様式3

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Treatment-specific Association of H＆E-based Stromal Tumor-infiltrating Lymphocytes With Survival in Pleural Mesothelioma Treated With Ipilimumab/Nivolumab or Chemotherapy

（イピリムマブ・ニボルマブ併用療法あるいは化学療法を受けた胸膜中皮腫患者におけるHE染色標本に基づく間質腫瘍浸潤リンパ球と生存との治療特異的関連性）

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻　　生体応答制御　　系

病理診断　学（指導教授　大江　知里）

氏　名　　山　崎　　隆

【研究目的】

胸膜中皮腫は、発症にアスベストの曝露が関連する極めて予後不良な悪性腫瘍であるが、個別化治療の選択を導く確固たるバイオマーカーが不足している。ヘマトキシリン・エオジン（H&E）染色標本における間質腫瘍浸潤リンパ球（sTIL）は、様々な癌腫において費用対効果の高いバイオマーカーとなりうるが、胸膜中皮腫におけるその臨床的意義は依然として不明である。本研究では、プラチナ・ペメトレキセド併用化学療法またはイピリムマブ＋ニボルマブ（Ipi+Nivo）による免疫チェックポイント阻害剤（ICI）併用療法を受けた胸膜中皮腫患者を対象に、sTILの予後に対する影響を評価した。

【対象・方法】

プラチナ・ペメトレキセド併用化学療法（n=127）またはIpi+Nivo併用療法（n=52）を受けた切除不能胸膜中皮腫患者179例を後方視的に解析した。sTILは国際TILワーキンググループのガイドラインに従って評価し、高値群（>10%）と低値群（≤10%）に分類した。全生存期間（OS）およびsTILの状態と臨床病理学的特徴との関連性を評価した。

【結果】

sTIL高値および低値は、それぞれ82名（45.8%）および97名（54.2%）に認められた。各治療群において、ベースラインの臨床病理学的特徴はおおむね良好に均衡していた。全コホートにおいて、sTILの状態とOSに有意な関連性は認められなかった（p=0.559）。治療法別のサブグループ解析では、プラチナ・ペメトレキセド併用群においてsTILとOSとの間に有意な関連性は認められなかった（p=0.664）。対照的に、Ipi/Nivo併用群では、sTIL高値群と比較してsTIL低値群においてOSが有意に長かった（p=0.027）。

【結論】

胸膜中皮腫患者において、sTILは治療特異的な予後予測の意義を持つ可能性がある。特に、sTIL低値は化学療法ではなくICI併用群において生存期間の延長と関連していた。標準化されたH&E染色標本に基づくsTIL評価は、胸膜中皮腫における個別化治療の選択肢を絞り込むための、簡便で利用しやすいアプローチとなる可能性がある。