



	基底細胞	扁平上皮	汗管 eccrine	汗腺 apocrine	ACC	脂腺	BCC
EMA	-	+	+	+		+	
BerEP4	+	-	+	+		-	
p63	+	+					
S100			+	-		+	
CEA	-	-	+	+	+	-	+ or -
CD117					+		-

- 1 概要
- 7 抗体
- 8 各論 表皮系SCC, BCC
- 10 Bowen, actinic
- 11 keratoacanthoma
- 毛包
- 12 汗腺
- 14 脂腺
- 15 神経内分泌
- 17 メラノサイト
- 20 間葉
- 22 転移

皮膚、免疫染色、鑑別表. 表皮、汗腺、ACC

	SCC	BCC	汗腺	エックリン	アポクリン	ACC
EMA	+	-		+	+	
BerEP4	-	+		+	+	
p63	+	+				
S100				+	-	
CEA		-	+			+
c-kit		-				+

皮膚、免疫染色、鑑別1

組織		免疫染色		特徴	鑑別
		+	-		
表皮	SCC	EMA, p63, CK5/6	BerEP4, CD34		
	BCC	BerEP4, p63	EMA	毛芽腫	
汗腺	汗腺	S100, B72.3, GCDFP-15, CEA, CD15, BerEP4, p63		CEA: luminal	CEA: cytoplasm: 腺癌転移、Paget
	悪性汗腺	EMA			
	エックリン	S100, (GCDFP-15)			
	アポクリン	GCDFP-15, B72.3	S100		
	Paget,乳房外	CK7, GCDFP-15, BerEP4, B72.3	S100, CK20		直腸癌、尿道癌
	腺様嚢胞 ACC	c-kit (CD117)			
脂腺*		EMA (bubbly), ARP, CD15, Ber-EP4	S100, B72.3, GCDFP15, CEA		
毛包*		BerEP4, p63	CEA, S100, CD15, B72.3, GCDFP-15		
	DTE	EMA (focal), CD56 (focal), chromogranin A (focal)			
	IBCC	MMP-11 (peritumor stroma)	EMA, CD56, chromgranin A		
神経内分泌	メルケル	CK20 (keratin button), neurofilament, CD15, CD56, CD57, EMA, BerEP4, chromogranin A	CEA, TTF-1		
	肺小細胞癌皮膚転	CEA, TTF-1	CK20		
	Ewing sarcoma/PNET	FLI-1, synaptophysin, CD99	CK20, EMA		
melanocyte	黒色腫	S100, HMB45, tyrosinase, melan-A (MART-1), MITF		p53, Ki67, subtype: 1. amelanotic, 2. balloon (clear) cell, 3. signet-ring, 4. pleomorphic-sarcoimatoid, 5. desmoplasitc, 6. small cell (neuroendocrine-like)	nevus: ckit+, pigmented SCC/actinic keratosis
間葉系	EPS類上 皮肉腫	EMA, CD34	CD31	central necrosis	granuloma, SCC, melanoma
	ESLH	CD31, FLI-1	CD34		
	DF皮膚線 維腫	Factor XIIIa, (CD34: periphery)	CD34		
	DFSP	CD34	Factor XIIIa	均一 storiform	

ACC adenoid cystic carcinoma
 ARP androgen receptor protein
 B72+3 BRST-3
 BCC basal cell carcinoma
 c-kit CD117

DF	dermatofibroma
DFSP	dermatofibrosarcoma protuberans
DTE	desmoplastic trichoepithelioma
EPD	extramammary paget's disease
EPS	epithelioid sarcoma
ESLH	epithelioid sarcoma-like hemangioendothelioma
ES/PNET	Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor
IBCC	infiltrative BCC
MITF	microphthalmia transcription factor
MMP-11	stromelysin-3
SCC	squamous cell carcinoma
*	folliculo-sebaceous apocrine unit

皮膚付属器、免疫染色

	BCE	squam ous	G3	Bowen	hair	trichoe pithelio ma	malignant trichilem mal tumor	sebace ous	sweat	adenoid- cystic	mucinous, meta	Paget	colon	Merkel	melan o	epitheloi d
p63:basal	+	+			+			+	+	+	-					
EMA	-	+		-	-	+/-	+	+	+			+		+	-	+
CAM5.2	+	-	+		+			-	+			+			-	
CK5/6				+								-				
CK7	+	-	+	+	-			+	+			+			-	
BerEP4	+, -	-	+		+			+	+			+		+	-	
CK19									+							
CK20	-				-	+		-	-			-	+	+		
NF																
S100	-			-			+	-	+			-			+	
HMB45								+	+					+		
CD15								+	+					+		
CEA	-	-					+	-	+			+		-	-	
HMFG								+								
D2-40	+		+						+		-					
CD10	+	-						+	-							
CD34	-								+/-							+
perilipin								+								
adipophili								+								
bcl-2	+															
c-kit										+						
AR	+							+								
Ki67	25% <															
p53	多															
chromogr aninA								+/-						+		
CD56								+/-						+		

表1 皮膚腫瘍における免疫染色パターンのまとめ

表皮系腫瘍	扁平上皮癌	EMA ⁺ Ber-EP4 ⁺ p63 ⁺
	基底細胞癌	EMA ⁻ Ber-EP4 ⁺ p63 ⁺
汗腺系腫瘍	汗腺系腫瘍	S-100蛋白 ⁺ B72.3 ⁺ GCDFP-15 ⁺ CEA ⁺ CD15 ⁺ Ber-EP4 ⁺
	悪性汗腺系腫	EMA ⁺
	エクリン系悪性腫瘍	S-100蛋白 ⁺
	アポクリン系悪性腫瘍	S-100蛋白 ⁻ GCDFP-15 ⁺
	乳房外Paget病	CK7 ⁺ GCDFP-15 ⁺ Ber-EP4 ⁺ B72.3 ⁺
	腺様嚢胞癌	CD117 ⁺ (e-kit)
脂腺系腫瘍	脂腺系腫瘍	EMA (胞体に“bubbly”な陽性を示す) ARP ⁺ S-100蛋白 ⁻ B72.3 ⁻ GCDFP-15 ⁻ CEA ⁻ CD15 ⁺ Ber-EP4 ⁺
毛包系腫瘍	DTE	EMA (focally positive) CD56 (focally positive) chromogranin A (focally positive)
	IBCC	EMA ⁻ CD56 ⁻ chromogranin A ⁻ MMP-11 (腫瘍胞巣周囲の間質細胞に陽性)
内分泌系腫瘍	メルケル細胞癌	CK20 (keratin button) neurofilament ⁺ CD15 ⁺ CD56 ⁺ CD57 ⁺ EMA ⁺ Ber-EP4 ⁺ chromogranin A ⁺ CEA ⁻ TTF-1 ⁻
	肺小細胞癌の皮膚転移	CEA ⁺ TTF-1 ⁺ CK20 ⁻
	皮膚原発性 Ewing's sarcoma/PNET	FLI-1 ⁺ synaptophysin ⁺ CD99 ⁺ CK20 ⁻ EMA ⁻
メラノサイト系腫瘍	悪性黒色腫	S-100蛋白 ⁺ HMB45 ⁺ tyrosinase ⁺ MITF ⁺
間葉系腫瘍	類上皮肉腫	EMA ⁺ CD34 ⁺ CD31 ⁻
	ESLH	CD34 ⁻ CD31 ⁺
	皮膚線維腫	CD34 ⁻ factor XIIIa ⁺
	DFSP	CD34 ⁺ factor XIIIa ⁻

中心部に壊死を伴うことが多い。異型性の少ない部分では肉芽腫様に見えることがある。一方、変性の強い場合には扁平上皮癌との鑑別を要することがある。EPSの病理診断には免疫染色が重要であるが、表層軟部組織に発生する epithelioid mesenchymal tumor で keratin が陽性となるのは、EPSの特徴であり、単相型滑膜肉腫と共通する特徴である。後者の単相型滑膜肉腫はより深部の軟部組織に発生する傾向がある。EPSではEMAが70~80%の症例で陽性で、ほぼ全例においてCD34が陽性となる(図6)。

鑑別診断としては、異型の弱い部分では結核やサルコイドーシスのような肉芽腫性病変等があがる。肉芽腫性病変では上皮系のマーカーである keratin, EMA は陰性である。異型の強い部分では、扁平上皮癌(CK5/6およびp63が陽性で、CD34が陰性)、悪性黒色腫(tyrosinase, HMB45, MART-1等が陽性)等が鑑別にあがる。このように免疫染色が鑑別にきわめて

重要であり、組織所見がEPS性、CD31およびsarcoma-like 1としてあがってDFSPは、fibrous pattern を呈し組織に及び増殖するroma (DF) とは小不同等の所見。多くのDF呈することから、組織学的特徴では、CD34の用となる。DFSPとの鑑別が問題となるDFでは、時にCD34が病変中心部では陰性だが、辺縁部で陽性を示すことがある。しかし、この所見だけからDFSPと

表1 皮膚付属器腫瘍診断に用いられる免疫染色の用法のポイントと pitfall

抗体名	核, 細胞質の陽性パターン	付属器腫瘍における用途のポイントと pitfall
EMA	細胞質	扁平上皮癌・汗腺癌・脂腺癌で陽性であるが, 基底細胞癌と毛包系悪性腫瘍では一般的に陰性. malignant proliferating trichilemmal tumor では陽性.
BerEP4	細胞膜	汗腺系・脂腺系・基底細胞癌にて陽性であるが, 扁平上皮癌には陰性.
p63	核	皮膚原発性の腺癌(粘液癌を除く)と転移性腺癌の鑑別に有用, 皮膚原発例は陽性, 転移性では陰性.
D2-40	細胞膜	皮膚原発性の腺癌と転移性腺癌の鑑別に有用, 皮膚原発例は陽性, 転移性では陰性. 基底細胞癌でも陽性.
CEA	細胞膜・細胞質	汗腺系腫瘍で陽性. trichilemmal carcinoma でも陽性となる.
CD15	Golgi野, 細胞膜	汗腺系腫瘍, 脂腺系腫瘍で陽性.
CK7, CAM5.2	細胞質	Paget病で有用(陽性). 通常扁平上皮癌では陰性であるが, Bowen病ではCK7が陽性となることが多い. 扁平上皮癌でも低分化では陽性.
CK20	細胞質	Paget病では陰性. 大腸癌のPaget現象で陽性.
GCDFP-15	細胞質	皮膚ではアポクリン腺のマーカーとされたが, エククリン系腫瘍でも陽性となる.
S-100蛋白	核+細胞質	エククリン系腫瘍の50%に陽性. trichilemmal carcinoma でも陽性.
CD34	細胞膜±細胞質	trichoepitheliomaにて, 腫瘍胞巣周囲の間質細胞に陽性, 基底細胞癌では陰性.
Bcl-2	細胞膜+細胞質	trichoepitheliomaでは陰性, 基底細胞癌では陽性.
Ki-67 (MIB-1)	核	MIB-1 indexがtrichoepitheliomaでは低く, 基底細胞癌では25%以上.
p53	核	trichoepitheliomaでは陽性率が低く, 基底細胞癌では高度陽性.
perilipin	細胞質	脂腺細胞に陽性.
adipophilin	細胞質	脂腺細胞に陽性.

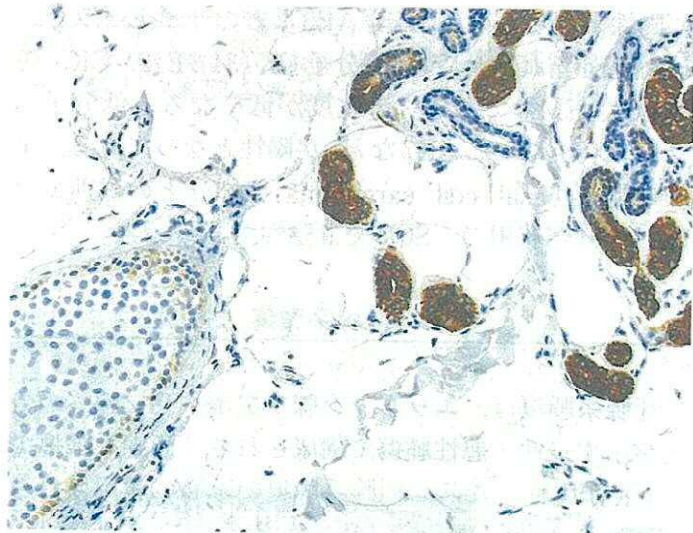


図1 エククリン汗腺のCK7陽性所見

現時点で免疫染色にてエククリン系とアポクリン系とを区別する特異的抗体はみられない. CEA, CD15, p63はエククリン系でもアポクリン系でも陽性となる. Gross cystic disease fluid protein-15 (GCDFP-15)は乳腺, アポクリン汗腺において特異性が高いが, エククリン系腫瘍にも陽性を示すことがある²⁾. S-100蛋白はエククリン腺の分泌細胞が一部陽性とな

り, エククリン系悪性腫瘍では約半数に陽性を示す. これに対しアポクリン系の悪性腫瘍では通常陰性である³⁾.

汗腺系腫瘍において最も重要な疾患の一つに乳房外Paget病 extramammary Paget's disease (EPD)がある(図2). 腺癌の診断に頻回に使用されるCK7/CK20の染色パターンに関しては, EPDでは通常乳癌同様にCK7陽性(図3), CK20陰性を示す⁴⁾. CK7に関してはEPDだけでなく, Toker cell, mammary Paget cell, Merkel cellにおいても陽性となる⁵⁾. EPDの外科病理診断を行うにあたって, pagetoid changeを示す表在拡大型黒色腫 superficial spreading melanomaとpagetoid Bowen病との鑑別が重要である. その免疫組織化学的鑑別の要点を表2に示す. まず, 悪性黒色腫 malignant melanoma (MM)との鑑別にはS-100蛋白, Melan-A, HMB-45などが有用である. S-100蛋白はエククリン系腫瘍で陽性になりうるが, アポクリン系腫瘍では陰性であり, EPDにおいても陰性である. pagetoid Bowen病との鑑別には前述したSCCの免疫染色に施行される高分子ケラチン(34βE12など), p63が陽性となる. Bowen病は付属器などへの多分化能を有する母細胞から発生すると推定されてお

皮膚腫瘍の免疫組織化学



皮膚には炎症性、腫瘍性など多彩な疾患が生じるが、炎症性疾患で免疫組織化学を用いることは拒絶反応などにほぼ限られている。皮膚では、皮膚を構成する毛包、エクリン腺、アポクリン腺、皮脂腺などの小器官、さらに表皮細胞や神経内分泌細胞（Merkel細胞）、メラノサイト、間葉細胞など多彩な細胞が存在し、それぞれに由来する腫瘍が発生し、さらに他臓器腫瘍の転移もしばしばみられる。皮膚腫瘍の多くは形態学的に診断可能であるが、非典型的な組織像を呈する腫瘍や転移性腫瘍の一部では免疫組織化学的検討が必要となる。本稿では、皮膚腫瘍の診断における、免疫組織化学の有用性を概説する。

表皮系腫瘍

扁平上皮癌 (squamous cell carcinoma : SCC)

- 表皮有棘細胞由来の癌で、形態学的に角化や細胞間橋の所見が有用である。
- アデノイド型、棘融解型、紡錘形細胞型などの亜型では角化が目立たず形態学的な診断が困難な場合があるが、免疫組織化学的にはEMAとcytokeratin (CK)が陽性を示す。
- 紡錘形細胞型はまれな亜型であるが、線維形成性悪性黒色腫 (desmoplastic melanoma : DM) や皮膚平滑筋肉腫、異型線維黄色腫 (atypical fibroxanthoma : AFX)、癬痕などとの鑑別にパネルが有用である **表1**。
- 紡錘形細胞型は34βE12(CK903)が陽性で、MNF116、CK5/6、p63、CAM5.2、AE1/AE3などが半数以上で陽性。p63がびまん性に陽性を示すが、平滑筋肉腫と異型線維黄色腫の一部でも部分的に陽性を示すことがあり、注意が必要である。
- CD68、CD10、PC-1が陽性。平滑筋肉腫ではdesmin、SMAが陽性でいずれもCKは陰性。
- 悪性黒色腫 (malignant melanoma : MM) はS-100蛋白が陽性で、CKやCD10は陰性。
- 腺扁平上皮癌は、表皮内汗管関連細胞から発生するSCCの亜型で、腫瘍細胞はCKとEMAが陽性、腺管を形成する細胞はCEAが陽性。

基底細胞癌 (basal cell carcinoma : BCC) **図1**

- 表皮ないし皮膚付属器の基底細胞に類似した、毛包系由来の上皮芽細胞と考えられる腫瘍細胞からなる癌。
- BCCはCKとBer-EP4に陽性で、多くの場合EMAは陰性。

表1 皮膚紡錘形細胞腫瘍の鑑別に有用な診断パネル

抗体	紡錘形細胞型 扁平上皮癌	異型線維黄色腫	線維形成性 悪性黒色腫	平滑筋肉腫
AE1/AE3	+	-	-	-/+
34βE12	+	-	-	-
S-100 蛋白	-	-	+ (>90%)	-/+
SOX-10	-	-	+ (>90%)	No data
desmin	-	-	-	+
vimentin	-/+	+ (>90%)	+ (>90%)	+ (>90%)
CD10	-/+	+ (>90%)	-/+	-
p63	+	-/+	-/+	-/+
CD99	-/+	+/-	-/+	No data
SMA	-	-/+	-	+ (>90%)
CD68	-	+	-	-

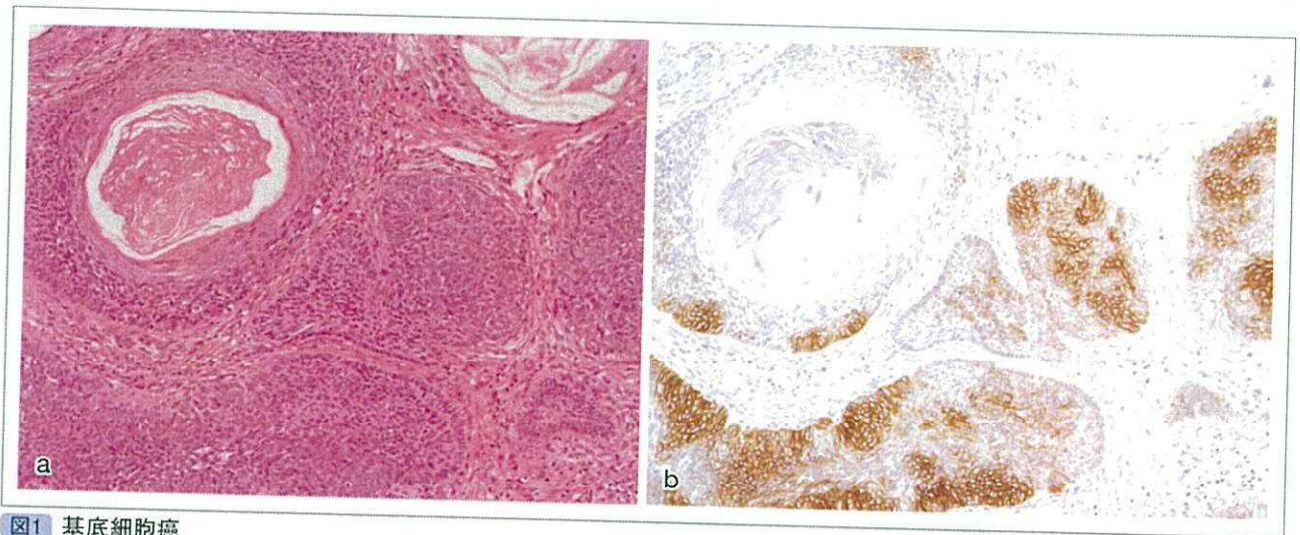


図1 基底細胞癌

a: 腫瘍細胞が胞巣状構造を呈し島嶼状に真皮へ浸潤性増殖している。腫瘍胞巣辺縁に裂隙形成はみられず、わずかに柵状配列を認める。
 b: 腫瘍細胞は Ber-EP4 でびまん性に陽性。角化を伴う扁平上皮への分化を示す胞巣も辺縁では Ber-EP4 陽性を示す。

- Ber-EP4 は SCC では陰性となり、BCC と SCC の鑑別に有用である。
- 結節型 BCC では少なくとも 20% 以上の領域で Ber-EP4 は中等度～高度に染色され、EMA は扁平上皮へ分化した部位のみに陽性。
- EMA は脂腺腫 (sebaceoma) の胚芽細胞 (germinative cell) で陰性で、成熟した脂腺細胞の約 50% で強く染色され、細胞質空胞が強調される。
- アンドロゲン受容体 (androgen receptor: AR) は BCC の約 80% で少なくとも一部に陽性を示すが、毛包系 (trichoblastic) 腫瘍では陰性。
- CK20 と AR のパネルは線維硬化性毛包上皮腫 (desmoplastic trichoepithelioma: DTE) とモルフェア/浸潤型 BCC (mBCC) の鑑別に有用である **表2**。
- DTE で AR と CK20 のいずれもが陽性の細胞が少数みられる時には診断が困難な場合がある。特に顔からの生検など小さい組織片しか得られない場合、DTE では間質に CD10 が陽性を示すのに対し、BCC では主として腫瘍細胞に CD10

表2 morpheiform BCC と desmoplastic trichoepithelioma, MAC の鑑別に有用な診断パネル

抗体	モルフェア型 基底細胞癌	線維硬化性 毛包上皮腫	微小嚢胞性 付属器癌
AR	+ (65%)	- (13%)	-
CK20	- (3%)	+ (100%)	-
CD10	腫瘍	間質	-/+ (腫瘍)
CD34 (間質)	-/+	+	-
CK15	-	+	+/-
CK7	-/+	-	+/-
Ber-EP4	+	+/-	-/+
EMA	-	-/+	+/-
Bcl-2	+	+ (腫瘍辺縁)	-/+
p53	+	-	-/+
Ki-67	20~40%	0~13%	<5%

表3 表皮内腫瘍の鑑別に有用な診断パネル

抗体	乳房外 Paget 病	Bowen 病	表皮内悪性黒色腫
CEA	+ (>90%)	-	-
S-100 蛋白	-	-	+ (>90%)
Melan A	-	-	+ (>90%)
CK7	+ (>90%)	-/+	-
CAM5.2	+ (>90%)	+/-	-
EMA	+	-/+	-
Ber-EP4	+	-	-
p63	-	+	-

が陽性を示し、p53 の過剰発現が高頻度で見られる所見は鑑別に役立つ。

Bowen 病 (Bowen's disease : BD)

- 表皮内限局性扁平上皮癌で、皮膚や粘膜皮膚移行部に生じ、本邦では高齢者非露光部に好発する。
- Paget 様亜型では乳房外 Paget 病 (extramammary Paget disease : PD) や表皮内悪性黒色腫との鑑別を要する。
- 乳房外 PD ではムチカルミン、CK7、CAM5.2、CEA 陽性の Paget 細胞が表皮内にみられる。
- 乳房外 PD、Bowen 病、表皮内悪性黒色腫の鑑別診断に有用なパネルを **表3** に示す。

日光角化症 (actinic keratosis : AK)

- 紫外線による扁平上皮細胞の傷害によって生じる表皮内腫瘍。
- BCC は Ber-EP4 陽性であるが、AK や表皮内扁平上皮腫瘍では Ber-EP4 陰性。

- AK では基底細胞を含む表皮の下層で Ki-67 と p53 が陽性を示すが、BD では基底細胞、特に柵状基底細胞は Ki-67、p53 陰性であることが鑑別に有用である。
- 表皮基底層から傍基底層の Ki-67、p53 陽性像は乾癬でもみられ、生検診断では注意が必要である。

ケラトアkantoma (keratoacanthoma : KA)

- 臨床的に急速な増大と自然消退を特徴とし、毛包脂腺/毛包漏斗部由来角化細胞の増殖性疾患で、SCC の特殊型あるいは偽腫瘍と考えられるが、通常型 SCC との鑑別が問題となる。
- PCNA・Ki-67 は KA では胞巣辺縁で陽性になるのに対して、SCC ではびまん性に陽性。
- p53 は、SCC の 60% で陽性、KA の 80% で腫瘍最外層の細胞が陽性。
- 消退した KA の 8% は p53 陽性を示し、p53 陰性の正常ないし反応性表皮との鑑別に役立つ。
- 爪下 KA と爪下 SCC の鑑別では、p53 の高頻度な陽性所見が爪下 SCC でみられる。爪下 KA での Ki-67 強発現はみられず、爪下 SCC で強発現する場合がある。

毛包系腫瘍

毛包上皮腫 (trichoepithelioma : TE), 毛芽腫 (trichoblastoma : TB)

- TE は、毛包・脂腺・アポクリン腺が発生する毛芽への分化を示す良性腫瘍で、Ackerman は TE を TB の superficial type と考えたが、WHO 分類 2006 では TE は TB に包括された。
- 主な鑑別診断として BCC が挙げられる。
- Merkel 細胞は正常では表皮基底層に点在する。
- 毛包系腫瘍では腫瘍辺縁に CK20 陽性 Merkel 細胞の集簇像が散見される。
- TB における Merkel 細胞の存在は毛包への分化を示唆する。
- 良性毛包系腫瘍は AR 陰性で、AR 陽性の BCC との鑑別に有用で、前述したように AR と CK20 のパネルは DTE とモルフェア型 BCC の鑑別に有用である **表2**。

毛母腫 (pilomatricoma), 毛母癌 (pilomatrix carcinoma : PC)

- 正常の毛包で毛母細胞様細胞 (matrical cell, basaloid cell) の核は β -catenin 陽性。
- 毛母腫は毛包基質細胞由来の腫瘍であるが、基質の細胞は急速に増殖し、内毛根鞘と毛幹を生じる。
- 毛母腫と毛母癌では、基底細胞類似の毛母細胞様細胞の細胞質と核が β -catenin 陽性を示し、陰影細胞 (shadow cell) は陰性。

増殖性外毛根鞘性腫瘍 (proliferating trichilemmal tumor : PTT)

- 外毛根鞘嚢腫 (trichilemmal cyst) は p53 陰性である。

- PTTはp53陽性を示すが、外毛根鞘への分化を示すSCC (SCC with trichilemmal differentiation) もp53陽性となる。
- PTTは癌としての性格を有するが、形態学的には低異型度のものから高悪性像を示すものまで広いスペクトラムを示す。

外毛根鞘腫 (trichilemmoma), 外毛根鞘癌 (trichilemmal carcinoma : TLC)

- TLCは外毛根鞘へ分化する癌で、明調な胞体を特徴とし、鑑別診断には淡明細胞型SCCが挙げられる。
- TLCはCK1, CK10, CK14, CK17が陽性で、毛包漏斗部への分化が示唆される。
- 線維硬化性外毛根鞘腫 (desmoplastic trichilemmoma : DT) は腫瘍中心部の著明な線維硬化成分を特徴とし、この所見を見落とすと浸潤癌と見誤る可能性があるが、DTの上皮細胞はCD34陽性で、BCC, SCCと異なる。

汗腺系腫瘍

正常構造

- 正常の汗腺はエストロゲン受容体 (estrogen receptor : ER), プロゲステロン受容体 (progesterone receptor : PgR) 陰性。
- エクリン腺とアポクリン腺は、分泌部と導管からなり、腺体のみがCK7やCAM5.2などの低分子量CKで陽性を示す。
- EMAとCEAは導管の内腔面に陽性で、分泌腺の内腔面は導管より弱い染色性を示す。
- 筋上皮細胞はS-100蛋白とSMAに陽性で、S-100蛋白はエクリン腺の分泌細胞の一部に陽性となる。
- エクリン腺はGCDFP-15が陽性を示すが、アポクリン腺はGCDFP-15に加えてリゾチーム、CD15 (LeuM1) が陽性となる。
- アポクリン系腫瘍において、リゾチーム、CD15 (LeuM1) は高感度 (88%) を、GCDFP-15は優れた特異度 (100%) を示す。
- 汗腺癌と乳癌は形態学的、免疫組織化学的に類似しており鑑別困難なことがある。

良性腫瘍

- 汗腺系腫瘍におけるERの陽性率はエクリン癌30%、エクリン汗腺腫30%、乳頭状汗腺腫100%、軟骨様汗管腫66%である。
- ER陽性汗腺系腫瘍の80%は男性にみられる。
- 肛門性器の汗腺はER陽性で、PgRは10~90%が弱陽性である。
- CKとvimentinの共発現は良性や悪性の汗腺系腫瘍でしばしばみられるが、ほとんどの場合、vimentin陽性細胞は筋上皮細胞に対応し、SMAを共発現する。
- 円柱腫 (cylindroma) では、CK7が中心部の基底細胞様細胞に優位に陽性で、SMAは辺縁の筋上皮細胞に陽性を示し、CK20やGCDFP-15, ER, PgRは陰性。
- 円柱腫と汗腺腫 (hidradenoma) では分泌コイルの高感度マーカーであるCK7

が陽性を示し、導管細胞はアポクリン腺への分化の指標であるヒトミルクグロブリンとリゾチーム陽性で、筋上皮のマーカーである SMA と CD10 はいずれも陰性。

- 汗管腫 (syringoma) では inner ductal cell のマーカーである CK6 と middle ductal cell のマーカーである CK10 が陽性。
- S-100 蛋白と CD1a は腫瘍中に散在する Langerhans 細胞に陽性で、電子顕微鏡でバーベック顆粒が確認できる。
- 汗孔腫 (poroma) は最終導管への分化を示す良性付属器腫瘍で、これまでエクリン腺への分化を示す腫瘍 (eccrine poroma) と考えられてきたが、アポクリン汗孔腫 (apocrine poroma) もみられる。
- 汗孔細胞 (poroid cell) はほぼ CK5, CK14 が陽性で、CK8/18 や CEA は陰性ないし 5% 未満の細胞が陽性。
- クチクラ細胞 (cuticular cell) は汗孔細胞と類似した免疫組織化学パターンを示し、管腔表層のクチクラ細胞は CEA に陽性。
- 汗孔腫は正常汗腺の導管に陽性を示す EMA が陽性で、脂漏性角化症 (seborrheic keratosis) や BCC は EMA 陰性。
- 混合腫瘍 (mixed tumor of the skin), すなわち軟骨様汗管腫 (chondroid syringoma) は AE1/AE3 陽性で、腺管を覆っている腺上皮は CK7 陽性、筋上皮細胞は S-100 蛋白, NSE, GFAP 陽性。

悪性腫瘍

- 微小嚢胞性付属器癌 (microcytic adnexal carcinoma : MAC) の表層生検組織は形態が BCC や DTE に類似するため、鑑別にパネルが有用である **表2**。
- MAC は Ber-EP4 陰性で、陽性を示す BCC と鑑別可能とされるが、局所浸潤性の付属器癌で、腺領域に限局して陽性を示す場合がある。
- DTE では約 3/4 の例で Ber-EP4 陽性となる。
- CK15 は MAC (92%) と DTE (100%) で高率に発現し、BCC と SCC では陰性。
- 汗管癌 (porocarcinoma) と汗腺癌 (hidradenocarcinoma) では CEA と EMA が導管や細胞質内空胞の膜に陽性となる。
- 皮膚原発性粘液癌は CK7, S-100 蛋白, ER, PgR 陽性で CK20 陰性を示すが、乳癌や消化器癌からの転移との鑑別が問題となる。
- 形態像では、皮膚原発性粘液癌ではしばしば表皮内病変を有し、腫瘍辺縁に actin 陽性の筋上皮細胞の集簇像を認める。
- 皮膚アポクリン癌の診断には、断頭分泌、胞体や管腔内の PAS・消化 PAS 陽性物質, GCDFP-15, EMA 陽性といった所見が重要で、CEA 陽性を示すものもみられる。
- 管状癌 (tubular carcinoma) は管状構造を特徴とする悪性腫瘍でアポクリン腺への分化を特徴とする。低分子量 CK 陽性で管腔の細胞は EMA と GCDFP-15 が陽性を示し、CEA の発現は症例により異なる。
- 乳房外 Paget 病 (PD) および乳房 Paget 病 (mammary Paget disease) の最も有用なケラチンマーカーは CAM5.2 と CK7 で、Paget 細胞の 90% 以上が陽性、表皮や粘膜のケラチノサイトは陰性である **図2**。

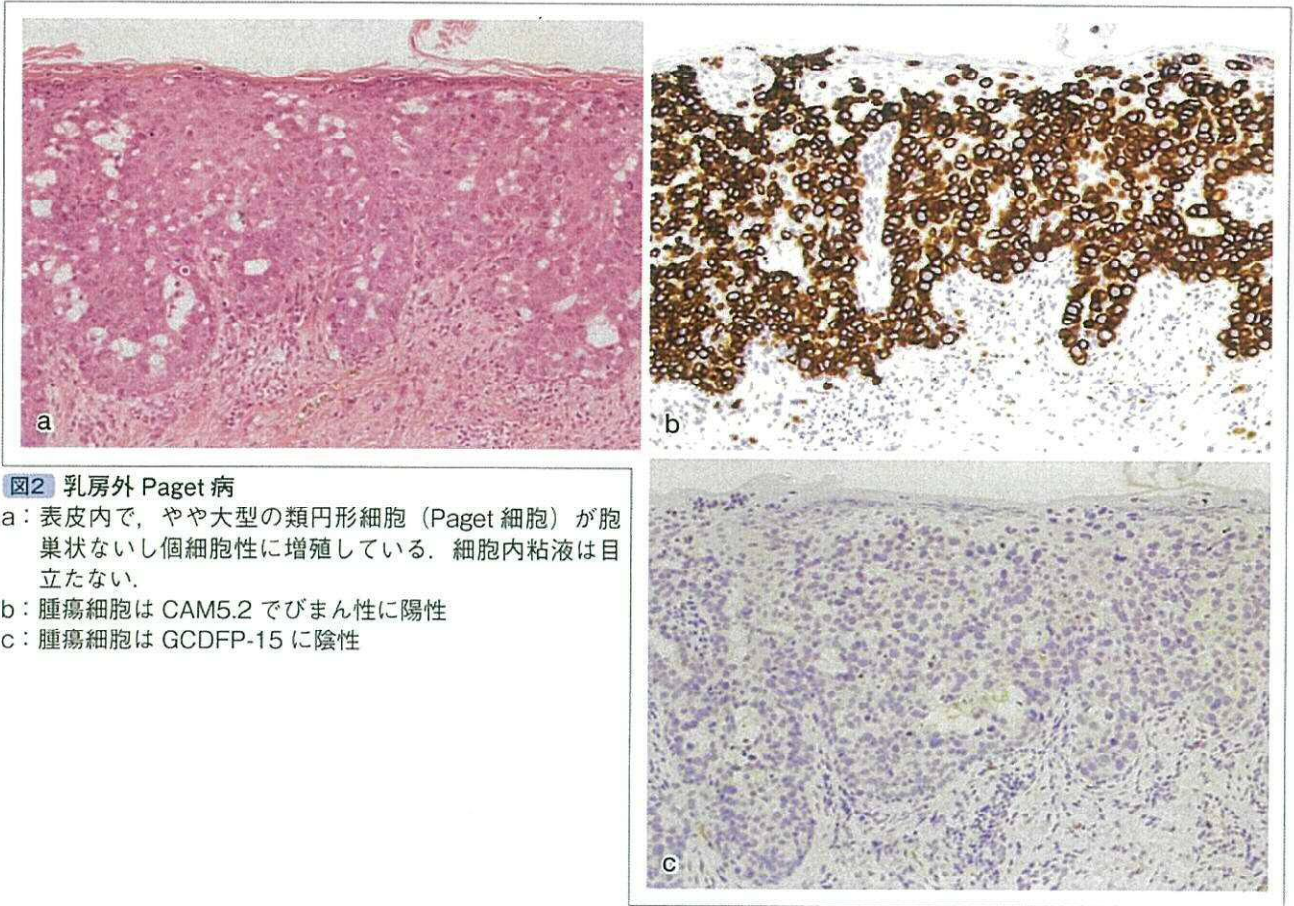


図2 乳房外 Paget 病

- a: 表皮内で、やや大型の類円形細胞 (Paget 細胞) が胞巣状ないし個細胞性に増殖している。細胞内粘液は目立たない。
- b: 腫瘍細胞は CAM5.2 でびまん性に陽性
- c: 腫瘍細胞は GCDFP-15 に陰性

- CK7 は Merkel 細胞や Toker 細胞にも陽性を示すので、その判定には注意が必要である。
- 続発性の乳房外 PD・Paget 現象 (Pagetoid phenomenon) は皮下の腺癌 (ほとんどは消化管癌) から発生し、CK20 陽性、CK7 陰性である。
- 外陰部や肛門周囲乳房外 PD において、GCDFP-15 は、皮下に悪性腫瘍を伴う場合より、悪性腫瘍を伴わない症例で高頻度に強陽性を示す。
- まれな乳房外 PD として、前立腺腺癌を伴って PSA 陽性を示すものや、膀胱癌を伴う場合がある。

脂腺系腫瘍

- 脂腺系腫瘍と BCC は、形態が類似する。
- 脂腺腫はほとんどの症例で Ber-EP4 陽性で、脂腺癌 (sebaceous carcinoma: SC) は Ber-EP4 陰性で AR, adipophilin 陽性 図3。
- BCC の項でも触れたが、EMA は胚芽細胞や脂腺腫では陰性であるが、腫瘍 (脂腺癌など) の成熟脂腺細胞では約半数が陽性を示す。
- BCC で EMA の発現がみられる場合、角化ないし扁平上皮への分化を示す部分に限られ、SCC や SC との鑑別にはパネルが有用である 表4。
- AR は、信頼性の高い脂腺分化へのマーカーで、脂腺腫瘍全症例でびまん性に核陽性像がみられるが、BCC では約 60% の症例で限局性に陽性を認めるにすぎない。

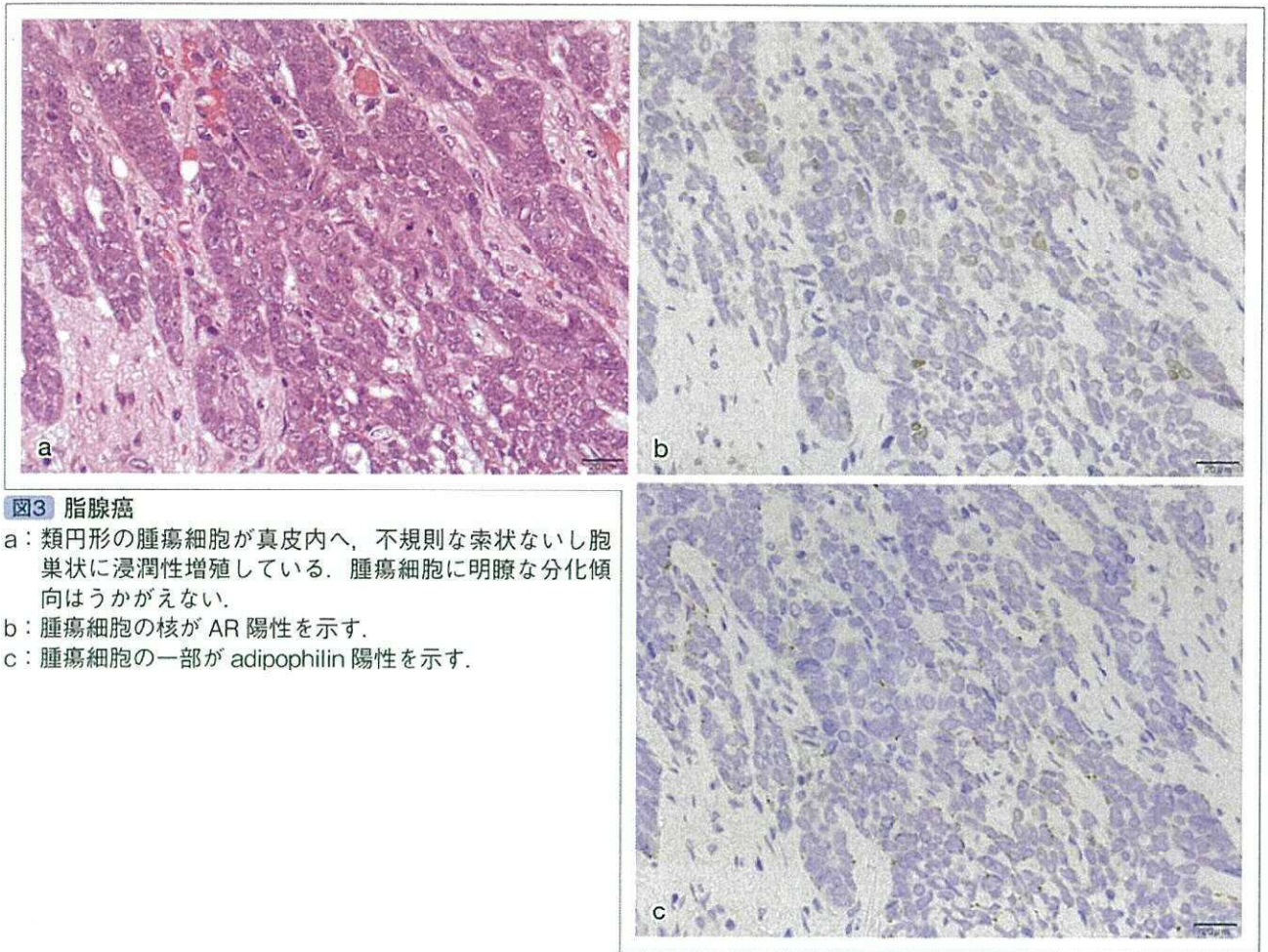


図3 脂腺癌

- a: 類円形の腫瘍細胞が真皮内へ、不規則な索状ないし胞巣状に浸潤性増殖している。腫瘍細胞に明瞭な分化傾向はうかがえない。
- b: 腫瘍細胞の核が AR 陽性を示す。
- c: 腫瘍細胞の一部が adipophilin 陽性を示す。

表4 低分化な上皮系腫瘍の鑑別に有用な診断パネル

抗体	脂腺癌	扁平上皮癌	基底細胞癌
EMA	+	+	-
AR	+	-	-/+
adipophilin	+	-/+	-
Ber-EP4	-	-	+

- 淡明細胞性棘細胞腫 (clear cell acanthoma) と SCC は、AR 陰性。
- adipophilin は脂腺癌で陽性を示すが、淡明細胞型 SCC やエクリン・アポクリン癌の半数以上も陽性である。
- perilipin は脂腺癌の半数で陽性を示し、淡明細胞型 SCC やほとんどのエクリン・アポクリン癌も陽性である。

神経内分泌系腫瘍

Merkel 細胞癌 (Merkel cell carcinoma : MCC)

- 神経内分泌細胞への分化を示す高悪性度の腫瘍で、表皮基底層や外毛根鞘の Merkel 細胞由来と考えられるが、明らかではない。

表5 Merkel 細胞癌の鑑別に用いられる代表的な抗体一覧

抗体	
NSE	+ (>90%)
chromogranin	+/-
synaptophysin	+/-
CD56	+ (>90%)
CD99	-/+
S-100 蛋白	-/+
LCA	-
CK7	-/+
CK20	+ (>90%)
Ber-EP4	+
TTF-1	-
Fli-1	-/+
PAX-5	+
Bcl-2	+
TdT	+/-
CD117	+/-

表6 悪性黒色腫で陽性を示す代表的な抗体と陽性率

抗体	陽性率
S-100 蛋白	93.4%
HMB-45	75%
MART-1	88.8%
MITF	79.8%
tyrosinase	94.3%
NKI-C3	95.5%
PNL2	87.1%
SM5-1	No data
MUM-1	75.6%
SOX-10	No data

- NSE, chromogranin A, synaptophysin, CD56, CK20, Ber-EP4, PAX-5, Bcl-2 が陽性.
- 近年ほとんどの MCC で Merkel cell polyomavirus (MCPy) が検出され, 注目されている.
- 鑑別診断としては原発性ないし転移性の small blue cell tumor, 悪性黒色腫, 悪性リンパ腫が挙げられる.
- 肺小細胞癌の転移は TTF-1 陽性, MCC は陰性.
- 悪性黒色腫は S-100 蛋白陽性, MCC は陰性.
- 悪性リンパ腫は CD45 陽性, MCC は陰性だが, MCC は CD99, TdT, PAX-5, CD56, Bcl-2, CD117 などが陽性を示すことに注意が必要である.
- Ewing 肉腫 (Ewing's sarcoma)/神経外胚葉性腫瘍 (primitive neuroectodermal tumor) (EWS/PNET) と神経芽腫 (neuroblastoma) は皮膚では非常にまれであるが, 形態学的には MCC と類似しており, 上皮のマーカーと神経内分泌系のマーカーのパネルにおいてこれらの腫瘍と MCC を誤診してはならない. CD99 と Fli-1 は EWS/PNET のみならず MCC でも陽性を示すことに注意が必要である.
- 形態学的に BCC が鑑別に挙がっている場合, MCC で Ber-EP4 と Bcl-2 が陽性を示す点は落とし穴になる可能性がある.
- MCC における主な免疫組織化学所見を 表5 および 図4 に示す.
- MCC では CK20 は核近傍で特徴的なドット状パターンを示すが, びまん性に染まる場合もある 図4b.
- neurofilament もドット状の陽性所見を示す.

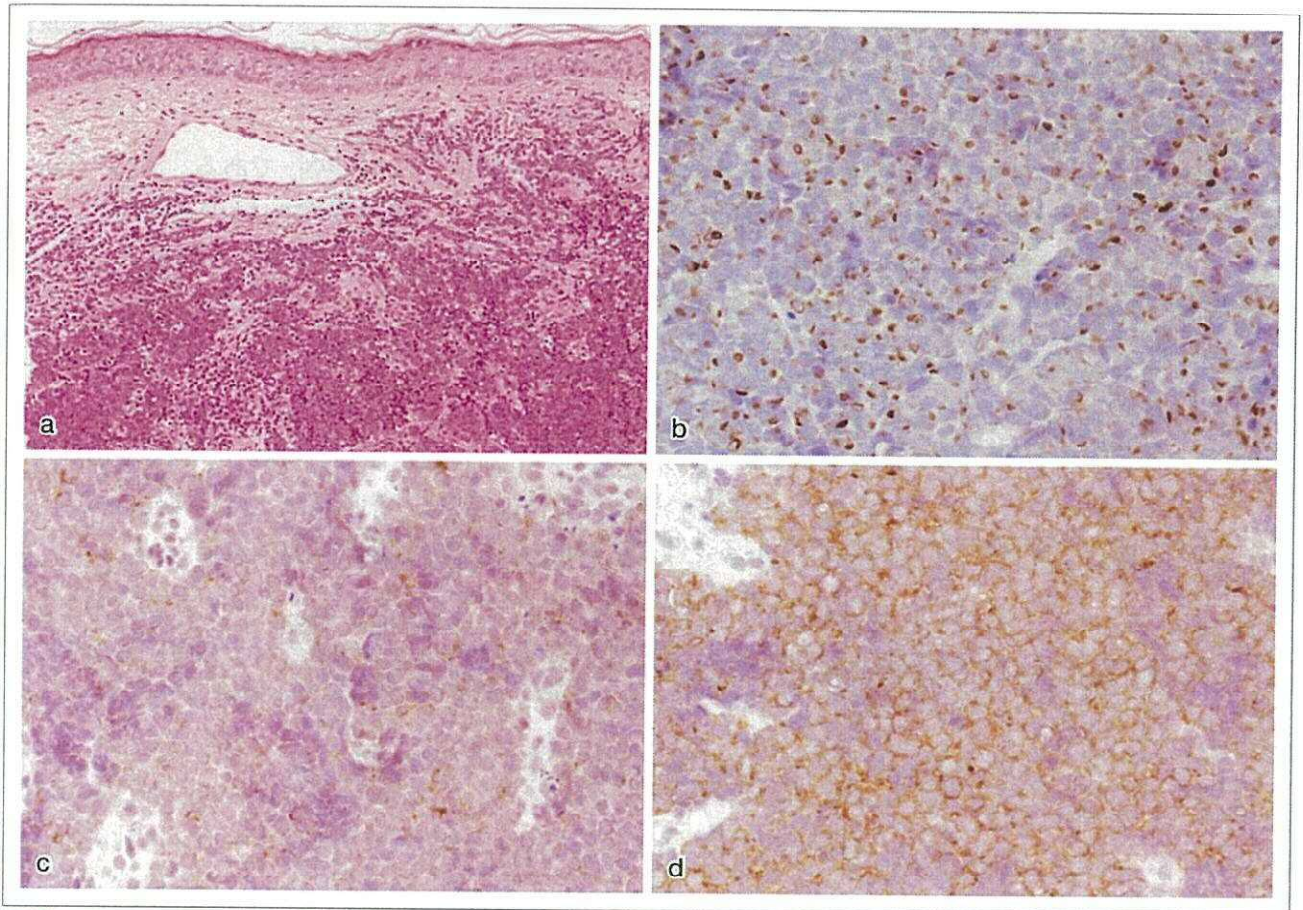


図4 Merkel 細胞癌

- a: 真皮内で中型類円形, 粗ざうなクロマチンを有する腫瘍細胞が不規則な胞巣を形成し浸潤性に増殖している.
 b: CK20 で細胞質に特徴的なドット状の陽性所見
 c: chromogranin A に陽性
 d: synaptophysin に陽性

メラノサイト系腫瘍

悪性黒色腫マーカーの使用目的

- 免疫組織化学の役割は主に以下の3点である.
- ①悪性黒色腫 (MM) と良性色素性腫瘍の区別, ②通常型のほか, 紡錘形型, 線維形成性, 風船細胞型, 印環細胞型, ラブドイド (横紋筋) 型などの低分化 MM の診断補助, ③皮膚以外の転移部位での MM の診断の確定である.

悪性黒色腫の代表的な抗体

- 代表的な陽性マーカーは, S-100 蛋白, HMB-45, MART-1/Melan A (A-103), MITF, tyrosinase, NKI-C3, MUM-1, SOX-10 などで, いずれも感度や特異度が異なるため, パネルで用いる必要がある **表6**.
- S-100 蛋白は細胞質と核に陽性を示す神経堤のマーカーで, メラノサイト (色素細胞), Langerhans 細胞, 汗腺, 神経線維, Schwann 細胞, 脂肪細胞, 筋上皮細胞, 平滑筋細胞に陽性を示す. 最も鋭敏な MM のマーカーで, 特に紡錘形/線維形成性型に高い感度を示すが特異性は高くない.
- HMB-45 は細胞質に陽性を示すメラノサイト (色素細胞) のマーカーで, MM

では紡錘形/線維形成性型で陽性率が低く、信頼性が低い。青色母斑を除く良性母斑では、真皮深層になるに従って染色性が減弱する。結節型母斑では陰性か弱陽性を示し、PEComaで陽性。

- MART-1は細胞質に陽性を示すメラノサイトのマーカーである。S-100蛋白より特異度は高いが感度が低く、特に紡錘形/線維形成性型MMで感度が低い。
- MART-1とMelan A (A-103)は同じ蛋白の異なる抗原部位を認識する。抗原賦活法によってはマクロファージが染色されることがあるが、その場合は顆粒状弱陽性像を示す。
- MITF (microphthalmia transcription factor)は核に陽性を示す抗体で、正常メラノサイト、良性・異型母斑、多くの原発性・転移性MMで陽性を示し、接合部のメラノサイト増殖病変の評価に有用だが、PEComa (perivascular epithelioid cell tumor)や組織球、リンパ球、平滑筋細胞にも陽性を示す。
- tyrosinaseは細胞質や核周辺部に陽性を示すメラノサイトのマーカーで、正常では皮膚の表皮と真皮の境界部、虹彩に局在し、その他の正常細胞には発現が認められないが、良性母斑や原発性・転移性MMの大部分で陽性となる。

悪性黒色腫マーカーのピットフォール

- 前述した通常用いられる抗体のほかに、他の腫瘍や組織のマーカーとして用いられる抗体〔CEA, CK, desmin, 平滑筋アクチン (SMA), GFAP, EMAなど〕が異所性に発現することがあり、注意が必要である。
- 最も頻度が高いのはCK (CAM5.2, AE1/AE3)で、転移性MMに陽性を示すことがある。
- CEAは原発病巣や風船細胞黒色腫で陽性を示す場合がある。また、転移性MMでも陽性を示す場合がある。desmin, SMA, GFAP, EMAがMMで陽性を示すことはまれである。

悪性黒色腫と良性色素性病変の鑑別

- 通常のMMと良性色素性病変の鑑別は組織学的な診断基準により可能であるが、Spitz母斑などで鑑別困難なことがまれにある。
- 免疫組織化学における色素性病変の良悪性の鑑別において、いくつかの有用な抗体がある **表7**。
- 文献的には細胞周期調節因子であるcyclin D1, p53, p16, p21が鑑別に有用である。
- cyclin D1はMMで陽性、良性色素性病変で陰性とされる。p53もMMで陽性、良性色素性病変で陰性である。
- p16, p21はMMで陰性、良性色素性病変で陽性傾向を示す。
- Spitz母斑のなかでMMとの鑑別が問題となる症例、いわゆるspitzoid melanomaがあるが、その鑑別に有用とされる抗体を **表8** に示す。
- PCNAはSpitz母斑で低発現を示し、MMで高発現を示す。cyclin D1はMMでびまん性に陽性を示すのに対して、Spitz母斑では辺縁に陽性を示し、腫瘍深部で陰性を示す。

表7 メラノサイト系腫瘍の良悪性の鑑別に有用な診断パネル

抗体	良性メラノサイト系腫瘍	悪性黒色腫
HMB-45	表皮内と真皮表層に陽性	びまん性に陽性
Integrins	-/+	+/-
CD44	-/+	+/-
VEGF	-/+	+/-
CD26	-/+	+/-
cyclin D1	-/+	+/-
p53	-/+	+/-
p16	+/-	-/+
Ki-67	低陽性率	高陽性率
PCNA	低発現	高発現

表8 Spitz 母斑と悪性黒色腫 (spitzoid) の鑑別に有用な診断パネル

抗体	Spitz 母斑	悪性黒色腫 (spitzoid)
HMB-45	辺縁に陽性, 深部は陰性	びまん性に陽性
Ki-67	1.5~5%	13~37%
p16	>40%	<20%
CD99	さまざま	びまん性に強陽性
p21	>40%	<30%
PCNA	低発現	高発現
cyclin D1	辺縁に陽性, 深部は陰性	びまん性に陽性

- HMB-45 も Spitz 母斑では表皮真皮境界部ないしは真皮上層にのみ陽性がみられ, 深部では陰性である. 一方, MM ではほぼ均一に陽性を示す.
- MIB-1 陽性率は MM より Spitz 母斑で低い.

特殊型悪性黒色腫の診断

- 線維形成性悪性黒色腫 (DM) は硬化性 Spitz 母斑, 硬化性青色母斑, 癬痕, 線維腫症, 紡錘形細胞肉腫との鑑別が問題となる.
- DM は S-100 蛋白陽性であるが, HMB-45 は 10% 程度の症例で腫瘍表層の一部が弱陽性を示すのみで, tyrosinase でも 10% 程度の陽性像である.
- また, DM は desmin, actin, 神経成長因子受容体 (nerve growth factor receptor) が陽性を示す. 硬化性 Spitz 母斑は腫瘍表層で HMB-45 の強発現を示すが, 深部は陰性である.
- 小細胞型の MM は悪性リンパ腫 (特に大細胞型非 Hodgkin リンパ腫) と Ewing 肉腫, Merkel 細胞癌との鑑別が問題となる.
- small blue cell tumor の鑑別には S-100 蛋白, HMB-45, chromogranin A, synaptophysin, CD45, CD99, CK 20 のパネルが推奨される **表9**.
- 印環細胞型 MM は, 転移性印環細胞癌, 脂肪肉腫, 印環細胞型リンパ腫と混同される MM の亜型の 1 つであるが, S-100 蛋白と HMB-45 が強発現する.

表9 small blue cell tumor の鑑別に有用な診断パネル

抗体	Merkel 細胞癌	悪性胸腺腫	転移性肺小細胞癌	悪性リンパ腫	EWS/PNET
S-100 蛋白	-	+	-	-	-/+
HMB-45	-	+	-	-	-
chromogranin A	+	-	+	-	-
synaptophysin	+	-/+	+	-	-/+
LCA	-	-	-	+	-
CD99	-/+	-/+	-/+	-~+	+
CK20	+	-	-	-	No data

転移性肺小細胞癌は TTF-1 陽性 (>90%)

- これらの鑑別には S-100 蛋白, HMB-45, Melan A, CD45, CK, CEA, MOC-31 のパネルが推奨される。
- ラブドイド(横紋筋)型 MM はまれな亜型であるが, 約 20% の症例で一般的な MM のマーカー (特に S-100 蛋白) が陰転化し, 少数例では CK 陽性を示すことに注意が必要である。
- 風船細胞型 MM は, 転移性腎細胞癌や他の明調な胞体をもつ腫瘍細胞からなる癌に類似する非常にまれな垂直発育型の MM で, S-100 蛋白と HMB-45 の陽性所見が重要となる。

転移性悪性黒色腫の鑑別

- MM (特にメラニン欠乏性黒色腫) と低分化型癌との鑑別は, リンパ節転移巣などで診断が困難な場合があるが, その場合 HMB-45, S-100 蛋白, tyrosinase, Melan A が有用となる。
- 類上皮血管肉腫, 平滑筋肉腫, 線維肉腫, 悪性末梢神経鞘腫瘍などの皮膚間葉系腫瘍も MM に類似する場合がある。
- 転移性 MM が CK, CEA, EMA などを発現する場合があるため, S-100 蛋白, HMB-45 などの MM のマーカーは, 未分化な悪性腫瘍診断のパネルに含める必要がある。

間葉系腫瘍

- 皮膚における間葉系腫瘍とは一般に真皮, 皮下組織に含まれる組織・細胞 (線維組織, 線維芽細胞, 筋線維芽細胞, 血管, リンパ管, 平滑筋, 末梢神経, 組織球など) を発生母地とする。
- 真皮, 皮下組織に発生する間葉系腫瘍の多くは他の部位にも発生するが, 皮膚特有の腫瘍として血管・リンパ管系腫瘍のほか, いくつかの腫瘍が挙げられる。本項ではそれらのなかでも診断に免疫組織化学が有用と考えられる代表的疾患について記載する。

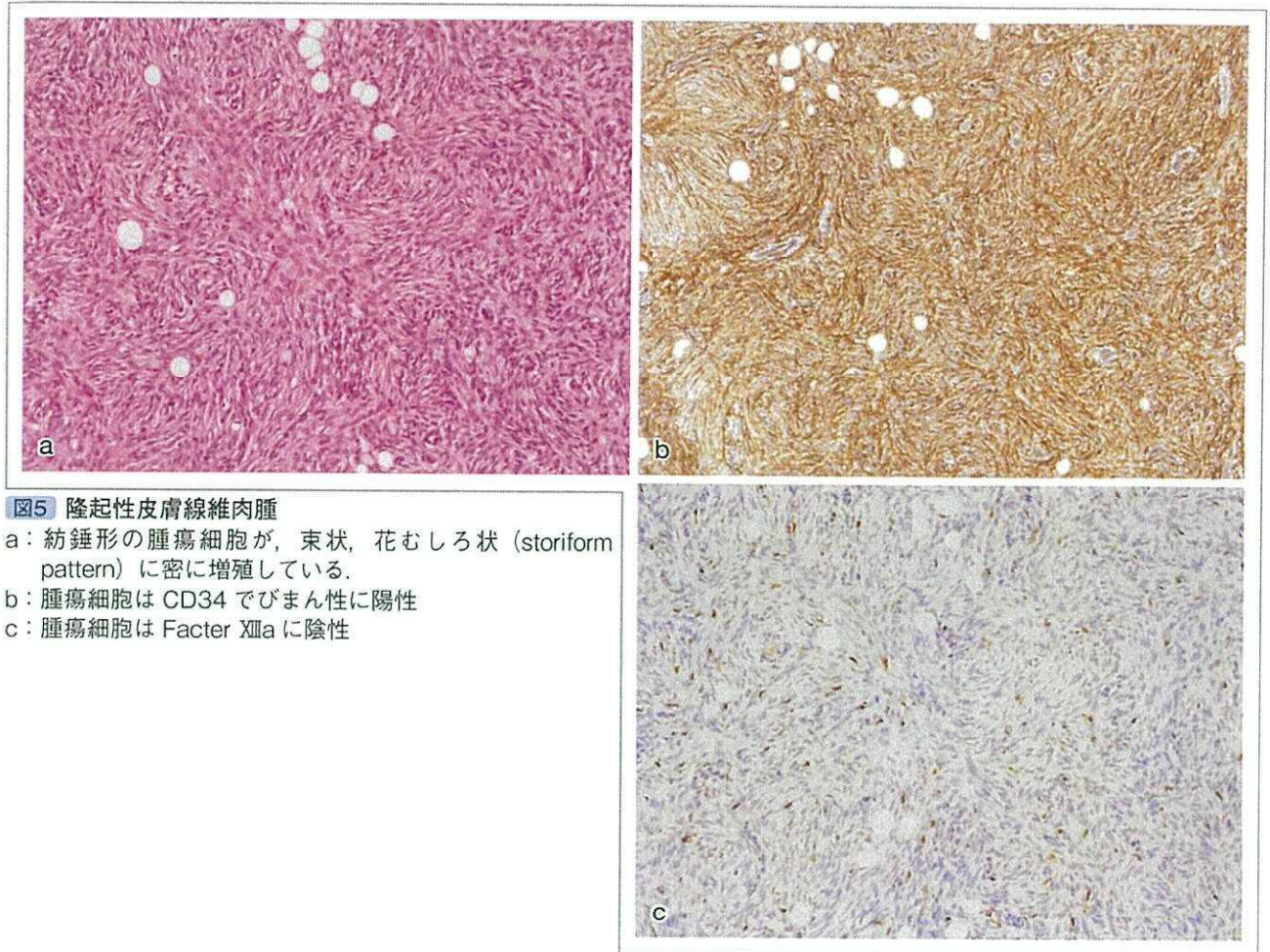


図5 隆起性皮膚線維肉腫
 a: 紡錘形の腫瘍細胞が、束状、花むしろ状 (storiform pattern) に密に増殖している。
 b: 腫瘍細胞は CD34 でびまん性に陽性
 c: 腫瘍細胞は Factor XIIIa に陰性

類上皮肉腫 (epithelioid sarcoma : EPS)

- 好酸性の細胞質を有する上皮細胞 (epithelioid cell) や紡錘形細胞がシート状に増殖し、中心部に壊死を伴う。
- 形態学的には肉芽腫性病変や類上皮血管内皮腫と間違えられたり、間質の粘液変性が強いものでは粘液性脂肪肉腫や粘液性軟骨肉腫との鑑別が問題となる。
- CK や EMA が陽性を示すため、転移性癌と間違われる場合もあるが、半数は CD34 陽性を示し、CD31 と von Willebrand factor (vWF) は陰性となる。

皮膚線維腫 (dermatofibroma : DF),

隆起性皮膚線維肉腫 (dermatofibrosarcoma protuberans : DFSP) **図5**

- 切除材料で DFSP と形態学的に鑑別可能であるが、cellular type や deep type などの亜型では鑑別が問題となる場合がある。これまでも、CD34 と樹状細胞マーカーである Factor XIIIa がパネルとして用いられてきたが、いくつかの注意点がある **表10**。
- DF は Factor XIIIa で弱陽性を示すか、腫瘍辺縁に陽性を示すが、cellular type の DF ではびまん性に陽性となる。
- DF のなかにも部分的に CD34 陽性を示すものがあり、cellular type や deep type の DF では辺縁に陽性像を認めることがある。

表10 皮膚線維腫と隆起性皮膚線維肉腫の鑑別に有用な診断パネル

抗体	皮膚線維腫	隆起性皮膚線維肉腫
CD34	-/+	+ (>90%)
Factor XIIIa	+	-/+
D2-40	+	-/+
Stromelysin-3	+	-
S100A6	+ (>90%)	-
p53	-	+/-
tenascin (at dermal-epidermal junction)	+ (>90%)	-

- DFSPでCD34は陽性を示すが、血管内皮や造血幹細胞、線維性腫瘍、神経線維腫でも陽性を示す。
- DFSPの腫瘍辺縁部でのCD34の評価には注意が必要で、腫瘍細胞が増殖しているにもかかわらず、線維化を伴う部分ではCD34は陰性となる。
- DFSPにおけるp53陽性率は15~92%と幅があるが、線維肉腫への転化に関連するとの報告がある。

異型線維黄色腫 (atypical fibroxanthoma : AFX)

- 多形性紡錘形細胞腫瘍で、組織学的に紡錘形または線維形成性黒色腫や紡錘形細胞扁平上皮癌、平滑筋肉腫などが鑑別に挙がる。
- AFXの免疫組織学的特徴は表1を参照のこと。
- S-100蛋白, CK, desmin 陰性であるが、筋原性マーカーが限局性ないし弱陽性所見を示すことがある。
- S-100蛋白陽性の樹状細胞が散見されるが、腫瘍細胞はS-100蛋白陰性である。

富細胞型神経莖腫 (cellular neurothekeoma : CNT) 図6

- 神経鞘細胞と粘液性間質からなる腫瘍で、以前はSchwann細胞起源でS-100蛋白陽性の神経鞘粘液腫 (nerve sheath myxoma) が含まれていた。
- S-100蛋白陰性, S100A6, CD10, CD63 (NKI-C3), MITF, D2-40, NSE, CD99 陽性で、Schwann細胞や平滑筋、筋線維芽細胞、線維芽細胞などへの分化傾向を示しPEComaの一種と考えられている。

原発性皮膚腫瘍と転移性皮膚腫瘍

- D2-40は原発性皮膚付属器癌に陽性で、転移性腺癌は陰性である。また、原発性皮膚癌はp63陽性で、転移性皮膚腺癌はp63陰性である。
- CK5/6は原発性皮膚付属器腫瘍(97%に陽性)と転移性腺癌(33%に陽性)との鑑別に有用である。
- 付属器腫瘍と転移性腺癌の鑑別パネルを示す表11。ER, PgR, GCDFP-15

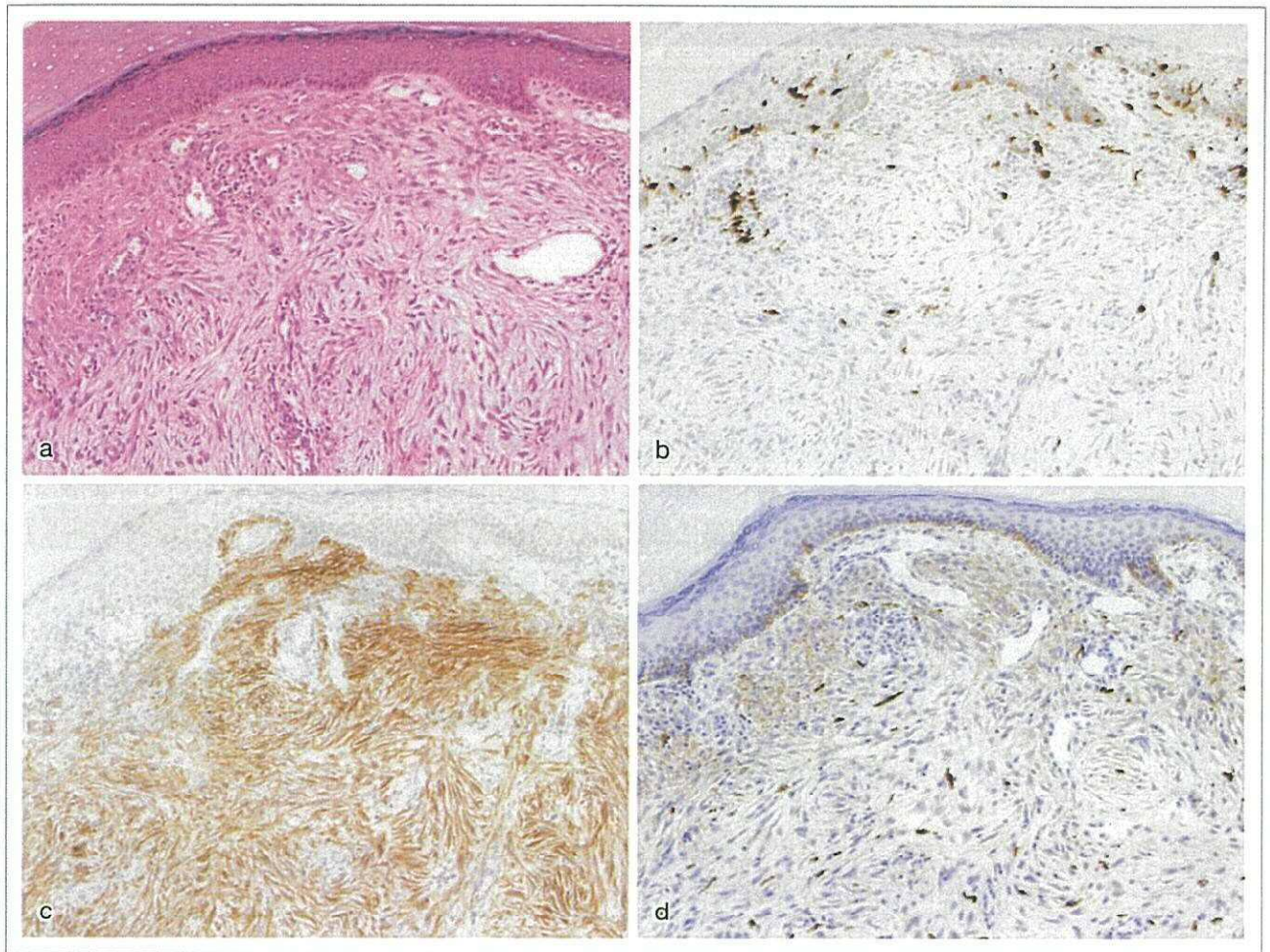


図6 富細胞型神経莖腫

- a: 真皮内で類円形から短紡錘形の腫瘍細胞が渦巻状に増殖し、間質には軽度の粘液基質を伴う。
- b: S-100 蛋白に陰性
- c: CD10 に陽性
- d: CD63 に陽性

表11 悪性皮膚付属器腫瘍と転移性腺癌の鑑別に有用な診断パネル

抗体	付属器腫瘍	転移性腺癌
p63	+ (>90%)	-
CK5/6	+ (>90%)	-/+
D2-40	+/-	-
CK15	-/+	-
p40	+	-/+

は、乳癌の皮膚転移と皮膚エクリン・アポクリン腫瘍に陽性で、これらの鑑別には有用ではない。

- 転移性皮膚腫瘍の特異的マーカーとしては、甲状腺癌の thyroglobulin, 甲状腺癌と肺癌の TTF-1, 大腸癌の CDX-2, 腎細胞癌の renal cell carcinoma antigen, 膀胱癌の uroplakin, 肝細胞癌の HepPar1 や glypican-3 などがある。また、PAX2 と PAX8 は腎臓ないし Müller 管由来 (子宮, 卵巣) の腫瘍に陽性を示す。

(永田耕治)