

中皮腫早期発見のための 細胞診と病理診断

木村 伯子 若林 修¹⁾ 吉田 史彰¹⁾ 岩代 望²⁾ 第63回国立病院総合医学会
(平成21年10月23日 於仙台)

IRYO Vol. 65 No. 1 (13-17) 2011

要 旨

現在患者数が増加している中皮腫は著しく予後不良の腫瘍である。中皮腫患者の予後は発見時の病期によってほとんど決まるため、なるべく早期に発見しなければならない。そのためには胸膜肥厚が目立たない時期の胸水の細胞診で診断することがきわめて重要である。早期に生検された中皮腫は時に胸膜炎や他の疾患との鑑別診断が困難な場合がある。本シンポジウムでは胸水における中皮腫の細胞診のスクリーニングの仕方と確定診断のための方法、および生検における早期中皮腫の組織学的特徴、鑑別診断の進め方、に関して自験例を中心にして最近の知見を紹介したい。

細胞診：中皮腫と癌性胸膜炎の鑑別には細胞診転写法を用いて免疫染色を行うことにより、確定診断が可能である。陽性マーカーとしてカルレチニン、ポドプラニン (D2-40) が、陰性マーカーとしてCEAやTTF-1等が推奨される。中皮腫と反応性中皮細胞の客観的な鑑別のためには、中皮腫細胞にみられる特徴的な所見に配点しそれらの総合得点をカウントするスコアリングが有用である。

生検組織診：肉眼上腫瘍がはっきりしない場合は胸膜の折れ曲がった葉間や横隔膜との反転部から組織を採取する。針生検は避けて胸腔鏡生検を行うべきである。器質化胸膜炎における反応性中皮細胞の増生では層構造 (zonation) や毛細血管増生がみられる。早期の中皮腫では微小乳頭状、不規則管状、索状配列をとる小型異型中皮細胞の増殖がみられる。異型過形成や高分化型乳頭状中皮腫との鑑別はそれらの定義が曖昧であり、今後に残された問題である。

以上より、早期中皮腫の診断には胸水細胞診がきわめて重要であり、スコアリングや免疫染色と組み合わせて診断精度を高めることが可能である。さらに生検で確認するが、その際、生検部位、生検手技の選択および免疫染色用の抗体の種類の選択が重要である。中皮腫を疑ったら胸膜肥厚が画像上明瞭になるまで放置しないことが最も大事である。

キーワード 中皮腫, 早期発見, 細胞診, 生検, 鑑別診断

国立病院機構函館病院 臨床研究部, 1) 同呼吸器科, 2) 同呼吸器外科
(平成22年3月26日受付, 平成22年9月10日受理)

Diagnosis of Cytology and Pathology for Early Detection of Malignant Mesothelioma

Noriko Kimura, Osamu Wakabayashi¹⁾, Fumiaki Yoshida¹⁾ and Nozomu Iwashiro²⁾, NHO Hakodate Hospital

Key Words: malignant mesothelioma, early detection, cytology, biopsy, differential diagnosis

はじめに

中皮腫の発がん物質としてアスベストが重要であることは周知の事実であり、アスベスト曝露後中皮腫の発症までは約40年といわれている。わが国では年々中皮腫の患者数が増加しており、胸膜中皮腫による死亡数の将来予測は2030年頃にピークを迎えるといわれている。日本剖検輯報に基づく統計によると中皮腫の剖検例は1956-1996年の40年間に1,644例で年間平均41例だったが、1955年から2006年までの11年間に8,974例で年間平均816例と実に20倍もの増加となっている。胸膜中皮腫の予後に関して Sugarbaker ら¹⁾は183例の胸膜中皮腫患者を検討し重要な予後因子として、胸膜肺全摘術+抗癌剤+追加照射、組織型が上皮型、切除断端が陰性、リンパ節転移がない、TNM 分類で Stage 1, 2であることを報告した。すなわち、そのような患者の生存率は2年生生存率が68%、5年生生存率が46%と良好であった。したがって、中皮腫の患者の生存率を高めるためには Stage 1 や 2 に相当する早期に発見・治療する必要がある。わが国においては Stage 1 や 2 で発見される中皮腫は約30%と報告されている。これらの早期中皮腫患者では画像上胸膜肥厚はないか、はっきりしないことが多いが、胸水は80%の患者にみられる。したがって、早期中皮腫患者を発見するためには胸水細胞診で診断をすることが最も有用である。細胞診の利点は細胞採取の手技が容易で、繰り返し採取でき、特殊な器具や技術がなくても市中の第一線の施設で採取できるという簡便さにある。

胸腹水細胞診の問題点

胸水細胞診の鑑別診断として炎症や癌性胸膜炎に伴う反応性中皮細胞や癌細胞の存在がある。また中皮腫の中には必ずしも異型が高度でないものもある。従来中皮腫はまれな疾患で多くの施設では経験数が少ないため、診断者が確信をもって診断できない場合もあり、国内外を問わず従来胸水細胞診の精度は30%程度と非常に低く評価されてきた。しかし、早期の中皮腫患者の発見には胸水細胞診の精度を上げる以外に方法がないと思われるので、経験数の乏しい診断者でも高い精度で診断可能な方法を検討した。

1. 中皮細胞か癌細胞か？

中皮腫との鑑別で大事なものは肺癌や卵巣癌等による癌性胸腹膜炎である。分化型の腺癌の診断は比較的容易であるが、低分化型の癌と中皮腫の鑑別はしばしば困難であり、そのためには免疫染色が必須である。筆者ら²⁾は中皮腫細胞診に対してポドプラニン (D2-40) の有用性を初めて発見し報告したが、Bhalla R. ら³⁾も中皮腫細胞診では100%陽性であるが腺癌では全く染まらないとして、鑑別診断における D2-40 の有用性を報告している。組織では中皮腫診断パネルと呼ばれる多数の抗体を用いて確定診断をするが、中皮腫の陽性マーカーとしてカルレチニン、D2-40、WT-1、HBME-1、トロノボモジュリン、EMA、サイトケラチン (CAM5.2 や AE1/AE3)、ビメンチン、CA125などは有用な抗体である。反応性中皮と中皮腫の鑑別にはデスミン、P53、EMA、MCM2などの抗体を用いた報告があるが、両者を確実に鑑別できる抗体はまだない。GLUT1は抗体にもよると思われるが必ずしも染色感度がよくなく実用的でない。免疫染色の手技は容易であるが、習熟していないと偽陽性や偽陰性を見誤ることがあるので気をつけたい。細胞診検体では1-2枚の限られた標本枚数しかないことが多く、使用する適切な抗体の選択が迫られる。陽性マーカーとして D2-40 とカルレチニン、陰性マーカーとして CEA 等が推奨される (図1)。細胞転写法を用いると一枚の細胞診スライドから複数の抗体を組み合わせ免疫染色をすることが可能なので、この手技に習熟することも大事である。

2. 中皮腫か反応性中皮か？

私たちは自験例で胸水・腹水の細胞診と組織診が揃っている中皮腫22例と非癌症例の反応性中皮20例、癌性胸水50例に出現した中皮細胞像を比較検討した。すなわち、従来から中皮腫細胞の特徴として報告されてきた細胞所見に対して項目別に配点し、その合計点を数えるというスコアリング Scoring System for Malignant Mesothelioma (SSMM)⁴⁾を作成した。MMSS の項目と配点は以下のとおりである。項目は中皮細胞の特徴と悪性細胞の特徴の2項目に大別した。中皮細胞の特徴であるシアン好性細胞の大小不同性1点、全周性絨毛や窓形成に1点、悪性細胞の特徴である核異型 (クロマチンの増量や核形不整) 1点、大型好酸性核小体2点、8核以上の多核細胞2点、相互封入像1点、細胞密度が高いシート

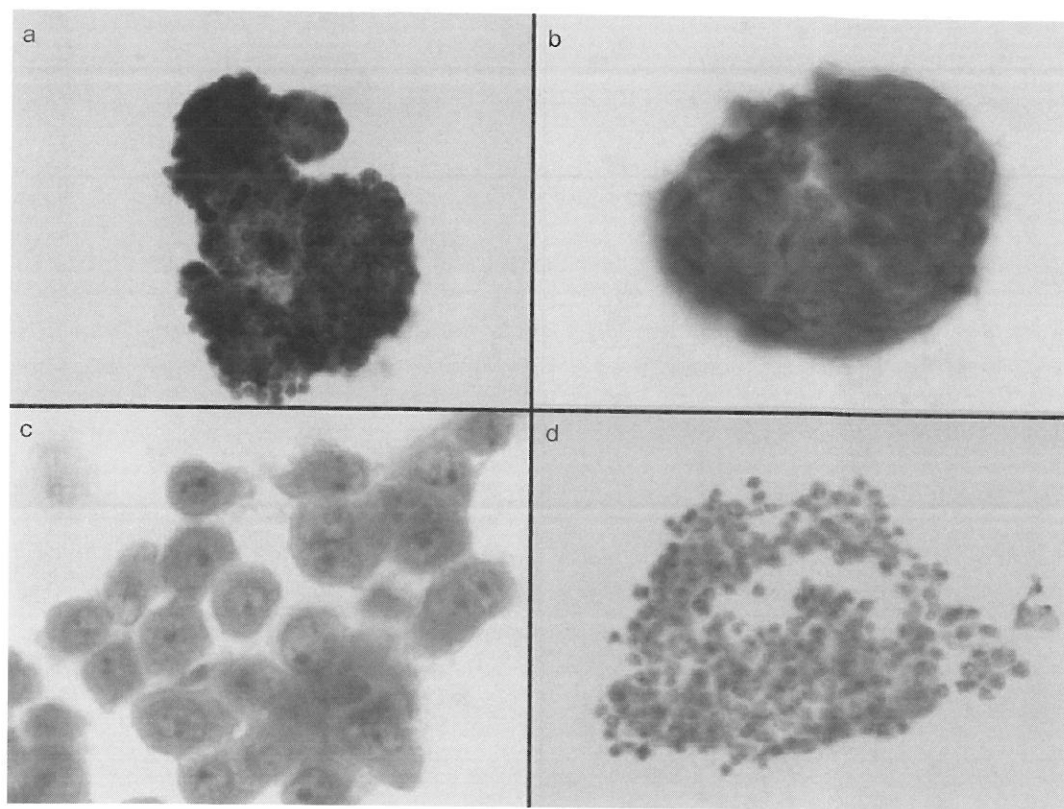


図1 中皮腫細胞診の免疫染色

a. カルレチニン陽性 b. D2-40陽性 c. CEA 陰性 d. MOC31陰性

表1 Scoring System for Malignant Mesothelioma (SSMM)

・ 中皮細胞の指標	点数
—細胞の大小不同性	1
—全周性絨毛, ウィンドウ	1
・ 悪性の指標	
—ミラーボール状集塊	1
—細胞密度が高いシート状集塊	1
—相互封入像	1
—核異型	1
—多核細胞 (8核以上)	2
—大型好酸性核小体	2
・ 合計点数	10点

- ・ 5点以上 → 中皮腫を強く疑う
- ・ 3点以下 → 反応性中皮

状細胞集塊1点, ミラーボール様の細胞集塊1点で合計点数を10点とした(表1)。それらの代表的な細胞像を提示する(図2)。その結果, 中皮腫は全例5点以上で, 4点以下はなかった。一方, 反応性中皮細胞はOK432を用いた胸膜炎の2例が4点であるのを除くと, 全例3点以下で, 本スコアリング

は中皮腫と反応性異型中皮の鑑別診断に有用だった。

3. 肉腫型中皮腫の細胞診

肉腫型中皮腫の場合, 胸水中に腫瘍細胞が検出される頻度は低い。早期の胸水貯留時期には腫瘍細胞が出現することもまれでない。上皮型に比較すると核異型が高度であるところから悪性細胞であることは診断できても, 微絨毛やウィンドウなどの中皮細胞の特徴が目立たず中皮腫の診断は容易ではない。このような場合でも診断のツールとしてSSMMが有用なことがある⁹⁾。もしも細胞診で中皮腫の確定診断ができなくても, SSMMで「中皮腫の疑い」と積極的に診断して, 速やかに生検などの次のステップに進むことが大切である。

中皮腫生検組織の問題点

中皮腫の組織型は上皮型, 二相型, 肉腫型に分けられており, 胸水で診断される早期の中皮腫は上皮型がほとんどである。上皮型は分化型と低分化型に分けられる。早期の中皮腫は異型の乏しい小型の腫瘍細胞が小型の乳頭状, 管状, 索状配列などを呈して増殖する分化型である。

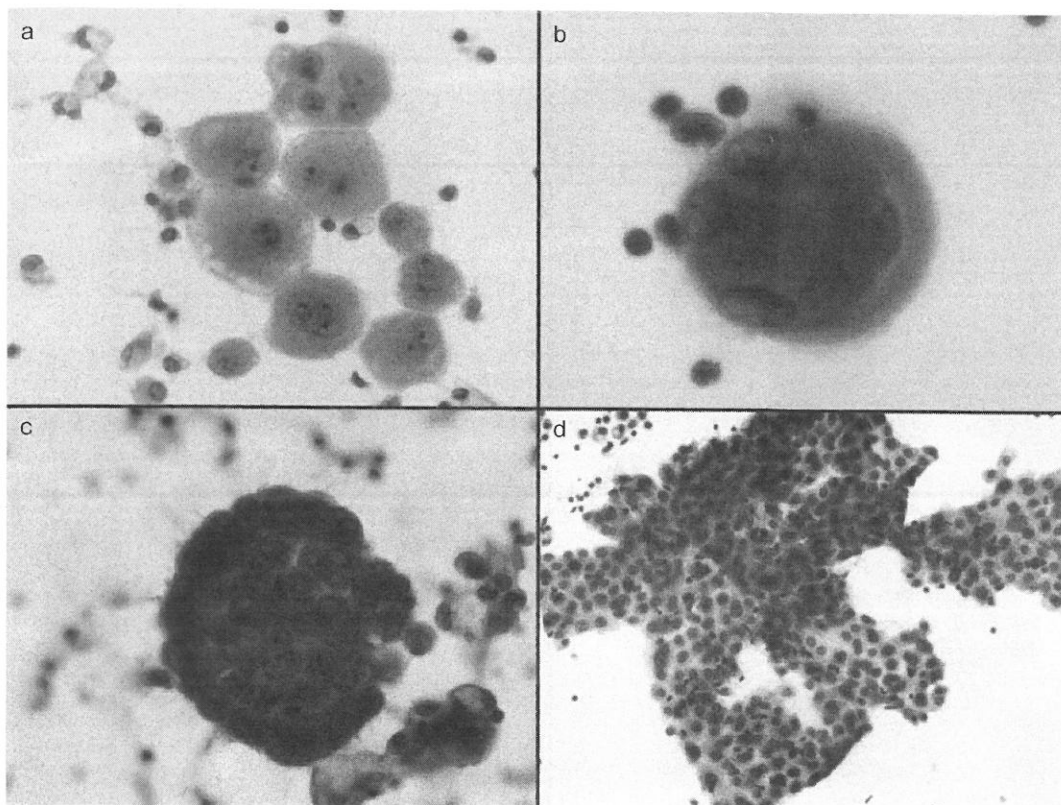


図2 中皮腫の細胞像

a. 細胞の大小不同性, 胞体がシアン好性, 核は中心性, 胞体の辺縁の全同性微絨毛, 大型核小体, 多核細胞などは中皮細胞の特徴 b. 8核以上の多核細胞 c. ミラーボール状集塊 d. 大型シート状集塊

1. 早期中皮腫の鑑別診断

早期の中皮腫と鑑別する疾患として1) 器質化胸膜炎, 2) 異型過形成 atypical mesothelial hyperplasia, 3) 高分化型乳頭状中皮腫 (well differentiated papillary mesothelioma: WDPM) がある。1) は膠原線維の横並びの並行な配列の間に異型中皮細胞が混在するもので, zonation と呼ばれる層構造がみられる。すなわち, 表層は細胞密度が高く, 深部にいくにしたがって細胞密度が低くなる。さらに胸膜に垂直な毛細血管の増生が目立つ。このような組織の表層に微小乳頭状の中皮細胞の集塊がみられる。中皮腫では zonation と毛細血管の増生はみられないので, 鑑別点として重要である。2) はさまざまな程度の異型中皮細胞が単層または細胞が盛り上がった形で漿膜細胞の上を被覆する。とくに自然気胸やヘルニアサックでこのような所見がみられる。臨床的にそれらの疾患が除外できさらに上皮下に厚い線維化がみられる場合は中皮腫が考えられる。概念的には明らかな浸潤がなければ上皮内中皮腫と呼ぶが, 浸潤癌の一部にこのような部分があることもあり, Churg ら⁵⁾は今のところ異型過形成と呼ぶこと

を提唱している。3) の WDPM は異型の乏しい中皮細胞が小型の乳頭状増殖をする病変であり, 通常は浸潤をしない予後のよい病変とされている。しかし, 異型過形成と同様に, WDPM は広範に多発したり限局性に浸潤をすることも報告されている。また中皮腫の一部にみられることも報告されており, 2) と3) が中皮腫の早期病変であることを否定できるかどうかは今後の症例の蓄積と臨床病理学的解析を待たなければならない。これらの初発臨床症状は呼吸困難と胸水の貯留で中皮腫と全く同じである。

2. 生検の手技と部位

鑑別に問題があるとはいえ, 十分な検体量が採取されていれば診断は可能なことが多い。経皮的針生検では組織量が不十分なことが多く, 基本的には胸腔鏡による生検を行うべきである。その際は1 cm 角程度の組織があれば十分である。もし, 胸腔鏡で腫瘍が確認できない場合は, 葉間部や横隔膜などの胸膜が折れ曲がっている部位を採取するのが望ましい。生検では通常の癌と同様に細胞異型も大事であ

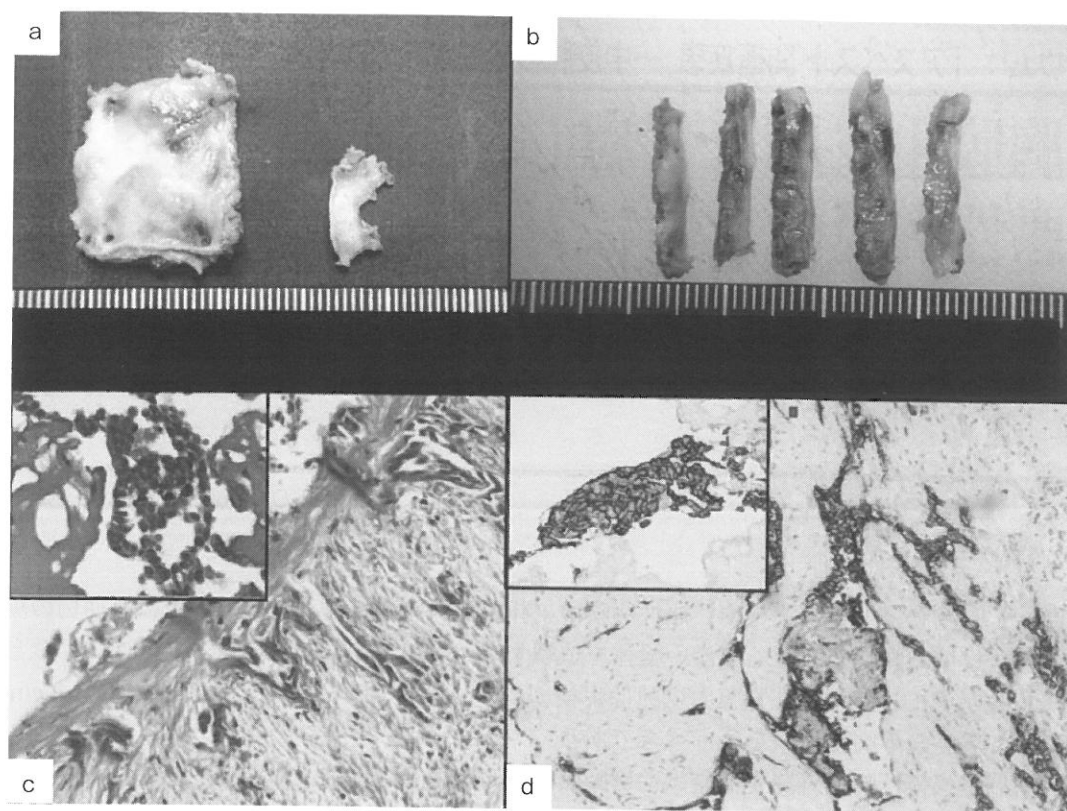


図3 早期中皮腫の生検像

- a. 胸腔鏡による胸膜生検。肉眼上腫瘍の形成はない。b. 胸膜の断面。腫瘍の形成はみられない。
c. HE 染色標本。小型腫瘍細胞が垂直に浸潤性に増殖している。表層には小型異型中皮細胞の集塊がみられる。d. HBME-1 の免疫染色。HE 染色でみるよりも腫瘍細胞の増殖が目立つ。中皮腫であることが確認される。

るが、それよりも構造異型の方が腫瘍性病変かどうかを判断する指標としてより重要である。その際、CAM5.2やAE1/AE3などの免疫染色を行うとHEでみるよりも異型中皮細胞の増殖が目立つ。また、中皮細胞であることの確認にはカルレチニンやHBME-1の感度がすぐれており、特異度はD2-40がすぐれているのでこれらを組み合わせて診断する必要がある(図3)。

結 語

早期中皮腫の診断は胸水の細胞診が決め手なので、SSMMを用いて中皮腫を疑ったら、早期に胸腔鏡生検をすることが望まれる。

〔文献〕

1. Grondin SC, Sugarbaker DJ. Pleuropneumonec-

- tomy in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1999 ; 116 (6 Suppl) : 450S-4 S.
2. Kimura N, Kimura I. Podoplanin as a marker for mesothelioma. *Pathol Int* 2005 ; 55 : 83-6.
3. Bhalla R, Siddiqui MT, Mandich D et al. Diagnostic utility of D2-40 and podoplanin in effusion cell blocks. *Diag Cytopathol* 2007 ; 35 : 342-7.
4. Kimura N, Dota K, Araya Y et al. Scoring System for Differential Diagnosis of Malignant Mesothelioma and Reactive Mesothelial Cells on Cytology Specimens. *Diag Cytopathol* 2009 ; 37 : 885-90.
5. Churg A, Cagle PT, Roggli VL. 2006. Separation of benign and malignant mesothelial proliferations. In: Churg A, Cagle PT, Roggli VL, editors. *AFIP Atlas of tumor pathology series 4. Tumors of the serosal membranes*. Washington, DC : AFIP : p83-101.