令和３年度　研究結果の概要

研究課題名（課題番号）：石綿関連疾患患者を多面的に評価し治療・ケアを提供するチームアプローチの確立（210901-01）

研究代表者：藤本　伸一

1. 研究目的

胸膜中皮腫は予後不良であるうえ早期から胸痛、息切れなどをきたす患者が多く、これらの症状は疾患の進行とともにより顕著となり症状緩和に難渋するケースが多い。また肺がんや胸膜中皮腫など石綿関連の悪性腫瘍は過去の石綿ばく露から長い潜伏期を経て発症するため高齢患者が多い。高齢者におけるがん治療においては、疾患の状態のみならず身体機能の低下、併存疾患、認知機能低下のほか社会的背景などを評価する必要がある。

われわれは 2016 年に胸膜中皮腫患者に生活の質(QOL)の横断研究を実施し、中皮腫患者が抱える様々な困難を明らかにした。今回は縦断研究を行うことで、中皮腫と診断されてから時間経過による QOL の推移を明らかにすることを目的とした。

また胸膜中皮腫の診療・ケアに際し、患者向けの中皮腫に関する情報が不足していることが明らかになっており、これらの患者の要望に応える方策として患者と家族向けのハンドブックを開発しているが、新規治療の開発等により提供すべき情報をアップデートする必要があると考え、このたびハンドブックの改訂を行った。

また胸膜中皮腫に対する一次治療として臨床導入されているイピリムマブ・ニボルマブ併用療法に関する前向き観察研究を実施し、本邦の実臨床下患者集団におけるイピリムマブ・ニボルマブ併用療法の有効性と安全性の検討を行うこととした。同時に悪性中皮腫における免疫チェックポイント阻害薬(ICI)による治療前後の免疫学的評価をすると同時に、治療効果を予見する免疫学的特徴を抽出し、最終的に ICI 治療効果の判定に役立ち適切な治療戦略に寄与する免疫バイオマーカーを確立することを目標とした。

また職業性石綿ばく露によって発生するびまん性胸膜肥厚症例に合併する肺高血圧症等の心機能について調査するとともに、呼吸機能検査や自覚症状についてのアンケート調査を行い、多変量解析を用いて本疾病の予後因子を明らかにすることとした。

2. 研究方法

１．悪性胸膜中皮腫患者の QOL 縦断研究

悪性胸膜中皮腫と診断された患者を対象とし、研究参加者は悪性胸膜中皮腫診断時・診断 6 か月後・診断 1 年後の 3 時点で QOL 質問票に回答する。使用する QOL 尺度は EORTC (The European Organization for Research and Treatment of Cancer) QLQ-C30 と、CoQoLo (Comprehensive Quality of Life Outcome inventory)を用いた。研究参加者の臨床情報である病期・組織型・治療法・パフォーマンスステータスなどは主治医による症例報告書によって収集された。

２．患者と家族のための胸膜中皮腫ハンドブックの改訂

胸膜中皮腫患者の QOL 向上のために、家族に最新の治療・検査方法・ケアを含む情報をするため、ハンドブックの改定を行った。第二版の内容を検討し、最新の内容が反映されているかを検討した。

３．切除不能な悪性胸膜中皮腫患者に対する、実地臨床下でのイピリムマブ・ニボルマブ併用療法の有効性と安全性を評価する多施設共同前向き観察研究

切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象に、観察研究としてイピリムマブ・ニボルマブ併用療法を予定した患者を前向きに登録し、実臨床下の診療情報を収集することとした。登録後にイピリムマブ・ニボルマブ併用療法を開始し、治療中止/終了するまで継続する。イピリブマブ・ニボルマブ併用療法終了後は患者死亡または研究期間終了まで観察を行う。登録基準は、(1)同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者、(2) 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫の患者、(3)イピリムマブ・ニボルマブの最新の添付文書及び最新の最適使用推進ガイドラインに基づき、実地診療として同併用療法が予定されている患者であり、(4)本臨床研究の内容について十分な説明を受け、研究対象者本人の自由意思によって研究対象者本人による文書同意が得られている患者とした。登録期間を 1.5 年とし、約 50 例の登録を見込む。

４．免疫チェックポイント阻害薬の治療効果に寄与する免疫バイオマーカーの探索
同意をえられた悪性中皮腫患者のニボルマブ治療開始前、1 週間後、3 ヶ月後の 3 点で採取された末梢血より単核細胞（PBMC）を調整する。PBMC を各種蛍光標識抗体にて染色し、CD4+T ヘルパー細胞（Th）・CD8+細胞傷害性 T リンパ球（CTL）・CD56+ナチュラルキラー細胞（NK）・単球の各細胞集団に FACSAria を用いてソートし、Th, CTL, NK については PMA/ionomycin 刺激下で、単球は無刺激下にて培養し上清を回収する。Luminex システムを用いて 1 検体あたり 4 細胞集団に由来する培養上清中の 29 種のサイトカイン濃度を測定し、合計 116 種のパラメーターの測定を行う。

５．石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚の予後因子に関する研究
職業性石綿ばく露歴があり、胸部エックス線及び CT 検査でびまん性胸膜肥厚と診断され、なおかつ著しい呼吸機能障害のある症例であり、年齢 20 歳以上の患者を対象とし、 年齢、性別、喫煙指数、既往歴、労災、救済認定の有無、画像所見、呼吸機能検査データ、6 分間歩行検査、動脈血ガス分析データ、心電図所見、心エコーによる右房―左房圧較差等心機能検査結果、肺高血圧症症例に使われている問診表によるアンケート調査結果を解析する。

3. 研究成果

１．悪性胸膜中皮腫患者の QOL 縦断研究
2022 年 1 月 17 日までに 22 例が研究に参加した。2 例は観察期間 6 か月未満であり、他の 20 例中観察期間中の死亡 10 例、1 年間の観察完了 9 例、脱落 1 例であった。研究継続中であるので、予備的な解析として観察完了した 20 名に関して QOL の推移を検討した。総合的な QOL の評価である EORTC QLQ-C30 の QL2 スコアおよび CoQoLo コアドメイン合計点を用いた。ベースライン、6 か月後、1 年後調査に回答した人数はそれぞれ 20 名、13 名、8 名であった。ベースライン、6 か月後、1 年後調査それぞれのスコアとその 95%信頼区間は、QL2 は 47.1 (35.8-58.3), 53.2 (37.6-68.8), 63.5 (38.6-88.5)、CoQoLo コアドメイン合計点は 46.9 (41.1-52.6), 51.2 (46.5-56.0), 54.1 (48.2-60.1)であり、いずれもベースラインから 1 年後まで有意な変化は見られなかった

２．患者と家族のための胸膜中皮腫ハンドブックの改訂
免疫チェックポイント阻害剤、血中免疫マーカー、アドバンストケアプラニングなどの記載が新たに必要と判断されたため、加筆し、家族のための胸膜中皮腫ハンドブック第３版を開発した。ハンドブックは印刷物として作成し、全国のがん診療施設に配布したほか、研究代表者の所属施設等からインターネット上でもアクセスできるようにしている。

３．免疫チェックポイント阻害薬の治療効果に寄与する免疫バイオマーカーの探索
令和 3 年度末までに岡山労災病院からは 6 名、四国がんセンターからは 3 名より採血を得た。ニボルマブ治療効果の内訳は、部分奏効（PR）1 名、病状安定（SD）4 名、増悪（PD）4 名であった。ICI 治療前後の悪性中皮腫患者末梢血より分離した CD4+T ヘルパー細胞（Th）・CD8+細胞傷害性 T リンパ球（CTL）・CD56+ナチュラルキラー細胞（NK）・単球を培養し得られた培養上清中の 29 種類のサイトカイン濃度を測定したところ、PR 症例では CD4+T 細胞の IL-17, MCP-1, TNF-β産生能が有意に高い値であった。また CD8+T 細胞では、GM-CSF, IL-1α, IL-17, MCP-1, TNF-β産生能が有意に高値であり、NK 細胞については、EGF, TNF-α, IFN-γ産生能において有意に高値であった。PR 症例は CD4+T 細胞および CD8+T 細胞における炎症性サイトカインおよび IL-17 の強い産生能を示し、NK 細胞においては極めて強い IFN-γ産生能を有することが示された。

4. 結論

- 切除不能な悪性胸膜中皮腫に対し、実臨床で直面する様々な課題を解明するため、実地臨床下でのイピリムマブ・ニボルマブ併用療法の有効性と安全性を評価する多施設共同前向き観察研究、および石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚の予後因子に関する研究を計画した。
- 家族のための胸膜中皮腫ハンドブック第３版を開発した。
- 悪性胸膜中皮腫患者の診断時・診断 6 か月後・1 年後の QOL を調査した。
- 免疫チェックポイント阻害薬による悪性胸膜中皮腫に対する治療効果が末梢血免疫細胞の各細胞集団におけるサイトカイン産生プロファイルの特徴と関連していることが明らかとなった。

5. 今後の展望

悪性胸膜中皮腫に対する今後の治療戦略においては、化学療法、免疫療法の治療効果予測、予後予測のためのバイオマーカーがの確立が重要であり、そのためには免疫動態の一層の理解が必要不可欠である。今後は、ニボルマブ・イピリムマブ併用療法の治療効果と免疫学的特徴の精密かつ包括的な探索により、新たな知見が明らかになることが期待される。現在、ニボルマブ・イピリムマブ併用療法の観察研究と並行して治療前後の免疫学的解析に取り組む。

胸膜中皮腫の早期患者には集学的治療が施されるが多くは再発をきたす。また進行期あるいは術後再発患者は全身化学療法の対象となるが予後は不良である。また胸膜中皮腫やびまん性胸膜肥厚などの石綿関連疾患は胸痛、息切れなどをきたす患者が多く、これらの症状は疾患の進行とともにより顕著となり症状緩和に難渋するケースが多い。また石綿関連疾患は過去の石綿ばく露から長い潜伏期を経て発症するため高齢患者が多い。高齢者におけるがん治療においては、疾患の状態のみならず身体機能の低下、併存疾患、認知機能低下のほか社会的背景などを評価する必要がある。

石綿関連疾患は、ばく露開始から発症までの潜伏期間が長く、発症患者の多くが高齢者である。日本では高齢患者の治療マネジメントに関するガイドラインや教育体制が整備されておらず、個別化した評価・対応による適正な医療が行われているとは言えない。本研究で取り組む多面的な機能評価は、石綿に関連する肺がんや胸膜中皮腫のみならず、びまん性胸膜肥厚など良性疾患においても個々の患者の症状、基礎疾患・併存疾患、や社会的背景などを加味した治療選択や症状緩和、合併症予防に寄与するものと考える。