

## 平成 28 年度 研究結果の概要

研究課題名（課題番号）：胸膜中皮腫の的確な診断方法に関する研究—鑑別診断方法と症例収集—（14030101-01）

研究代表者：岸本 卓巳

### 1. 研究目的

胸膜中皮腫の労災認定等を速やかに進めるため胸膜中皮腫のより確実な診断方法について、多面的な検討を行うことを目的として研究を開始した。

そのため、胸部画像所見、胸水における多種の診断マーカー及び病理組織所見における免疫染色結果について検討し、胸膜中皮腫と他疾患との鑑別のための新たなマーカーを検索した。

さらには中皮腫患者の血漿サイトカインと免疫担当細胞について、びまん性胸膜肥厚症例を対照としてその機能と形態について検討した。

また、インターネット回線とクラウドサービスを用いた新しい診断会議システムを構築して班員全員で画像所見と病理所見を同時に速やかに診断してその診断精度について検討するとともに、正確な診断へ導くための討論を行った。

### 2. 研究方法

岡山労災病院以外の症例として札幌南三条病院および山口宇部医療センターの症例について胸部 CT による画像パターンの検討を行った。胸膜中皮腫の初診後の胸部画像所見として胸部 CT 画像の特徴を大まかに 7 分類した。そして、病理組織型および年代別のパターン分類を行うとともに画像パターンと生存期間について検討した。

胸水の中皮腫マーカーとして、SLPI が良性石綿胸水、肺癌による胸水との鑑別に有用なマーカーであるかどうかについてヒアルロン酸および SMRP と比較検討した。

病理組織学的な検討として、（1）上皮型中皮腫と反応性中皮細胞過形成、（2）肉腫型中皮腫と筋肉腫様癌、（3）上皮型中皮腫と肺腺癌の鑑別のための各種抗体の sensitivity と specificity について検討し、推奨すべき抗体選択を行った。

遠隔画像及び病理診断については診断討議システムを用いて新たに 16 例の鑑別の難しい症例について検討を行った。

また、中皮腫と対照疾患としてびまん性胸膜肥厚の症例における免疫担当細胞の役割について、制御性 T 細胞や NK 細胞の population 中でのスクリーニングに適した採血によるデバイスの開発をおこなった。

石綿肺と臨床診断されていた 7 症例について剖検肺の病理学的な検討を行った。

### 3. 研究成果

札幌南三条病院で診断された 24 例の胸膜中皮腫の画像診断では、胸水のみは 1 例と少なかったものの、縦隔側胸膜肥厚及び軽度胸膜肥厚が主体で、その 75.0%が上皮型中皮腫であった。

山口宇部医療センターで診断された 99 例の胸膜中皮腫の画像診断と予後では、胸膜中皮腫の典型的画像所見と思われる環状胸膜肥厚を来す症例の予後は不良であった。一方腫瘤形成の有無では有意差は無く、腫瘤形成による肺の圧迫よりも全周性に胸膜が肥厚し、拘束性肺障害を来すことの方がより予後に関連することを示す結果を得られた。

悪性中皮腫の診断における胸水中の SLPI の有用性については、中皮腫では良性石綿胸水に比べ有意に高値であった。また、有意差には至らないものの、他疾患に比べても高値を示した。中皮腫と良性石綿胸水との鑑別に関する ROC 曲線による解析においてもヒアルロン酸、SMRP より上回っており、有用性が示唆された。

病理診断マーカーとして (1) 上皮型中皮腫と反応性中皮細胞過形成の鑑別では BAP1 に Survivin を組み合わせることにより、特異度を 100%に保ったまま感度を大幅に上昇させることが可能であることが明らかとなった。(2) 肉腫型中皮腫と肺肉腫様癌の鑑別では MUC4 が高い精度で鑑別できた。(3) 上皮型中皮腫と肺腺癌の鑑別では現在 Calretinin、D2-40、WT1 が推奨され、頻用されているが、DAB2、Intelectin-1 も WT1 と遜色ない診断精度を有するマーカーであり、鑑別診断マーカーに加えるべきである。

インターネット回線とクラウドサービスを用いた新しい中皮腫診断会議システムでは臨床医、放射線診断医、病理診断医の合議によって最終診断をより効率的に導くことが可能となった。

中皮腫の免疫担当細胞に対する影響については、びまん性胸膜肥厚と悪性中皮腫の CD4<sup>+</sup>T 細胞において制御性 T 細胞マーカー値に差が見られ、悪性中皮腫における GITR 発現量はびまん性胸膜肥厚よりも有意に高かった。CD4<sup>+</sup>T 細胞では GATA-3、RORC の、NK 細胞では c-Rel の mRNA レベルに差が見られ、GATA-3、RORC は Th 細胞分化のマスター遺伝子であり中皮腫およびびまん性胸膜肥厚の疾患背景における免疫動態との関連が示唆された。

石綿肺と病理組織診断された 7 症例では、光顕での線維化部における石綿小体の確認、細葉中心性線維化の有無およびその程度で判定をした。結果、石綿肺と診断し得たのは 3 例で 4 例は診断し得なかった。

#### 4. 結論

胸膜中皮腫の画像については札幌南三条病院、山口宇部医療センターの症例を検討することができた。山口宇部医療センターの症例については胸膜中皮腫においては、腫瘍量よりも腫瘍の組織型がより予後に関連することが考えられる結果となった。

悪性中皮腫の診断における胸水中の SLPI の有用性については、既存のヒアルロン酸や SLPR と比較検討した結果、良性石綿胸水との鑑別に有用であることが明らかとなった。胸水中の SLPI は実臨床において中皮腫と良性石綿胸水の鑑別に有用であり、またこれらの疾患のスムーズな労災認定にも役立つ可能性がある。

中皮腫診断マーカーとして上皮型中皮腫と反応性中皮細胞過形成の鑑別診断、肉腫型中皮腫と肺肉腫様癌の鑑別、上皮型中皮腫と肺腺癌の鑑別診断のそれぞれにおいて有用な新規マーカーを明らかにすることができた。また、肉腫型中皮腫と肺肉腫様癌の鑑別では現在中皮腫の陽性マーカーとして頻用されている Calretinin、D2-40、WT1 の正診率は 65%、70%、57%と低く、肉腫型中皮腫の鑑別診断においてこれらのマーカーの所見を過信すべきではないと考えられた。

インターネット回線とクラウドサービスを用いた新しい中皮腫診断会議システムではシステムを用いた中皮腫鑑別診断の有用性が明らかとなった。今後症例登録システムを再構築し、鑑別作業の円滑化を図るとともに、研究あるいは教育に幅広く用いるべきである。

中皮腫の免疫担当細胞に対する影響については、胸水貯留がみられる石綿ばく露歴症例などへのスクリーニングデバイスの応用の可能性が示唆された。

石綿肺と病理組織診断された症例については、病理組織学的に石綿肺と診断する基本的病変の細葉中心性線維化像であるが、その基本像がまだ十分に理解されていない現状が明らかになった。また、線維化像がほとんど非石綿粉じん由来と思われる例が多かったことから、大量石綿ばく露を受けている場合には同時に非石綿粉じんばく露も受けていることが多いため、慎重な診断が必要である。