



2020 年度外部精度評価 結果報告書



目 次

1. 前期染色サーベイ

- | | |
|--------------------|-------------|
| A) はじめに | P. 1 ~ P. 2 |
| B) 前期サーベイの外部精度評価概要 | P. 3 ~ P. 9 |
| C) 前期サーベイの結果と考察 | P.10 ~ P.21 |
| D) 図譜(組織像) | P.22 ~ P.30 |

2. 後期フォトサーベイ

- | | |
|------------------|-------------|
| A) 後期サーベイ設問 | P.31 ~ P.34 |
| B) 後期サーベイの回答結果内訳 | P.35 ~ P.37 |
| C) 後期サーベイの結果と考察 | P.38 ~ P.58 |

3. 謝辞

P.59

2020 年度前期染色サーベイ (Calretinin , Podoplanin)

A) はじめに

特定非営利活動法人日本病理精度保証機構 (Japan Pathology Quality Assurance System:JPQAS)は、病理診断の精度管理の向上を目指して 2014 年(平成 26 年)3 月に設立されました。

本機構の活動には正会員として日本病理学会、日本臨床衛生検査技師会、日本乳癌学会、日本胃癌学会、日本肺癌学会、日本リンパ網内系学会(令和 3 年 3 月現在、順不同)が団体として参画しており、活動が有効的かつ効率的に行えるよう体制を整えています。

「病理診断」は最終診断として大きな役割を果たしておりますが、診断の精度の確保は勿論のこと、病理診断のために供される病理組織標本の精度管理についても 1)正確度、2)精密度、3)再現性の三つの要素が保たれていなくてはなりません。

日本病理精度保証機構が行う外部精度評価調査は、前期調査におきましては、ご施設で通常行っている方法で染色を施して頂いた標本で評価・判定を行った結果と、同一の標本で当方の外部評価委員が同じ基準で評価・判定した際の一致率で比較する他、ご施設の染色標本の完成度をあらゆる側面から評価した上で、総合評価しています。また、後期調査では、WSI (whole slide imaging)装置によりデジタル病理画像とした症例を用いてフォトサーベイを行っています。

2014 年度より開始した外部精度評価活動におきましては、初年度は後期フォトサーベイのみでしたが、2015 年以降は前期の免疫染色サーベイと後期のフォトサーベイを組み合わせ実施してまいりました(表 1)。従来から比較的患者数の多い悪性腫瘍の組織を対象とし、その治療選択に重要な免疫染色抗体をサーベイ対象としてきました。

表 1. 今までのサーベイベー

回数	年度	前期(免疫染色)	後期(フォト)
1	2014(H26)	実施なし	乳癌 ER, PgR, HER2
2	2015(H27)	GIST/c-kit	GIST, 胃癌 HER2
3	2016(H28)	リンパ腫/CD30	悪性リンパ腫
4	2017(H29)	肺癌/TTF-1, p40, ALK	肺癌、他
5	2018(H30)	肺神経内分泌腫瘍/chromo,synapt	原発不明がん
6	2019(H31/R1)	乳癌/ER, HER2	乳がん/ER, HER2
7	2020(R2)	中皮腫/calretinin, podoplanin	中皮腫、他

今回は対象疾患として比較的稀な疾患である中皮腫を選択しました。中皮腫は極めて予後の悪い腫瘍であり、発癌にはアスベスト吸引が深く関与していることから、中皮腫は公的補助の対象疾患であり、労災または石綿健康被害救済法で補償されます。即ち中皮腫の病理診断は医療だけでなく社会保障の面からも患者救済に重要な役割を果たしていることとなります。申請に当たっての留意事項は環境省中央環境審議会・石綿健康被害判定小委員会による「医学的判定に係る資料に関する留意事項(2020年12月一部改訂)」に示されており、免疫染色についても記載されています。中皮腫の病理診断は、基本的には組織検体を用いた免疫染色が必須であり、中皮腫の陽性抗体、陰性抗体を各々少なくとも2種類以上を実施した上で、その結果を踏まえ総合的に判断することが推奨されています。しかし早期の中皮腫では、異常所見として胸水・腹水のみで、胸膜や腹膜の病変を欠く場合があります。このような症例では、病理診断の対象は胸水・腹水が検体となります。2016年に細胞診検体を用いたセルブロック作製、2017年には中皮腫や肺悪性腫瘍を疑う患者に対するセルブロック標本を用いた免疫染色について、組織と同等の診療報酬を算定できることとなり、多くの施設で体腔液セルブロックでの免疫染色が実施されるようになりました。しかし、現状ではセルブロック作成法は標準化されておらず、免疫染色が組織と同等の染色性を得られるかどうか十分に検証されていません。以上の背景から、今回のサーベイでは中皮細胞の陽性抗体として強く推奨されているcalretinin及び、podoplaninを選択し、中皮腫の組織、セルブロックを用いてTMAを作製しました。また今回のサーベイでは初めて培養細胞を使用しました。培養細胞のセルブロックは実臨床検体とは異なる可能性もありますが、均質な標本作製が可能で、個人情報への配慮が不要であることは精度管理事業に適していると思われます。尚、例年は免疫染色精度管理の常として陰性例も対象としますが、社会保障の観点からは中皮腫の可能性のある症例を取りこぼさない事が最重要であることから、TMAには陰性症例を入れていません。

後期調査としては「悪性中皮腫および中皮腫と鑑別を要する病変のフォトサーベイ」を実施しました。中皮腫は比較的稀な疾患であり、病理医が中皮腫を経験することが少ないことも中皮腫の病理診断が難しい理由のひとつと考えられます。悪性中皮腫の診断では、中皮起源の確定に免疫染色が必須であるとともに、良悪の判定においても遺伝子異常に基づいた優れた免疫染色が登場し、重要性が高まっています。特に小さな検体や細胞診セルブロックでは、HE染色による形態学的評価だけでは診断が困難な場合も多く、免疫組織化学染色やFISHなどを併用することで、病理診断の精度向上に繋がります。

本調査では、8例についてHE及び各種免疫染色をデジタル病理画像として提示し、それぞれ最も適切と思われる病理診断名を回答していただきました。回答は正解または不正解で評価し、その合計で総合評価を行いました。

今回のサーベイが中皮腫の病理診断精度を高め、患者救済に役立つことを願っております。

B) 前期サーベイの外部精度評価概要

令和2年度(2020 年度)精度管理調査を図 1 のように実施しました。参加施設数は 374 施設(抗体毎に一部不参加施設あり)にのぼり、前年度より 30 施設増となっています。

【参加募集】

当機構ホームページに案内を掲載するほか、前回調査参加施設および日本病理学会の認定・登録施設を中心に書面で案内を送付しました。

【調査方法】

1. 試料発送と参加施設による染色(施設染色)と評価(施設判定)

当機構より 2 種類の TMA 組織標本、判定記入用紙および染色法及びセルブロック作製法等のアンケートを参加希望施設に郵送し、JPQAS ホームページからもダウンロードできるようご案内しました。免疫染色は各施設で日常実施している方法を施行して頂いた後、それぞれの抗体、コア毎に評価していただきました。この参加施設の自己評価は「施設判定」と位置付けました。染色標本および判定記入用紙およびアンケート用紙を当機構事務局に返送して頂きました。

2. 主要企業による標本作製

アンケート結果から今回の調査対象一次抗体である抗 calretinin 抗体は参加施設の多くが国内販売 4 社(Roche、Leica、Agilent、ニチレイ)の製品を用いています。この 4 社が販売する抗体は各々別のクローンを使用しており、各企業に推奨染色法による「企業染色標本」の作製を依頼しました。抗 podoplanin 抗体は国内販売 3 社(Roche、Agilent、ニチレイ)の製品を用いており、全て同一のクローン(D2-40)を使用しています。これに対しても各企業に推奨染色法による「企業染色標本」の作製を依頼しました。

今回は calretinin、podoplanin の何れにおいても企業染色を標準対照標本とはしていません。

3. 機構による評価方法

当機構による評価は、日本病理学会の精度管理委員会委員等の見識ある病理医と、日本臨床衛生検査技師会の精度管理や標準化に携わる認定病理検査技師によって構成される外部精度評価委員会および評価判定小委員会が行いました。

1) 染色評価

Calretinin, Podoplanin いずれも同様の方法で染色評価しました。企業染色を標準とした相対評価は行わず、以下の染色評価基準で陽性、f/f(focal and/or faint)陽性、陰性の3種類に評価しました。評価点数は表2. に示す通りです。尚、陽性とするカットオフは設けず、少数であっても明確な染色が見られた場合には陽性とした。

- 陽性＝対物4倍で染色性が認識できる
- f/f 陽性＝対物4倍では認識できないが、10倍で認識できる
- 陰性＝対物10倍で探しても陽性細胞を認識できない

表2. 染色評価点数

施設染色中央判定	陽性	f/f 陽性	陰性
染色評価点数	2	1	0

2) 判定評価

施設染色施設判定とは参加施設が自施設の標本を評価したもので陰性、陽性の2種類に分かれます。施設染色中央判定は参加施設の標本を当機構が判定したもので、上記の染色評価基準で、陽性、f/f 陽性、陰性の3種類です。

評価点数は表3. に示す通りです。施設染色施設判定と施設染色中央判定が一致していた場合には2点、施設染色施設判定が陰性で中央判定が陽性であった場合は0点、施設染色施設判定が陽性で中央判定が陰性であった場合は0点、施設染色施設判定が陽性で中央判定がf/f 陽性であった場合は2点、施設染色施設判定が陰性で中央判定がf/f 陽性であった場合は1点としました。

表3. 判定評価点数

施設染色中央判定	陽性	陰性	陽性	陰性	f/f 陽性	f/f 陽性
施設染色施設判定	陽性	陰性	陰性	陽性	陽性	陰性
判定評価点数	2	2	0	0	2	1

3) 総合評価

合計点数＝ | 判定評価点数 | ＋ | 染色評価点数 |

図1 平成 30 年度 JPQAS 精度管理調査スケジュール表

特定非営利活動法人 日本病理精度保証機構
2020年度 外部精度評価スケジュール

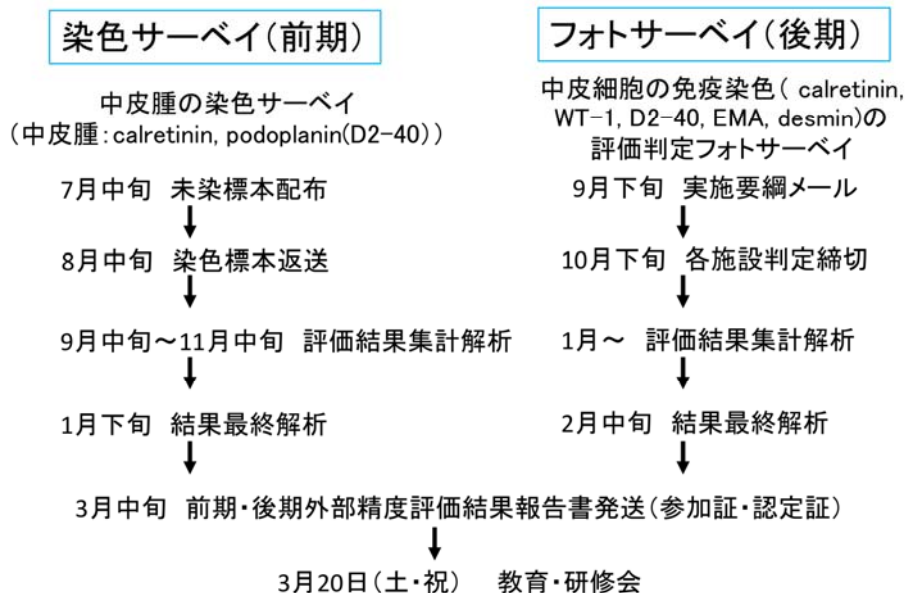
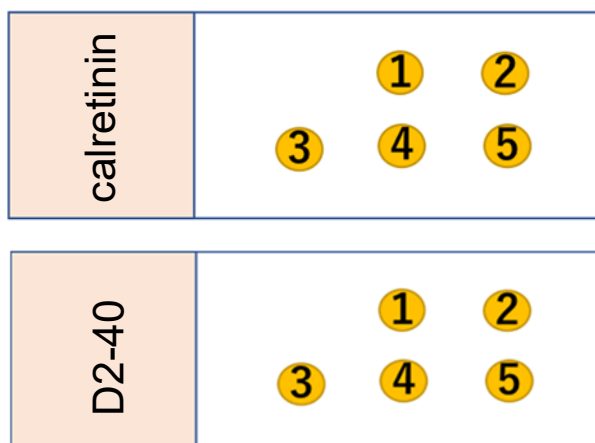


図2 各施設に配布した TMA 標本



- ① 培養細胞(中皮腫 MESO4)セルブロック(遠心法)
- ② 培養細胞(中皮腫 H226)セルブロック(アルギン酸法)
- ③ 剖検症例(胸膜中皮腫)
- ④ 剖検症例(胸膜中皮腫)
- ⑤ 剖検症例(胸膜中皮腫)

【結果報告書】

提出頂きました標本及び施設解答についての評価・判定結果を結果報告書として、ご参加頂いた抗体毎に施設結果報告書をお送りいたします。報告書の見方については、後述いたします。また、それぞれの抗体毎の詳細な解説も後述しておりますのでご参考ください。

NPO 日本病理精度保証機構 2020 年度外部精度評価事業
前期染色サーベイ 結果報告書 (Calretinin)

施設染色中央判定

貴施設で染色を行った
標本の染色性を表1に従って
判定した結果を記載。

施設名：

施設番号：

Calretinin スライド番号：

染色評価	コア①	コア②	コア③	コア④	コア⑤
施設染色中央判定	f/f 陽性	陽性	f/f 陽性	陽性	陽性
中央染色中央判定	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性
施設コメント	①ごく少数に非常に強く染まっている (核・細胞質) ②少数の細胞に陽性 (核・細胞質) ③④ごく少数の細胞に陽性 (核・細胞質)				
点 数 ※表 2 参照	1	2	1	2	2

染色評価点数
(10 点満点)

8

判定評価点数
(10 点満点)

9

中央染色中央判定

陽性細胞・組織を提供

施設染色施設判定

貴施設にて染色を実施し、
貴施設で判定した
結果を記載。

判定評価	コア①	コア②	コア③	コア④	コア⑤
施設染色中央判定	f/f 陽性	陽性	f/f 陽性	陽性	陽性
施設染色施設判定	陰性	陽性	陽性	陽性	陽性
施設コメント	①ごく少数に非常に強く染まっている (核・細胞質) ②少数の細胞に陽性 (核・細胞質) ③④ごく少数の細胞に陽性 (核・細胞質)				
点 数 ※表 3 参照	1	2	2	2	2

合計点数
(20 点満点)

17

総合評価

許容範囲

施設コメント

各施設にて判定をおこなった際
コメントの記載があれば記載。

表 1. 染色評価基準

陽性	対物 4 倍で染色性が認識できる
f/f 陽性	対物 4 倍では認識できないが、10 倍で認識できる
陰性	対物 10 倍で探しても陽性細胞を認識できない

表 2. 染色評価点数

施設染色中央判定	陽性	f/f 陽性	陰性
染色評価点数	2	1	0

表 3. 染色評価点数

施設染色中央判定	陽性	陰性	陽性	陰性	f/f 陽性	f/f 陽性
施設染色施設判定	陽性	陰性	陰性	陽性	陽性	陰性
判定評価点数	2	2	0	0	2	1

総合評価

貴施設の染色を基にした
判定評価と染色評価の合計点で
「総合評価」を出しております。

適 正 : 18 点～
許容範囲 : 14 点～17 点
不適 正 : ～13 点

NPO 日本病理精度保証機構 2020 年度外部精度評価事業
前期染色サーベイ 結果報告書 (Podoplanin)

施設染色中央判定

貴施設で染色を行った
標本の染色性を表1に従って
判定した結果を記載。

施設名：

施設番号：

Podoplanin スライド番号：

染色評価	コア①	コア②	コア③	コア④	コア⑤
施設染色中央判定	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性
中央染色中央判定	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性
施設コメント	③④は 50%陽性⑤は 100%陽性				
点 数 ※表 2 参照	2	2	2	2	2

染色評価点数
(10 点満点)

10

判定評価点数
(10 点満点)

6

中央染色中央判定

陽性細胞・組織を提供

施設染色施設判定

貴施設にて染色を実施し、
貴施設で判定した
結果を記載。

判定評価	コア①	コア②	コア③	コア④	コア⑤
施設染色中央判定	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性
施設染色施設判定	陰性	陰性	陽性	陽性	陽性
施設コメント	③④は 50%陽性⑤は 100%陽性				
点 数 ※表 3 参照	0	0	2	2	2

合計点数
(20 点満点)

16

総合評価

許容範囲

施設コメント

各施設にて判定をおこなった際
コメントの記載があれば記載。

表1. 染色評価基準

陽性	対物 4 倍で染色性が認識できる
f/f 陽性	対物 4 倍では認識できないが、10 倍で認識できる
陰性	対物 10 倍で探しても陽性細胞を認識できない

表2. 染色評価点数

施設染色中央判定	陽性	f/f 陽性	陰性
染色評価点数	2	1	0

表3. 染色評価点数

施設染色中央判定	陽性	陰性	陽性	陰性	f/f 陽性	f/f 陽性
施設染色施設判定	陽性	陰性	陰性	陽性	陽性	陰性
判定評価点数	2	2	0	0	2	1

総合評価

貴施設の染色を基にした
判定評価と染色評価の合計点で
「総合評価」を出しております。

適 正 : 18点～
許容範囲 : 14点～17点
不適正 : ～13点

NPO 日本病理精度保証機構 2020 年度外部精度評価事業
後期フォトサーベイ 結果報告書

総合評価

適 正: 6点~
不適 正: ~5点

施設名:

施設番号:

合計点数
(8 点満点)

8

総合評価

適正

問題番号	施設解答	中央解答	得点
問 1	番号 1	① 肺原発腺癌	1
	記述		
問 2	番号 2	② 悪性中皮腫 (肉腫型)	1
	記述	③ 悪性中皮腫 (上皮型)	
問 3	番号 4	④ 卵巣原発漿液性癌	1
	記述	※卵巣/卵管/子宮/腹膜の adenocarcinoma も正解	
問 4	番号 3	③ 胸膜炎	1
	記述		
問 5	番号 3	③ 悪性中皮腫 (上皮型)	1
	記述		
問 6	番号 5	④ 滑膜肉腫	1
	記述 肺	※SFT(Solitary fibrous tumor)も正解	
	SFT		
問 7	番号 1	① 肺原発腺癌 (偽中皮腫性肺癌)	1
	記述		
問 8	番号 2	② 悪性中皮腫 (上皮型)	1
	記述		

施設回答

貴施設にて
バーチャルスライドを確認し、
貴施設で判定した結果を記載。
記述を入れている施設はあわせ
て記載あり。

中央回答

バーチャルスライドの画像から
中央にて想定している結果を記
載。
判断が困難な回答については
同じく正解としている回答あり。

点数

施設回答と中央回答が
一致した場合1点として計算

C) 前期サーベイの結果と考察

【結果- Calretinin】

1. 参加施設の使用抗体

各施設に送付した calretinin 抗体の調査票を示す。

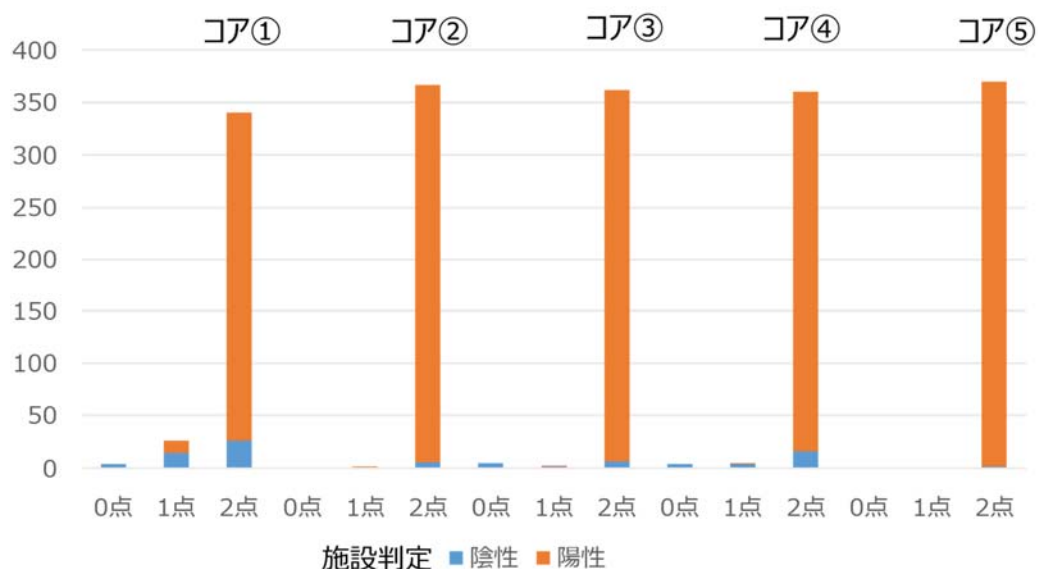
製造メーカー	製品名*1	クローン名*2	品番 (code、cat.番号)	Lot.番号	RTU/ 精製抗体 ×(希釈倍数)
☐ アジレント	FLEX Monoclonal Mouse Anti-Human Calretinin	DAK-Calret 1	IR62761-2 / IS62730-2		RTU
☐ アジレント	Monoclonal Mouse Anti-Human Calretinin	DAK-Calret 1	M724501-2 / M724529-2		精製抗体 ×()
☐ ニチレイ	抗カルレチニンウサギモノクローナル抗体 (SP13)	SP13	413561		RTU
☐ ニチレイ	ヒストステイナー用/ヒストファイン	SP13	713561		RTU
☐ ロシュ	カルレチニン (SP65)	SP65	518109615/790-4467		RTU
☐ ライカ	Calretinin	CAL6	NCL-L-CALRET-566		精製抗体 ×()
☐ ライカ	Calretinin	CAL6	PA0346		RTU
☐ その他 ()					☐ RTU ☐ 精製抗体 ×()

2. 結果

1) コア別施設染色の中央判定および施設判定

中央判定	施設判定	件数	コア①	コア②	コア③	コア④	コア⑤
陰性 14 (0.7%)	陰性 (2点)	14	4	1	5	4	0
	陽性 (0点)	0	0	0	0	0	0
			4	1	5	4	0
f/f陽性 36 (1.9%)	陰性 (1点)	22	15	1	2	4	0
	陽性 (2点)	14	11	1	1	1	0
			26	2	3	5	0
陽性 1,799 (97.3%)	陰性 (0点)	57	26	6	7	16	2
	陽性 (2点)	1,742	314	361	355	344	368
			340	367	362	360	370

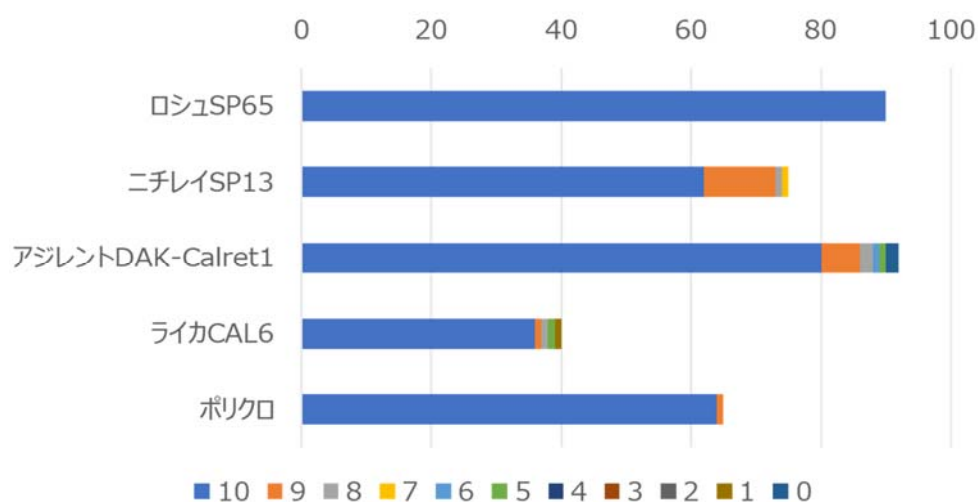
コア別に施設染色の中央判定(陽性 2 点、f/f 陽性 1 点、陰性 0 点)の施設判定(陽性、陰性)の内訳を棒グラフに示す。



- ・ コア全体の 97.3%が中央判定で陽性であり、陰性は 0.7% (14 コア)にとどまり、良好な染色性であった。
- ・ セルブロック(コア①)は十分な染色性が得られていない施設が少数あった。
- ・ 施設評価は過小評価する傾向があり、中央判定が陽性であっても陰性と判定されることがある。

2) 抗体クローン別染色結果

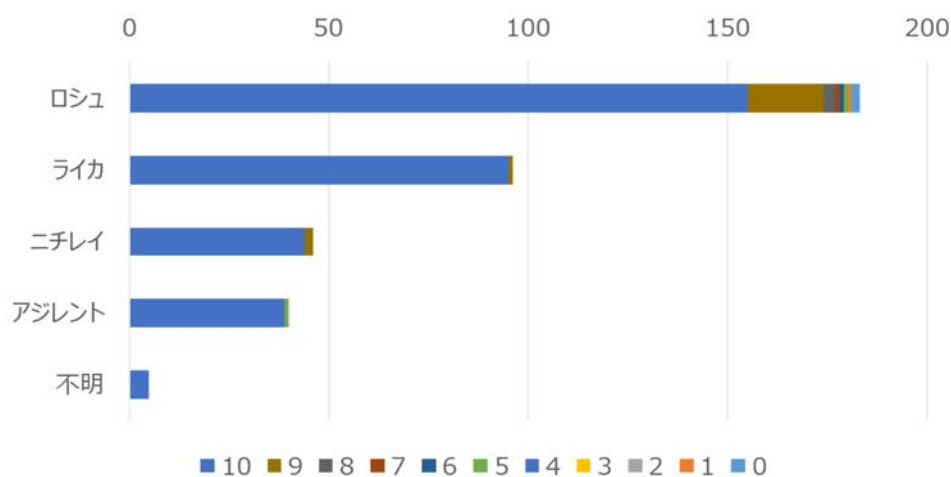
抗体クローン/製造メーカー別に使用施設数、および合計点数(10 点満点)の内訳を示す。



- ・ calretinin 抗体は参加施設の多くが SP65/ロシュ、SP13/ニチレイ、DAK-Calret1/アジレント、CAL6/ライカであった。
- ・ その他のモノクローナル抗体として 5A5 (Novocastra、ライカ)EP1798 (アブカム)、2E7 (MBL) が各 1 施設で使用されていた。
- ・ SP65/ロシュは使用された全コアで満点であった。他のモノクローナル抗体も数施設を除く大部分の施設では良好に染色されていた。
- ・ 種々のポリクローナル抗体(ニチレイ、ライフテクノロジーズジャパ、Novex、インビトロジエン、Zyme、サーモフィッシュヤー、Swant) が 65 施設使用されており、良好な染色性を示した。

3) 検出系列の染色結果

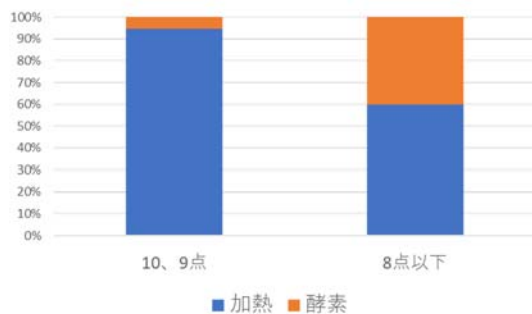
検出系製造メーカー別に使用施設数、および合計点数(10 点満点)の内訳を示す。



- ・ ロシュの検出系即ち自動免疫装置が最も多くの施設で使用されており、他社の抗体をロシュの機器で染色していると推定された。その場合でも多くの施設は良好な染色性ではあるが、不良な施設が若干みられた。

4) 抗原賦活方法別の染色結果

抗原賦活方法として加熱処理と酵素処理を比較した。合計点数(10 点満点)の内訳を示す。



- 加熱処理は 345 施設 (93.7%) で実施されており、内 339 施設が 10 点満点、一方、酵素処理は 23 施設 (6.3%) で実施されており、10 点満点が 15 施設、9 点が 4 施設、8 点以下が 4 施設であり、染色性に影響する可能性がある。

【結果- Podoplanin】

1. 参加施設の使用抗体

各施設に送付した podoplanin 抗体の調査票を示す。

製造メーカー	製品名*1	クローン名	品番 (code、cat. 番号)	Lot. 番号	RTU / 精製抗体 × (希釈倍数)
☐ アジレント	マウスモノクローナル抗体	D2-40	M361929-2/ M361901-2		RTU
☐ アジレント	マウスモノクローナル抗体	D2-40	IS07230-2/ IR07261-2		精製抗体 × ()
☐ ニチレイ	D2-40モノクローナル抗体	D2-40	413451		RTU
☐ ニチレイ	D2-40モノクローナル抗体(ヒストステイナー用)	D2-40	713451		RTU
☐ ロシュ	ポドプラン (D2-40)	D2-40	518108731		RTU
☐ その他 ()					☐ RTU ☐ 精製抗体 × ()

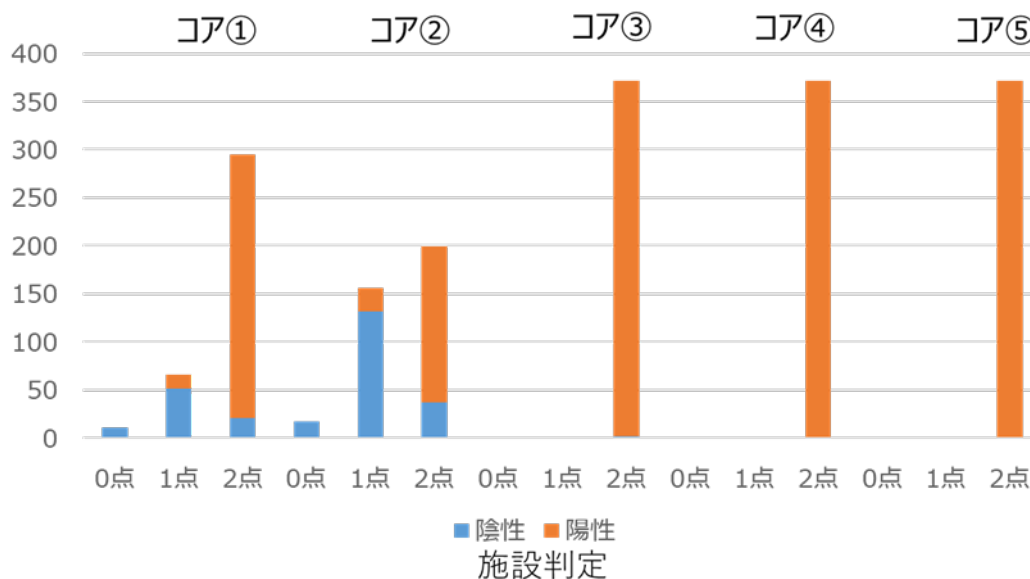
- ほとんどの施設 (97%) が国内販売3社 (ロシュ、アジレント、ニチレイ) の提供するクローン (D2-40) を使用していた。

2. 結果

1) コア別施設染色の中央判定および施設判定

中央判定	施設判定	総件数	コア①	コア②	コア③	コア④	コア⑤
陰性 28 (1.5%)	陰性 (2点)	28	11	17	0	0	0
	陽性 (0点)	0	0	0	0	0	0
f/f陽性 222 (11.9%)			11	17	0	0	0
	陰性 (1点)	184	52	132	0	0	0
	陽性 (2点)	38	14	24	0	0	0
陽性 1,610 (86.6%)			66	156	0	0	0
	陰性 (0点)	185	21	37	2	0	0
	陽性 (2点)	1,425	274	162	370	372	372
			295	199	372	372	372

コア別に施設染色の中央判定(陽性2点、f/f陽性1点、陰性0点)と、各々の施設判定(陽性、陰性)の内訳を棒グラフに示す。

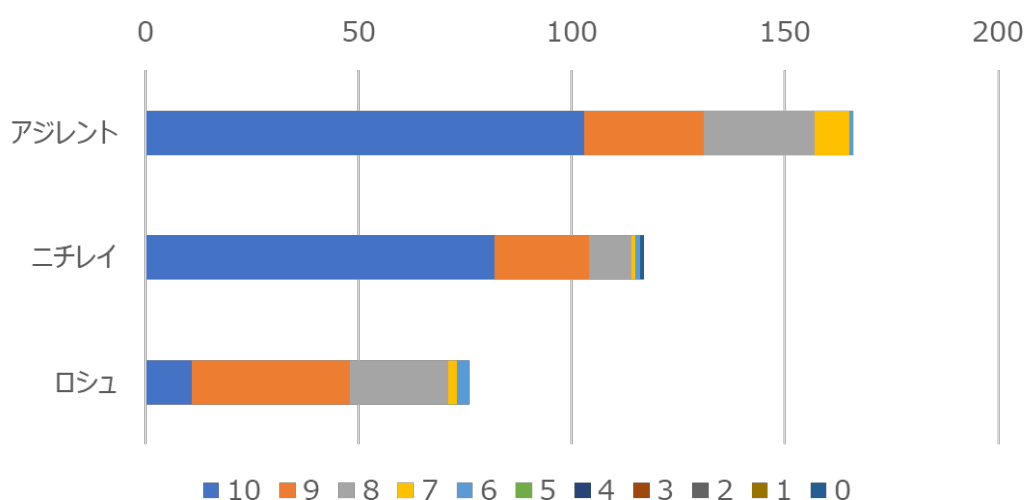


- ・ セルブロックコア(①②)と組織(コア③④⑤)の中央判定及び施設判定に大きな差がみられた。
- ・ 組織コアの施設染色中央判定は全コアで陽性(2点)と非常に良好であり、コア④⑤は施設評価も全例で陽性と判断されている。コア③は2施設で中央判定陽性だが、施設判定は陰性と判断されていた。

- ・ セルブロックコアは十分な染色性が得られていない施設が多く、特にコア②は約半数の施設が f/f 陽性または陰性と、不十分な染色性であった。
- ・ セルブロックコアは中央判定において f/f 陽性と評価されたコアの 8 割が施設判定で陰性とされており、アンダーになる傾向が強い。

2) 抗体製造メーカー別染色結果

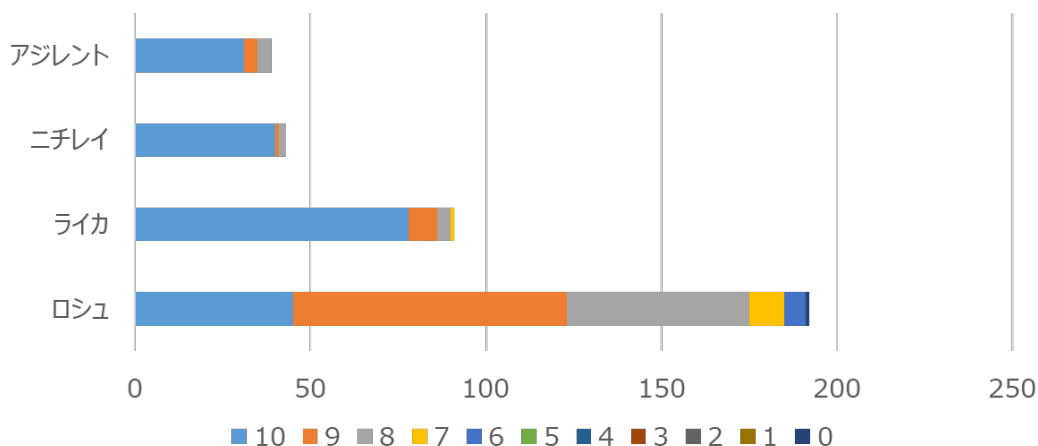
Podoplanin 抗体はアジレント、ニチレイ、ロシュの 3 社で製造されており、全てクローンは D2-40 である。メーカー別に使用施設数、および合計点数(10 点満点)の内訳を示す。



- ・ 企業染色と類似の傾向がみられる。即ち、アジレント、ニチレイの D2-40 は比較的良好な染色性であるが、ロシュ製抗体はセルブロックにおいて十分な染色性が得られていない施設が少なからずあった。

3) 検出系別の染色結果

検出系製造メーカー別に使用施設数、および合計点数(10 点満点)の内訳を示す。



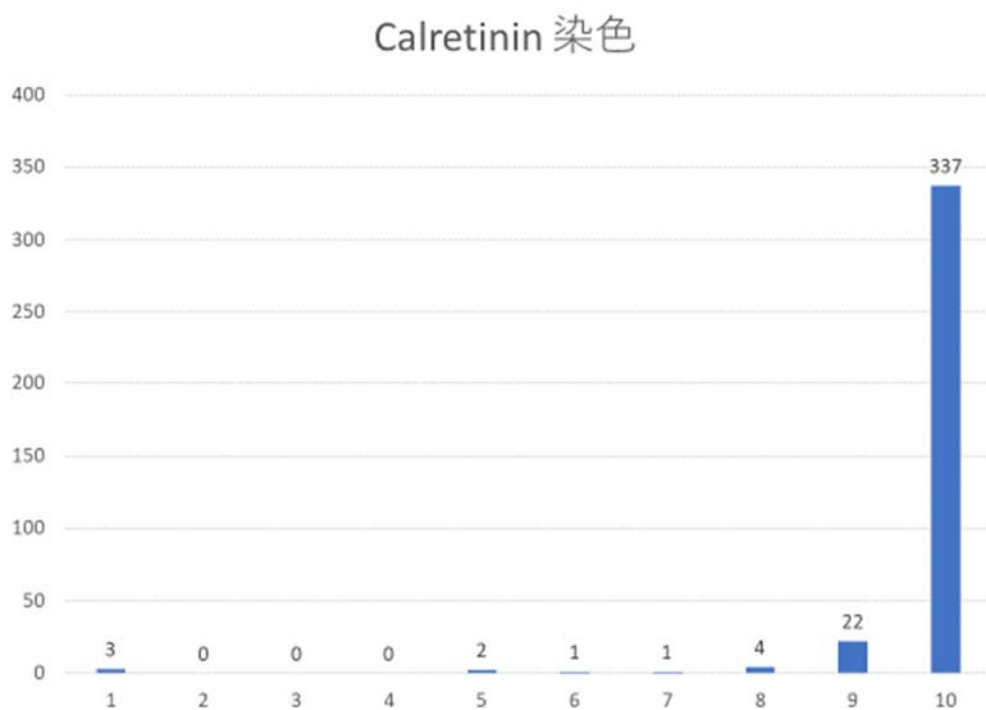
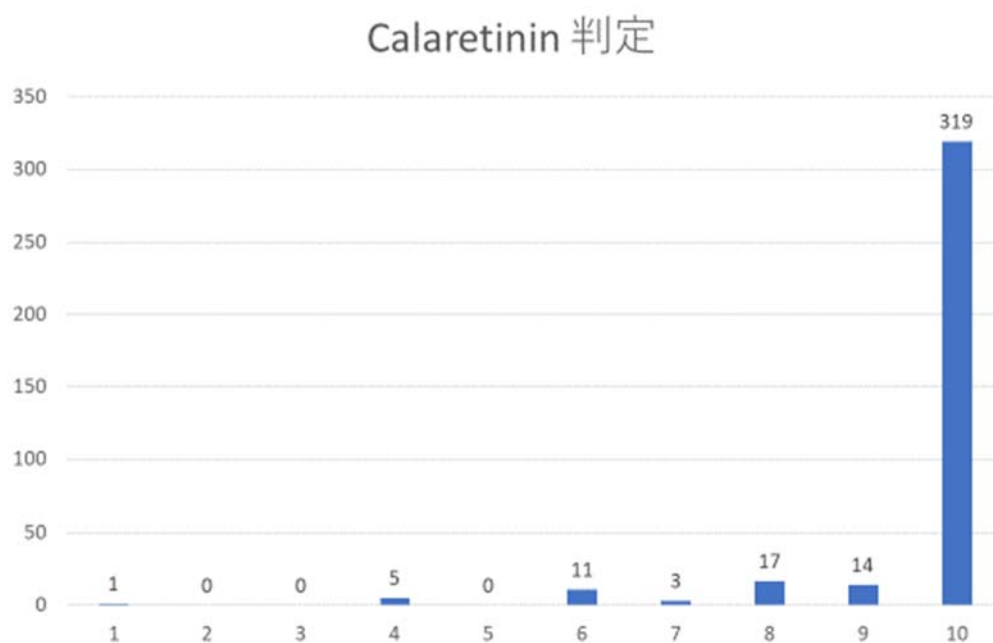
- ・ Calretinin 同様、ロシュの検出系即ち自動免疫装置が最も多くの施設で使用されており、他社の抗体をロシュの機器で染色していると推定された。
- ・ 抗体と検出系・機器が異なるメーカーである場合と一致している場合とを比較したデータはとっていないが、企業染色結果からはメーカーが一致していても、必ずしも良好な結果が得られないと推定される。

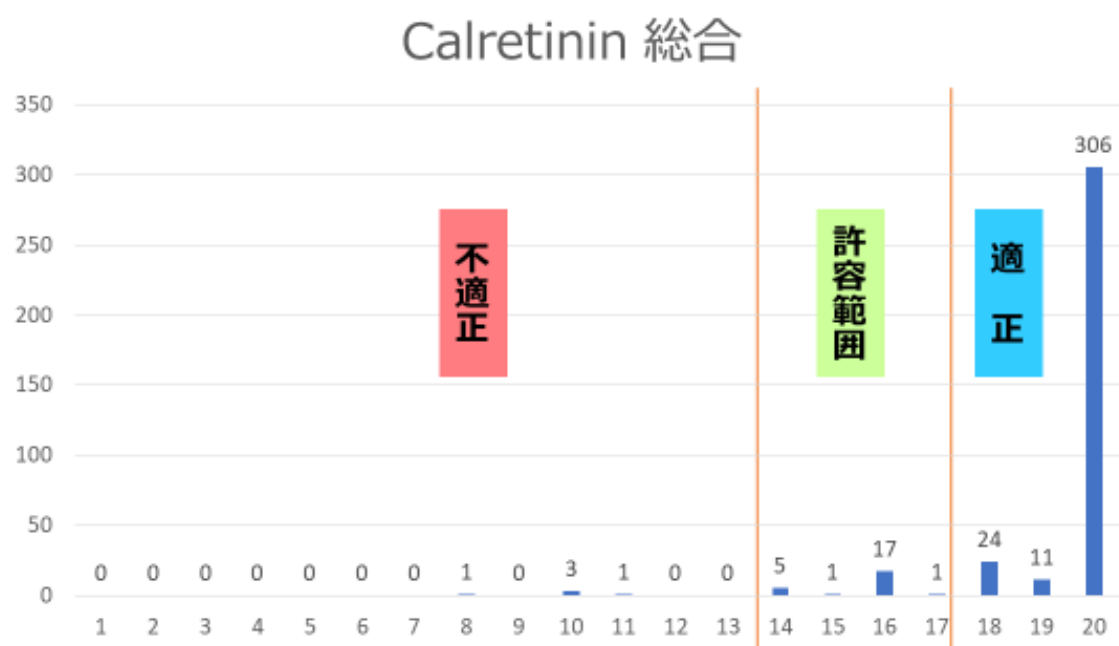
4) 抗原賦活方法別の染色結果

加熱	10	181	52%
	9	88	25%
	8	61	18%
	7	11	3%
	6	7	2%
		348	
酵素	10	2	67%
	9	1	33%
		3	
その他	10	3	43%
	9	2	29%
	8	2	29%
		9	
無処理	10	13	93%
	0	1	7%
		14	
不明	10	1	100%
		1	
		748	

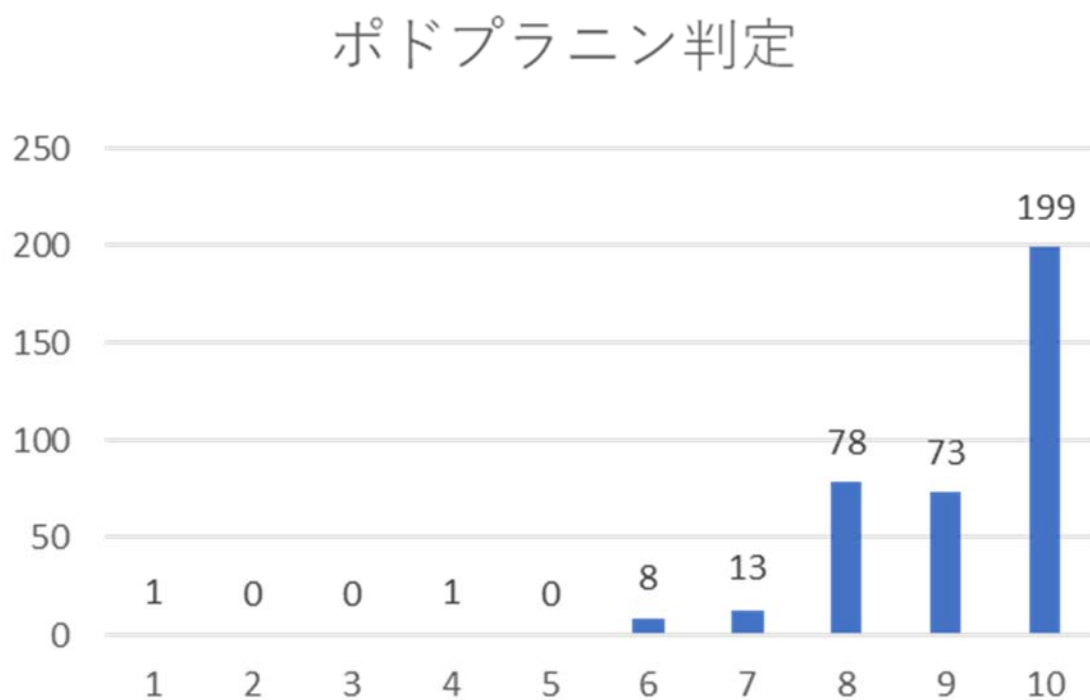
- ・ 抗原賦活方法として大部分の施設が加熱を用いている。
- ・ 無処理であっても1施設を除いて良好な染色性が得られている。

【Calretinin の「判定評価」、「染色評価」および「総合評価」の分布】

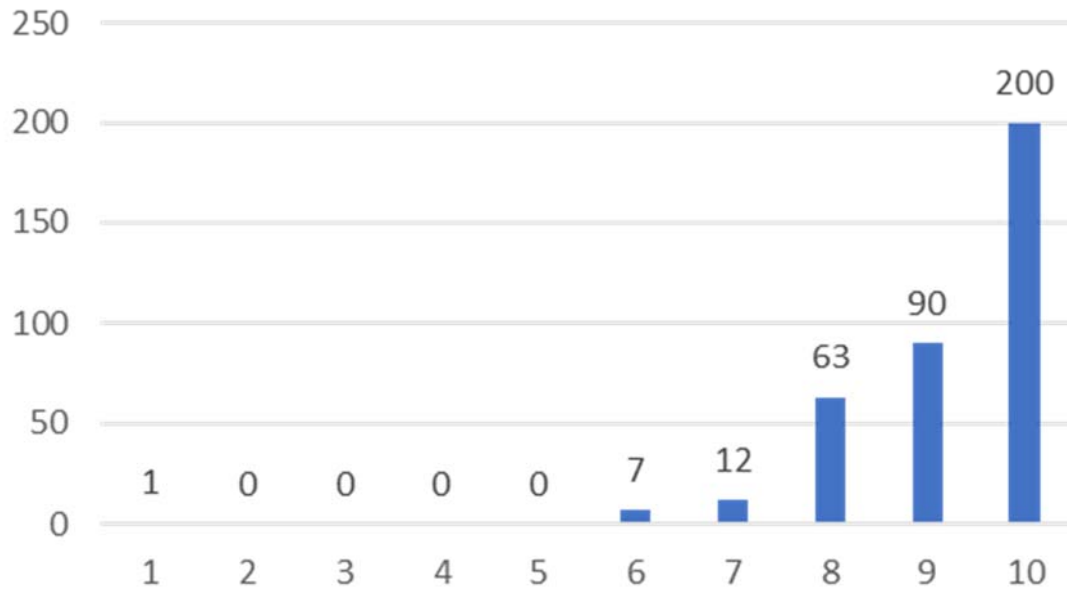




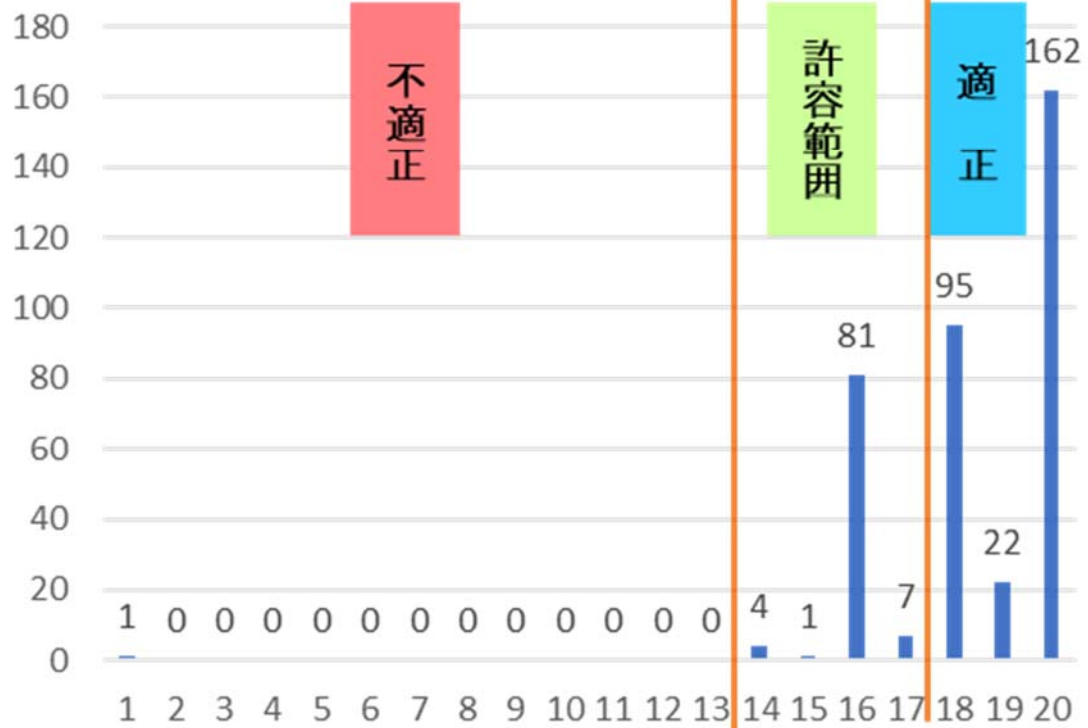
【Podoplanin の「判定評価」、「染色評価」および「総合評価」の分布】



ポドプラニン染色



ポドプラニン総合



【考察】

1. 標本について

今回のサーベイでは初めて培養細胞を用いてセルブロックを作製した。セルブロック作製方法は標準化されていないが、最も広く使われている遠心による集細胞法(遠心法コア①)とアルギン酸ナトリウムを用いた固化法(アルギン酸法コア②)を採用した。同一細胞株を用いるべきではあったが、諸事情から異なる2種類の上皮型中皮腫細胞株コア①に MESO4 およびコア②に H226 を用いた。1,200 枚の均質な標本の作製を得られるブロックの作成が困難であり、最終的には3個のTMAブロックで対応した。その為形状が同一でなく、さらに辺縁での細胞の圧縮や真菌の混入など、決して良好なTMAではなかったことは反省点である。今後も種々のサーベイに培養細胞を用いる機会があると思われ、その取扱い方法にも検討の余地があると考ええる。

胸膜中皮腫では初期症状が胸水のみであることが多く、その場合セルブロックを用いた診断は組織と同様の免疫染色が可能であることから、極めて有用な方法であり、保険収載後は多くの施設で実施されている。今回のセルブロックは培養細胞を使用しているが、臨床検体ではターゲットである腫瘍細胞の他、マクロファージや炎症細胞、反応性中皮細胞が混在することから、適切に免疫染色が実施されたとしても、腫瘍細胞が少数であったり、異型が乏しい場合には判定は容易ではない。今後、臨床検体を用いての検討が望ましい。

中皮腫の陽性抗体のカットオフは明確ではない。しかし、ごく少数であっても形態的に悪性と判断できる細胞の核や膜といった妥当な局在に明瞭な染色が見られる場合には陽性として、中皮腫を否定するべきではない。ただし、1種類の抗体で判断するのではなく、必ず複数抗体を用いたパネル全体の結果、さらに画像や臨床経過から慎重に判断すべきである。

2. Calretinin について

各施設で Calretinin は良好な染色結果であった。コア①②(セルブロック)、③④⑤(組織)いずれも大部分の施設で中央判定陽性(97.3%)または f/f 陽性(1.9%)に染色されており、陰性は14コア(0.7%)であった。中央判定が f/f 陽性コアの61.1%は施設では陰性と判定されており、中央判定が陽性コアの3%が陰性と判定されていた。施設判定はやや過小評価される傾向がみられた。

Calretinin 免疫染色の判定においては核陽性所見が重視されるが、ki-67 など一般的な核内抗原の陽性より格段に弱い。特に、セルブロックでは核の染色性が弱くなる傾向がある。細胞質と同等にそまっている細胞があれば陽性とみなすべきであるが、施設判定では陰性とされている場合があった。Calretinin は核のみが染まることはないので、細胞質が陽性の場合には丹念に核の染色を観察することが必要である。Calretinin 企業染色は SP13(ニチレイ)で染色性が概してやや弱かったが、中央判定では陽性と評価された。

3. Podoplanin について

Podoplanin はセルブロックコア①②では中央判定は陽性(66.3%)、f/f 陽性(29.8%)、陰性(3.8%)、と十分な染色性が得られていなかった施設があるが、組織コア③④⑤は全施設が中央判定陽性(100%)であり、良好であった。施設判定ではコア①②において中央判定が陽性もしくは f/f 陽性と判断したコアの 8 割以上が陰性とされており、過小評価される傾向が顕著であった。

Podoplanin はクローン名 D2-40 として知られており、病理診断ラボであれば必ず保有している抗体である。この抗体は日常診療の中ではリンパ管の同定に用いており、稀な疾患である中皮腫診断に用いることは少ない。したがって免疫染色の至適条件はリンパ管内皮細胞に合わせていると思われる。企業染色では Podoplanin は組織コア③④⑤は製造 3 社何れも良好な結果であったが、セルブロックコア①②ではメーカー間にかなり差があり、これが施設染色の結果に反映されている感があった。

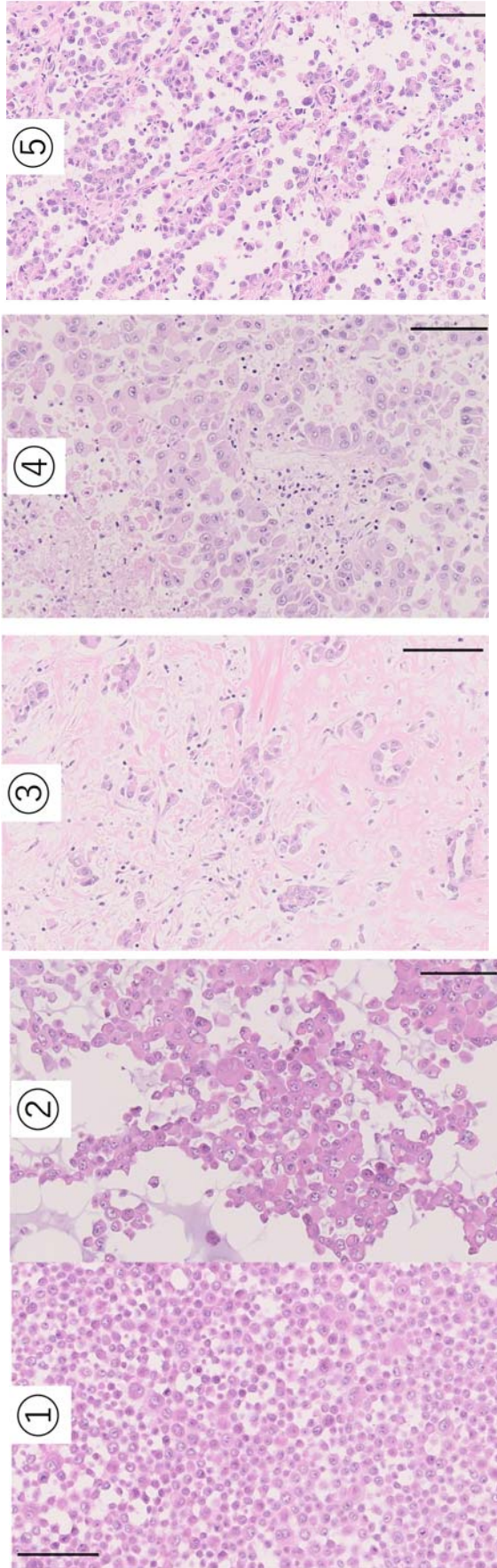
【最後に】

残念ながら今もって中皮腫は予後不良の疾患であり、患者や家族にとって社会保障制度の果たす役割は大きい。労働者災害補償保険制度、石綿健康被害救済制度、いずれの申請にも中皮腫との病理診断が必要である。診断には陽性、陰性抗体から成るパネルを適切に用いた免疫染色を行い、それを正しく評価することが重要であり、陽性抗体発現の過小評価により中皮腫を否定してはならない。

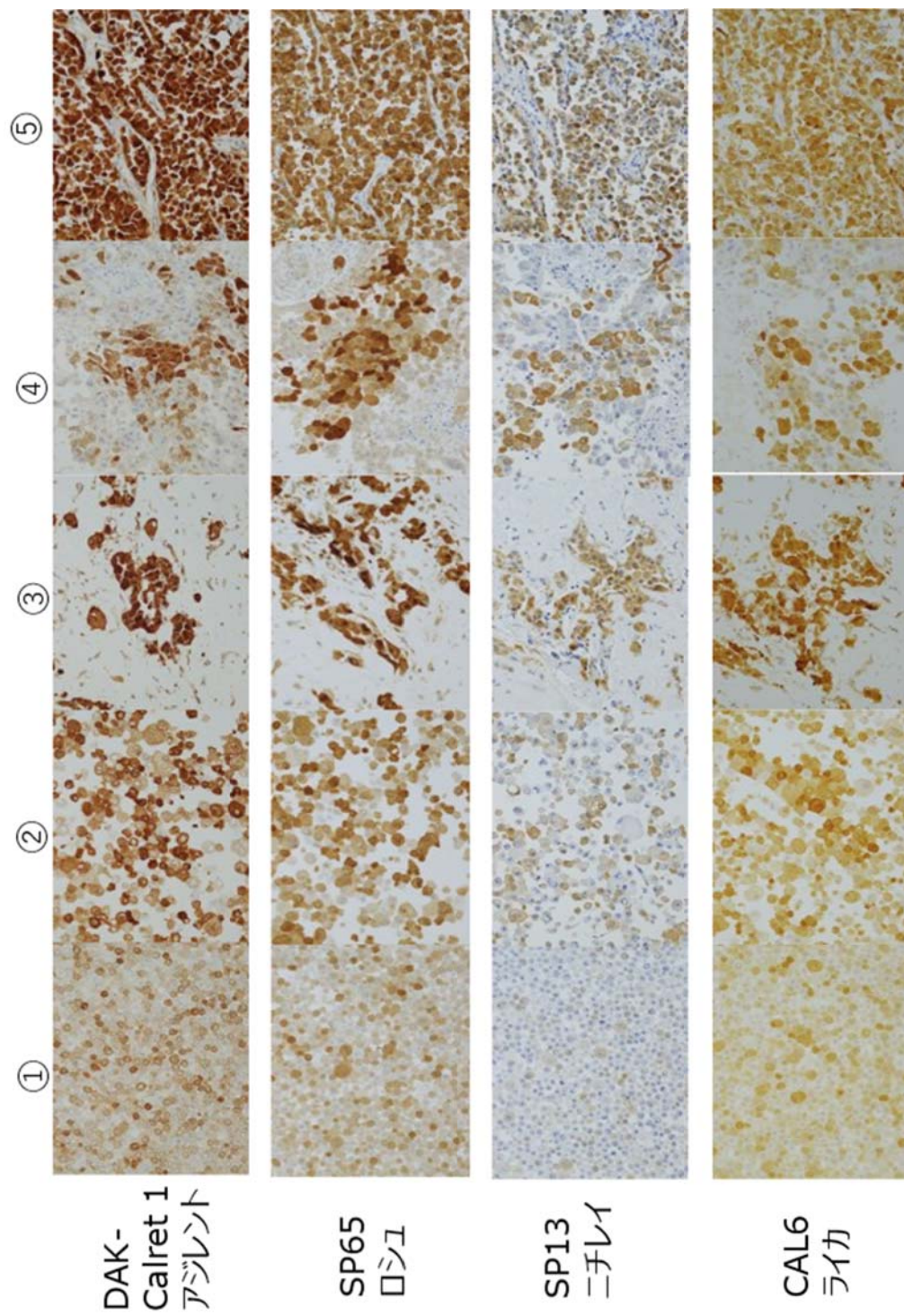
D) 【図譜】

1) TMA を構成するコアの組織像

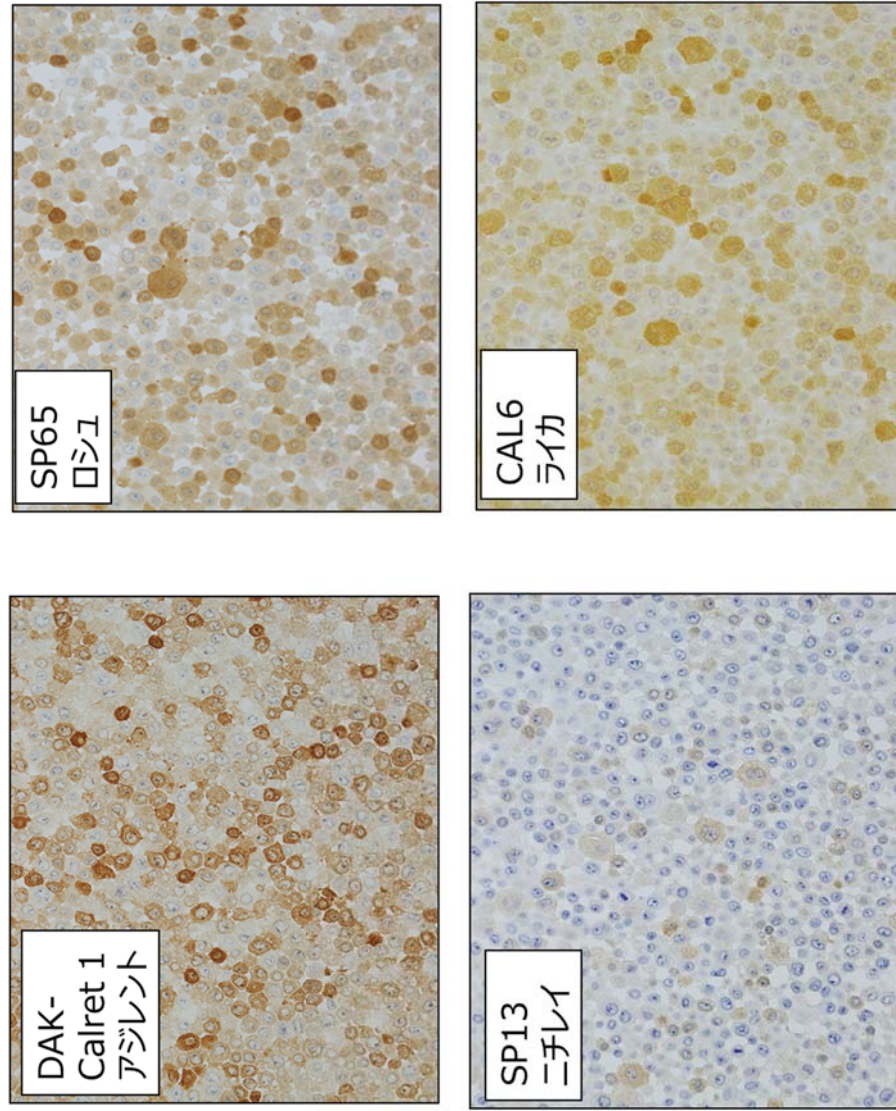
- ① 培養細胞 (中皮腫 MESO4) セルブロック (遠心法)
- ② 培養細胞 (中皮腫 H226) セルブロック (アルギン酸法)
- ③ 剖検症例 (胸膜中皮腫)
- ④ 剖検症例 (胸膜中皮腫)
- ⑤ 剖検症例 (胸膜中皮腫)



2) Calretinin 企業染色 全コア

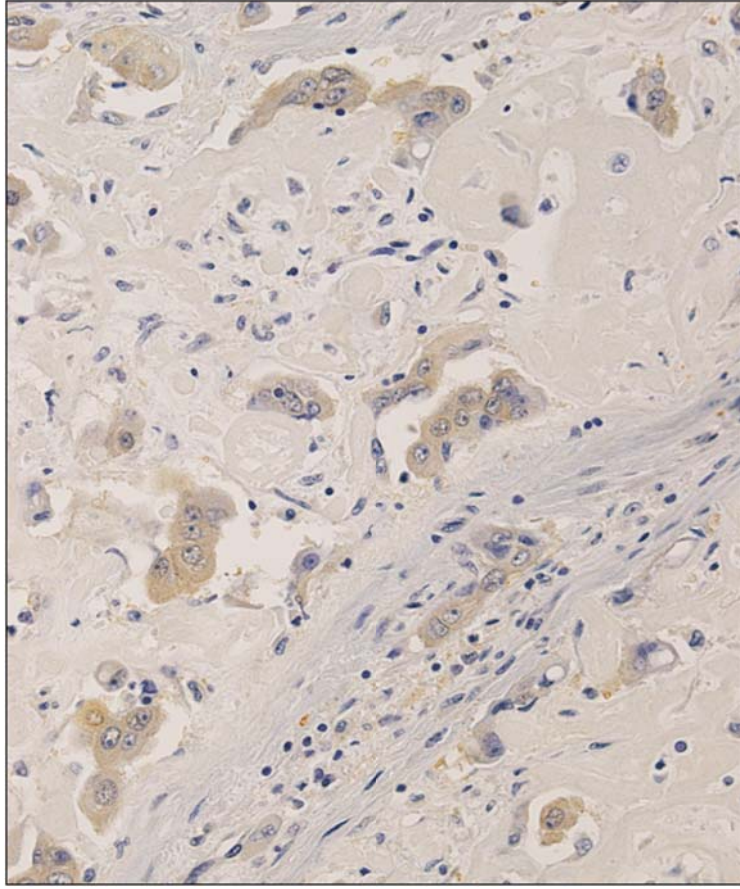
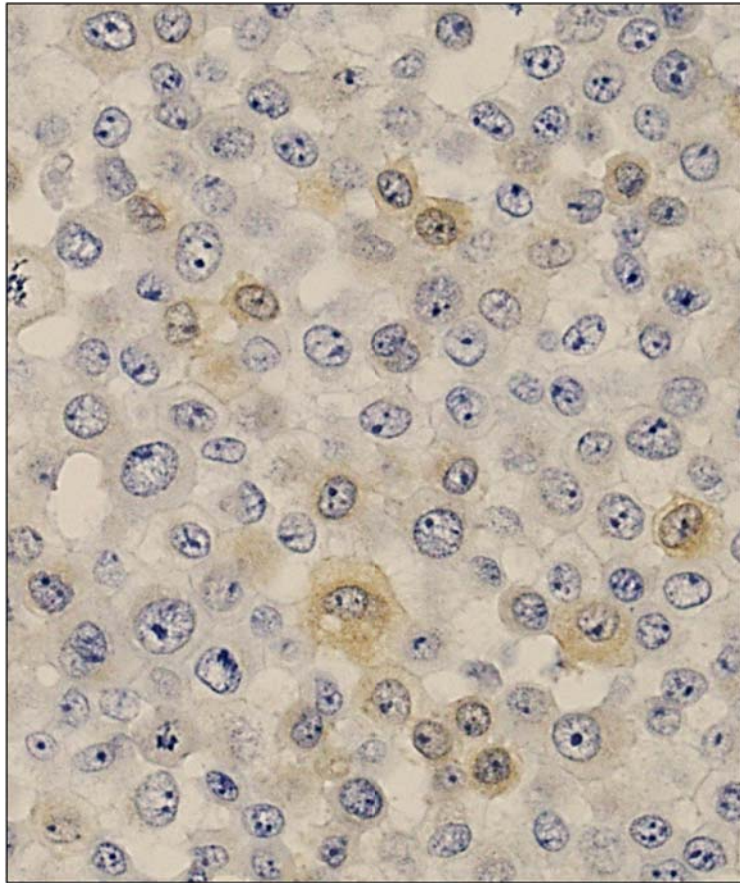


3) Calretinin 企業染色 コア①強拡大



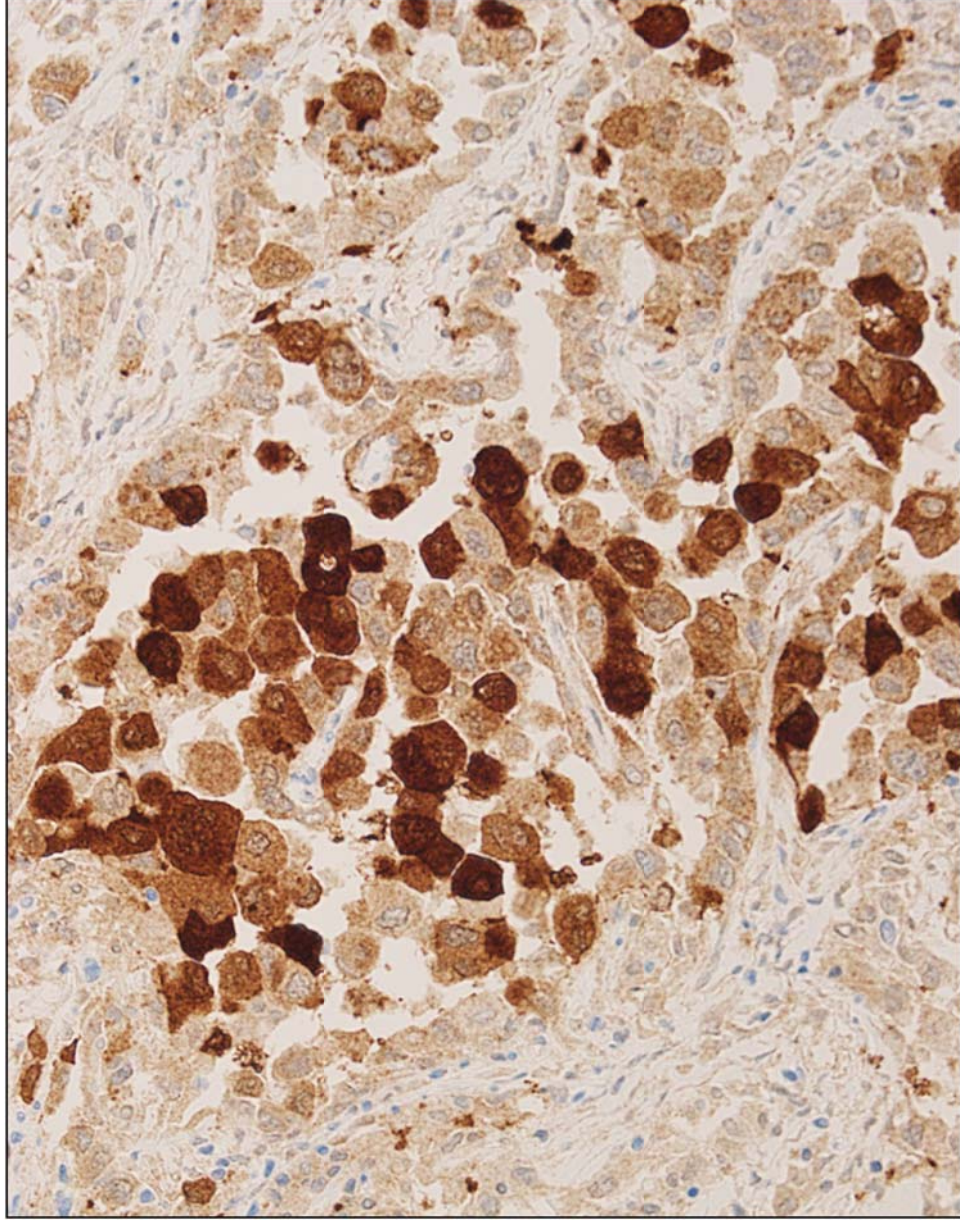
培養細胞であってもすべての細胞が均等に染色されてはいない。何れも陽性と判断できるが、ニチレイ(SP13)の染色性がやや弱い。

4) Calretinin 施設症例



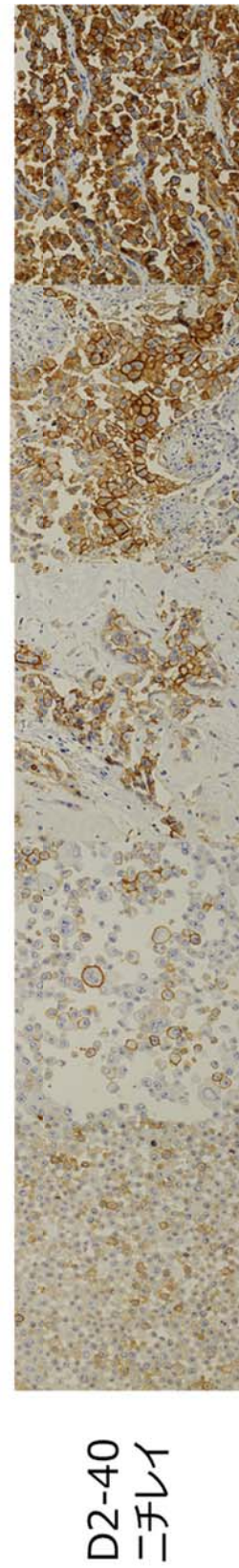
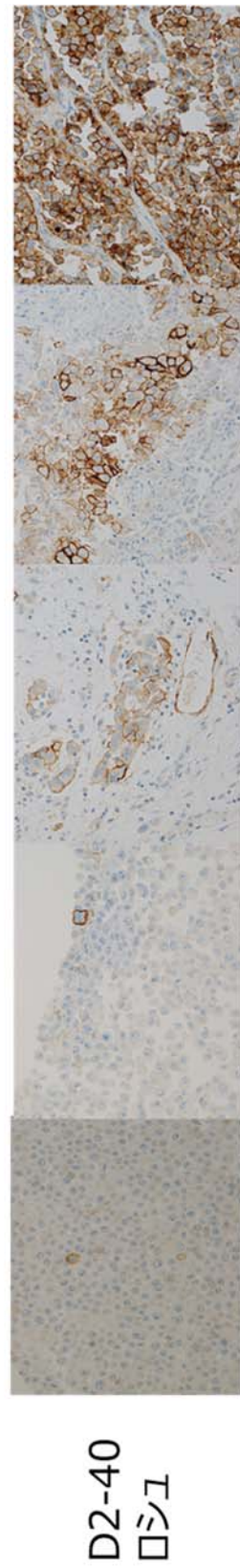
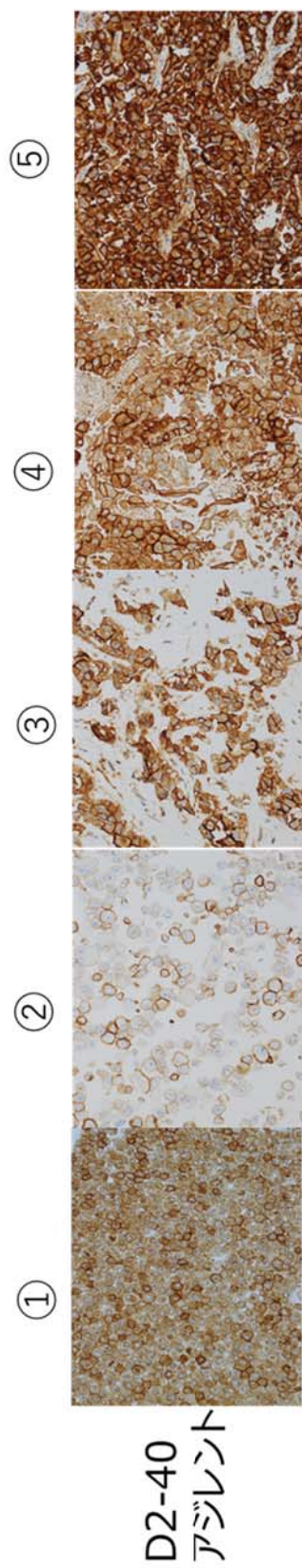
非常に薄いが細胞質陽性細胞の中に核が薄く染まってるものがある。いずれも施設判定は陰性とされているが、中央判定は陽性とした。Calretinin の染色性は培養細胞においても不均等であり、少数でも核の染色性が確認できれば陽性と評価する。

5) calretinin 施設症例

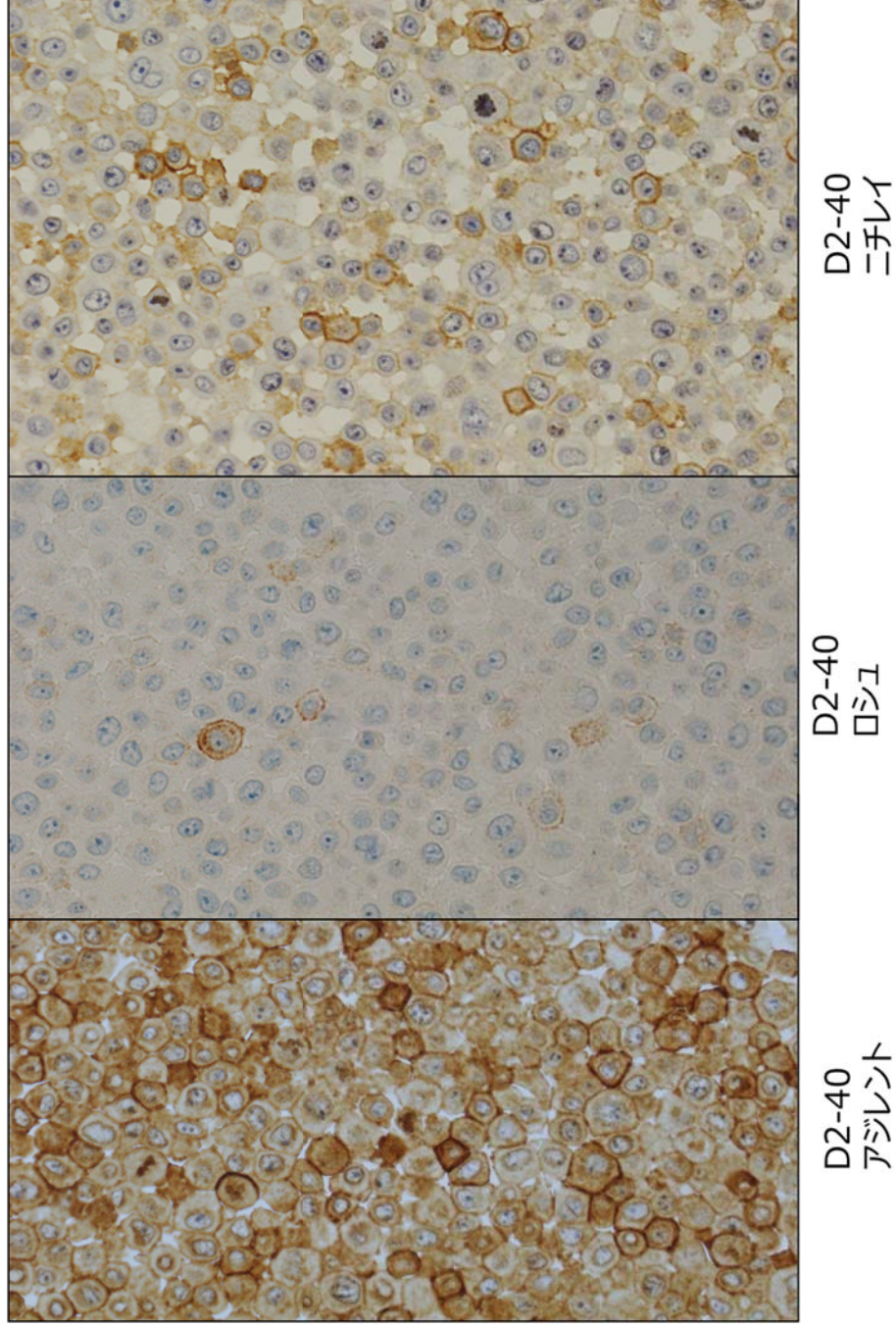


細胞質、核とも明確に陽性となっている。中皮腫診断に際してはターゲットとなる細胞が明確に染色されることが重要であり、免疫染色の一般論としては不適とされる背景の共染はそれ程気にしなくてよい。

6) Podoplanin 企業染色 全コア

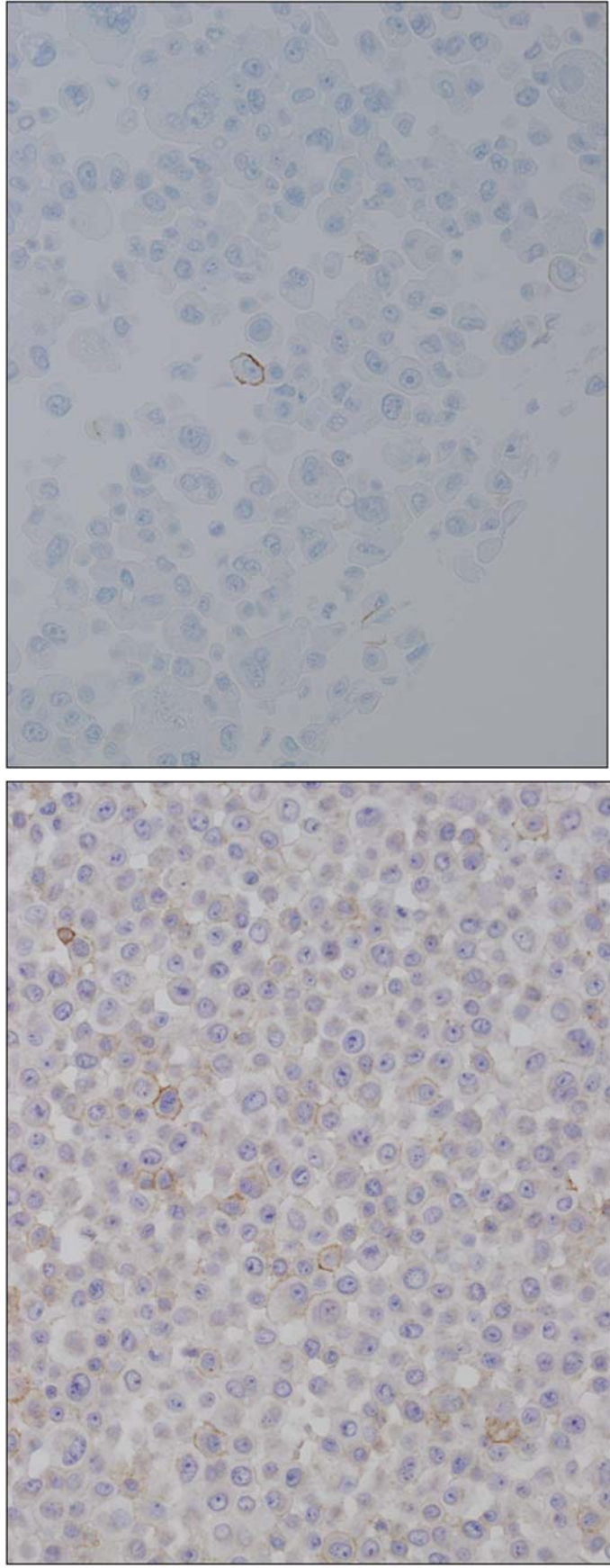


7) Podoplanin 企業染色 コア①



アジレント、ニチレイは明瞭な膜陽性所見を示す。ロシュは弱拡大では染色性が判然とせず、強拡大では膜陽性所見が確認できることから、中央判定では f/f 陽性に相当する。

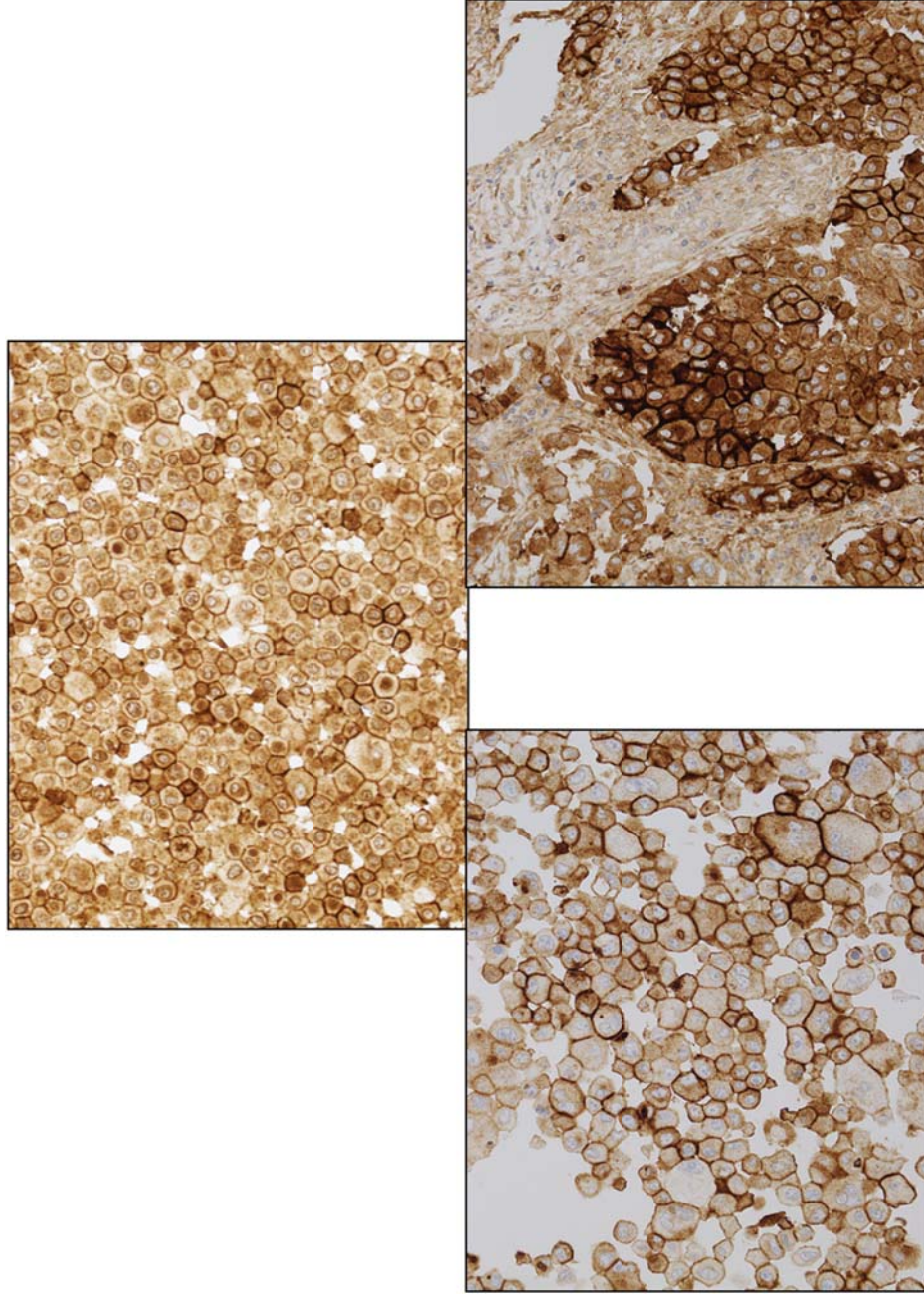
8) Podoplanin 施設症例



左コア①は細胞が密在しており、弱拡大ではよくわからないが、強拡大では多くの細胞が薄く縁取られている。染色性中央判定はf/f陽性、施設判定は陰性と、乖離していた。

右コア②は細胞間にアルギン酸が介在している。1個であってもはっきり縁取っている。染色性中央判定はf/f陽性、施設判定は陰性と乖離していた。

9) Podoplanin 施設染色



上コア①、左下コア②はほぼすべての細胞が極めて明瞭に細胞膜に陽性を呈している。右下コア④も中皮細胞胞巣において明確な膜染色が得られており、中皮腫診断に対しては好ましい染色性であるが、周囲の共染があるが、周囲の共染を生じる可能性はある。

2020 年度後期フォトサーベイ(中皮腫)

A) 後期サーベイ設問

【問1 フォルダ名:問1】

71 歳女性

臨床所見: 胸水貯留

材料: 胸水セルブロック

呈示標本: HE 染色、Calretinin、Claudin 4、MOC31、TTF-1

回答選択肢(番号で回答してください)

- ① 肺原発腺癌
- ② 悪性中皮腫(上皮型)
- ③ 反応性中皮(良性)
- ④ 卵巣原発漿液性癌
- ⑤ その他の腫瘍 (※)

※⑤を選んだ方は原発部位あるいは腫瘍の推定組織型を回答用紙に記載してください。

【問2 フォルダ名:問2】

60 歳男性

臨床所見: 胸膜および肺の多発結節性腫瘍

材料: 肺

呈示標本: HE 染色、EVG、Calretinin、D2-40、MTAP、BAP1、CAM5.2

回答選択肢(番号で回答してください)

- ① 肺原発肉腫様癌
- ② 悪性中皮腫(肉腫型)
- ③ 悪性中皮腫(上皮型)
- ④ 滑膜肉腫
- ⑤ その他の腫瘍 (※)

※⑤を選んだ方は原発部位あるいは腫瘍の推定組織型を回答用紙に記載してください。

【問3 フォルダ名:問3】

35 歳女性

臨床所見:腹膜播種疑い

材料:大網

呈示標本:HE 染色、ER、p53、PAX8、WT-1

回答選択肢(番号で回答してください)

- ① 肺原発腺癌
- ② 悪性中皮腫(上皮型)
- ③ 反応性中皮(良性)
- ④ 卵巣原発漿液性癌
- ⑤ その他の腫瘍 (※)

※⑤を選んだ方は原発部位あるいは腫瘍の推定組織型を回答用紙に記載してください。

【問4 フォルダ名:問4】

75 歳男性

臨床所見:胸水貯留, 胸膜肥厚。

材料:壁側胸膜

呈示標本:HE 染色、CAM5.2

回答選択肢(番号で回答してください)

- ① 肺原発腺癌
- ② 悪性中皮腫(線維形成型)
- ③ 胸膜炎
- ④ 孤在性線維性腫瘍
- ⑤ その他の腫瘍 (※)

※⑤を選んだ方は原発部位あるいは腫瘍の推定組織型を回答用紙に記載してください。

【問5 フォルダ名:問5】

73 歳男性

臨床所見:胸膜肥厚

材料:壁側胸膜

呈示標本:HE 染色、Calretinin、D2-40、Desmin、EMA、MTAP、BAP1、HEG1

回答選択肢(番号で回答してください)

- ① 肺原発腺癌
- ② 悪性中皮腫(肉腫型)
- ③ 悪性中皮腫(上皮型)
- ④ 胸膜炎
- ⑤ その他の腫瘍(※)

※⑤を選んだ方は原発部位あるいは腫瘍の推定組織型を回答用紙に記載してください。

【問6 フォルダ名:問6】

57 歳男性

臨床所見:左肺上葉腫瘍

材料:肺

呈示標本:HE 染色、Bcl-2、CD99、CAM5.2

回答選択肢(番号で回答してください)

- ① 肺原発肉腫様癌
- ② 悪性中皮腫(肉腫型)
- ③ 悪性中皮腫(上皮型)
- ④ 滑膜肉腫
- ⑤ その他の腫瘍(※)

※⑤を選んだ方は原発部位あるいは腫瘍の推定組織型を回答用紙に記載してください。

【問7 フォルダ名:問7】

48 歳男性

臨床所見:びまん性胸膜肥厚を呈する腫瘍

材料:肺

呈示標本:HE 染色、CAM5.2、Calretinin、Claudin 4、TTF-1

回答選択肢(番号で回答してください)

- ① 肺原発腺癌(偽中皮腫性肺癌)
- ② 悪性中皮腫(肉腫型)
- ③ 悪性中皮腫(上皮型)
- ④ 大腸原発腺癌
- ⑤ その他の腫瘍(※)

※⑤を選んだ方は原発部位あるいは腫瘍の推定組織型を回答用紙に記載してください。

【問8 フォルダ名:問8】

76 歳男性

臨床所見:胸水貯留

材料:胸水セルブロック

呈示標本:HE 染色、Calretinin、D2-40、WT-1、HEG1、Claudin 4、EMA、Desmin、BAP1、MTAP

回答選択肢(番号で回答してください)

- ① 肺原発腺癌
- ② 悪性中皮腫(上皮型)
- ③ 反応性中皮(良性)
- ④ 大腸原発腺癌
- ⑤ その他の腫瘍(※)

※⑤を選んだ方は原発部位あるいは腫瘍の推定組織型を回答用紙に記載してください。

B) 後期サーベイの回答結果内訳

総施設数 374 施設

※中央回答を赤字としております。

問 1 正答率:93.3%

解答選択肢	施設解答数(%)
①肺原発腺癌	349(93.3%)
②悪性中皮腫 (上皮型)	1 (0.3%)
③反応性中皮(良性)	1 (0.3%)
④卵巣原発漿液性癌	8 (2.1%)
⑤その他	10 (2.7%)

無解答 5

⑤の内訳:

腺癌(原発不明),
胃低分化腺癌(印環細胞癌),
乳腺 invasive lobular carcinoma,
脾癌(低分化型腺癌), 肺扁平上皮癌
回答内容により一部正解としました。

問 2 正答率:92.8%

解答選択肢	施設解答数(%)
① 肺原発肉腫様癌	19(5.1%)
② 悪性中皮腫 (肉腫型)	333 (89%)
③ 悪性中皮腫 (上皮型)	14(3.7%)
④ 滑膜肉腫	3(0.8%)
⑤ その他	0

無解答 5

細胞形態は主に紡錘形ですが異型細胞の接着性はうかがわれ、
肉腫型あるいは上皮型中皮腫との異同が問題となる腫瘍と考え、
②③ともに正解としました。

問 3 正答率:98.1%

解答選択肢	施設解答数(%)
① 肺原発腺癌	0
② 悪性中皮腫 (上皮型)	1 (0.3%)
③ 反応性中皮 (良性)	1 (0.3%)
④ 卵巣原発 漿液性癌	364 (97.3%)
⑤ その他	3 (0.8%)

無解答 5

⑤の内訳:卵巣／卵管／子宮／腹膜
の adenocarcinoma

[⑤も正解としました]

問 4 正答率:78.9%

解答選択肢	施設解答数(%)
① 肺原発腺癌	1 (0.3%)
② 悪性中皮腫 (線維形成型)	71 (19.0%)
③ 胸膜炎	292(78.1%)
④ 孤在性線維性腫 瘍	2 (0.5%)
⑤その他	3 (0.8%)

無解答 5

⑤の内訳:

肉腫型中皮腫 vs 線維性胸膜炎の鑑
別困難

[⑤も正解としました]

問 5 正答率:97.9%

解答選択肢	施設解答数(%)
① 肺原発腺癌	1 (0.3%)
② 悪性中皮腫 (肉腫型)	1 (0.3%)
③ 悪性中皮腫 (上皮型)	366(97.9%)
④ 胸膜炎	1 (0.3%)
⑤ その他	0

無解答 5

問 6 正答率:97.6%

解答選択肢	施設解答数(%)
① 肺原発肉腫様癌	0
② 悪性中皮腫 (肉腫型)	0
③ 悪性中皮腫 (上皮型)	0
④ 滑膜肉腫	310 (82.9%)
⑤ その他	58(15.5%)

無解答 6

⑤の内訳:

SFT(Solitary fibrous tumor) 55,
Ewing sarcoma
[⑤その他として、SFT は正解としました]

問 7 正答率:98.1%

解答選択肢	施設解答数(%)
①肺原発腺癌 (偽中皮腫性肺癌)	367 (98.1%)
③ 悪性中皮腫 (肉腫型)	0
④ 悪性中皮腫 (上皮型)	0
⑤ 大腸原発腺癌	1 (0.3%)
⑥ その他	1 (0.3%)

無解答 5

⑤の内訳:

肺または甲状腺 腺癌

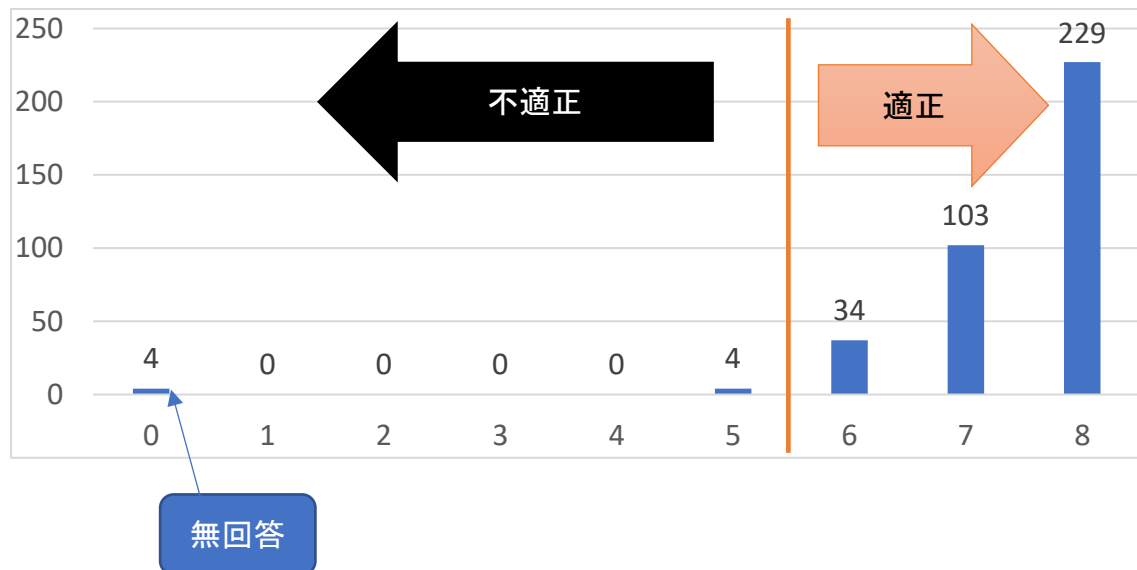
問 8 正答率:82.4%

解答選択肢	施設解答数(%)
① 肺原発腺癌	0
② 悪性中皮腫 (上皮型)	308(82.4%)
③ 反応性中皮 (良性)	61(16.3%)
④ 大腸原発腺癌	0
⑤ その他	0

C) 後期サーベイの結果と考察

後期フォトサーベイ 評価点分布

(施設数)



【問 1】

71 歳女性

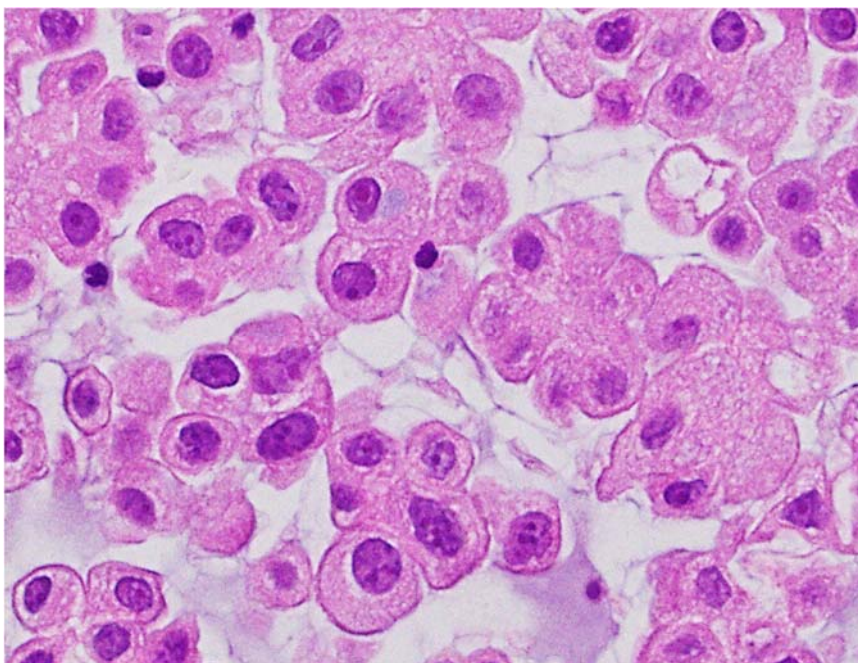
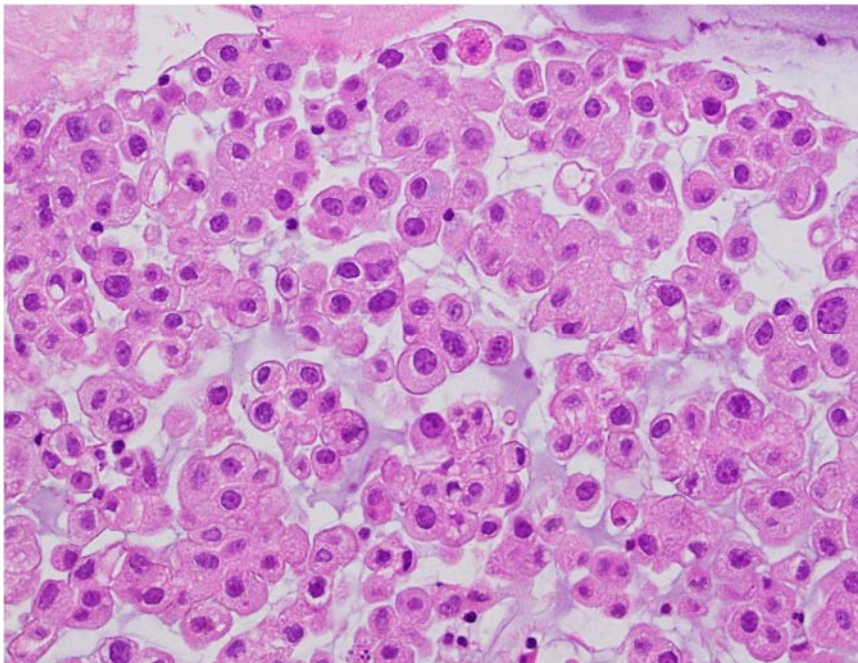
臨床所見:胸水貯留

材料: 胸水セルブロック

呈示標本:HE 染色, Calretinin, Claudin 4, MOC31, TTF-1

(選択肢)

- ①肺原発腺癌 ②悪性中皮腫(上皮型) ③反応性中皮(良性) ④卵巢原発漿液性癌
⑤その他

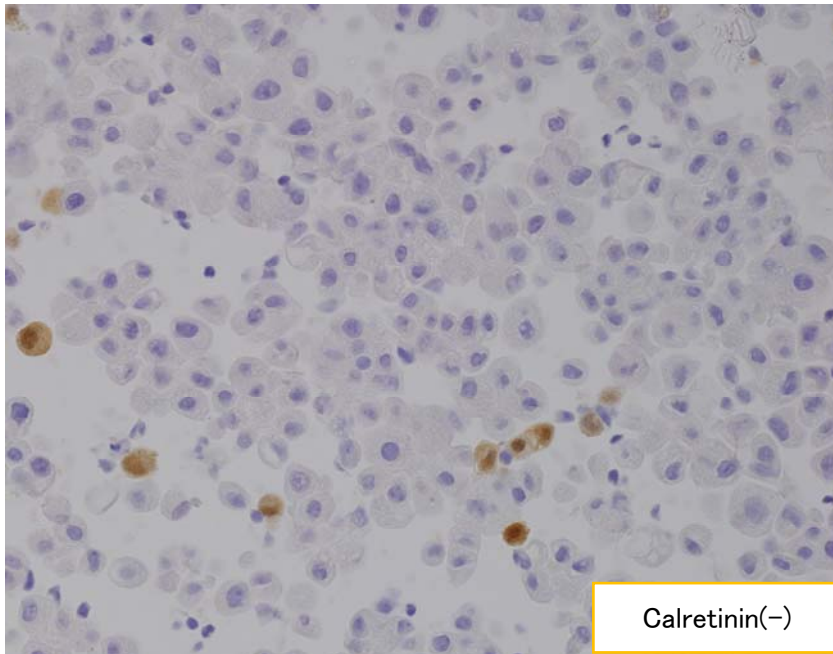


解答:①肺原発腺癌

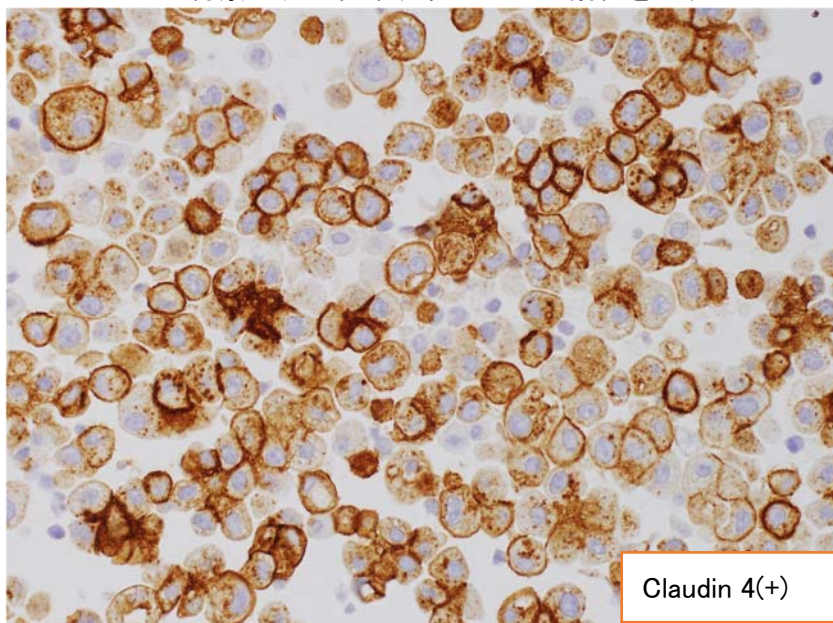
解説

HE 染色では、好酸性の細胞質を有する異型細胞が小胞巣状を示して増殖する。核は偏在傾向を示し、少数細胞質内に粘液を有する異型細胞を認める。免疫組織化学的染色では、中皮腫マーカーである calretinin は陰性で、肺腺癌マーカーである Claudin4, TTF-1, MOC31 は陽性であった。

以上から、選択肢の中からは①肺原発腺癌が最も考えられる。



* Calretinin は背景の反応性中皮細胞にのみ陽性を示す。



【問 2】

60 歳男性

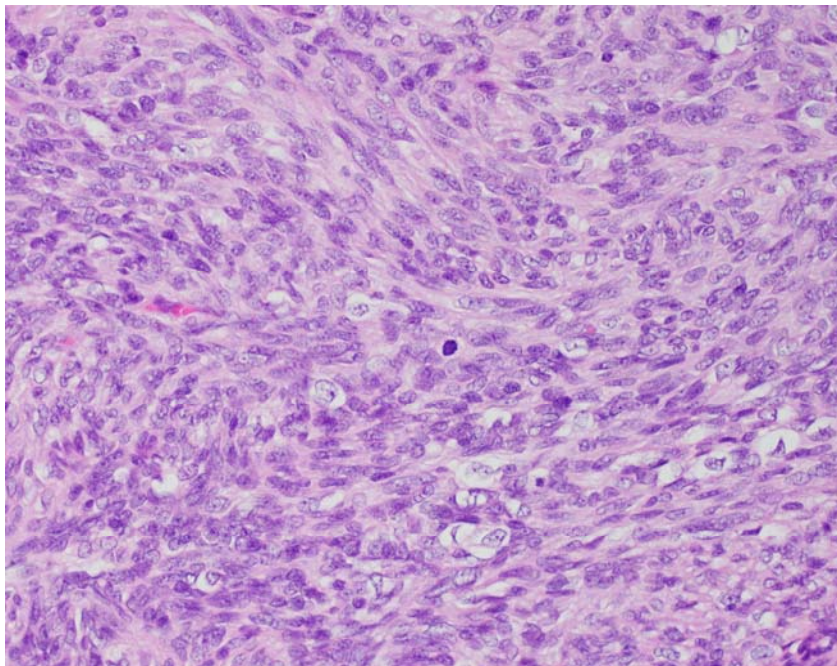
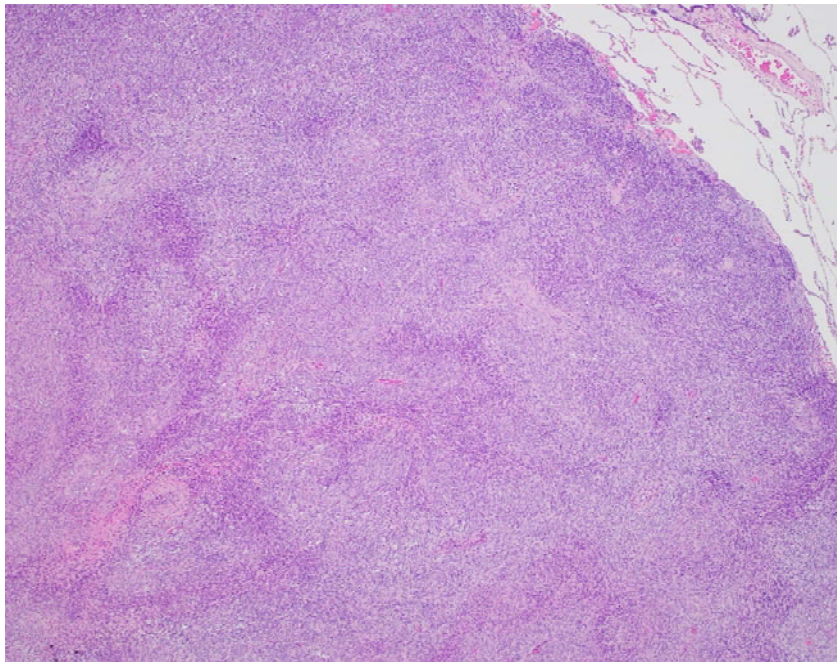
臨床所見:胸膜および肺の多発結節性腫瘍

材料:肺

呈示標本:HE 染色, EVG, Calretinin, D2-40, MTAP, BAP1, CAM5.2

選択肢

①肺原発肉腫様癌 ②悪性中皮腫(肉腫型) ③悪性中皮腫(上皮型) ④ 滑膜肉腫 ⑤その他

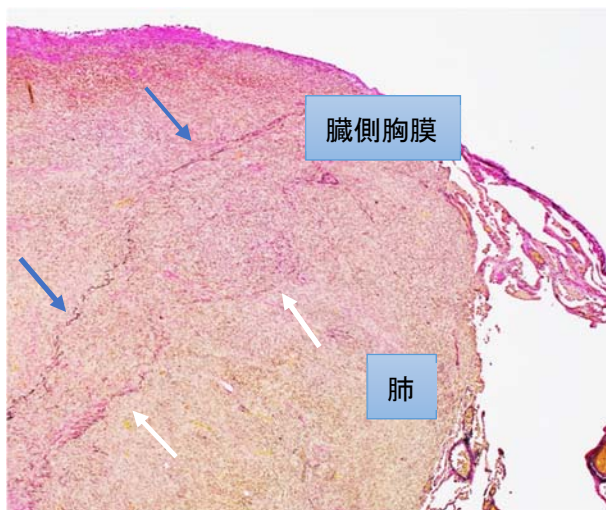


解答: ②悪性中皮腫(肉腫型)

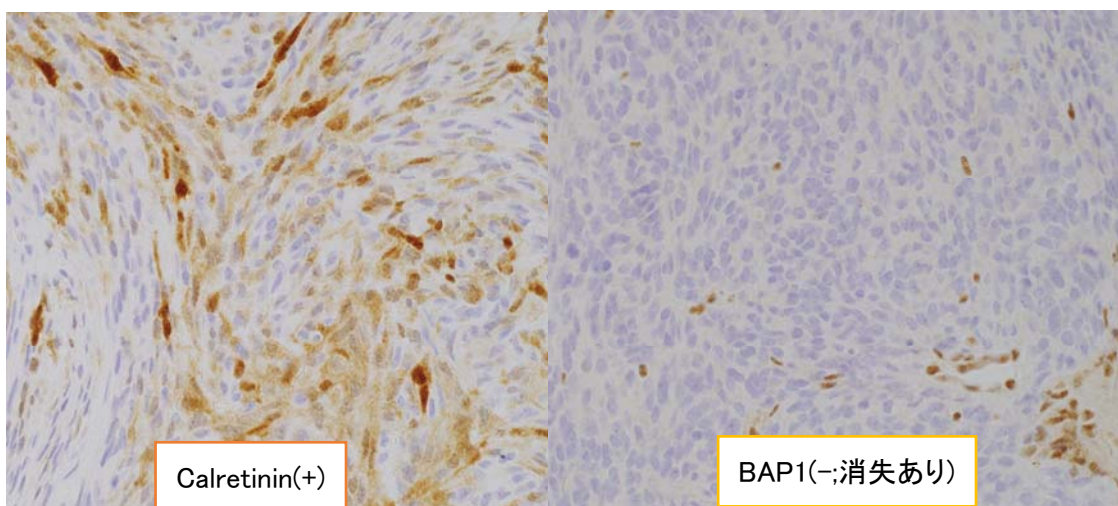
解説

HE 染色では、紡錘形異型細胞が錯綜配列を示して密に増殖する。免疫組織化学的染色では、CAM5.2 陽性で、中皮腫マーカーである calretinin, D2-40 は種々の程度に陽性であった。また、BAP1, MTAP いずれも染色性消失を認めた。

以上から、選択肢の中からは②悪性中皮腫(肉腫型)が最も考えられる。細胞形態は主に紡錘形であるが異型細胞の接着性はうかがわれ、充実性増生を示す上皮型中皮腫との鑑別が問題となる。



* EVG 染色で観察すると病変は胸膜から肺実質内に見られる腫瘍であることがわかる。
[青→は臓側胸膜外弾力膜、白→は臓側胸膜内弾力膜]



【問 3】

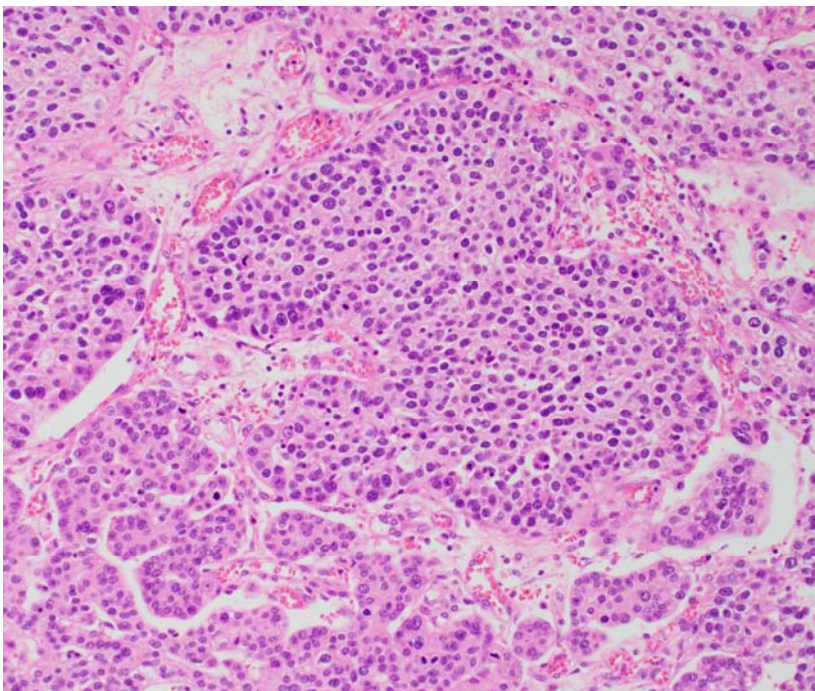
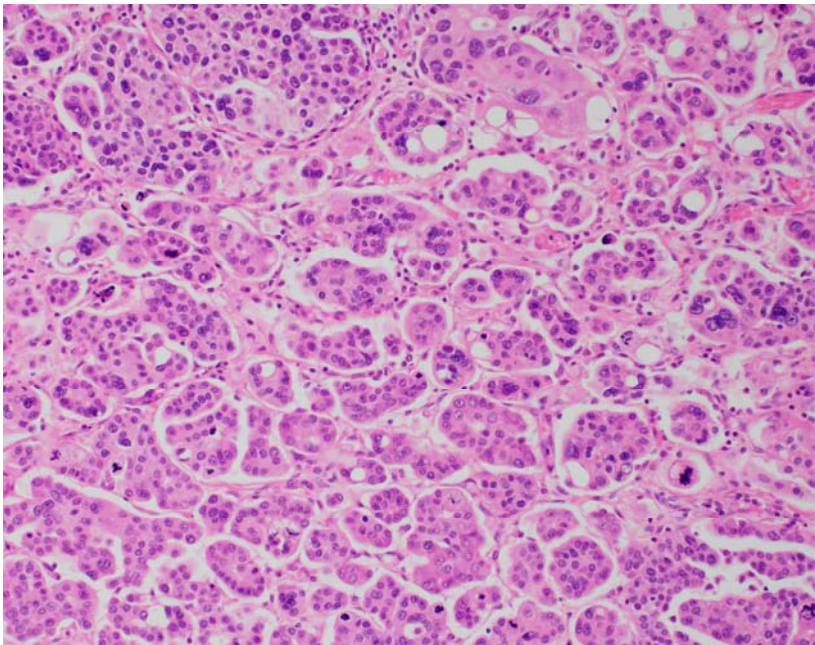
35 歳女性 臨床所見:腹膜播種疑い

材料:大網

呈示標本:HE 染色, ER, p53, PAX8, WT-1

選択肢

- ①肺原発腺癌 ②悪性中皮腫(上皮型) ③反応性中皮(良性) ④卵巢原発漿液性癌
⑤その他

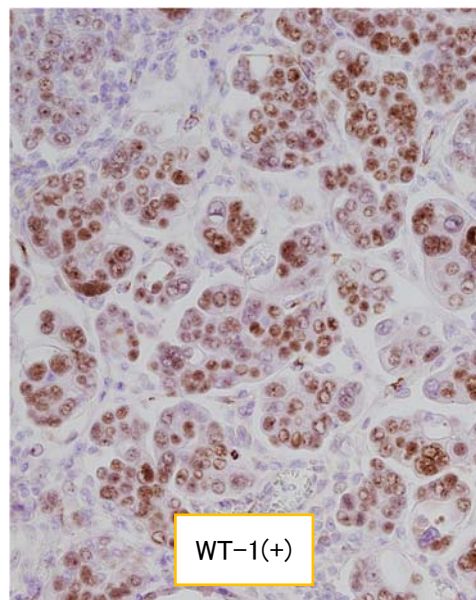
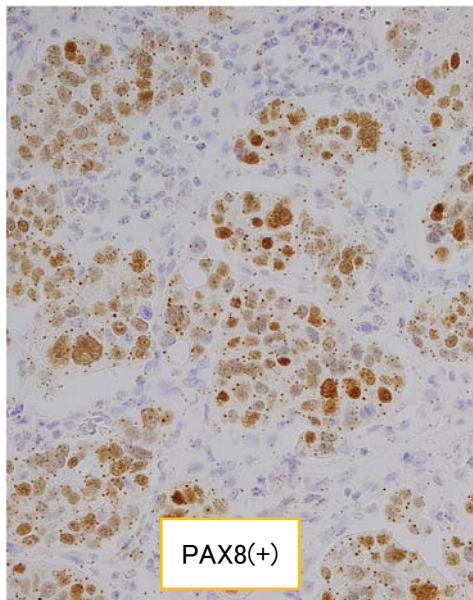
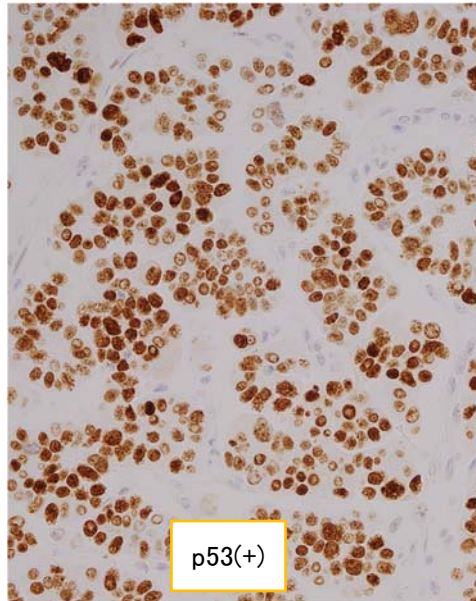
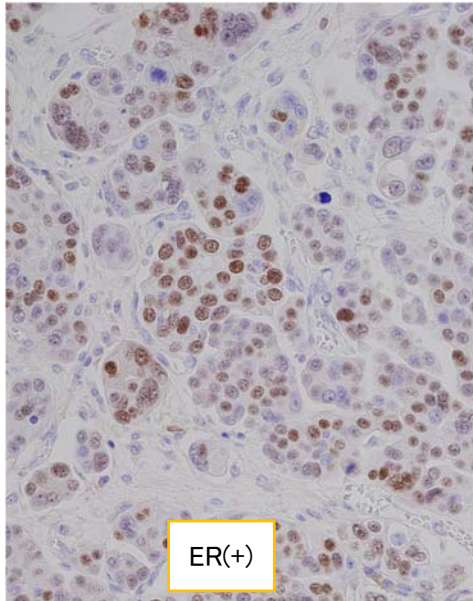


解答: ④卵巣原発漿液性癌

解説

HE 染色では、異型細胞が胞巣状、微小乳頭状を示して増殖する。免疫組織化学的染色では、ER, p53, PAX8, WT-1 いずれも陽性であった。

以上から、選択肢の中からは④卵巣原発漿液性癌 が最も考えられる。



【問 4】

75 歳男性

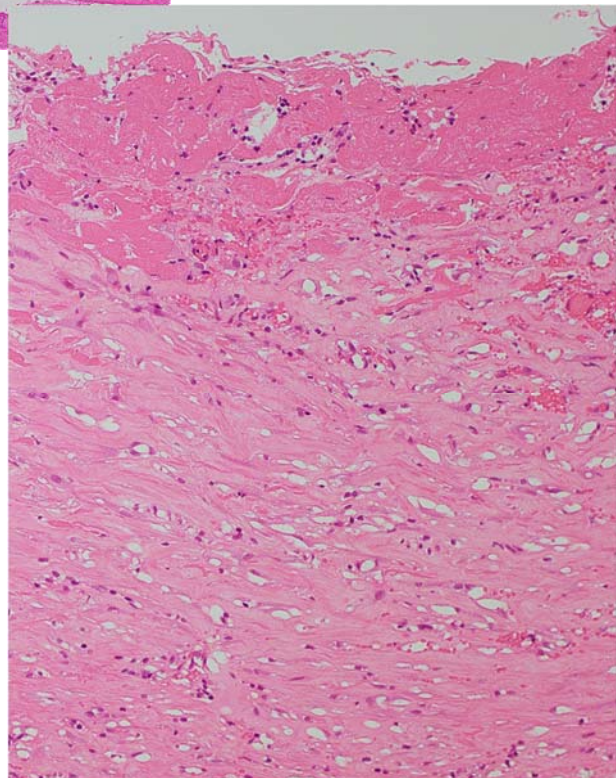
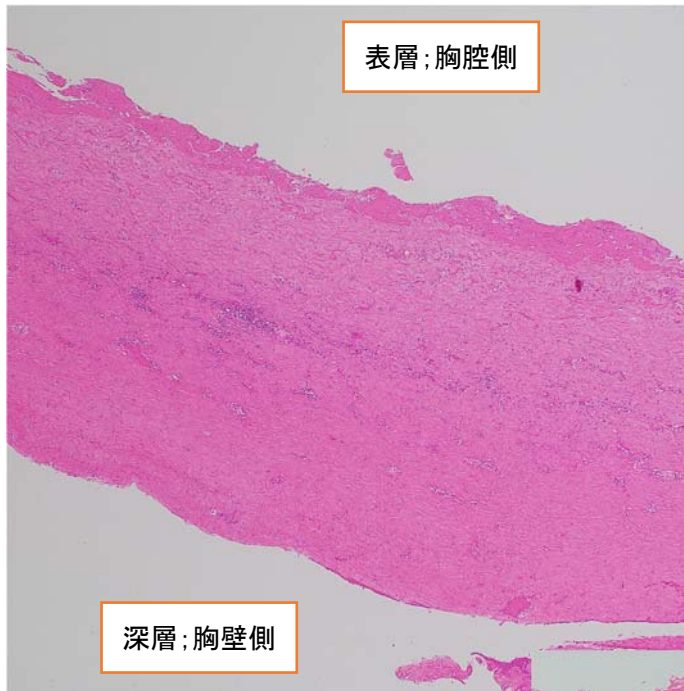
臨床所見:胸水貯留、胸膜肥厚。

材料:壁側胸膜

呈示標本:HE 染色, CAM5.2

選択肢

- ①肺原発腺癌 ②悪性中皮腫(線維形成型) ③胸膜炎 ④孤在性線維性腫瘍
⑤その他

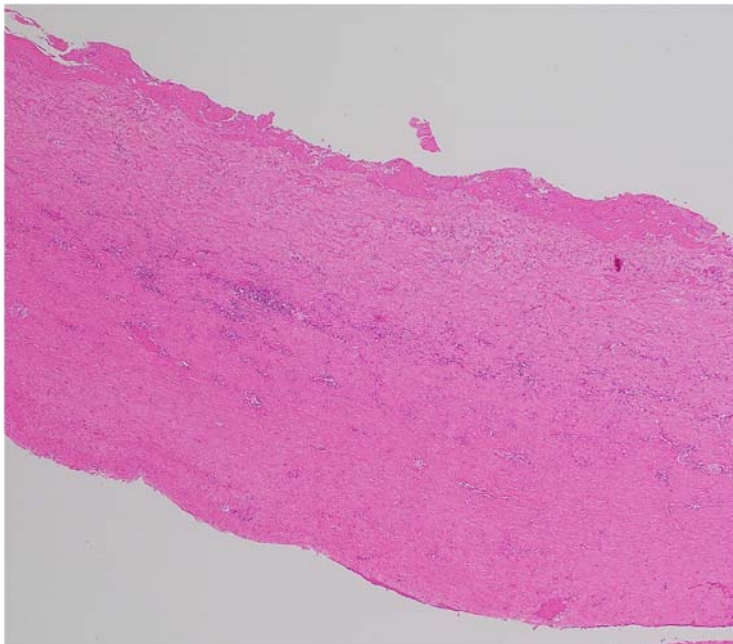


解答: ③胸膜炎

解説

HE 染色では、肥厚する壁側胸膜には、膠原線維増生を伴い異型に乏しい紡錘形細胞が増殖する。表面には fibrin の析出を認める。storiform pattern は目立たない。免疫組織化学的染色 CAM5.2 では、“層形成(zonation)” (表層部で細胞密度が高い) がうかがえる。

以上から、選択肢の中からは③(線維性)胸膜炎 が最も考えられる。



【問 5】

73 歳男性

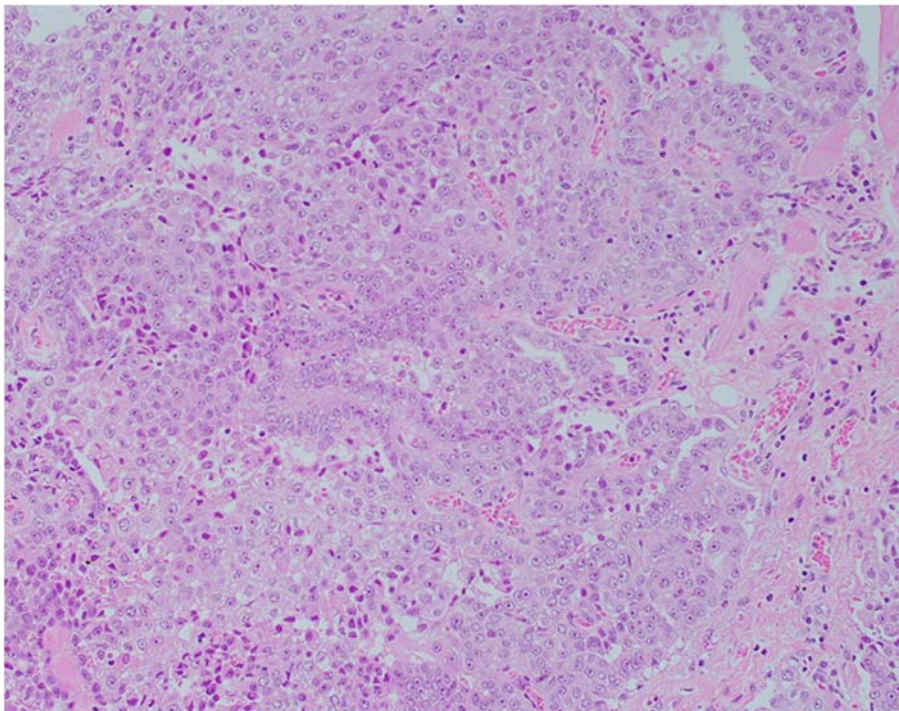
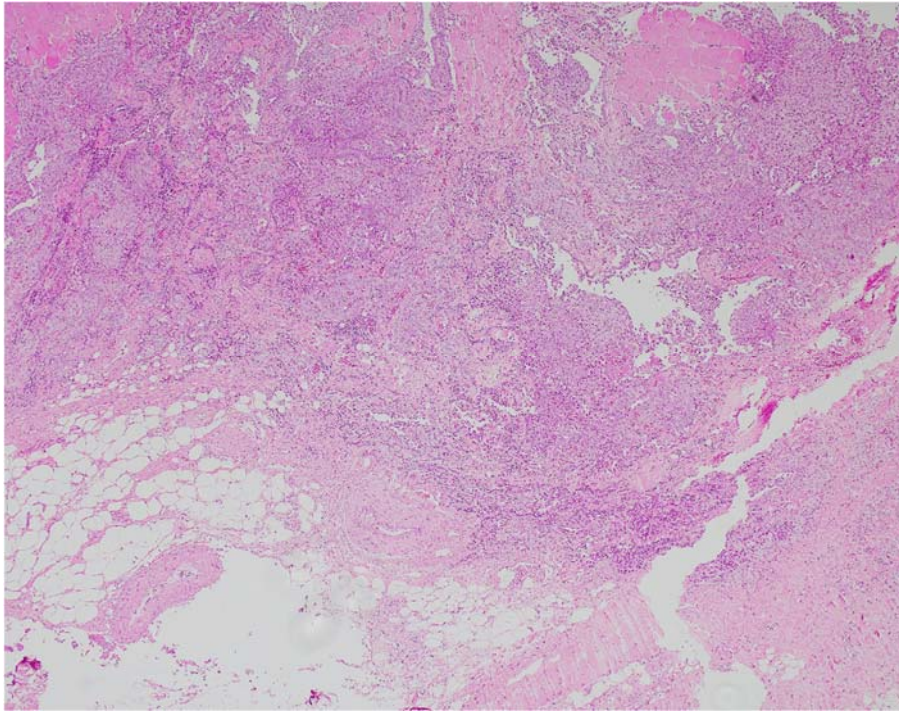
臨床所見:胸膜肥厚

材料:壁側胸膜

呈示標本:HE 染色, Calretinin, D2-40, Desmin, EMA, MTAP, BAP1, HEG1

選択肢

①肺原発腺癌 ②悪性中皮腫(肉腫型) ③悪性中皮腫(上皮型) ④胸膜炎 ⑤その他



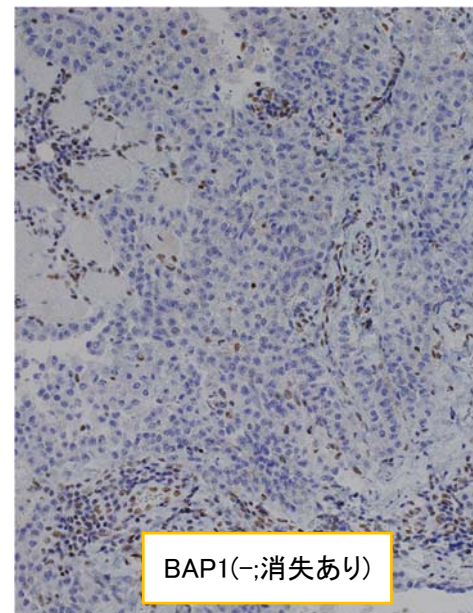
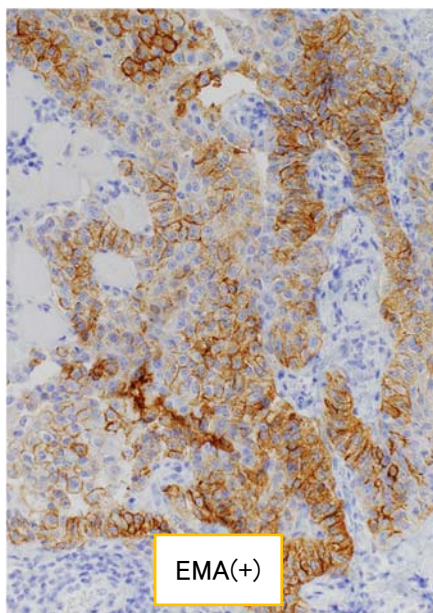
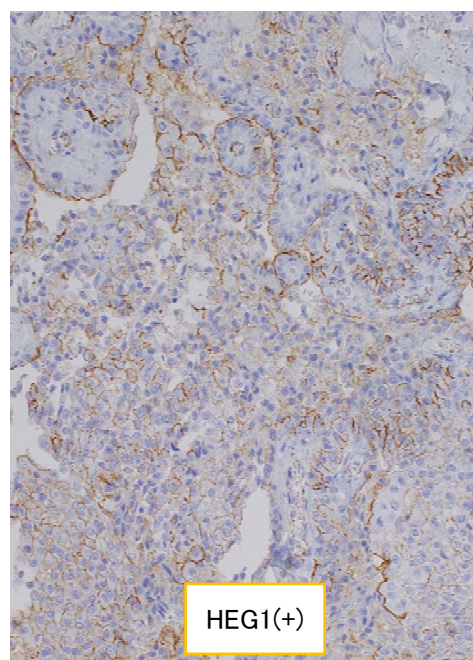
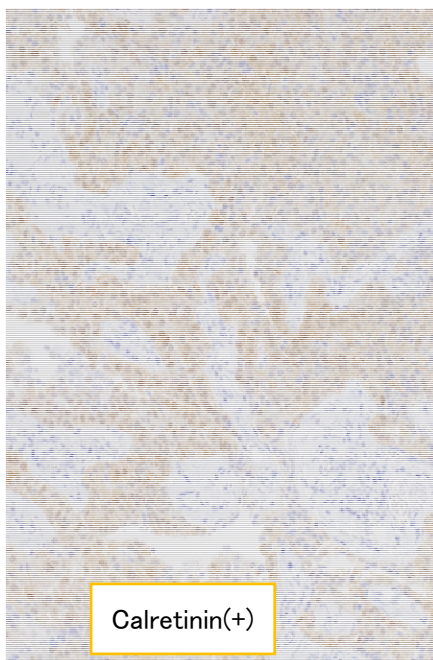
解答: ③悪性中皮腫(上皮型)

解説

HE 染色では、異型細胞が充実胞巣状、乳頭状、管状を示して密に増殖する。脂肪組織への浸潤を伴う。

免疫組織化学的染色では、中皮マーカーである calretinin, D2-40, HEG1 は陽性であった。また、EMA は細胞膜に陽性、Desmin 陰性、BAP1 では染色性消失を認めた。MTAP は染色性消失なしであった。

以上から、選択肢の中からは③悪性中皮腫(上皮型)が最も考えられる。



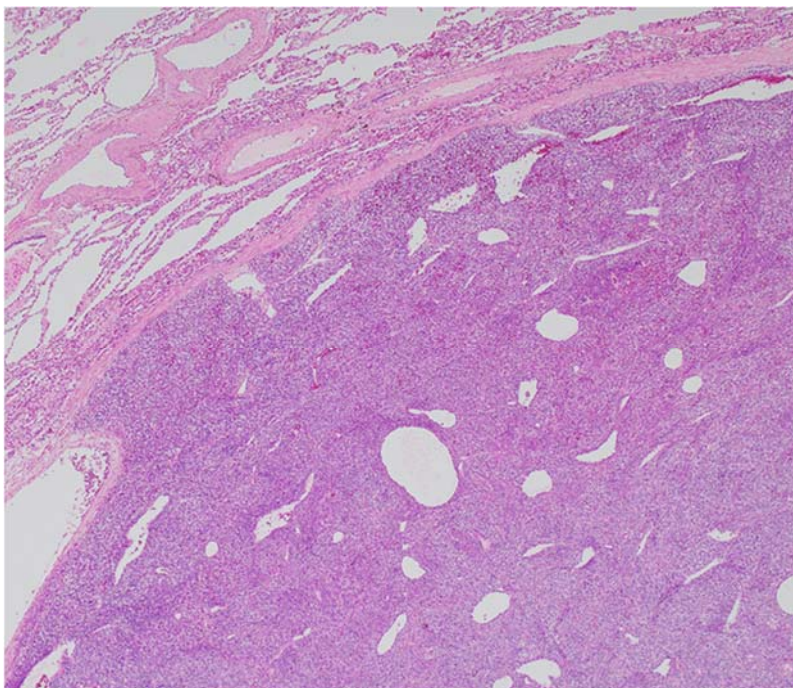
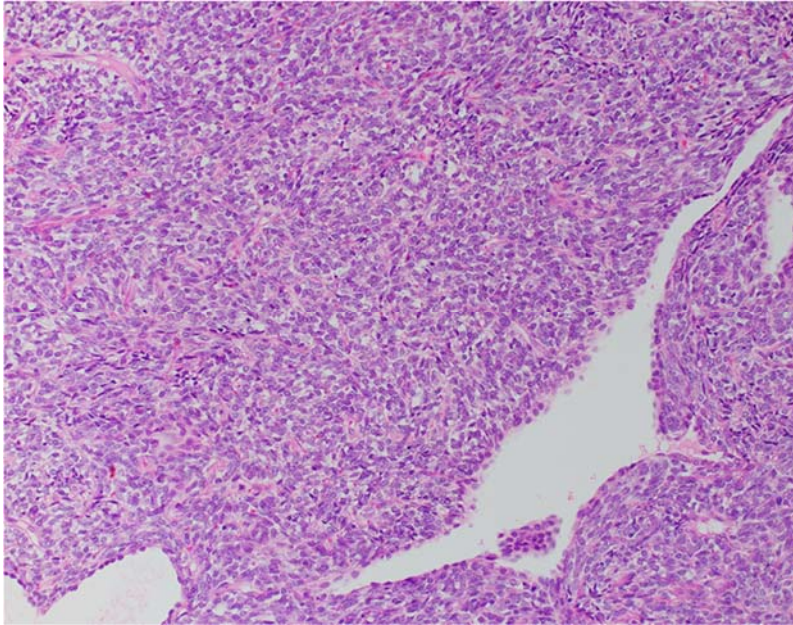
【問 6】

57 歳男性 臨床所見:左肺上葉腫瘍 材料:肺

呈示標本:HE 染色, Bcl-2, CD99, CAM5.2

選択肢

- ①肺原発肉腫様癌 ②悪性中皮腫(肉腫型) ③悪性中皮腫(上皮型) ④滑膜肉腫
⑤その他

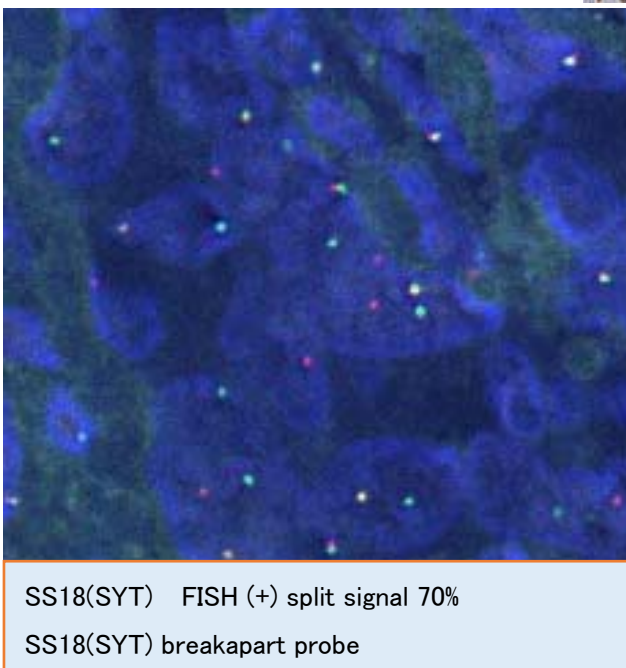
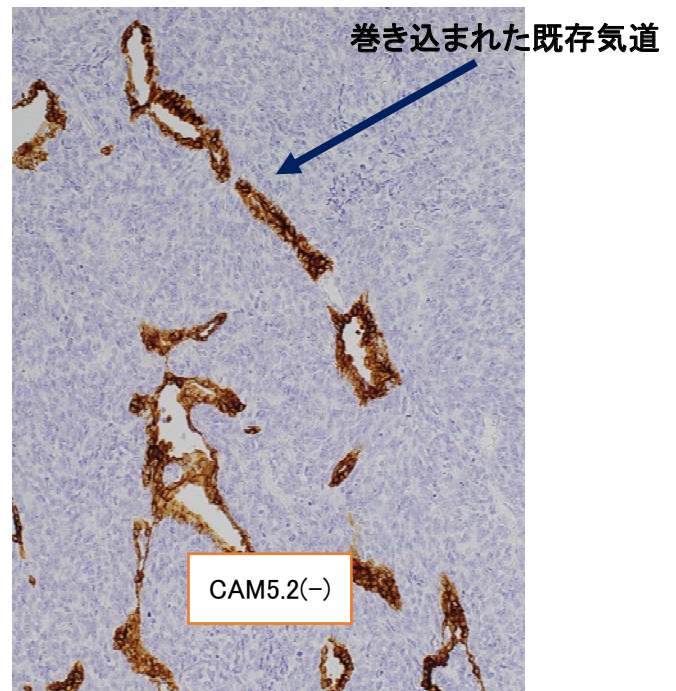
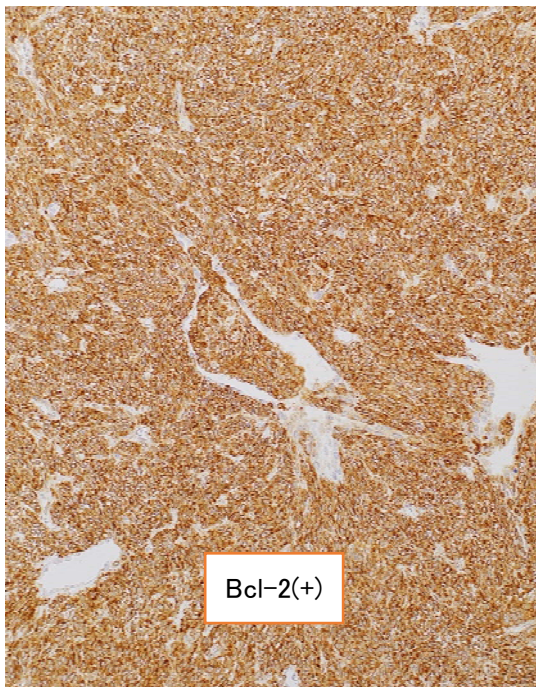


解答: ④滑膜肉腫

解説

HE 染色では、肺内の腫瘍で、異型紡錘形細胞が束状を示して密に増殖する。膠原線維増生は目立たない。

免疫組織化学的染色では、Bcl-2, CD99 に陽性、D2-40, AE1/AE3, EMA, p63, α -SMA, CD34, S-100, Calretinin はいずれも陰性であった。以上から、選択肢の中からは④滑膜肉腫が最も考えられる。



【問 7】

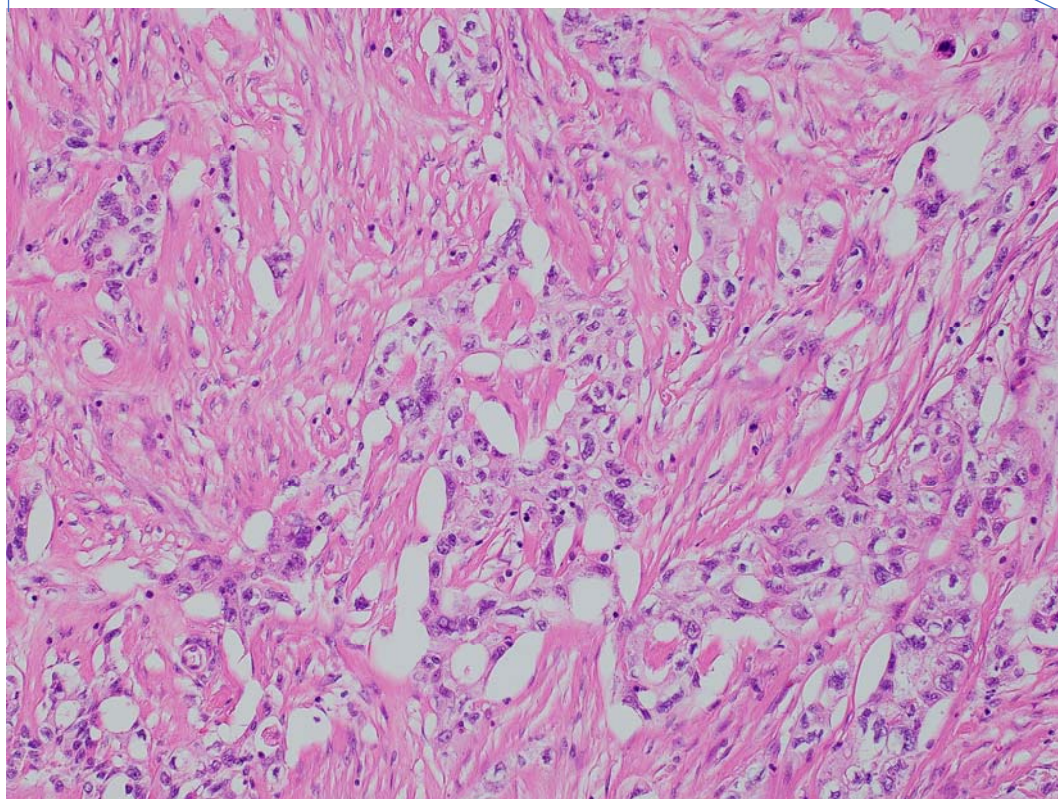
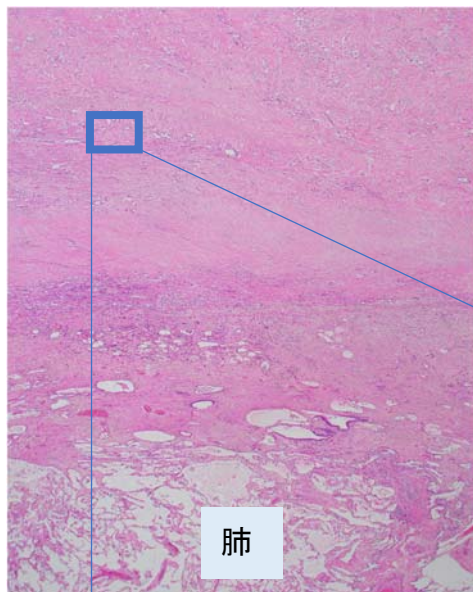
48 歳男性 臨床所見:びまん性胸膜肥厚を呈する腫瘍

材料:肺

呈示標本:HE 染色, CAM5.2, Calretinin, Claudin 4, TTF-1

選択肢

- ①肺原発腺癌(偽中皮腫性肺癌) ②悪性中皮腫(肉腫型) ③悪性中皮腫(上皮型)
④大腸原発腺癌 ⑤その他

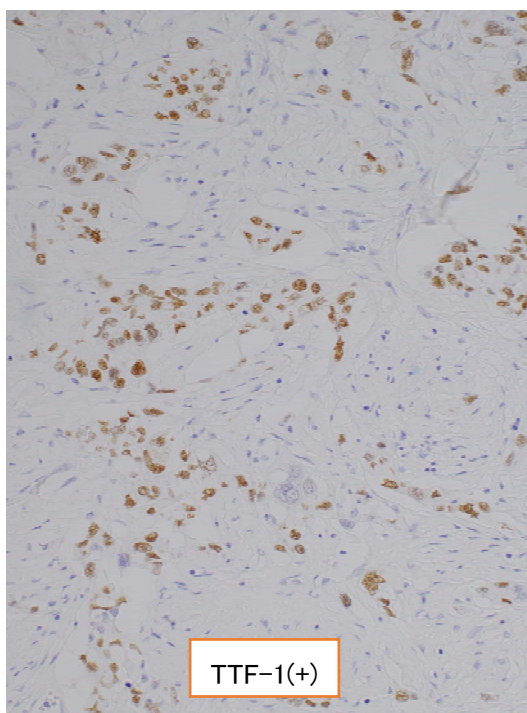
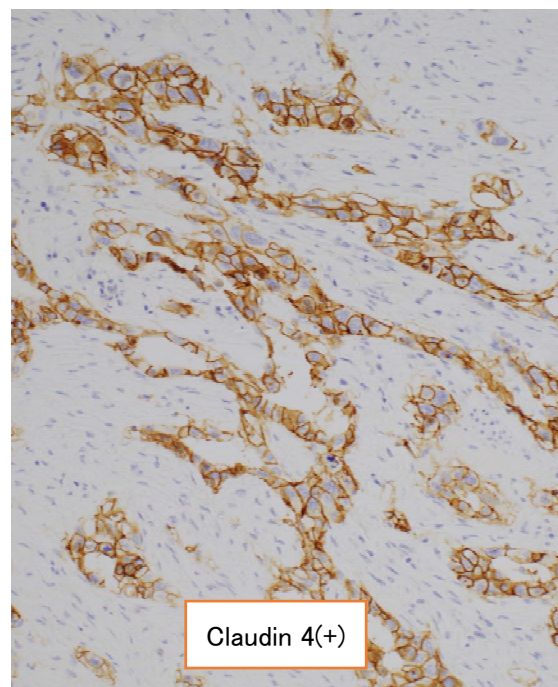
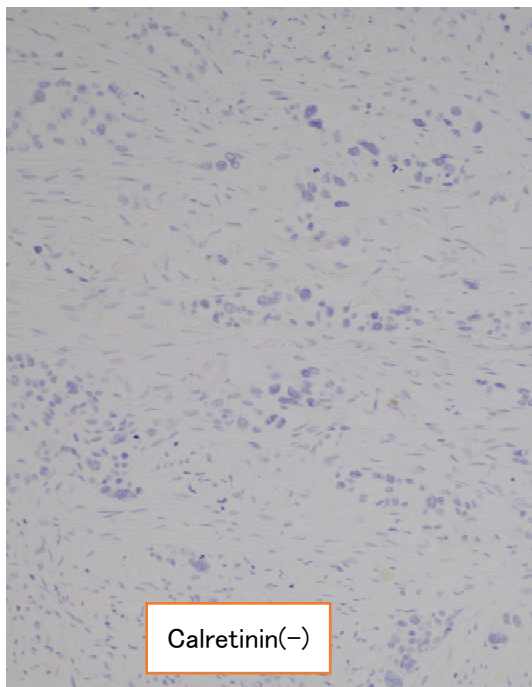


解答: ①肺原発腺癌(偽中皮腫性肺癌)

解説

HE 染色では、肥厚する胸膜内に異型細胞が小胞巣状、管状を示して密に増殖する。免疫組織化学的染色では、CAM5.2 陽性で、中皮マーカーである calretinin は陰性であった。また、Claudin4 や TTF-1 は陽性であった。

以上から、選択肢の中からは①肺原発腺癌(偽中皮腫性肺癌)が最も考えられる。



【問 8】

76 歳男性

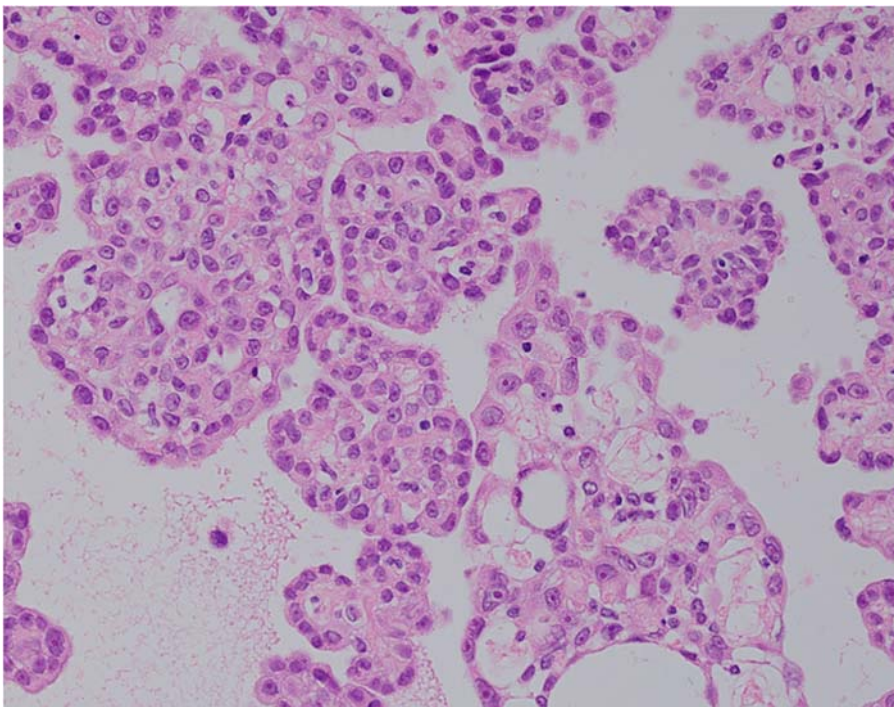
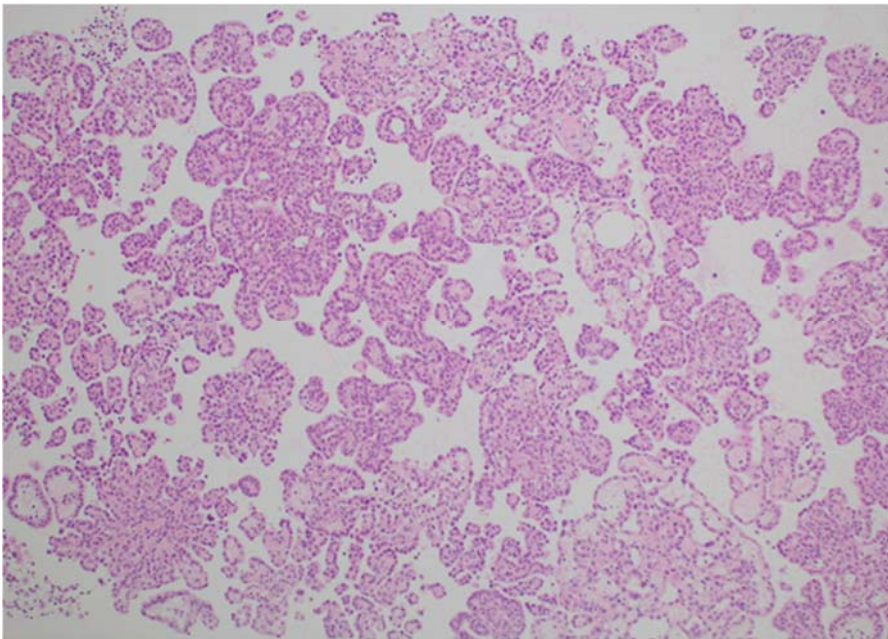
臨床所見:胸水貯留

材料:胸水セルブロック

呈示標本:HE 染色, Calretinin, D2-40, WT-1, HEG1, Claudin 4, EMA, Desmin, BAP1, MTAP

選択肢

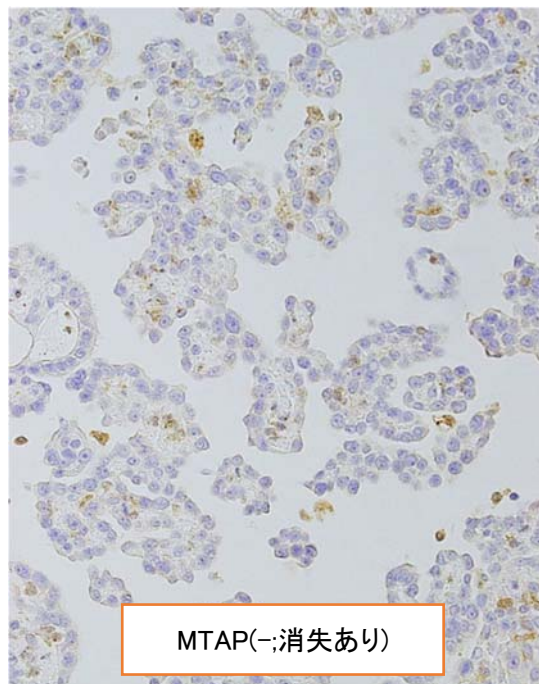
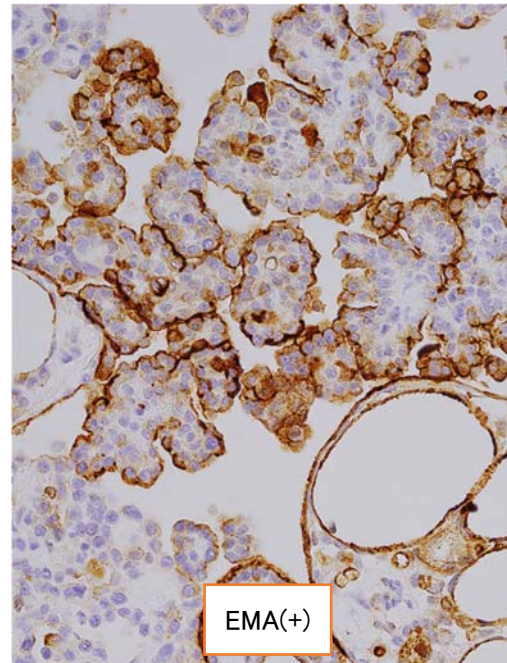
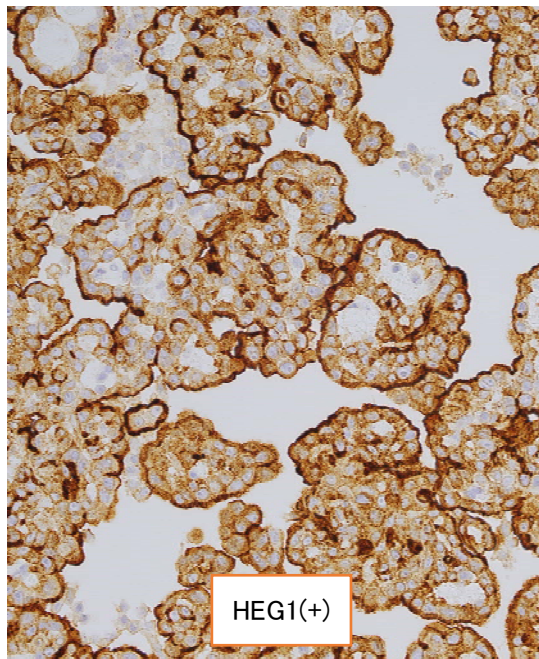
- ① 肺原発腺癌 ②悪性中皮腫(上皮型) ③反応性中皮(良性) ④大腸原発腺癌
⑤その他



解答: ②悪性中皮腫(上皮型)

解説

HE 染色では、小胞巣状、管状、乳頭状を示す異型細胞集塊が多数出現する。免疫組織化学的染色では、中皮マーカーである Calretinin、D2-40、WT-1、HEG1 は陽性であり中皮由来の細胞であると推測される。また、Claudin4 は陰性であった。中皮の良悪鑑別のための染色では、EMA が細胞膜に陽性、desmin 陰性、BAP1 消失なし、MTAP 消失ありで、選択肢の中からは②悪性中皮腫(上皮型)が最も考えられる。



＜中皮腫の鑑別に用いられる免疫染色＞

■ 上皮型中皮腫と癌の鑑別

上皮型中皮腫の診断には各種癌腫（肺癌、腎癌、乳癌などの浸潤・転移）との鑑別が重要である。既往歴や画像所見など、臨床像の把握も重要である。

一般的に鑑別には免疫組織化学的染色を用いる(表 1)。

表 1. 胸膜中皮腫と肺腺癌・肺扁平上皮癌の鑑別に有用な免疫染色

マーカー	陽性率	局在
中皮腫陽性マーカー		
Calretinin	胸膜中皮腫：ほぼ 100% 肺腺癌：5-10% 扁平上皮癌：40%	核
WT1	胸膜中皮腫：75-95% 肺腺癌：ほぼ 0% 扁平上皮癌：ほぼ 0%	核
Podoplanin(D2-40)	胸膜中皮腫：90-100% 肺腺癌：≤15% 扁平上皮癌：50%	細胞膜
HEG1	胸膜中皮腫：90% 肺腺癌：ほぼ 0% 扁平上皮癌：15-20%	細胞膜 細胞質
中皮腫陰性マーカー		
CEA	胸膜中皮腫：＜5% 肺腺癌：55-90%	細胞膜 細胞質
MOC31	胸膜中皮腫：＜5% 肺腺癌：95-100% 扁平上皮癌：97-100%	細胞膜
Claudin4	胸膜中皮腫：ほぼ 0% 肺腺癌：ほぼ 100% 扁平上皮癌：95%	細胞膜
TTF-1	胸膜中皮腫：ほぼ 0% 肺腺癌：70-80%	核
p40/p63	胸膜中皮腫：2.5-7% 扁平上皮癌：ほぼ 100%	核

「中皮腫瘍取り扱い規約 第 1 版」より引用、改変

免疫染色の陽性、陰性の判断については、その陽性所見の局在が重要である。Calretinin, WT1, TTF-1 は核が、D2-40, claudin4, MOC31 は細胞膜が染色されている場合に陽性と判定する。また、中皮腫において claudin4 が細胞質にドット状の陽性所見を示す場合があるが、これを陽性と判定してはならない。

■ 反応性中皮過形成と上皮型中皮腫の鑑別

最も明瞭な悪性の要件は、脂肪組織までの浸潤性増殖である。これが組織学的に確認できると、中皮腫と診断できる。しかし、小さな生検組織材料や細胞診材料の場合にはこの脂肪組織浸潤の確認ができない。また、明らかに腫瘤を形成している場合は、浸潤所見が無くても中皮腫と診断できる。

従来から用いられる免疫染色では、上皮型中皮腫は EMA(細胞膜), Glut-1 などが陽性で、デスミンが陰性であり、反応性中皮過形成は EMA, Glut-1 が陰性で、デスミンが陽性であることが多いがこれらの結果は全例には当てはまらない。

FISH による *p16 (9p21)* のホモ接合性欠失は、胸膜中皮腫の 70%(上皮型および二相型中皮腫は 70%に肉腫型中皮腫は 90-100%)にみられる。反応性中皮過形成には *p16* の欠失は見られない。

■ 中皮腫診断に有用とされる新規抗体

✓ 中皮腫 vs.癌

Claudin 4(中皮腫では陰性)

- ・ 感度◎、特異度◎
- ・ 組織型に関わらず癌腫は陽性だが、分化が悪いと陰性(90-100%)

HEG1(中皮腫で陽性)

- ・ 感度○、特異度○
- ・ 上皮型(100%)、二相型(90%)、肉腫型(60%)
- ・ 反応性中皮にも発現が見られることがある。
- ・ 腺癌(0%)、扁平上皮癌(15-20%)、多形癌(40%)

✓ 中皮腫 vs.反応性中皮

BAP1(BRCA1-associated protein 1)

- ・ 感度△、特異度◎
- ・ 上皮型(50-70%)、二相型(30-50%)、肉腫型(10-20%)

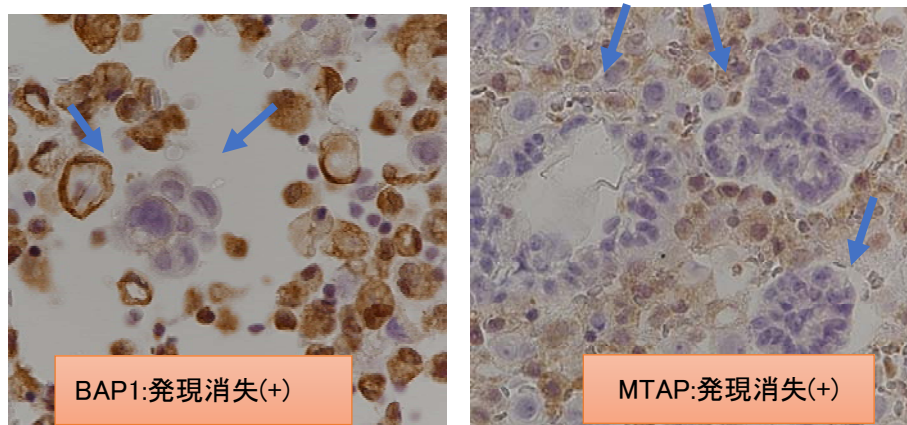
- ・ 反応性中皮 (0%)
- ・ 肺癌 (1%)や卵巣癌では極めて稀、腎臓明細胞癌(20%)や胆管癌(50%)での報告あり

MTAP(methylthioadenosine phosphorylase)

- ・ 感度△、特異度◎
- ・ 9p21 染色体領域に存在する蛋白で、ホモ接合性欠失により発現消失する
- ・ FISHp16(9p21)遺伝子のホモ接合性欠失は上皮型・二相型で 70%、肉腫型で 90-100%
- ・ これと完全に一致する訳ではないが、細胞質のロスをとれば感度は 43-65%、特異度 100%

★BAP1, MTAP の判断は発現消失をみる！[消失→中皮腫を疑う所見となる]

- ・BAP1 核の染色性消失
- ・MTAP 核/細胞質の染色性消失



■ 線維性胸膜炎と線維形成性中皮腫の鑑別

線維性胸膜炎も異形性を示すため、異型性だけで線維性胸膜炎と線維形成性中皮腫の鑑別を鑑別することはできない。しかし、後者では予後不良なので(生存中央値 5~8 ヶ月)、診断は重要である。線維性胸膜炎と線維形成性中皮腫の鑑別点を表 2 に示す。

表 2. 線維性胸膜炎と線維形成性中皮腫の鑑別

	線維性胸膜炎	線維形成性中皮腫
花筵状構造	目立たない	目立つ
間質浸潤	ない	ある
壊死	通常ない 表層の中皮細胞に見られることがある	細胞成分に乏しい膠原線維束にみられる
zonation	ある	ない
病変の厚さ	均一	不均一 細胞密度の急激な変化を伴う無秩序な増殖
血管	胸膜に対して垂直方向に走行	不均一 細胞密度の急激な変化を伴う無秩序な増殖
有用ではない所見		
核分裂像 細胞異型 細胞密度		

■ 胸膜胸壁に発生する間葉系腫瘍

✓ 孤発性線維性腫瘍 (SFT)

胸膜胸壁腫瘍の 5%。良性～悪性 (分裂像、腫瘍の大きさ、細胞異型、壊死)

STAT6 陽性、CD34、CD99、BCL-2 も陽性だが特異的ではない。

サイトケラチンは陰性。

多くは NAB2-STAT6 融合遺伝子をもつ。

✓ 滑膜肉腫

胸腔内腫瘍は単相性が多い。

EMA、ケラチン、BerEp4、CD99、BCL-2、CD56、TLE-1 陽性。

中皮マーカーの Calretinin が部分陽性のことがあるが、WT1 は陰性。

SYT-SSX 融合遺伝子によって特徴づけられる。

✓ 類上皮血管内皮腫/血管肉腫

血管新生物は上皮性形態をとることがある。

内皮マーカー CD31、CD34、ERG に加え、ケラチンを発現する。

中皮マーカーの D2-40 は約半数で陽性だが、WT1 および Calretinin は陰性。

類上皮血管内皮腫は WWTR1-CAMTA1 融合遺伝子をもつ。

謝辞

今回の前期・後期外部精度評価にご協力頂きました企業、団体の関係者の皆様に深謝申し上げます。(順不同)

- ・アジレント・テクノロジー株式会社
- ・ニチレイバイオサイエンス株式会社
- ・浜松ホトニクス株式会社
- ・ライカマイクロシステムズ株式会社
- ・ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社
- ・一般社団法人 日本病理学会
- ・一般社団法人 日本臨床衛生検査技師会
- ・公立大学法人 奈良県立医科大学
- ・特定非営利活動法人 つくば臨床検査教育・研究センター

企画・実施責任者

- ・奈良県立医科大学病理診断学講座 大林 千穂

協力者

- ・奈良県立医科大学病理診断学講座
Lota Liu、杉本文、西川武、藤井智美、武田麻衣子

資料作成者

特定非営利活動法人 日本病理精度保証機構 外部精度評価委員会

お問い合わせ先

〒150-0032

東京都渋谷区鶯谷町 7-3-101

特定非営利活動法人 日本病理精度保証機構

TEL:03-3496-6950 FAX:03-3496-2150

E-mail: info@jpqas.jp

