令和４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．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。イピリムマブ・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。

３．悪性中皮腫と抗腫瘍免疫機能の関係, ニボルマブ治療効果に関わる免疫関連遺伝子の発現動態

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 か月後の 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。

４．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

研究対象者募集が終了となる 2022 年 3 月 31 日までに 23 例が研究に参加した。本年度は主に研究参加者の追跡とベースライン(診断時)の対象者特性と QOL の分布についてのまとめを行った。本研究の参加者 23 名は 60 歳代・70 歳代が中心で全て男性であった。Stage I が 16 名であるが、手術が行われたのは 7 例で、化学療法はほぼ全例で行われた。診断時の Global QOL は平均 47.22 と低いが、身体的・役割・感情・認知・社会機能評価は 72.73～78.03 と保たれていた。症状では倦怠感が 33.33 とやや高かった。6 か月後の Global QOL は変わりなかったが、機能評価のうち感情は改善（p=0.019）していた。しかし症状では倦怠感・呼吸困難が悪化していた。

２．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

2022 年 3 月をもって岡山労災病院における一括倫理審査を受け承認を得、同年 4 月より登録を開始した。2023 年 3 月 31 日の時点で 49 例の登録を得ている。

３．悪性中皮腫と抗腫瘍免疫機能の関係, ニボルマブ治療効果に関わる免疫関連遺伝子の発現動態

ニボルマブに対し、部分奏効した症例の CD8+ CTL ではニボルマブ治療開始前に見られる高い PDCD-1 mRNA の発現が 3 か月後には大きく低下していた。奏効例の CD56+ NK 細胞では PDCD-1 の治療前後の変化は限定的であったが、活性化受容体である NKp46 の mRNA 発現量は明瞭に増加し、その倍率変化は他の症例と比べ明瞭に高値であった。また奏効例の CD4+ Th では、PDCD-1 の治療前後の変化は乏しかったが、抗腫瘍免疫を指示する Th1 型サイトカインの 1 つである TNF-α の刺激後 Th における発現量はニボルマブ治療 3 か月後に明瞭に増加し、その倍率変化は他の症例と比べ著明に高い値であった。

４．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

2023 年 3 月までに胸部画像上のびまん性胸膜肥厚の範囲が労災・救済の認定基準を満たし、著しい呼吸機能障害ありとして労災あるいは救済法の認定を受けた症例 28 例が登録された。年齢の中央値は 79 歳で、全例男性であった。職業歴では造船業が 9 例、建設業 4 例、配管と石綿吹付けが各 3 例あった。呼吸機能検査データでは%VC が 60%未満の呼吸機能障害は 20 例、1 秒率が 70%未満、%1 秒量が 50%未満の症例が 8 例あった。6 分間歩行検査では歩行中の SpO_2 最低値 90%未満が 53.3%、歩行距離予測値の 90%未満が 60%であった。

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。
- 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

１．悪性胸膜中皮腫患者の QOL 縦断研究

来年度早期に全データ収集の完了とデータクリーニングを行い解析用データを固定する。データ解析としては診断時・診断 6 か月後・診断 1 年後の中皮腫患者の生存率および、QOL の分布とその推移を記述する。また、死亡及び QOL の変化と関連する臨床要因について探索的な解析を行う予定である。

２．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

本年度中に 49 例の症例登録を得ており、次年度早々に目標症例数 50 例の集積が完了すると思われる。引き続きデータの集積と解析に着手する予定である。

３．悪性中皮腫と抗腫瘍免疫機能の関係, ニボルマブ治療効果に関わる免疫関連遺伝子の発現動態

悪性中皮腫患者に対するニボルマブ奏効例に注目して末梢血リンパ球の遺伝子発現解析を行った。奏効例ではニボルマブ治療により細胞傷害性 T リンパ球だけでなくナチュラルキラー細胞の機能に特徴的な変化が見て取れた。今回得られた知見を基盤とし、悪性中皮腫治療効果における免疫学的特徴の解明を進める。

４．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

びまん性胸膜肥厚による死亡例について後方視的に検討したところ、①両側胸郭 1/4 以上のびまん性胸膜肥厚、②助横角の鈍化、③%VC の著しい低下、④NT-proBNP、⑤肺高血圧症、⑥PPFE の存在が関与している可能性が示唆された。今後もびまん性胸膜肥厚症例の予後因子についてさらに検討していく。