

労災疾病臨床研究事業費補助金  
職業性胆管癌に対する総合的診断法の確立  
研究代表者 久保正二

## 研究結果の概要

### 研究目的

1,2-ジクロロプロパン (1,2-DCP) やジクロロメタン (DCM) の曝露を受けた大阪の S 印刷事業場の元あるいは現従業員の検診結果、職業性胆管癌の臨床像、外科的切除肝や剖検肝を用いた病理学的所見、治療経過、胆管癌、前癌病変および早期癌病変の遺伝子変異プロファイルの検討および通常型胆管癌症例や健常者のそれらとの比較から、職業性胆管癌の特徴を明らかにする。また、職業性胆管癌患者の曝露濃度および曝露期間を推定する。さらに、1,2-DCP と DCM を考慮した従事期間別に標準化罹患比 (SIR) と月ごとの洗浄剤使用量と従事期間から 1,2-DCP と DCM の累積使用量を計算し、累積使用量別に SIR を算出する。これらの結果から、職業性胆管癌のスクリーニングや確定診断などの総合的診断法を確立する。

### 研究方法

S 社の元あるいは現従業員のうち DCM や 1,2-DCP に曝露したと考えられる従業員および健康管理手帳交付者 (1,2-DCP 業務従事者) に対する検診結果、職業性胆管癌の MRI、FDG-PET 所見、外科治療成績と臨床病理学的所見を検討した。職業性胆管癌を含む胆管癌症例の胆汁中チオールと胆汁酸分析の検討から、職業性胆管癌症例の特徴を検討した。職業性胆管癌およびそれ以外の胆道癌の腫瘍マーカー、特に Duke Pancreatic Monoclonal Antigen Type 2 (DUPAN-2) の臨床的意義について検討した。胆管癌症例全体の検討から、職業性胆管癌以外の胆道癌発癌の危険因子を検討した。胆管癌の前癌病変である Biliary intraepithelial neoplasia (BilIN) の病態を解明するため、多数の通常型胆管癌 (結節型/び漫型) 症例を用い、BilIN およびその関連病変の検討を行った。職業性胆管癌 9 例 10 病変のホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いて、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-1 抗体、抗 CD8 抗体、抗 CD163 抗体、抗 S100 抗体を用いた免疫染色を行った。職業性胆管癌 4 例の浸潤癌病変および他の 11 病変 (同時・異時多発病変、前癌病変) の FFPE 組織検体より DNA を抽出し、全エクソンシーケンス解析から体細胞変異プロファイル (変異数、DNA 塩基置換パターン) を解析した。職業性胆管癌患者の曝露濃度および曝露期間の推定した。1,2-DCP と DCM の月ごとの洗浄剤使用量と従事期間から 1,2-DCP と DCM の累積使用量を計算し、累積使用量別に SIR を算出した。これらの結果より職業性胆管癌のスクリーニングを含めた総合的診断法や治療法を考察した。

## 結果

(1) 今年度の検診において、肝機能異常 ( $\gamma$ -GTP 値や AST 値の上昇) や腹部超音波検査 (胆嚢ポリープなど) での異常所見が少数例でみられたものの、新たな職業性胆管癌症例はみられなかった。

(2) 職業性胆管癌症例の MRI 像では通常型胆管癌症例にみられる像と原発性硬化性胆管炎症例にみられる像の両者がみられることが特徴であった。また、FDG-PET は職業性胆管癌のステージングには有用であるが、前癌病変や早期癌病変の診断に対する有用性は乏しいと考えられた。

(3) 胆汁中チオール分析では、職業性胆管癌症例では酸化型グルタチオンの割合が高く、慢性炎症や酸化ストレスの影響を受けていると考えられる。

(4) 外科的治療が望ましく、積極的な治療が予後を向上する。しかし、同時性の多中心性発癌例や多中心性再発がみられることから、長期間の経過観察が必要である。

(5) 胆道癌の腫瘍マーカーの診断能を検討すると、血清 DUPAN-2 の成績が最も良好で、職業性胆管癌のスクリーニングと診断にも有用であると考えられた。

(6) 肝内胆管癌の危険因子を検討すると、非アルコール性脂肪性肝炎が危険因子であった。生活習慣病を有する症例では年 2 回以上の  $\gamma$ -GTP 値と腫瘍マーカーの測定と画像診断が早期の肝内胆管癌発見に有用であると考えられた。

(7) BilIN を異型度別に分類すると、異型度と MIB-1 指数や癌関連マーカーの発現と関連しており、この分類は発癌過程を病理学のおよび病態的に検討する上で有用であると考えられた。

(8) 職業性胆管癌においては高率に抗 PD-1 抗体や抗 PD-L1 抗体陽性となることから、免疫チェックポイント阻害剤が新たな治療法となると推測される。

(9) 同時性・異時性多発病変や前癌病変では、癌部でみられた特徴的な体細胞変異パターン (GpCpY to GpTpY) がみられるとともに、他の体細胞変異は重複しなかった。したがって、前癌病変の段階で浸潤癌にみられる体細胞変異がみられるとともに、それぞれが異なったクローン起源であり、多中心性発癌をきたす職業性胆管癌の特徴が分子生物学的検討からも明らかである。

(10) 1,2-DCP と DCM の曝露状況の検討から、それらの累積使用量と胆管癌発癌が関連していた。

以上より、曝露状況の把握、肝機能検査値や腫瘍マーカーなど検診における重要点と職業性胆管癌症例での新たな病理学のおよび分子生物学的特徴や多中新世発癌などの病態が明らかになるとともに、免疫チェックポイント阻害剤による新たな治療法となる可能性が示された。