

コラボレーション企画 with 第53回日本臨床細胞学会秋期大会

第9回 中皮腫細胞診セミナー

悪性中皮腫の体腔液細胞診：
スキルアップとブラッシュアップ

WEB公開

2014年 11月 8日 (土) 8:30-11:30

第5会場 (下関市生涯学習プラザ、宙のホール)

■ 教育講演：悪性中皮腫の細胞診断のために知っておくべき知識

8:30-9:30 座長 鍋島 一樹 福岡大学 病理学講座・病理部

■ シンポジウム：症例に学ぶ中皮腫細胞診

9:30-11:30 座長 前田 昭太郎 LSIメディエンス 病理・細胞診センター
辻村 亨 兵庫医科大学 病理学 (分子病理部門)

代表世話人：辻村 亨【兵庫医科大学 病理学 (分子病理部門)】

主催：中皮腫細胞診研究会 <http://meso-cyto.cutegirl.jp/>

はじめに

第53回日本臨床細胞学会秋期大会（会長：亀井敏昭 先生）とのコラボレーション企画として、第9回中皮腫細胞診セミナーを開催させて頂くことになりました。第53回日本臨床細胞学会秋期大会において企画された「中皮腫に関する国際シンポジウム」では、国際的な中皮腫細胞診断のガイドラインの確立を目指して活発な討論がなされることと思います。一方、第9回中皮腫細胞診セミナーでは、これから中皮腫の体腔液細胞診を学ぼうとされている方、日常の中皮腫細胞診断をスキルアップ・ブラッシュアップさせたい方をサポートすることを目的にして、①教育講演：悪性中皮腫の細胞診断のために知っておくべき知識、②シンポジウム：症例に学ぶ中皮腫細胞診 を開催いたします。

最近、日常診断業務において、中皮腫症例に遭遇する機会が増えているように感じるという声をよく聞きます。今回、開催される中皮腫細胞診セミナーにより、中皮腫細胞診断の精度がより一層向上することを期待すると共に、早期の段階で中皮腫診断への道筋が付いて迅速な治療が行われ治療成績が向上することを願っています。

第9回中皮腫細胞診セミナー

代表世話人：辻村 亨（兵庫医科大学 病理学（分子病理部門））

コラボレーション企画

with 第53回日本臨床細胞学会秋期大会

悪性中皮腫の体腔液細胞診：スキルアップとブラッシュアップ

教育講演：悪性中皮腫の細胞診断のために知っておくべき知識

2014年11月8日（土） 8：30－9：30

座長 鍋島一樹（福岡大学 病理学講座・病理部）

演者

1. 悪性中皮腫の診断に至るまで
辻村 亨 兵庫医科大学 病理学（分子病理部門）
2. 悪性中皮腫の体腔液細胞診断
岡 輝明 関東中央病院 臨床検査科・病理科
3. 悪性中皮腫の病理診断
大林千穂 奈良県立医科大学 病理診断学講座

（敬称略）

1. 悪性中皮腫の診断に至るまで

辻村 亨 1)、 鳥井郁子 1)、 清水重喜 1)、 佐藤鮎子 1)、 篠原義康 1)、 工藤朝雄 1)、 長谷川誠紀 2)、 中野孝司 3)

兵庫医科大学 病理学 (分子病理部門) 1)、 呼吸器外科 2)、 内科学 (呼吸器・RCU科) 3)

悪性胸膜中皮腫 (MPM) の約 80%は胸水貯留で発症し、胸水検査が診断の第一歩になる。特に、早期中皮腫の発見は、健康診断の胸部 X 線検査や検診の胸部 CT 検査で指摘された胸水、あるいは咳嗽や呼吸困難などの症状を主訴に受診した際に撮影された胸部 X 線検査や胸部 CT 検査で検出された胸水よることが多い。このような時期の胸水細胞診は、多数の中皮腫細胞を含むばかりでなく、炎症や繰り返す穿刺などの医原性修飾が加わっておらず、診断的価値は極めて高い。また、肺癌では癌細胞が臓側胸膜を貫通して胸腔内に播種すると初めて胸水細胞診が陽性になるのに対して、中皮腫では初期病変から陽性を示すことが多く、胸水細胞診は MPM の早期診断に極めて重要な役割を果たしている。

胸水細胞診で MPM が疑われた場合、通常、外科的切除 (胸膜肺全摘術、あるいは胸膜切除 / 肺剥皮術) を視野に入れて、胸腔鏡下胸膜生検が行われる。病理組織学的に異型中皮細胞の胸膜下組織 (深部脂肪組織) への浸潤を確認して、MPM と診断する。胸腔鏡下胸膜生検には、局所麻酔下胸膜生検と全身麻酔下で video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) を用いて行う胸膜生検がある。局所麻酔下胸膜生検は、低侵襲性であり、明らかな腫瘍病変を狙い生検できる場合に有用である。VATS 胸膜生検は、局所麻酔下胸膜生検に比べれば侵襲性は高いが、胸膜下組織を含む全層を採取することが可能であり、浸潤像を確認することで高い診断率を誇る。それでも、病変が不明瞭であり、サンプリングエラーが生じて、MPM の確定診断に至らないことも稀ではない。また、異型中皮細胞が胸膜下組織に浸潤していない場合は MPM と診断することは容易でない。このような場合、免疫染色や FISH 解析が助けになる。

免疫染色では、中皮に関連する陽性マーカーと陰性マーカーとを組み合わせた抗体パネルにより検討することが推奨されている。中皮マーカーに calretinin、D2-40 (podoplanin)、WT-1、CK5/6、mesothelin などがある。腺癌マーカーに CEA、Ber-EP4、MOC31 があり、肺腺癌マーカーには TTF-1 や Napsin A が知られている。MPM と反応性中皮との鑑別には、EMA、desmn、CD146、GLUT-1 などが有用である。また、MPM では、FISH 解析により、高頻度に CDKN2A (p16Ink4a/p14ARF) 遺伝子のホモ接合性欠失が見出されている。FISH 法により調べられた全ての非腫瘍性中皮細胞では欠失がみられないことから、CDKN2A 遺伝子にホモ接合性欠失が検出された場合は MPM と考えられる。FISH 法は胸水検体にも応用できる。胸水細胞診で早期中皮腫と反応性中皮との鑑別が難しい場合は、胸水検体からセルブロックを作製して、FISH 法を用いて CDKN2A 遺伝子検索を行うことにより、早期中皮腫の診断精度が向上すると期待される。

2. 悪性中皮腫の体腔液細胞診断

岡 輝明

公立学校共済組合 関東中央病院 病理科

悪性中皮腫は漿膜に発生する腫瘍であり、体腔液に中皮腫細胞が出現するため体腔液細胞の鑑別疾患として重要である。肉腫型中皮腫細胞が体腔液に出現することはきわめてまれなので、体腔液に出現するのは上皮型中皮腫細胞である。上皮型中皮腫細胞は、軽度の重積性を示す大小の細胞集塊を作ることが特徴であるが、細胞集塊のほとんどない例もある。中皮腫細胞は特徴のある形態を示すが、腺癌（胸膜では肺腺癌や大細胞癌、女性の腹膜では卵巣癌や卵管癌など）との鑑別が常に問題となる。まれに、低分化扁平上皮癌との鑑別が難しい例もある。中皮腫細胞は、大型でライトグリーン好性の厚みを感じる細胞質をもち、一般に N/C 比は低い。Microvilli が発達しているために、細胞質辺縁は毛羽立ち感（細胞辺縁のぼけ）があり、一般に腺癌細胞の辺縁がシャープであるのとは異なる。細胞は相互に接着する傾向がつよく、window 形成、pair cell などのほか、一方の細胞が他方に侵入し後者の細胞質の一部がこぶ状・突起状に見える所見（hump 形成）、核は偏在傾向が乏しく、細胞融合による多核細胞化などが特徴的細胞所見である。これらの所見のうち、細胞質の重厚感、細胞辺縁のぼけ感、接着傾向などは中皮細胞であることを示す所見であり、細胞の大型化、多核化、hump の頻度が高いなどの所見は腫瘍であることを示唆する所見である。また、中皮腫細胞集塊にはしばしば 2 型 collagenous stroma が見られ、また、小型の orange G 好性細胞が出現する頻度が高い。多数の異常細胞が均一に出現し、特徴ある細胞所見が見られれば細胞形態で中皮腫を診断することは可能であるが、救済法などで患者認定をする場合などには免疫細胞化学的な証拠も必要になることがある。中皮を支持するマーカーとして calretinin, D2-40, WT-1 など、一方腺癌でしばしば陽性になるマーカーとして CEA, MOC-31, Ber-EP4, claudin 4 などがあり、肺腺癌では TTF-1, napsin A, surfactant apoprotein A など、女性性器癌では ER, PgR, PAX-8 などが鑑別に有用である。中皮腫の細胞診断の最も難しい点は、実は反応性中皮細胞との鑑別であり、形態のみでは困難なことも少なくなく、免疫細胞化学（EMA, desmin, CD146, glucose transporter-1, IMP3, p53 など）や p16 deletion の FISH 解析を加える必要がある場合もある。これらの検索を行うために、cell block を積極的に作製しておくことも診断精度を上げるうえで重要である。

3. 悪性中皮腫の病理診断

大林千穂

奈良県立医科大学 病理診断学講座

中皮腫の病理診断の要点を、生検に絞って1) pre-analysis、2) analysis、3) post-analysis に分けて概説する。1) Pre-analysis ; 生検方法の選択や、検体取扱いは診断精度を左右するもので、患者背景や画像などの臨床情報も含め、採取する外科医や内科医と十分な意思疎通が必要である。2) Analysis ; 中皮腫の組織形態は極めて多様で、実際には免疫染色パネルを用いるが、形態から想定される鑑別診断を適切に行い、抗体を選択しなければならない。中皮腫マーカーとしては calretinin、WT-1、D2-40、thrombomodulin、CK5/6 が有用であり、鑑別対象が肺腺癌であれば TTF-1、Napsin A、CEA を選択するが、腹膜の場合には MOC-31、Ber-EP4、さらに女性の場合には ER、PgR を加える。扁平上皮癌は p63 や p40 を加える。肉腫が鑑別となる場合には CAM5.2、AE1/AE3 の両方と、想定される肉腫のマーカーを選択する。反応性中皮増生が鑑別となる場合には Glut-1、EMA、desmin が推奨される。また FISH 法による 9p21 のホモ欠失の検討は、胸膜の肉腫型中皮腫では 100%、胸膜炎では 0%と、診断上最もチャレンジングな両者の鑑別において極めて有用であることが報告されている。3) Post-analysis ; 免疫染色の「よみ」も極めて重要で、抗体が核、細胞質、膜、どこに陽性になるのが有意であるのかを知っておく。婦人科領域の漿液性腺癌が WT-1 陽性、扁平上皮癌は CK5/6 や thrombomodulin だけでなく calretinin も稀ならず陽性になることなど、中皮腫マーカー陽性の癌があること、また乳癌や腎がんなど、肺癌以外の胸膜播種も稀ではないことも理解しておく。腫瘍細胞と混在する反応性中皮を混同したり、keratin 陽性の紡錘形態をとる反応性中皮細胞を中皮腫と判断したりすることがないように、形態と免疫染色をよく見比べて、慎重に評価しなければならない。

悪性中皮腫の体腔液細胞診：スキルアップとブラッシュアップ

シンポジウム：症例に学ぶ中皮腫細胞診

2014年11月8日（土）9：30－11：30

座長 前田昭太郎（LSIメディエンス 病理・細胞診センター）
辻村 亨（兵庫医科大学 病理学（分子病理部門））

「シンポジウム：症例に学ぶ中皮腫細胞診」では、8症例の体腔液細胞診（パパニコロウ染色、ギムザ染色）を中皮腫細胞診研究会ホームページ（<http://meso-cyto.cutegirl.jp/>）に事前web公開し、各症例についてスライドカンファレンス形式でディスカッションします。指定回答者に、パパニコロウ染色による所見読影、判定および問題点についてコメントを頂き、シンポジスト（症例提供者）が、臨床所見、病理組織、細胞学的特徴、診断（鑑別診断を含む）について解説します。会場で配布するハンドアウトには、各症例の細胞学的特徴、診断（鑑別診断を含む）などが記載されています。ハンドアウトを見ないでディスカッションに参加する、あるいはハンドアウトを見ながら理解を深めるなど、使い方は自由です。本シンポジウムが、中皮腫細胞診断のスキルアップ・ブラッシュアップの助けになることを切に願っています。2014年11月8日（土）、下関で皆様にお会いできることを楽しみにしています。

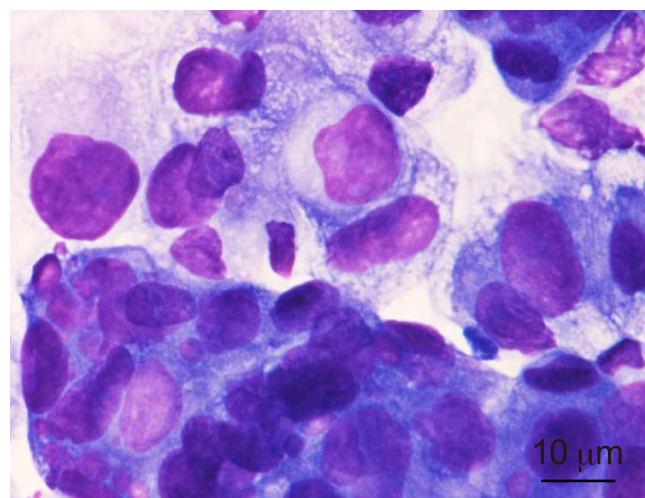
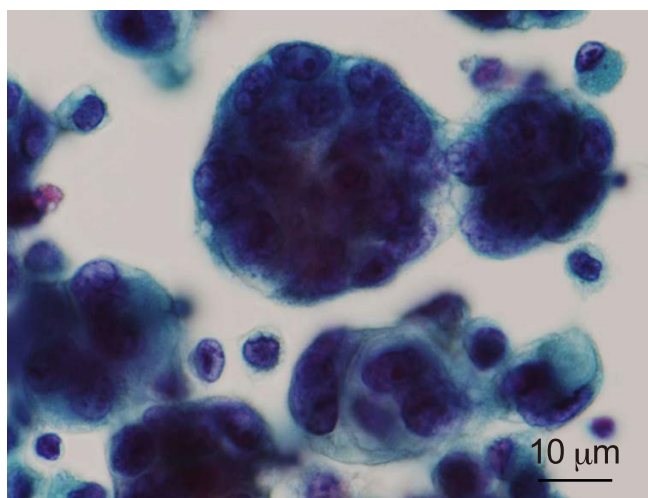
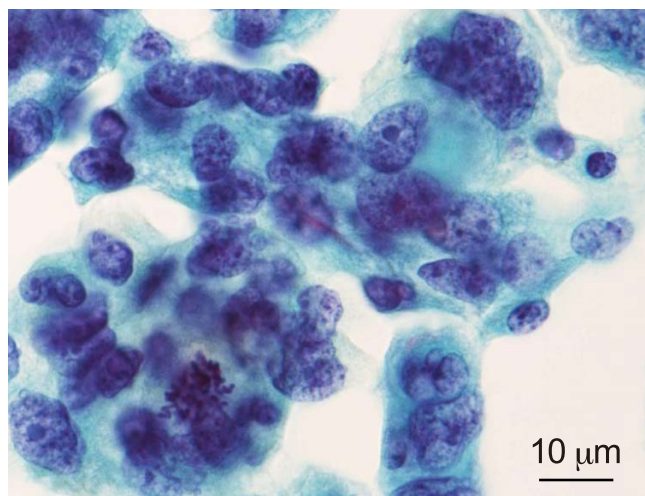
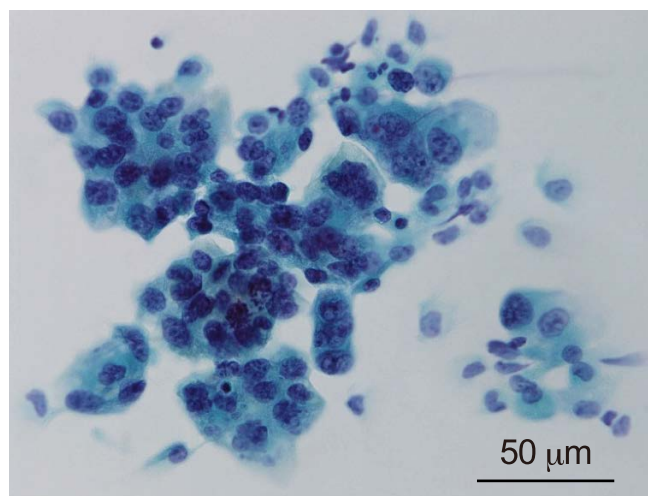
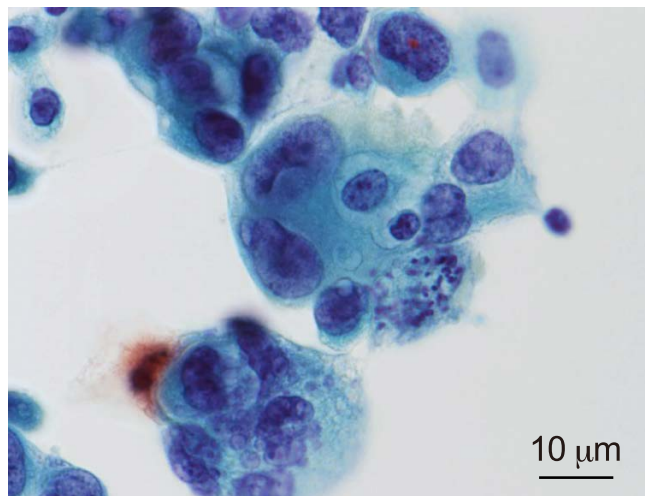
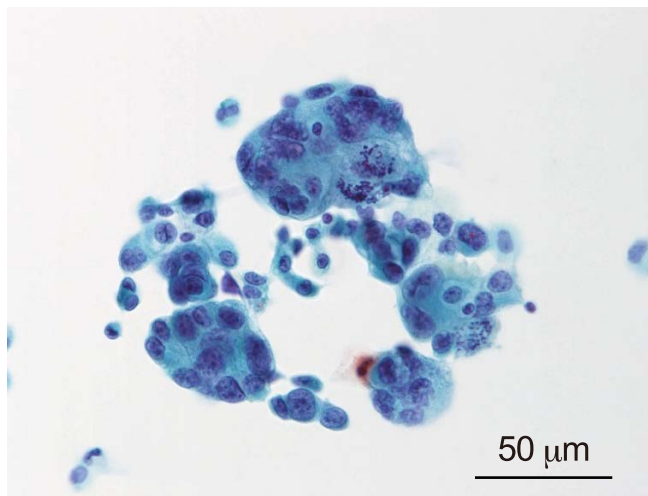
■ シンポジスト（症例提供者）

1. 丸川活司（北海道大学 病院病理部）
2. 羽原利幸（公立学校共済組合中国中央病院 臨床検査科）
3. 濱川真治（公立昭和病院 臨床検査科）
4. 鳥居良貴（兵庫医科大学病院 病院病理部）
5. 松本慎二（福岡大学 病院病理部）

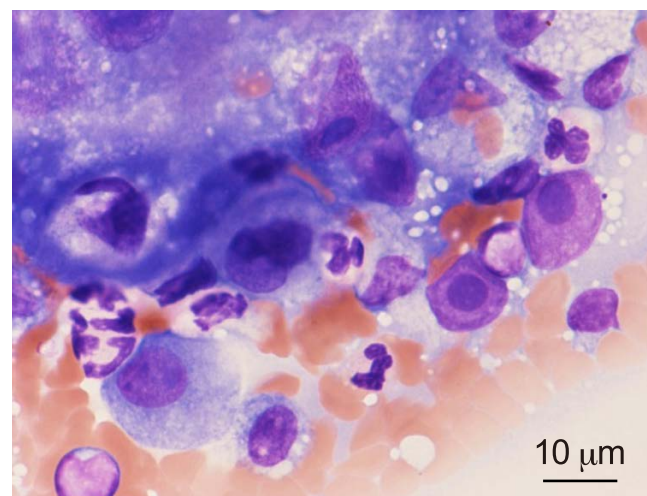
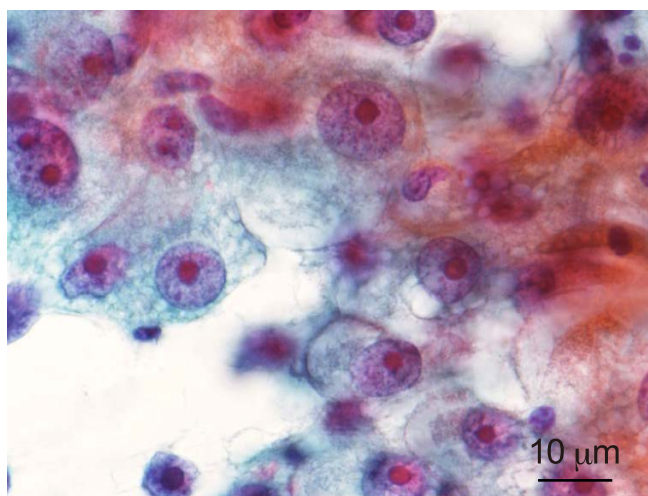
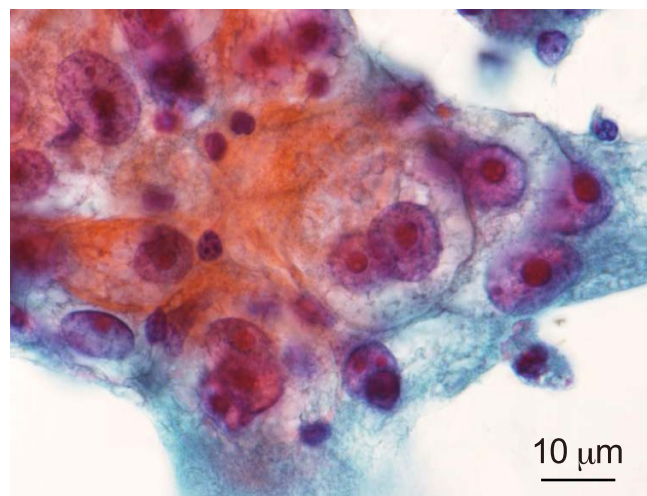
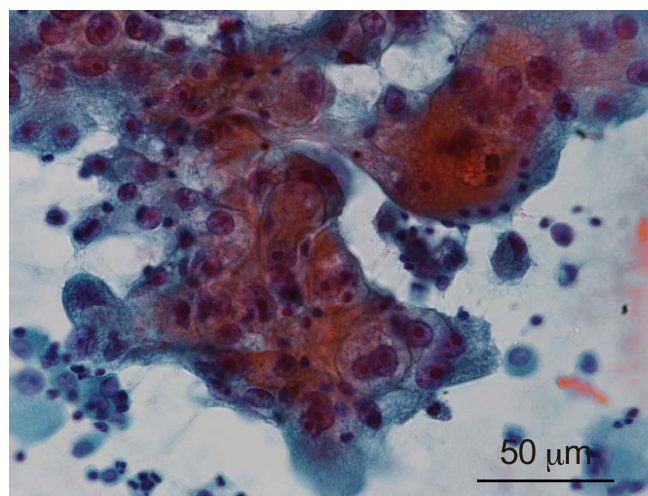
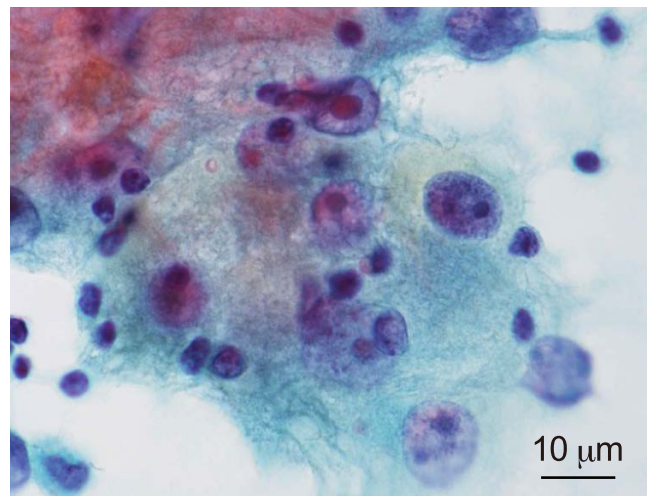
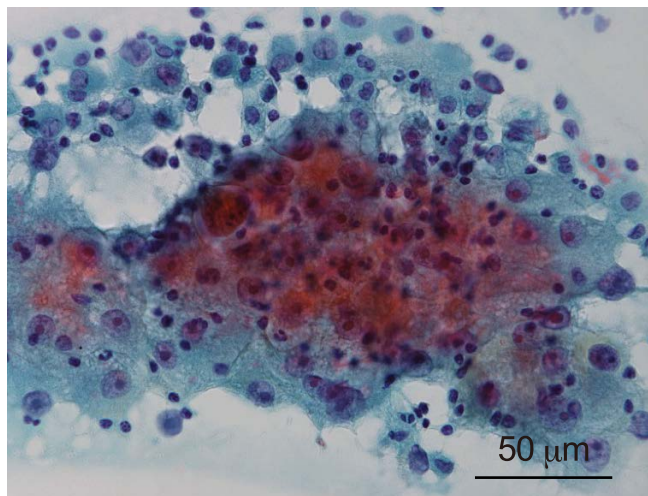
■ 指定回答者

1. 寺戸信芳（九州大学病院 病理診断科・病理部）
2. 本山睦美（香川大学医学部附属病院病理部）
3. 前田和俊（鳥取県立中央病院 中央検査室）
4. 森藤哲史（神戸大学医学部附属病院 病理部）
5. 林 裕司（JCHO 滋賀病院）
6. 日下卓万（埼玉医大総合医療センター病理部）
7. 佐藤洋一（東京臨海病院臨床検査科）
8. 堀井恒哉（王子総合病院 臨床検査科）（敬称略）

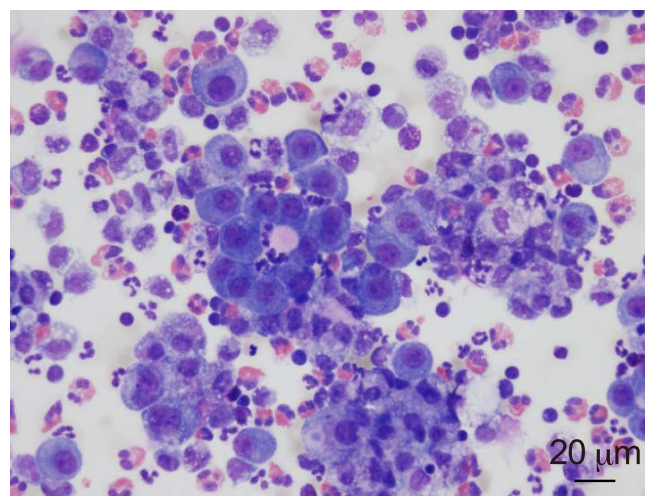
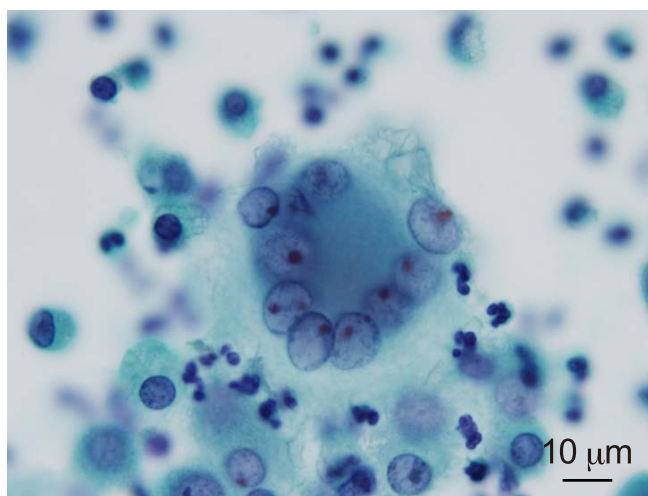
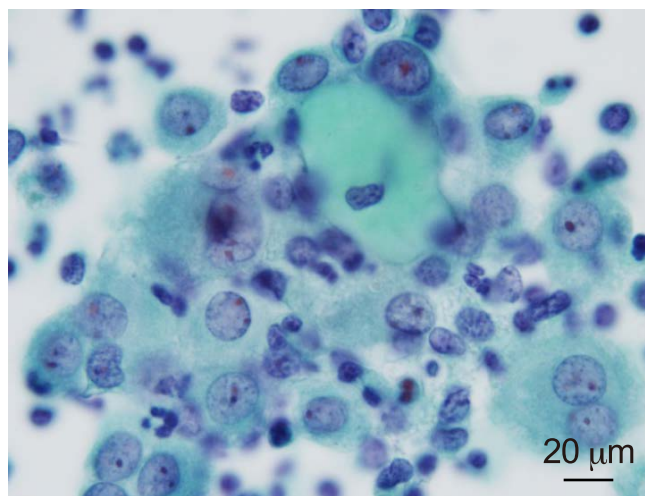
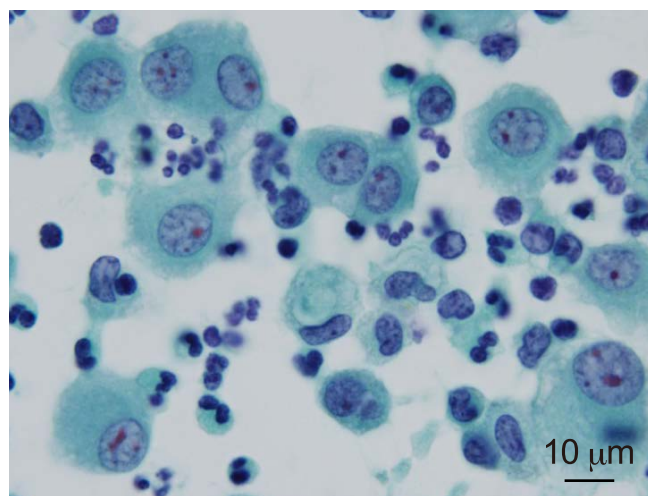
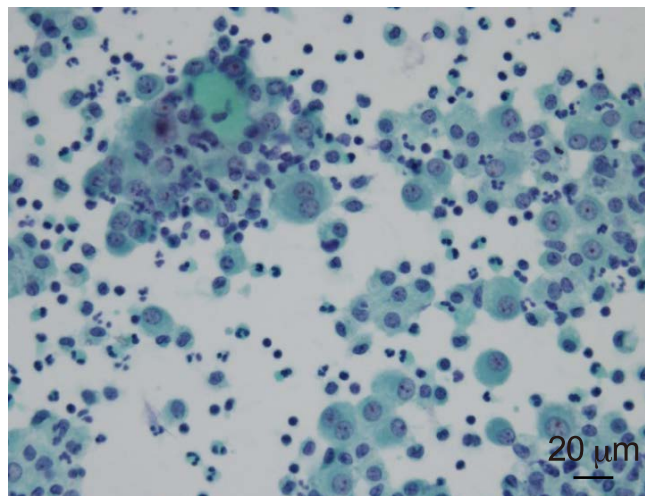
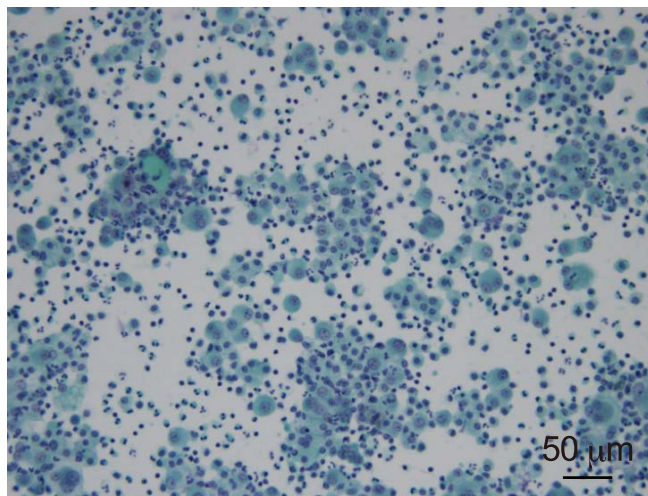
症例1 60歳代前半 男性 胸水



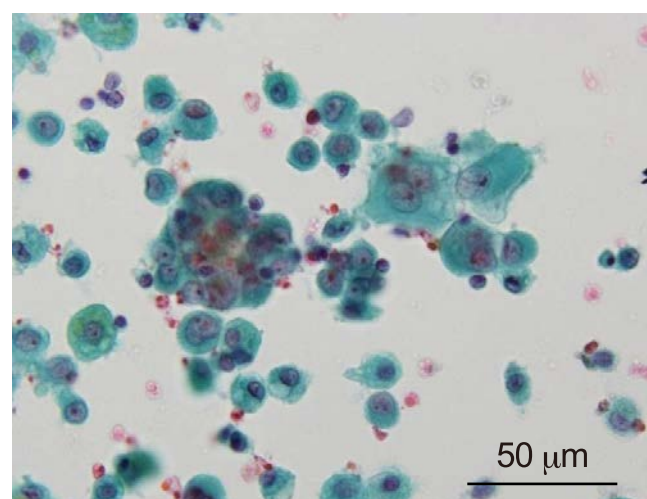
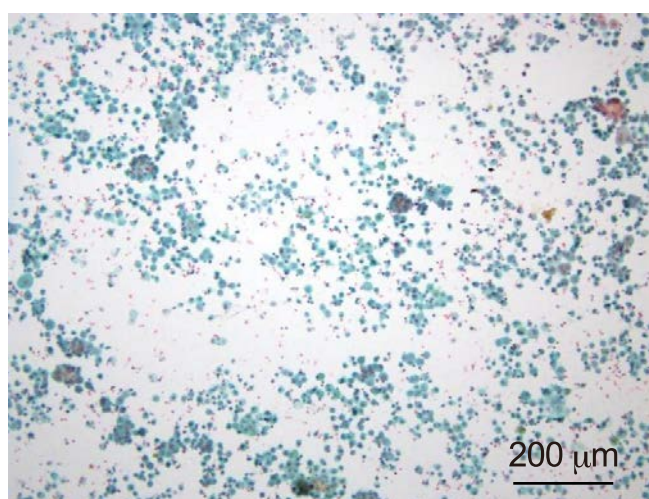
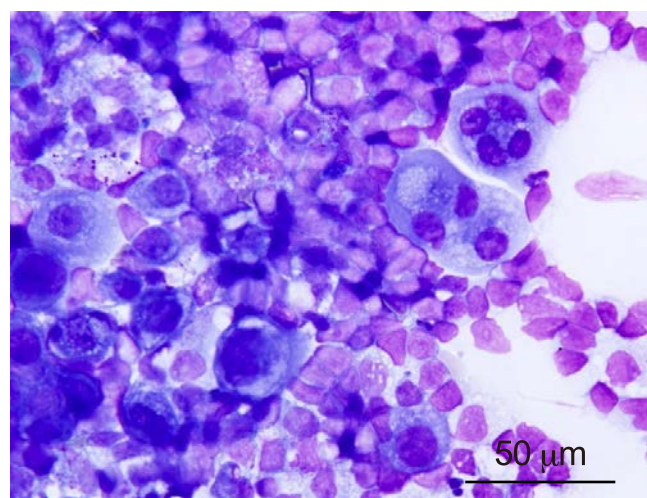
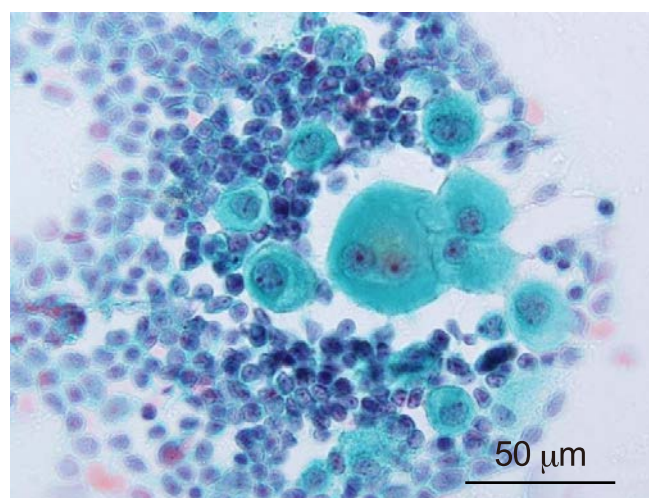
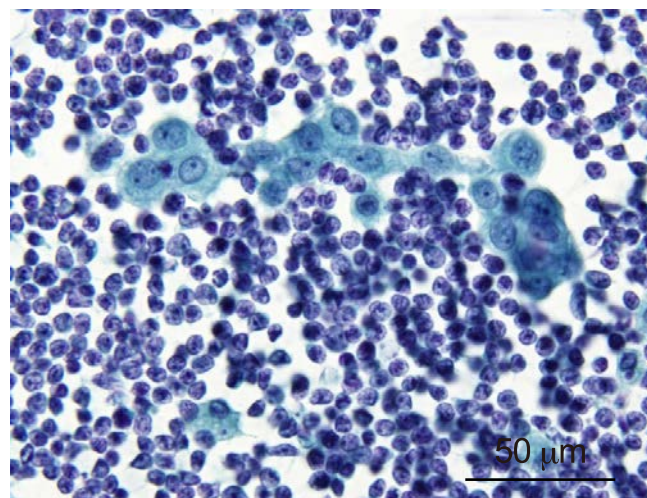
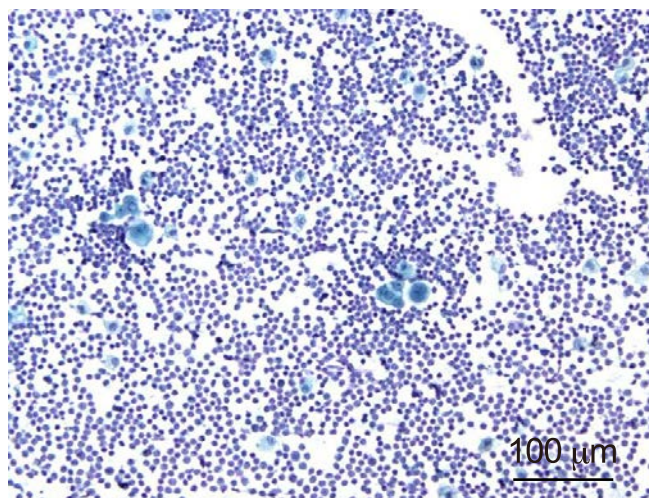
症例2 60歳代後半 女性 胸水



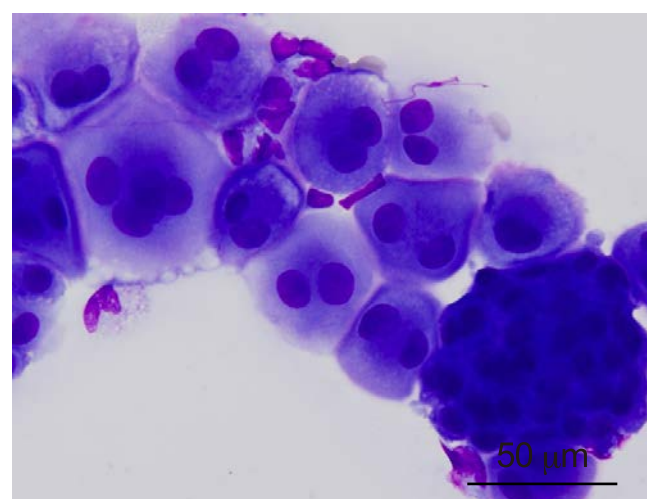
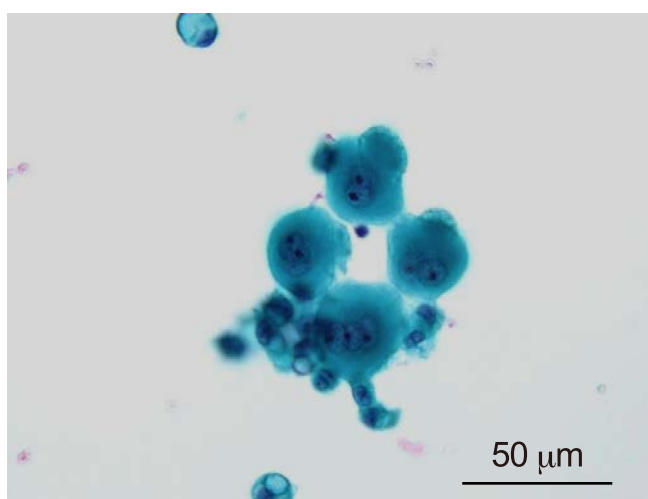
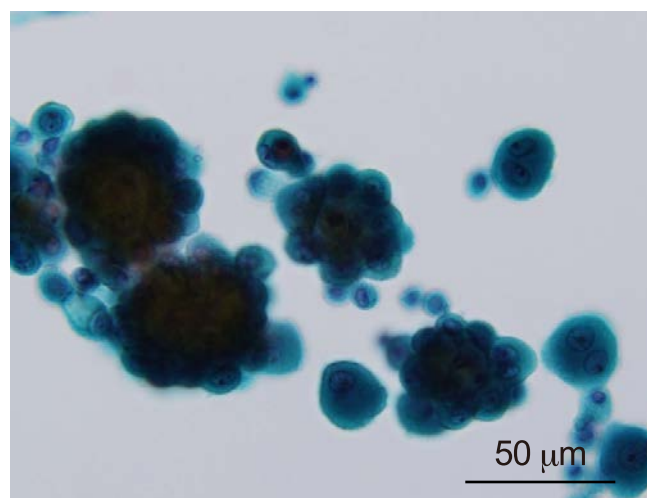
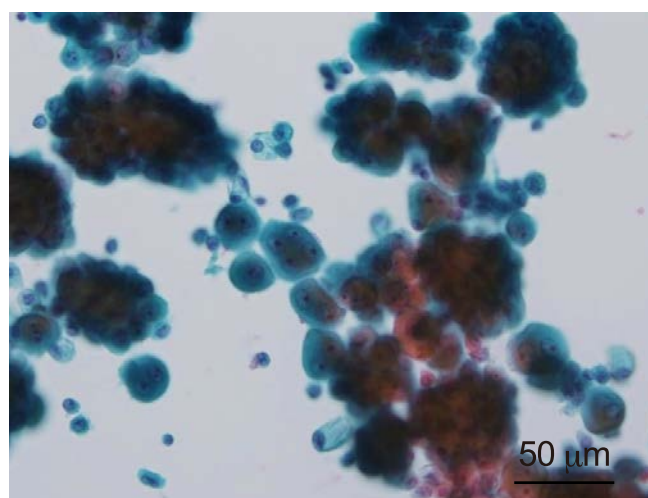
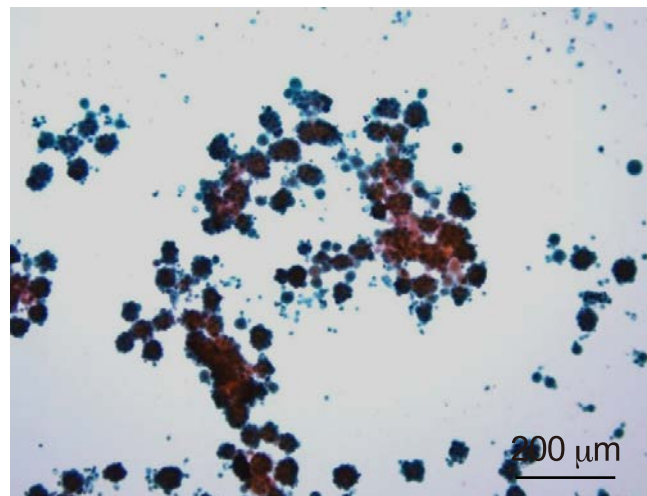
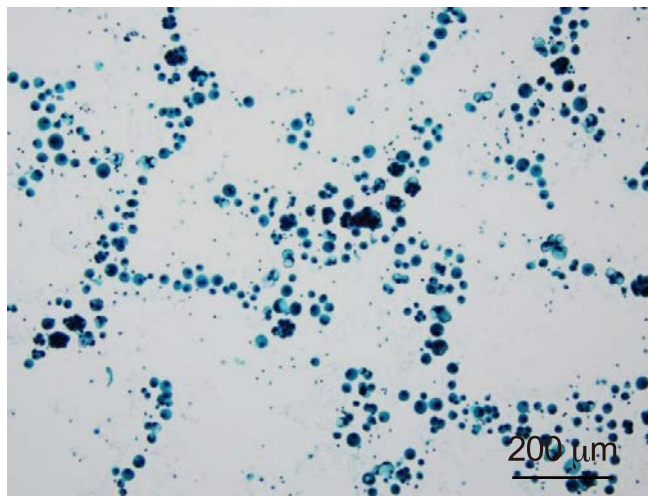
症例3 40歳代前半 男性 胸水



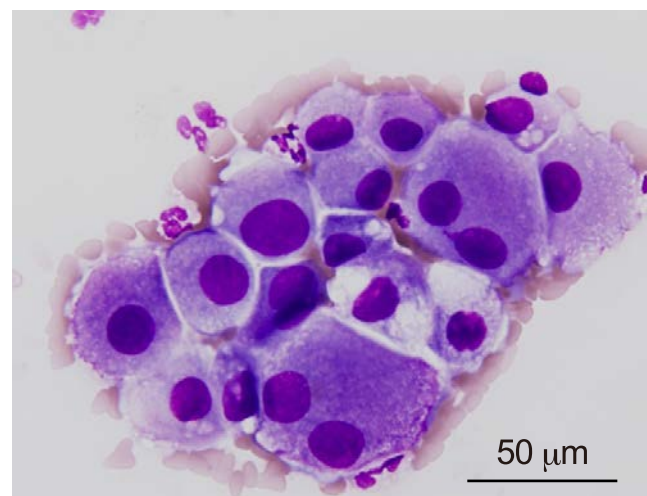
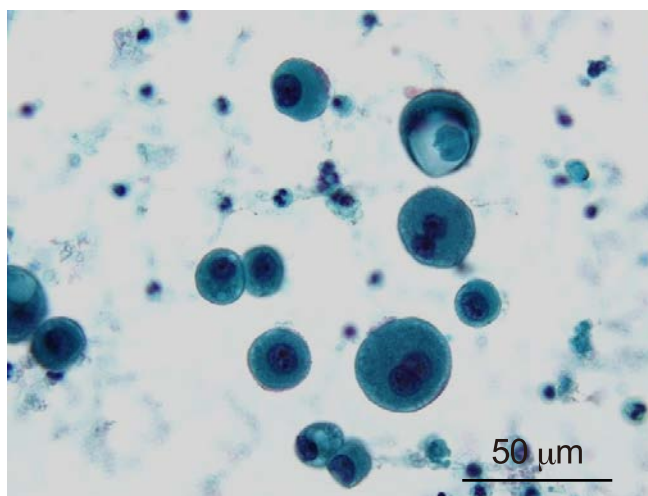
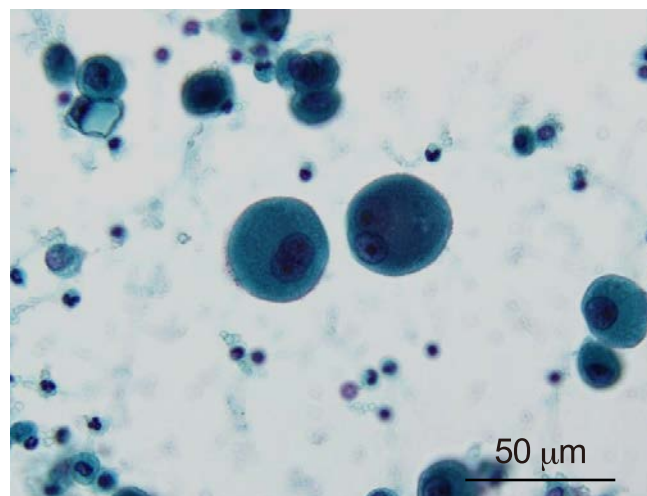
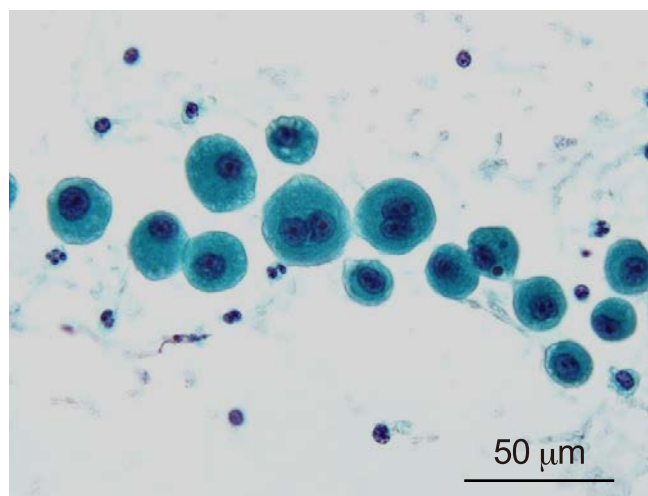
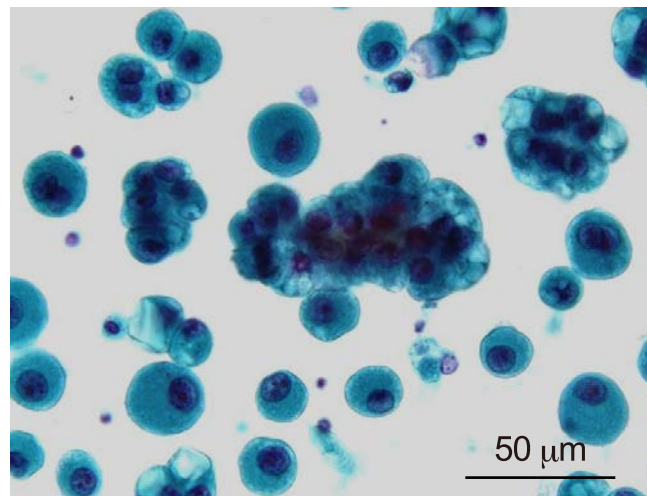
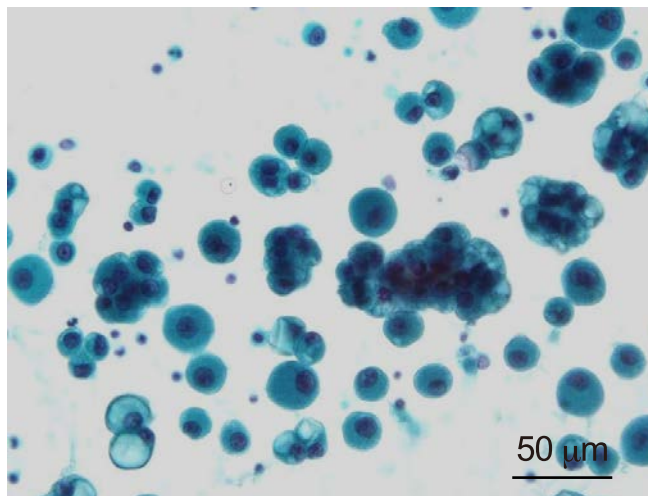
症例4 40歳代前半 男性 胸水



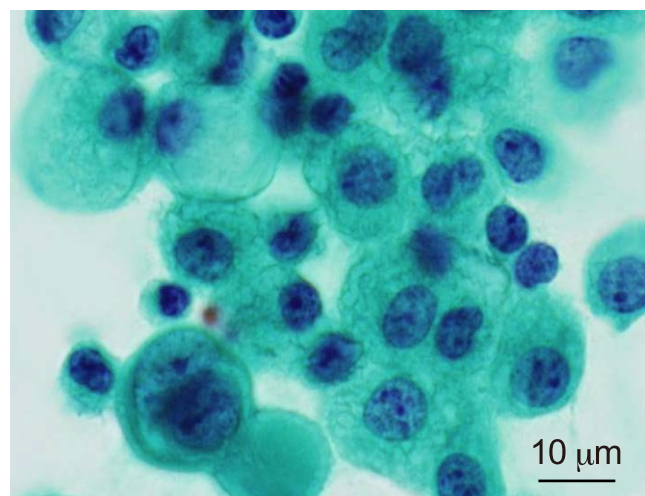
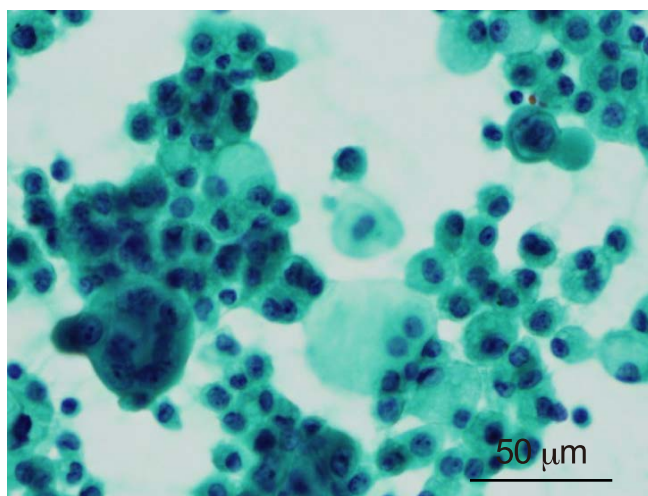
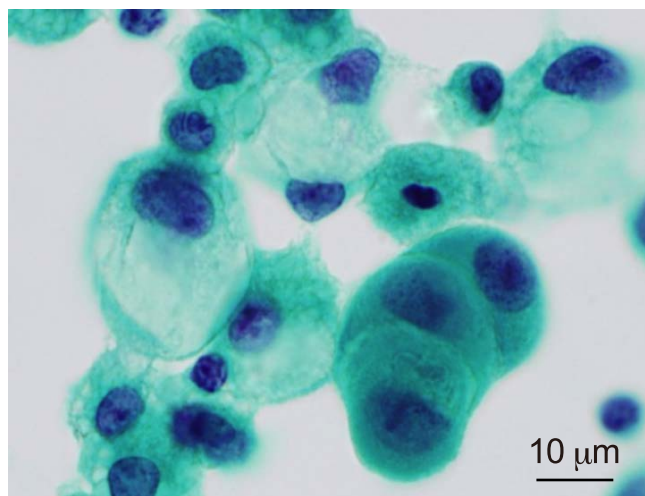
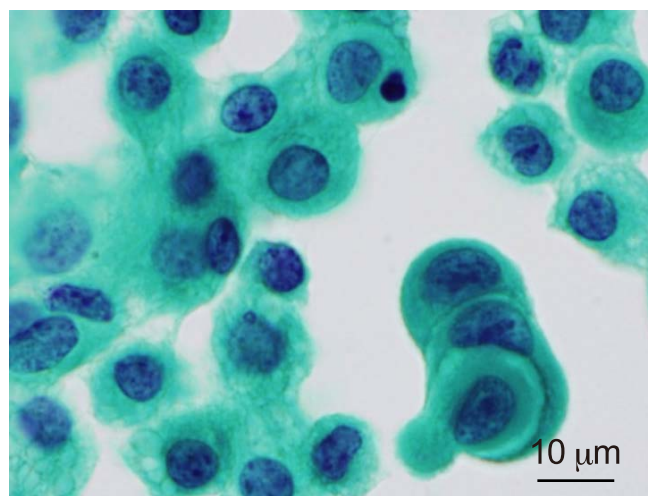
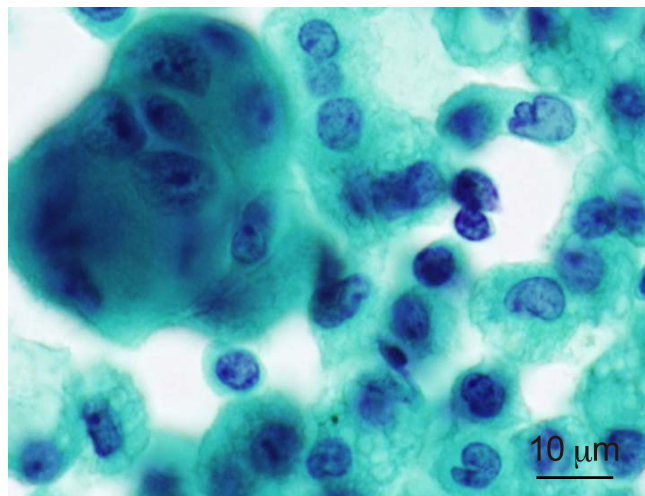
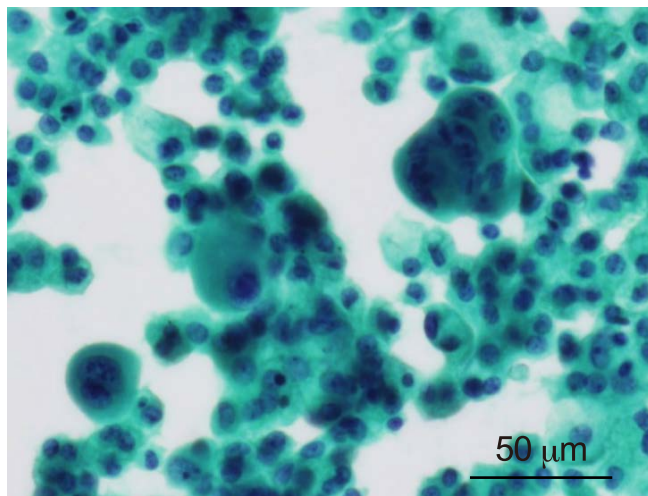
症例5 70歳代後半 男性 胸水



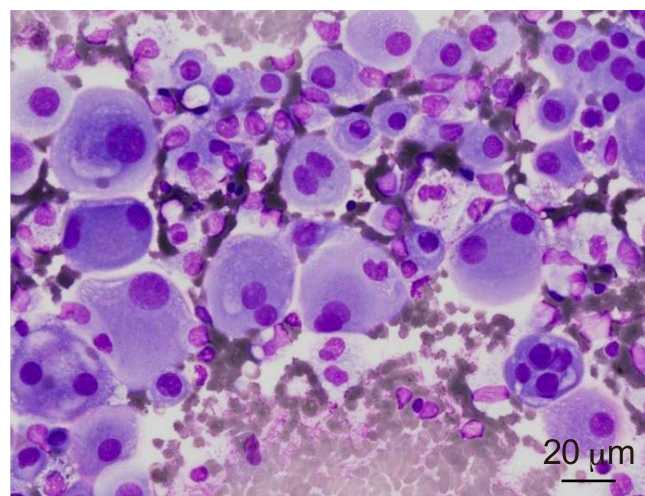
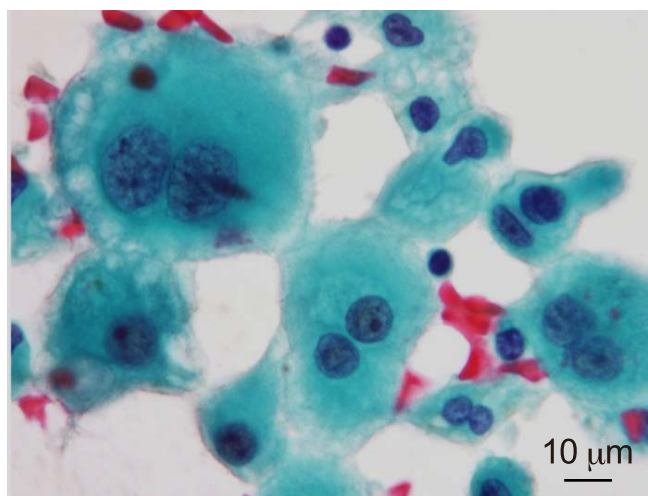
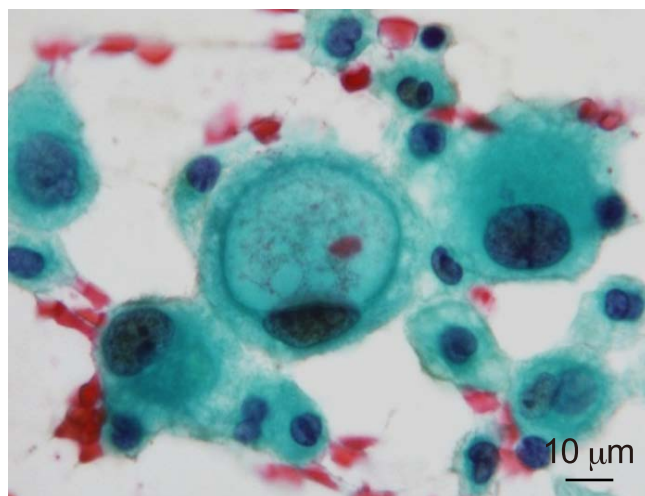
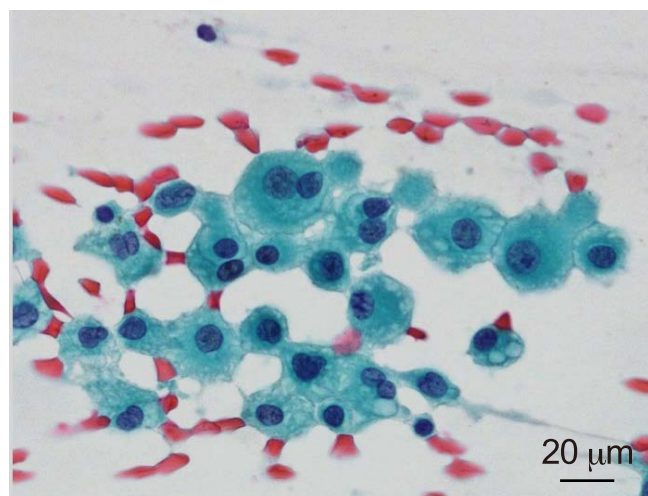
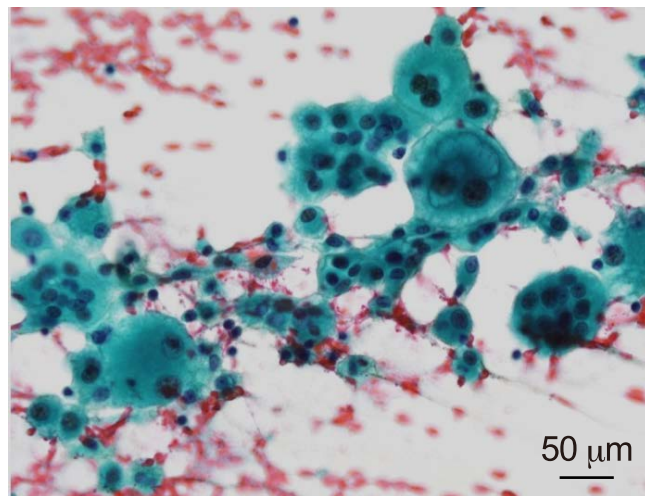
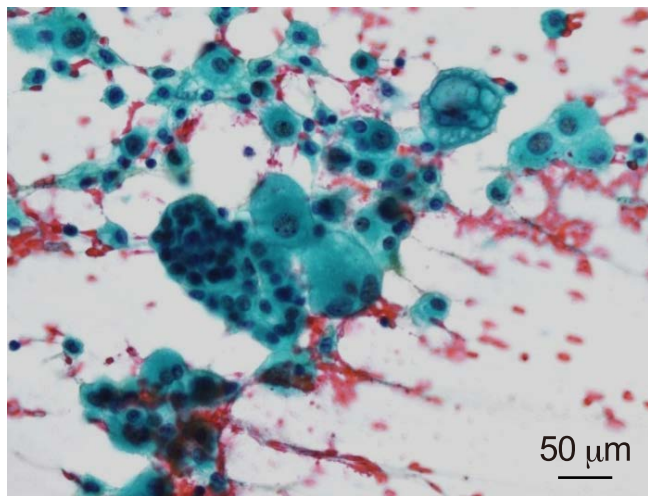
症例6 70歳代後半 男性 胸水



症例7 80歳代前半 男性 胸水



症例8 50歳代後半 男性 胸水



本シンポジウムに引き続いて、

ランチョンセミナー

悪性胸膜中皮腫の診断と外科治療

11月8日(土) 11:50～12:50

座長 辻村 亨 先生 兵庫医科大学 病理学(分子病理部門)

演者 長谷川誠紀 先生 兵庫医科大学 呼吸器外科 主任教授

(後援: 日本イーライリリー株式会社)

が、第5会場にて開催されます。ふるってご参加ください。

第 53 回日本臨床細胞学会秋期大会で開催される中皮腫に関連する他のプログラム

会長講演

中皮細胞、中皮腫細胞の体腔液細胞診での意義と応用

11月8日(土) 13:00～13:30

座長 岩坂 剛 先生 高木病院 院長、日本臨床細胞学会 副理事長

演者 亀井敏昭 先生 山口県立総合医療センター 病理診断科・中央検査部部長

招聘講演

Body cavity fluid cytology ; now, past, and future

11月8日(土) 14:50～15:50

座長 長村義之 先生 国際医療福祉大学 三田病院 教授・病理診断センター長

演者 Carlos W Bedrossian, MD Oak Park

要望講演

中皮腫の臨床とバイオマーカーの意義

11月9日(日) 14:20～15:20

座長 土屋眞一 先生 社会医療法人 飯田病院 病理診断科

演者 青江啓介 先生 国立病院機構山口宇部医療センター 内科系診療部長

シンポジウム

日常診断におけるセルブロックの利用

11月8日(土) 16:00～18:00

座長 西村理恵子 先生 四国がんセンター 臨床検査科

伊藤 仁 先生 東海大学医学部附属病院 病理検査技術科

国際シンポジウム 中皮腫細胞診の意義と現状

11月9日(日) 8:50～10:50

座長 Carlos W Bedrossian

Kenzo Hiroshima

細胞診材料を用いた遺伝子診断の現状と問題点、将来への展望

11月9日（日）8：50～10：50

座長 丸川活司 先生 北海道大学病院 病理部

園部 宏 先生 公立学校共済組合 中国中央病院 臨床検査科

ワークショップ

体腔液細胞診の臓器縦断鑑別法

11月8日（土）13：50～15：50

座長 畠 榮 先生 川崎医科大学附属川崎病院 病院部

鍋島 一樹 先生 福岡大学医学部病理学講座

細胞診断における Giemsa 染色の底力

11月8日（土）9：30～11：30

座長 西 国広 先生 エスアールエル福岡ラボラトリー

岡 輝明 先生 公立学校共済組合関東中央病院 臨床検査・病理科