

第26回日本臨床細胞学会関東連合会・特別講演
(於:群馬県高崎市、H24.9.8)

中皮腫の病理と細胞診



山口県立総合医療センター病理科・中央検査部

亀井 敏昭

日本におけるアスベスト問題の現状

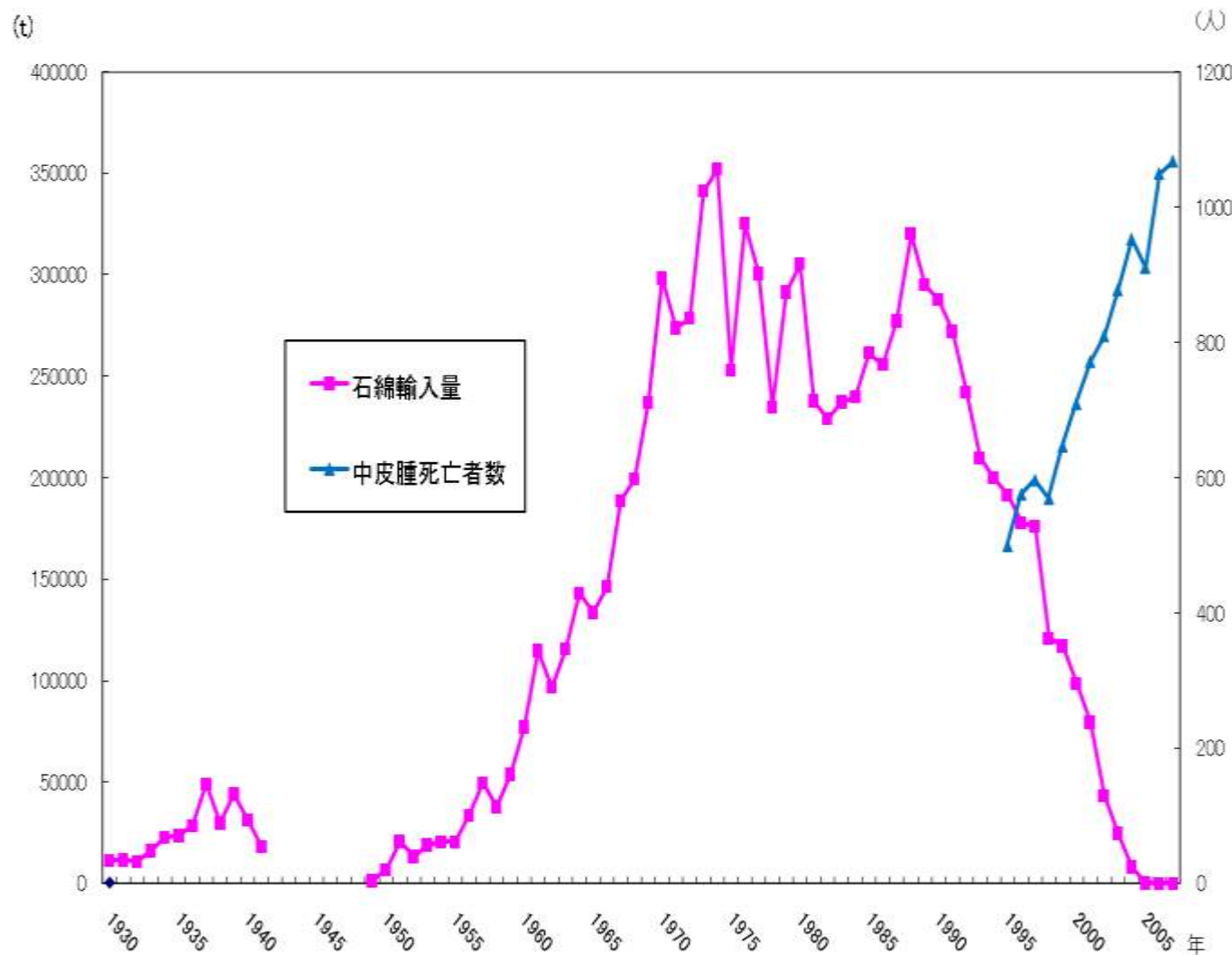
- 石綿関連疾患は労災補償の対象
- 2005年:クボタショックに端を発して環境曝露がクローズアップ
- 2006年:石綿救済法による患者認定(中皮腫、肺癌)
- 2010年:指定疾患の追加(びまん性胸膜肥厚、石綿肺)

- 石綿救済法による中皮腫・肺癌の認定には病理学的な資料が必須
- 中皮腫では組織検査が困難なことがあり、細胞診断のみの症例が少なくない
- 診断が確実であれば、細胞診断のみでも認定可能なことがある
- 細胞診断のみの申請が漸増傾向

- 中皮腫は増加しつつあるが1施設で経験できる症例は多くない(細胞診断の経験が「少ない」)
- 細胞診断の確度は一定していない(体腔液の細胞診断は難しい)
 - ⇒ 多数症例に基づく細胞診断の基準が必要
 - ⇒ 分かりやすく再現性のよい基準が望まれる
 - ⇒ 救済を推進する観点からも細胞診断の積極的活用が望まれている

- 日本肺癌学会 肺癌取り扱い規約委員会
 - 細胞診判定基準改定委員会(秋田弘俊委員長)
 - 中皮腫細胞診評価ワーキンググループ(亀井敏昭グループ長)
- 検体:胸水、対象:上皮型悪性中皮腫、鑑別疾患:主として肺腺癌
- 成果の一部:肺癌取り扱い規約第7版(2010年)に細胞所見と付図が収載

日本の石綿輸入量と中皮腫死亡数の推移



2010年より2030年
死亡者数は2～3倍
になると予測され、
細胞診で遭遇する
機会も増えるであ
ろう。

注：死亡数は、人口動態統計による、ICD-10(1995～)の「悪性中皮腫」の死亡数。

石綿救済法による中皮腫患者の認定状況

	平成20年度 認定件数／申請 件数 *	平成21年度 認定件数／申請 件数 *	平成22年度 認定件数／申請件 数
病理組織診断あり	548/585 (94%)	453/504 (91%)	479/511 (94%)
報告書のみ	381/385 (65%)	271/504 (54%)	316/511 (62%)
標本提出あり	167/197 (85%)	187/229 (82%)	163/193 (84%)
細胞診断のみ(組織なし)	14/24 (58%)	38/74 (51%)	54/71 (76%)
報告書のみ	8/24 (33%)	17/47 (36%)	18/71 (25%)
標本提出あり	6/12 (59%)	21/27 (78%)	28/31 (90%)

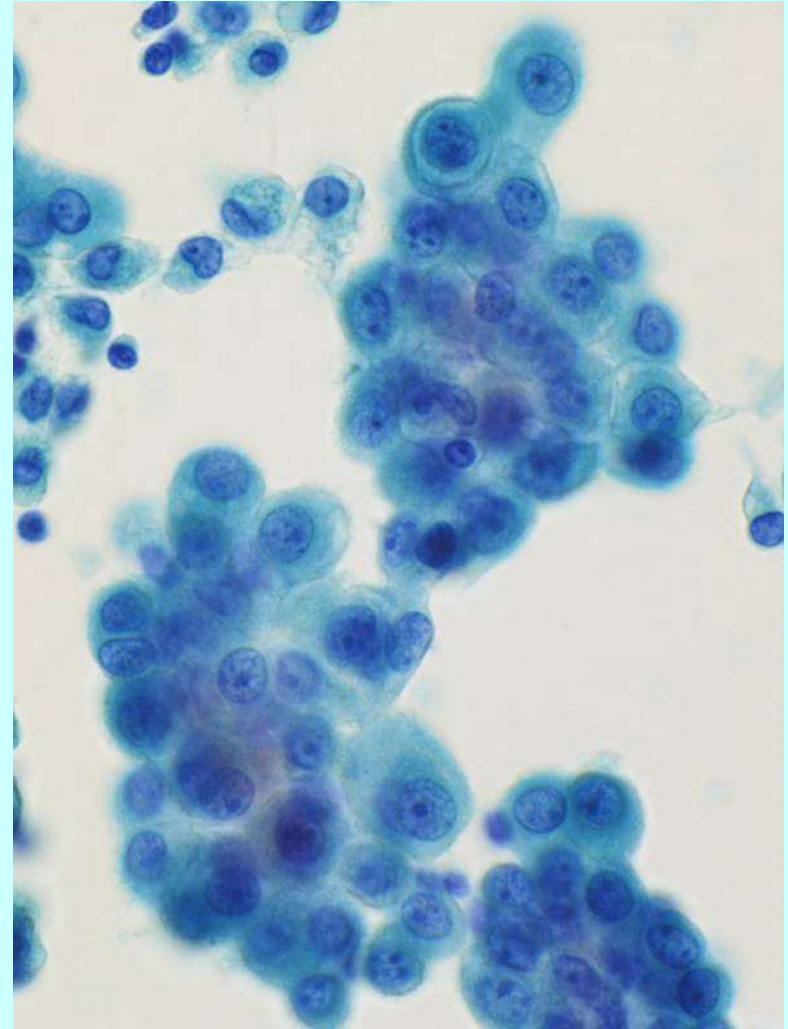
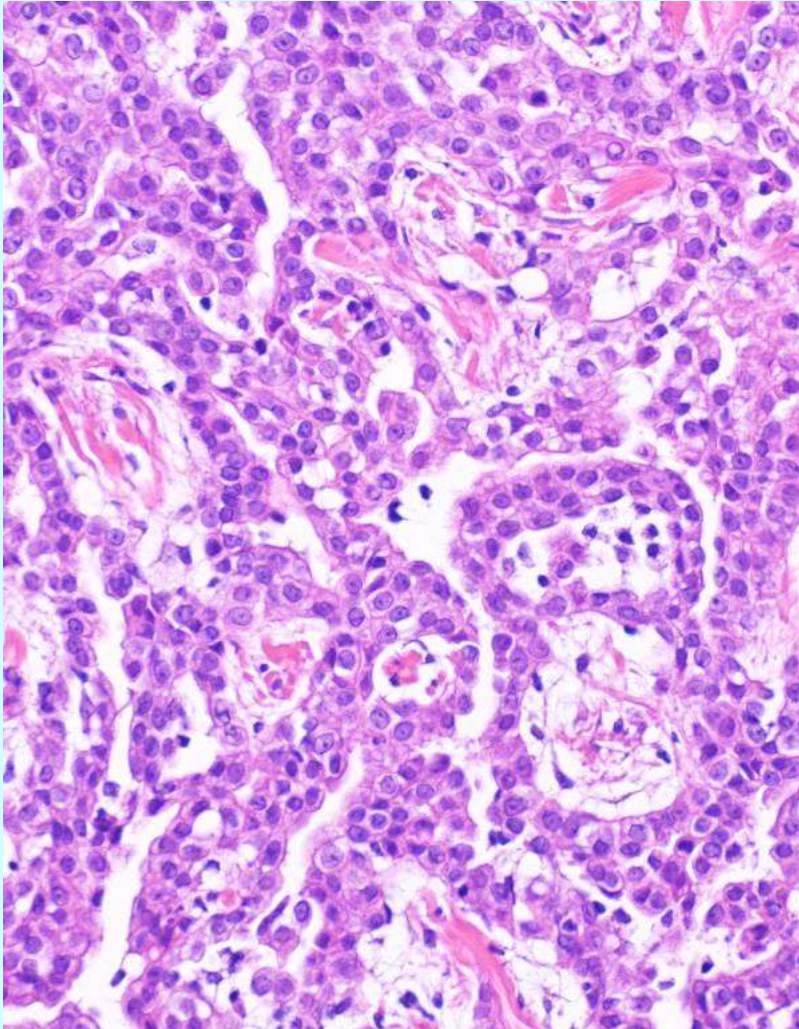
平成22年度 認定された533例中54例は細胞診(とCT画像等)で
認定された。

* 暫定値

資料:環境再生保全機構石綿健康被害救済部

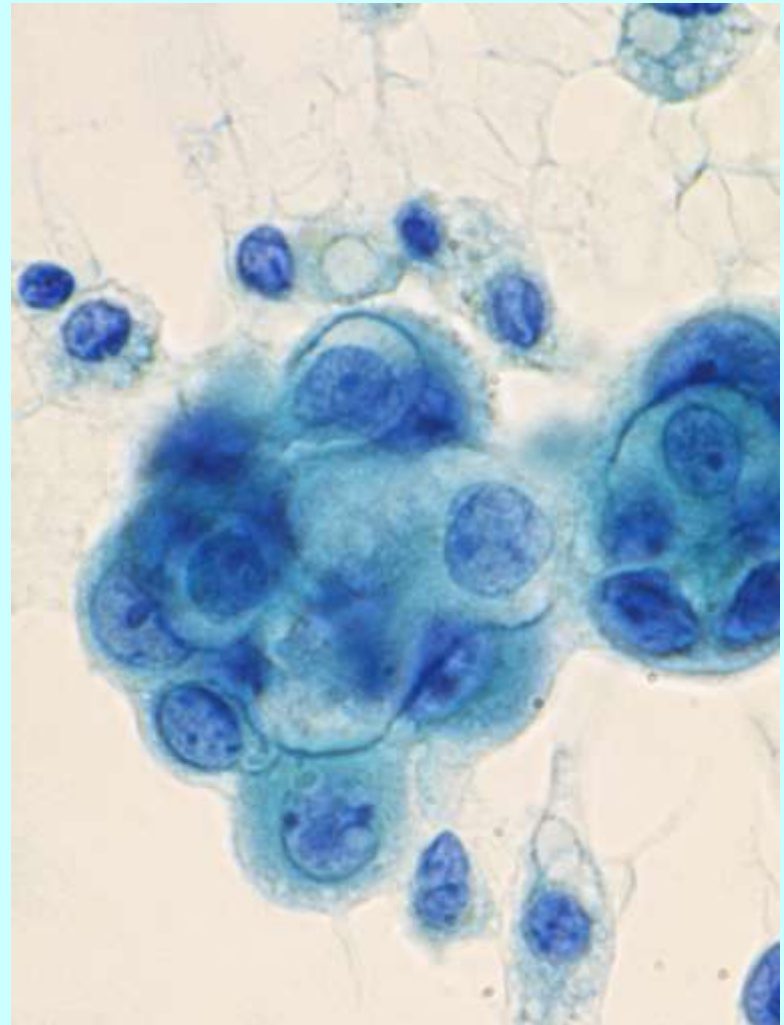
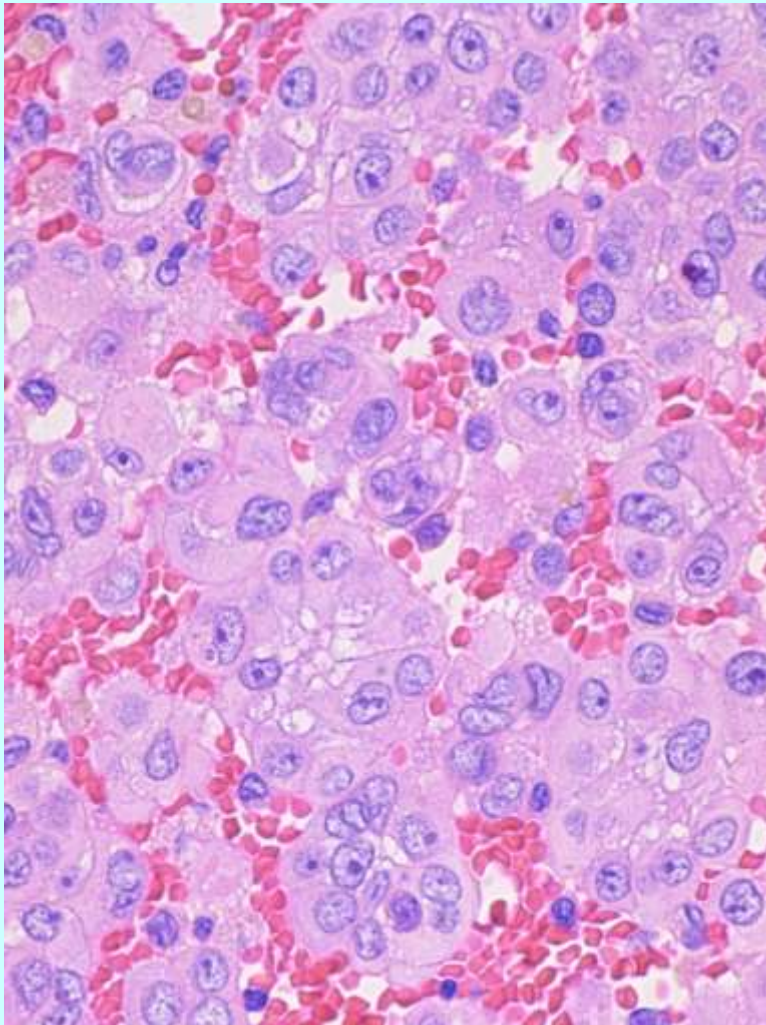
病理所見と細胞診所見の相関(1)

上皮型中皮腫(管状乳頭型)



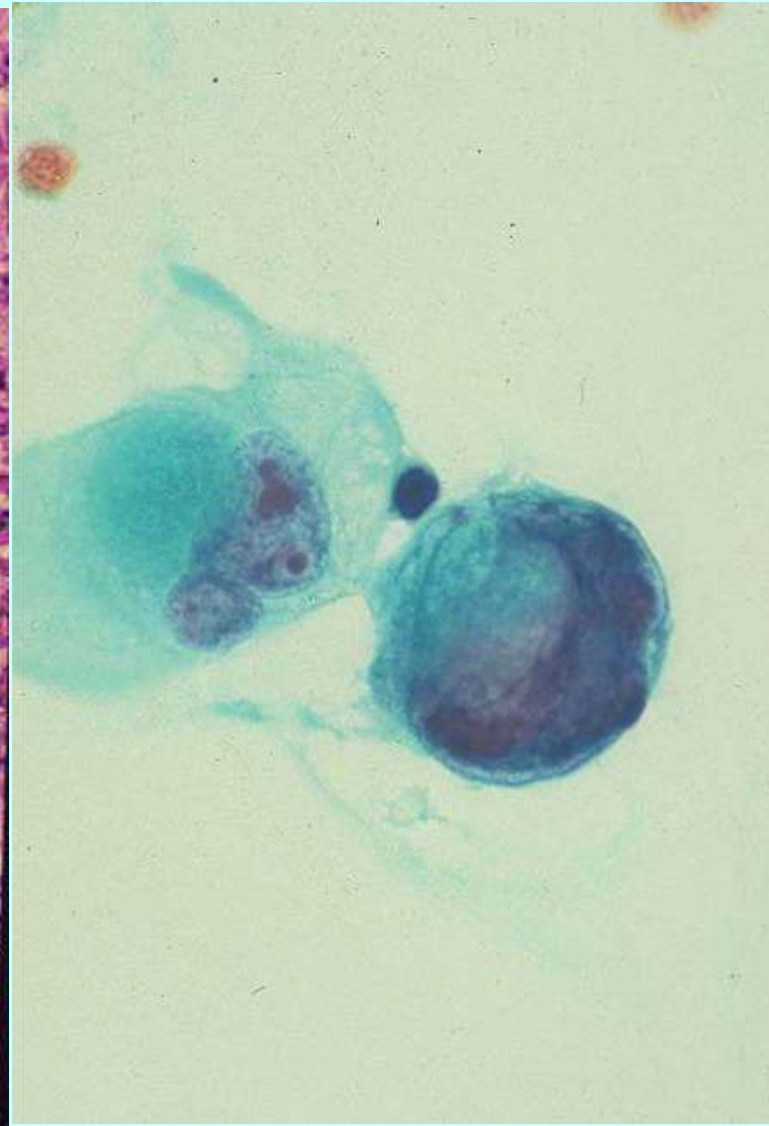
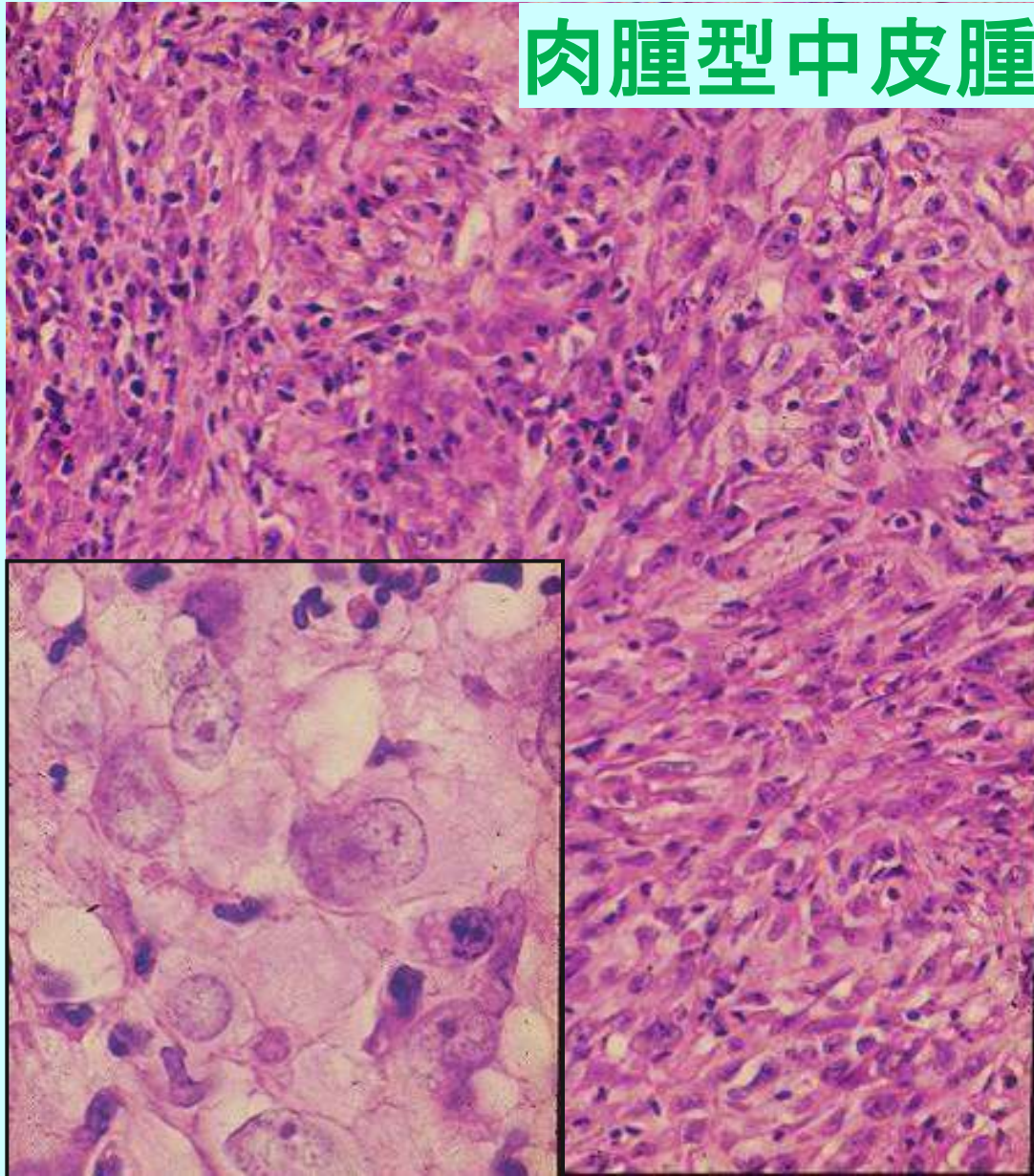
病理所見と細胞診所見の相関(3)

上皮型中皮腫(低分化上皮型)



病理所見と細胞診所見の相関(5)

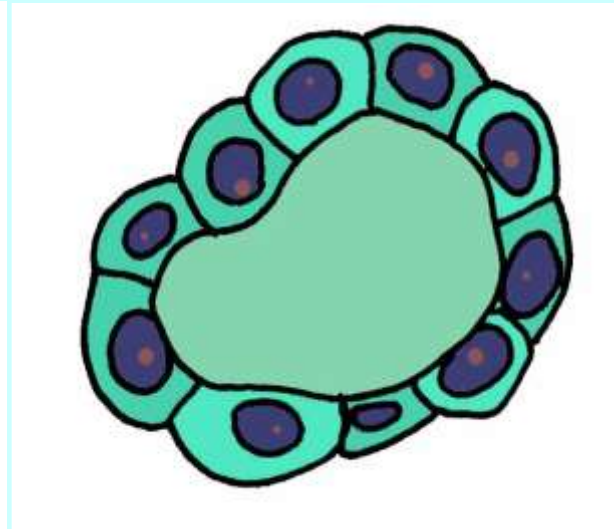
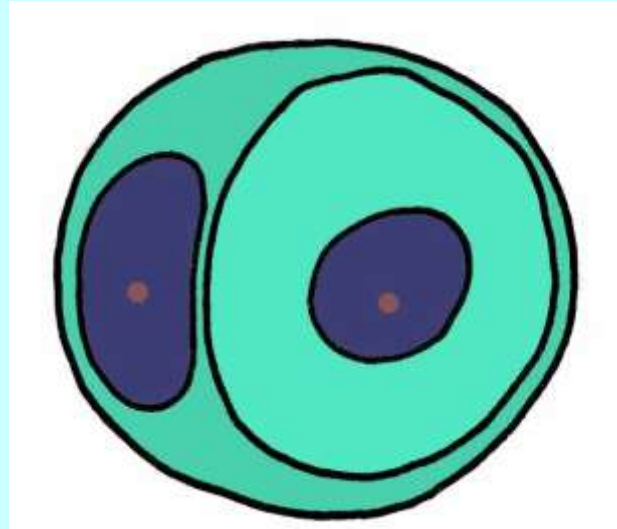
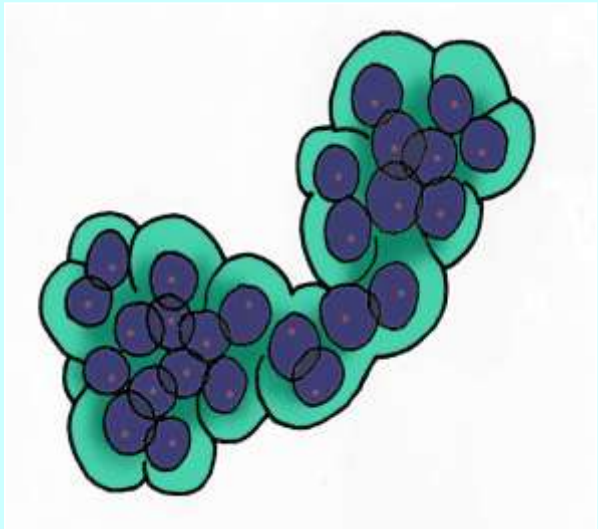
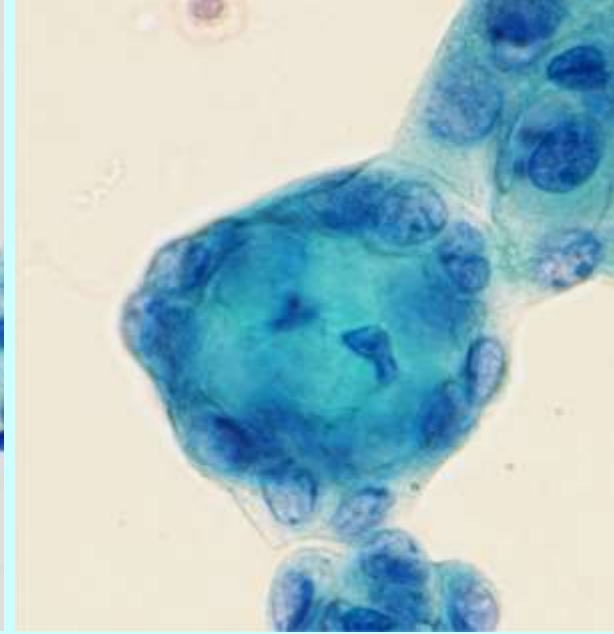
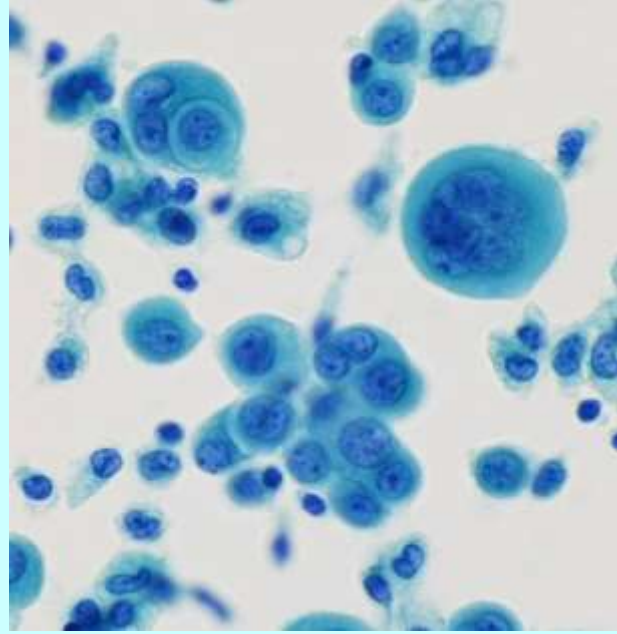
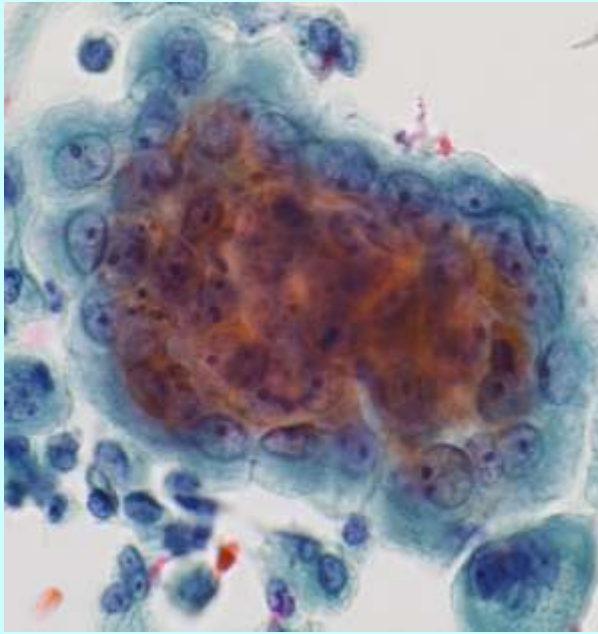
肉腫型中皮腫



中皮腫に特徴的とされている所見

- 球状・乳頭状集塊
- 相互封入像
- 窓形成 (window formation)
- 細胞相接所見 (cell to cell apposition)
- hump様細胞質突起
- Collagenous stroma を有する細胞集塊
- オレンジG好性細胞の出現
- 多核細胞出現

悪性中皮腫の特徴的な細胞所見(1)

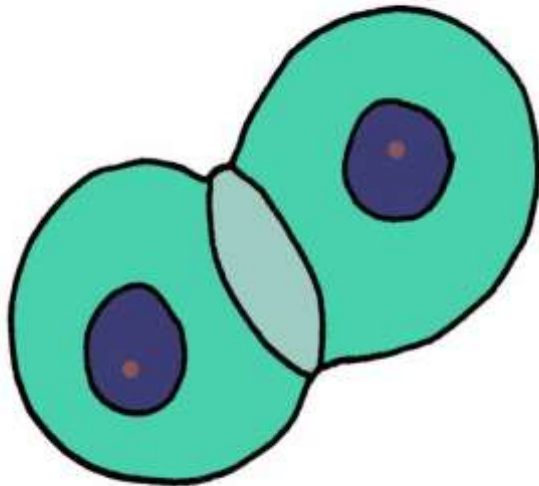
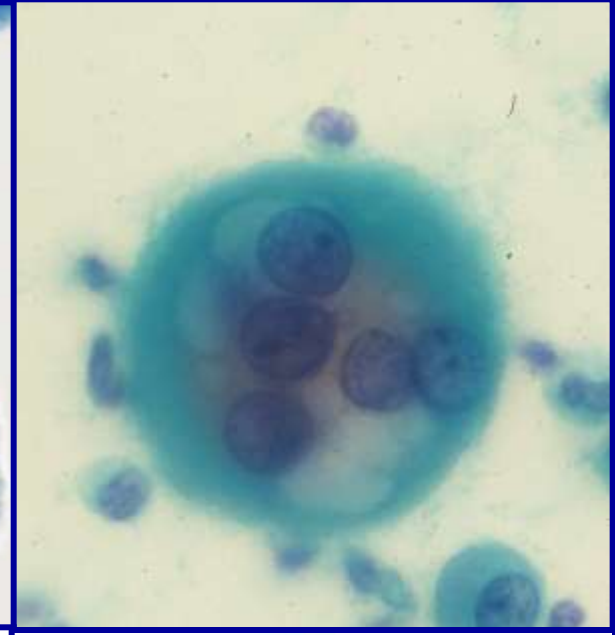
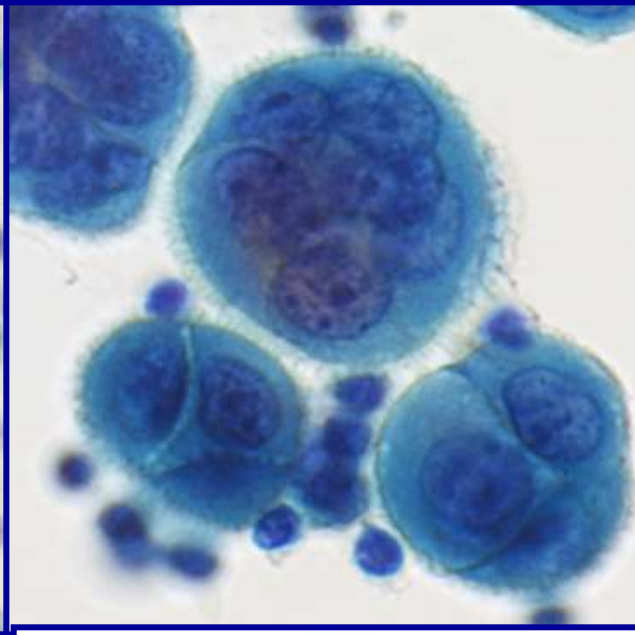
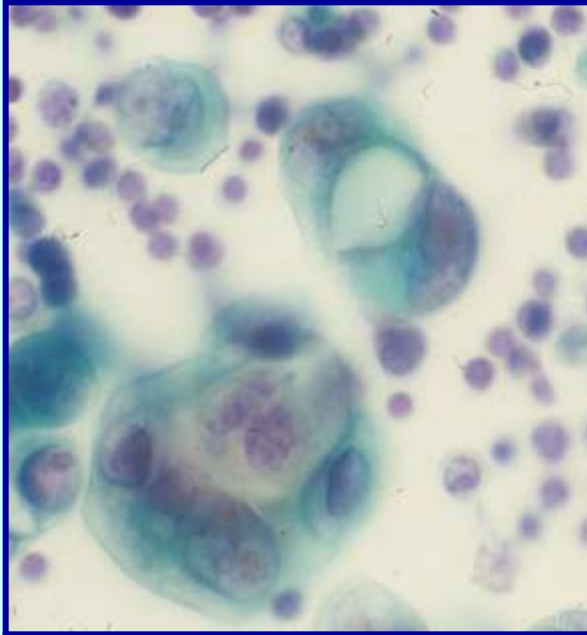


A: 球状・乳頭状集塊

B: 相互封入所見

C: CS 2型

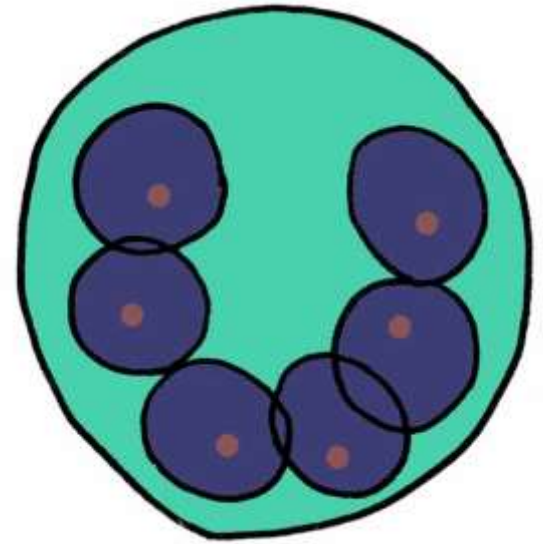
悪性中皮腫の特徴的な細胞所見(2)



D: 窓形成

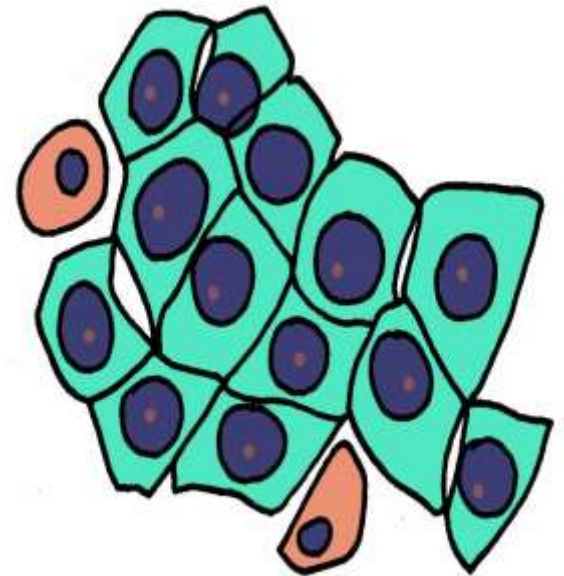
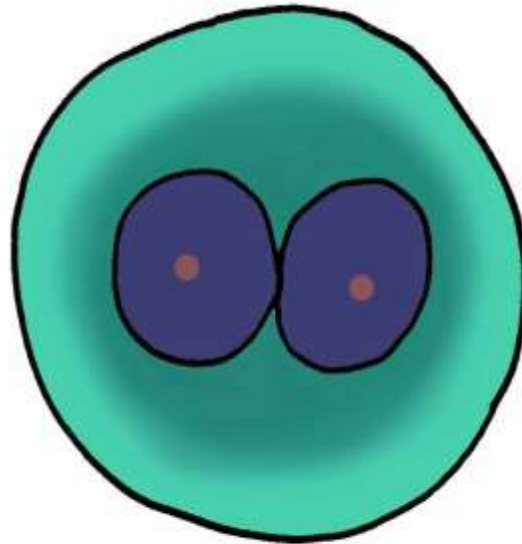
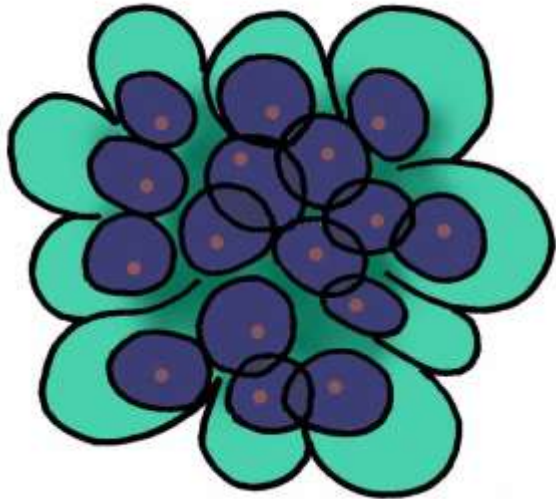
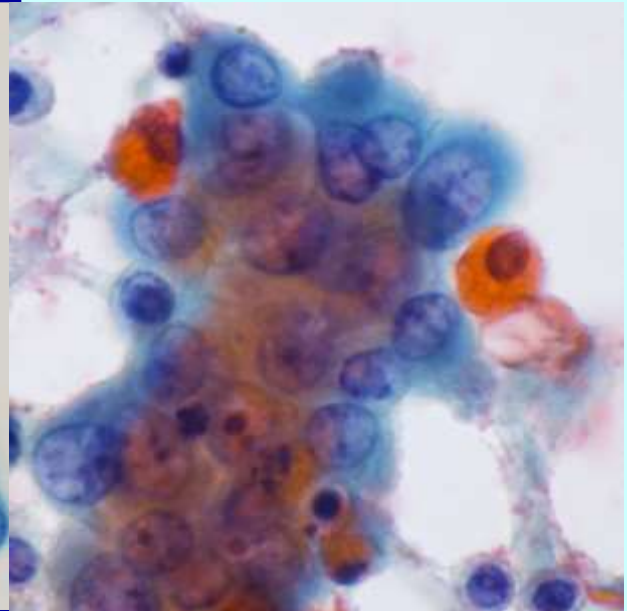
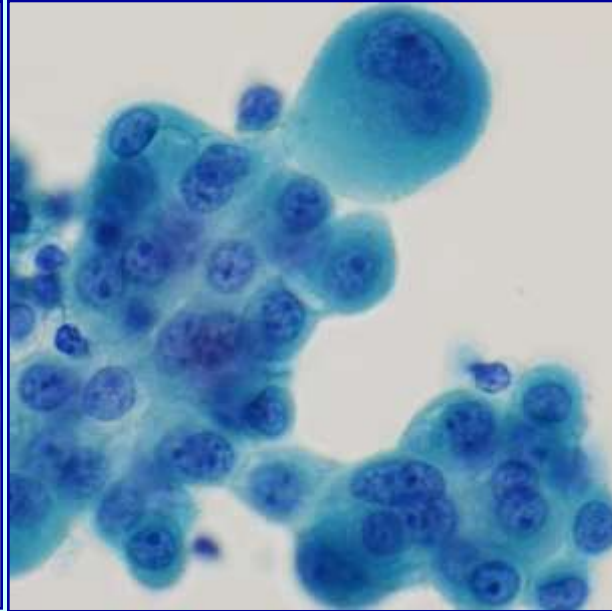
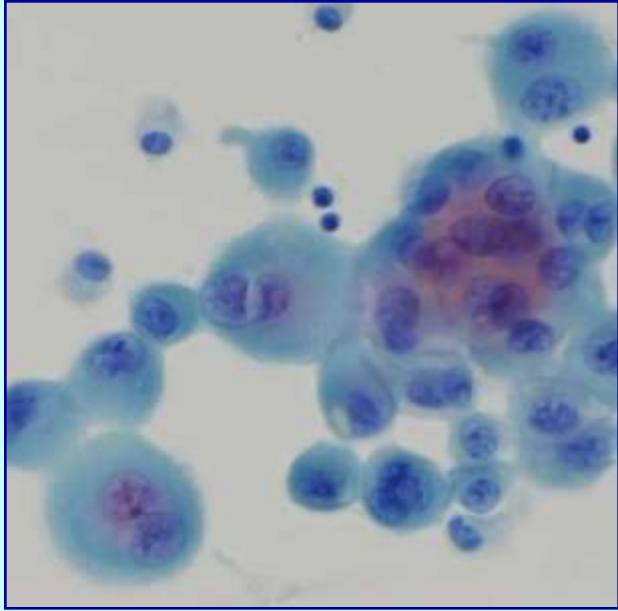


E: 細胞辺縁不明瞭



F: 多核形成

悪性中皮腫の特徴的な細胞所見(3)



G: 核の細胞中心性

H: ライトグリーン好性

A: オレンジG好性

中皮腫に認められやすい細胞所見

I. 細胞集塊

- ① 球状集塊、乳頭状集塊 (A)
- ② 細胞相互封入所見(B) $15/16=93.7\%$
- ③ II型collagenous stroma(C) $9/16=56.2\%$

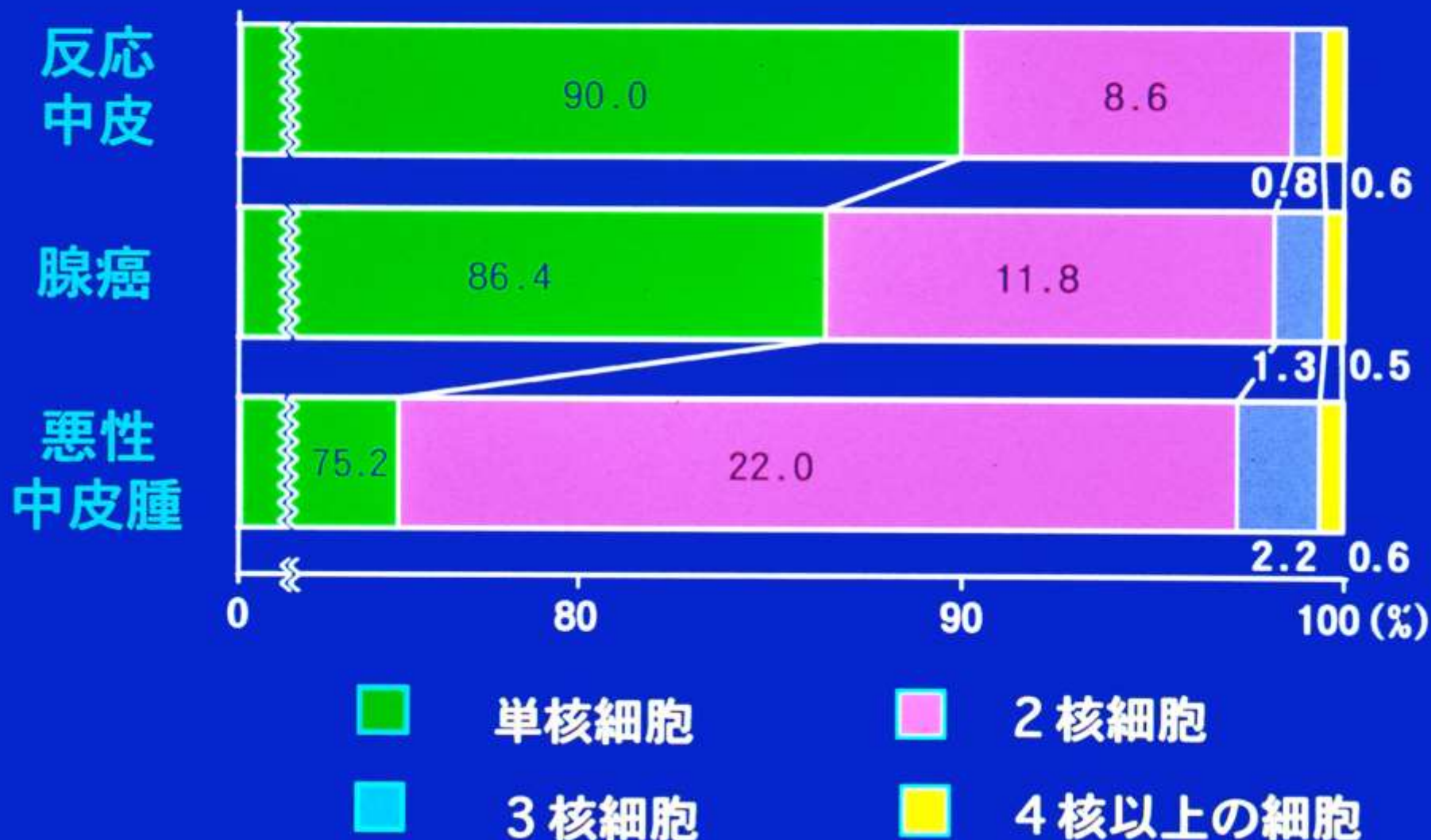
II. 孤在性出現

- ① 細胞相接像、窓形成(D)
- ② 細胞辺縁が不明瞭(E) $15/16=93.7\%$
- ③ 多核形成が目立つ: (F) $13/16=81.2\%$
(多核細胞の頻度が20%以上)
- ④ 核は類円形、細胞中心性に位置する(G)

III. 出現細胞の細胞質:

- ① ライトグリーン好性、重厚感を示す(H)
- ② オレンジG好性細胞の出現を認める(I)
 $19/25=76.0\%$

体腔液出現細胞の核数の分布



日本肺癌学会 中皮腫細胞診評価ワーキンググループ (順不同)

責任者: 亀井敏昭

委員: 廣島健三、岡 輝明、河原邦光、河合俊明、
大林千穂、武島幸男、秋田弘俊、児玉哲郎、畠 榮
辻村 亨、鍋島一樹、平野隆、前田昭太郎

サブグループ委員

責任者: 畠 榮

委員: 丸川活司、三浦弘守、濱川真治、藤田 勝、片山博徳
佐藤正和、青木 潤、渋谷秀美、三村明弘、松本慎二
羽原利幸、山本格士

目 標:

胸水細胞診における中皮腫の細胞診断基準の作成

今までに蓄積されてきた中皮腫細胞所見を基に、上皮型中皮腫
200例(212例)、反応性中皮細胞50症例(51例)、肺腺癌(63例)の
検証し、胸水細胞診材料で中皮腫と診断するためのクライテリアを
確立することによって、世界に通用する中皮腫細胞診断基準を
2010～2012年の間に作成する。

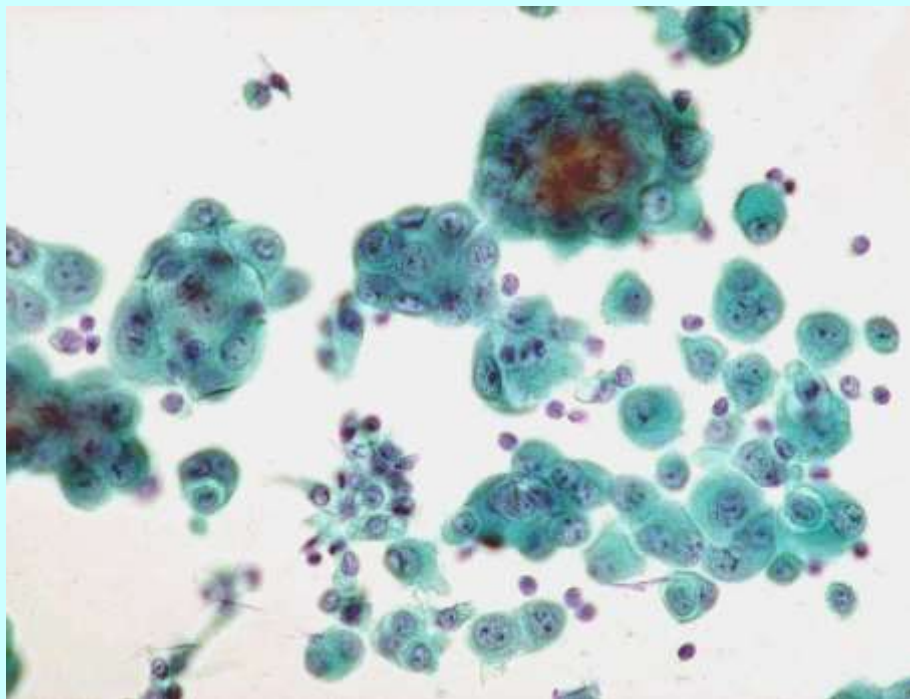
検討課題

1. 蓄積された中皮腫細胞所見を再検証し、所見用語の統一化と定義について検討する
2. 上皮型中皮腫約200症例・反応性中皮細胞約50症例、腺癌例約80例を用いて細胞形態の特徴による診断精度(感度、特異度)を検証する。
3. 中皮腫細胞診断基準作成後、科学的根拠を検証する。
4. 腺癌細胞や反応性中皮細胞と中皮腫細胞の鑑別根拠を検証する。
5. 肉腫型、特殊型中皮腫細胞所見について明らかにする。
6. 報告様式について検討し、臨床現場での検査や治療選択に資する。
6. 胸水細胞診標本作製法技術、セルブロック作製法を確立する

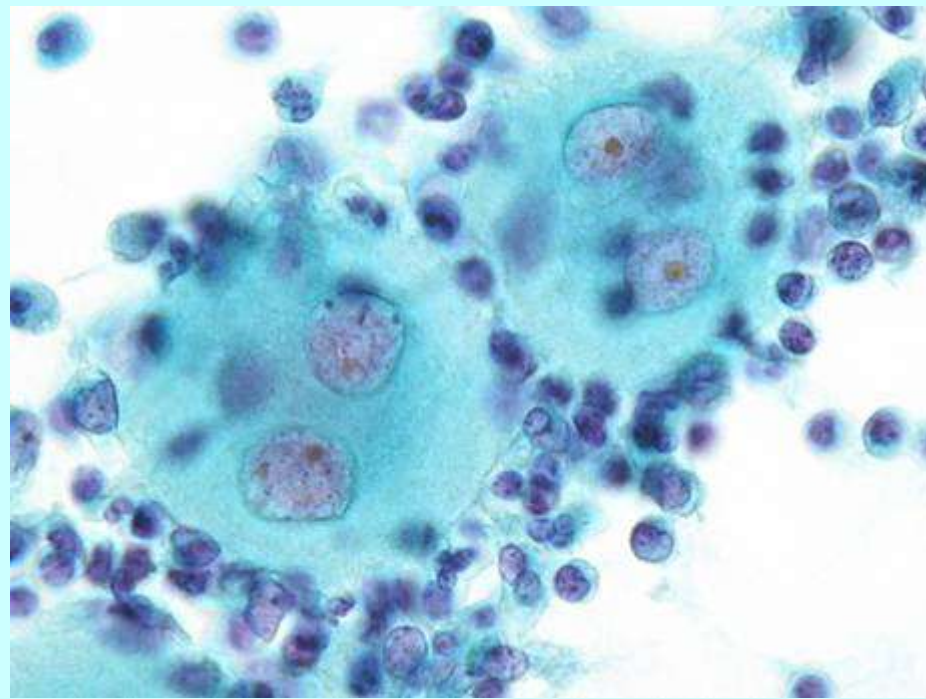
所見用語の統一と定義、診断基準作成のための評価方法の設定

1. 背景(組織球優位、リンパ球優位・リンパ球衛星状配列?、好中球優位など)
2. 細胞量(多い、少ない)
3. 集塊状形態(球状、乳頭状、平面的、花弁状、collagenous stromaなど)
4. 細胞相互関係(相互封入、窓形成、細胞相接所見、hump様細胞突起など)
5. 細胞質の形態(ライトグリーン好染性、細胞辺縁の不明瞭化、印環細胞様変化、核近傍重厚感など)
6. 核所見(核形不整、腫大、多核化、核の配列、クロマチンなど)
7. その他(オレンジ好性細胞の出現など)

背景：組織球・リンパ球

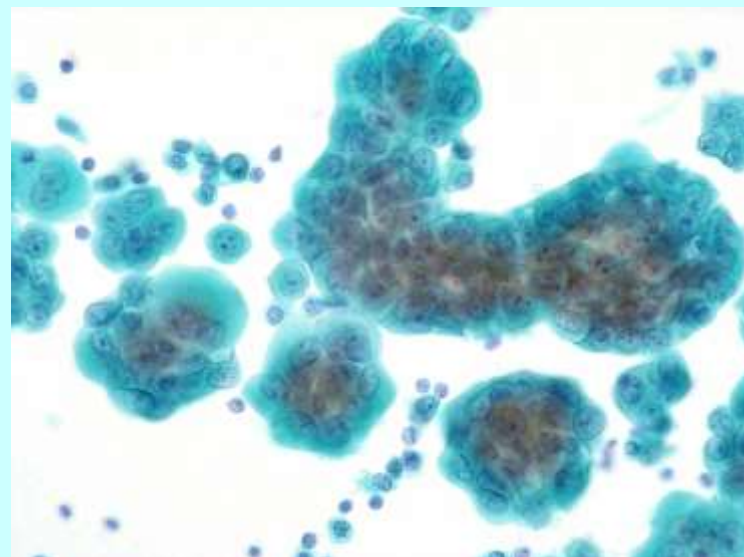
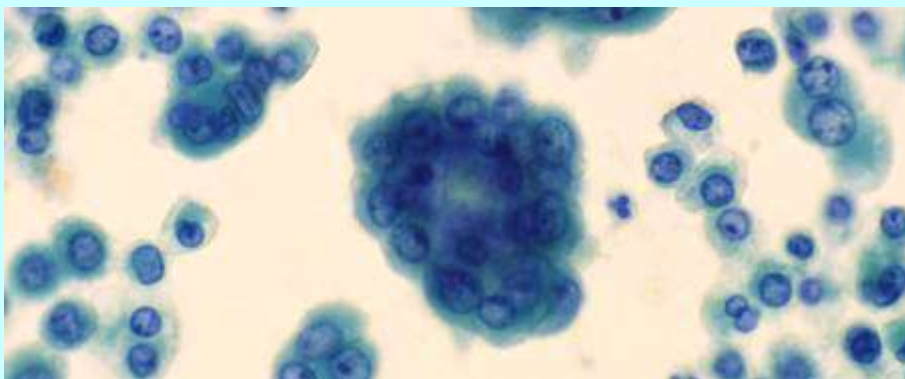
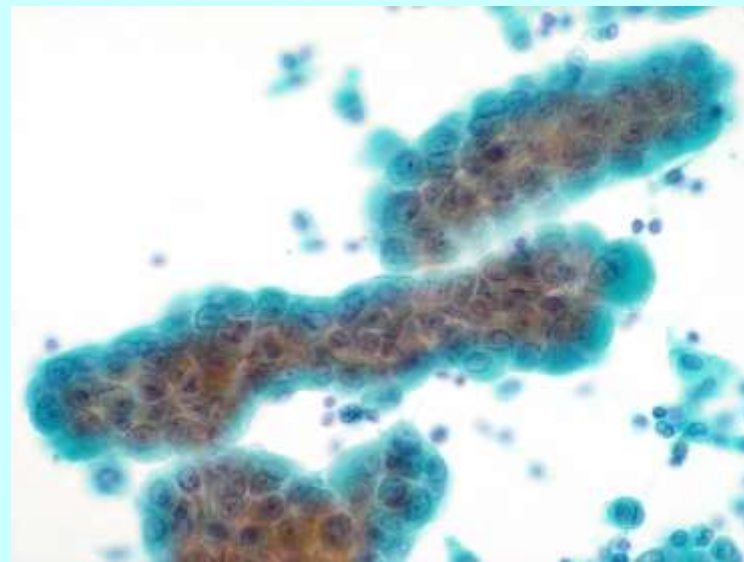
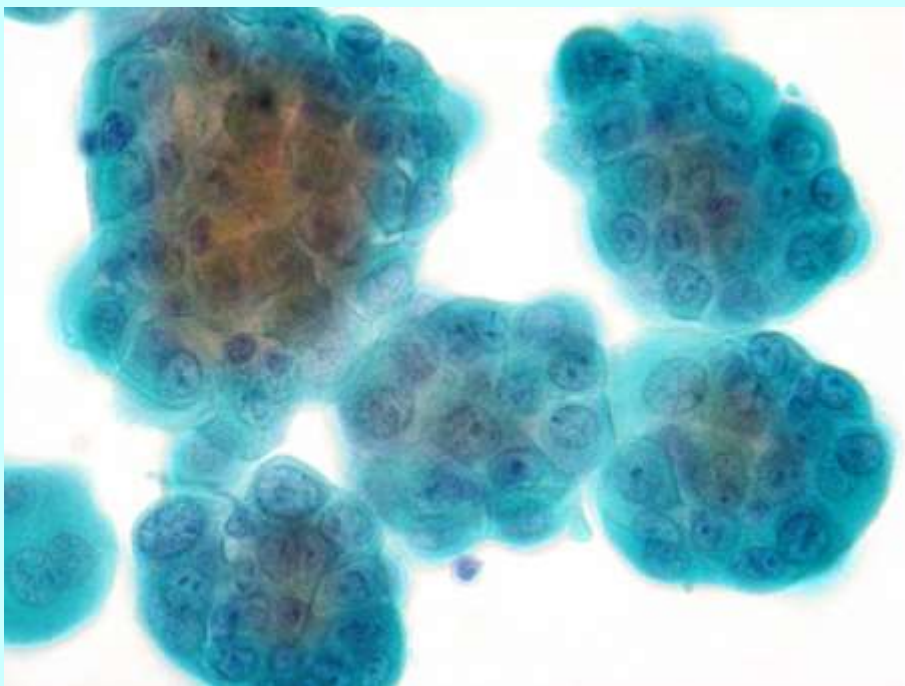


リンパ球



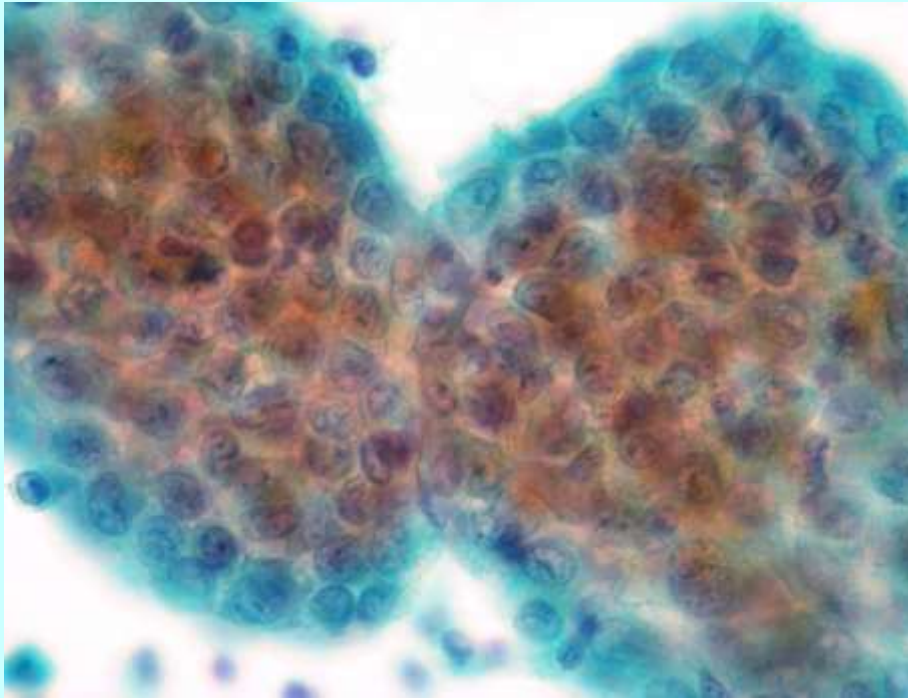
衛星状リンパ球配列

集塊2：球状・乳頭状

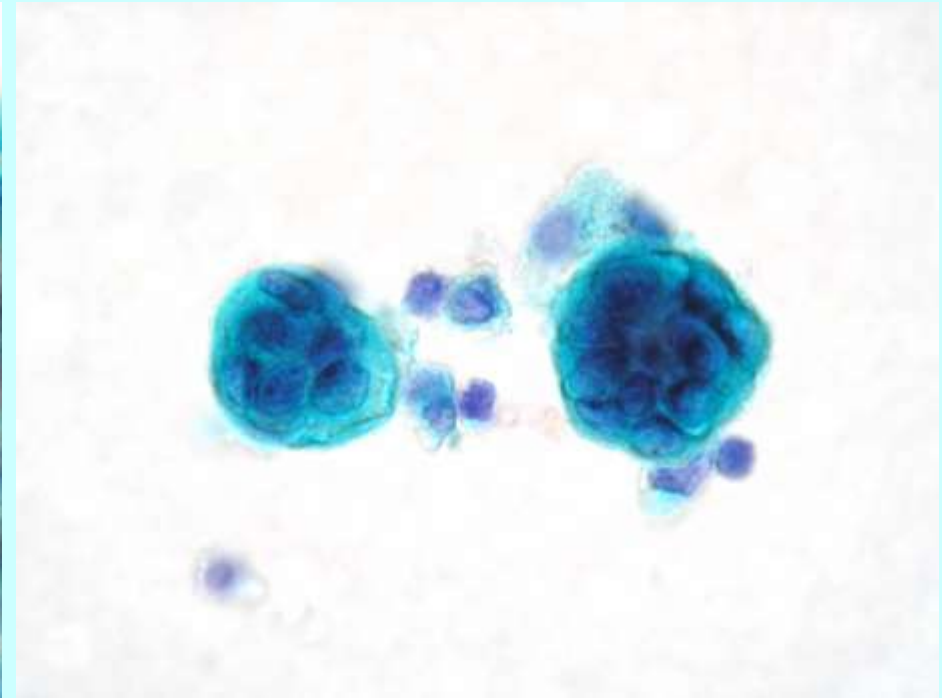


20個以上の細胞で構成される集塊

集塊3: 集塊の大きさの相違 (大集塊、小集塊)

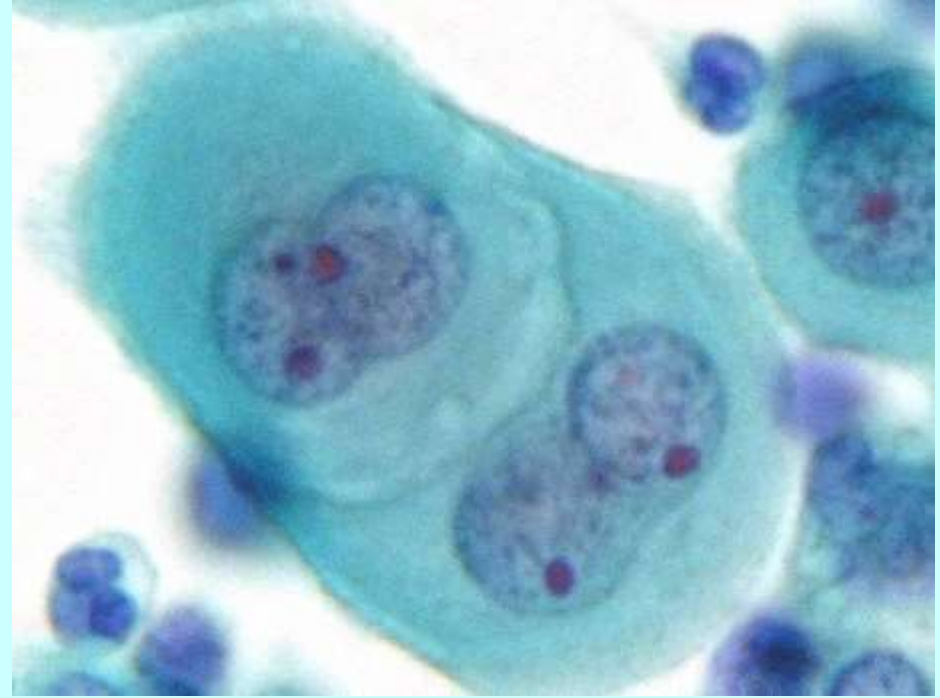
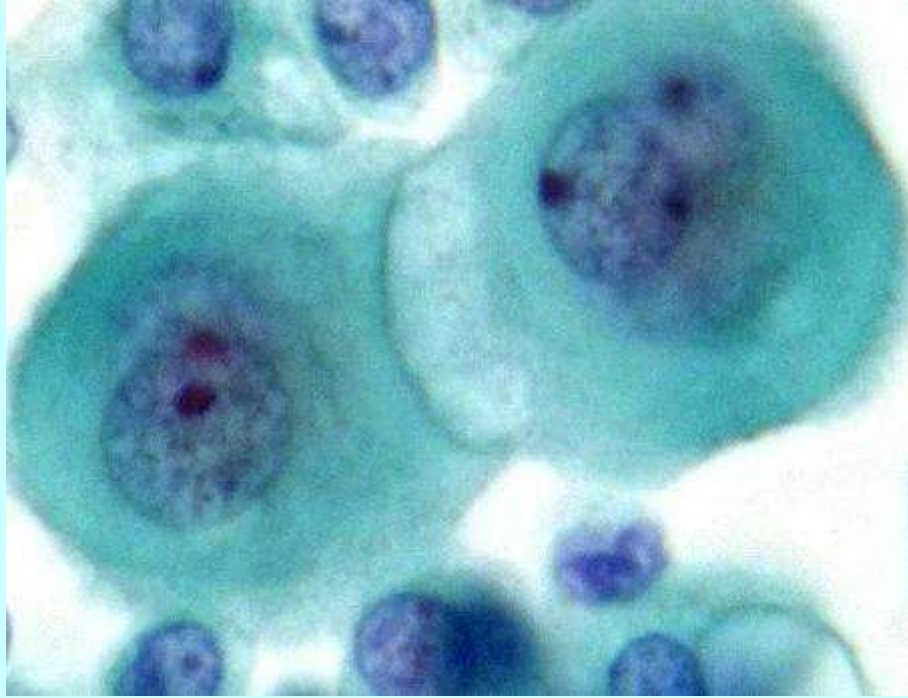


大集塊(100個以上の細胞集塊)



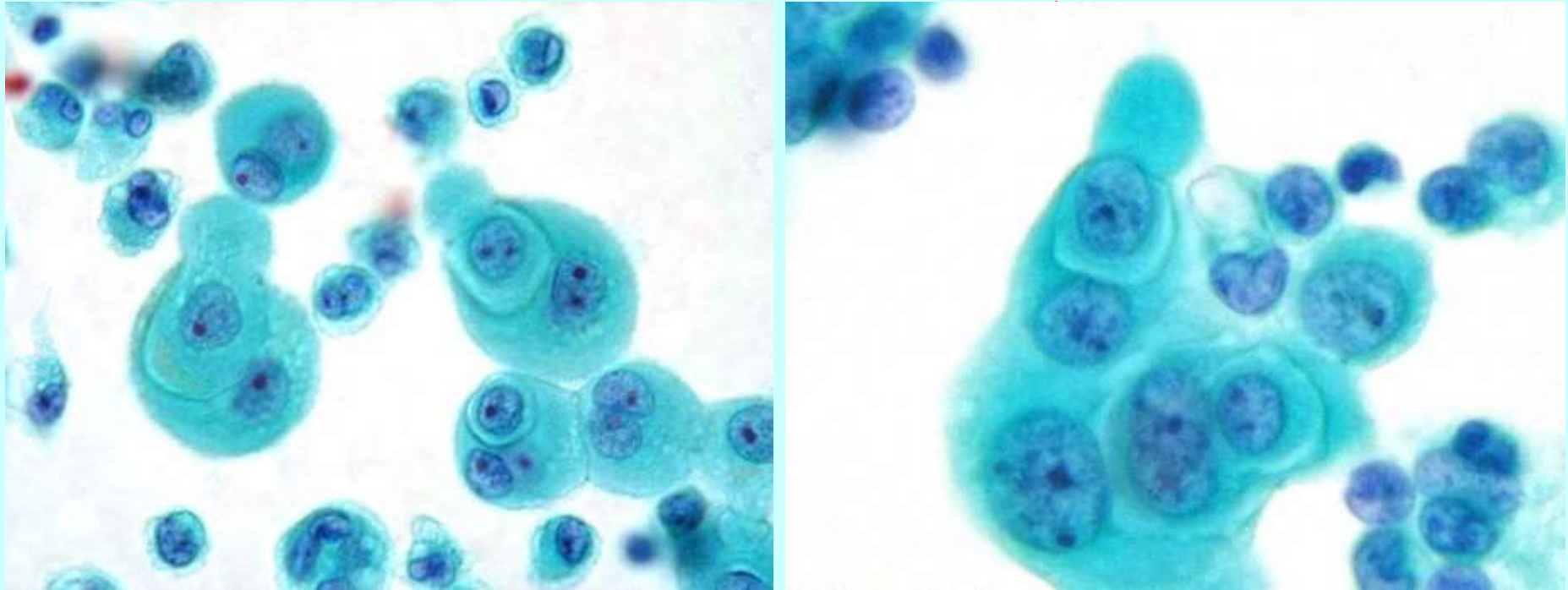
小集塊(20個以下の細胞集塊)

相互封入所見1



相互封入所見2

(*hump* 様細胞質突起を有する鑄型細胞)

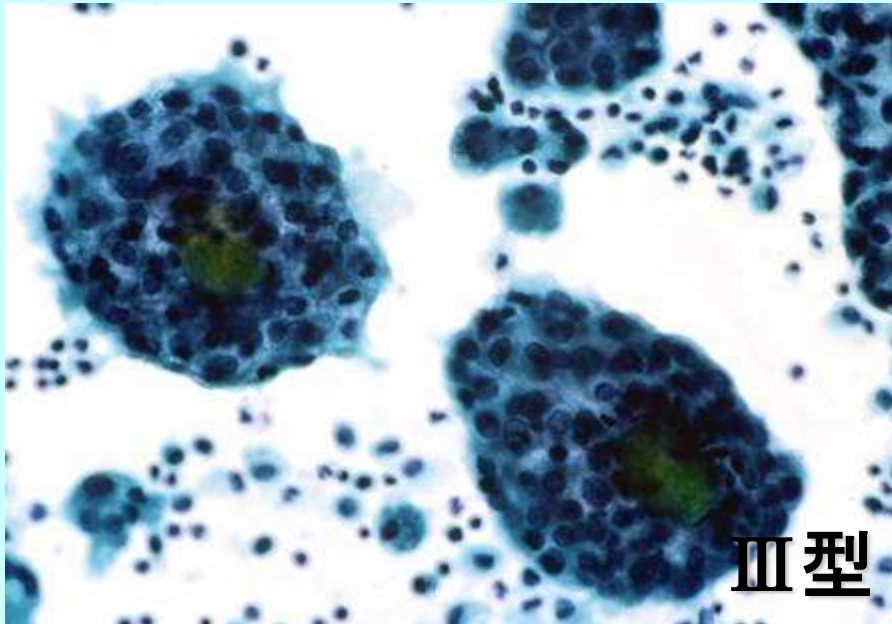
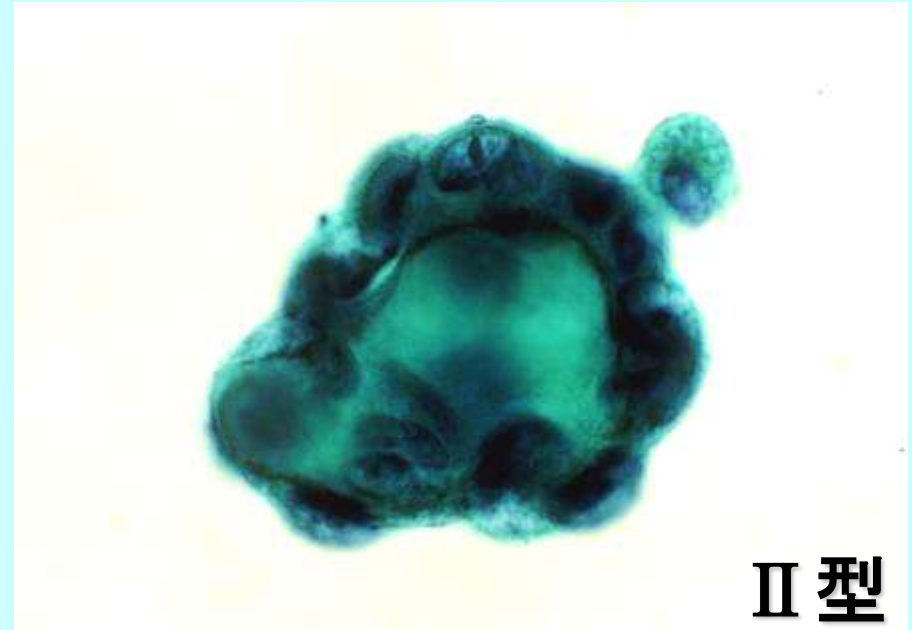
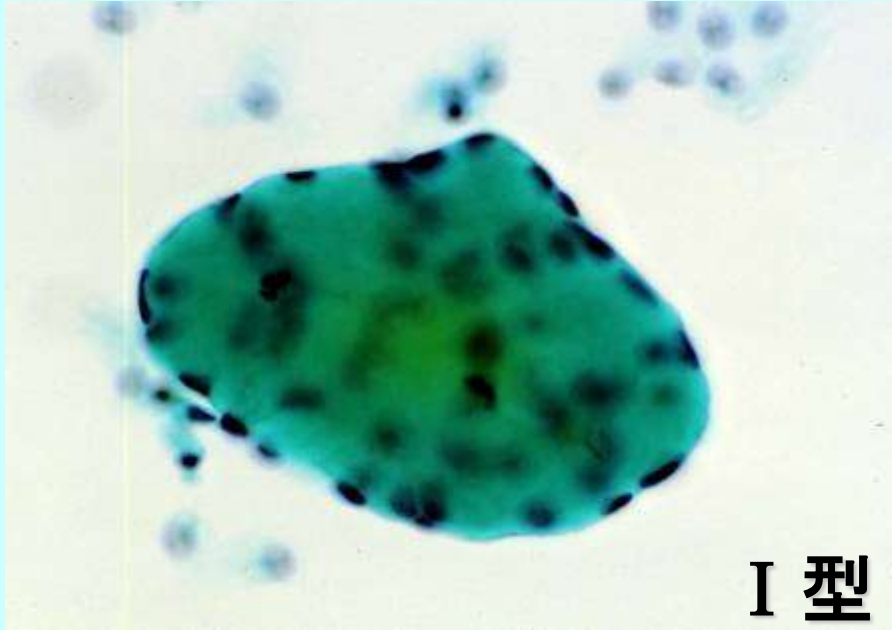


*Hump*様細胞質突起は、主として2個の細胞からなるいわゆる相互封入像で、ライトグリーン好染性のコブ状の突起を指す(矢印)。

侵入細胞によって核は押しやられ、細胞質は侵入細胞を取り囲む。侵入細胞の取り残された細胞質がコブ状の細胞質突起として観察される。

日本臨床細胞学会誌 第42巻 第1号、2003年、p10－16

I ～ III型のcollagenous stromaを含有する細胞集塊

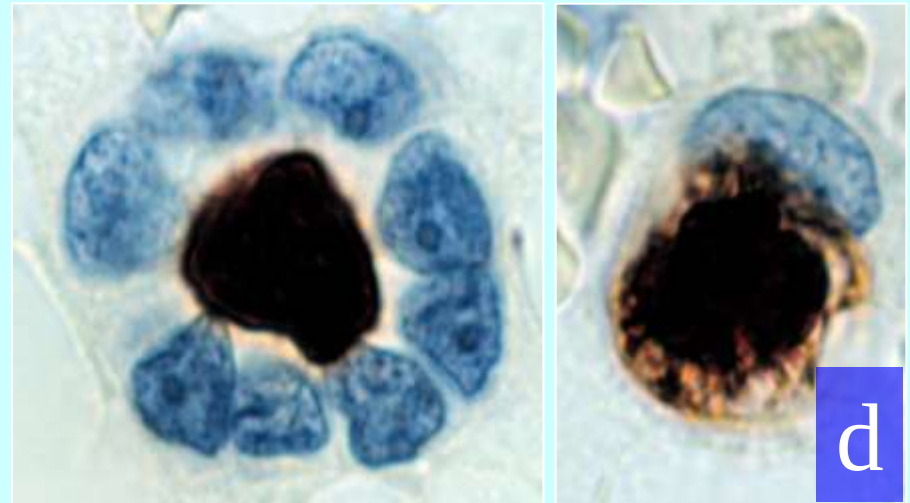
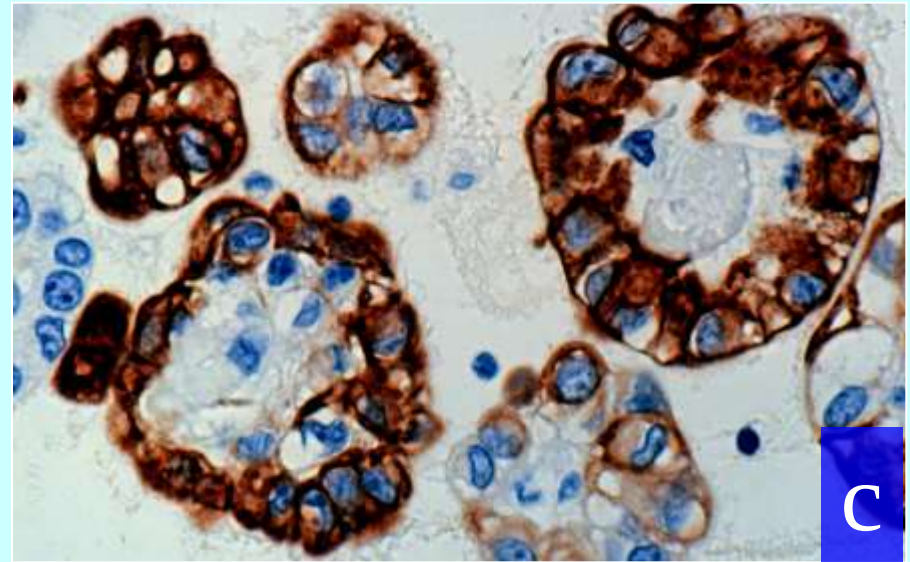
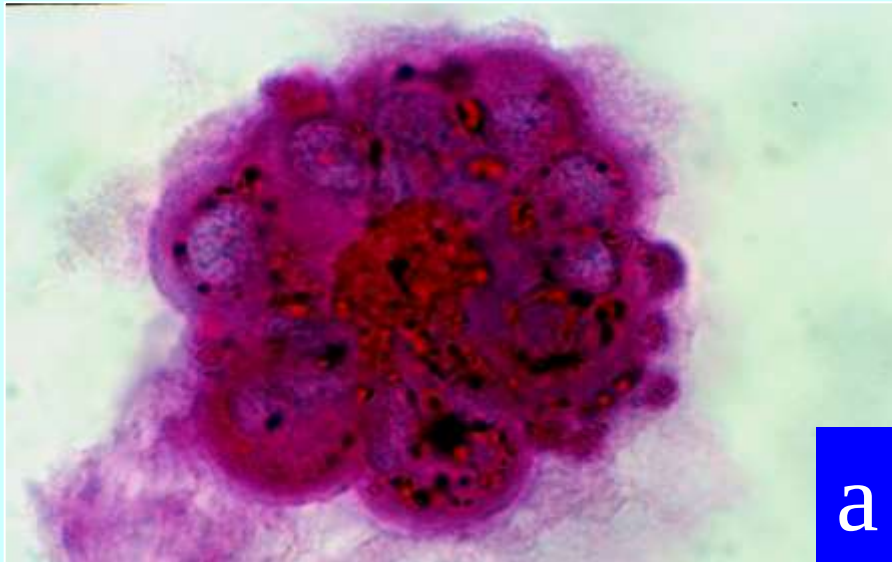


I 型: 菲薄で扁平な細胞を
少数認めるもの.

II 型: 1～2層の立方状細胞を
認めるもの.

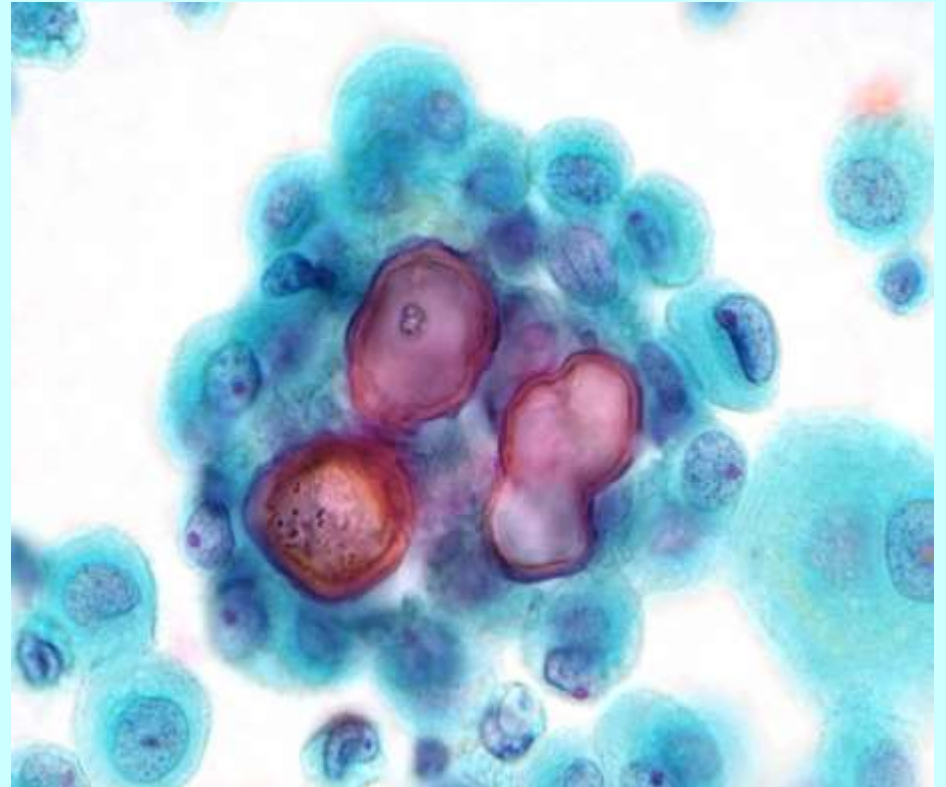
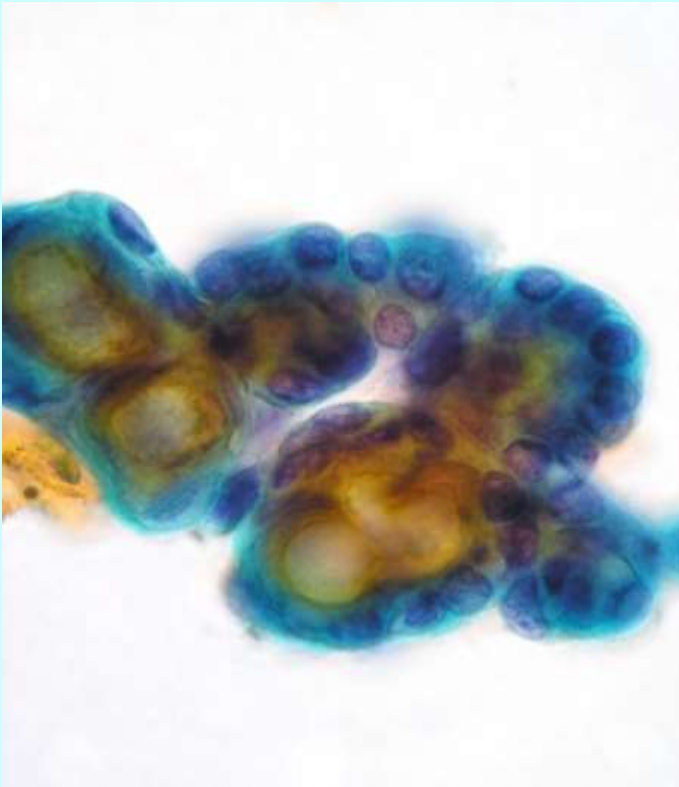
III 型: 3層以上の細胞を認める
もの.

Type II Collagenous stroma (CS)



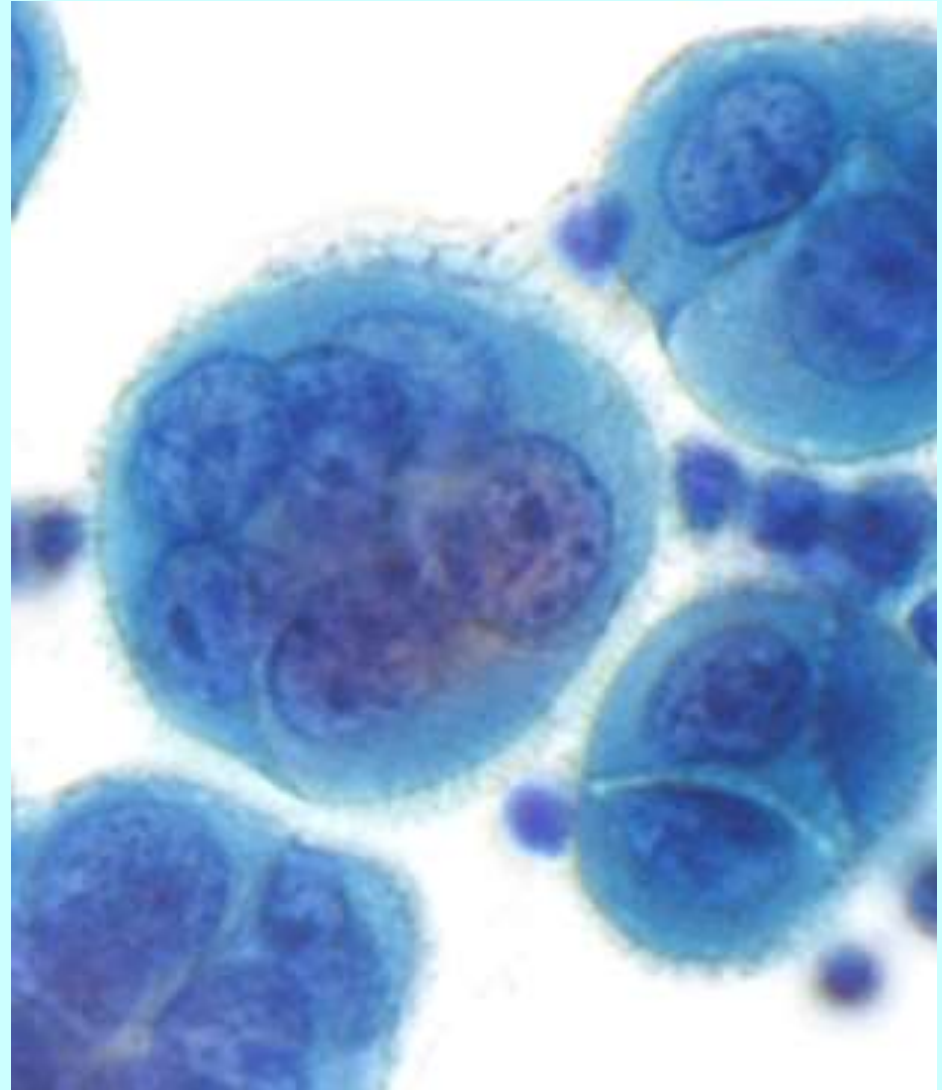
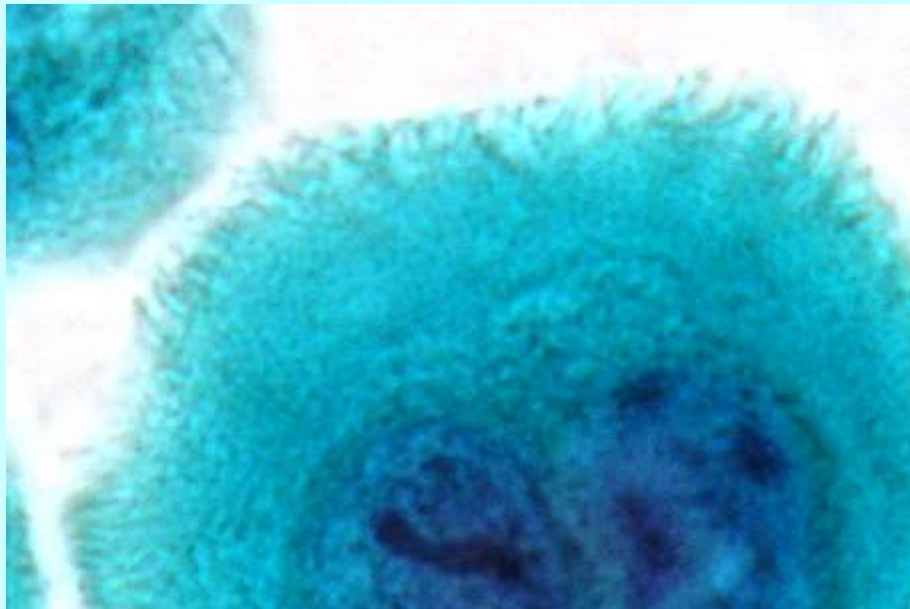
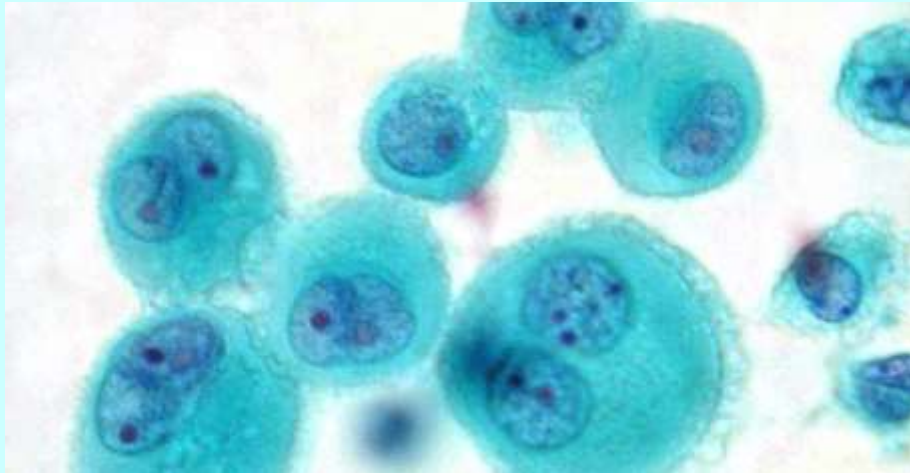
Type II CS (恶性中皮腫) A. PAS, B. PAS after diastase digestion
C. D2-40, D. CS is positive for type IV collagen. (immunocytochemistry).

Collagenous stroma (石灰化小体様構造)



石灰化小体様構造

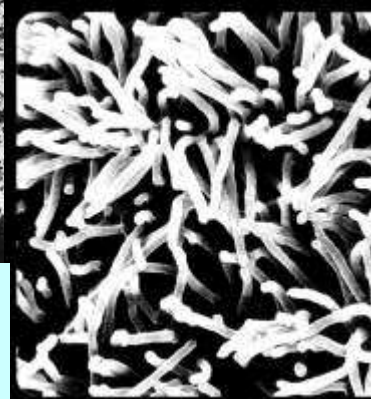
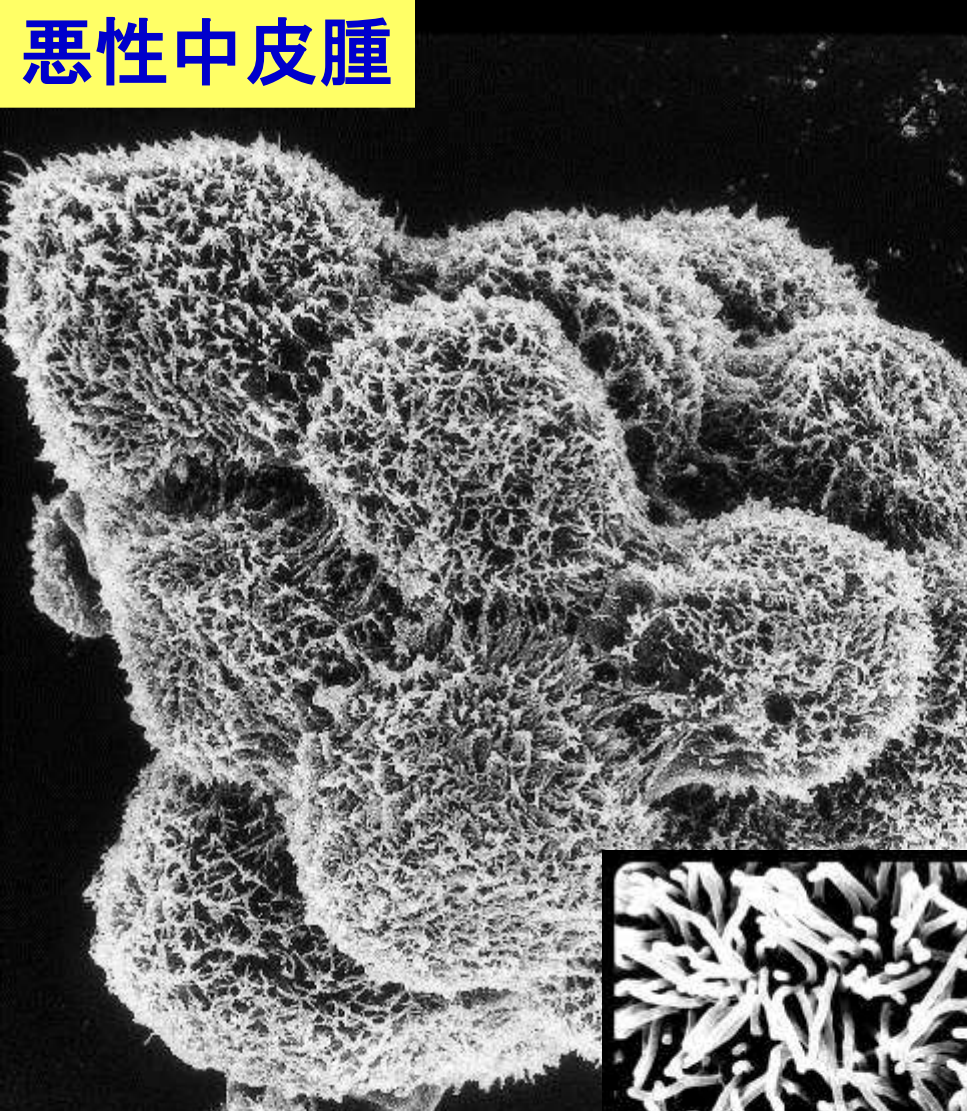
細胞辺縁の不明瞭化



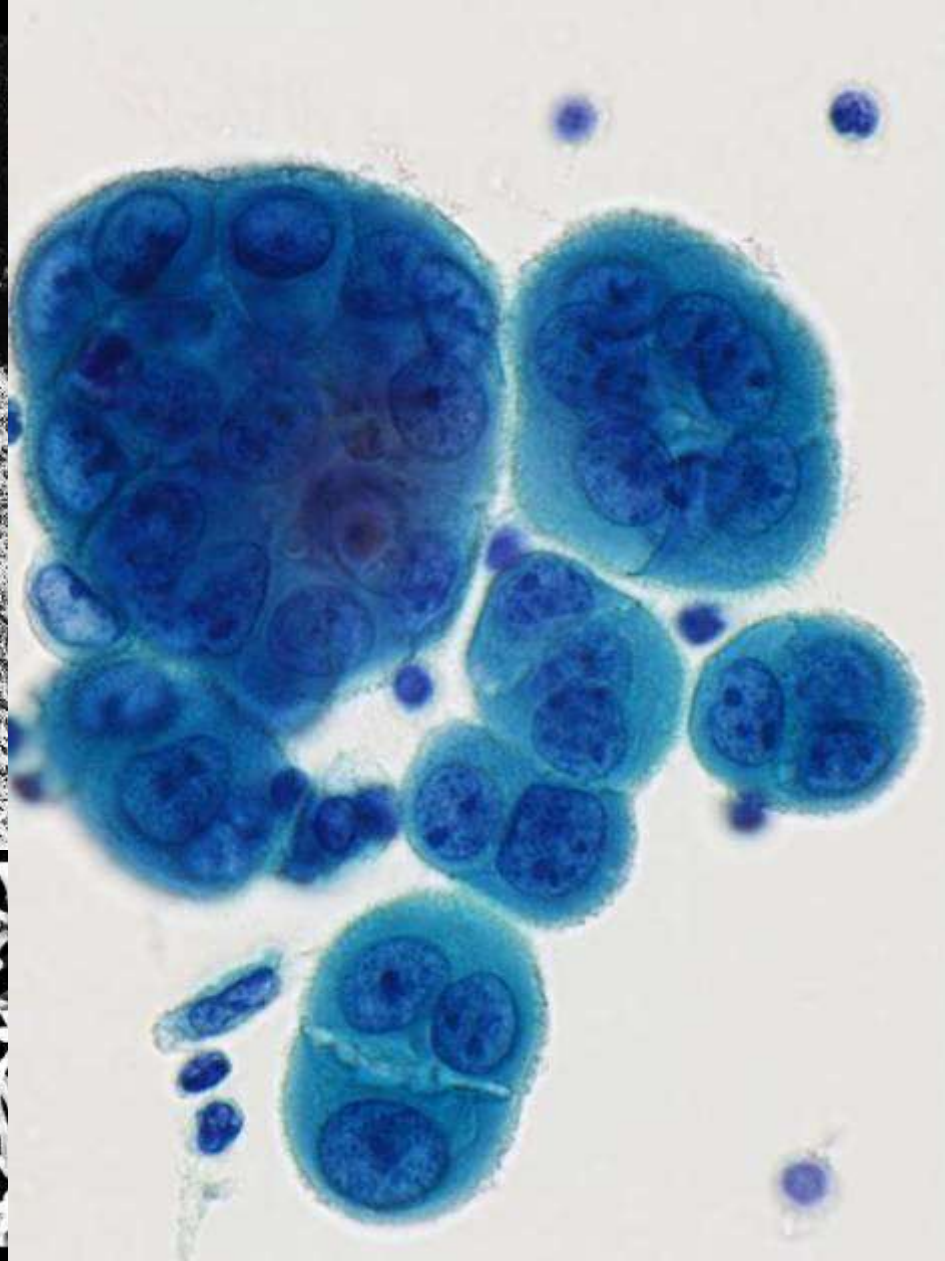
発達した微絨毛

細胞質辺縁の性状

悪性中皮腫

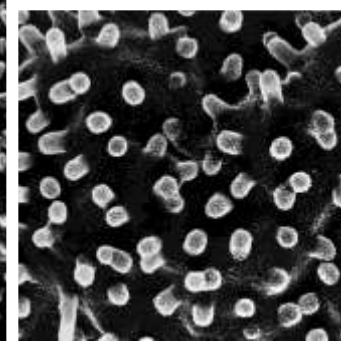
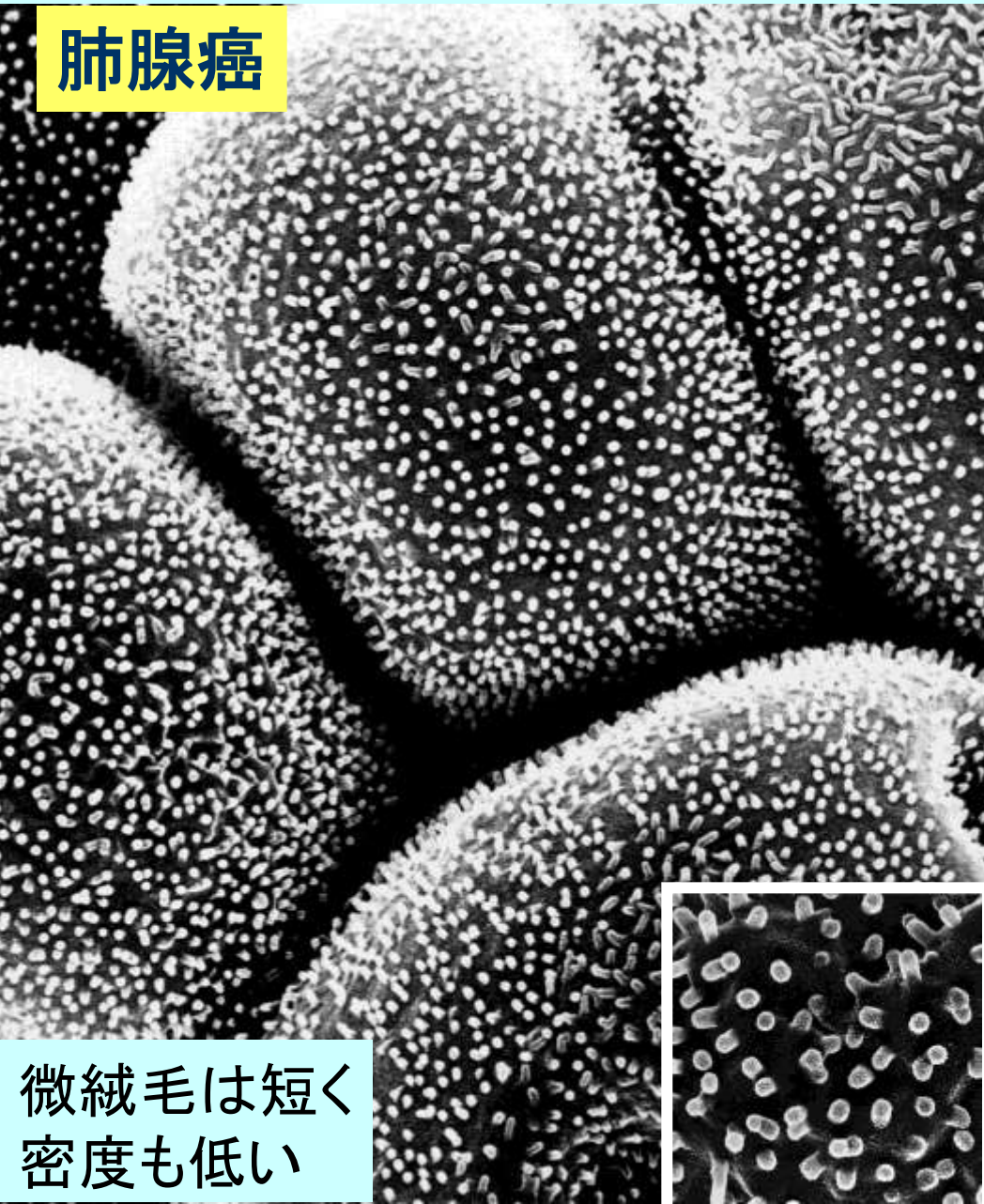


微絨毛は細長く
全周性に密集して存在

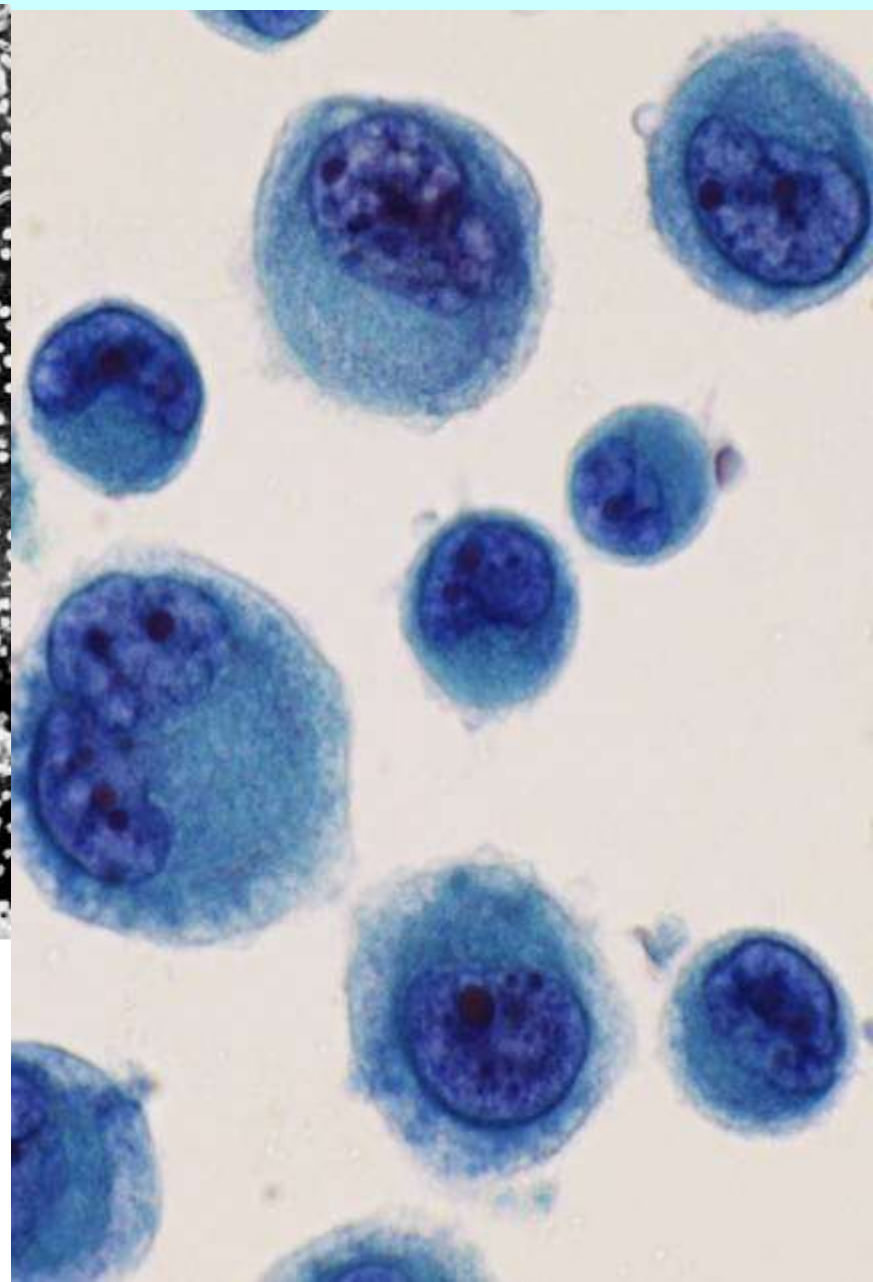


細胞質辺縁の性状

肺腺癌

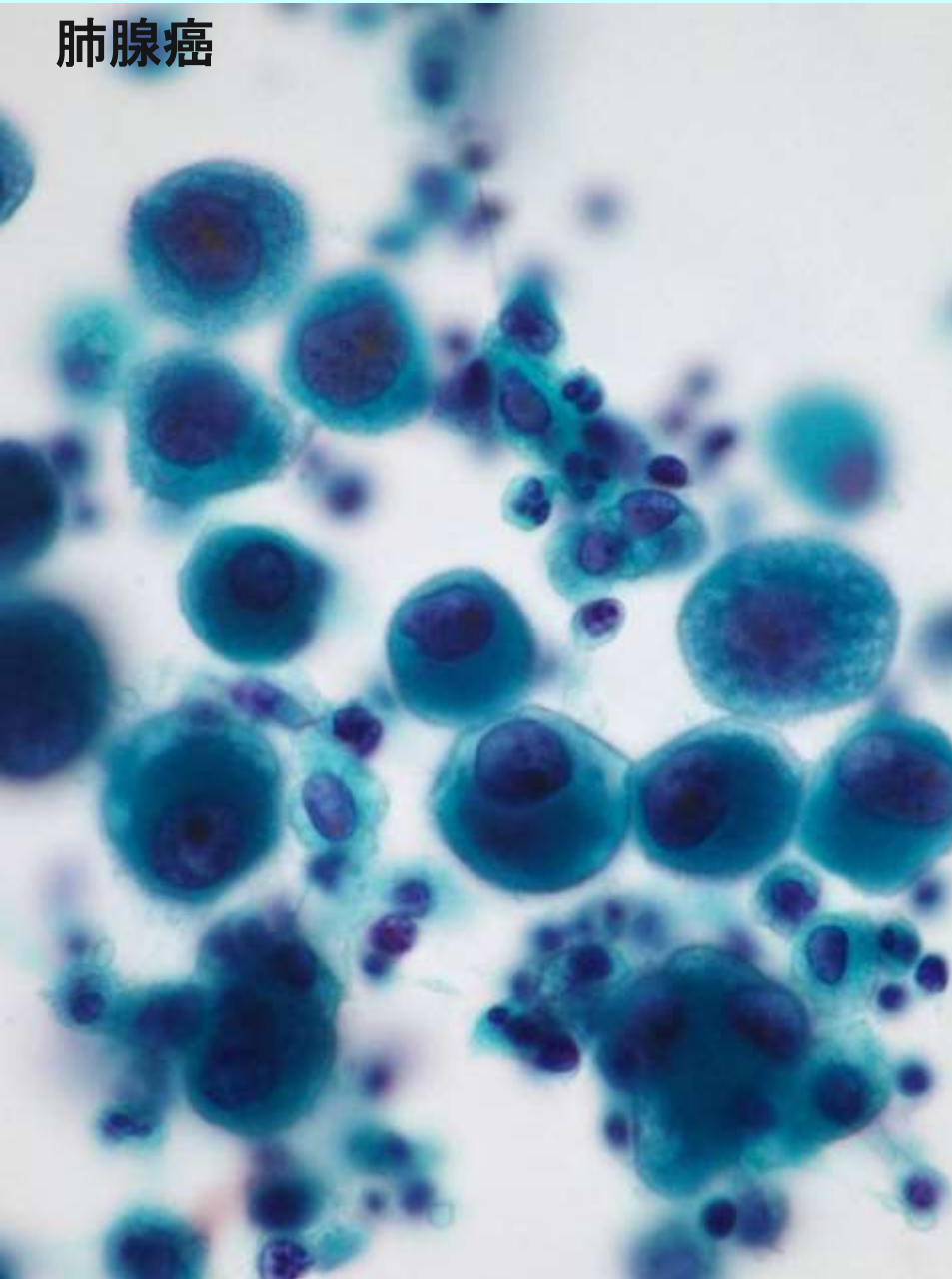


微絨毛は短く
密度も低い

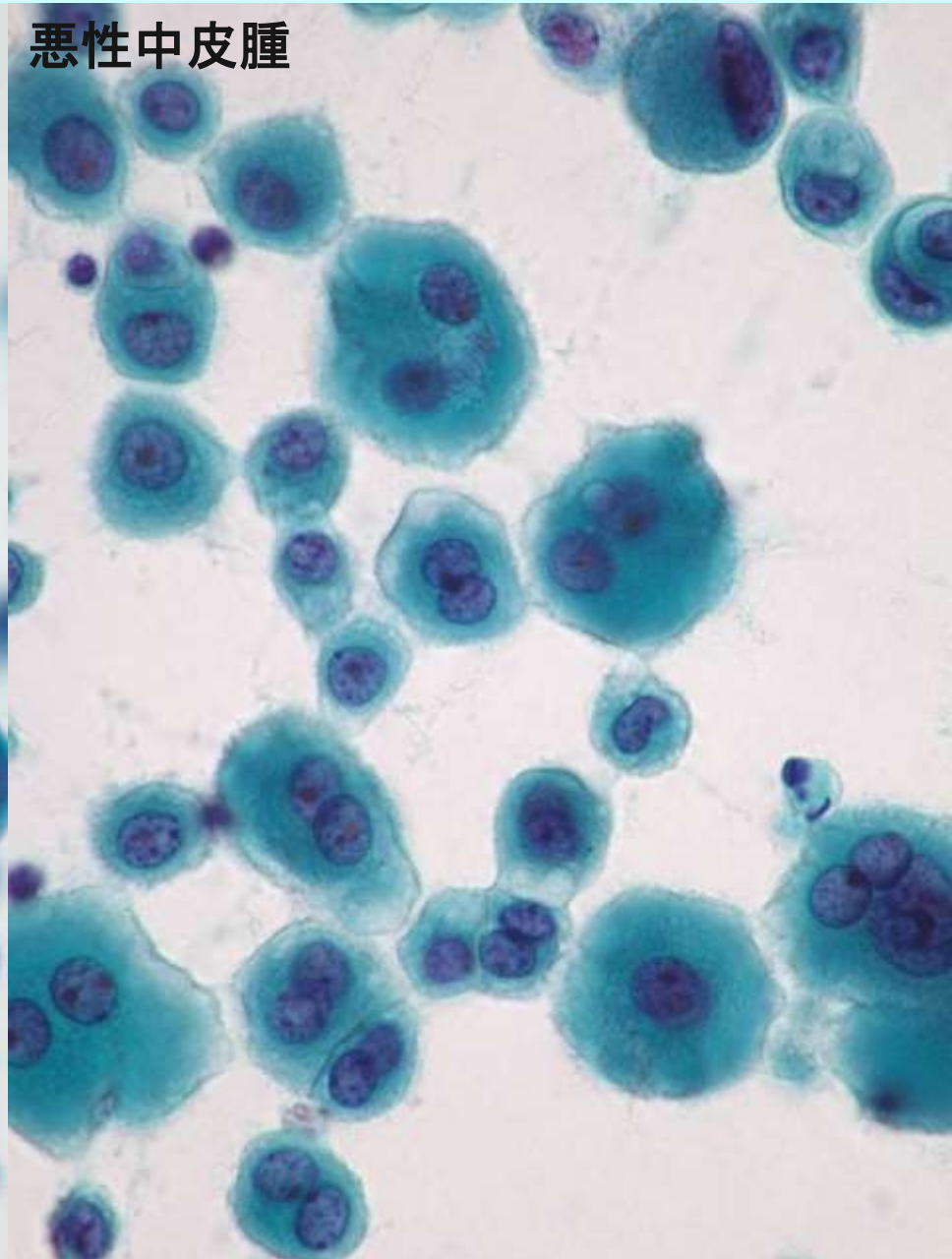


惡性中皮腫 vs 肺腺癌

肺腺癌

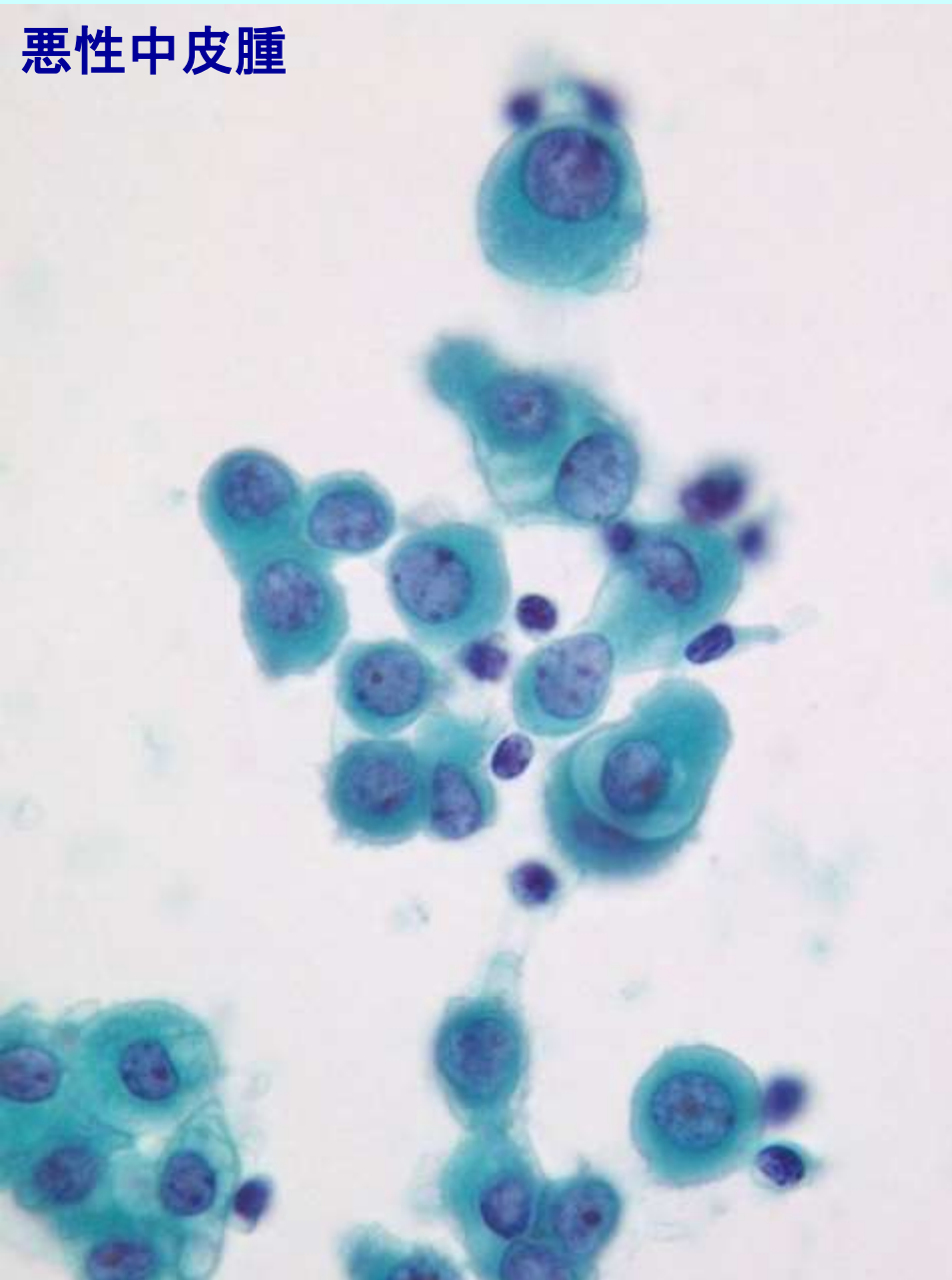


惡性中皮腫

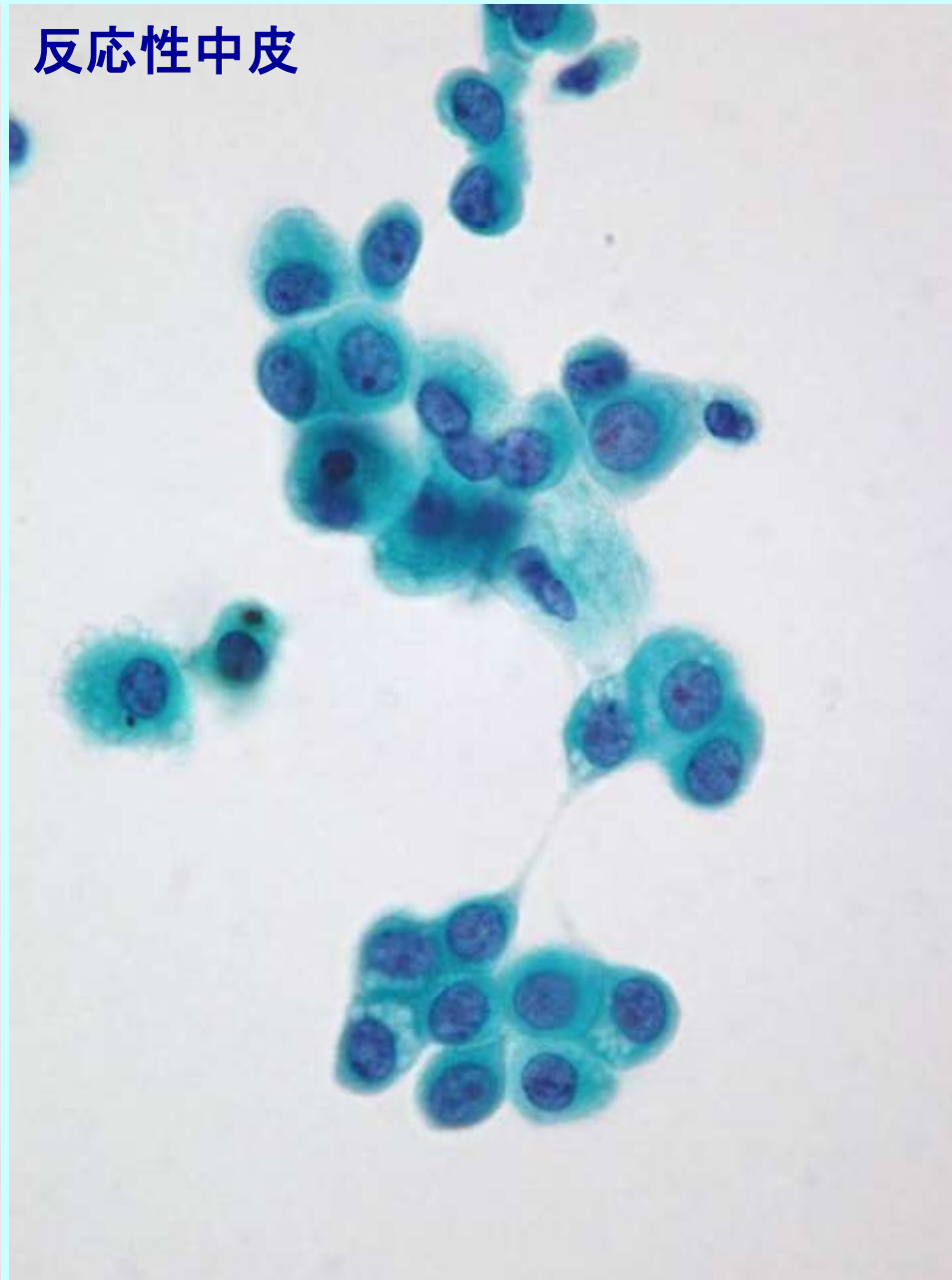


恶性中皮腫 vs 反応性中皮

恶性中皮腫



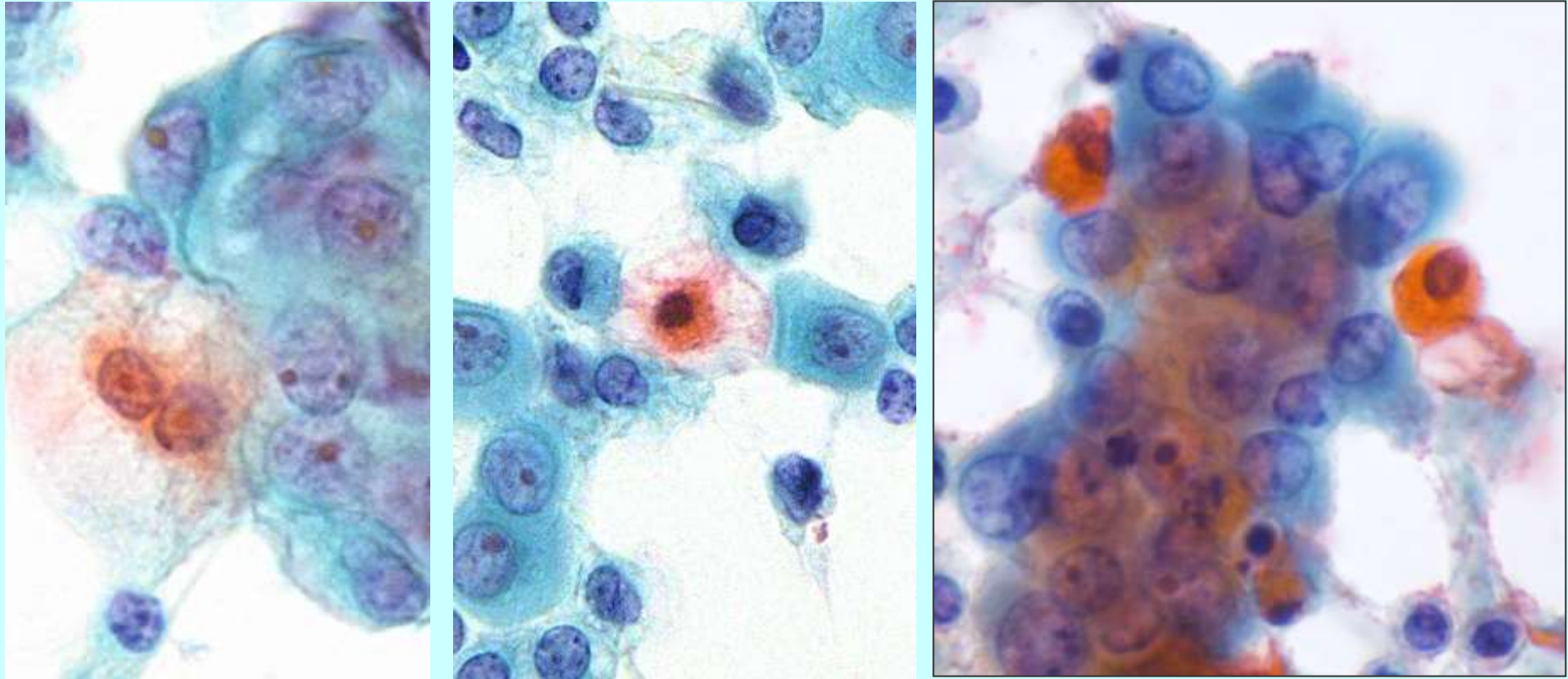
反応性中皮



悪性中皮腫の細胞形態の特徴

	悪性中皮腫	反応性中皮	腺癌
出現様式	細胞多数 (集塊状、孤在性)	細胞少数	症例により様々
細胞集塊	球状、乳頭状 孤在性細胞との移行像	平面的な出現	乳頭状集塊と孤在性細胞の混在
細胞質	辺縁は不明瞭 重厚感を有する (特に孤在性細胞)	辺縁はやや不明瞭 やや重厚感を示す	辺縁は明瞭 空胞状や淡明 一部でやや重厚感
結合性	細胞相接像あり hump様細胞突起多い	細胞相接像あり 細胞相互封入像は少数	細胞相互封入像あり hump様細胞突起少ない
核	中心性 類円形で均一感 多核細胞(均一感あり)	中心性 軽度の大小不同性 多核細胞	偏在性 核形不整・大小不同性 多核細胞(均一感なし)
その他	オレンジ好性細胞 Ⅱ型Collagenous stroma	両者ともに目立たない	両者ともに目立たない (卵巣明細胞腺癌では Ⅱ型Collagenous stromaを認める)

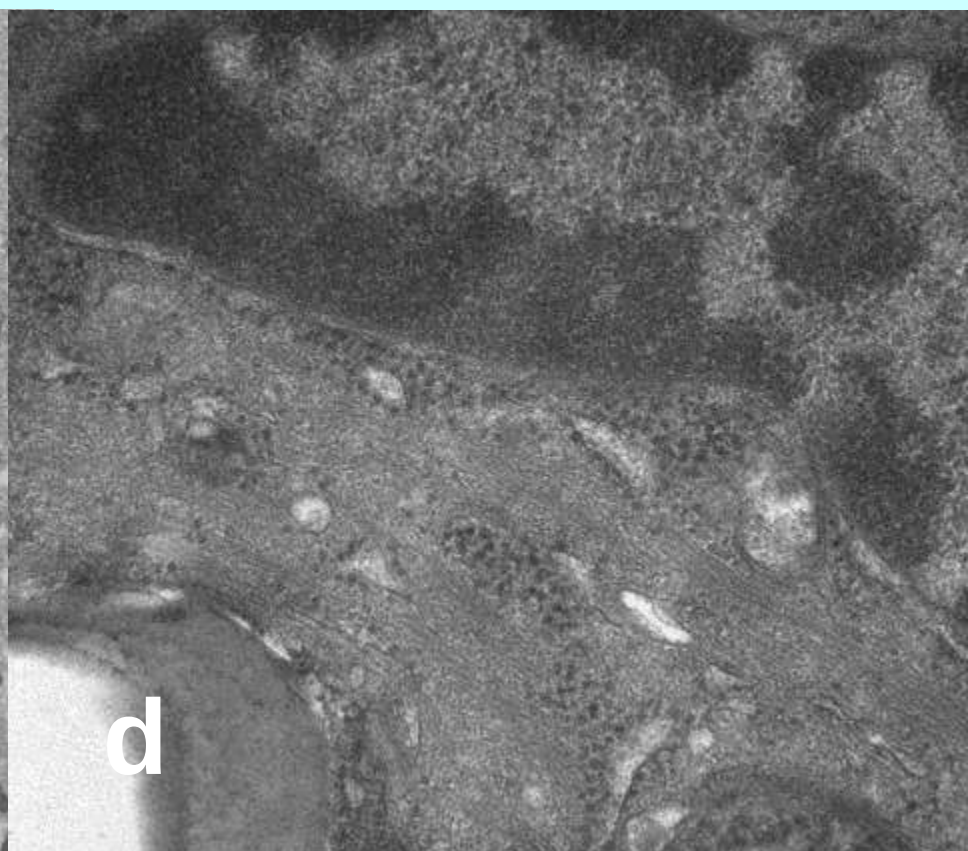
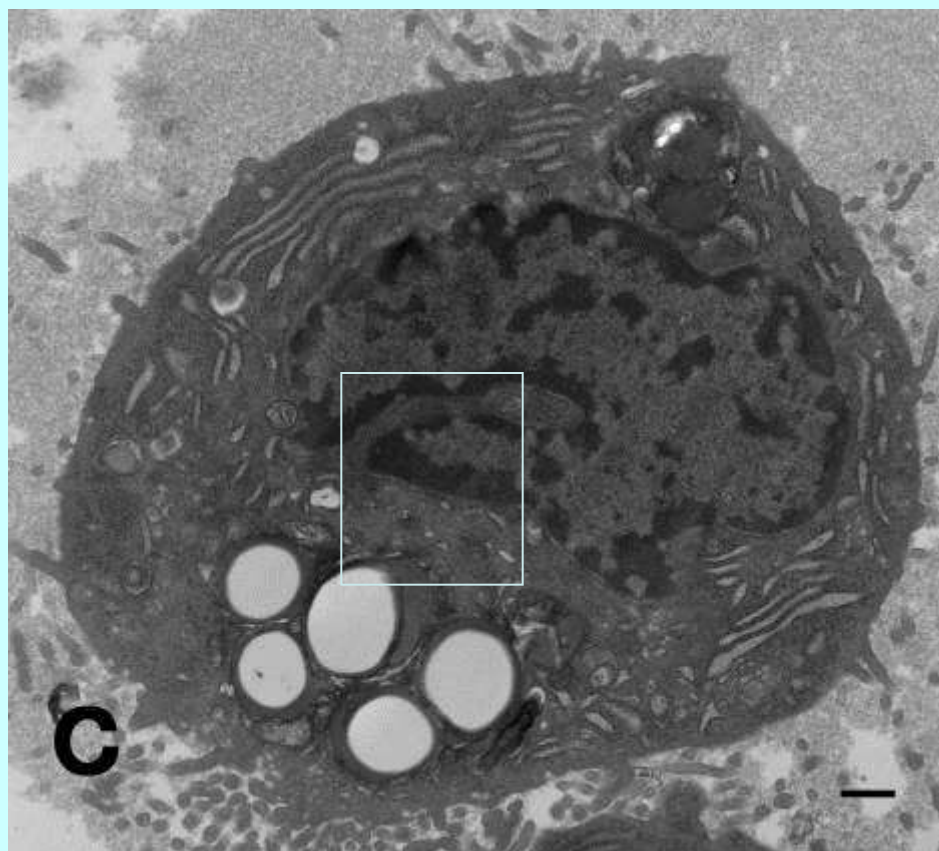
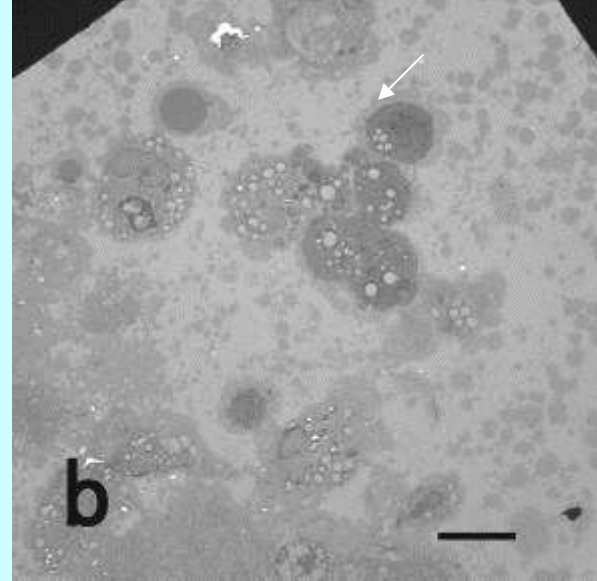
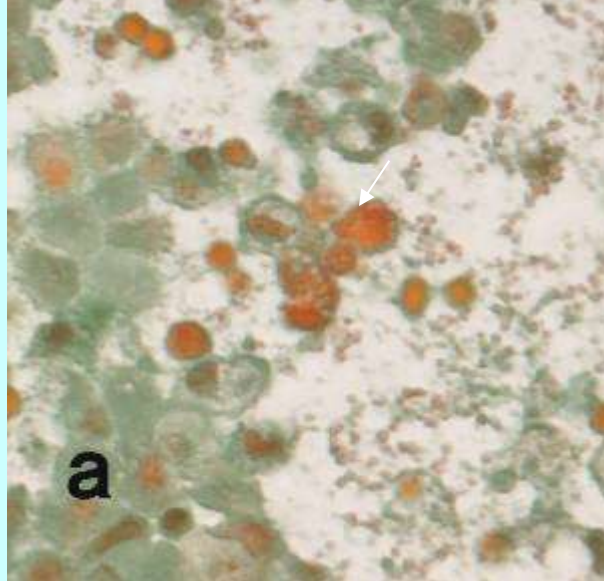
細胞質所見 (オレンジG好染性細胞)



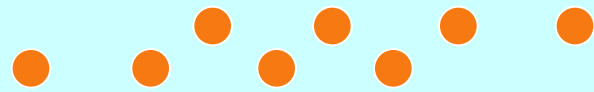
細胞質はオレンジGに好染し、核は濃縮しクロマチン構造の不明瞭化を呈する

体腔液検体中に認められたオレンジG好性細胞の検討

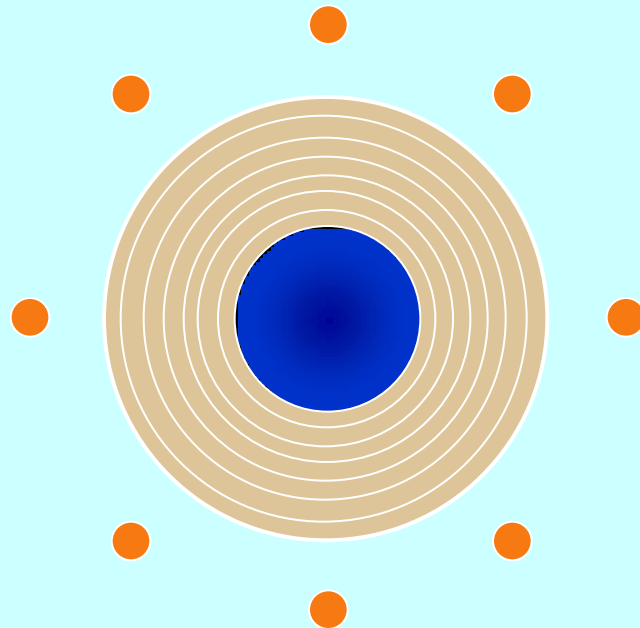
佐久間暢夫、亀井敏昭他3名 日臨細胞誌 47(5):351-354,2008



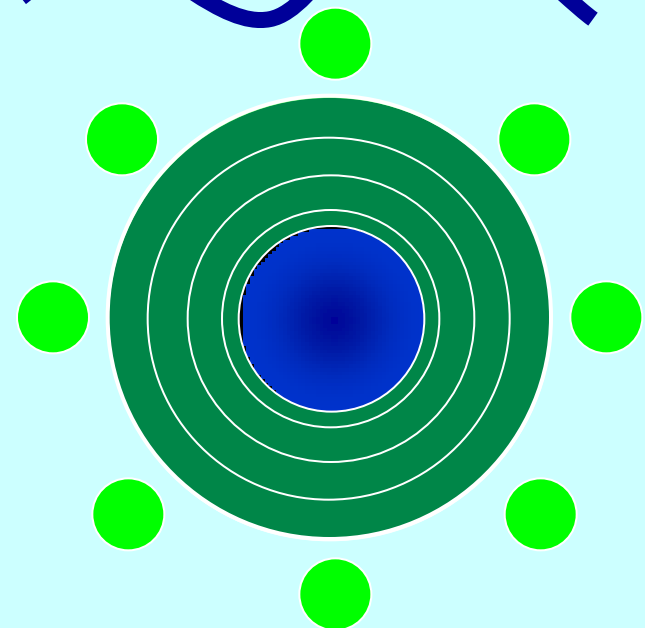
オレンジG好性細胞 (pseudokeratosis)



Orange G (MW452)

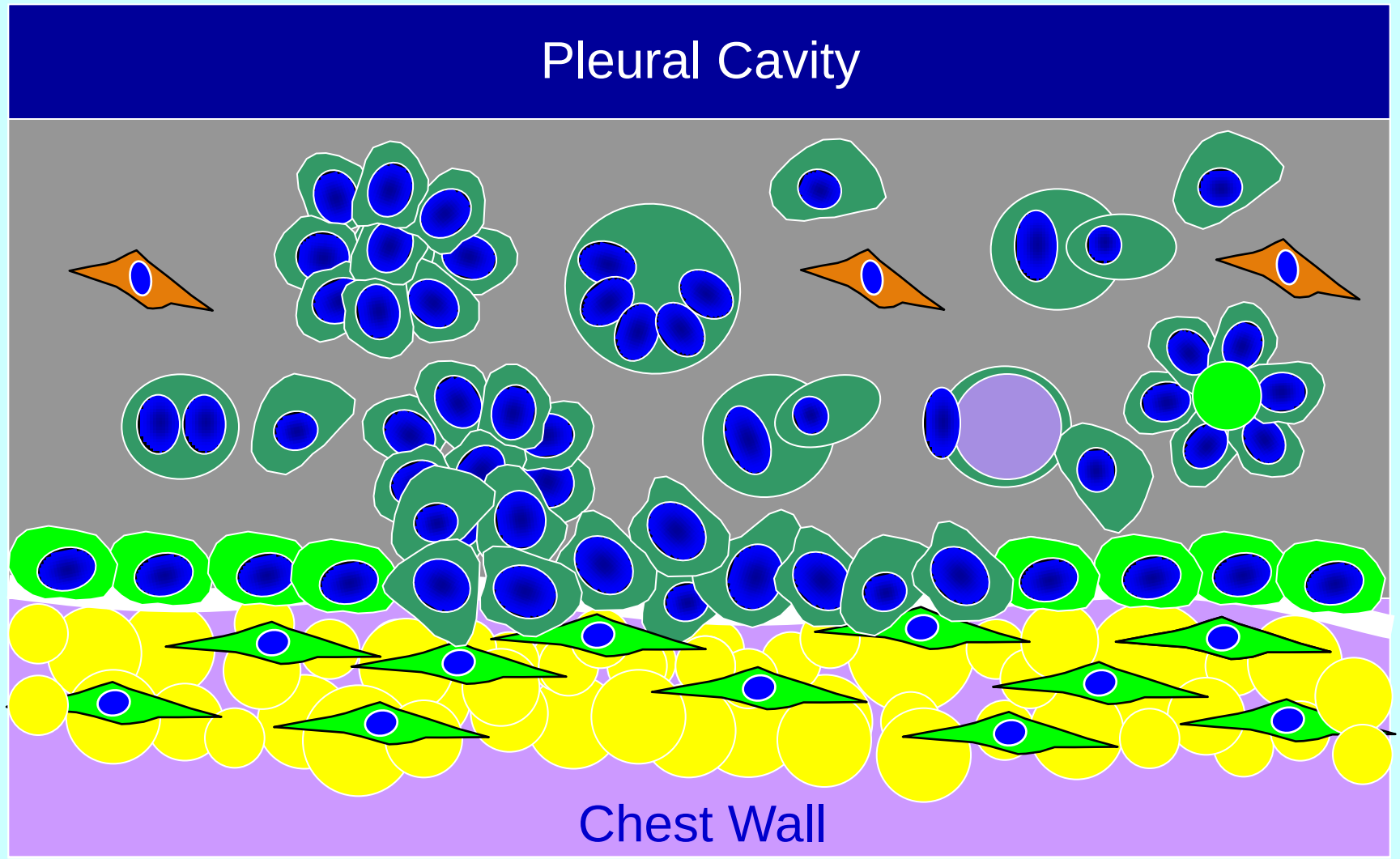


Light green (MW691)



オレンジG < エオジン Y < ライトグリーン

中皮腫診断に有用な細胞所見



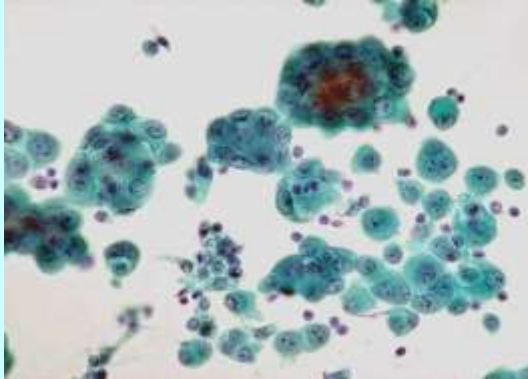
日本肺癌学会 細胞判定基準委員会
中皮腫細胞診評価WG



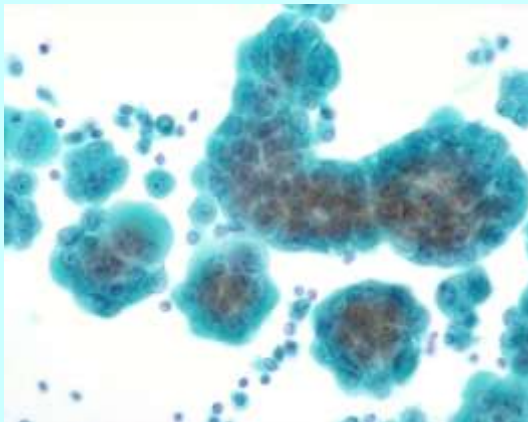
背景所見と細胞集塊の出現様式、出現形態

- 背景所見(背景の炎症細胞所見)
 - リンパ球優位
 - 組織球優位
 - 好中球優
- 出現様式(散在出現、集塊出現)
 - 孤在性
 - 2～4個
 - 5～10個
 - 11～100個
 - 100個以上
- 出現形態(細胞集塊の形態)
 - 球状、乳頭状

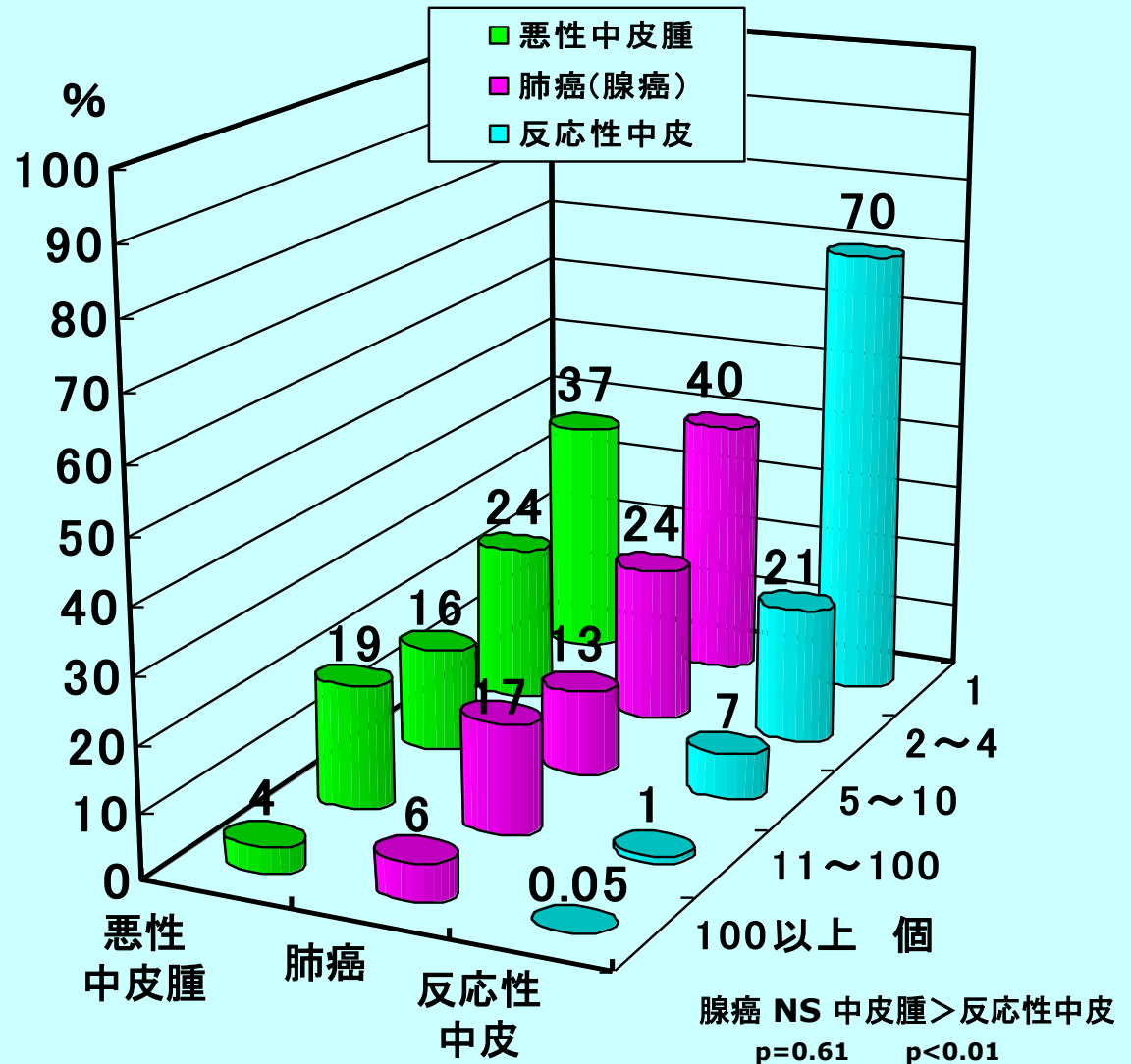
細胞集塊の出現様式



孤立性、2-4個、5-10個

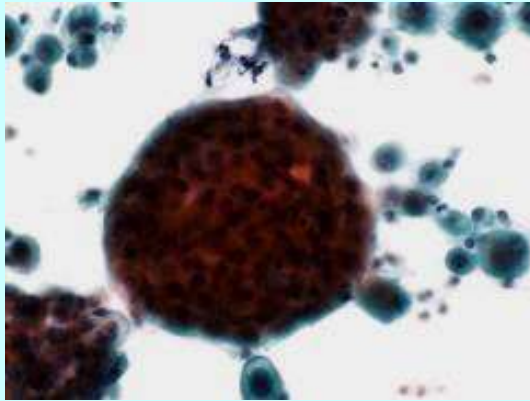


100個以上

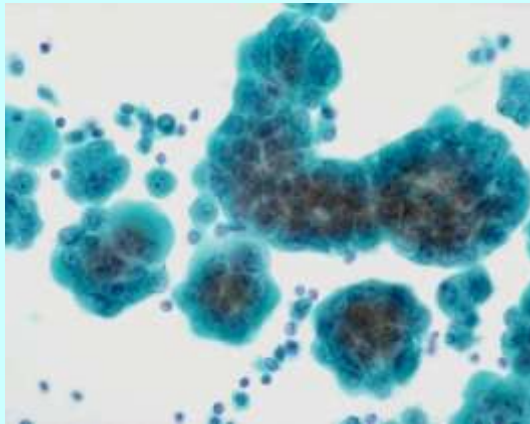


10個以上の集塊を見たら腫瘍性病変を疑う

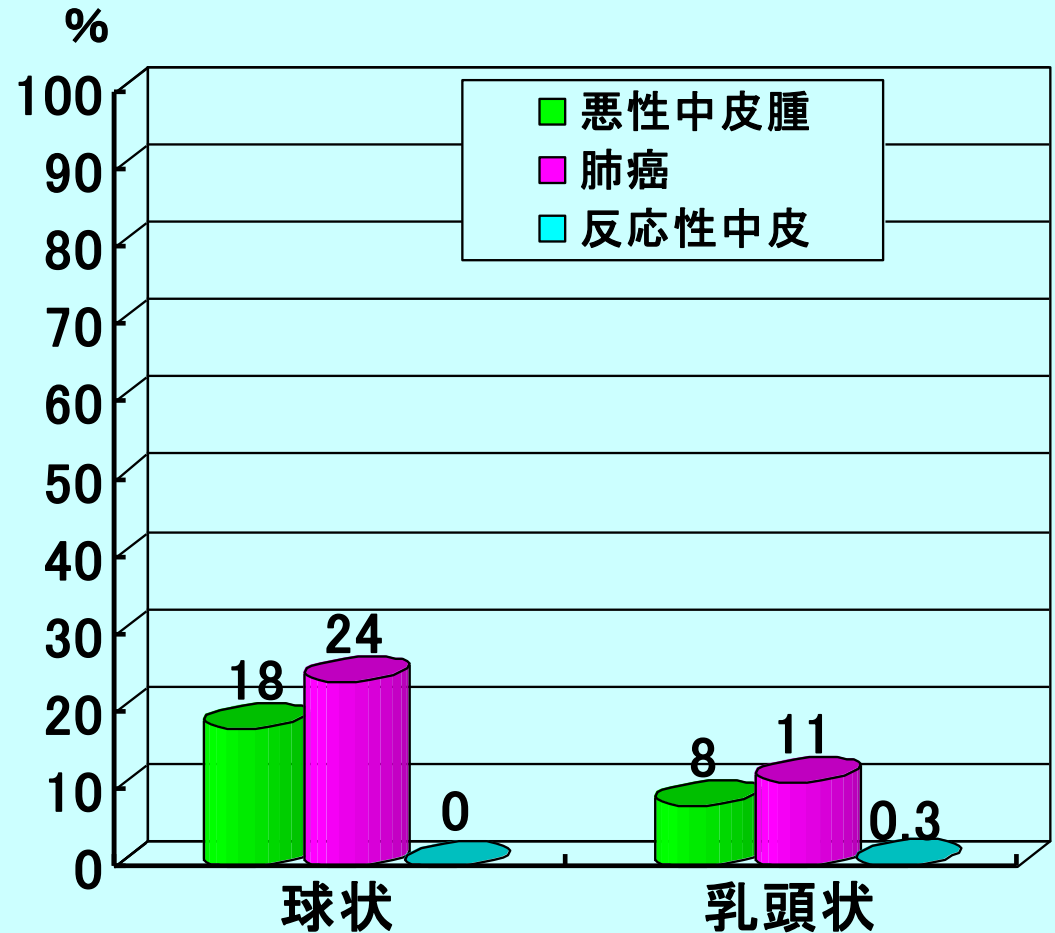
細胞集塊の出現形態比較



球状集塊



乳頭状集塊



腺癌 NS 中皮腫 > 反応性中皮

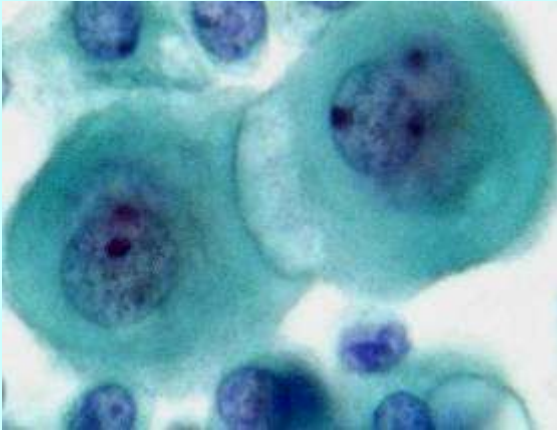
$p=0.61$

$p<0.01$

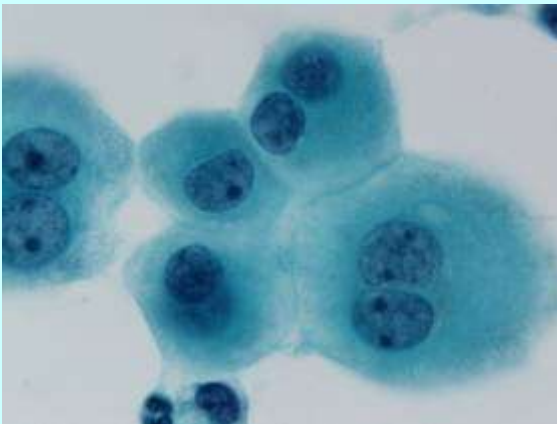
中皮腫に特徴的とされている所見

- 相互封入像
- 窓形成
- 細胞相接着
- Hump様細胞質突起
- Collagenous stroma を有する細胞集塊
- オレンジG好性細胞の出現
- 多核細胞出現

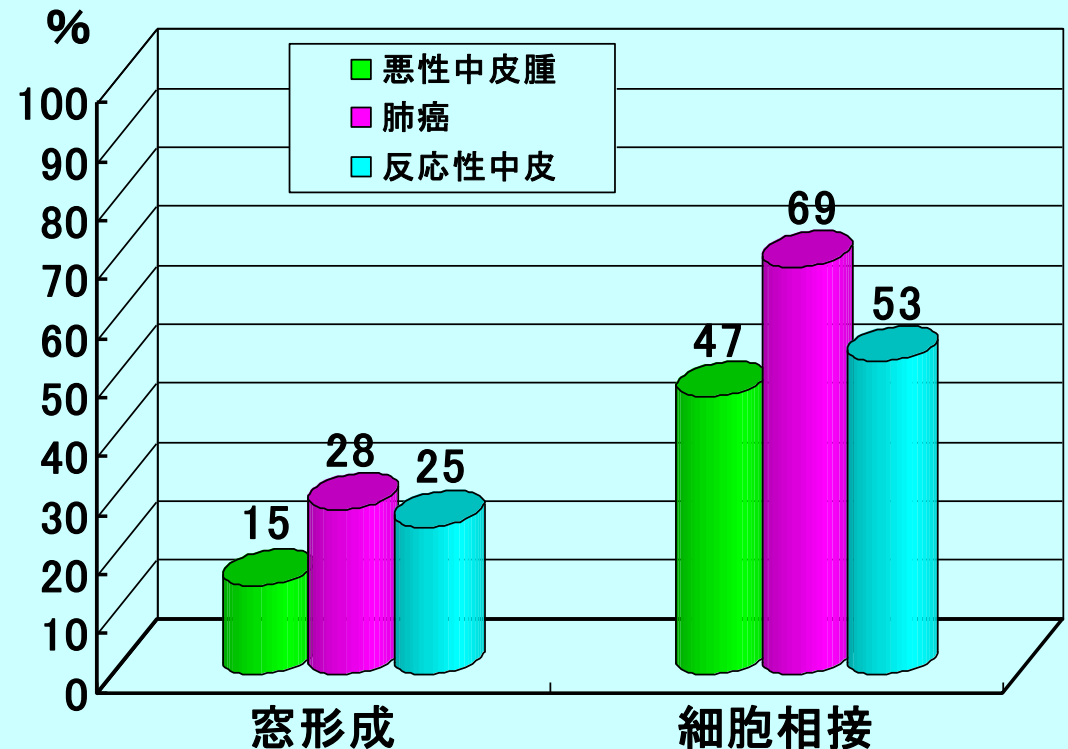
細胞相互の関係（窓形成、細胞相接）



窓形成



細胞相接



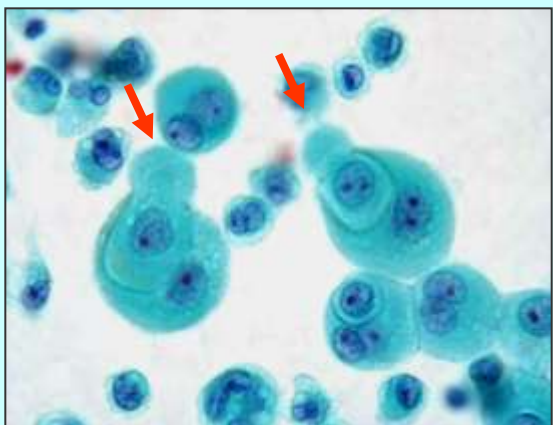
腺癌 NS 中皮腫 < 反応性中皮
 $p=0.97$ $p<0.01$

腺癌 NS 中皮腫 NS 反応性中皮
 $p=0.56$ $p=0.39$

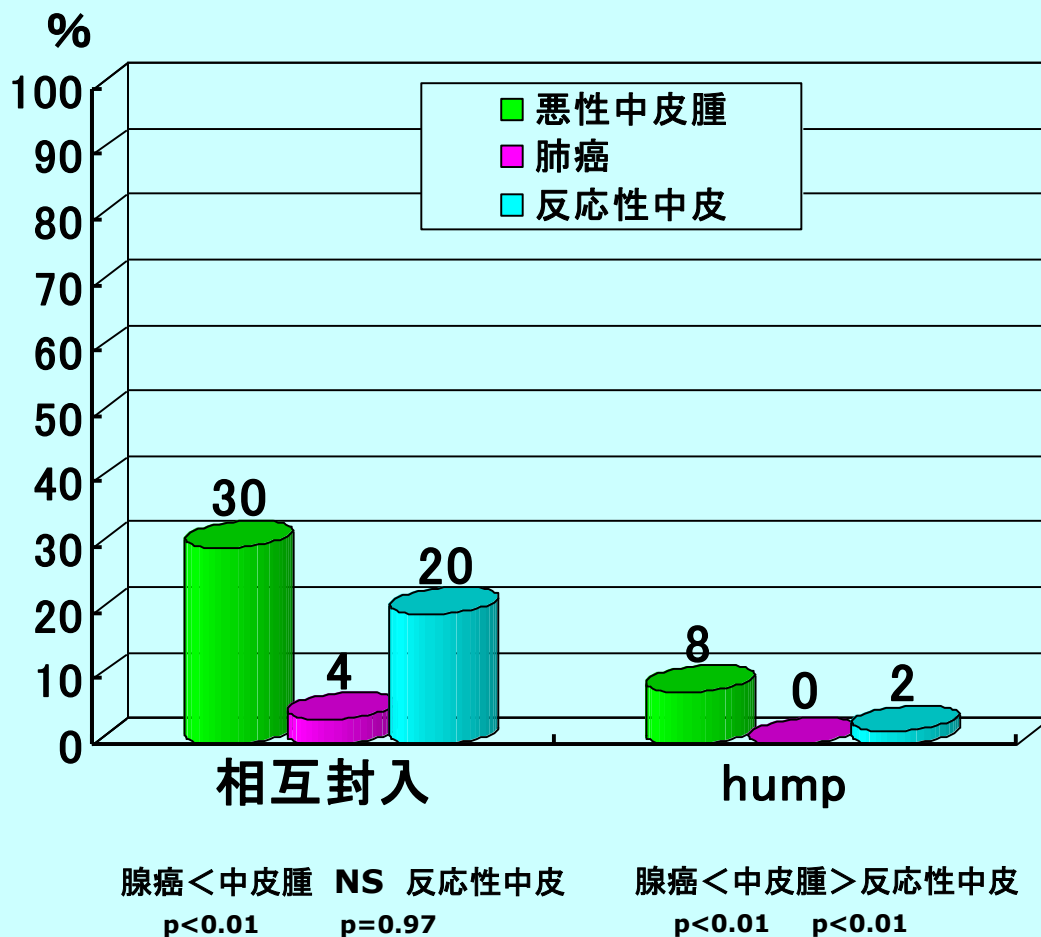
細胞相互の関係 (細胞相互封入、*Hump*様突起)



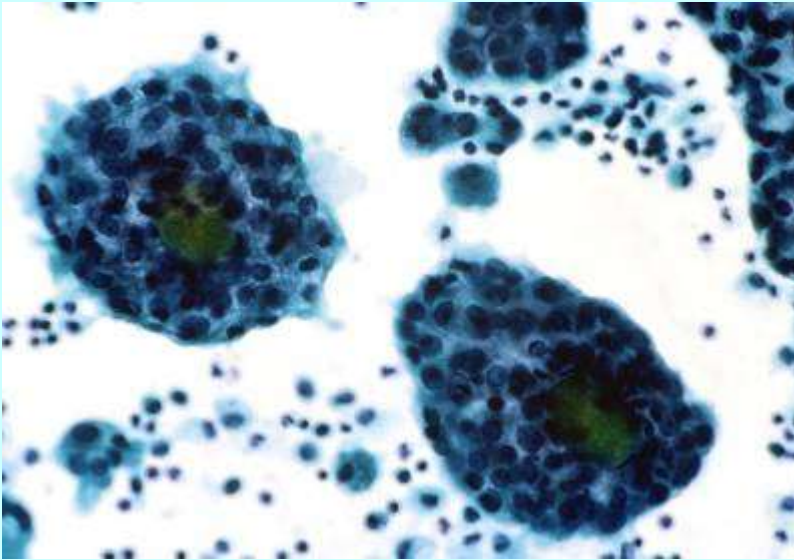
相互封入像



*Hump*様突起

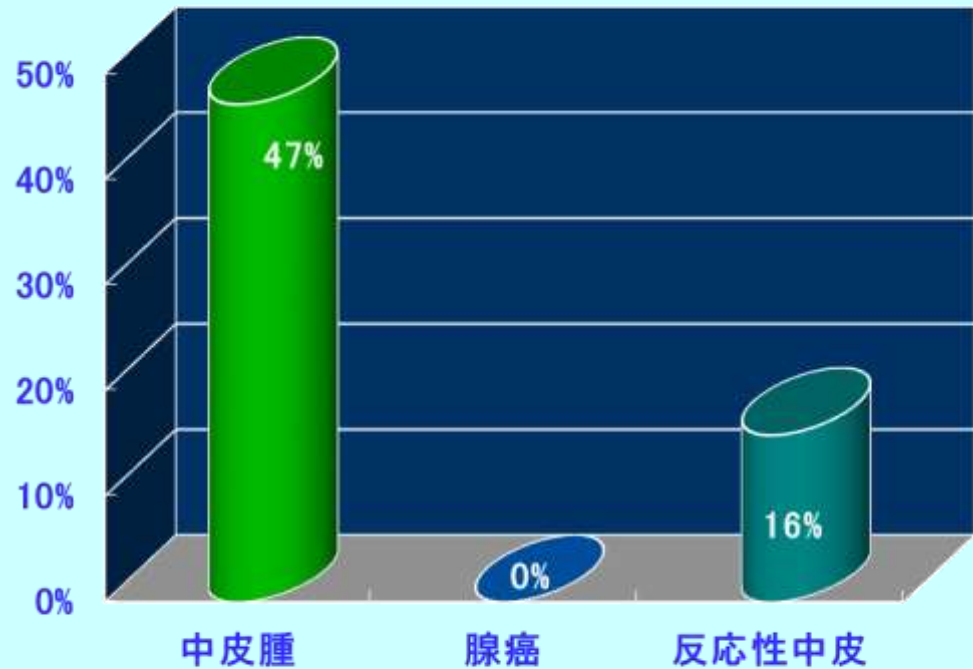


collagenous stromaの出現頻度



collagenous stromaの出現は中皮由来であることの根拠となる所見であり中皮腫では、47%の症例で出現し有意な所見といえる。

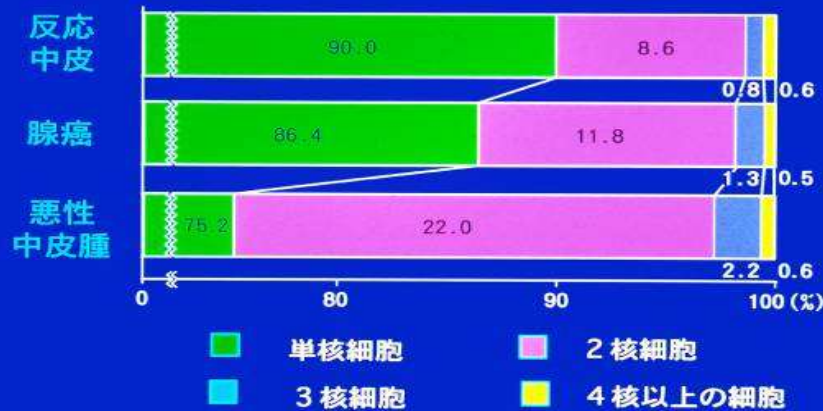
1標本中に5カ所以上に出現する例は、中皮腫で34%で反応性では見られず中皮腫を鑑別する有意な所見と考える。



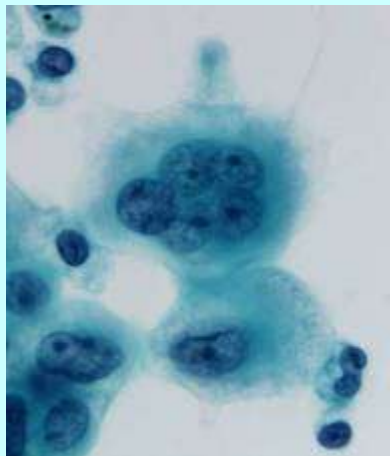
腺癌 < 中皮腫 > 反応性中皮
 $p < 0.01$ $p < 0.01$

多核細胞出現率の比較

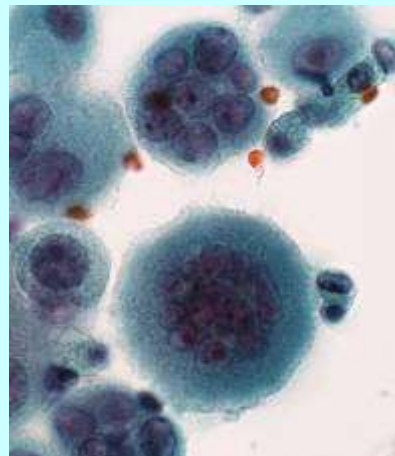
体腔液出現細胞の核数の分布



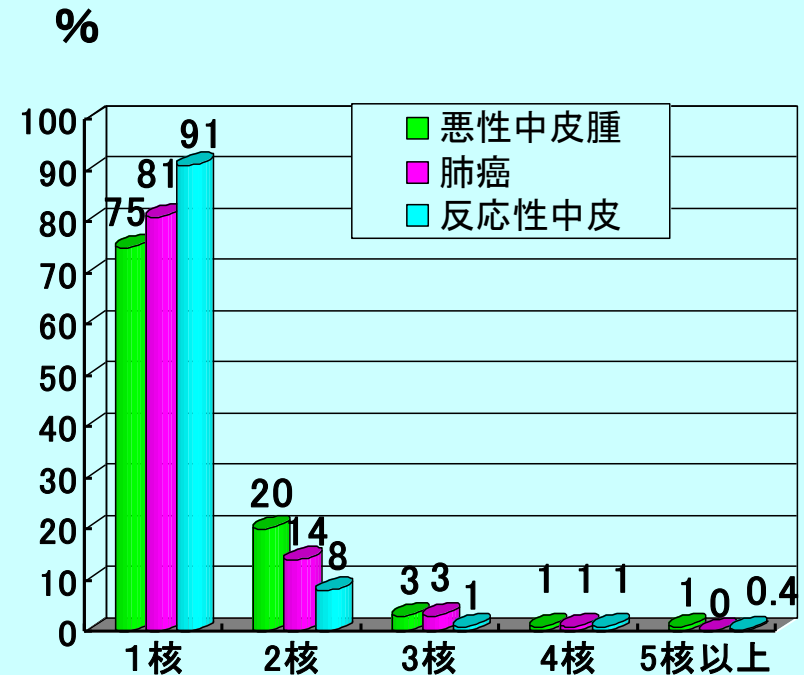
佐久間、亀井らの報告



5核



6核以上



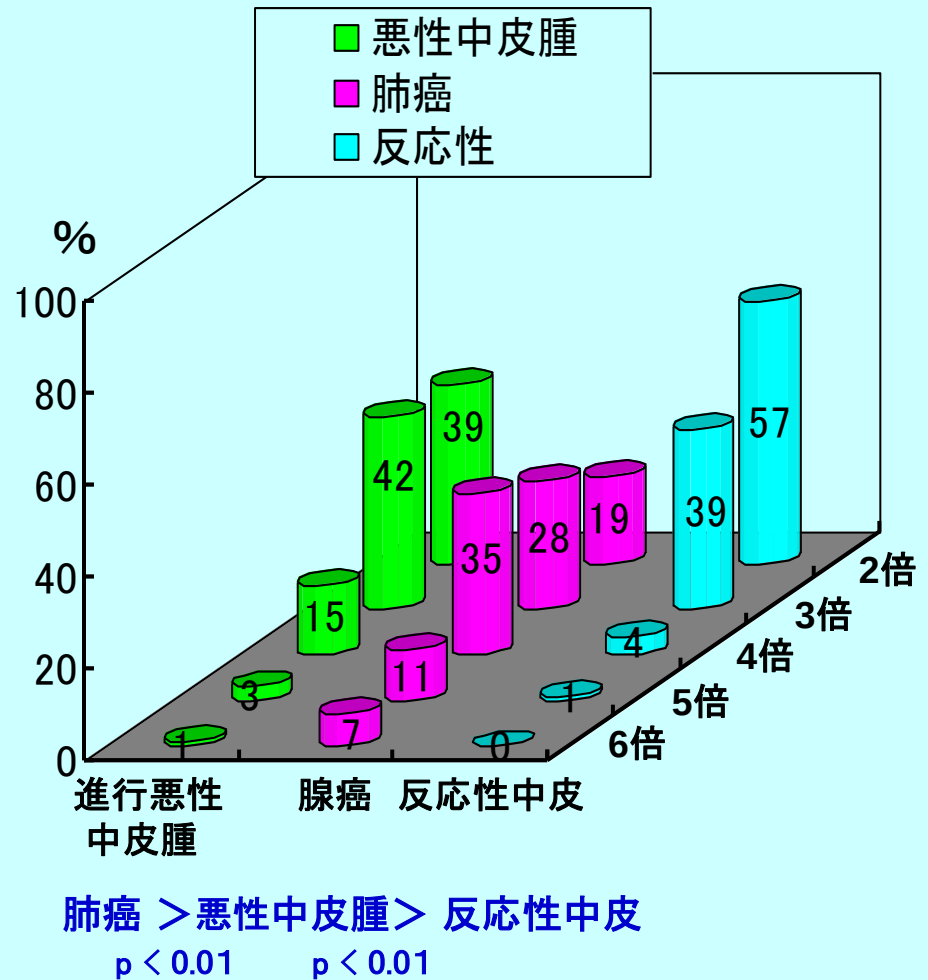
中皮腫 > 腺癌 NS 反応性中皮
 $p < 0.01$ $p = 0.54$

核の大きさ別出現率



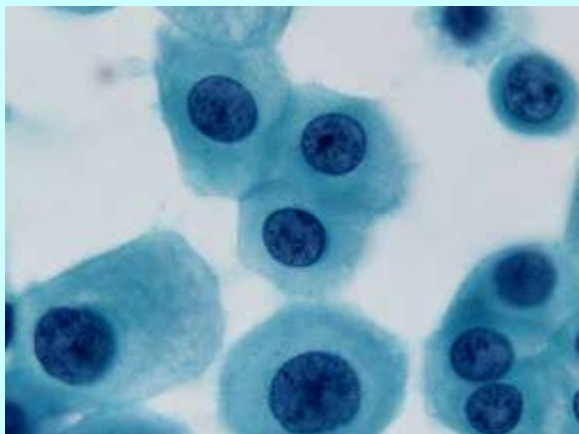
核の大きさ

腺癌、中皮腫、反応性中皮の核でリンパ球の4倍以上においてに有意差を認めた。
中皮腫の核は、腺癌と反応性中皮細胞の核の中間に位置する。

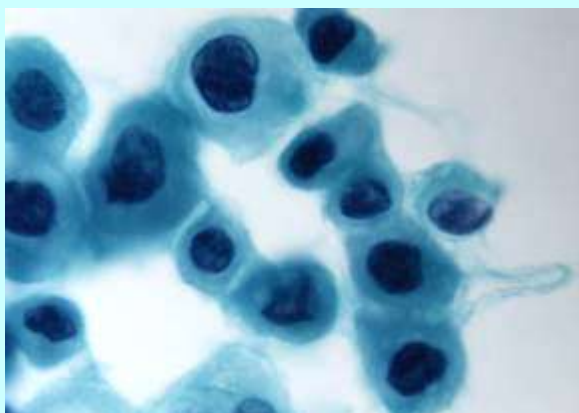


25μ(リンパ球の4倍)
以上の核の出現率

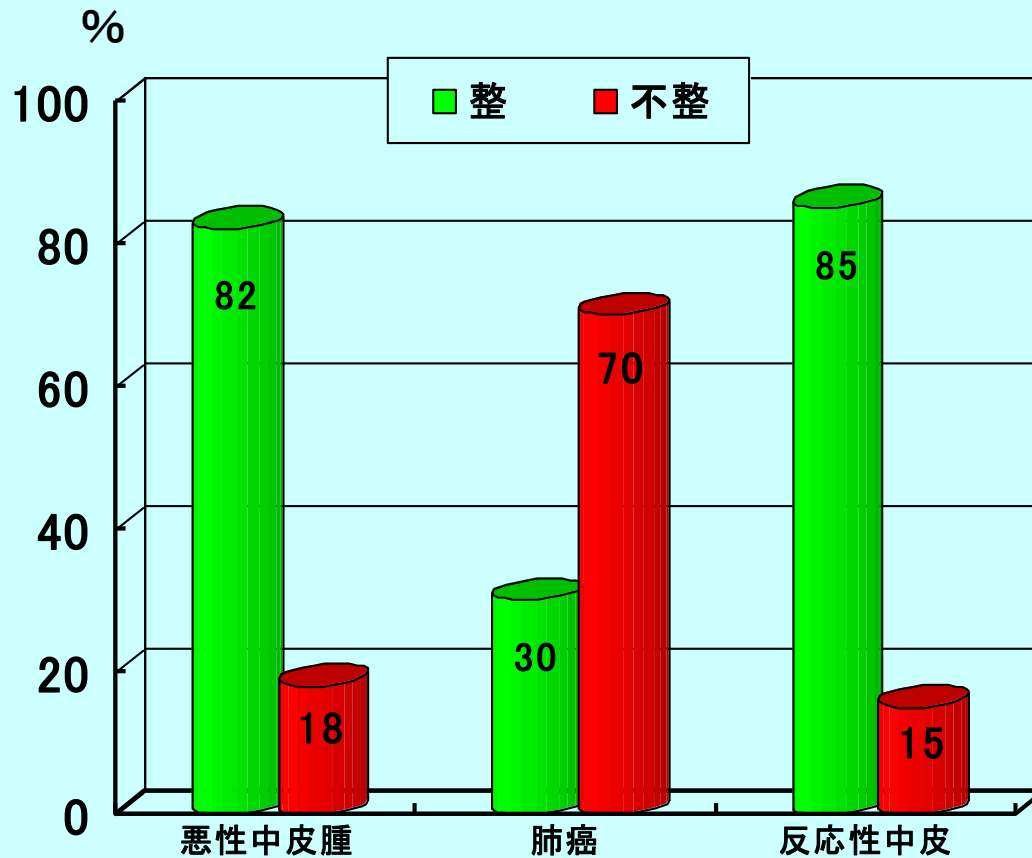
核形不整の比較



整



不整

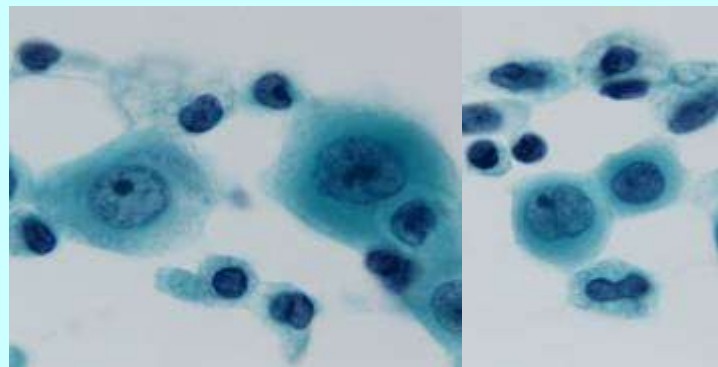


肺癌 >> 悪性中皮腫 NS 反応性中皮

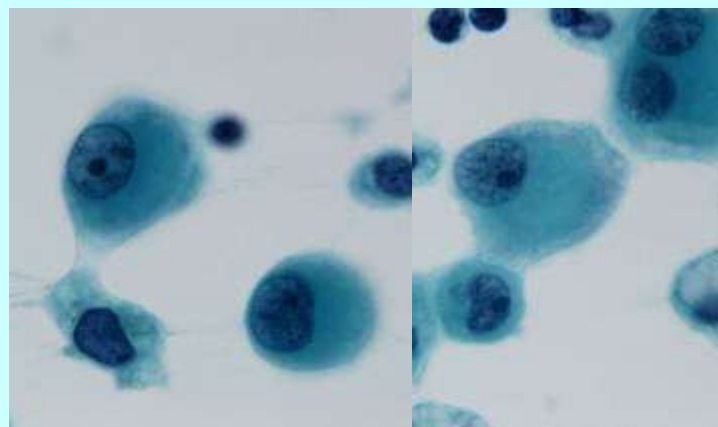
$p < 0.01$

$P = 0.37$

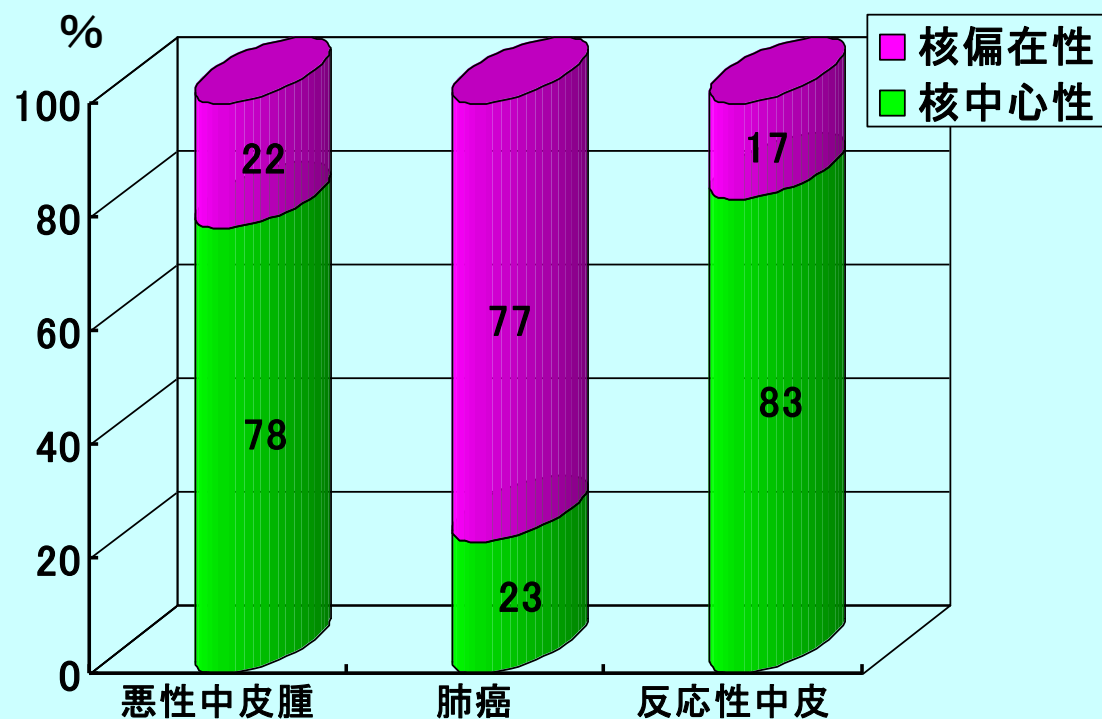
中皮腫，腺癌，反応性中皮の核位置の比較



核中心性



核が細胞膜に接している



肺癌 >> 悪性中皮腫 NS 反応性中皮
 $p < 0.01$ $p = 0.366$

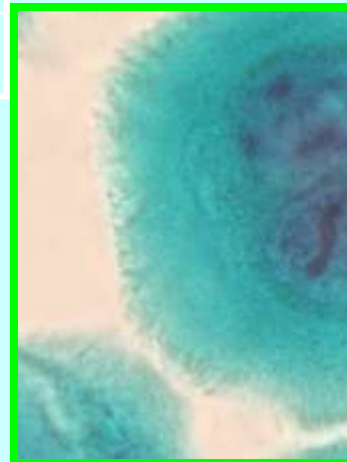
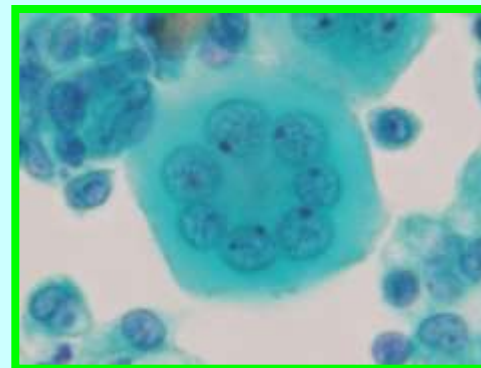
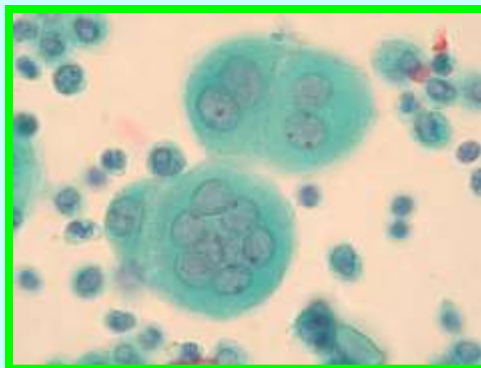
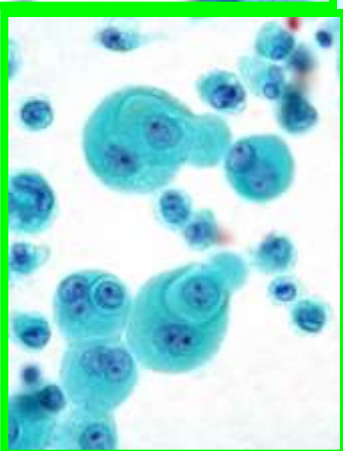
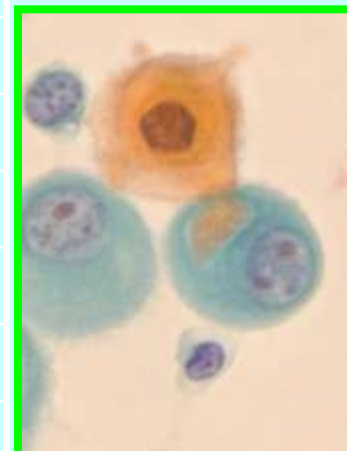
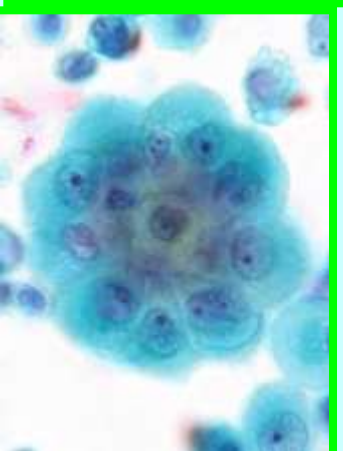
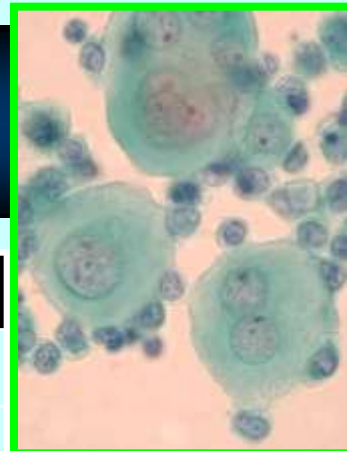
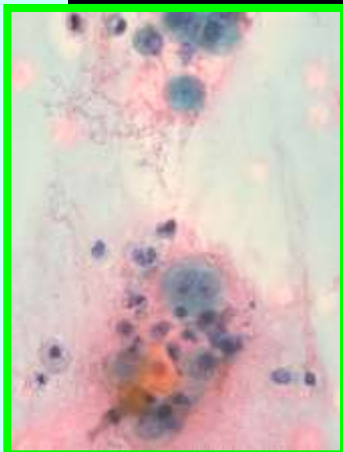
腺癌は、中皮腫や反応性中皮細胞に比較し核が偏在傾向にある

中皮腫を鑑別するための有意な所見

	悪性中皮腫VS腺癌	悪性中皮腫VS反応性中皮
5個以上の細胞集塊	NS	p<0.01
集塊の形態(球状、乳頭状)	NS	p<0.01
相互封入	p<0.01	NS
窓形成	NS	p<0.01
細胞相節	NS	NS
hump	p<0.01	p<0.01
オレンジG好性細胞の出現数	NS	p<0.01
collagenous stromaの出現数(5カ所以上)	p<0.01	p<0.01
多核細胞の出現率(4核以上)	p<0.01	p<0.01
細胞の大きさ(リンパ球の6倍以上の出現率)	NS	p<0.01
核の大きさ(リンパ球の4倍以上の出現率)	p<0.01	0.005
核形不整	p<0.01	NS
核の偏在性	p<0.01	NS
形態計測		
細胞面積	NS	p<0.01
核面積	p<0.01	p<0.01
N/C比	p<0.01	p<0.03
円形度	p<0.01	NS
核偏在度	p<0.01	NS

中皮腫判定に有用な所見 ($P < 0.01$)

所見分類	特徴所見
①背景	ヒアルロン酸様物質
④集塊	Collagenous stroma
⑤細胞相互	hump
⑥細胞質	重厚感
⑥細胞質	オレンジG好性細胞 ($P < 0.05$)
⑥細胞質	細胞辺縁不明瞭
⑦核所見(核数)	核数/細胞数
⑦核所見(多核化)	2核以上の出現率
⑦核所見(多核配列)	多核の花弁状配列 ($P < 0.05$)



悪性中皮腫と肺腺癌の 鑑別に有用な所見 (P<0.01)

悪性中皮腫<肺腺癌

相接所見

空胞化

印環細胞様変化

多房性変化

核形不整

4倍以上の核 (P<0.05)

粗顆粒状クロマチン

偏在する多核

核小体 腫大



粗顆粒状のクロマチン



悪性中皮腫>肺腺癌

組織球背景

好中球の出現

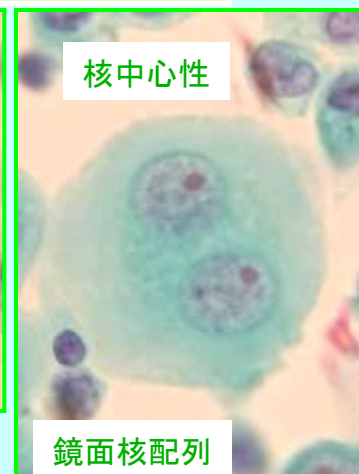
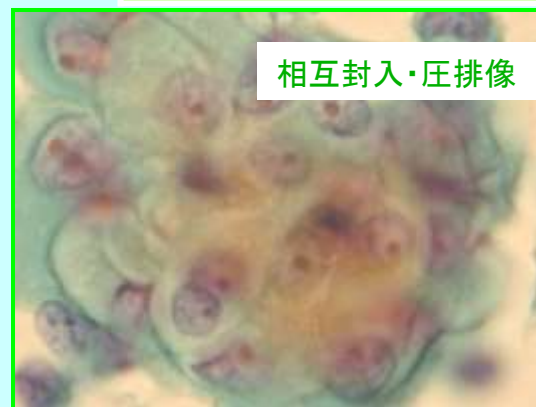
相互封入

細胞辺縁不明瞭

核円形性

核中心性

鏡面核配列



反応性中皮細胞と悪性中皮腫の 鑑別に有用な所見 (P<0.01)

反応性中皮 > 悪性中皮腫

単個 (孤立散在性)

2~4個の平面的集塊

3倍以下の細胞

窓形成

単核

不規則配列多核

核小体2~3個

反応性中皮 < 悪性中皮腫

5個以上の集塊

球状, 乳頭状, 花弁状

5個以上の平面的集塊

4倍以上の細胞の大きさ

空胞化

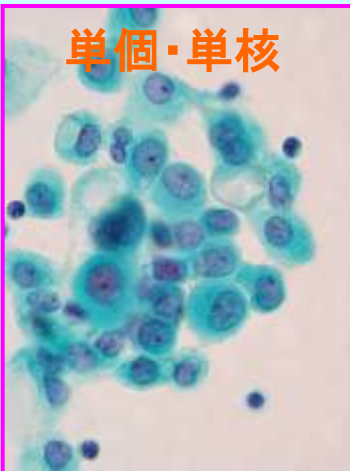
印環細胞様変化

多房性変化

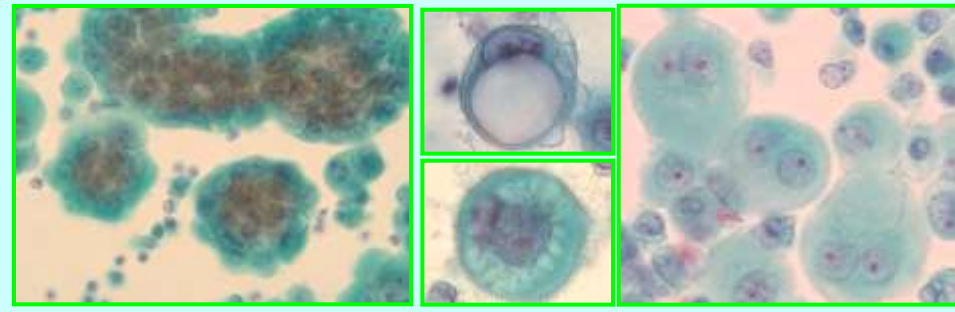
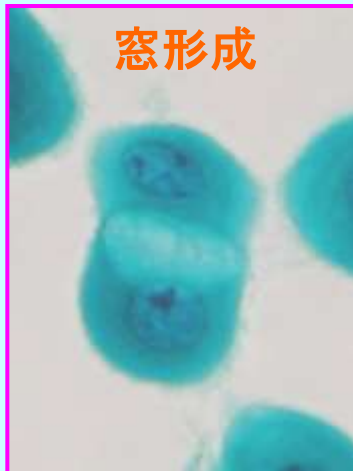
4倍以上の核 (P<0.05)

核小体 1個

単個・単核



窓形成





共通マーカー

EMA
CA125
Cytokeratin
(AE1/AE3,
CK7, CK20)

腺癌マーカー

CEA BerEP4
MOC31 LeuM1
TTF -1 Napsin A

中皮関連マーカー

calretinin HBME-1
thrombomodulin CK5/6
mesothelin D2-40
desmin WT-1
ERC

反応性中皮と 中皮腫の鑑別マーカー

CD146
デスミン
GLUT-1

通常法



転写法

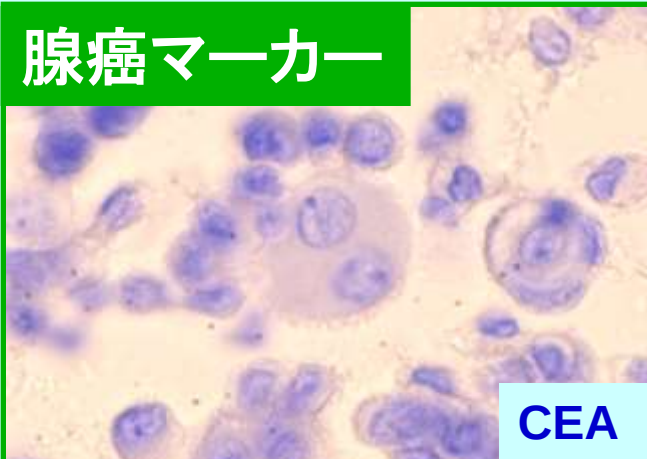


使用抗体

抗体名	メーカー	希釈倍率	抗体名	メーカー	希釈倍率
CK(AE1+AE3)	日本ターナー	100	Calretinin	ZYMED	希釈済
EMA	Dako	100	D2-40	ニチレイ	希釈済
CK7	Dako	100	HBME1	Dako	50
CK20	Dako	50	TM	Dako	50
CA125	Dako	50	CK5/6	CHEMICON	100
CEA	ニチレイ	希釈済	Mesothelin	Novocastra	希釈済
BerEP4	Dako	100	WT-1	Novocastra	40
MOC31	Dako	100	Desmin	Dako	100
LeuM1	日本BD	20	CD146	Invitrogen	200
TTF-1	Dako	100	GLUT-1	Millipore	1000

悪性中皮腫

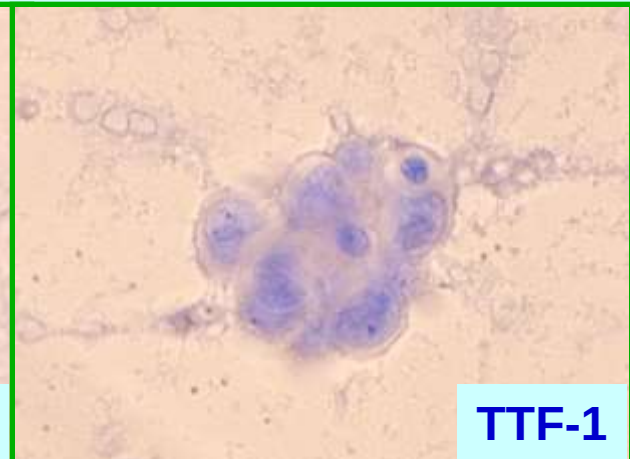
腺癌マーカー



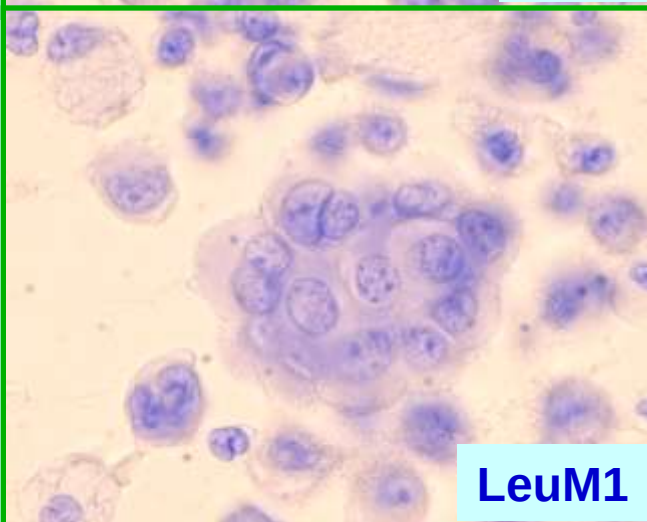
CEA



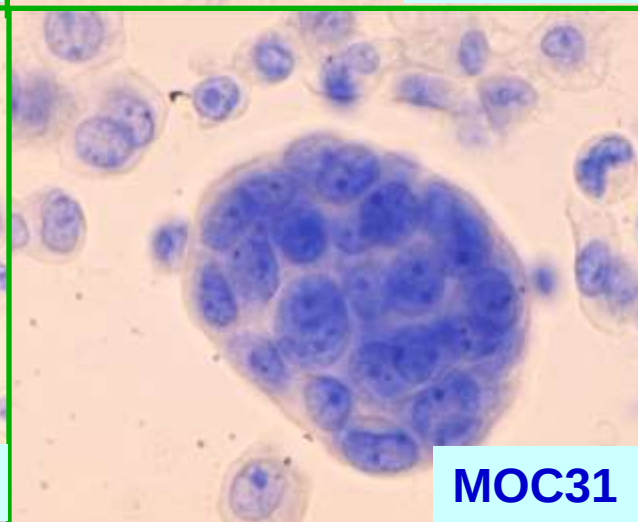
Ber-EP4



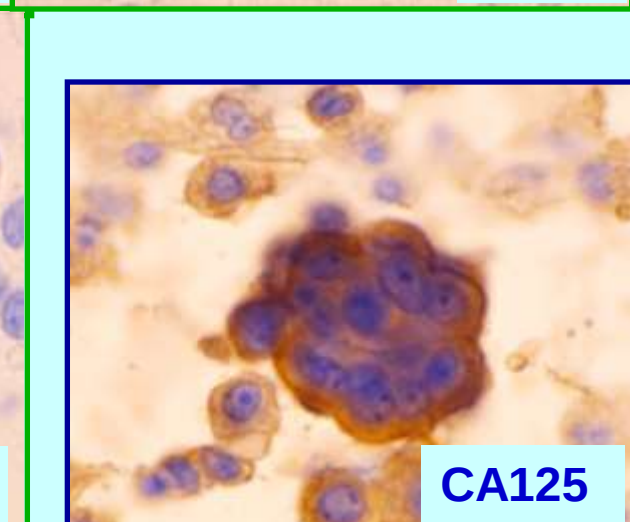
TTF-1



LeuM1

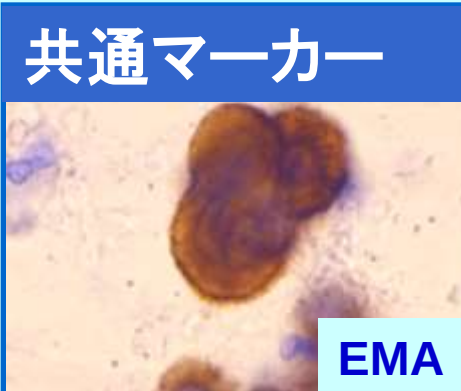


MOC31

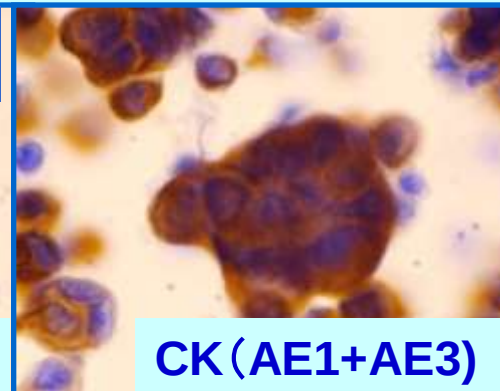


CA125

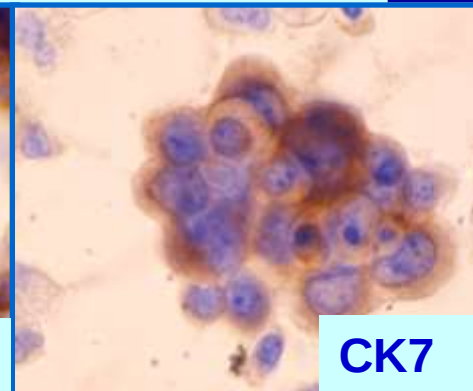
共通マーカー



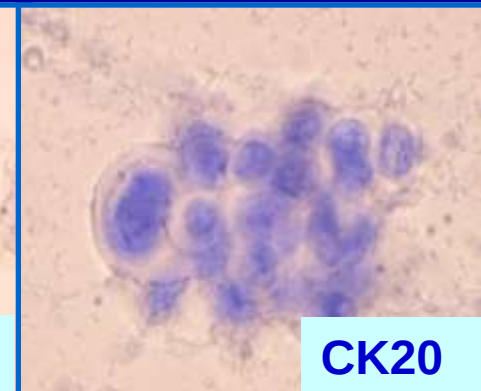
EMA



CK (AE1+AE3)



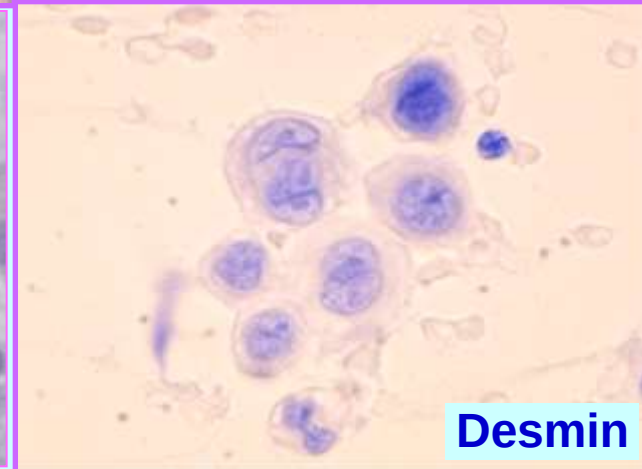
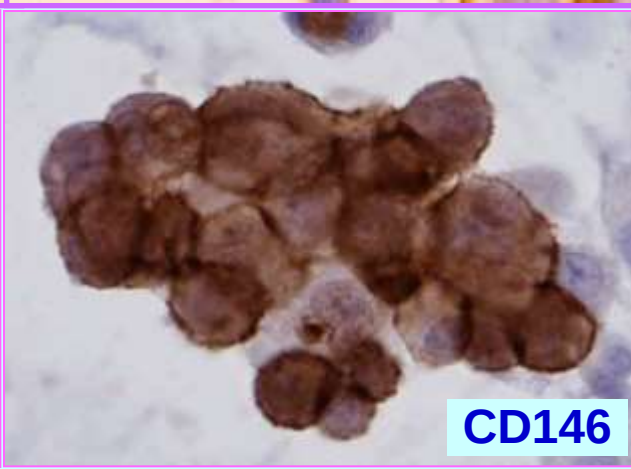
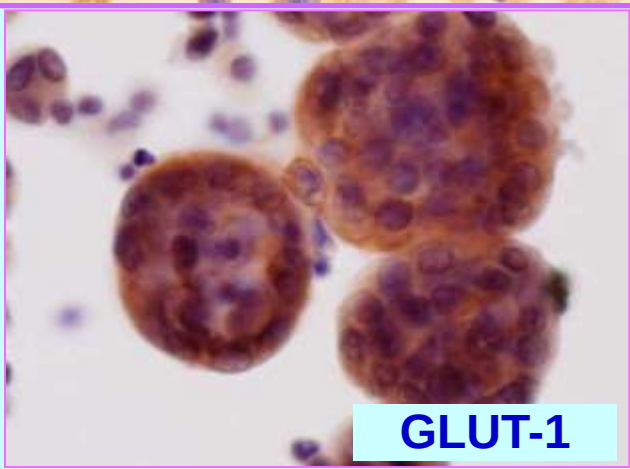
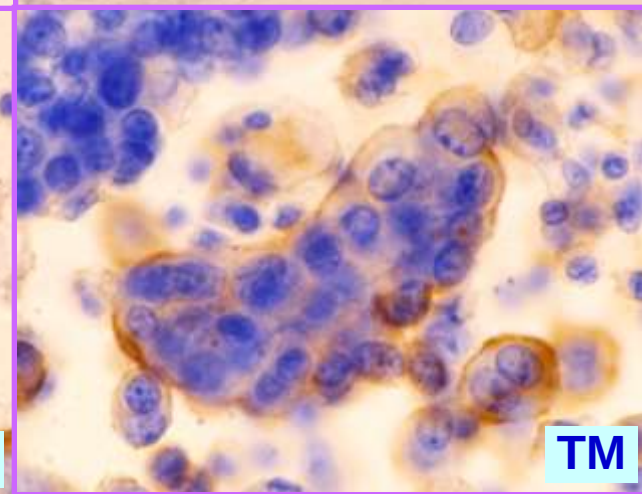
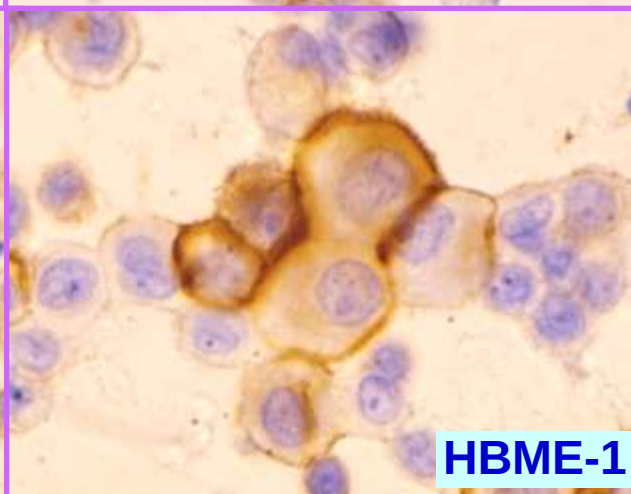
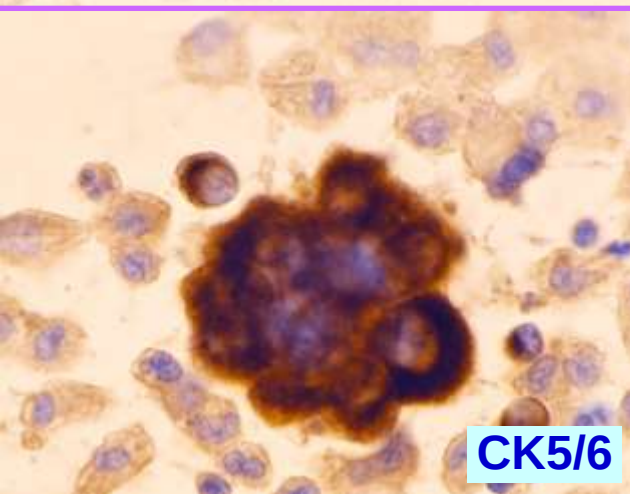
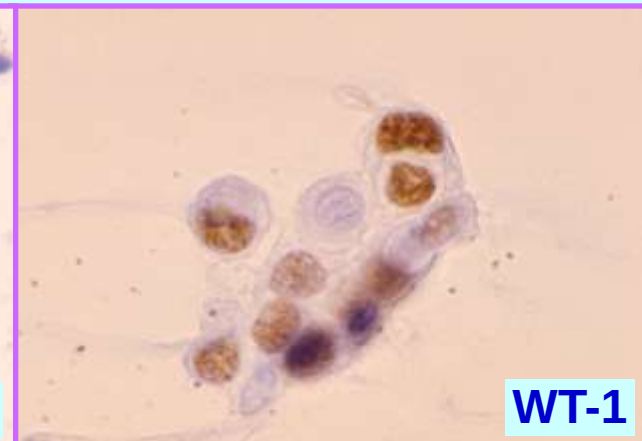
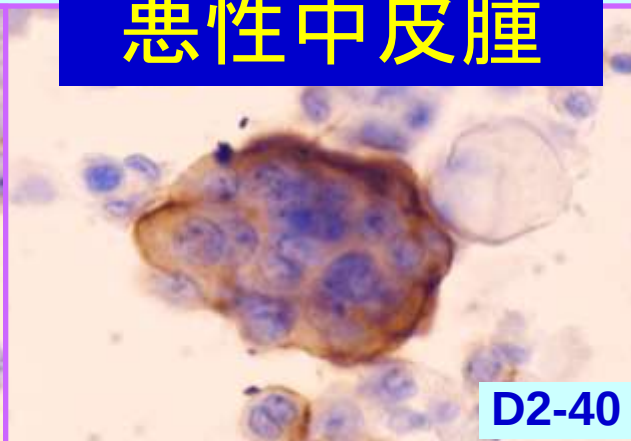
CK7



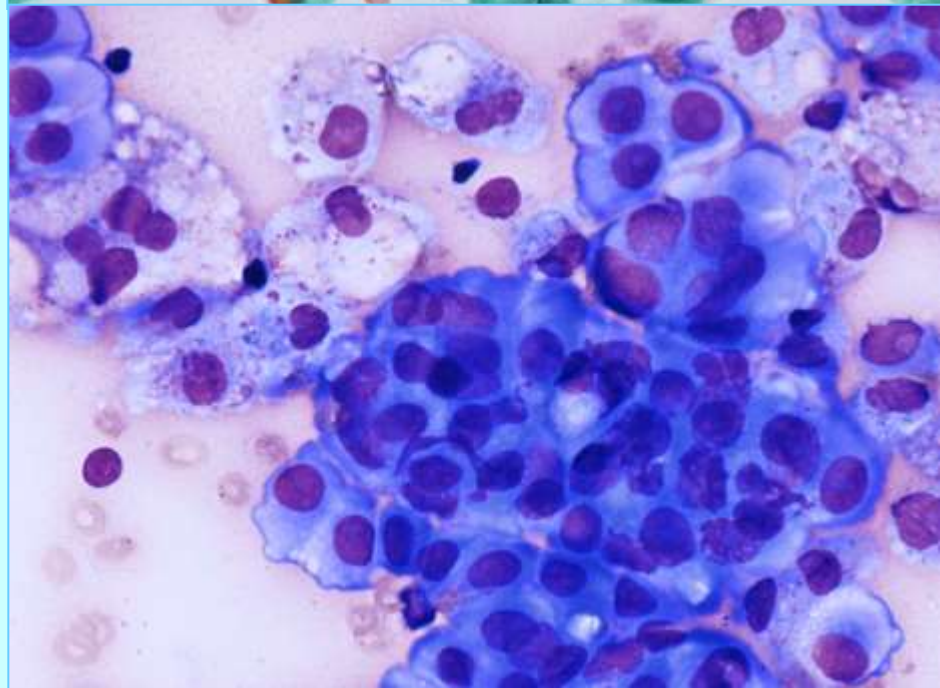
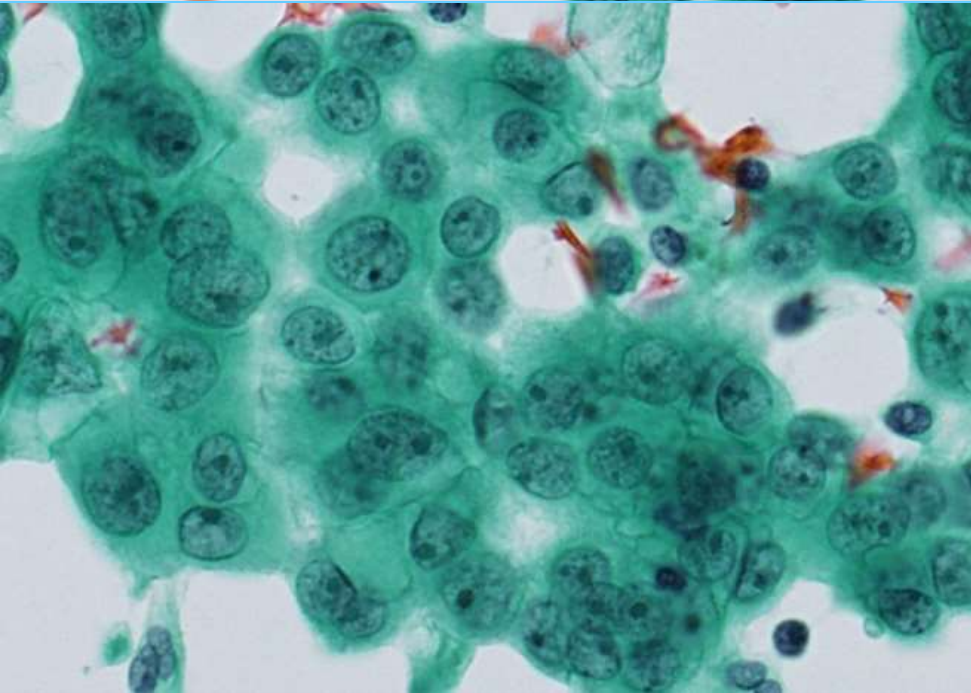
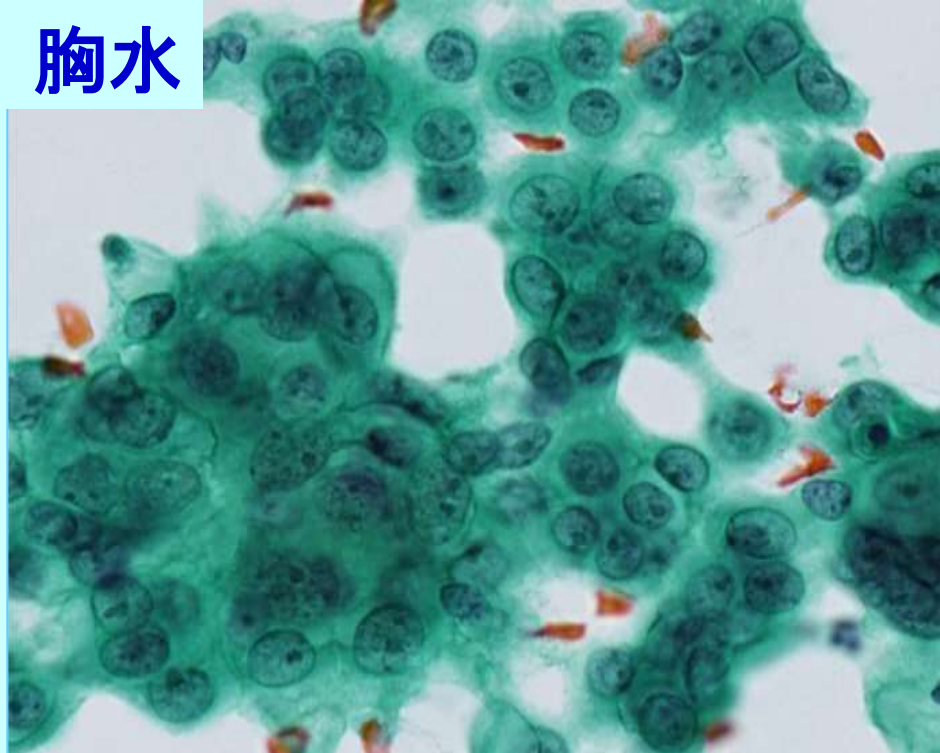
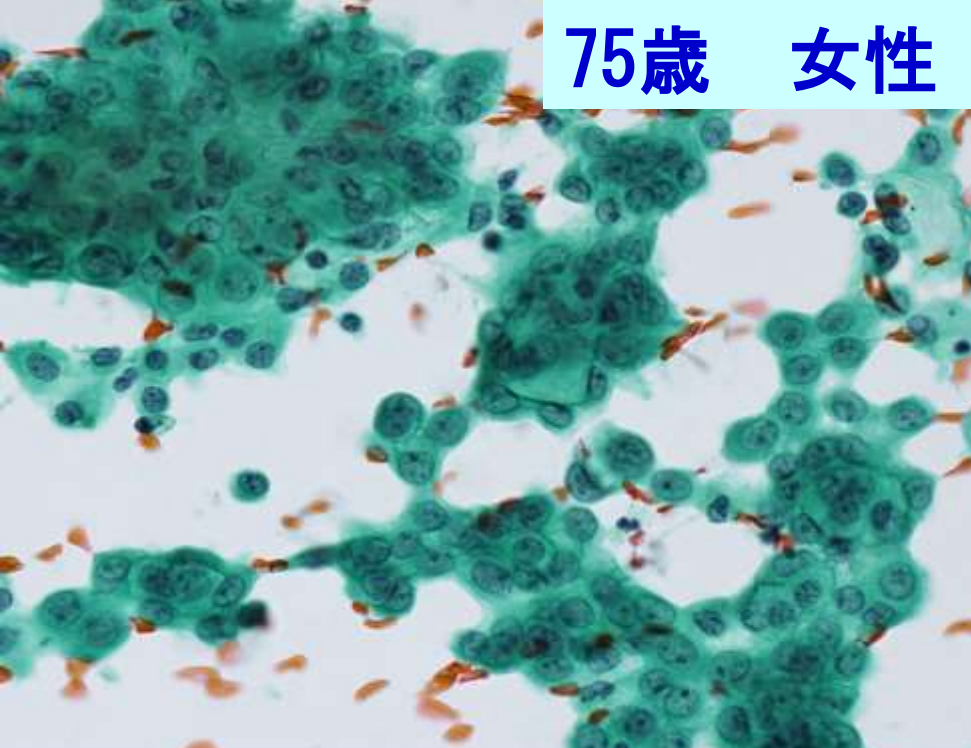
CK20

中皮マーカー

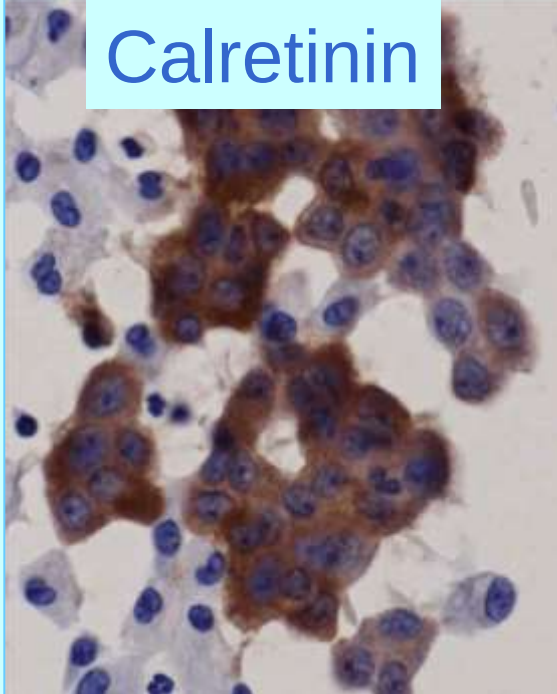
悪性中皮腫



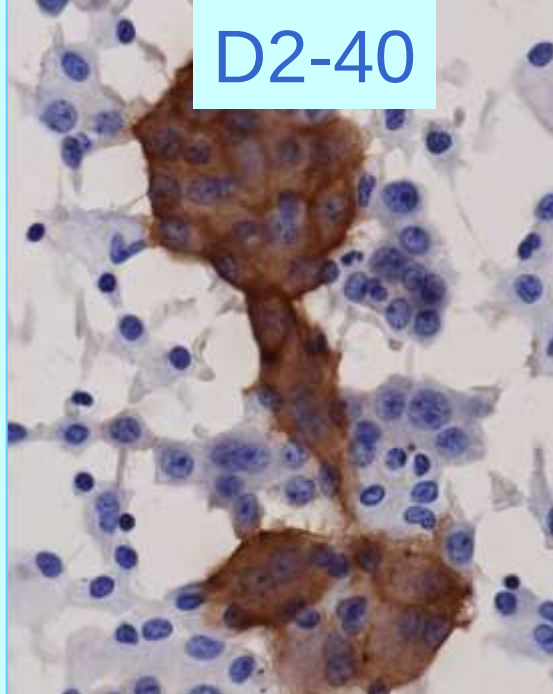
75歲 女性 胸水



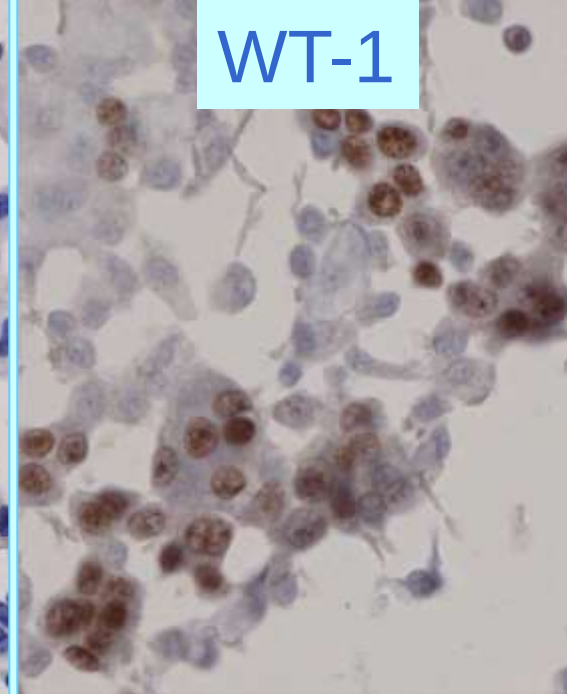
Calretinin



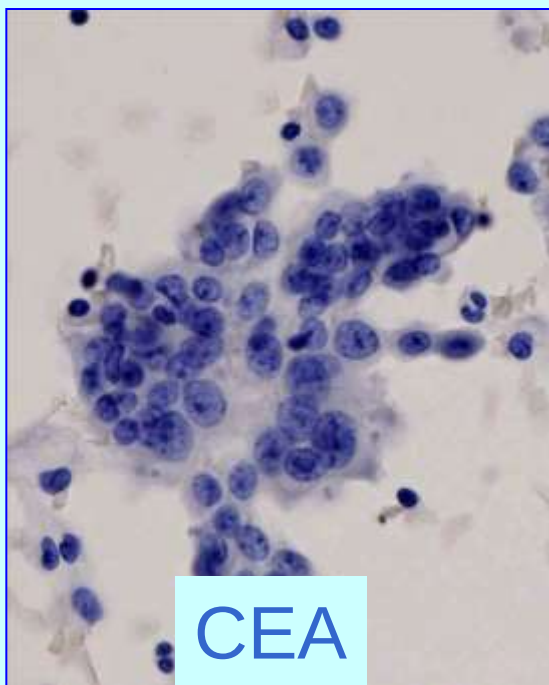
D2-40



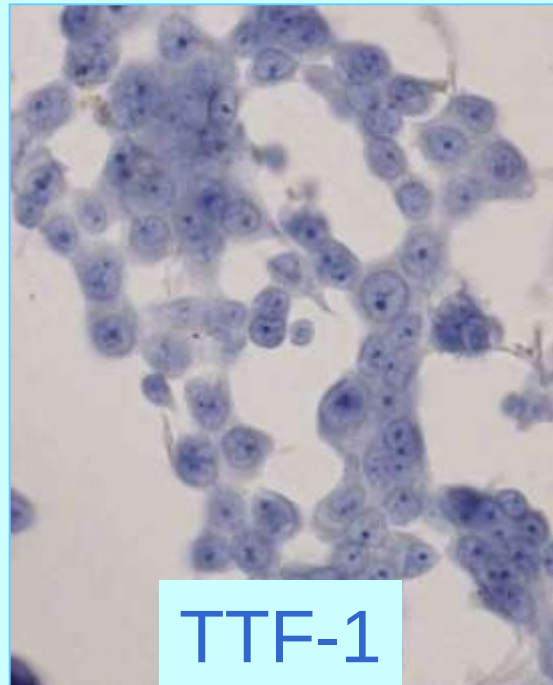
WT-1



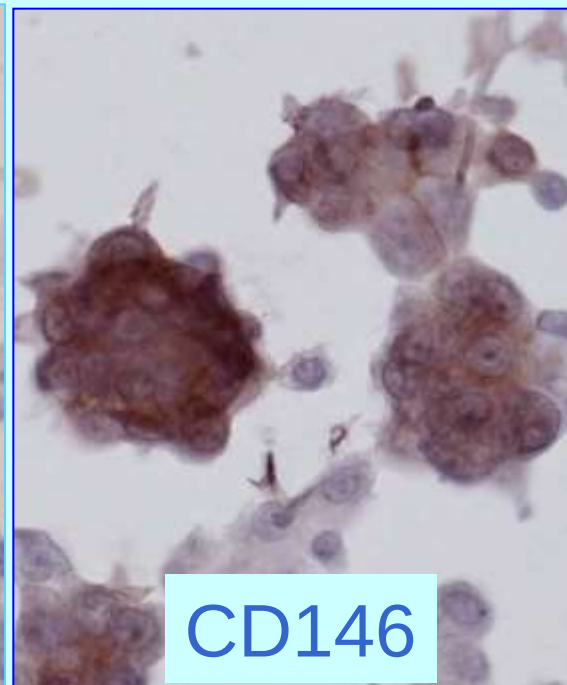
CEA



TTF-1



CD146



悪性中皮腫と反応性中皮の鑑別が 困難な理由

- 中皮マーカーによるマーカー検索が有効でない。
- 的確に悪性中皮腫と反応性中皮を鑑別するマーカーが少ない。
- 画像診断で体腔液貯留のみで、臨床的に早期と考えられる例では体腔液細胞診で悪性中皮腫に典型的とされる細胞所見が少ない。

材料及び方法

対象

- ・悪性中皮腫症例 自験例、コンサルテーション症例 85例
- ・反応性中皮症例 自験例 62例

染色標本：95%エタノール固定未染色標本
Pap. 染色後細胞転写標本
アルシアン青染色後細胞転写標本
染色方法：ENVISION法（DAKO）
一次抗体 4℃でovernight

悪性中皮腫と反応性中皮の鑑別

悪性中皮腫の早期発見および早期中皮腫像の解明には、初回提出の体腔液細胞診で反応性中皮と悪性中皮腫を的確に鑑別することが重要。

使用抗体

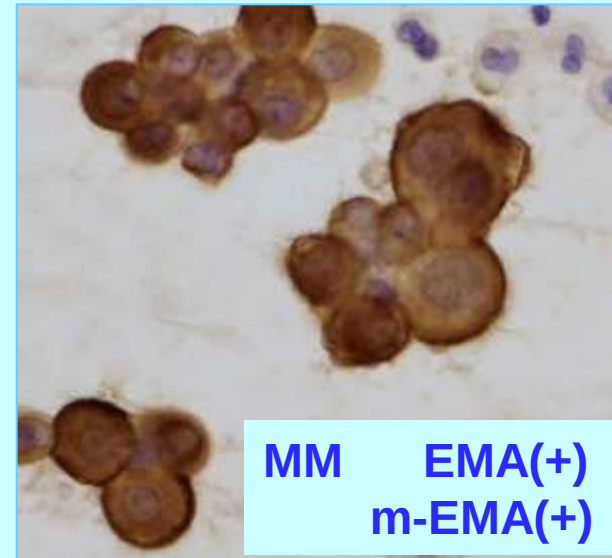
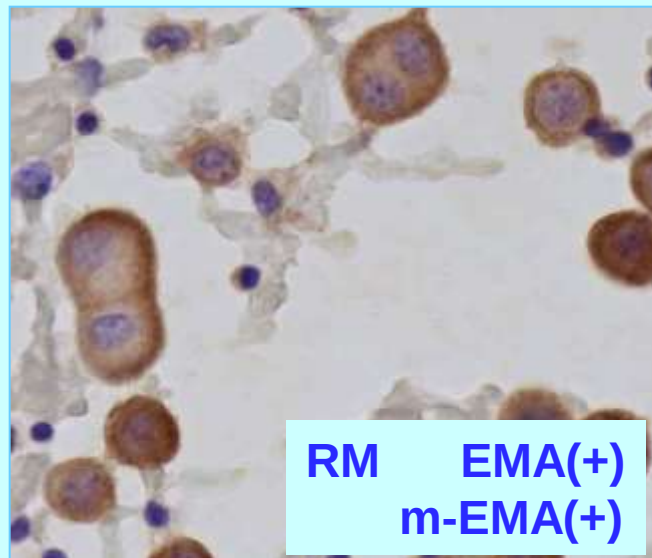
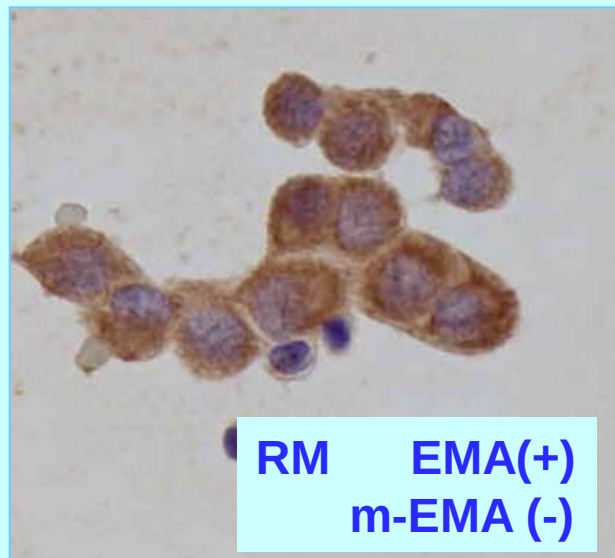
EMA	(Dako)
Desmin	(Dako)
CD146	(Invitrogen)
GLUT-1	(Millipore)

悪性中皮腫と反応性中皮の鑑別(1)

悪性中皮腫(49例) : 反応性中皮(45例)

悪性中皮腫に 対する特性	感度(%)	特異度(%)
EMA	96	25
m-EMA	85	80

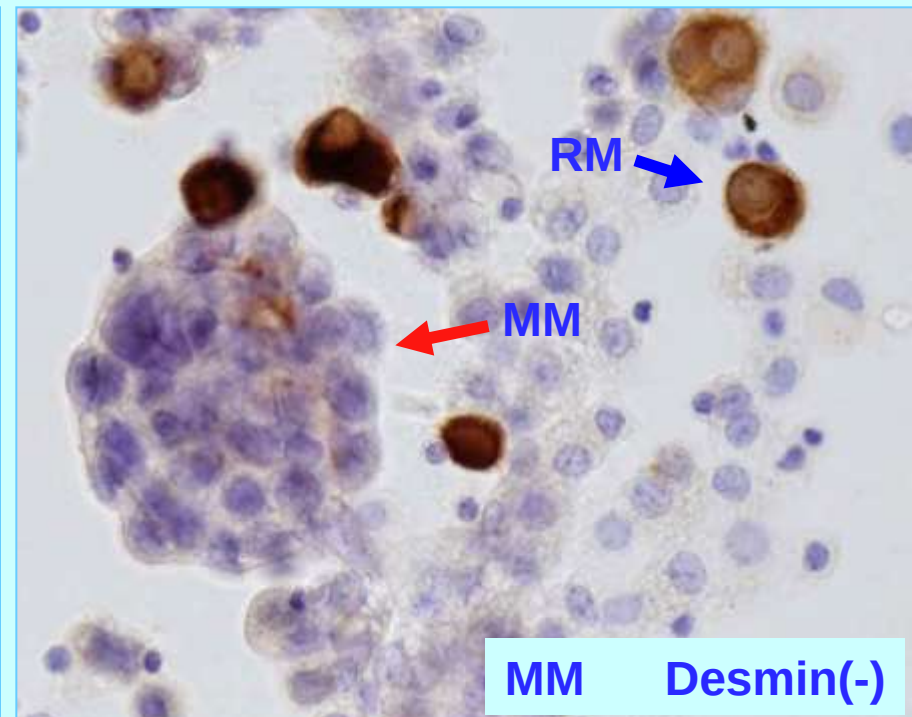
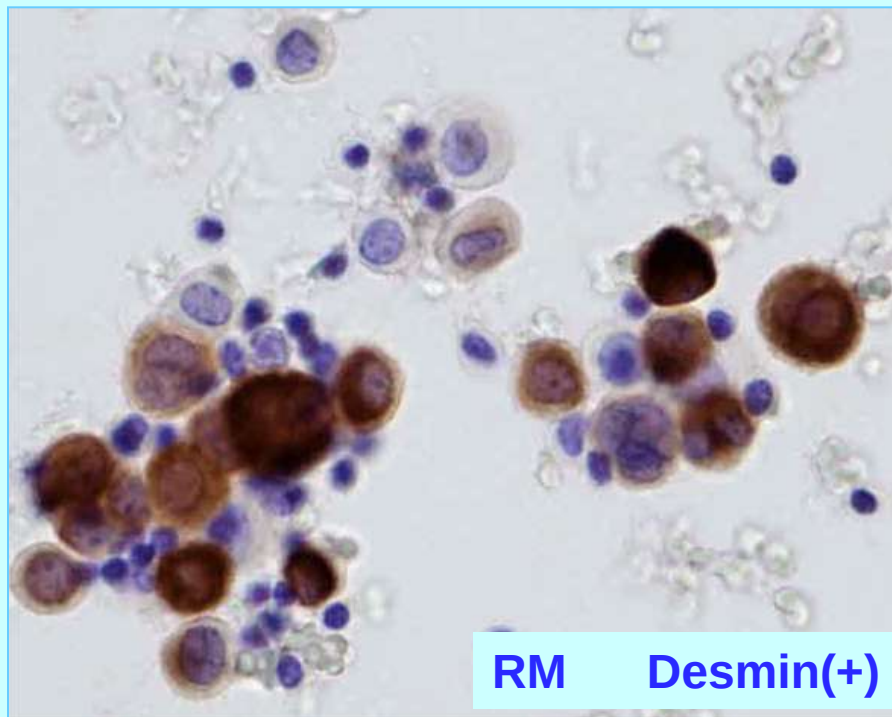
m-EMA: 細胞膜に強調される陽性像



悪性中皮腫と反応性中皮の鑑別(2)

悪性中皮腫(24例):反応性中皮(32例)

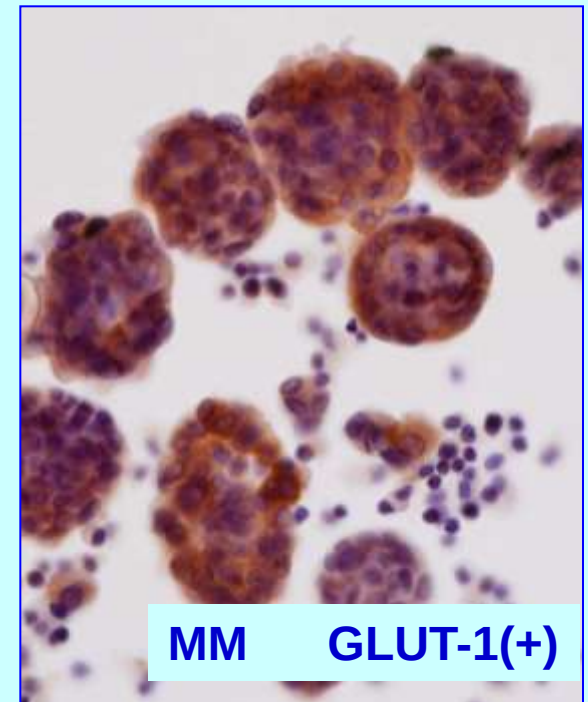
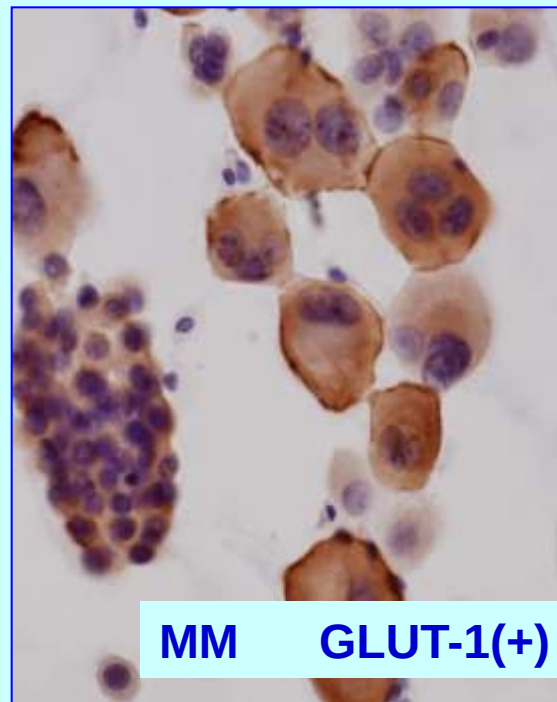
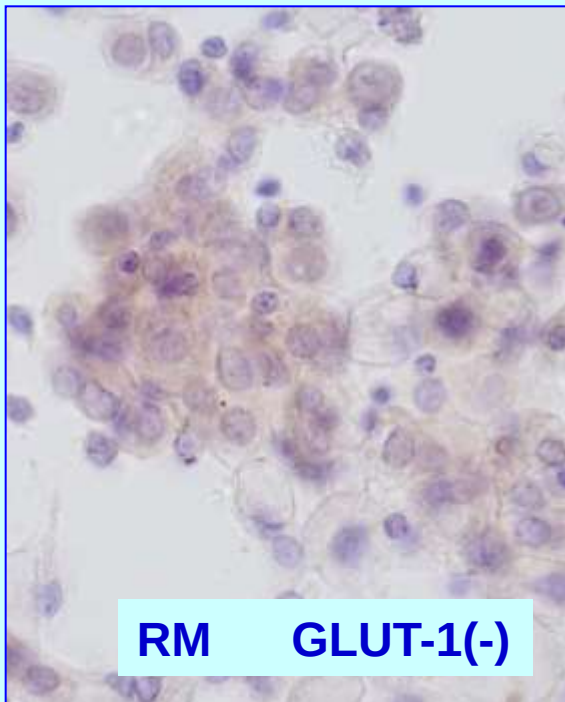
悪性中皮腫に 対する特性	感度(%)	特異度(%)
Desmin(一)	63	81



悪性中皮腫と反応性中皮の鑑別(3)

悪性中皮腫(21例):反応性中皮(22例)

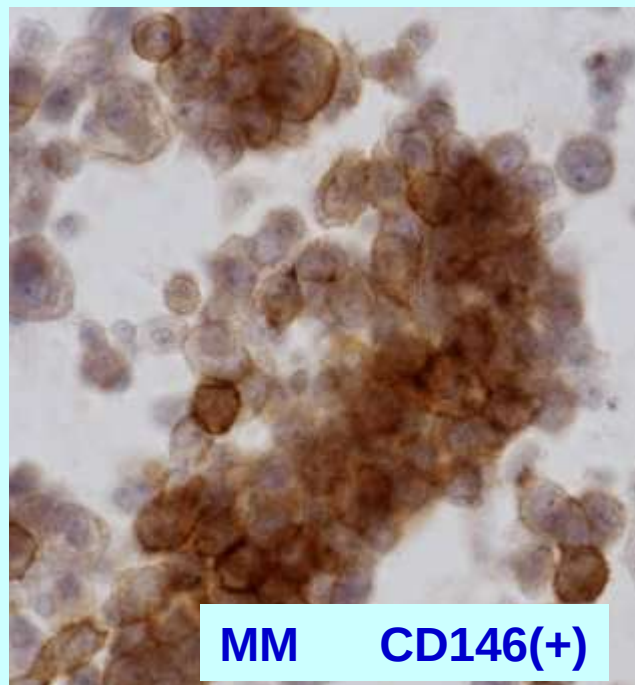
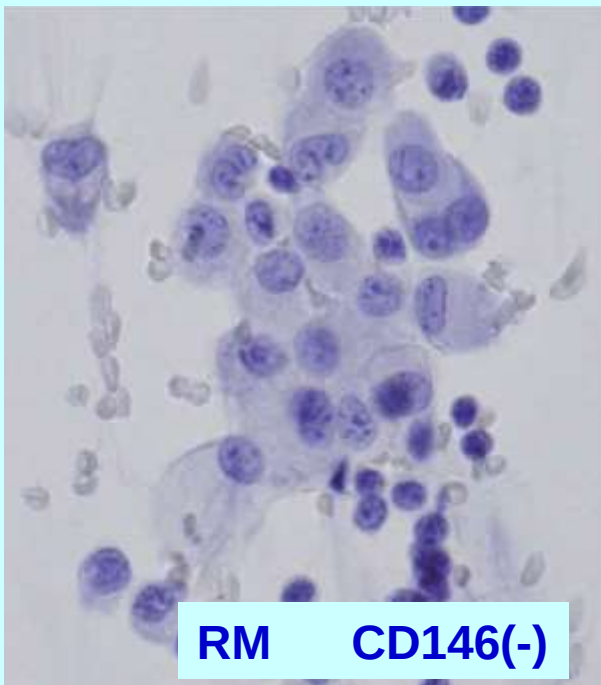
悪性中皮腫に 対する特性	感度(%)	特異度(%)
GLUT-1	89	90



悪性中皮腫と反応性中皮の鑑別(4)

悪性中皮腫(35例):反応性中皮(33例)

悪性中皮腫に 対する特性	感度(%)	特異度(%)
CD146	91	97



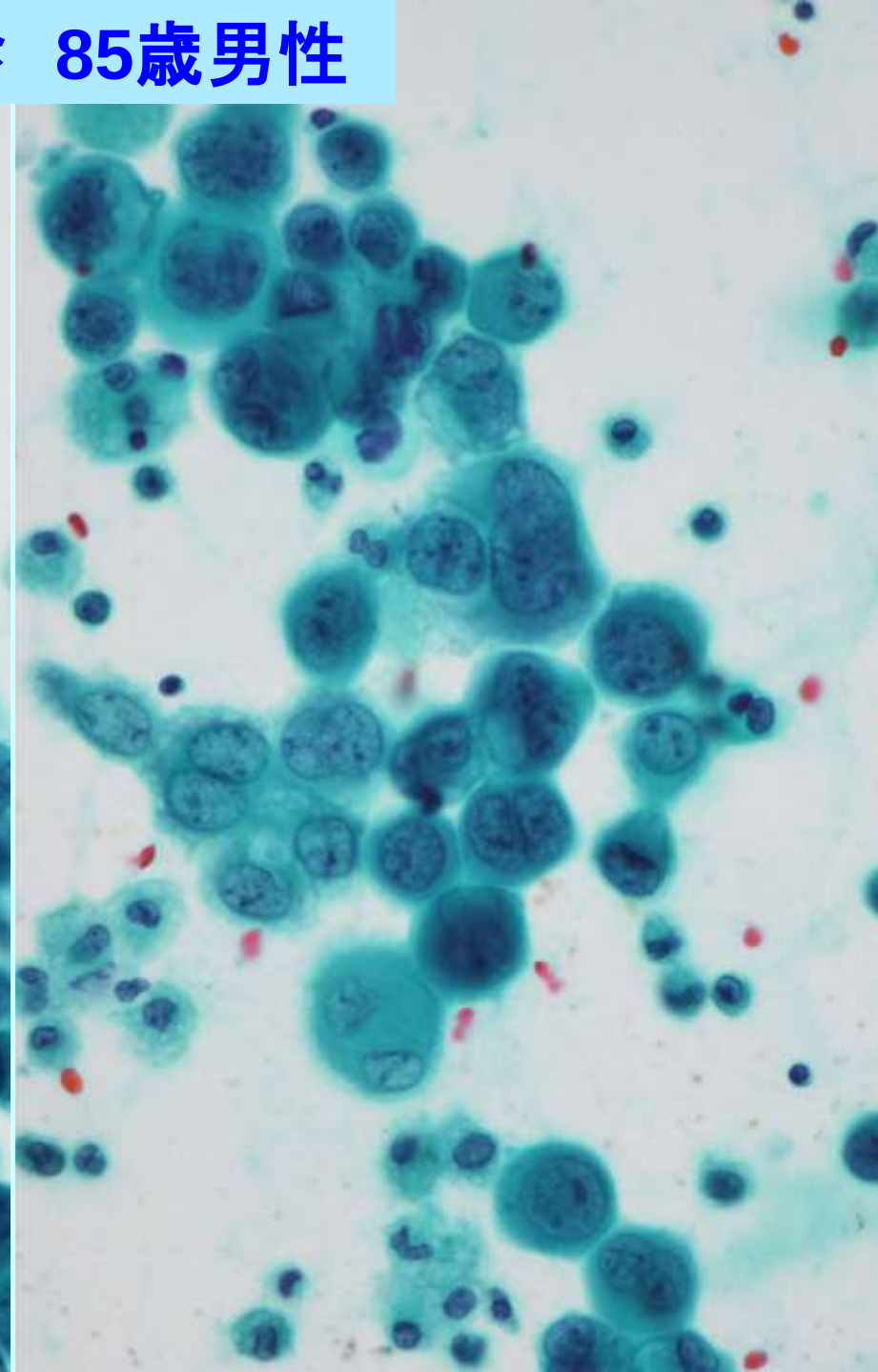
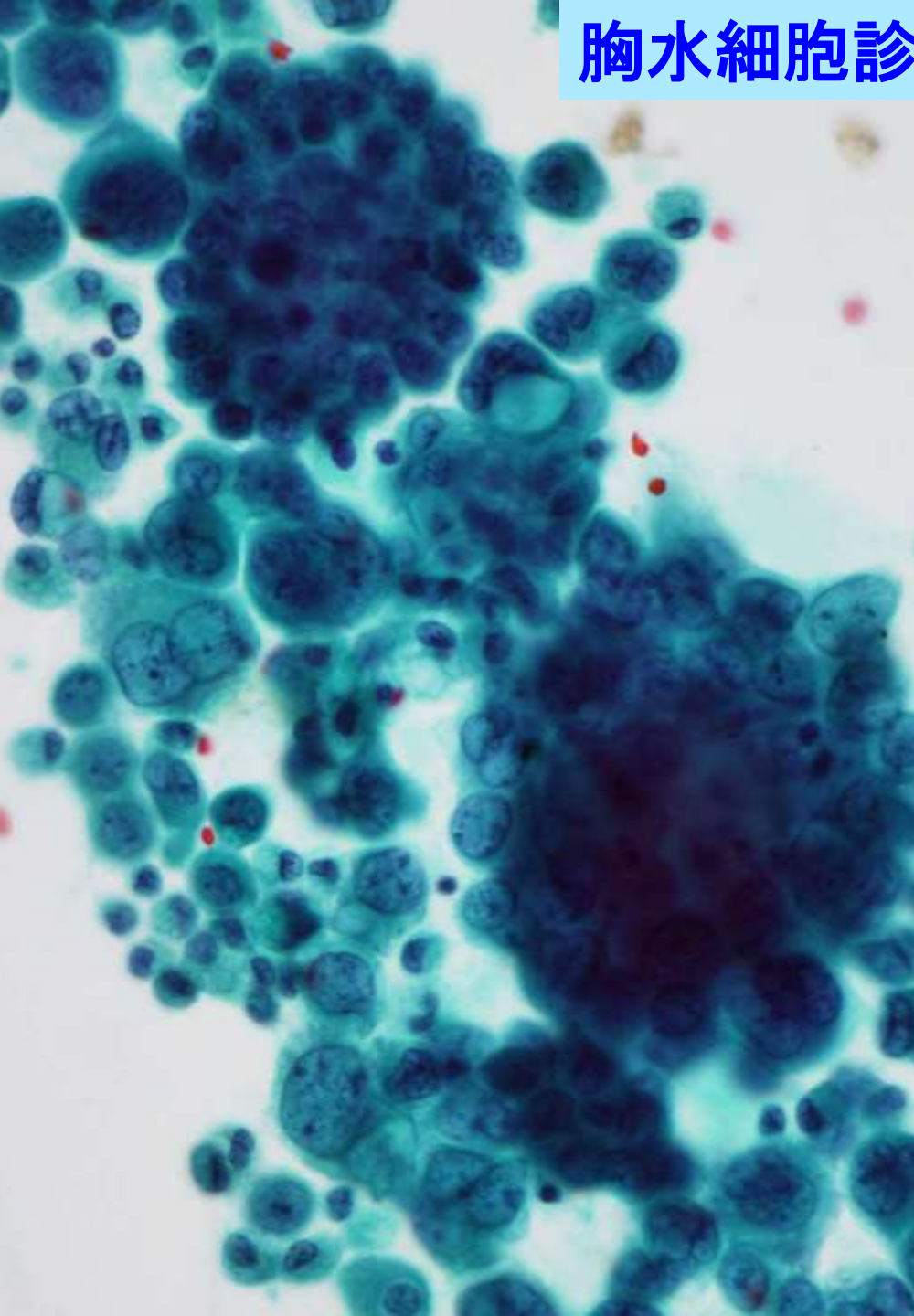
各抗体の染色特性

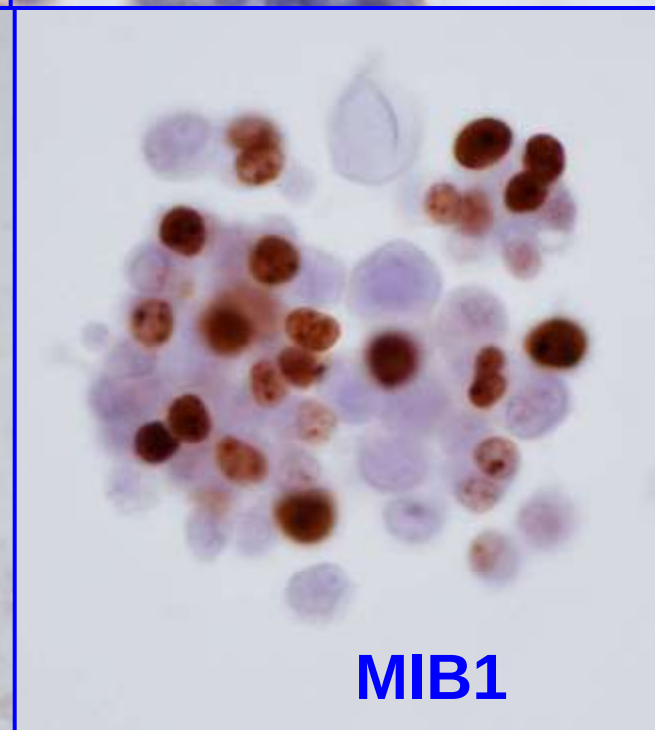
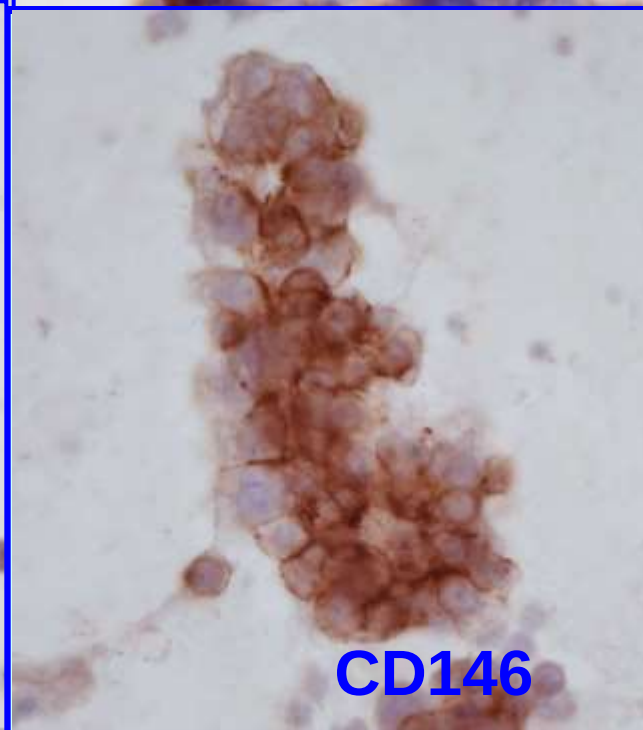
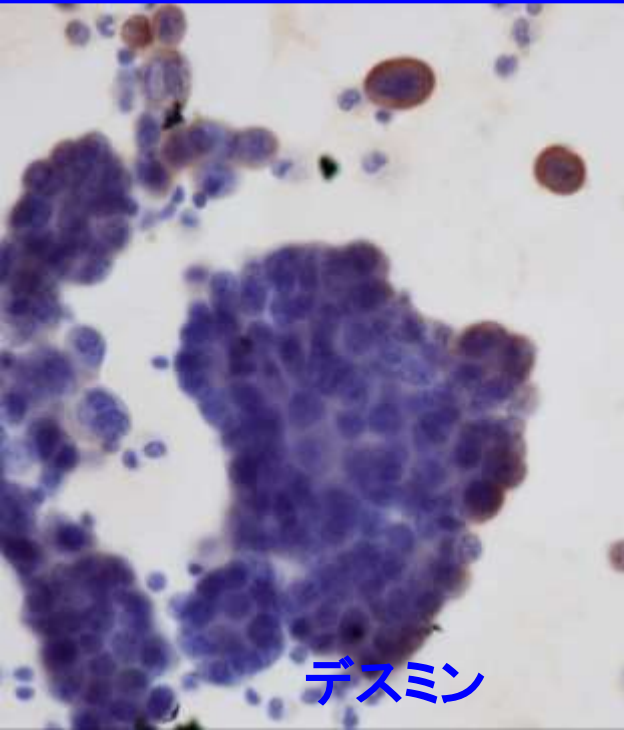
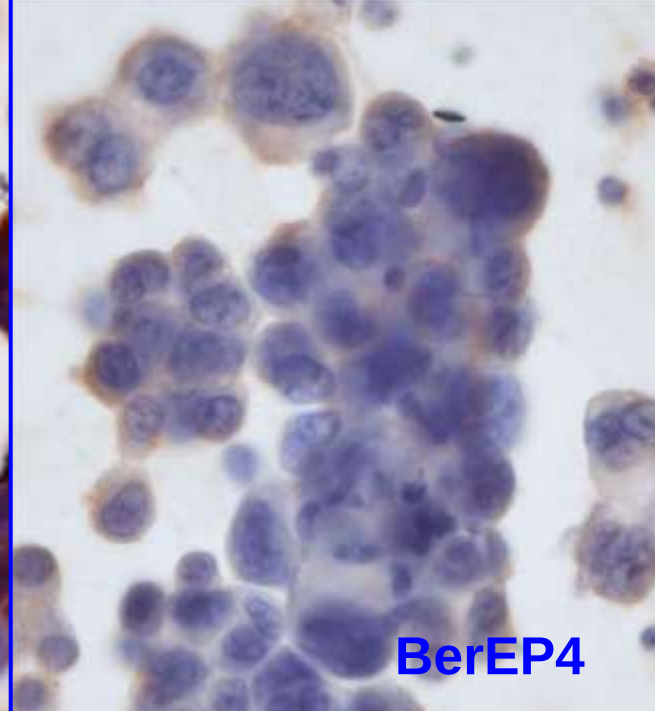
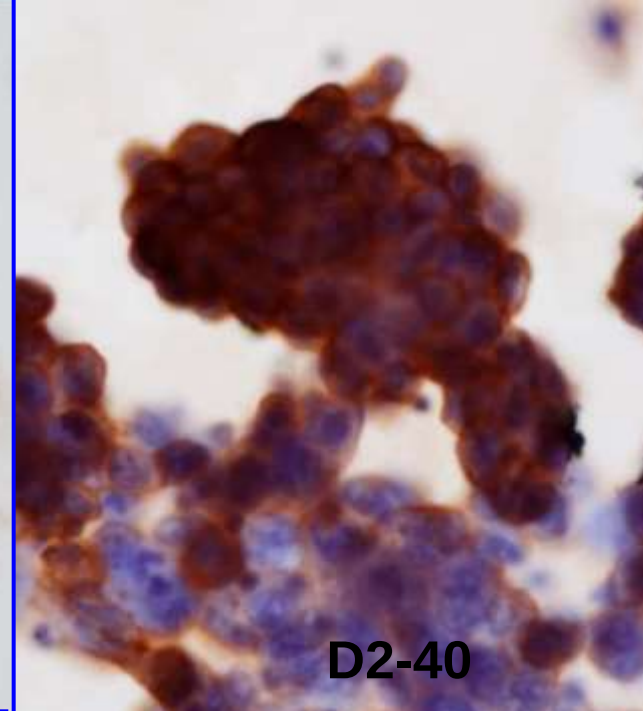
悪性中皮腫に 対する特性	感度(%)	特異度(%)
m-EMA	85	80
Desmin(-)	63	81
GLUT-1	89	90
CD146	91	97

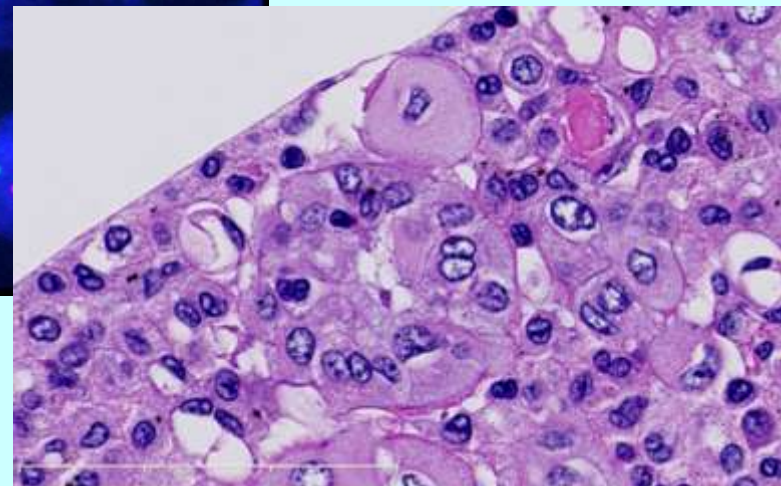
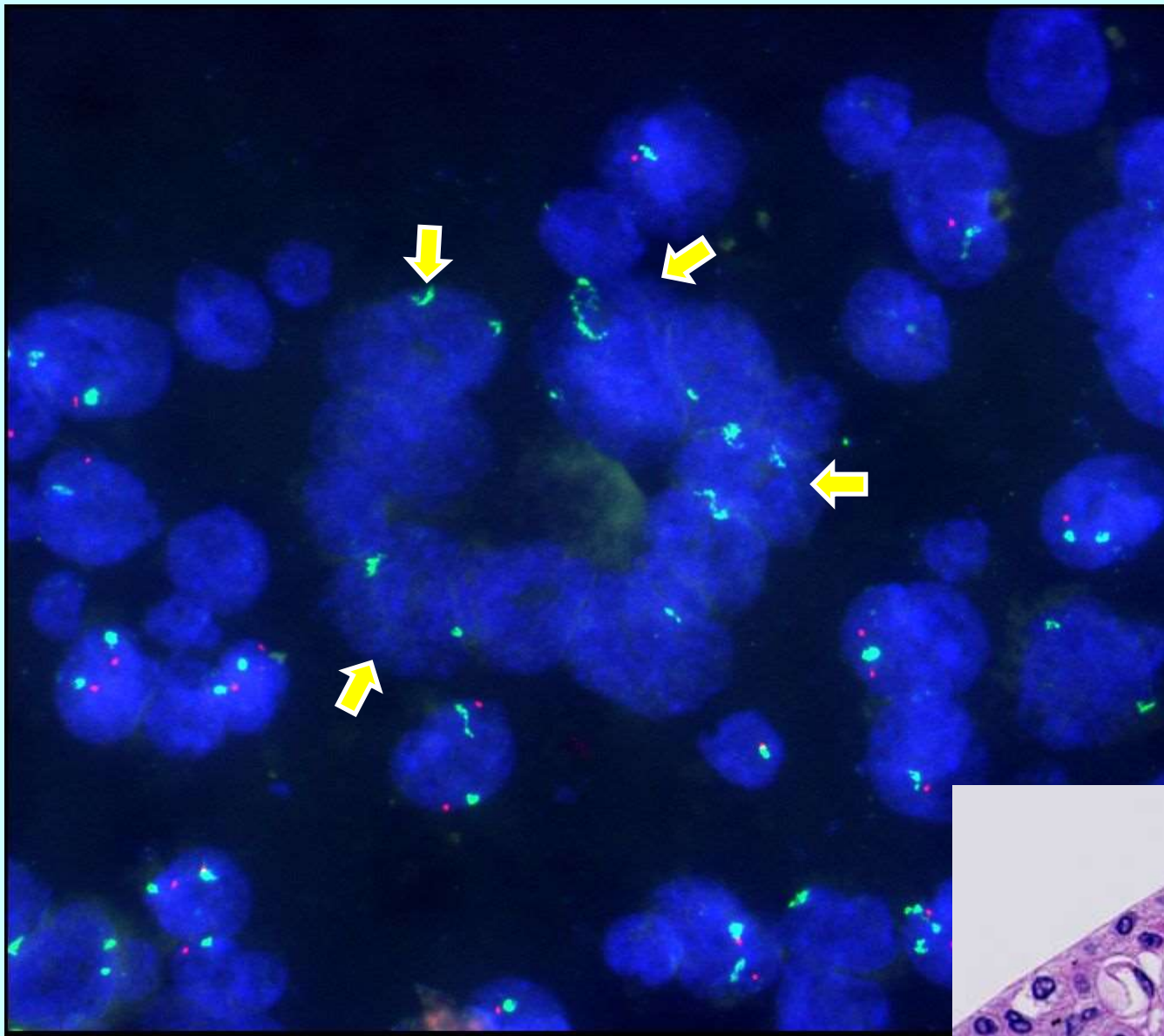
悪性中皮腫と反応性中皮の鑑別ポイント

- m-EMA、Desminともに特異度は75%程度であり、絶対的なマーカーとは言えず、他のマーカーとの併用が望まれる。
- GLUT-1、CD146ともに、感度、特異度ともに高く、**鑑別マーカーとして有用である**。今後更なる症例の蓄積、検討が必要である。
- 悪性中皮腫例では同一標本内に反応性中皮の出現が少なからずみられるため、問題とする細胞を的確に捉えた上で判定を行なう必要がある。誤判定を防ぐためにも、形態学的特徴を十分認識しておくことも重要である。

胸水細胞診 85歳男性

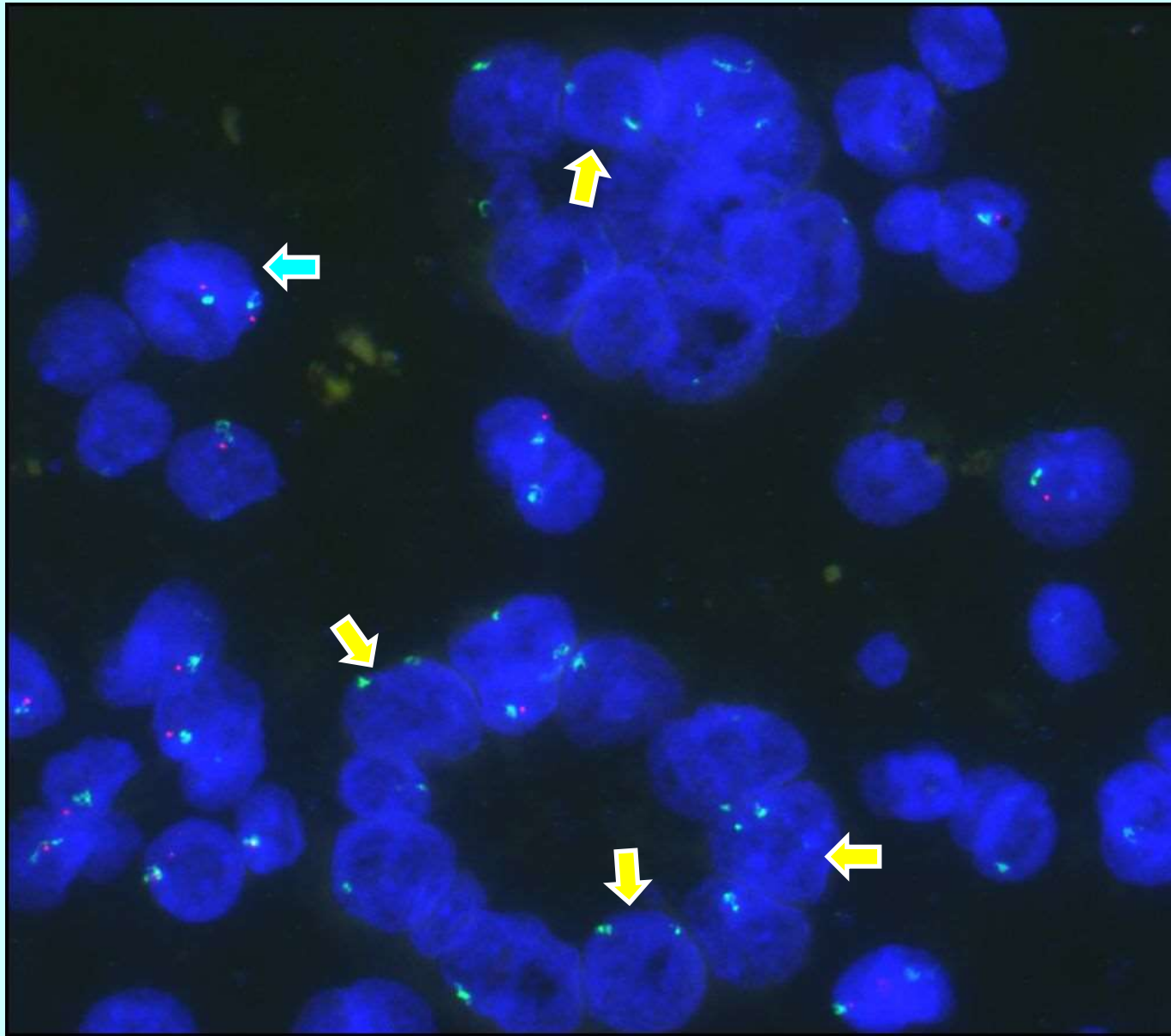






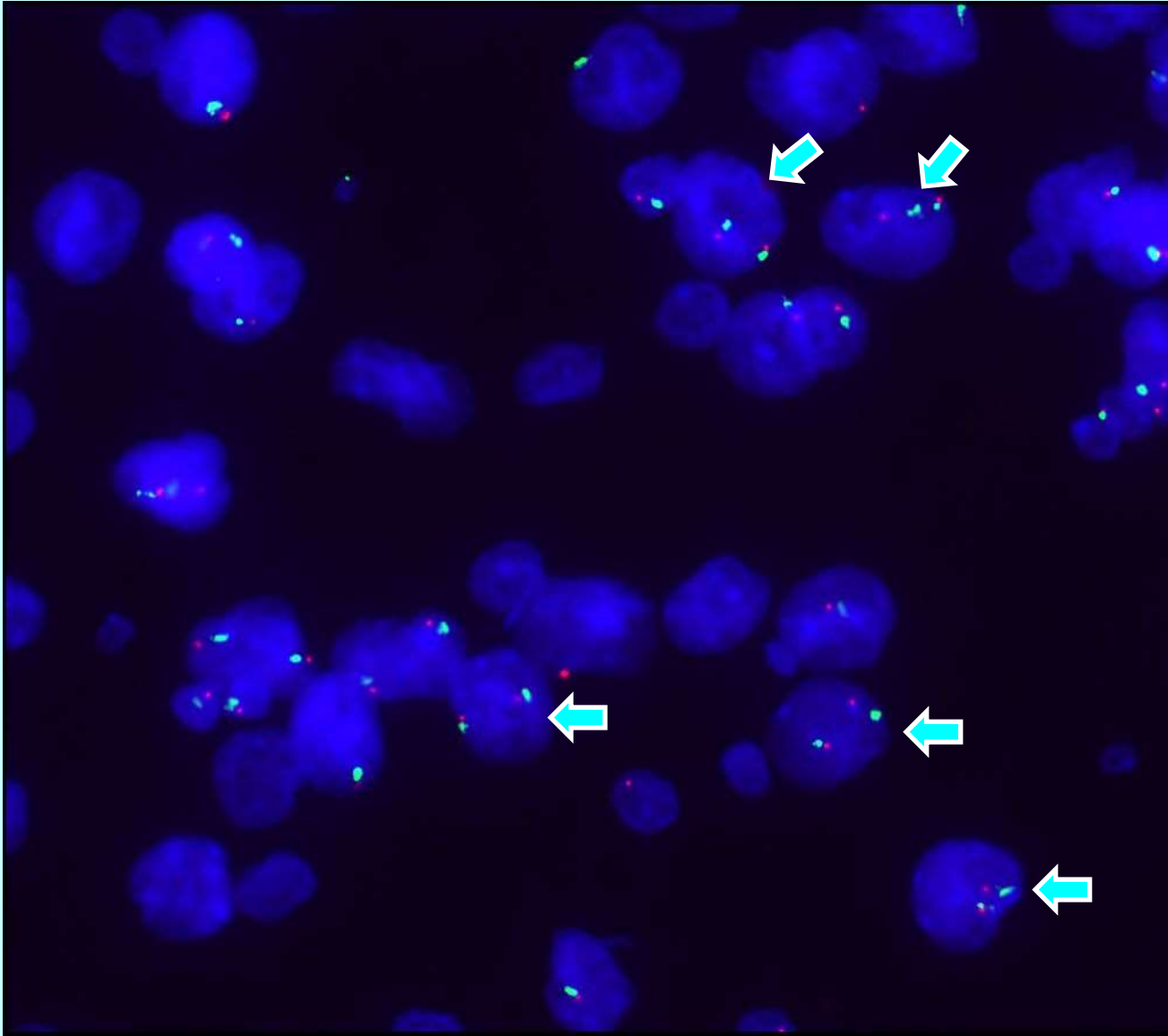
← Homo del

← Hetero del



- ← Homo del
- ← Hetero del
- ← Normal

Control (Macrophages)



← Normal

FISH結果

Normal pattern	: 7.8%	(8/102)
Heterozygous deletion	: 3.9%	(4/102)
Homozygous deletion	: 88.2%	(90/102)

(85M 胸水セルブロック)

細胞診断: 悪性中皮腫(上皮型)

悪性中皮腫と反応性中皮の鑑別（文献より）

悪性中皮腫に 対する特性	感 度 (%)	特異度 (%)
m-EMA	86 ~ 93	74 ~ 80
EMA	58 ~ 100	68 ~ 91
Desmin (-)	84 ~ 90	85 ~ 94
GLUT-1	40 ~ 91	82 ~ 93
CD146	90 ~ 94	95 ~ 100
p53	45 ~ 47	98 ~ 100
IMP3	36	94
Ki67	16	88 ~ 92
p16 FISH	59	100

胸水・腹水貯留(原因不明)

中皮腫診断のためのフローチャート

細胞診

ヒアルロン酸高値
(カットオフ値: 10万ng/ml)

細胞診所見

- ①球状集塊、乳頭状集塊、
平面的配列、
- ②類円形核、細胞中心性
- ③重厚感を示す細胞質
- ④相互封入所見、細胞相接
- ⑤窓形成 ⑥細胞辺縁不明瞭
- ⑥多核細胞(2核以上)高頻度
- ⑦オレンジG好性細胞出現
- ⑧collagenous stroma
(2型)

免疫染色

中皮マーカー: calretinin, D2-40, WT1
WT-1, mesothelin, thrombomodulin

腺癌マーカー: CEA, MOC31, BerEP4
TTF1, Napsin A(胸水)
MOC31, ER(女性腹水)

共通マーカー: CK(AE1/3), CAM5.2
EMA, CA125, CK7, CK20

中皮マーカー(+)
腺癌マーカー(-)

悪性中皮腫
診断確定

中皮マーカー(-)
腺癌マーカー(+)

腺癌
(診断・疑い)

ま と め

- 悪性中皮腫と腺癌、悪性中皮腫と反応性中皮の免疫染色による細胞鑑別のポイントについて報告した。
- 細胞形態より鑑別の対象を絞り込み、鑑別に適切な複数の抗体を選択することが重要である。
- 悪性中皮腫の診断においては、初回細胞診で悪性中皮腫を疑うことが、早期発見につながる。今後、増加すると考えられる悪性中皮腫の早期発見、および早期中皮腫像の解明のためには、反応性中皮と悪性中皮腫の鑑別を的確に行うことが重要である。

結 語

- (1)中皮腫診断における体腔液細胞診の意義について言及した。
- (2)中皮腫細胞診の特徴と診断のポイントに加えて免疫組織化学的所見についても触れた。
- (3)中皮腫細胞と反応性中皮との鑑別が今後重要になることを述べ、いくつかの新しい試みについて紹介した。
- (4)今後は、中皮腫の早期診断が重要であり、体腔液細胞診の分野でも、分子生物学的手法などによる確定診断が可能となり、患者のQOLの改善に寄与すべきものとする。



皆様、ご清聴有難うございました。
第26回日本臨床細胞学会関東連合会学術集会長 杉原 志朗先生
及び座長の労をお取りくださいました小島 勝先生に深謝申し上げます。