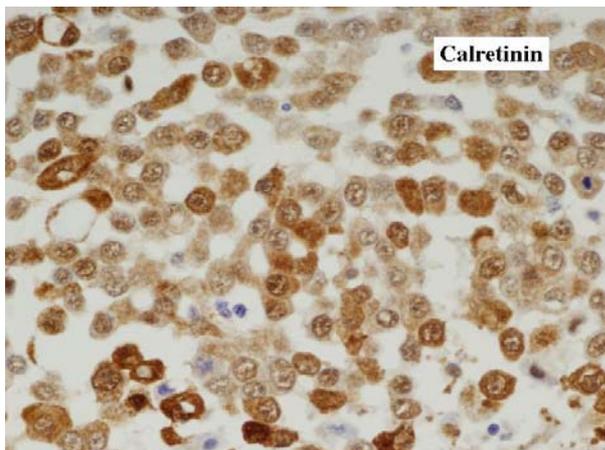


Fig. 1. 悪性中皮腫上皮型における calretinin 抗体腫瘍細胞質及び核に陽性である。

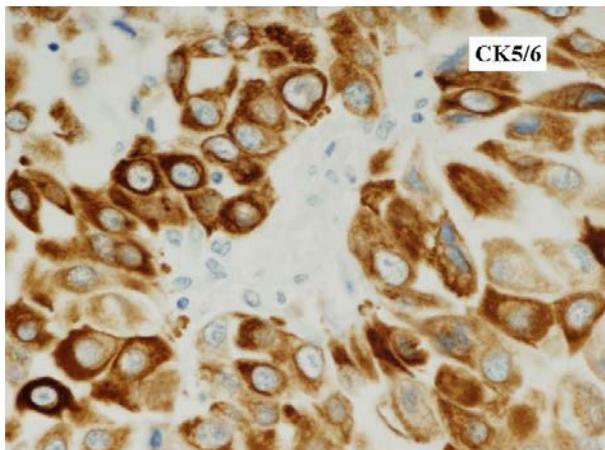


Fig.2. 悪性中皮腫上皮型における CK5/6 抗体腫瘍細胞質に陽性である。

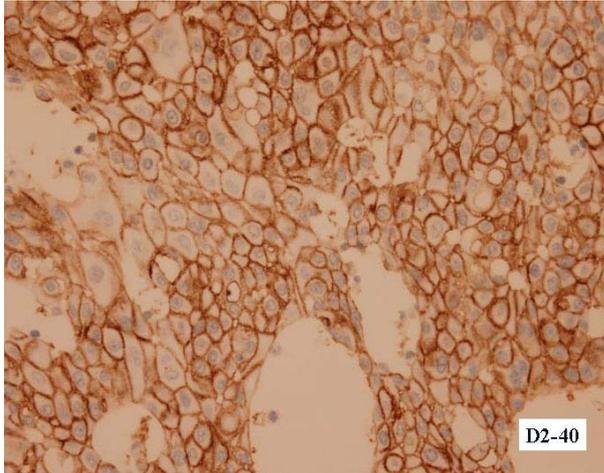


Fig.3. 悪性中皮腫上皮型における D2-40 抗体腫瘍細胞膜に陽性である。

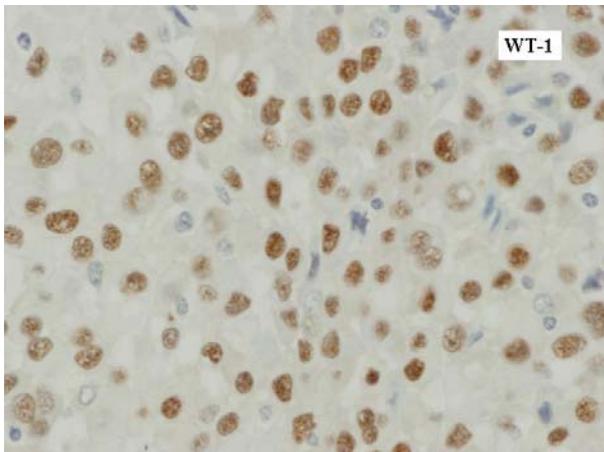


Fig.4. 悪性中皮腫上皮型における WT-1 抗体腫瘍細胞核に陽性である。

腹膜の場合は乳頭状漿液性癌あるいは卵巣原発の転移性漿液性癌との鑑別が重要である。免疫組織化学では、中皮腫は calretinin 及び D2-40 が陽性マーカーとして、100%及び 93%に陽性となるが、漿液性癌では、31%及び 13%と低率である。BerEP4、MOC-31 及び estrogen receptor が漿液性癌に 100%、98%及び 87%に陽性となるが、中皮腫では 0、5、0%である。

転移性腎癌との鑑別は、中皮腫では、前述のように calretinin、D2-40、CK5/6 及び mesothelin が中皮腫陽性マーカーとして有用であるが、腎癌では陰性である。(Fig. 5) 腎癌では、CD10 及び renal cell carcinoma marker (RCCMa)が 100%及び 55%に陽性となるが、中皮腫では 54%及び 26%に陽性となる。また腎癌で CD15 (Leu-M1)が 63%及び MOC-31 は 50%陽性で、中皮腫では CD15 は陰性で、MOC-31 は 8%陽性である。

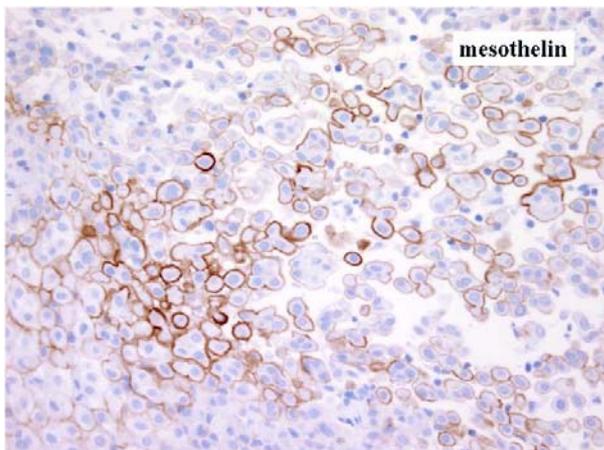


Fig. 5. 悪性中皮腫上皮型における mesothelin 抗体腫瘍細胞膜に陽性である。

反応性中皮と上皮様中皮腫との鑑別では、組織学的には浸潤の有無が重要である。免疫組織化学では、現在の所有用なものは報告されていないが、EMA が中皮腫細胞膜に強く染色されるが、反応性中皮では弱陽性であるといわれているが、特異性は高くない。細胞の不死化との関連を示すテロメラーゼを *in situ hybridization* 及び免疫組織化学で染色したところ、中皮腫では高率、>80%に陽性であるが、反応性中皮では、陰性であった。(Fig. 6) しかし、抗テロメラーゼ抗体の特異性と安定性に更に改善が望まれる。

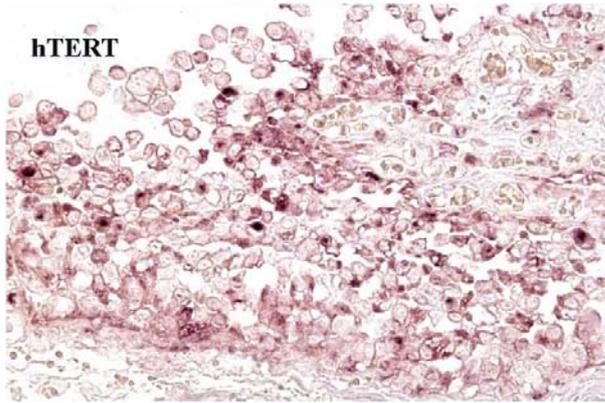


Fig. 6. 悪性中皮腫上皮型における hTERT mRNA 腫瘍細胞質に発現している。

肉腫様中皮腫の診断が最も困難である。特異性の高い抗体が存在していない。Calretinin の陽性率は 39-88%である。この差は販売会社によると思われる。インビトロジェン社（販売元：ニチレイバイオサイエンス）のポリクローナル抗体では陽性率が高い。CK5/6 は 0-29%と低率であり、有用ではない。AE1/AE3 は 80%以上に陽性である。鑑別診断として、calretinin は肉腫の 0-17%に、肉腫様癌に 0-60%陽性である。AE1/AE3 は肉腫の 17-22%に、肉腫様癌で 90-100%陽性である。つまり Keratin 陰性の場合、中皮腫は否定的であり、肉腫の可能性が高い。

線維形成型中皮腫 (DMM)は異型細胞が花むしろ状あるいは“patternless” pattern を示す部分と共に密な膠原線維が少なくとも 50%占める。組織学的には、詳細に観察すると、何処かに肉腫型、充実性或いは上皮様中皮腫の構造を認める。また非腫瘍性の線維芽細胞の増生も認める為に、診断が屢々困難と成る。免疫組織化学では、AE1/AE3、calretinin 及び D2-40 が高率に陽性になる。鑑別診断として、線維性胸膜炎及び腹膜炎がある。鑑別として最も重要であるのは、腫瘍浸潤の有無である。なお AE1/AE3 及び CAM5.2 は活動性胸腹膜炎では反応性紡錘形細胞に陽性となるので、DMM との鑑別には使用できない。

二相性中皮腫は比較的稀であるが、中皮腫の約 30%は上皮性と肉腫性の両者を示す。マイナーな成分が腫瘍全体の 10%以上を占める場合に二相性中皮腫と診断する。詳細に観察すると、上皮様から肉腫様への移行が何処かに認められる。免疫組織化学では上皮様の部分は中皮腫陽性マーカーが高度に陽性であるが、肉腫様の成分では弱陽性か陰性となる。

限局性悪性中皮腫は稀な腫瘍で、肉眼像のみが、び慢性中皮腫と異なるものである。つまり、組織像、組織化学、免疫組織化学及び超微形態像はび慢性と同一である。肉眼的に本例は境界明瞭で、結節性の腫瘍で、臓側、壁側胸膜あるいは腹膜と付着しており、有茎性あるいは無茎性である。胸膜原発では上皮型が、大部分である。組織学的には、前述したようにび慢性と同じで、上皮様、肉腫様及び二相性を示す。

以上のように、中皮腫の亜型に注意して、鑑別診断を考慮にいたした上で、適切な抗体を使用することが最も重要である。