

労災疾病臨床研究事業費補助金

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

令和4年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 藤本 伸一

令和5(2023)年3月

目次

I. 総括研究報告

- 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 ……3
研究代表者 藤本 伸一 岡山労災病院 腫瘍内科部長／呼吸器内科第二部長

II. 分担研究報告

1. 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 …… 15

- 研究代表者 藤本 伸一 岡山労災病院 腫瘍内科部長／呼吸器内科第二部長
研究分担者 青江 啓介 山口宇部医療センター 総括診療部 内科系診療部長
研究分担者 上月 稔幸 四国がんセンター 臨床研究センター センター長
研究分担者 小澤 聡子 横浜労災病院 アスベスト疾患ブロックセンター センター長
研究分担者 栗林 康造 兵庫医科大学 呼吸器内科 教授
研究分担者 堀田 勝幸 岡山大学病院 新医療研究開発センター 臨床研究部 教授
研究分担者 尾瀬 功 愛知県がんセンター研究所 がん予防研究分野 主任研究員

2. 悪性胸膜中皮腫患者の QOL 縦断研究 …… 21

- 研究分担者 尾瀬 功 愛知県がんセンター研究所 がん予防研究分野 主任研究員
研究分担者 上月 稔幸 四国がんセンター 臨床研究センター センター長
研究分担者 青江 啓介 山口宇部医療センター 総括診療部 内科系診療部長
研究代表者 藤本 伸一 岡山労災病院 腫瘍内科部長／呼吸器内科第二部長

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 …… 25

- 研究分担者 西村 泰光 川崎医科大学 衛生学 准教授

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 …… 34

- 研究分担者 岸本 卓巳 アスベスト疾患研究・研修センター 所長
研究分担者 尾瀬 功 愛知県がんセンター研究所 がん予防研究分野 主任研究員
研究分担者 小澤 聡子 横浜労災病院 アスベスト疾患ブロックセンター センター長
研究分担者 青江 啓介 山口宇部医療センター 総括診療部 内科系診療部長
研究協力者 小坂 紀子 岡山労災病院 中央検査部 主任検査技師
研究代表者 藤本 伸一 岡山労災病院 腫瘍内科部長／呼吸器内科第二部長

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ……43

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ……47

I. 総括研究報告

労災疾病臨床研究事業費補助金
総括研究報告書

【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】

研究代表者 藤本 伸一 岡山労災病院 腫瘍内科部長／呼吸器内科第二部長

研究要旨

悪性胸膜中皮腫患者は呼吸困難や疼痛など強い症状を有する者が多く QOL が障害されていることが我々の横断研究で判明しているが、中皮腫診断からの時間経過による QOL の推移は明らかではない。縦断的に QOL を追跡することで、中皮腫の診断後の QOL の推移を明らかにすることとした。

切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象に、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観察研究を開始した。

悪性中皮腫の細胞培養実験および悪性中皮腫患者の末梢血リンパ球の機能解析を行い、悪性中皮腫細胞と免疫細胞との関係性の一端を捉え、また免疫療法の治療効果を末梢血リンパ球における遺伝子発現動態として捉えた。

石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚は非悪性疾患でありながら著しい呼吸機能障害を来した症例は予後不良である。その要因として、肺高血圧症による二次性の機能障害による可能性について、心臓超音波検査や6分間歩行試験、患者に対するアンケート調査を行った。

研究分担者

岸本 卓巳	独立行政法人労働者健康安全機構アスベスト疾患研究・研修センター・センター長
青江 啓介	独立行政法人国立病院機構山口宇部医療センター・総括診療部・内科系診療部長
尾瀬 功	愛知県がんセンター研究所・がん予防研究分野・主任研究員
栗林 康造	学校法人兵庫医科大学・呼吸器/血液内科・教授
上月 稔幸	独立行政法人国立病院機構四国がんセンター・臨床研究センター・センター長
小澤 聡子	独立行政法人労働者健康安全機構横浜労災病院・アスベスト疾患ブロックセンタ

一・センター長

長松 康子	聖路加国際大学・大学院看護学研究科・准教授
西村 泰光	川崎医科大学・衛生学・准教授
堀田 勝幸	岡山大学病院・新医療研究開発センター臨床研究部・教授

A. 研究目的

1. 悪性胸膜中皮腫患者の QOL 縦断研究

悪性胸膜中皮腫（以下中皮腫）は石綿曝露によって生じる予後不良の悪性腫瘍である。多くの患者は疼痛・呼吸困難などの強い症状を呈する。本研究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て実施した。

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

中皮腫に対しイピリムマブ・ニボルマブ併用療法を行う予定とした患者を前向きに登録し、実地臨床下の診療情報を収集し、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を検討する。

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

中皮腫の免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) 治療前後の免疫学的評価をすると同時に、中皮腫治療の効果を予測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。

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、本疾病の予後因子を明らかにする。

B. 研究方法

1. 悪性胸膜中皮腫患者の QOL 縦断研究

2019年1月から2022年3月の間に中皮腫と診断された患者を対象とした。研究参加者は中皮腫診断時・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。EORTC QLQ-C30 はがん患者の QOL を評価する指標であり、81の言語に翻訳されて信頼性・妥当性が検討され、世界中でがん患者を対象に広く用いられている。CoQoLo は日本で開発された患者による緩和ケアを評価する包括的 QOL 尺度で

ある。

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。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。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。約 50 例の登録を見込んだ。

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

ヒト由来 NK 細胞株および悪性中皮腫細胞株を共培養した。培養後、全ての細胞を回収し、CD56 陽性 NK 細胞を PD-1 陽性/陰性にソートし、それぞれ凍結保存した。後日、保存細胞より total RNA を抽出し RT-qPCR により相対的遺伝子発現量の解析を行った。

岡山労災病院または四国がんセンターにて同意を得た中皮腫患者より末梢血を得た。採取された末梢血を川崎医科大学まで輸送し、末梢血単核細胞 (PBMC) を調整した。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ソートし凍結保存、Th, CTL, NK の一部については PMA/ionomycin 刺激下で培養し翌日細胞を

凍結保存した。後日、保存細胞より total RNA を抽出し RT-qPCR により相対的遺伝子発現量の解析を行った。

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

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を収集したほか、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を実施した。

(倫理面での配慮)

本試験の実施にあたっては、関係する法令や指針（ヘルシンキ宣言、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針など）を遵守した。本研究は岡山労災病院倫理審査委員会によって承認を得た。研究参加者には同意説明文書を用いて研究説明を行い、全ての参加者から書面による同意を得た。

独立行政法人労働者健康安全機構アスベスト疾患研究・研修センターに研究事務局をおき、データマネジメントを行い、個人情報外部へ流出しないような管理を行った。各研究施設及びデータセンターでの研究対象者データのやりとりは症例報告書を原則とし、症例報告書に各研究実施医療機関の研究者が記載することにより収集した。なお、電子メールによる個人情報のやりとりは行わないことを徹底した。

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に関する研究については、解析主体である川崎医科大学衛生学・西村を研究代表者として、研究課題名「前治療不応性悪性胸膜中皮腫症例に対するニボルマブを含む化学療法における包括的免疫病態の変化の観察」として川崎医科大学において倫理申請を行い承

認済みである。

C. 研究結果

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（表 1）。

表 1. 対象者特性

	Number of subjects
Age at enrollment	
-59	1
60-69	8
70-79	11
80+	3
Sex	
Male	23
Female	0
Stage	
IA	8
IB	8
II	0
IIIA	0
IIIB	4
IV	3
ECOG Performance status	
0	11
1	11
2	1
Smoking status	
Never	2
Former	18
Current	3
Treatment	
Surgery	7
Chemotherapy	21

診断時・6 か月後の EORTC QLQ-C30 の分布を表 2 に示す。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。診断時・6か月後の short CoQoLo スコアの分布を表3に示す。QLQ-

C30 と異なり、Total score、各項目とも診断時と6か月後で有意な変化は見られなかった。

表2. 診断時・6か月後の EORTC QLQ-C30 の分布

	Baseline		6 month		Difference
	Mean	SD	Mean	SD	p
Global QOL	47.22	23.47	49.44	26.06	0.859
Physical functioning	77.88	25.15	69.33	27.23	0.129
Role functioning	78.03	29.72	62.22	34.77	0.201
Emotional functioning	72.73	22.59	83.33	16.67	0.019
Cognitive functioning	73.91	26.51	63.33	24.56	0.219
Social functioning	75.76	24.52	67.78	34.77	0.503
Fatigue	33.33	23.00	48.89	25.82	0.051
Nausea & Vomiting	7.58	16.85	4.44	9.89	0.458
Pain	22.22	32.20	30.00	26.87	0.265
Dyspnea	28.79	29.63	53.33	35.19	0.013
Insomnia	25.76	32.42	26.67	36.08	0.709
Appetite loss	24.64	35.13	35.56	29.46	0.089
Constipation	20.63	24.67	31.11	32.04	0.391
Diarrhea	18.18	24.62	11.11	16.27	0.435
Financial difficulties	25.76	27.08	24.44	32.04	0.751

表3. 診断時・6か月後の CoQoLo スコアの分布

	Baseline		6 month		Difference
	Mean	SD	Mean	SD	p
Total score	46.90	11.98	48.47	11.65	0.812
Being free from physical pain	4.00	2.09	3.93	1.75	0.512
Being able to stay at one's favorite place	5.00	1.93	5.27	1.91	0.860
Having some pleasure in daily life	4.17	1.72	4.33	1.63	0.836
Trusting physician	6.22	1.35	6.27	1.53	0.582
Feeling like the cause of trouble for others	3.43	2.00	3.47	1.81	0.541
Spending enough time with one's family	3.90	1.81	4.47	1.88	0.348
Being dependent in daily activities	5.26	1.71	5.00	2.10	0.372
Living in calm circumstances	5.22	1.73	5.60	1.40	0.173
Being valued as a person	5.61	1.41	5.27	1.58	0.698
Feeling that one's life was complete	4.70	1.55	4.87	1.81	1.000

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(MOP-7)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おり、その倍率変化は唯一0.1を下回っていた。加えて、ユビキチン結合酵素E2の1つであるUBE2E3に注目したとき、PR症例では治療開始前には刺激後CTLにおける低いUBE2E3 mRNAの発現が3か月後には明瞭に増加し、その倍率変化は著明に高い値を示した(図1)。

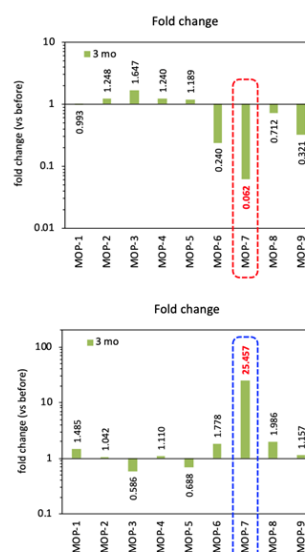
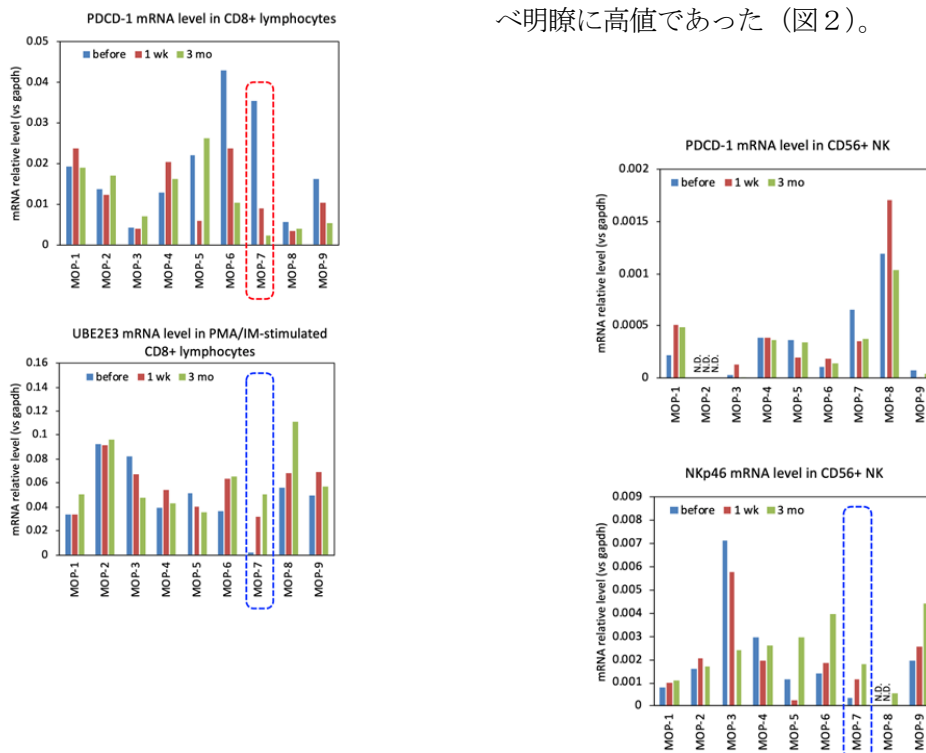


図1. PR症例に特徴的なCD8+ CTLにおける治療後のPDCD1 mRNAの低下とUBE2E3 mRNAの増加(上2図:治療前後の相対的mRNA量, 下2図:治療前に対する3週間後の倍率変化)

PR症例の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(図2)。



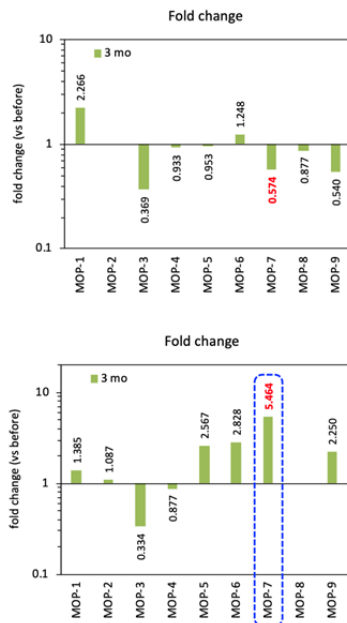


図2. PR症例に特徴的なCD56+ NKにおける治療後のNKp46 mRNAの増加(上2図:治療前後の相対的mRNA量, 下2図:治療前に対する3週間後の倍率変化)

PR症例の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。PR症例に注目して患者末梢血の各リンパ球集団のニボルマブ治療前後の免疫動態を解析したとき、CD8+ CTLではPDCD-1と刺激後のUBE2E3が、NKではNKp46が、Thでは刺激後のTNF- α が特徴的な発現量の変化として捉えられた。そこで、それら4遺伝子の発現量変化(治療後の倍率変化)を主成分分析により解析したところ、抽出された第1主成分は寄与率77.02%を示し、4遺伝子は何れも正または負の明瞭な因子負荷量を示した(表4)。

表4. 主成分分析結果概要

PC1 (寄与率: 77.02%)	
mRNA fold change (治療前=1)	因子負荷量
PDCD1 (CD8 ⁺ リンパ球)	-0.751
UBE2E3 (刺激後CD8 ⁺ リンパ球)	0.934
NKp46 (NK細胞)	0.915
TNF- α (刺激後CD4 ⁺ リンパ球)	0.898

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SpO₂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。

心電図所見では心房細動が4例で、その他心筋梗塞後変化が2例あった。心電図上、肺高血圧症を示唆する症例は1例のみであった。心エコーを施行した25例中、TRPG (Transtricuspid Pressure Gradient)が計測されたのは21例で、平均値は24.1 mmHgで中央値は22.0 mmHg、40.00 mmHgを超え肺高血圧症が示唆された症例が4例あった。

肺高血圧症患者に対するアンケート調査票の回答は21例(75%)より得られ、問診票のスコアが4点未満が4例、8点以上は5例、4~7点が12例であった。

血清NT-proBNPの中央値は255.8 pg/mLであった。

2023年3月31日現在生存者は23例で死亡者が5例あった。そのうち3例が突然死でその他の2例は気胸と間質性肺炎の増悪が各1例であった。

労災認定からの生存期間は1.2 ~ 203.7か月で平均45.8か月、中央値は30.3か月で

あった。

死亡した5例について、①両側胸郭 1/4 以上のびまん性胸膜肥厚が4例に認められた。②助横角の鈍化は5例全例にあった。③%VCの中央値は37.1%で、%VCが40%以下の症例の予後不良が示唆された。④NT-proBNPは測定された4例ではいずれも上昇していた。⑤肺高血圧症が1例で確定診断され、2例で疑われた。⑥ 右肺尖部のPPFEの合併が2例にあった。

D. 考察

1. 悪性胸膜中皮腫患者のQOL縦断研究

中皮腫と診断された患者のQOLを縦断的に調査し、診断時と6か月後のQOLの比較を行った。中皮腫患者は一般的に予後不良かつ痛みや呼吸困難などの症状など多くの苦痛や負担があるとされる。本研究より倦怠感や呼吸困難など中皮腫特有の症状は診断から6か月で悪化する例が多いことを示した。一方で身体・認知機能や心理的QOLについては比較的保たれていた。

6か月後調査への回答数が15例であり、死亡例(5名)以外の未回答者の一部は身体・精神症状のため回答できなかった可能性があり、結果の解釈には注意が必要である。

今後の方針として、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

本邦における化学療法未治療の切除不能な進行悪性胸膜中皮腫に対するイピリムマブ・ニボルマブ併用療法の治験時の登録症例数は約60例と限られている。このため、本併用療法を実臨床下で使用する際の臨床的課題がいくつかあげられるが、主なものは以下の4点

である。

- ・ イピリムマブ・ニボルマブ併用療法で治療された患者背景と、長期的な臨床転帰および安全性プロファイル
- ・ イピリムマブ・ニボルマブ併用療法を受けた患者背景と、その治療の実態
- ・ 後治療の実態(例:移行率、後治療のレジメン選択)
- ・ 75歳以上の高齢者を含む年齢別の有効性及び安全性

本臨床研究を実施しこれらの課題を早期に検討することで、最適な治療選択をする上で貴重なデータが創出されると考えている。特に日本人患者における治験参加症例数が限られるため、本邦の患者全体に対する有効性・安全性の情報収集は貴重である。

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治療後の免疫動態について、PR症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。PR症例のCD8+ CTLではPDCD-1と刺激後のUBE2E3が、NKではNKp46が、Thでは刺激後のTNF- α が特徴的な発現量の変化として捉えられた。CTLにおいてPDCD-1の発現量は標的細胞の細胞傷害に働くGranzyme BやPerforin (PRF1)の刺激後の発現量と有意に負の相関性を示しており、PR症例ではニボルマブ治療よりPDCD-1を発現する疲弊CTLが減少し、高い細胞傷害性を持つCTLの分化誘導が促進されたと理解できる。UBE2E3はユビキチン結合酵素E2の1つであることから、CTLにおけるユビキチン・プロテアソーム系を介した細胞傷害性誘導の機序が示唆される。また、NKにおいてはNKp46発現量が亢進しており、またNKp46発現量はPDCD-1発現量と負に相関していた。上述のNK細胞と悪性中皮腫細胞

胞との共培養実験の結果と合わせると、PR症例ではニボルマブ治療により CTL だけでなく NK の機能の回復にも至っていることが分かる。加えて、Th においては PDCD-1 の変化は乏しかったものの、Th1 機能の回復は確認され、また関連マーカー発現量の増加は CTL における PDCD-1 発現低下と負に相関していたことから、PR 症例に確認されるニボルマブ治療の効果において Th 機能を介した高い細胞傷害性を持つ CTL の誘導が示唆される。最終的に、CTL における PDCD-1 の低下と刺激後 UBE2E3 の増加、NK における NKp46 の増加、Th における刺激後 TNF- α の増加の特徴は主成分分析の結果からも PR 症例の特徴を象徴していると解釈でき、ニボルマブ治療効果の免疫動態における key event であることが分かる。得られた知見を基盤とし、ニボルマブ・イピリムマブによる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たい。

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

2015 年からびまん性胸膜肥厚を対象として様々な指標を使用して調査をしているが、次第に対象者が高齢化している。今回対象とした 28 例中 5 例が経過観察中に死亡に至っているが、そのうち 3 例は突然死であった。そのため、びまん性胸膜肥厚から二次性の肺高血圧症を続発しているのではないかと考え、心エコー、心電図検査を行った。その結果、TRPG が 40 mmHg を超えて肺高血圧症を来している症例が 4 例あった。

そこで 28 例中 21 例に対して肺高血圧症に対して使用されているアンケート調査票を用いて自覚症状の詳細を問うたところ、大半が呼吸及び循環器に起因する症状を訴えていることが判った。これらの自覚症状はびまん性胸膜肥厚自体で生じる自覚症状でもあるため、よりよい指標を模索していく必要があると考えている。一方、血清 NT-proBNP 値が高値を示した症例が死亡に至っている点は注目に値する。心機能のバイオマーカーとして有用なこの検査については、びまん性胸膜肥厚症例についてもバイオマーカーと使用し高値を

示すようであれば早期に循環器専門医への紹介をすべきと考えている。

また、びまん性胸膜肥厚の予後因子として予測される 5 項目について、5 例の死亡例について検討したところ、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 の存在がいずれも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。

E. 結論

悪性胸膜中皮腫患者の診断時・診断 6 か月後・診断 1 年後と QOL を縦断的に調査した。EORTC QLQ-C30 の QL2 スコアおよび CoQoLo コアドメイン合計点で評価した総合的 QOL の有意な変化は見られなかったが、倦怠感や呼吸困難は増悪していた。

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。

悪性中皮腫患者の抗腫瘍免疫における腫瘍細胞と免疫細胞との関係性の一端を細胞培養実験により捉え、またニボルマブ治療効果を末梢血リンパ球における遺伝子発現動態として捉えることが出来た。リンパ球における PDCD-1、UBE2E3、NKp46、TNF- α の発現動態はニボルマブ治療効果を示す key event として効果判定に寄与する可能性がある。

びまん性胸膜肥厚の予後因子として、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 の関与が示唆された。

F. 健康危険情報

抗悪性腫瘍薬の使用に際しては製薬メーカーから提供される取り扱い情報に基づき適正に取り扱った。また実際の投与に際しては、厚生労働省労働基準局より発出された「発がん性等を有する化学物質を含有する抗がん剤

等に対するばく露防止対策について」(基安化発 0529 第 1 号) に則り各施設で定められた抗がん剤ばく露対策マニュアルを遵守し、医師、薬剤師、看護師が薬剤に曝露しないようにした。また患者やその家族に対しても、薬剤の取扱いに関する情報を周知した。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanaka T, Asakura S, Hisamatsu K, Fujimoto N. Thrombocytopenia as an immune-related adverse event in malignant pleural mesothelioma: a case report. *JTO Clin Res Rep*.2022;3:100351.
- 2) Fujimoto N. Spare the lung: surgical treatment approach for malignant pleural mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res*. 2023 Feb 28;12(2):197-199. doi: 10.21037/tlcr-22-909. Epub 2023 Jan 29.
- 3) Miura K, Kawakita D, Oze I, Suzuki M, Sugasawa M, Endo K, Sakashita T, Ohba S, Suzuki M, Shiotani A, Kohno N, Maruo T, Suzuki C, Iki T, Hiwatashi N, Matsumoto F, Kobayashi K, Toyoda M, Hanyu K, Koide Y, Murakami Y, Hasegawa Y. Predictive factors for false negatives following sentinel lymph node biopsy in early oral cavity cancer. *Sci Rep*. 2022;12:6917.
- 4) Hosokawa S, Ichihara E, Harada D, Kuyama S, Inoue K, Gemba K, Ichikawa H, Kato Y, Oda N, Oze I, Tamura T, Kozuki T, Umeno T, Kubo T, Hotta K, Bessho A, Maeda Y, Kiura K. Pembrolizumab in advanced NSCLC patients with poor performance status and high PD-L1 expression: OLCSG 1801. *Int J Clin Oncol*. 2022.
- 5) Taniyama Y, Oze I, Koyanagi YN, Kawakatsu Y, Ito Y, Matsuda T, Matsuo K, Mitsudomi T, Ito H. Changes in survival of patients with non-small cell lung cancer in Japan: An interrupted time series study. *Cancer Sci*. 2023;114:1154-64.
- 6) Matsubara Y, Toriyama K, Kadowaki S, Ogata T, Nakazawa T, Kato K, Nozawa K, Narita Y, Honda K, Masuishi T, Bando H, Ando M, Tajika M, Oze I, Hosoda W, Muro K. The impact of combined PD-L1 positive score on clinical response to nivolumab in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Esophagus*. 2023.
- 7) Usui Y, Taniyama Y, Endo M, Koyanagi YN, Kasugai Y, Oze I, Ito H, Imoto I, Tanaka T, Tajika M, Niwa Y, Iwasaki Y, Aoi T, Hakozaki N, Takata S, Suzuki K, Terao C, Hatakeyama M, Hirata M, Sugano K, Yoshida T, Kamatani Y, Nakagawa H, Matsuda K, Murakami Y, Spurdle AB, Matsuo K, Momozawa Y. Helicobacter pylori, Homologous-Recombination Genes, and Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2023;388:1181-90.
- 8) Nagamatsu Y, Sakyo Y, Barroga E, Koni R, Natori Y, Miyashita M. Bereaved Family Members' Perspectives of Good Death and Quality of End-of-Life Care for Malignant Pleural Mesothelioma Patients: A Cross-Sectional Study. *J Clin Med*. 2022 May 1;11(9):2541.
- 9) Nagamatsu Y, Sakyo Y, Barroga E, Koni R, Natori Y, Miyashita M. Depression and Complicated Grief, and Associated Factors, of Bereaved Family Members of Patients Who Died of Malignant Pleural Mesothelioma in Japan. *J Clin Med*. 2022 Jun 13;11(12):3380.

2. 分担執筆・著書

- 1) 宮藤遥子、藤本伸一。中皮腫の治療。腫瘍病理鑑別診断アトラス「縦隔腫瘍・胸膜腫瘍」第2版。第4部 臨床との連携。

- 松野吉宏、鍋島一樹編。文光堂。
- 2) 原尚史、藤本伸一。胸膜中皮腫の診断総論。日本臨牀 80 卷増刊号 8。「最新臨床肺癌学」pp 176-80。2022 年 12 月 31 日発行。日本臨牀社。
- 3. 学会発表**
- 1) Zalcmán G, Oulkhóuir Y, Cornelissen R, Greillier L, Cid JR, Mazières J, Briggs P, Nowak AK, Tsao AS, Fujimoto N, Peters S, Mansfield AS, Popat S, Nassar A, Bushong J, Hu N, Spires TE, Balli D, Eccles L, Baas P. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 4-year update from CheckMate 743. ESMO Congress 2022, September 9-13, 2022, Paris, France.
 - 2) 田中孝明、原尚史、太田萌子、武口哲也、和田佐恵、田中寿明、柘野浩史、小崎晋司、藤本伸一。悪性胸膜中皮腫に対するイピリムマブ、ニボルマブ併用療法における腫瘍素上昇とマネジメント。第 3 回日本石綿・中皮腫学会学術集会。2022 (令和 4 年) 9 月 18 日。西宮市。
 - 3) 藤本伸一。悪性胸膜中皮腫における免疫療法の現状と今後の展望。第 63 回日本肺癌学会学術集会。ワークショップ 5。悪性胸膜中皮腫に対する治療戦略。2022 年 (令和 4 年) 12 月 1 日。福岡市。
 - 4) Fujimoto N, Zalcmán G, Oulkhóuir Y, Cornelissen R, Greillier L, Cid JR, Mazières J, Briggs P, Nowak AK, Tsao AS, Peters S, Mansfield AS, Popat S, Nassar A, Bushong J, Hu N, Spires TE, Balli D, Eccles L, Baas P. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 4-year update from CheckMate 743. 第 20 回日本臨床腫瘍学会学術集会。2023 年 (令和 5 年) 3 月 16-18 日、福岡市)
 - 5) Nishimura Y, Impacts of silica and asbestos exposure on immune functions and related diseases, In S5-4 KSOT-JSOT Joint Symposium: Update on Lung toxicity, The 50th Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicology (JSOT2023) , Sapporo, 2022/6/30-7/2
 - 6) 西村泰光, 李順姫, 武井直子, 伊藤達男, 上月稔幸, 藤本伸一, 大槻剛巳, 悪性中皮腫患者 ICI 治療効果と末梢血 NK・T 細胞サイトカイン産生プロファイルとの関連, 第 29 回日本免疫毒性学会学術年会 札幌 2022/9/11-13
 - 7) Nishimura Y, Asbestos exposure-characteristic alteration in gene expression in human CD8+ T cell line clarified by transcriptome analysis, 62nd Annual Meeting of Society of Toxicology, Nashville, 2023/3/19-23
 - 8) 西村泰光, 李順姫, 武井直子, 松崎秀紀, 藤本伸一, 岸本卓巳, 大槻剛巳, 遺伝子発現量解析に基づく新規 NK 細胞機能指標の確立、悪性中皮腫患者における特徴, 第 93 回日本衛生学会学術総会 東京 2023/3/2-4
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)**
1. 特許取得
該当するものなし。
 2. 実用新案登録
該当するものなし。
 3. その他
特記すべき事項なし。

II. 分担研究報告

【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】

研究代表者 藤本 伸一 岡山労災病院 腫瘍内科部長／呼吸器内科第二部長
研究分担者 青江 啓介 山口宇部医療センター 総括診療部 内科系診療部長
上月 稔幸 四国がんセンター 臨床研究センター センター長
小澤 聡子 横浜労災病院 アスベスト疾患ブロックセンター センター長
栗林 康造 兵庫医科大学 呼吸器内科 教授
堀田 勝幸 岡山大学病院 新医療研究開発センター 臨床研究部 教授
尾瀬 功 愛知県がんセンター研究所 がん予防研究分野 主任研究員

研究要旨

本臨床研究では、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。主要評価項目は12か月生存率であり、副次評価項目として全生存期間、生存率（6,18か月時点）、無増悪生存期間、奏効率、奏効期間、有害事象発現割合を評価する。また今後も増加が予想される高齢患者について、老化による個体差異を評価する方法として、何らかの高齢者機能評価を行うことが推奨されており、研究治療開始前に70歳以上の研究対象者に対しGeriatric 8による機能評価を行うことで、暦年齢によらない高齢者の機能と免疫チェックポイント併用療法の有効性及び安全性の関係を検討することとした。2022年4月より登録を開始し、2023年3月31日の時点で49例の登録を得ている。

緒言

切除不能な悪性胸膜中皮腫の治療において、近年一次治療としての免疫チェックポイント阻害薬の併用レジメンの開発が進み、臨床導入が進んでいる。しかしながらイピリムマブ・ニボルマブ承認時における日本人の臨床データは限られており、日本人での有効性及び安全性については更なる検討が必要と思われる。また治験と異なる実臨床下のデータが不足しており、治験の適格基準の該当にならない患者に対しては臨床データが不明な点が多いことが課題と考えられている。そこで本臨床研究では、実臨床下における切除不能な悪性胸膜中皮腫の1次治療としてイピリムマブ・ニボルマブ併用療法が選択された患者を対象に、不足するデータの検討を行うこととした。

A. 研究目的

本臨床研究は、胸膜中皮腫に対しイピリムマブ・ニボルマブ併用療法を行う予定とした患者を前向きに登録し、実地臨床下の診療情報を収集することにより、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。

B. 研究方法

1. 本臨床研究の種類

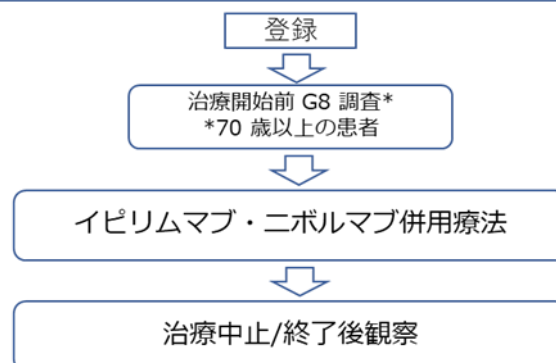
本臨床研究は、実臨床下の観察研究である。「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）に準拠して行う。

2. 研究のデザイン

本臨床研究は、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。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。

- ・ 主要評価項目：12か月生存率
- ・ 副次評価項目：
 - (1) 全生存期間 (Overall Survival: OS)
 - (2) 生存率 (6, 18か月時点)
 - (3) 無増悪生存期間 (Progression Free Survival: PFS)
 - (4) PFS率 (6, 12, 18か月時点)
 - (5) 治療成功期間 (Time to Treatment Failure: TTF)
 - (6) TTF率 (6, 12, 18か月時点)
 - (7) 奏効率 (Objective Response Rate: ORR)
 - (8) 奏効期間 (Duration of Response: DOR)
 - (9) 病勢コントロール率 (Disease Control Rate: DCR)
 - (10) 有害事象発現割合
 - (11) 高齢者機能：G8 調査
 - (12) 免疫関連有害事象 (irAE) 有/無と有効性
 - (13) 以下の部分集団又はベースライン因子特性別の有効性・安全性解析
 - ① 投与開始時の年齢
 - ② 組織型
 - ③ ECOG PS (0/1/2/3以上)
 - ④ 後治療ラインの数、種類
 - ⑤ 導入療法実施サイクル数別
 - ⑥ 最良効果別 (CR 又は PR/SD/PD)
 - ⑦ PD-L1 発現状況 (IHC)
 - ⑧ その他患者背景別 (性別、LDH 等)

切除不能な進行・再発悪性胸膜中皮腫
(実地診療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) n=50



3. 登録基準

- (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、実地診療として併用療法が予定されている患者
- (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

4. 除外基準

主治医により本臨床研究への参加が不適切であると判断された患者

5. 登録見込み症例数

本研究参加施設の過去の診療実績によると 1 年間の切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者数は約 50 例である。研究参加の同意率が約 70%と見込み、登録期間を 1.5 年としたことから、約 50 例の登録が見込まれる。

6. 附随研究

本臨床研究では、血液及び組織検体を用いてイピリムマブ・ニボルマブの治療効果

判定・予後予測因子となりうるバイオマーカーを探索的に検討する附随研究を予定している。附随研究の詳細は別途作成する附随研究実施計画書に定め、実施医療機関の倫理審査委員会の審査承認に基づき、別途契約する研究機関で実施する。また、本附随研究の対象は、本臨床研究の研究対象者のうち附随研究に関する同意・説明文書により研究参加の意思が確認された者とする。

7. 高齢者機能評価 (G8 : Geriatric 8)

高齢患者が有する身体的・精神的・社会的な機能を総合的に評価する手法を総称して高齢者機能評価と呼ぶ。G8 は栄養状態を評価するツールに年齢を評価項目に加えた全8項目から構成されるスクリーニングツールであり、高齢癌患者を対象に開発され

た。本臨床研究では、G8 に構成される8つの質問項目について、医療従事者が研究対象者に質問し項目を記入する。なお、回答の結果によって研究対象者に対する検査、投薬その他の診断又は治療のための医療行為を制限することはない。

8. 研究治療

本臨床研究は実臨床下の観察研究であるため、投与量、投与スケジュール、減量・休薬・中止基準の規定は定めない。参考情報として、イピリムマブ・ニボルマブの添付文書に記載の用法・用量及び適正使用ガイドに記載の投与スケジュールを下記に記載する。

① ニボルマブ+イピリムマブ併用療法 (3週毎)

	Day1	Day22	Day43	Day64	...
ニボルマブ 360 mg/3 週	↓	↓	↓	↓	繰り返す
イピリムマブ 1 mg/kg (体重)	↓		↓		繰り返す

② ニボルマブ+イピリムマブ併用療法 (2週毎)

	Day1	Day15	Day29	Day43	Day57	Day71	
ニボルマブ 240 mg/2 週	↓	↓	↓	↓	↓	↓	繰り返す
イピリムマブ 1 mg/kg (体重)	↓			↓			繰り返す

9. 個人情報の保護と研究対象者識別

登録された研究対象者の氏名は参加施設からデータセンターへ知らされることはない。

登録された研究対象者の同定や照会には、登録時に発行される登録番号、生年月月を用いて行われる。氏名など第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに直接研究対象者を識別できる情報が、データベースに登録されることはない。施設及びデータセンターでの研究対象者データのやりとりは症例報告書を原則とする。

10. 個人情報の利用目的と利用する項目、及び利用方法

「臨床研究の正しい結果を得るために、治療中だけではなく治療終了後も長期間にわたり研究対象者個人を特定して調査を行うこと、及び取得した情報を適切に管理すること」を目的として、研究対象者の個人情報を利用する。研究対象者の同定や照会のために利用する項目は登録番号、生年月月とする。研究対象者氏名など、上記以外の個人情報が実施医療機関からデータセンターへ知らされることはなく、もし誤って知らされた場合には記録媒体によらず破棄するか、もしくはマスキングなど判読不能とする適切な処理を行った上で保管する。

研究対象者の個人情報及び診療情報は、症例報告書に実施医療機関の研究者が記載することにより収集する。なお、電子メールによる個人情報のやりとりは行わない。

11. 参加施設（順不同）

岡山大学病院
兵庫医科大学附属病院
北海道大学病院
国立病院機構 四国がんセンター
国立病院機構 山口宇部医療センター
国立病院機構 岩国医療センター
労働者健康安全機構 横浜労災病院
労働者健康安全機構 岡山労災病院

C. 研究結果

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。

D. 考察

本邦における化学療法未治療の切除不能な進行悪性胸膜中皮腫に対するイピリムマブ・ニボルマブ併用療法の治験時の登録症例数は約60例と限られている。このため、本併用療法を実臨床下で使用する際の臨床的課題がいくつかあげられるが、主なものは以下の4点である。

- ・ イピリムマブ・ニボルマブ併用療法で治療された患者背景と、長期的な臨床転帰および安全性プロファイル
- ・ イピリムマブ・ニボルマブ併用療法を受けた患者背景と、その治療の実態（例：治療期間、中止・休薬、治療のサイクル数）
- ・ 後治療の実態（例：移行率、後治療のレジメン選択）
- ・ 75歳以上の高齢者を含む年齢別の有効性及び安全性

本臨床研究を実施しこれらの課題を早期に検討することで、最適な治療選択をする上で貴重なデータが創出される。特に日本人患者における治験参加症例数が限られるため、本邦の患者全体に対する有効性・安全性の情報収集は貴重である。

また本邦で年々増加している高齢患者における適切な抗癌治療については、データ不足によりガイドラインにおいても有効性及び安全性について明確に言及されていない。悪性胸膜中皮腫に関しても同様であり、高齢患者における免疫チェックポイント阻害剤併用の際の有効性・安全性データの創出が必要である。本臨床研究においては、研究治療開始前に70歳以上の研究対象者にG8による機能評価を行うことで、暦年齢によらない高齢者の機能と免疫チェックポイント併用療法の有効性及び安全性の関係を検討することとした。

本臨床研究は、実臨床で直面する様々な背景因子を持つ悪性胸膜中皮腫について、

イピリムマブ・ニボルマブ併用療法の実態を評価する観察研究であり、これにより早期に各臨床課題の検討結果が得られることが期待される。

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。

E. 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。

F. 健康危険情報

抗悪性腫瘍薬の使用に際しては製薬メーカーから提供される取り扱い情報に基づき適正に取り扱った。また実際の投与に際しては、厚生労働省労働基準局より発出された「発がん性等を有する化学物質を含有する抗がん剤等に対するばく露防止対策について」（基安化発0529第1号）に則り各施設で定められた抗がん剤ばく露対策マニュアルを遵守し、医師、薬剤師、看護師が薬剤に曝露しないようにした。また患者やその家族に対しても、薬剤の取扱いに関する情報を周知した。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanaka T, Asakura S, Hisamatsu K, Fujimoto N. Thrombocytopenia as an immune-related adverse event in malignant pleural mesothelioma: a case report. *JTO Clin Res Rep*.2022;3:100351.
- 2) Fujimoto N. Spare the lung: surgical treatment approach for malignant pleural mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res*. 2023 Feb 28;12(2):197-199. doi: 10.21037/tlcr-22-909. Epub 2023 Jan 29.

2. 分担執筆・著書

- 1) 宮藤遥子、藤本伸一。中皮腫の治療。腫瘍病理鑑別診断アトラス「縦隔腫瘍・胸膜腫瘍」第2版。第4部臨床との連携。松野吉宏、鍋島一樹編。文光堂。
- 2) 原尚史、藤本伸一。胸膜中皮腫の診断総論。日本臨牀80巻増刊号8。「最新臨床肺癌学」pp 176-80。2022年12月31日発行。日本臨牀社。

3. 学会発表

- 1) Zalcman G, Oulkhovir Y, Cornelissen R, Greillier L, Cid JR, Mazières J, Briggs P, Nowak AK, Tsao AS, Fujimoto N, Peters S, Mansfield AS, Popat S, Nassar A, Bushong J, Hu N, Spires TE, Balli D, Eccles L, Baas P. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 4-year update from CheckMate 743. ESMO Congress 2022, September 9-13, 2022, Paris, France.
- 2) 田中孝明、原尚史、太田萌子、武口哲也、和田佐恵、田中寿明、柘野浩史、小崎晋司、藤本伸一。悪性胸膜中皮腫に対するイピリムマブ、ニボルマブ併用療法における瞢酵素上昇とマネジメント。第3回日本石綿・中皮腫学会学術集会。2022（令和4年）9月18日。西宮市。
- 3) 藤本伸一。悪性胸膜中皮腫における免疫療法の現状と今後の展望。第63回日本肺癌学会学術集会。ワークショップ5。悪性胸膜中皮腫に対する治療戦略。2022年（令和4年）12月1日。福岡市。
- 4) Fujimoto N, Zalcman G, Oulkhovir Y, Cornelissen R, Greillier L, Cid JR, Mazières J, Briggs P, Nowak AK, Tsao AS, Peters S, Mansfield AS, Popat S, Nassar A, Bushong J, Hu N, Spires TE, Balli D, Eccles L, Baas P. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 4-

year update from CheckMate 743.
第20回日本臨床腫瘍学会学術集会。
2023年（令和5年）3月16－18日、
福岡市）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

該当するものなし。

2. 実用新案登録

該当するものなし。

3. その他

特記すべき事項なし。

【悪性胸膜中皮腫患者の QOL 縦断研究】

研究分担者 尾瀬 功 愛知県がんセンター研究所 がん予防研究分野 主任研究員
上月 稔幸 四国がんセンター 臨床研究センター センター長
青江 啓介 山口宇部医療センター 総括診療部 内科系診療部長
研究代表者 藤本 伸一 岡山労災病院 腫瘍内科部長／呼吸器内科第二部長

研究要旨

悪性胸膜中皮腫患者は呼吸困難や疼痛など強い症状を有する者が多く QOL が障害されていることが我々の横断研究で判明しているが、中皮腫診断から時間経過による QOL の推移は明らかではない。本研究は縦断的に QOL を追跡することで、中皮腫の診断後の QOL の推移を明らかにする。これまでにデータを得られた 20 名の暫定的な解析によると、調査票に回答可能な症例では QOL は保たれていた。今後、追跡の継続および生存期間や臨床情報を合わせた詳細な検討を予定している。

A. 研究目的

悪性胸膜中皮腫(以下中皮腫)は石棉曝露によって生じる予後不良の悪性腫瘍である。多くの患者は疼痛・呼吸困難などの強い症状を呈する。当研究班では 2016 年に中皮腫患者に生活の質(QOL, Quality of Life)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。その一方で、横断研究では中皮腫と診断された後様々な期間の患者の状態を一律に評価することになる。そのため中皮腫患者が病気の各ステージでどのような困難を抱えており、それがどのように変化するかは不明である。本研究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て実施した。

B. 研究方法

2019年1月から2022年3月の間に中皮腫と診断された患者を対象とした。研究参加者は中皮腫診断時・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。EORTC QLQ-C30 はがん患者の QOL を評価する指標であり、81 の言語に翻訳されて信頼性・妥当性が検討され、世界中でがん患者を対象に広く用いられている。CoQoLo は日本で開発された患者による緩和ケアを評価する包括的 QOL 尺度である。

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。

(倫理面への配慮)

本研究は岡山労災病院倫理審査委員会によって承認(承認番号 159-2)されている。研究参加者へ同意説明文書を用いて研究説明を行い、全ての参加者から書面による同意を得ている。

C. 研究結果

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データ整理を行った。

本年度末の時点で、全登録症例についてベースライン調査及び診断6か月後の調査が完了したが、診断1年後の調査および生存などの追跡は一部症例について終了していない。そのため、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（表 1）。

表 1. 対象者特性

	Number of subjects
Age at enrollment	
-59	1
60-69	8
70-79	11
80+	3
Sex	
Male	23
Female	0
Stage	
IA	8
IB	8
II	0
IIIA	0
IIIB	4
IV	3
ECOG Performance status	
0	11
1	11
2	1
Smoking status	
Never	2
Former	18
Current	3
Treatment	
Surgery	7
Chemotherapy	21

診断時・6か月後の EORTC QLQ-C30 の分布を表 2 に示す。診断時の Global QOL は平均 47.22 と低い、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。

診断時・6か月後の short CoQoLo スコアの分布を表 3 に示す。QLQ-C30 と異なり、Total score、各項目とも診断時と6か月後で有意な変化は見られなかった。

D. 考察

中皮腫と診断された患者の QOL を縦断的に調査し、診断時と6か月後の QOL の比較を行った。中皮腫患者は一般的に予後不良かつ痛みや呼吸困難などの症状など多くの苦痛や負担があるとされる。本研究より倦怠感や呼吸困難など中皮腫特有の症状は診断から6か月で悪化する例が多いことを示した。一方で身体・認知機能や心理的 QOL については比較的保たれていた。

6か月後調査への回答数が 15 例であり、死亡例（5名）以外の未回答者の一部は身体・精神症状のため回答できなかった可能性があり、結果の解釈には注意が必要である。

今後の方針として、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。

E. 結論

悪性胸膜中皮腫患者の診断時・診断6か月後・診断1年後と QOL を縦断的に調査した。EORTC QLQ-C30 の QL2 スコアおよび CoQoLo コアドメイン合計点で評価した総合的 QOL の有意な変化は見られなかったが、倦怠感や呼吸困難は増悪していた。

表2. 診断時・6か月後のEORTC QLQ-C30の分布

	Baseline		6 month		Difference
	Mean	SD	Mean	SD	p
Global QOL	47.22	23.47	49.44	26.06	0.859
Physical functioning	77.88	25.15	69.33	27.23	0.129
Role functioning	78.03	29.72	62.22	34.77	0.201
Emotional functioning	72.73	22.59	83.33	16.67	0.019
Cognitive functioning	73.91	26.51	63.33	24.56	0.219
Social functioning	75.76	24.52	67.78	34.77	0.503
Fatigue	33.33	23.00	48.89	25.82	0.051
Nausea & Vomiting	7.58	16.85	4.44	9.89	0.458
Pain	22.22	32.20	30.00	26.87	0.265
Dyspnea	28.79	29.63	53.33	35.19	0.013
Insomnia	25.76	32.42	26.67	36.08	0.709
Appetite loss	24.64	35.13	35.56	29.46	0.089
Constipation	20.63	24.67	31.11	32.04	0.391
Diarrhea	18.18	24.62	11.11	16.27	0.435
Financial difficulties	25.76	27.08	24.44	32.04	0.751

表3. 診断時・6か月後のCoQoLoスコアの分布

	Baseline		6 month		Difference
	Mean	SD	Mean	SD	p
Total score	46.90	11.98	48.47	11.65	0.812
Being free from physical pain	4.00	2.09	3.93	1.75	0.512
Being able to stay at one's favorite place	5.00	1.93	5.27	1.91	0.860
Having some pleasure in daily life	4.17	1.72	4.33	1.63	0.836
Trusting physician	6.22	1.35	6.27	1.53	0.582
Feeling like the cause of trouble for others	3.43	2.00	3.47	1.81	0.541
Spending enough time with one's family	3.90	1.81	4.47	1.88	0.348
Being dependent in daily activities	5.26	1.71	5.00	2.10	0.372
Living in calm circumstances	5.22	1.73	5.60	1.40	0.173
Being valued as a person	5.61	1.41	5.27	1.58	0.698
Feeling that one's life was complete	4.70	1.55	4.87	1.81	1.000

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miura K, Kawakita D, Oze I, Suzuki M, Sugasawa M, Endo K, Sakashita T, Ohba S, Suzuki M, Shiotani A, Kohno N, Maruo T, Suzuki C, Iki T, Hiwatashi N, Matsumoto F, Kobayashi K, Toyoda M, Hanyu K, Koide Y, Murakami Y,

Hasegawa Y. Predictive factors for false negatives following sentinel lymph node biopsy in early oral cavity cancer. *Sci Rep.* 2022;12:6917.

- 2) Hosokawa S, Ichihara E, Harada D, Kuyama S, Inoue K, Gemba K, Ichikawa H, Kato Y, Oda N, Oze I, Tamura T, Kozuki T, Umeno T, Kubo

T, Hotta K, Bessho A, Maeda Y, Kiura K. Pembrolizumab in advanced NSCLC patients with poor performance status and high PD-L1 expression: OLCSG 1801. Int J Clin Oncol. 2022.

該当なし

3. その他

該当なし

- 3) Taniyama Y, Oze I, Koyanagi YN, Kawakatsu Y, Ito Y, Matsuda T, Matsuo K, Mitsudomi T, Ito H. Changes in survival of patients with non-small cell lung cancer in Japan: An interrupted time series study. Cancer Sci. 2023;114:1154-64.
- 4) Matsubara Y, Toriyama K, Kadowaki S, Ogata T, Nakazawa T, Kato K, Nozawa K, Narita Y, Honda K, Masuishi T, Bando H, Ando M, Tajika M, Oze I, Hosoda W, Muro K. The impact of combined PD-L1 positive score on clinical response to nivolumab in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma. Esophagus. 2023.
- 5) Usui Y, Taniyama Y, Endo M, Koyanagi YN, Kasugai Y, Oze I, Ito H, Imoto I, Tanaka T, Tajika M, Niwa Y, Iwasaki Y, Aoi T, Hakozaiki N, Takata S, Suzuki K, Terao C, Hatakeyama M, Hirata M, Sugano K, Yoshida T, Kamatani Y, Nakagawa H, Matsuda K, Murakami Y, Spurdle AB, Matsuo K, Momozawa Y. Helicobacter pylori, Homologous-Recombination Genes, and Gastric Cancer. N Engl J Med. 2023;388:1181-90.

2. 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

【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】

研究分担者 西村 泰光 川崎医科大学 衛生学 准教授

研究要旨

細胞培養実験および末梢血リンパ球の機能解析を行い、悪性中皮腫細胞と免疫細胞との関係性の一端を捉え、またニボルマブ治療効果を末梢血リンパ球における遺伝子発現動態として捉えた。リンパ球における PDCD-1, UBE2E3, NKp46, TNF- α の発現動態はニボルマブ治療効果を示す key event として効果判定に寄与する可能性がある。

A. 研究目的

本研究班における我々の研究目的は悪性中皮腫の免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) 治療前後の免疫学的評価をすると同時に、中皮腫治療の効果を予測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である。

これまでの研究内容において悪性中皮腫患者のニボルマブ単剤治療前後の末梢血の包括的免疫機能解析を行い、PR 症例における末梢 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) の特徴を確認していた。他方、治療前後の免疫機能動態や、PD-1 (PDCD-1) 遺伝子の発現量についての解析は十分では無かった。加えて、これまでに中皮腫患者の末梢血リンパ球における免疫学的特徴を数多く報告してきたが (Nishimura Y, In Malignant Pleural Mesothelioma, Springer, 2021)、中皮腫細胞との関係性については未確認であった。NK 細胞の殺腫瘍作用は細胞表面に発現する活性化受容体を介した活性化シグナルに左右されるが、中皮腫患者の末梢血リンパ球においては、natural cytotoxicity receptors の1つである NKp46 の発現低下を伴う細胞傷害性低下が確認されている。一般的にニボルマブは T 細胞上の PD-1 分子の作用阻害を薬効機序と考えられ

ているが、PD-1 分子は NK 細胞上にも発現しており、発現動態が治療効果と関連する可能性がある。

そこで、ヒト NK 細胞株と中皮腫細胞株との共培養実験を行い、PDCD1 遺伝子および抗腫瘍免疫機能に関連する遺伝子発現量を調べた。共培養後の NK-92 細胞は PD-1 陽性/陰性にソートして凍結保存し解析した。さらに、ニボルマブ治療前後の悪性胸膜中皮腫患者末梢血の Th, CTL, NK リンパ球における PDCD1 他遺伝子 mRNA 量の変化と治療奏効との関連を調べた。

B. 研究方法

ヒト由来 NK 細胞株 NK-92 および悪性中皮腫細胞株 NCI-H2052 または MSTO-211H と 2 日または 3 日間共培養した。培養には 1640RPMI 培地を用い、0.2 または 20 ng/ml の IL-2、または 20 ng/ml の IL-15 を添加した。培養後、全ての細胞を回収し、蛍光標識抗体による細胞の染色を行い、FACS Aria を用いて CD56 陽性 NK 細胞を PD-1 陽性/陰性にソートし、それぞれ凍結保存した。後日、保存細胞より total RNA を抽出し RT-qPCR により相対的遺伝子発現量の解析を行った。

岡山労災病院 (6 名) または四国がんセンター (3 名) にて同意された悪性中皮腫患者より末梢血を得た。採血はニボルマブ治療開始前、1 週間後、3 か月後の 3 点で行われた。

採取された末梢血を川崎医科大学まで輸送し、翌日、lymphoprep を用いて末梢血単核細胞 (PBMC) を調整した。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 FACSria を用いてソートし凍結保存、Th, CTL, NK の一部については PMA/ionomycin 刺激下で培養し翌日細胞を凍結保存した。後日、保存細胞より total RNA を抽出し RT-qPCR により相対的遺伝子発現量の解析を行った。

統計解析には GraphPad Prism9 および SPSS Statistics 28 を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究については、解析主体である川崎医科大学衛生学・西村を研究代表者として、研究課題名「前治療不応性悪性胸膜中皮腫症例に対するニボルマブを含む化学療法における包括的免疫病態の変化の観察」として倫理申請を行い承認済みである。

C. 研究結果

1) 悪性中皮腫細胞との共培養によるヒト NK 細胞への影響

悪性中皮腫細胞株 NCI-H2052 または MSTO-211H と共培養後のヒト NK 細胞株 NK-92 について PD-1 陽性または PD-1 陰性 CD56⁺NK 細胞としてソートし、遺伝子発現量の差異を調べた。ソートは、FSC/SSC の dot plot にて NK 細胞が豊富な領域内の細胞について CD56⁺ 細胞を同定し、PD-1 発現量に因る蛍光強度の高低に従い 2 群に分けた (図 1)。

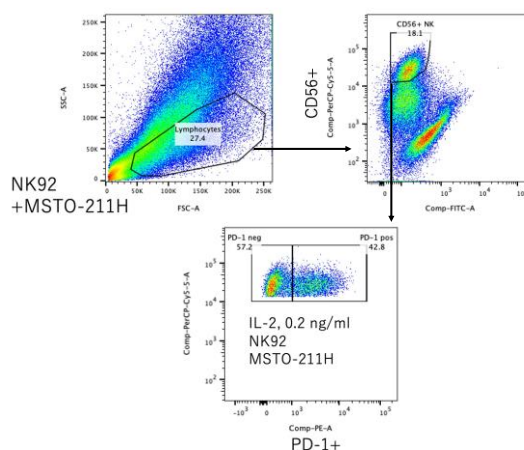


図 1. 共培養後の FACSria による PD-1 陽性または PD-1 陰性 NK 細胞のソート手順

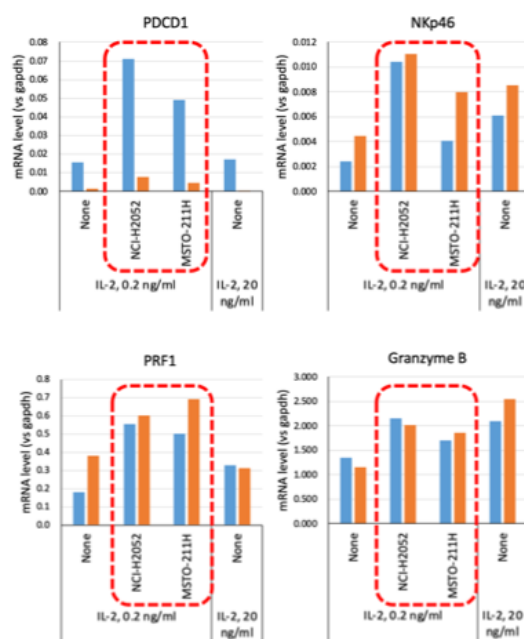


図 2. 極低 IL-2 刺激下での NK 細胞培養時の悪性中皮腫細胞共培養の影響

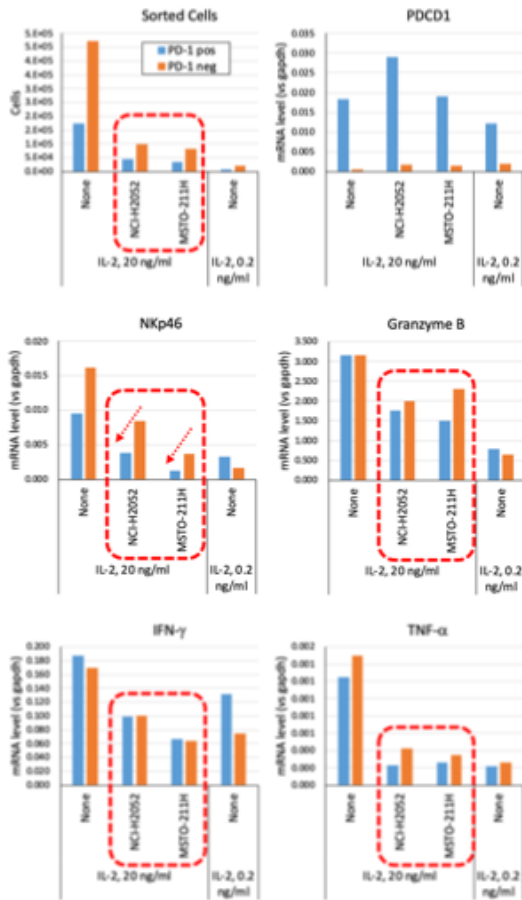


図3. 高 IL-2 刺激下での NK 細胞培養時の悪性中皮腫細胞共培養の影響

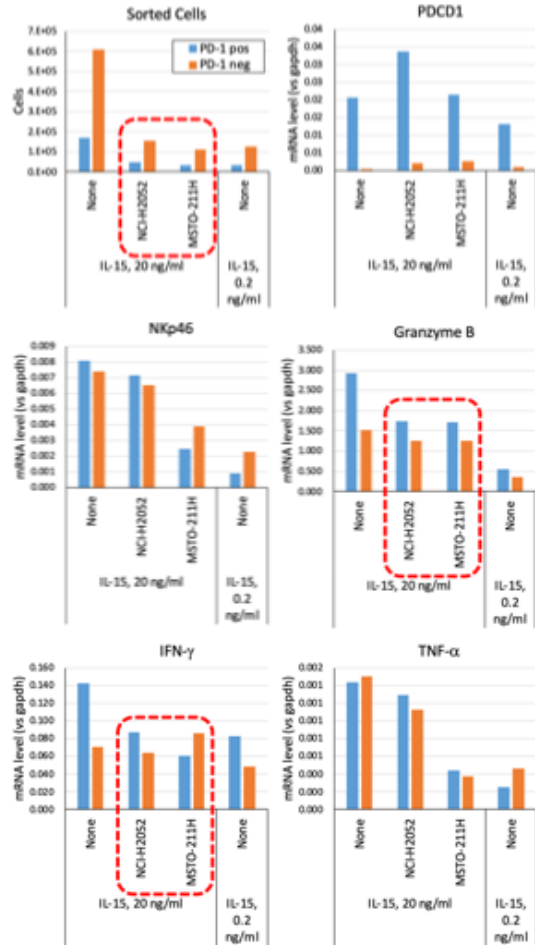


図4. 高 IL-15 刺激下での NK 細胞培養時の悪性中皮腫細胞共培養の影響

NK 細胞への刺激を抑え中皮腫細胞の影響が強くなることを期待して 0.2 ng/ml の極低 IL-2 刺激下で培養したとき、2 種の悪性中皮腫細胞培養時の PD-1 陽性 NK 細胞における PD-1 発現が亢進した一方で、PD-1 陽性または陰性 NK 細胞における NKp46, Granzyme B, Perforin の発現が増加していた(図2)。一方、20 ng/ml の高 IL-2 刺激下で培養したとき、PD-1 発現量への影響は限定的だったが、NK 細胞の細胞数増加は抑制され、NKp46, Granzyme B, IFN- γ , TNF- α の発現低下が観察され、その傾向は PD-1 陽性集団で顕著であった(図3)。また、IL-2 同様に NK 細胞を活性化する IL-15 (20 ng/ml) 刺激下で培養した際にも、悪性中皮腫細胞の影響による類似の遺伝子発現低下が確認された(図4)。

2) ニボルマブ治療前後の各リンパ球集団の免疫動態解析

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(表1)。PD 症例において3か月を待たずに治療を終了した場合には1.5-2か月時に採血が行われた(結果の表記では何れも3か月時と便宜表示)。

表 1. 患者検体一覧

施設	患者ID	治療効果
岡山労災病院	MOP-1	SD
岡山労災病院	MOP-2	SD
四国がんセンター	MOP-3	PD
岡山労災病院	MOP-4	SD
岡山労災病院	MOP-5	SD
岡山労災病院	MOP-6	PD
岡山労災病院	MOP-7	PR
四国がんセンター	MOP-8	PD
四国がんセンター	MOP-9	PD

① PR 症例の CD8⁺ CTL において観察された特徴

PR 症例 (MOP-7) 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おり、その倍率変化は唯一 0.1 を下回っていた。加えて、ユビキチン結合酵素 E2 の1つである UBE2E3 に注目したとき、PR 症例では治療開始前には刺激後 CTL における低い UBE2E3 mRNA の発現が3か月後には明瞭に増加し、その倍率変化は著明に高い値を示した (図5)。PDCD-1 と UBE2E3 発現量、および mRNA 量を分析したその他の遺伝子の発現量との相関性を調べた。PDCD-1 の発現量は標的細胞の細胞傷害に働く Granzyme B や Perforin (PRF1) の刺激後の発現量と有意に負の相関性を示した。また、刺激後 CTL における UBE2E3 の発現量は PRF1, Granzyme B, FasL, と高い相関性を示し、UBE2E3 の発現増加と CTL の細胞傷害性亢進との関連が見られた (図6)。

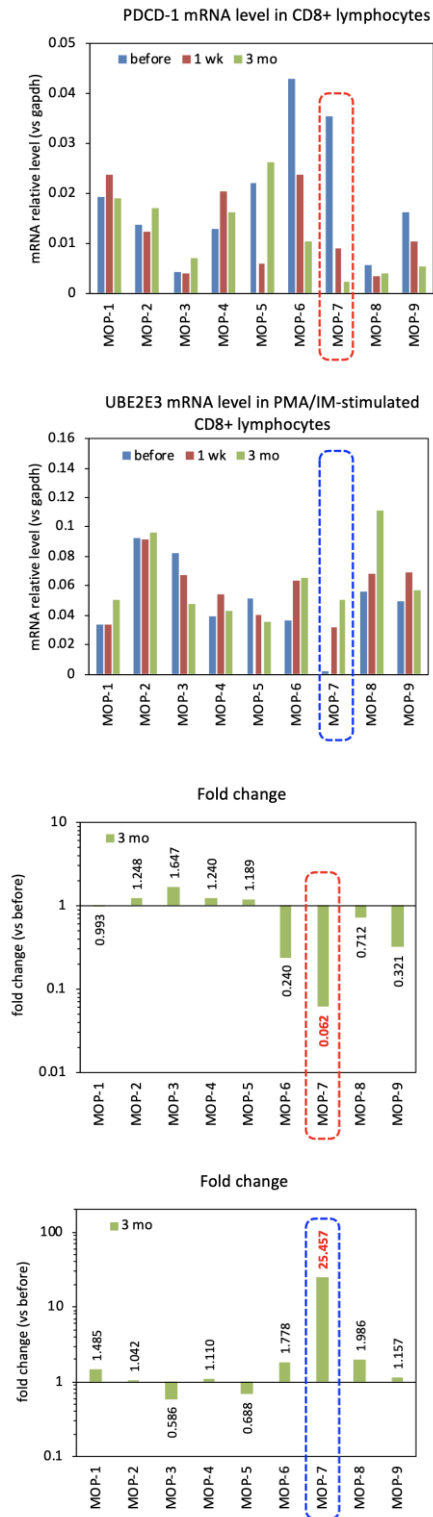
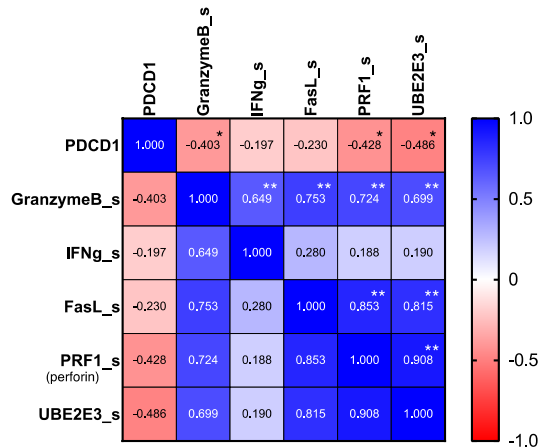


図5. PR 症例に特徴的な CD8⁺ CTL における治療後の PDCD1 mRNA の低下と UBE2E3 mRNA の増加 (上2図: 治療前後の相対的 mRNA 量, 下2図: 治療前に対する3週間後の倍率変化)



*p<0.05, **p<0.01
 (*_sはPMA/ionomycin刺激培養1日後)

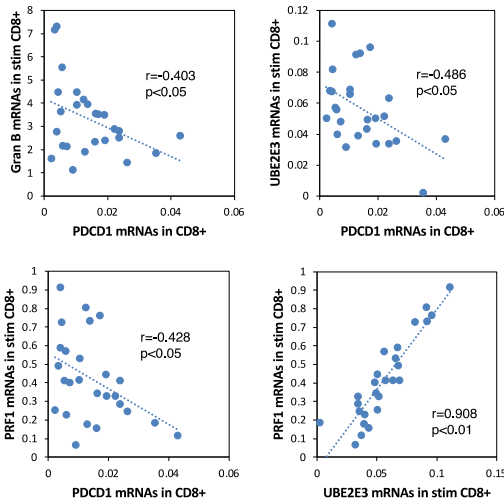


図6. CD8⁺リンパ球中の PDCD1 と刺激後 UBE2E3 および細胞傷害性関連遺伝子の mRNA レベル間の相関性

② PR 症例の CD56⁺ NK において観察された特徴

PR 症例の 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 (図7)。PDCD-1 と NKp46 mRNA 発現量、およびその他の遺伝子の発現量との相関性を調べたとき、PDCD-1 は NKp46, Granzyme B, IFN- γ と有意に負の相関性を示し、NKp46 と Granzyme B とは有意に正の相関性を示した (図8)

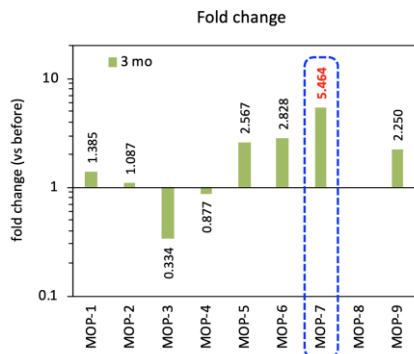
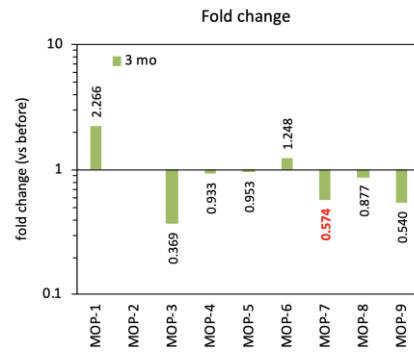
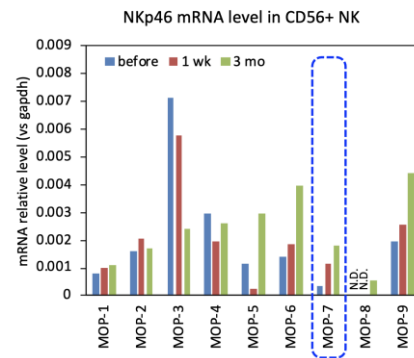
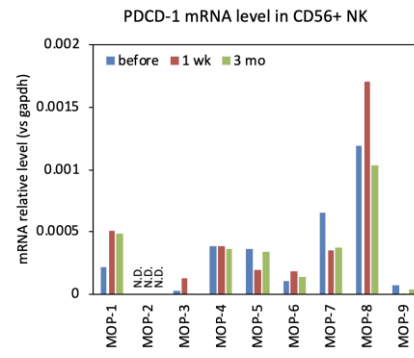


図7. PR 症例に特徴的な CD56⁺ NK における治療後の NKp46 mRNA の増加 (上2図: 治療前後の相対的 mRNA 量, 下2図: 治療前に対する3週間後の倍率変化)

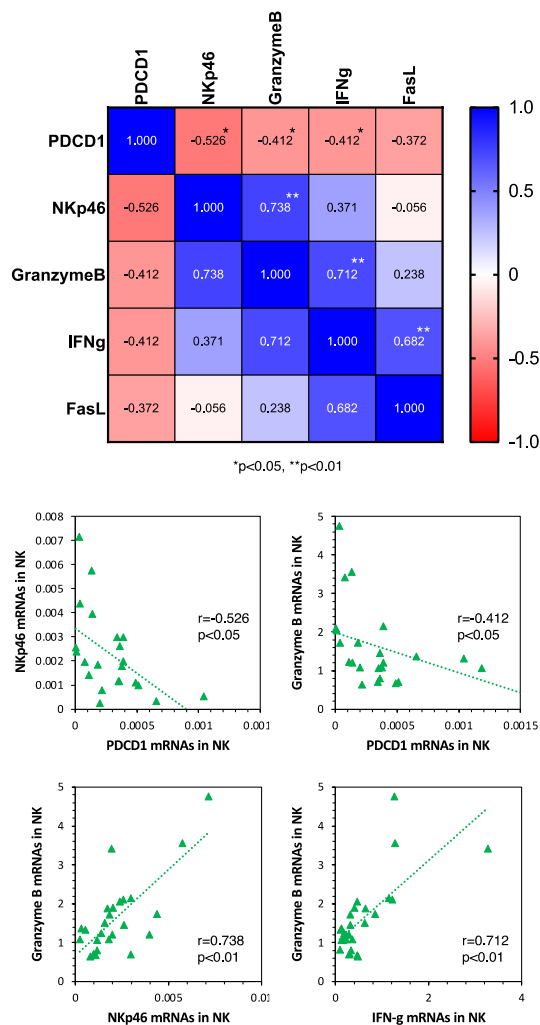


図8. NK細胞中のPDCD1, NKp46, IFN-g等遺伝子 mRNAレベル間の相関性

③ PR症例のCD4⁺ Thにおいて観察された特徴

PR症例の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型サイトカインの一つである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。また、TNF-αに加え、Th1機能を制御する転写因子であるTbetやTh17型サイトカインであるIL-17の発現量はCD8⁺ CTLのPDCD-1発現量と負に相関し、ThとCTLの治療後の機能動態の関連が示唆された。

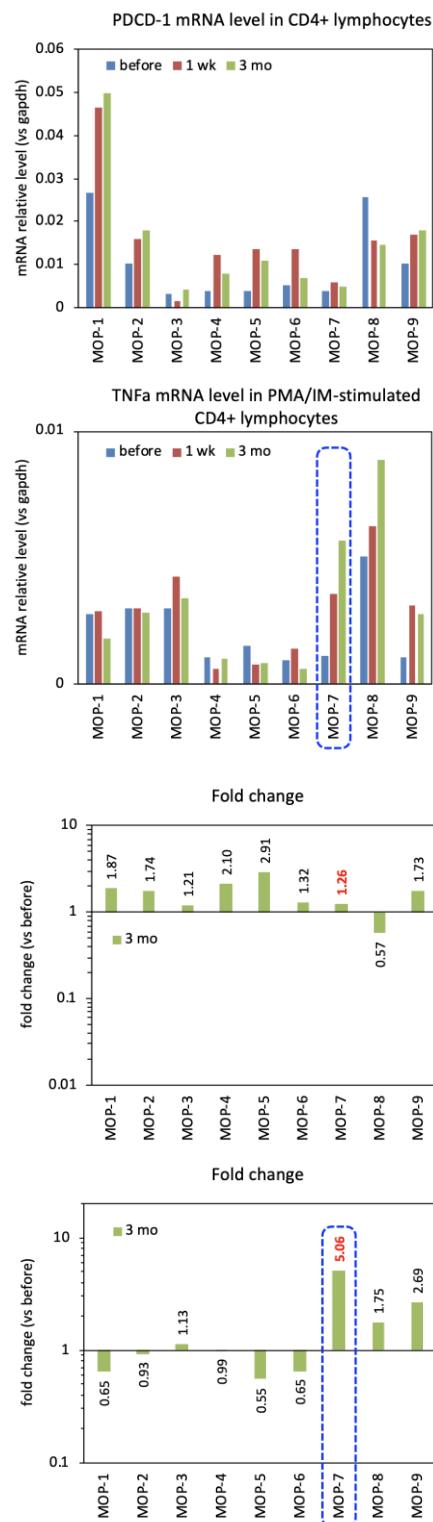


図9. PR症例に特徴的なCD4⁺ Thにおける治療後の刺激後TNF-α mRNAの増加(上2図:治療前後の相対的mRNA量, 下2図:治療前に対する3週間後の倍率変化)

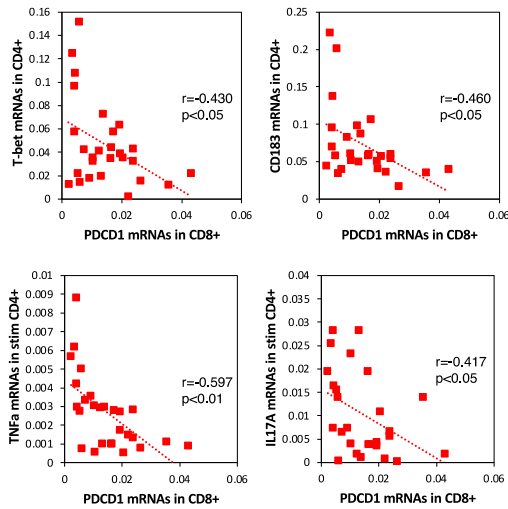
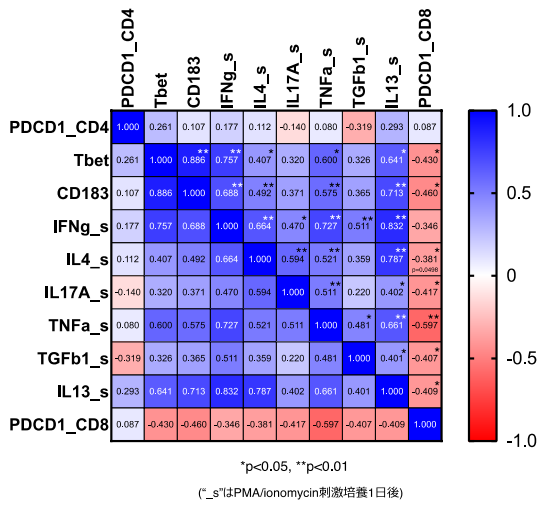


図 10. CD4⁺リンパ球中のサイトカイン等遺伝子および CD8⁺リンパ球中 PDCD1 mRNA レベル間の相関性

3) ニボルマブ治療部分奏効症例で増減した4遺伝子による主成分分析

PR 症例に注目して患者末梢血の各リンパ球集団のニボルマブ治療前後の免疫動態を解析したとき、CD8⁺CTL では PDCD-1 と刺激後の UBE2E3 が、NK では NKp46 が、Th では刺激後の TNF-α が特徴的な発現量の変化として捉えられた。そこで、それら4遺伝子の発現量変化（治療後の倍率変化）を主成分分析により解析したところ、抽出された第1主成分は寄与率 77.02%を示し、4遺伝子は何れも正または負の明瞭な因子負荷量を示した（表2）。PR 症例 MOP-7 におけるニボ

ルマブ治療後の第1主成分の値は全症例の中で唯一に高値を示し、主成分分析の結果は明瞭に PR 症例の特徴を要約していると解釈された（図 11）。

表 2. 主成分分析結果概要

PC1 (寄与率: 77.02%)	
mRNA fold change (治療前=1)	因子負荷量
PDCD1 (CD8 ⁺ リンパ球)	-0.751
UBE2E3 (刺激後CD8 ⁺ リンパ球)	0.934
NKp46 (NK細胞)	0.915
TNF-α (刺激後CD4 ⁺ リンパ球)	0.898

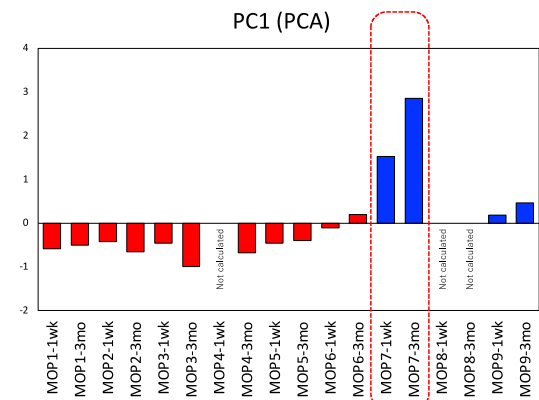


図 11. ニボルマブ治療部分奏効症例で増減した4遺伝子より抽出された主成分スコア

D. 考察

悪性中皮腫細胞（NCI-H2052, MSTO-211H）との共培養はヒトNK細胞（NK-92）の機能に影響を与えた。極低濃度の IL-2 刺激下では PD-1 発現が亢進し、機能分子 NKp46, Granzyme B, Perforin の発現も増加していた。一方、高濃度の IL-2 または IL-15 刺激下では、悪性中皮腫細胞との共培養により NK 細胞の細胞数増加は抑制され、NKp46, Granzyme B, IFN-γ, TNF-α の発現が低下し、その傾向は PD-1 陽性集団で顕著であった。以上の結果は、悪性中皮腫細胞と NK 細胞機能との関係を示し、特に NKp46 の発現低下は興味深い。NKp46 はウイルス膜タンパクの

Hemagglutinin や中皮腫をはじめとする腫瘍細胞に高発現する Vimentin を認識することが知られる (Satelli A, Clin Cancer Res. 2015. 2. Garg A. The Journal of Immunology. 2006. Mandelboim O, Nature. 2001)。我々は、これまでに細胞培養時の石綿曝露による NK 細胞における NKp46 発現量低下、および悪性中皮腫患者末梢血 NK 細胞における NKp46 発現量低下を報告し、石綿曝露による NK 細胞機能低下と悪性中皮腫との関係について説明してきた (Nishimura Y, Int J Immunopathol Pharmacol. 2009. Nishimura Y, BioMed Research International, 2015)。今回の細胞培養実験の結果は、これまでの知見に加え、悪性中皮腫患者の抗腫瘍免疫において腫瘍細胞自体の影響による NK 細胞における NKp46 の発現低下を示し、裏返すと NKp46 発現量の回復が悪性中皮腫に対する治療効果を測る指標となる可能性が示唆される。

悪性中皮腫患者に対するニボルマブ治療後の免疫動態について、PR 症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。PR 症例の CD8⁺ CTL では PDCD-1 と刺激後の UBE2E3 が、NK では NKp46 が、Th では刺激後の TNF- α が特徴的な発現量の変化として捉えられた。CTL において PDCD-1 の発現量は標的細胞の細胞傷害に働く Granzyme B や Perforin (PRF1) の刺激後の発現量と有意に負の相関性を示しており、PR 症例ではニボルマブ治療より PDCD-1 を発現する疲弊 CTL が減少し、高い細胞傷害性を持つ CTL の分化誘導が促進されたと理解できる。UBE2E3 はユビキチン結合酵素 E2 の 1 つであることから、CTL におけるユビキチン・プロテアソーム系を介した細胞傷害性誘導の機序が示唆される。また、NK においては NKp46 発現量が亢進しており、また NKp46 発現量は PDCD-1 発現量と負に相関していた。上述の NK 細胞と悪性中皮腫細胞との共培養実験の結果と合わせると、PR 症例ではニボルマブ治療により CTL だけでなく NK の機能の回復にも至っていることが分かる。加えて、Th においては PDCD-1 の変化は乏しかったものの、Th1 機能の回復は

確認され、また関連マーカー発現量の増加は CTL における PDCD-1 発現低下と負に相関していたことから、PR 症例に確認されるニボルマブ治療の効果において Th 機能を介した高い細胞傷害性を持つ CTL の誘導が示唆される。最終的に、CTL における PDCD-1 の低下と刺激後 UBE2E3 の増加、NK における NKp46 の増加、Th における刺激後 TNF- α の増加の特徴は主成分分析の結果からも PR 症例の特徴を象徴していると解釈でき、ニボルマブ治療効果の免疫動態における key event であることが分かる。得られた知見を基盤とし、ニボルマブ・イピリムマブによる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たい。

E. 結論

悪性中皮腫患者の抗腫瘍免疫における腫瘍細胞と免疫細胞との関係性の一端を細胞培養実験により捉え、またニボルマブ治療効果を末梢血リンパ球における遺伝子発現動態として捉えることが出来た。リンパ球における PDCD-1, UBE2E3, NKp46, TNF- α の発現動態はニボルマブ治療効果を示す key event として効果判定に寄与する可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Y. Nishimura, Impacts of silica and asbestos exposure on immune functions and related diseases, In S5-4 K SOT-JSOT Joint Symposium: Update on Lung toxicity, The 50th Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicology (JSOT2023), Sapporo, 2022/6/30-7/2
- 2) 西村泰光, 李順姫, 武井直子, 伊藤達男, 上月稔幸, 藤本伸一, 大槻剛巳, 悪性中皮腫患者 ICI 治療効果と末梢血 NK・T 細胞 サイトカイン産生プロファイルとの関連, 第 29 回日本免疫毒学会学術年会

札幌 2022/9/11-13

- 3) Y. Nishimura, Asbestos exposure-characteristic alteration in gene expression in human CD8+ T cell line clarified by transcriptome analysis, 62nd Annual Meeting of Society of Toxicology, Nashville, 2023/3/19-23
- 4) 西村泰光, 李順姫, 武井直子, 松崎秀紀, 藤本伸一, 岸本卓巳, 大槻剛巳, 遺伝子発現量解析に基づく新規NK細胞機能指標の確立、悪性中皮腫患者における特徴, 第93回日本衛生学会学術総会 東京 2023/3/2-4

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

2022年度では無し。

2. 実用新案登録

2022年度では無し。

3. その他

2022年度では特に無し。

【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】

研究分担者 岸本 卓巳 アスベスト疾患研究・研修センター 所長
尾瀬 功 愛知県がんセンター研究所 がん予防研究分野 主任研究員
小澤 聡子 横浜労災病院 アスベスト疾患ブロックセンター センター長
青江 啓介 山口宇部医療センター 総括診療部 内科系診療部長
研究協力者 小坂 紀子 岡山労災病院 中央検査部 主任検査技師
研究代表者 藤本 伸一 岡山労災病院 腫瘍内科部長／呼吸器内科第二部長

研究要旨

石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚は非悪性疾患でありながら認定基準を満たすような広汎な広がりを有し著しい呼吸機能障害を来した症例は予後不良であることを以前報告している。その要因として、びまん性胸膜肥厚の範囲や肋横角の鈍化のみならず肺病変の存在や肺高血圧症等胸膜病変による二次性の機能障害による可能性も示唆されるため、心エコーや6分間歩行試験、患者に対する自覚症状等についてアンケート調査を追加した2023年3月まで28例を収集したが、肺高血圧症の合併が4例あった。また、経過観察中に5例が死亡に至ったが、そのうち3例が突然死であり、労災認定後の生存期間中央値は30.3か月であった。今後は①びまん性胸膜肥厚の広がり、②肋横角の鈍化、③%VC、④NT-proBNP、⑤肺高血圧症、⑥PPFEの合併にポイントをおいて調査したいと思っている。

A. 研究目的

令和2年度までの厚生労働省労災疾病臨床研究藤本班において、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の6分間歩行テストを行い、SpO₂ 90%未満、歩行距離が予測値の90%以下であることが著しい呼吸機能障害に相当することを報告した。昨年度からの研究では、びまん性胸膜肥厚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、胸膜病変の詳細を検討するとともに肺病変についても再検討した。また、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うとともに生存期間についても検討した。

B. 研究方法

1. 対象

以下の条件を全て満たすものを対象とする。

1. 職業性石綿ばく露歴があり、胸部エック

ス線及びCT検査で認定基準を満たす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。

2. 年齢20歳以上。
3. 検査の実施、またアンケートへの回答が可能な症例である。

2. 方法

調査項目として以下のデータを得る。

1. 年齢
2. 性別
3. 喫煙指数
4. 既往歴
5. 職業歴とその期間
6. 石綿初回ばく露から認定までの期間
7. 労災、救済認定の有無
8. 胸部エックス線上のびまん性胸膜肥厚の範囲と胸部CTにおける肺実質所見
9. 呼吸機能検査データ：%VC、1秒率、%

- 1 秒量等
10. 6 分間歩行検査：歩行時の最低 SpO₂%, 歩行距離% (実際歩行距離/予測値)
11. 動脈血ガス分析データ: PaO₂, PaCO₂, AaDO₂
12. 心電図所見
13. 心エコーによる右房—左房圧較差等心機能検査結果
14. 肺高血圧症例に使われている問診表アンケート調査 (表 1)
15. 血清 NT-proBNP
16. 診断確定時からの生存期間

(倫理面への配慮)

本試験の実施にあたって関係する法令や指針(ヘルシンキ宣言、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針など)を遵守する。20 歳以上の患者が対象候補として参加を依頼され、その同意協力を考慮した上で、研究の意義、目的、方法、予測される結果、提供者が被るおそれのある不利益、試料保存及び使用方法、研究参加は自由意志によるもので、拒否・中止も自由でそれに伴う不利益もないこと等について十分な説明を行った上で同意を得る。また、一度同意を得ても患者の自由意志で撤回できる。よって、被検者の自由意志を尊重していると考え。

実施などによって生ずる個人への利益、不利益の危険性については、本研究で研究参加者が得られる利益はない。また、検査の施行やアンケートへの回答が可能であることが担当者(主治医)によって確認されたものを対象とすることで、対象者の保護を図る。

C. 研究結果

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は 28 例である。

1. 年齢は 64 ~ 92 歳で平均 78.2 ± 7.4(中央値 79) 歳であった。
2. 性別は 28 例全例が男性であった。

3. 喫煙歴は 22 例 (78.6%) にあり、喫煙指数は 100 ~ 2820 (934 ± 620) で中央値は 800 であった。

4. 既往歴としては前立腺癌 2 例、合併症として MDS (myelodysplastic syndromes) 2 例、肺癌、食道癌が各 1 例あった。

5. 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(表 2)。また、職業期間は 2 ~ 53 (33.6 ± 13.8) 年、中央値 38 年であった。

6. 石綿初回ばく露から認定までの期間は 42 ~ 76 (58.6 ± 8.7) 年、中央値 59 年であった。

7. 労災認定が 26 例 (92.9%) で救済法と船員保険で認定されたのが各 1 例であった。

8. 胸部エックス線上のびまん性胸膜肥厚については、両側胸郭の 1/4 以上が 12 例、右片側胸郭の 1/2 以上が 16 例で、左片側胸郭の 1/2 以上単独はなかった。肺実質の変化として肺尖部の線維化による collapse pleuroparenchymal fibroelastosis すなわち PPEF を合併していたのは 5 例で、全例が右肺尖部であった。胸部エックス線写真上肋横角の鈍化について評価したところ、両側 5 例、右側 14 例、左側 2 例であったが明らかな鈍化のなかった症例が 7 例あった。

9. 呼吸機能検査データでは%VC が 60%未満での呼吸機能障害は 20 例、1 秒率が 70%未満、%1 秒量が 50%未満が 8 例であった。

10. 6 分間歩行検査では歩行中の SpO₂ 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。

11. 動脈血ガス分析データでは PaO₂ 60 Torr 以下が 2 例、AaDO₂ 開大が 3 例であった。

12. 心電図所見では心房細動が 4 例で、その他心筋梗塞後変化が 2 例あった。心電図上、肺高血圧症を示唆する症例は 1 例のみであった。

13. 心エコーを施行した 25 例中、TRPG (Transtricuspid Pressure Gradient) が計測されたのは 21 例で、測定不能が 4 例あった。TRPG の平均値は 24.1 ± 14.2 mmHg で中央値は 22.0 mmHg、40.00 mmHg を超え肺高血圧症が示唆された症例が 4 例あった。そのうち TRPG が 61 mmHg と高値を示した

症例は夜間突然死した。

14. 肺高血圧症患者に対するアンケート調査票の回答をもらっているのが 21 例 (75%) であった。21 例中間診票のスコアが 4 点未満が 4 例、8 点以上は 5 例、4～7 点が 12 例であった (表 3, 4)。8 点以上の自覚症状が多い症例はそれほどいなかった。TRPG が 40 mmHg を超える 4 例においてはスコアが 7 点未満が 2 例、8 点以上が 2 例であった。

15. 血清 NT-proBNP の平均値は 11.4 ～ 4578 (778.4 ± 1095.4) pg/mL で中央値は 255.8 pg/mL であった。

16. 2023 年 3 月 31 日現在生存者は 23 例で死亡者が 5 例あった。そのうち 3 例が突然死でその他の 2 例は気胸と間質性肺炎の増悪が各 1 例であった。

労災認定からの生存期間は 1.2 ～ 203.7

か月で平均 45.8 ± 43.8 か月、中央値は 30.3 か月であった。

予後因子として死亡した 5 例について

- ① 両側胸郭 1/4 以上のびまん性胸膜肥厚が 4 例に認められた。
- ② 助横角の鈍化は両側性 2 例、右片側性 2 例、左片側性 1 例の 5 例全例にあった。
- ③ %VC は 22.8 ～ 55.3 (中央値 37.1) % で、認定時の %VC が 40% 以下の症例の予後不良が示唆された。
- ④ NT-proBNP は正常範囲～125 pg/mL であるが、測定された 4 例では 4577.8 pg/mL、2075.3 pg/mL、1863.3 pg/mL、309.3 pg/mL といずれも上昇していた。
- ⑤ 肺高血圧症が 1 例で確定診断されるとともに 2 例に疑いがあった。
- ⑥ 右肺尖部の PPF 合併が 2 例にあった。

表 2. 職業歴

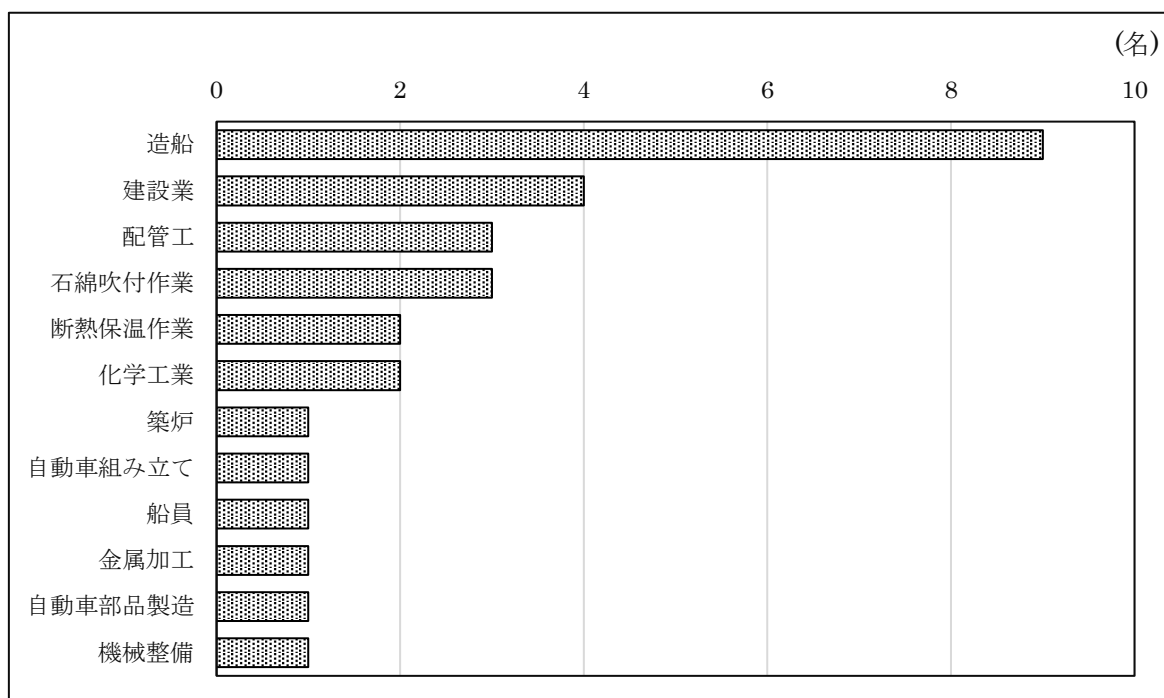


表 3. 肺高血圧症のアンケート調査結果

休憩	歩行速度の低下	息切れ	ふらつき	失神	動悸	疲労感	胸痛	咳嗽	腹部膨満感	食欲不振	下肢浮腫
17/21	9/21	20/21	6/21	1/21	15/21	15/21	5/21	11/21	8/21	5/21	7/21

表 4. 各症例有症状別点数

0 点	0	(0.0%)
1 点	0	(0.0%)
2 点	1	(4.8%)
3 点	3	(14.3%)
4 点	3	(14.3%)
5 点	4	(19.0%)
6 点	4	(19.0%)
7 点	1	(4.8%)
8 点	2	(9.5%)
9 点	2	(9.5%)
10 点	1	(4.8%)
11 点	0	(0.0%)
12 点	0	(0.0%)

D. 考察

2023 年までに石綿ばく露によって発生した著しい呼吸機能障害を伴うびまん性胸膜肥厚症例 28 例を対象としてその予後因子について調査した。

性別ではすべて男性で、年齢は 64~92 歳で中央値は 79 歳であった。職業内容では、石綿中等度以上のばく露量の吸入が示唆される造船業、建設、配管、石綿吹付け作業を行っていた症例が大半を占め、その職歴期間も中央値 38 年と長期間であった。一方、初回ばく露から労災（救済）認定されるまでの期間は中央値で 59 年であった。

2015 年からびまん性胸膜肥厚を対象として様々な指標を使用して調査をしているが、次第に対象者が高齢化していることが判る

1,2)。一方、職業性石綿ばく露機会として中等度以上の石綿ばく露を来す作業に従事していたことは同様であった。我々は以前にびまん性胸膜肥厚の肺内石綿小体数を計測し、大半が高濃度ばく露者であることを報告³⁾したが、今回の対象者も同様である。その従事期間が長かったものの認定を受けるまでの期間が大幅に延長されている点が注目される。

胸部画像上片側性であるよりも両側性のびまん性胸膜肥厚の%肺活量が減少することは既報⁴⁾の如くであるが、今回の 28 例中両側胸郭 1/4 以上は 43%で右片側胸郭 1/2 以上が 57%であった。左片側胸郭 1/2 以上は 1 例もなく、左側では%VC が 60%を切るような病態は少ないことが判った。%VC が 60%未満である拘束性呼吸機能障害症例が 71.4%と

大半であったが、今回の対象症例の場合、1 秒率が 70%未満で%1 秒量が 50%未満、すなわち COPD の gradeⅢ以上の閉塞性呼吸機能障害が 28.6%とかなりの率を示していた。これら 8 症例はすべてが喫煙者で、喫煙指数は 560~2040 (中央値 1050) と高いことが特徴であった。労災の対象となるこのような閉塞性呼吸機能障害を石綿ばく露単独によるよいか問題が残る。宮本⁵⁾は石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚例は非喫煙者であっても 11 例中 4 例においては高度の閉塞性換気障害を来したと報告している。我々の収集した 28 例中 8 例の著しい呼吸機能障害を来した閉塞性障害の理由として、喫煙の関連が高いと思われるが、ほとんどが石綿中等度ばく露以上であることから石綿吸入の関与も考慮すべきである。

6 分間歩行試験として我々は以前の調査結果から認定基準として歩行時の最小 SpO₂ 90%未満及び歩行距離が予測値の 90%未満と結論した^{6,7)}が、今回の対象者ではそのクライテリアを満たした症例は SpO₂ で 53.3%、予測距離では 60%とほぼ半数に近いのみであった。また、動脈血ガス分析結果においても PaO₂ が 60 Torr 以下が 2 例あるいは AaDO₂ の開大は 3 例のみであった。すなわち安静時のみならず歩行時における呼吸困難度もそれほど高くないことが判った。

また、対象とした 28 例中 5 例が経過観察中に死亡に至っているが、そのうち 3 例 (60%) は突然死であった。そのため、びまん性胸膜肥厚から二次性の肺高血圧症を続発しているのではないかと考え、心エコー、心電図検査を行った。その結果、TRPG が 40 mmHg を超えて肺高血圧症を来している症例が 4 例あった。そのうち 1 例は心電図上も S₁Q₃T₃を示しており、TRPG も 61 mmHg と高値を示したことから続発性肺高血圧症と診断して、セレキシパグ (ウプトラビ®) にて治療を行った。しかし、夜間突然死した。そこで 28 例中 21 例に対して肺高血圧症に対して使用されているアンケート調査票を用いて自覚症状の詳細を回答していただいた。その結果、表 3 に示すように 4 点未満は少なく、大

半が呼吸及び循環器に起因する症状を訴えていることが判った。これらの自覚症状はびまん性胸膜肥厚自体で生じる自覚症状でもあるため、よりよい指標を模索していく必要があると考えている。一方、血清 NT-proBNP 値が高値を示した症例が死亡に至っている点は注目に値する。心機能のバイオマーカーとして有用なこの検査については、びまん性胸膜肥厚症例についてもバイオマーカーと使用し高値を示すようであれば早期に循環器専門医への紹介をすべきと考えている。

労災 (救済) 認定からの生存期間は 1.2~203.7 か月と大きな間があり、中央値は 30.3 ヶ月であった。この結果は 2019 年に調査した著しい呼吸機能障害を伴うびまん性胸膜肥厚 205 例の生存期間 34.8 か月⁸⁾より短い結果となった。藤本は 2005 年から 2010 年までに多施設から収集した石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚 104 例の生存期間中央値は 60.2 か月と報告している。この調査の対象年齢中央値は 69 歳であり、今回の 28 例の 79 歳に比較して 10 歳若い対象者であった。生存期間に関しては、対象者の年齢にも注目すべきではないかとも考えている。

また、28 例の対象中 5 例の死亡が生存期間を決定する要因として重要と考えている。びまん性胸膜肥厚の予後因子として予測される前述 5 項目について、5 例の死亡例について検討したところ、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 の存在がいずれも関与している可能性が示唆されるため、今後は評価項目について調査するつもりである。また NT-proBNP は心機能のバイオマーカーとして経時的な測定を行っていききたい。また、肺癌をはじめとする悪性腫瘍も死亡に大きく関わることから十分に考慮して行きたい。今後と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つもりである。

参考文献

- 1) 労働者健康福祉機構. 平成 27 年度環境省請負業務 石綿関連疾患に係る医学

- 的所見の解析調査業務報告書. 2015.
- 2) 独立行政法人労働者健康安全機構. 平成 28 年度環境省請負業務 石綿関連疾患に係る医学的所見の解析調査業務報告書. 2016.
 - 3) 岸本卓巳. びまん性胸膜肥厚と石綿ばく露に関する検討. 平成 24 年度環境省請負業務 石綿関連疾患に係る医学的所見の解析調査業務. 59-60, 2012
 - 4) Fujimoto N, Kato K, Usami I, Sakai F, Tokuyama T, Hayashi S, Miyamoto K, Kishimoto T. Asbestos-related diffuse pleural thickening. *Respiration*. 88:277-84.2014
 - 5) 宮本頭二. びまん性胸膜肥厚における呼吸機能障害 —閉塞性換気障害の合併に注目して—. 平成 24 年度環境省請負業務 石綿関連疾患に係る医学的所見の解析調査業務. 21-37, 2012
 - 6) 宮本洋輔, 小坂紀子, 尾瀬功, 加藤勝也, 岸本卓巳, 藤本伸一. 石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚の著しい呼吸機能障害に関する研究. 労災疾病臨床研究事業費補助金 石綿関連胸膜疾患における個別化治療とケアの確立 令和 2 年度総括・分担報告書. 40-45, 2021.
 - 7) 宮本洋輔, 岸本卓巳, 小坂紀子, 尾瀬功, 加藤勝也, 藤本伸一. 石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚の著しい呼吸機能障害に関する研究. 労災疾病臨床研究事業費補助金 石綿関連胸膜疾患における個別化治療とケアの確立 平成 30 年度～令和 2 年度総合研究報告書. 52-57. 2021.
 - 8) 岸本卓巳. びまん性胸膜肥厚症例に係る調査解析結果. 平成 27 年度環境省請負業務 石綿関連疾患に係る医学的所見の解析調査業務. 10-21, 2016

E. 研究発表

1. 論文発表

該当するものなし。

2. 学会発表

該当するものなし。

F. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

該当するものなし。

2. 実用新案登録

該当するものなし。

3. その他

該当するものなし。

びまん性胸膜肥厚の予後因子の検討 登録票

基礎情報															
登録ID (※)		生年月日	西暦	年	月	日	性別	<input type="checkbox"/> 男性	<input type="checkbox"/> 女性						
登録施設							担当医師								
登録日	西暦	年	月	日											
診断日	西暦	年	月	日	認定	<input type="checkbox"/> 労災認定あり	<input type="checkbox"/> 救済法認定あり	<input type="checkbox"/> 認定なし							
最終確認日	西暦	年	月	日	転帰	<input type="checkbox"/> 生存	<input type="checkbox"/> 死亡	死因							
既往歴															
喫煙歴	<input type="checkbox"/> 喫煙歴なし	<input type="checkbox"/> 過去にあり	<input type="checkbox"/> 現喫煙者	喫煙期間	1日	本 ×	年	BI	0						
胸部画像所見															
検査日	西暦	年	月	日	器質化胸水	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし								
びまん性胸膜肥厚の範囲	<input type="checkbox"/> 両側性		<input type="checkbox"/> 側胸膜1/2以上		<input type="checkbox"/> 側胸膜1/4~1/2										
	<input type="checkbox"/> 片側性 (右)		<input type="checkbox"/> 側胸膜1/2以上		<input type="checkbox"/> 側胸膜1/4~1/2										
	<input type="checkbox"/> 片側性 (左)		<input type="checkbox"/> 側胸膜1/2以上		<input type="checkbox"/> 側胸膜1/4~1/2										
心電図所見															
検査日	西暦	年	月	日	所見										
心臓超音波検査所見															
検査日	西暦	年	月	日	所見										
右室右房間圧較差(TRPG)			mmHg												
動脈血ガス検査															
検査日	西暦	年	月	日											
PaO2			Torr	PaCO2			Torr	AaDO2							
肺機能検査															
検査日	西暦	年	月	日											
%肺活量			%	1秒率			%	%1秒量							
6分間歩行試験															
検査日	西暦	年	月	日	測定時年齢			歳							
身長			cm	体重			kg								
血圧	開始前			/			mmHg								
	開始後			/			mmHg								
SpO2	開始前平均値						%	PR	開始前平均値				%		
	歩行中最小値						%		歩行中最小値				%		
	終了後最大値						%		終了後最大値				%		
歩行/無歩行	実測行数			歩	総歩行距離			m	予測値			m	割合		
中断・休息時間			分	秒	合計			秒							

※登録IDは可能ならご施設の患者IDをご記入下さい。難しい場合には匿名化されたIDの付与をお願いします。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

＜研究成果の刊行に関する一覧表＞

【書籍】

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
宮藤遥子、 藤本伸一	中皮腫の治療	松野吉宏、 鍋島一樹編	腫瘍病理鑑別診断アトラス「縦隔腫瘍・胸膜腫瘍 第2版」第4部 臨床との連携	文光堂	東京	2022	307-310

【雑誌】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fujimoto N.	Spare the lung: surgical treatment approach for malignant pleural mesothelioma.	Transl Lung Cancer Res.	12(2)	197-199	2023
Tanaka T, Asakura S, Hisamatsu K, Fujimoto N.	Thrombocytopenia as an immune-related adverse event in malignant pleural mesothelioma: a case report.	TO Clin Res Rep.	3(7)	100351. doi: 10.1016 /j.jtocrr. 2022.10 0351.	2022
Nagamatsu Y, Sakyō Y, Barroga E, Koni R, Natori Y, Miyashita M.	Bereaved Family Members' Perspectives of Good Death and Quality of End-of-Life Care for Malignant Pleural Mesothelioma Patients: A Cross-Sectional Study.	J Clin Med.	11(9)	2541. doi: 10.3390 /jcm110 92541.	2022
Nagamatsu Y, Sakyō Y, Barroga E, Koni R, Natori Y, Miyashita M.	Depression and Complicated Grief, and Associated Factors, of Bereaved Family Members of Patients Who Died of Malignant Pleural Mesothelioma in Japan.	J Clin Med.	11(12)	3380. doi: 10.3390 /jcm111 23380.	2022
原尚史, 藤本伸一	1. 診断総論 (2) 胸膜中皮腫の診断総論	日本臨牀	80 (増刊号 8):	176-180	2022

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Ⅲ. 中皮腫の治療

はじめに

悪性胸膜中皮腫 malignant pleural mesothelioma (MPM) は壁側胸膜の中皮細胞に発生する予後不良な悪性腫瘍である。中皮腫の患者数は、かつての石綿の使用により世界的には現在でも増加傾向にある。本邦では、経済成長に伴い1970年から90年代にかけて大量の石綿が輸入されてきた。2012年にすべての石綿の使用が禁止されたが、過去の石綿曝露から中皮腫発症までの潜伏期間を考慮すると、今後の本邦における中皮腫の発生ピークは2030年頃と予測されている。また現在でも規制前の建築物の老朽化に伴う解体作業において飛散する石綿に曝露する可能性がある。

MPMの治療には外科治療、放射線治療、薬物治療がある。切除可能例には外科治療、切除不能例には薬物治療を中心に治療計画が立てられる。

1. 外科治療

全身状態が良好で手術によって肉眼的完全切除 macroscopic complete resection (MCR) が達成できると考えられる症例は手術適応となる。ただしMPMは手術単独で予後を改善させるエビデンスはなく、手術は術前あるいは術後の化学療法等を含めた集学的治療の一環として施行される。MPMの手術では、壁側胸膜と周囲組織との切除マージンが存在しないため、R0切除(病理学的断端陰性)は不可能であり、R1切除(病理学的断端遺残陽性)を目指すこととなる。MCRを達成するための術式には、胸膜肺全摘術

extrapleural pneumonectomy (EPP) と胸膜切除/肺剝皮術 pleurectomy/decortication (P/D) の2種類がある。EPPは、壁側胸膜、臓側胸膜、一側肺、横隔膜、心膜を一塊に切除する拡大術式であり、P/Dは壁側胸膜、臓側胸膜のみを切除し、肺を温存する縮小術式である。

EPPとP/Dのいずれを選択すべきかについてはいまだ結論には至っていない。EPPとP/Dを直接比較した前向き試験は存在しないが、複数の後方視的解析によると両者の生存率に有意差は認められない。手術死亡率に関しては、P/D群が2.9%に対して、EPP群は6.8%と有意に高く、手術合併症発生率においても、P/D群が27.9%に対して、EPP群は62.0%であり、安全性の面ではEPPよりP/Dが優れる¹⁾。どちらの術式を選択すべきかについては、病変の分布、PS(performance status)、予測される術後の呼吸機能等の患者それぞれの背景と、外科医や施設の技術や経験によって検討されるべきと考えられている²⁾。

切除可能なMPMに対して、術前または術後のいずれかにおいて集学的治療の一環として化学療法が検討される。術前、術後のどちらに周術期化学療法を行うべきかについてはそれぞれにメリット、デメリットがあり結論に至っていない。

2. 薬物治療

非手術適応症例や再発例では、薬物治療が治療の主体となる。

これまでMPMの薬物治療においては、ペメトレ

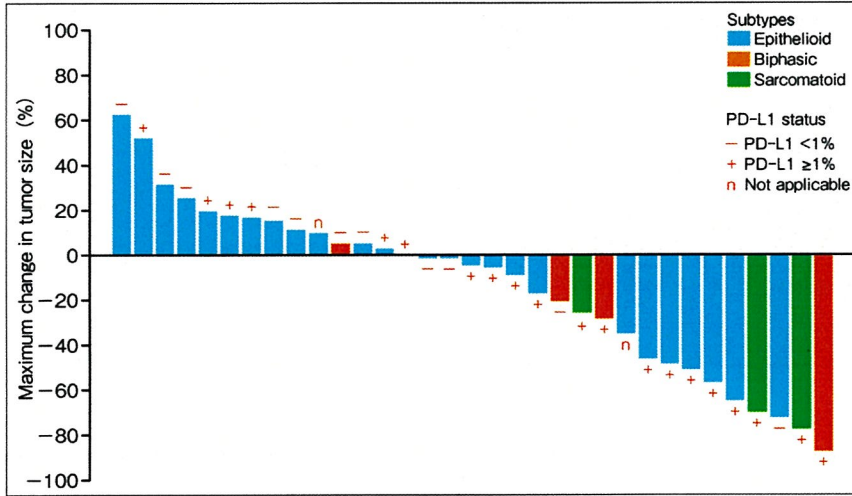


図1 | MERIT試験における各症例の腫瘍径の最大変化率
組織型を色別に、またPD-L1発現状況を-, +, nにて表示している。(文献5より)

キセド pemetrexed (PEM) とシスプラチン cisplatin (CDDP) の併用化学療法が、2003年に大規模臨床試験により有用性が報告されて以来唯一の標準化学療法として使用されてきた³⁾。また実臨床ではCDDPが使用しにくい症例も多く、その場合はカルボプラチン carboplatin (CBDCA) と PEM の併用療法が用いられている。これらのプラチナ製剤併用薬物治療は、一般的に3週間隔で計6コースの投与が推奨される。75歳以上の高齢者においても全身状態が良好であれば、これらの化学療法が選択される。

二次治療以降は選択肢が限られる。二次治療以降で使用される殺細胞性抗がん剤としては、ビノレルビン単剤、ゲムシタビン単剤が用いられることが多く、ビノレルビンとゲムシタビンの併用療法も選択肢となる⁴⁾。PEM 既治療例であっても一次治療を病勢進行のない状態で終了していた場合には、PEM 単剤の再投与も選択肢の一つとなる。

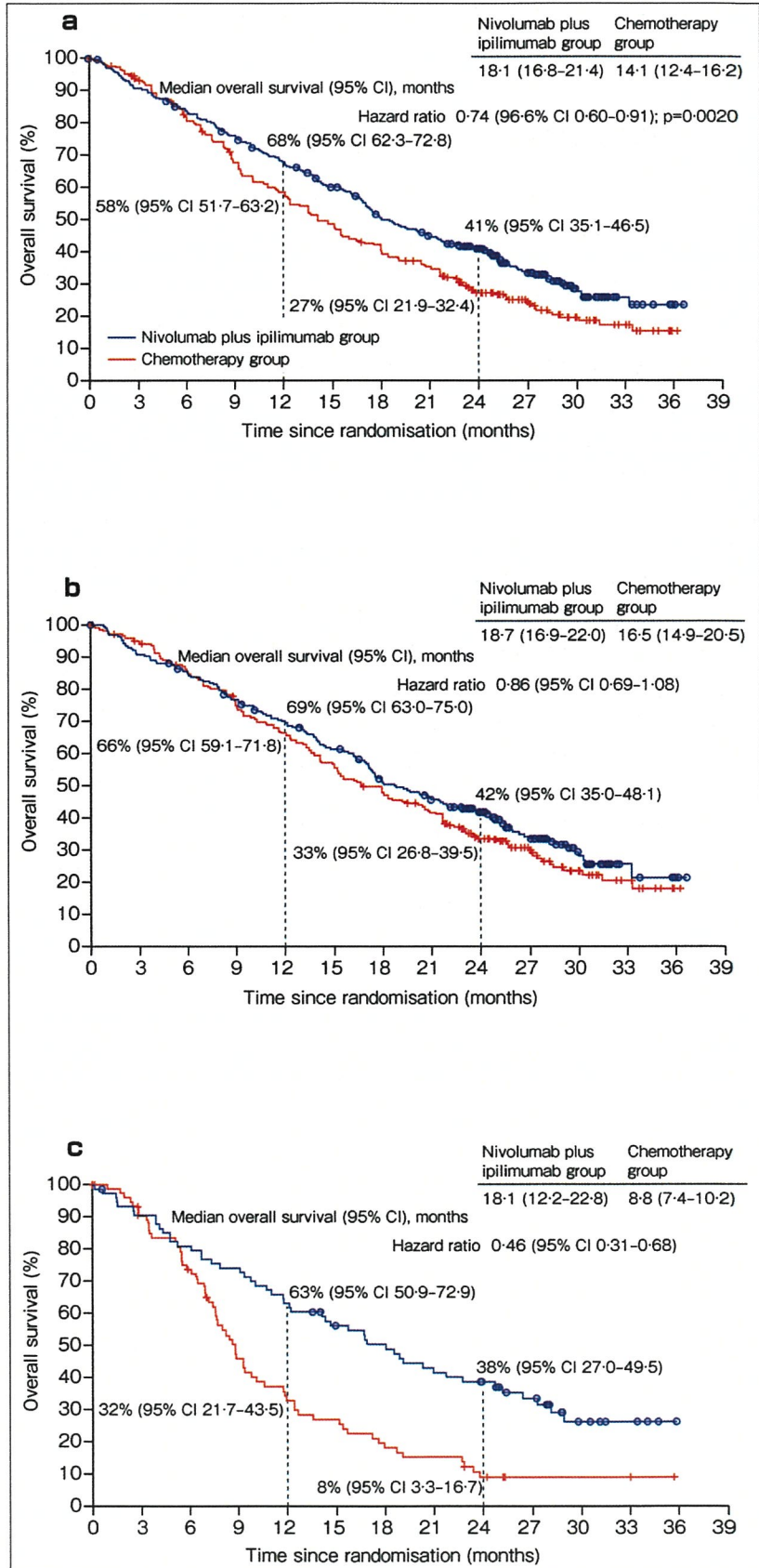
CDDP と PEM の併用療法が標準的初回化学療法に位置づけられて以降10年以上にわたり、MPMの化学療法において目覚ましい進歩は認められなかった。しかし、2014年に本邦で免疫チェックポイント阻害薬が上市され次々に適応疾患が広がることとなった。ニボルマブは、ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体であり、T細胞に存在するPD-1とがん細胞に存在するPD-1リガンド(PD-L1およびPD-L2)の結合を阻害することで、がん細胞によって不応となっていた抗原特異的T細胞を再活性化させ、抗腫瘍効果を発揮する。MPMにおいても、国内で既治療例を対象とした多施設共同第二相試験(MERIT試験)が行われ、34例中10例に部分奏効が

得られ(奏効率29.4%) (図1)、全生存期間中央値は17.3ヵ月と良好な結果が示された⁵⁾。本試験をもとにニボルマブは、2018年8月に「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の」MPMに対し承認された。MERIT試験では少数例ではあるがこれまであらゆる治療において抵抗性を示してきた肉腫型にも奏効例がみられ、朗報となった。

ニボルマブは、別の免疫チェックポイント阻害薬であるイピリムマブと併用することでMPMの初回治療においても有用性が報告されている。イピリムマブは、ヒト型抗ヒトCTLA-4モノクローナル抗体であり、CTLA-4とそのリガンドである抗原提示細胞上のCD80およびCD86分子との結合を阻害することにより、抗原特異的T細胞の増殖、再活性化を行い、抗腫瘍効果を発揮する。イピリムマブとニボルマブの併用療法をこれまでの標準化学療法であるCDDPまたはCBDCAとPEMの併用療法と比較する第Ⅲ相試験(CheckMate743試験)が行われ、全生存期間の中央値は、ニボルマブとイピリムマブ併用療法群で18.1ヵ月、化学療法群では14.1ヵ月であり、イピリムマブとニボルマブの併用療法群において有意に延長していた⁶⁾ (図2a)。また、イピリムマブとニボルマブの併用療法における全生存期間の中央値は非上皮型で18.1ヵ月、上皮型で18.7ヵ月であり、組織型で違いは認められなかったが、化学療法群の全生存期間の中央値は非上皮型で8.8ヵ月、上皮型では16.5ヵ月と組織型により違いがあり、非上皮型においてイピリムマブとニボルマブの併用療法の優位性が際立つ結果であった(図2b, c)。これらの結果に基づき、2021年5月にイピリムマブとニボル

図2 | CheckMate743試験における全生存期間

Overall survival in all randomised patients. a: 無作為割り付けられた全患者, b: 上皮型患者, c: 非上皮型患者. (文献6より)



マブの併用療法は、切除不能な進行・再発のMPMの一次治療として追加承認された。

3. 胸膜中皮腫の治療と組織型

外科治療を受けた上皮型、二相型、肉腫型患者の生存期間中央値は、それぞれ19ヵ月、12ヵ月、4ヵ月であり、上皮型および二相型では外科治療が予後良好因子であった⁷⁾。EPP施行例の予後因子に関するシステマティックレビューでも、非上皮型であることは有意な予後不良因子とされており、一部の早期症例を除き肉腫型症例に外科治療は推奨されない。二相型中皮腫においては、上皮型コンポーネントの割合が独立した予後予測因子とされており、外科治療を検討する際の重要な材料である⁸⁾。

薬物治療においては、これまでの限られた選択肢のなかでは組織型により薬剤の選択が変わることはなかった。前述のCheck Mate743試験を受けてイピリムマブとニボルマブの併用療法が標準治療となると思われるが、上皮型では両群の全生存期間の違いが明らかでないため、免疫チェックポイント阻害薬特有の有害事象が懸念されるような症例では引き続きプラチナ製剤+PEM併用化学療法も選択されうる。今後は薬物治療の選択においても、組織型は重要なファクターとなる。

(宮藤遥子, 藤本伸一)

文 献

- 1) Cao C, Tian D, Park J, et al : A systematic review and meta-analysis of surgical treatments for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 83 : 240-245, 2014
- 2) 日本肺癌学会 : 第2部 悪性胸膜中皮腫診療ガイドライン. 肺癌診療ガイドライン 悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む, 2021年版. <https://www.haigan.gr.jp/guideline/2021/>(2022年3月閲覧)
- 3) Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al : Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 21 : 2636-2644, 2003
- 4) Zucali PA, Ceresoli GL, Garassino I, et al : Gemcitabine and vinorelbine in pemetrexed-pretreated patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 112 : 1555-1561, 2008
- 5) Okada M, Kijima T, Aoe K, et al : Clinical Efficacy and Safety of Nivolumab : Results of a Multicenter, Open-label, Single-arm, Japanese Phase II study in Malignant Pleural Mesothelioma (MERT). *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 25 : 5485-5492, 2019
- 6) Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al : First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743) : a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 397 : 375-386, 2021
- 7) Meyerhoff RR, Yang CF, Speicher PJ, et al : Impact of mesothelioma histologic subtype on outcomes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *J Surg Res* 196 : 23-32, 2015
- 8) Vigneswaran WT, Kircheva DY, Ananthanarayanan V, et al : Amount of Epithelioid Differentiation Is a Predictor of Survival in Malignant Pleural Mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 103 : 962-966, 2017



Spare the lung: surgical treatment approach for malignant pleural mesothelioma

Nobukazu Fujimoto[^]

Department of Medical Oncology, Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan

Correspondence to: Nobukazu Fujimoto. Department of Medical Oncology, Okayama Rosai Hospital 1-10-25 Chikkomidorimachi, Okayama 7028055, Japan. Email: nobufujimot@gmail.com.

Comment on: Klotz LV, Hoffmann H, Shah R, *et al.* Multimodal therapy of epithelioid pleural mesothelioma: improved survival by changing the surgical treatment approach. *Transl Lung Cancer Res* 2022;11:2230-42.

Submitted Dec 26, 2022. Accepted for publication Jan 23, 2023. Published online Jan 29, 2023.

doi: 10.21037/tlcr-22-909

View this article at: <https://dx.doi.org/10.21037/tlcr-22-909>

In a recent study published on *Translational Lung Cancer Research*, Klotz and colleagues report the results of their retrospective analyses, where they compared treatment outcomes among patients diagnosed with epithelioid malignant pleural mesothelioma (MPM) (1). They compared survival of three patient cohorts: one was treated with an extrapleural pneumonectomy (EPP); one was treated with an extended pleurectomy/decortication (EPD) combined with hyperthermic intrathoracic chemoperfusion (HITOC) and adjuvant chemotherapy; and one was treated with chemotherapy alone. They demonstrated that the median overall survival (OS) was significantly longer in the EPD/HITOC cohort than in the EPP and chemotherapy cohorts. In addition, their multivariate analysis showed that EPD/HITOC was significantly associated with improved OS. Based on these findings, they concluded that a less radical lung-sparing surgery, EPD, should be performed in patients with epithelioid MPM.

MPM is strongly associated with past asbestos exposure, and its incidence has continued to increase in many developing countries. Surgical resection is applied to patients in the earlier stages of the disease. However, a tumor resection with wide microscopically negative margins is not feasible in MPM, due to the surrounding vital structures. The aim of a surgical resection for MPM is to remove the entire macroscopic tumor from the hemithorax. A macroscopic complete resection can be achieved with both an EPP and a PD. However, it remains controversial

which is the more appropriate procedure. Although an EPP was traditionally the technique of choice, perioperative mortality and morbidity were significantly lower with an EPD than with an EPP. A systematic review showed that OS was comparable between those treated with an EPP and those treated with an EPD (2). Those results were further supported in a meta-analysis (3). In addition, the EPP is generally more deleterious than an EPD, in terms of quality of life for the patient (4). Based on those reports, the recent European Society of Medical Oncology Clinical Practice Guidelines considered a lung-sparing EPD the first-choice surgical procedure (5). However, an EPP could also be offered to highly selected patients in high-volume centers. Due to the lack of a direct comparison between these two surgical modalities, the superiority of an EPD has not been established.

Klotz and colleagues analyzed the outcomes of patients with epithelioid MPM treated with a multimodal approach during the last 2 decades in a single high-volume center in Germany. They changed their surgical approach between 2012 and 2013, from an EPP-based multimodal treatment to an EPD/HITOC treatment. Many institutions around the world have similarly changed their surgical policies, based on a randomized feasibility study that compared EPP and no-EPP treatments (6).

In the Klotz study, the median OS of the EPD/HITOC, EPP, and chemotherapy cohorts were 38.1, 24.0, and 15.8 months, respectively. These median OS were

[^] ORCID: 0000-0002-4516-0433.

consistent with those reported previously. Better survival was significantly associated with good performance status, a younger age, and negative lymph node status. The perioperative morbidity rate was significantly higher in the EPP cohort (36.2%) than in the EPD/HITOC cohort (18%). The strength of the study was that the results of different surgical approaches were compared in a high-volume institution. This real-world data might support a less radical lung-sparing technique as the first-choice surgical procedure for epithelioid MPM. It seems quite natural that survival was worst in the chemotherapy cohort, because those patients had unresectable, advanced disease.

Of note, the study by Klotz and colleagues had some limitations. The main limitations were the retrospective study design and the limited number of selected patients. Moreover, the EPD/HITOC cohort contained more patients and better performance status, compared to the EPP cohort. Second, as the authors described, due to the time difference, potential improvements in perioperative management and recent advancements in treating tumor recurrence might have influenced the improved OS in the EPD/HITOC cohort. Third, the role of an HITOC adjunct to surgery for MPM has not been established. The objective of the HITOC is to eradicate the remaining cancer cells. To date, improvements in recurrence-free survival and OS have been observed in a retrospective single-center analysis (7). However, the efficacy of HITOC has not been demonstrated in a prospective trial.

In the future, the lung-sparing EPD will be a standard surgical approach for resectable MPM, based on the above-mentioned retrospective studies, including the meta-analyses. The current report by Klotz and colleagues also supported the efficacy of EPD and demonstrated that it could maintain the patient's quality of life. Nevertheless, many problems remain to be resolved concerning the surgical approach for MPM. First, there is no clear evidence on the impact of EPD on extended OS in patients with MPM. The evidence may be provided by the MARS2 trial, which will prospectively compare the extent of survival improvement between EPD and non-surgical therapy (8). Another major outstanding issue is whether systemic chemotherapy should be delivered in a neoadjuvant or adjuvant setting. Some clues to this issue might come from a randomized phase II trial that aims to compare the effect of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in combination with surgery in MPM (9). Furthermore, the exact role of HITOC should be clarified in a prospective clinical trial.

We sincerely hope that, through prospective clinical

trials and grounded real-world data, an optimal clinical approach will be established for patients with MPM.

Acknowledgments

Funding: The author is supported by grants-in-aid from the Ministry of Health, Labor, and Welfare, Japan.

Footnote

Provenance and Peer Review: This article was commissioned by the editorial office, *Translational Lung Cancer Research*. The article did not undergo external peer review.

Conflicts of Interest: The author has completed the ICMJE uniform disclosure form (available at <https://tlcr.amegroups.com/article/view/10.21037/tlcr-22-909/coif>). The author reports grants and personal fees from ONO, Bristol-Meyers Squib, and personal fees from Chugai and Behringer Ingelheim.

Ethical Statement: The author is accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Open Access Statement: This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 4.0 International License (CC BY-NC-ND 4.0), which permits the non-commercial replication and distribution of the article with the strict proviso that no changes or edits are made and the original work is properly cited (including links to both the formal publication through the relevant DOI and the license). See: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

References

1. Klotz LV, Hoffmann H, Shah R, et al. Multimodal therapy of epithelioid pleural mesothelioma: improved survival by changing the surgical treatment approach. *Transl Lung Cancer Res* 2022;11:2230-42.
2. Cao C, Tian D, Park J, et al. A systematic review and meta-analysis of surgical treatments for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2014;83:240-5.
3. Taioli E, Wolf AS, Flores RM. Meta-analysis of survival after pleurectomy decortication versus extrapleural pneumonectomy in mesothelioma. *Ann Thorac Surg*

- 2015;99:472-80.
4. Rena O, Casadio C. Extrapleural pneumonectomy for early stage malignant pleural mesothelioma: a harmful procedure. *Lung Cancer* 2012;77:151-5.
 5. Popat S, Baas P, Faivre-Finn C, et al. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol* 2022;33:129-42.
 6. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, et al. Extrapleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol* 2011;12:763-72.
 7. Sugarbaker DJ, Gill RR, Yeap BY, et al. Hyperthermic intraoperative pleural cisplatin chemotherapy extends interval to recurrence and survival among low-risk patients with malignant pleural mesothelioma undergoing surgical macroscopic complete resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:955-63.
 8. Lim E, Darlison L, Edwards J, et al. Mesothelioma and Radical Surgery 2 (MARS 2): protocol for a multicentre randomised trial comparing (extended) pleurectomy decortication versus no (extended) pleurectomy decortication for patients with malignant pleural mesothelioma. *BMJ Open* 2020;10:e038892.
 9. Raskin J, Surmont V, Cornelissen R, et al. A randomized phase II study of pleurectomy/decortication preceded or followed by (neo-)adjuvant chemotherapy in patients with early stage malignant pleural mesothelioma (EORTC 1205). *Transl Lung Cancer Res* 2018;7:593-8.

Cite this article as: Fujimoto N. Spare the lung: surgical treatment approach for malignant pleural mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res* 2023;12(2):197-199. doi: 10.21037/tlcr-22-909

Thrombocytopenia as an Immune-Related Adverse Event in Malignant Pleural Mesothelioma: A Case Report



Takaaki Tanaka, MD,^a Shoji Asakura, MD,^b Kazuya Hisamatsu, MD,^c Nobukazu Fujimoto, MD^{a,*}

^aDepartment of Medical Oncology, Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan

^bDepartment of Medicine, Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan

^cDepartment of Surgery, Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan

Received 18 March 2022; revised 15 April 2022; accepted 28 May 2022
Available online - 9 June 2022

ABSTRACT

A 69-year-old man presented with a pulmonary opacity at a regular medical check-up. He had been exposed to asbestos in a chemical fiber manufacturing setting. Result of positron emission tomography with computed tomography (CT) revealed fluorodeoxyglucose accumulations along the right pleura in areas with multiple nodules and irregular pleural thickening. On the basis of analysis of a CT-guided needle biopsy result, he had been diagnosed with having epithelioid malignant pleural mesothelioma. He received neoadjuvant chemotherapy, and subsequently, a pleurectomy and decortication. After 6 months, malignant pleural mesothelioma recurred with multiple tumors in the pleural cavity. Nivolumab was administered as salvage immunotherapy. A CT scan result revealed marked tumor reduction; however, his platelet count was low (8000/ μ L), and he was diagnosed with having nivolumab-induced immune thrombocytopenia. Oral prednisone and thrombopoietin receptor agonist were delivered, and the platelet count improved; therefore, a sustained cycle of nivolumab was resumed. This case revealed that nivolumab could be readministered for continued antitumor effects, with careful management of immune-related adverse events.

© 2022 The Authors. Published by Elsevier Inc. on behalf of the International Association for the Study of Lung Cancer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords: Mesothelioma; Nivolumab; Thrombocytopenia; Thrombopoietin receptor agonist; Case report

Introduction

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a rare malignant disease that occurs in the pleura, peritoneum,

and less often, in other sites. Asbestos exposure is considered the main cause of MPM.

Nivolumab is an antibody that acts as an immune checkpoint inhibitor (ICI) by targeting the programmed death-1. Nivolumab was approved for patients with recurrent MPM in Japan in 2018, based on results from a phase 2 trial.¹ ICIs cause various immune-related adverse events (irAEs). Here, we describe a patient with MPM who developed severe thrombocytopenia during treatment with nivolumab.

Case Presentation

A 69-year-old man presented with a pulmonary opacity on a chest radiograph at a regular medical check-up. He had been exposed to asbestos for 3 years, while working in a chemical fiber manufacturing setting, and he had a history of smoking (20 cigarettes/d) for 18 years from the age of 20 years. In addition, he had been

*Corresponding author.

Disclosure: Dr. Fujimoto received consultancy fees, honoraria, and research funding from Ono and Bristol-Myers Squibb. The remaining authors declare no conflict of interest.

Address for correspondence: Nobukazu Fujimoto, MD, Department of Medical Oncology, Okayama Rosai Hospital, 1-10-25 Chikomidorimachi, Okayama 7028055, Japan. E-mail: nobufujimot@gmail.com

Cite this article as: Tanaka T, Asakura S, Hisamatsu K, Fujimoto N. Thrombocytopenia as an immune-related adverse event in malignant pleural mesothelioma: a case report. *JTO Clin Res Rep.* 2022;3:100351.

© 2022 The Authors. Published by Elsevier Inc. on behalf of the International Association for the Study of Lung Cancer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ISSN: 2666-3643

<https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2022.100351>

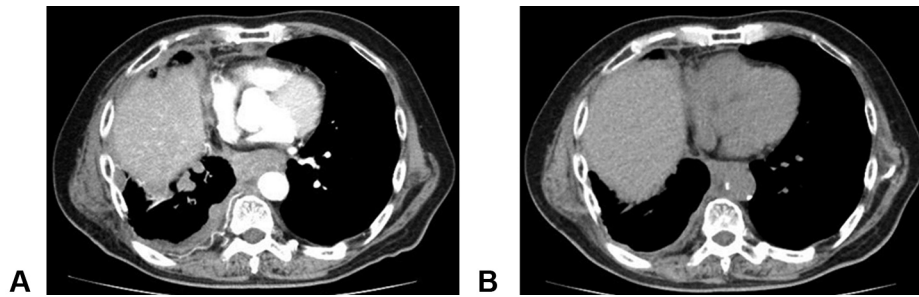


Figure 1. CT images of the chest reveal nivolumab treatment of recurrent MPM. (A) At 6 months postsurgery, multiple tumors are present in the pleural cavity, which suggest MPM recurrence. (B) CT images after four administrations of nivolumab reveal marked improvement in recurrent MPM tumors. CT, computed tomography; MPM, malignant peritoneal mesothelioma.

diagnosed with having type 2 diabetes mellitus at the age of 59 years.

Result of a positron emission tomography-computed tomography (CT) analysis revealed fluorodeoxyglucose accumulations along the right pleura, in areas with multiple nodules and irregular pleural thickening. On the basis of a CT-guided needle biopsy analysis, he had been diagnosed with having epithelioid MPM. Clinical staging revealed a TNM stage of T3N0M0 (Union for International Cancer Control TNM Classification of Malignant Tumors, seventh edition). The patient received three cycles of neoadjuvant chemotherapy (cisplatin and pemetrexed), and subsequently, underwent a pleurectomy with decortication. At 6 months postsurgery, MPM recurrence was detected, when multiple tumors were found in the pleural cavity (Fig. 1A). Nivolumab (240 mg/d) was administered as salvage immunotherapy, every 2 weeks. After four cycles, a CT scan result revealed marked tumor reduction (Fig. 1B).

After the ninth cycle, during a routine check-up, thrombocytopenia was detected (platelet count: 8000/ μL) without anemia or leukopenia. Consequently, nivolumab administration was stopped. The thrombocytopenia was not associated with bleeding complications. A bone marrow biopsy result revealed no megakaryocytic abnormalities or chromosomal aberrations. The platelet-associated immunoglobulin G (PA-IgG) level was elevated (197 ng/ 10^7 cells). Antiplatelet antibodies were negative. Result of the serum test for hepatitis B c-antibody, hepatitis C antibody, *Helicobacter pylori* antibody, human T-cell lymphotropic virus type I antibody, and human immunodeficiency virus antibody was negative. On the basis of these examinations, the patient was diagnosed with having nivolumab-induced immune thrombocytopenia (ITP). Oral prednisone at 0.5 mg/kg/d was delivered to treat the ITP, and the platelet count improved on day 3 (50,000/ μL). A thrombopoietin receptor (TPO-R) agonist was also delivered as the prednisone was tapered off. The platelet count improved to 200,000/ μL on day 24 (Fig. 2). At 3 months after the

onset of ITP, a 10th cycle of sustained nivolumab was resumed with the consent of the patient.

At the 14th cycle of nivolumab administration, there were no reappearance of ITP and no exacerbation of MPM.

Discussion

For the past several years, studies have revealed the efficacy of ICIs in various types of malignancies. Nevertheless, studies have also reported that ICIs cause a variety of irAEs.² Hematological irAEs are relatively rare; when all grades are considered, they occur at a rate of approximately 3.6% (the grade 3–4 rate is estimated at approximately 0.7%).³ The occurrence of hematological irAEs was reported to increase with programmed death-1 and programmed death-ligand 1 antibody administration, compared with CTLA-4 antibody administration. In one review, among 63 patients treated with ICIs, nine patients died and 18 patients experienced ITP complications.³ According to a previous observational study, there were 35 patients with hematologic irAEs including nine patients with ITP among 948 screened patients,⁴ and median time to onset of ITP was 10.1 weeks. Only one case of nivolumab-induced ITP in MPM has been reported to date, in which ITP developed 16 weeks after the first administration of nivolumab.⁵ ITP also

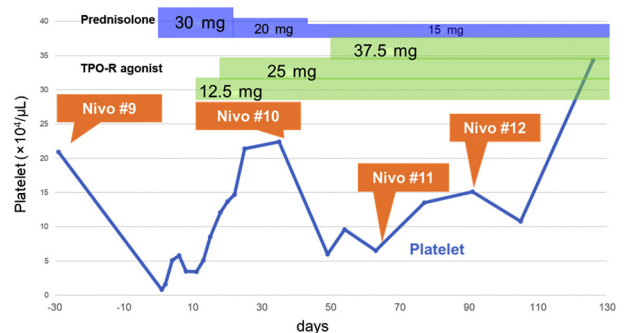


Figure 2. Clinical course of the case. #, number of the administration; Nivo, nivolumab; TPO-R, thrombopoietin receptor.

developed 16 weeks after the first administration of nivolumab in the current case.

In the current case, thrombocytopenia was likely caused by PA-IgG antibodies produced by activated lymphocytes. The elevated PA-IgG level and the negative finding for antiplatelet antibodies supported the notion that ITP had caused thrombocytopenia. It is generally known that steroids have an inhibitory effect on ICIs; consequently, they are often administered to treat ITP. Other treatment options include intravenous immunoglobulins, TPO-R, and other immunosuppressive therapies, such as azathioprine and rituximab.⁵⁻⁷

In the present case, we started treatment with steroids. In addition, we used TPO-R in a combinational therapy. We aimed avoiding to deliver steroids at high doses for a long term, because the patient had type 2 diabetes. We also aimed to readminister and continue nivolumab treatment because nivolumab had produced a remarkable antitumor effect. In fact, MPM exacerbation occurred during withdrawal of nivolumab in a previous reported case with nivolumab-induced thrombocytopenia.⁵ We could resume nivolumab therapy after the ITP resolved without detectable MPM aggravation in the current case. The decision to resume ICI therapy after resolution of toxicity is challenging. A patient's tumor response status is an important factor in deciding whether to resume ICI. According to American Society of Clinical Oncology guideline, for some patients with a rapid resolution of certain moderate-to-severe irAEs after corticosteroid use, resumption of ICI may be less precarious.⁷ We aimed to resume and continue nivolumab treatment because nivolumab had produced a remarkable antitumor effect.

A previous study revealed that nivolumab had clinical effectiveness as a second-line therapy for an unselected population of patients with mesothelioma.⁸ More recently, nivolumab was approved as a first-line therapy for MPM in combination with ipilimumab.⁹ Thus, in future, nivolumab will play a more prominent role in MPM treatment strategies. According to a recent report, nivolumab displayed more antitumor efficacy in patients with irAEs than in patients without irAEs.¹⁰ We need to manage irAEs appropriately, particularly in MPM treatments, where the treatment options remain limited, compared with other types of malignancies.

Conclusions

We described a patient with MPM who developed an irAE of severe thrombocytopenia. We successfully treated nivolumab-induced ITP with steroids and TPO-R. The current case revealed that nivolumab could be readministered and continued as an MPM treatment, with careful management of irAEs.

CRediT Authorship Contribution Statement

Takaaki Tanaka: Conceptualization, Investigation, Writing—original draft preparation.

Shoji Asakura: Investigation.

Kazuya Hisamatsu: Writing—review and editing.

Nobukazu Fujimoto: Investigation, Supervision.

Acknowledgments

This study was supported by grants-in-aid from the Ministry of Health, Labor, and Welfare, Japan. The funding source had no involvement in the study design, collection, analysis and interpretation of data, writing of the report, and decision to submit the article for publication. Written informed consent was given from the patient. Ethics committee of the Okayama Rosai Hospital approved the submission.

References

1. Okada M, Kijima T, Aoe K, et al. Clinical efficacy and safety of nivolumab: results of a multicenter, open-label, single-arm, Japanese phase II study in malignant pleural mesothelioma (MERIT). *Clin Cancer Res*. 2019;25:5485-5492.
2. Spallarossa P, Meliotta G, Brunelli C, et al. Potential cardiac risk of immune-checkpoint blockade as anti-cancer treatment: what we know, what we do not know, and what we can do to prevent adverse effects. *Med Res Rev*. 2018;38:1447-1468.
3. Michot JM, Lazarovici J, Ghez D, et al. Challenges and perspectives in the immunotherapy of Hodgkin lymphoma. *Eur J Cancer*. 2017;85:67-77.
4. Delanoy N, Michot JM, Comont T, et al. Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study. *Lancet Haematol*. 2019;6:e48-e57.
5. Sakakibara-Konishi J, Sato M, Sato MT, et al. Nivolumab-induced immune thrombocytopenia in a patient with malignant pleural mesothelioma. *Respir Med Case Rep*. 2020;31:101170.
6. Shiuan E, Beckermann KE, Ozgun A, et al. Thrombocytopenia in patients with melanoma receiving immune checkpoint inhibitor therapy. *J Immunother Cancer*. 2017;5:8.
7. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2021;39:4073-4126.
8. Fennell DA, Ewings S, Ottensmeier C, et al. CONFIRM Trial Investigators. Nivolumab versus placebo in patients with relapsed malignant mesothelioma (CONFIRM): a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:1530-1540.
9. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397:375-386.
10. Sato K, Akamatsu H, Murakami E, et al. Correlation between immune-related adverse events and efficacy in non-small cell lung cancer treated with nivolumab. *Lung Cancer*. 2018;115:71-74.



Article

Bereaved Family Members' Perspectives of Good Death and Quality of End-of-Life Care for Malignant Pleural Mesothelioma Patients: A Cross-Sectional Study

Yasuko Nagamatsu ^{1,*}, Yumi Sakyo ¹, Edward Barroga ¹, Riwa Koni ², Yuji Natori ³ and Mitsunori Miyashita ⁴

¹ Graduate School of Nursing Science, St. Luke's International University, 10-1 Akashi-cho, Chuo-ku, Tokyo 104-0044, Japan; yumi-sakyo@slcn.ac.jp (Y.S.); edward-barroga@slcn.ac.jp (E.B.)

² St. Luke's International Hospital, 9-1 Akashi-cho, Chuo-ku, Tokyo 104-8560, Japan; riwakoni@luke.ac.jp

³ Hirano Kameido Himawari Clinic, 7-10-1 Kameido, Koto-ku, Tokyo 136-0071, Japan; natori@himawari-clinic.jp

⁴ Department of Palliative Nursing, Health Sciences, Tohoku University Graduate School of Medicine, 2-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980-8575, Japan; miya@med.tohoku.ac.jp

* Correspondence: sarah-nagamatsu@slcn.ac.jp; Tel./Fax: +81-3-5550-2262

Abstract: Objective: This study investigated whether malignant pleural mesothelioma (MPM) patients achieved good deaths and good quality of end-of-life care compared with other cancer patients from the perspective of bereaved family members in Japan. Methods: This cross-sectional study was part of a larger study on the achievement of good deaths of MPM patients and the bereavement of their family members. Bereaved family members of MPM patients in Japan ($n = 72$) were surveyed. The Good Death Inventory (GDI) was used to assess the achievement of good death. The short version of the Care Evaluation Scale (CES) version 2 was used to assess the quality of end-of-life care. The GDI and CES scores of MPM patients were compared with those of a Japanese cancer population from a previous study. Results: MPM patients failed to achieve good deaths. Only 12.5% of the MPM patients were free from physical pain. The GDI scores of most of the MPM patients were significantly lower than those of the Japanese cancer population. The CES scores indicated a significantly poorer quality of end-of-life care for the MPM patients than the Japanese cancer population. The total GDI and CES scores were correlated ($r = 0.55$). Conclusions: The quality of end-of-life care for MPM patients remains poor. Moreover, MPM patients do not achieve good deaths from the perspective of their bereaved family members.

Keywords: mesothelioma; asbestos; rare lung disease; palliative care; good death; quality of care



Citation: Nagamatsu, Y.; Sakyo, Y.; Barroga, E.; Koni, R.; Natori, Y.; Miyashita, M. Bereaved Family Members' Perspectives of Good Death and Quality of End-of-Life Care for Malignant Pleural Mesothelioma Patients: A Cross-Sectional Study. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 2541. <https://doi.org/10.3390/jcm11092541>

Academic Editor: Luca Bertolaccini

Received: 16 March 2022

Accepted: 28 April 2022

Published: 1 May 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a rare fatal malignancy caused mainly by asbestos [1]. The number of people with MPM who die each year in Japan is about 1550, and that number is growing [2]. It is estimated that Japan will have 66,000–100,000 deaths from mesothelioma between the years 2003 and 2050 [3,4]. The median survival from the time of diagnosis in Japan is 7.9 months [5]. MPM causes a series of debilitating physical symptoms, such as chest pain, dyspnea, fatigue, anorexia, insomnia, constipation, and sweating [6–11]. Psychological issues, such as uncertainty, lack of control [12], memory problems, difficulties in concentrating, feeling that problems cannot be solved [13], depression, anxiety, fear, and isolation [8], all negatively affect the quality of life of MPM patients. Finally, there is additional psychological distress for victims of the asbestos industry [14]. Suffering from asbestos-related disease causes fear of premature death [15]. MPM patients in Japan reportedly suffer from physical and psychological distress [16], and their quality of life is impaired [9].

Lamentably, the quality of life of MPM patients in the terminal stage, particularly their achievements of good deaths and good quality of end-of-life care, has been scarcely

researched and thus remains poorly understood. Unfortunately, there are barriers to conducting research on MPM patients in their terminal stage. These include their small population, and the short lengths of time between disease diagnosis, debilitation, and death. Moreover, conducting research on terminally ill patients imposes unnecessary burdens on them. Therefore, many studies are conducted with bereaved family members [13,17–20] to evaluate the patients' achievements of good deaths and the quality of their end-of-life care.

This study aimed to investigate whether MPM patients achieved good deaths and good quality of end-of-life care compared with other cancer patients in Japan from the perspective of bereaved family members. The data for the other cancer patients in Japan were taken from a previous study [21].

2. Methods

2.1. Study Design, Participants, and Setting

This study used a cross-sectional survey design to examine the achievements of good death and good quality of end-of-life care for MPM patients from the perspective of bereaved family members.

The inclusion criteria for bereaved family members were as follows: (1) had lost a loved one to MPM, (2) had a loved one who had been diagnosed with MPM after 2008 when the first evidence-based chemotherapy succeeded in prolonging the survival of MPM patients, and (3) could respond to a self-administered questionnaire written in Japanese. The exclusion criterion was a bereaved family member who had experienced a loss within six months. This research is part of a larger study which also investigated the complicated grief of the bereaved family members of MPM patients. According to the previous study, the diagnosis of complicated grief should be made at least six months after the death of a family member [22].

A request for cooperation was sent to the advocacy group of the Japan Association of Mesothelioma and Asbestos-Related Disease Victims and their Families. The association has 15 branches across Japan and works with approximately 700 victims of asbestos-related diseases and their families. The association sent the informed consent information and questionnaires to 109 bereaved family members in November 2016. Those agreeing to participate returned the completed questionnaires via postal mail by March 2017.

2.2. Outcomes

The primary outcomes were the achievements of a good death and good quality of end-of-life care for MPM patients. The secondary outcome was the presence of the common symptoms of MPM.

2.3. Instruments

2.3.1. Information of Patients and Bereaved Family Members

The following information was provided by the bereaved family members about the deceased patients: sex, age at diagnosis, survival and received treatments, receipt of two types of insurance compensation benefits, and place of death.

The information about the bereaved family members included the following: age, relationship to the patient, time of bereavement, experience of end-of-life discussion with the patient, timing of patient's death, financial impact of patient's MPM on family, and level of anger toward asbestos. The bereaved family members were also asked about their satisfaction with care on diagnosis, when the patient became critical, and when the patient died.

2.3.2. Good Death Inventory

Achievement of good death was measured using the Good Death Inventory (GDI), which had internal consistency ($\alpha = 0.74\text{--}0.95$) and acceptable test-retest reliability (intra-class correlation coefficient = $0.38\text{--}0.72$) [17]. The GDI was validated to evaluate the achievement of good death from the perspective of bereaved family members in Japan [17]. The GDI has 18 items consisting of 10 core items and 8 optional items, and is answered using a seven-point

Likert scale (1 = absolutely disagree, 7 = absolutely agree). The possible scores range from 18 to 126, and a high score indicates the achievement of a good death.

2.3.3. Care Evaluation Scale

The short version of the Care Evaluation Scale (CES) version 2 (Cronbach's $\alpha = 0.96$) was used to evaluate the quality of end-of-life care in Japan [23]. The CES consists of 10 items. The bereaved family members answered using a six-point Likert scale (1 = highly disagree, 6 = highly agree). A high total CES score indicates a good quality of end-of-life care.

2.3.4. Symptoms

The presence of the common symptoms of MPM, namely, pain, dyspnea, anorexia, fatigue, anxiety, dysphagia, constipation, nausea, insomnia, edema, and palpitation, was asked with respect to two time points. These time points were (1) at the end of chemotherapy (only for the bereaved family members of patients who received chemotherapy—i.e., when chemotherapy was stopped, being no longer effective), and (2) at the final critical stage (i.e., when the patient entered the critical stage). The bereaved family members checked the items of symptoms the MPM patients experienced. These two time points enabled the comparison of the present results with previous results that reported on the care needs of patients because of their severe symptoms [16].

2.4. Missing Data

Mean imputation was conducted for the missing data of GDI and CES scores according to the instructions for the tools.

2.5. Comparison of Study Data

A nationwide project to evaluate hospice and palliative care in Japan was previously conducted by Miyashita et al. and reported as the Japan Hospice and Palliative care Evaluation (J-HOPE) study [21]. This project evaluated the end-of-life care of cancer patients from the perspective of bereaved family members in nationwide designated cancer centers, inpatient palliative care units (PCUs), and home hospices. The study focused on care satisfaction, the structure and process of care, and the achievement of a good death. This previous study compared the data according to the last place of care. Data from this previous study were provided to us by Dr. Miyashita, who is a co-author of the present study. There were 8398 questionnaire responses from family members that were analyzed by Miyashita et al. [24].

2.6. Statistical Analysis

The scores of each scale were calculated using a previously reported scoring procedure [17,23]. The scores of the measurement tool items in GDI and CES were totaled and compared with those of cancer patients in the J-HOPE study [21]. The GDI and CES mean scores in the J-HOPE study [21] were calculated according to the place of death and compared with the GDI and CES mean scores in the present study. The achievements of good death (measured using GDI) and good quality of end-of-life care (measured using CES) scores in the present MPM study and the previous J-HOPE study were compared using the binominal test. The GDI and CES total scores in the present MPM study and the previous J-HOPE study were compared using a one-sample *t*-test.

The correlations between the GDI and the CES were examined. Thereafter, the GDI scores and the patients' and bereaved participants' information were examined. Sex, receiving treatments, approval for compensation, experience of end-of-life discussion with patients, and satisfaction of care were treated as dichotomous variables. Finally, the coefficients and their 95% confidence intervals estimated by multiple regression analysis were used to assess the correlations between the GDI and CES scores and the clinical social factors. A *p*-value of < 0.05 was considered to indicate a statistically significant difference. Statistical analysis was performed using SPSS version 27.

2.7. Ethical Consideration

This study was approved by the Research Ethics Committee of St. Luke’s International University (16-A035). It was conducted based on the ethical principles of avoiding harm, voluntary participation, anonymity, and the protection of privacy and personal information.

3. Results

Of the 109 questionnaires distributed to the bereaved family members through the related victims and family advocacy group, 74 (67.9%) were completed and returned via postal mail by the end of March 2017. Two bereaved family member respondents who had experienced a loss within the last six months were excluded. Thus, a total of 72 questionnaires were analyzed.

3.1. Characteristics of Malignant Pleural Mesothelioma Patients and Bereaved Family Members

As shown in Table 1, 81.9% of the deceased MPM patients were men, and their mean age at diagnosis was 66.9 years. The treatment modalities they received were chemotherapy (70.8%), palliative care (56.9%), and surgery (19.4%). A large minority (48.6%) died in the respiratory ward, followed by the PCU or hospice (33.3%). Only 13.9% died at home. The mean survival time was 14.5 months from the time of diagnosis. The majority of the bereaved family members (72.2%) was spouses of the MPM patients, and the mean bereavement time was 45.2 months.

Table 1. Comparison of the characteristics of malignant pleural mesothelioma patients and cancer patients, and their bereaved participants.

Disease	MPM		Cancer *						
	n = 72		Designated Cancer Center (n = 2794)		Palliative Care Unit (n = 5312)		Home Hospice (n = 292)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Patients									
Sex	Men	59	81.9	1820	65.1	2906	54.7	181	62
	Women	13	18.1	973	34.8	2364	44.5	111	38
Primary cancer site	Pleura **	72	100	-	-	-	-	-	-
	Lung	0	0	688	24.6	1246	23.5	63	21.6
	Stomach	0	0	395	14.1	635	12	36	12.3
	Colorectum/rectum	0	0	260	9.3	651	12.3	54	18.5
	Liver	0	0	279	10	281	5.3	18	6.2
	Gall bladder/bile duct	0	0	165	5.9	201	3.8	14	4.8
	Pancreas	0	0	243	8.7	398	7.5	18	6.2
	Esophagus	0	0	112	4	184	3.5	8	2.7
	Breast	0	0	83	3	266	5	8	2.7
	Others	-	-	513	18.4	1389	26.2	69	23.7
Source of asbestos exposure	Occupation	49	68.1						
	Neighboring factory	17	23.6						
	School	1	1.4						
	Family	1	1.4						
	Unknown	4	5.4						
Treatment (includes multiple treatments)	Surgery	14	19.4						
	Extrapleural pneumonectomy	12	16.7						
	Pleurectomy decortication	2	2.8						
	Chemotherapy	51	70.8						
	Radiotherapy	15	20.8						
	Palliative care	41	56.9						
Compensated (some had both types)	Workmen’s accident compensation insurance	47	65.3						
	Asbestos-related health damage relief system	56	77.8						
Place of death	Respiratory ward	35	48.6						
	Palliative care unit/hospice	24	33.3						
	Home	10	13.9						
	Other	3	4.2						
Age at diagnosis (years)	Range:	36–92	Mean ± SD	66.9 ± 9.6	69.8 ± 11.5	70.9 ± 12.1		71.8 ± 13.0	
Survival (months)		0.5–69		14.5 ± 14.1					
Bereaved family members		n	%	n	%	n	%	n	%
Sex	Men	15	20.8	825	29.5	1694	31.9	60	20.6
	Women	57	79.2	1696	60.7	3556	67.1	228	78.1
Relationship with patient	Spouse	52	72.2	1535	54.9	2506	47.2	165	56.5
	Child	20	27.8	672	24.1	1809	34.1	78	26.7
	Son/daughter-in-law	0	0	181	6.5	353	6.7	34	11.6
	Parent	0	0	49	1.8	100	1.9	4	1.4
	Sibling	0	0	56	2	310	5.8	6	2.1
	Others	0	0	32	1.2	188	3.5	4	1.4
Experience of end-of-life discussion with patient	Yes	27	37.5						
	No	44	61.1						
Timing of patient’s death	Much sooner than expected	31	43.1						
	Sooner than expected	25	34.7						
	Moderate	9	12.5						
	Later than expected	5	6.9						
	Much later than expected	2	2.8						

Table 1. Cont.

Disease	MPM		Cancer *						
			Place of Death						
	n = 72		Designated Cancer Center (n = 2794)		Palliative Care Unit (n = 5312)		Home Hospice (n = 292)		
Patients	n	%	n	%	n	%	n	%	
Satisfaction with care on diagnosis	Satisfied	29	40.3						
	Not satisfied	43	59.7						
When patient became critical	Satisfied	31	38.9						
	Not satisfied	41	61.1						
When patient died	Satisfied	47	65.3						
	Not satisfied	25	34.7						
Financial impact of patient's MPM on family	Significant impact	12	16.7						
	Some impact	15	20.8						
	Moderate impact	20	27.8						
	Minor impact	15	20.8						
	No impact	10	13.9						
Level of anger toward asbestos	Very angry	56	77.8						
	Angry	11	15.3						
	Moderately angry	4	5.6						
	Slightly angry	1	1.4						
	Not angry at all	0	0						
Age (in years)	Range:	32–82	Mean ± SD	62.5 ± 12.2	60.4 ± 12.5	59.3 ± 12.8	60.6 ± 12.1		
Time since bereavement (months)		9–110		45.2 ± 27.2	12.4 ± 3.5	11.8 ± 3.7	12.2 ± 6.6		

* Cited from the J-HOPE study (reference [21]). ** Pleural mesothelioma was classified as “Others” in the J-HOPE study. MPM = malignant pleural mesothelioma.

3.2. Achievement of Good Death

The obtained data revealed that MPM patients failed to achieve good deaths. The mean total GDI score of the MPM patients was 61.9 ± 15.7 , which was significantly lower than the 81.1 of the J-HOPE cancer patients. Figure 1 shows the comparison of the percentage scores of MPM patients and J-HOPE cancer patients for the GDI items for the achievement of good death. The lowest percentages of achievement by the MPM patients in the 10 core items of the GDI were for the items “being free from physical distress” (12.5%) followed by “feeling that life is completed” (18.1%) and “having some pleasure in daily life” (27.8%). The binominal test showed that the percentages regarding the achievement of a good death in the MPM patients were significantly lower than those in the J-HOPE cancer patients in all items, except for the following four items: “being independent in daily activities”, “knowing what to expect about the future condition”, “living in calm circumstances”, and “supported by religion”. The greatest gaps in the achievement of good death between the MPM patients and the J-HOPE cancer patients were for “being free from physical distress”, which was true for 12.5% of the MPM patients compared with 64.7% of the J-HOPE cancer patients, followed by “not exposing one’s physical and mental weakness to family”, “dying a natural death”, and “feeling life is completed”.

3.3. Quality of End-of-Life Care

The total scores of CES in the MPM patients and the J-HOPE cancer patients were significantly different, as shown in Figure 2. The mean total score of CES in the MPM patients was 70.3 ± 16.0 , which was significantly lower than the 75.8 in the J-HOPE cancer patients. The binominal test showed that all the scores of the CES items indicated a significantly poorer quality of end-of-life care in the MPM patients than in the J-HOPE cancer patients except in the items “cost”, “coordination and consistency”, and “explanation to family by physician”.

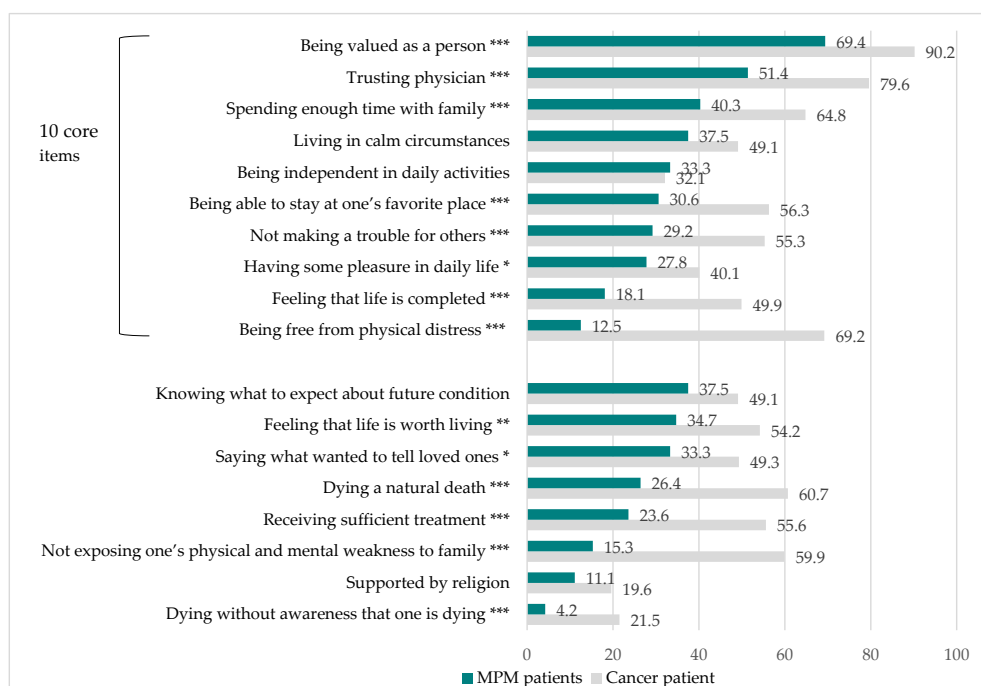


Figure 1. Comparison of the percentages of MPM patients and J-HOPE cancer patients concerning GDI items for the achievement of a good death. Sum of “somewhat agree”, “agree”, and “absolutely agree” responses. Data of cancer patients were from the J-HOPE national survey of Japanese cancer patients (reference [21]). Weighted means of GDI scores in general cancer patients in Japan (reference [21]) were calculated according to the place of death. Core and optional items were established by factor analysis (reference [17]). * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$, *** $p < 0.001$.

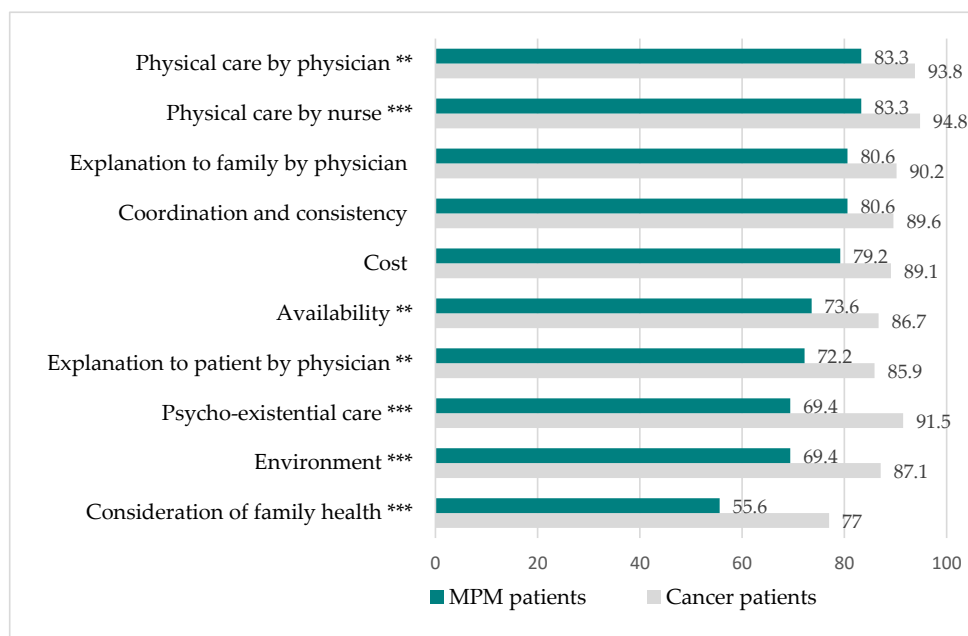


Figure 2. Comparison of the percentages of MPM and J-HOPE cancer patients with regard to CES items for achieving good quality end-of-life care. Sum of “somewhat agree”, “agree”, and “absolutely agree”. The weighted means of CES scores in general cancer patients in Japan were calculated according to the place of death. Data are from the J-HOPE study (Reference [21]). ** $p < 0.005$, *** $p < 0.001$.

3.4. Symptoms

The percentages of MPM patients who experienced symptoms at the end of chemotherapy are shown in Figure 3, and the same percentages at the final critical stage are shown in Figure 4. More than half of the MPM patients experienced pain, dyspnea, anorexia, and anxiety at the end of chemotherapy. When the MPM patients reached the final critical stage, symptoms such as fatigue and dysphasia followed.

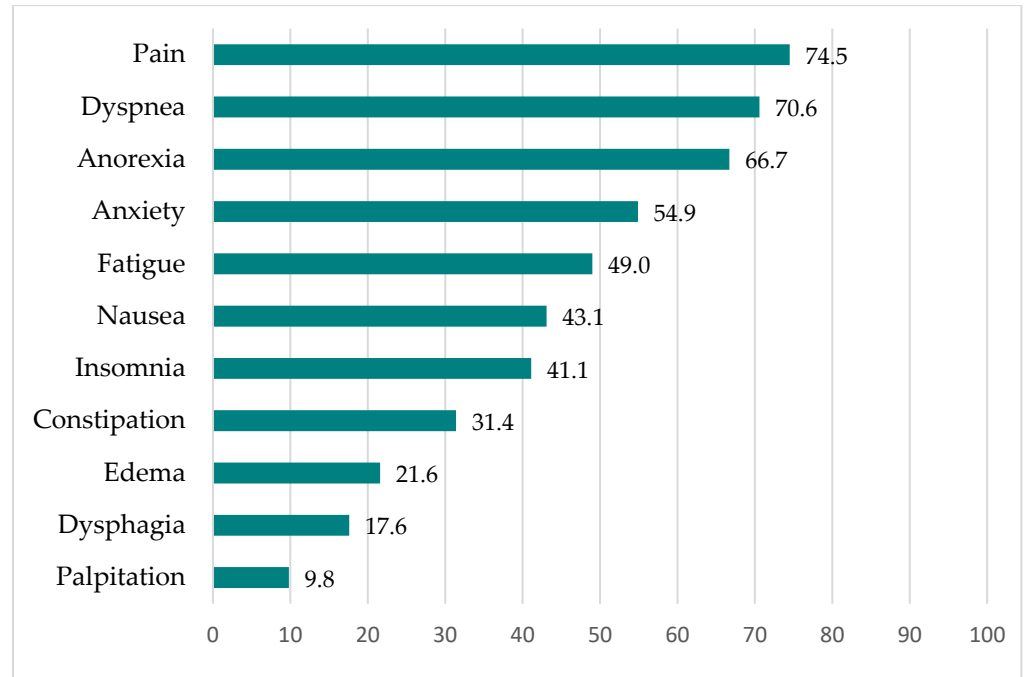


Figure 3. Percentages of MPM patients experiencing symptoms at the end of chemotherapy ($n = 51$).

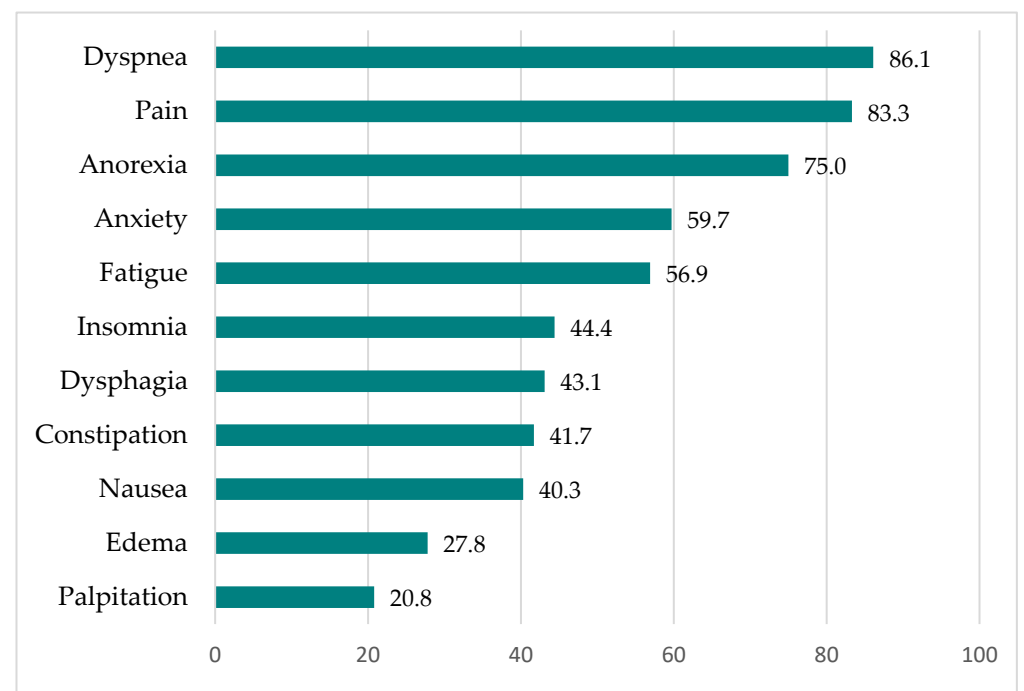


Figure 4. Percentages of MPM patients experiencing symptoms at the final critical stage ($n = 72$).

3.5. Factors Associated with a Good Death

The GDI and CES total scores were significantly associated (correlation coefficient $\rho = 0.554, p = 0.0001$), indicating that the patients who received better end-of-life care were more likely to achieve good deaths. The multiple regression analysis results are shown in Table 2.

Table 2. Multiple regression model predicting good death ($n = 72$).

Dependent Variable: GDI Total Score ($F = 9.098, p = 0.0001, \text{Adjusted } R^2 = 0.260$)						
Model	B	SE	β	t	95% CI	p-Value
Constant	41.724	4.769		8.794	32.202–51.246	0.001
Satisfied with care received when patient became critical	11.597	3.278	0.370	3.538	5.053–18.141	0.001
Female bereaved family member	11.061	4.028	0.284	2.746	3.018–19.103	0.008
Patient died later than expected	3.270	1.556	0.220	2.102	0.164–6.376	0.039

Abbreviations: F, overall F-test for regression; R^2 , correlation of determination; B, unstandardized coefficient; SE, standard error; β , standardized coefficient (beta); t, independent-sample t test; CI, confidence interval. Note: The variables included were as follows: patient’s age on diagnosis; sex of patient; survival; whether the patient received certified workmen’s accident compensation insurance; whether the patient was certified for asbestos-related health damage relief system; whether the patient received surgery; whether the patient received chemotherapy; whether the patient received palliative care; age of bereaved family member; sex of bereaved family member; timing of patient’s death; bereaved family members’ level of anger toward asbestos; the financial impact of the patient’s MPM on the family; whether bereaved family members were satisfied with the care received on diagnosis; whether bereaved family members were satisfied with the care received when the patient became critical; whether family members were satisfied with the care received at the point of death; the relationship of patient and bereaved family members; and whether family members had an end-of-life discussion with the patient.

The final regression model for predicting good death showed that higher GDI scores were significantly related to the surveyed family member being female, the patient dying later than expected, and satisfaction with care when the patient became critical.

3.6. Factors Associated with Quality of End-of-Life Care

The final regression model for predicting good death (Table 3) showed that higher CES scores were significantly related to the following: satisfied with the care received when the patient died, and Received chemotherapy.

Table 3. Multiple regression model predicting quality end-of-life care ($n = 72$).

Dependent Variable: CES Total Score ($F = 34.558, p = 0.0001, \text{Adjusted } R^2 = 0.493$)						
Model	B	SE	β	t	95% CI	p-Value
Constant	30.545	1.807		16.907	26.939–34.152	0.001
Satisfied with the care received when the patient died	13.272	1.727	0.664	7.683	9.824–16.720	0.001
Received chemotherapy	4.048	1.832	0.191	2.209	0.391–7.705	0.031

Abbreviations: same as Table 2. Note: same as Table 2.

4. Discussion

In this study, we described the extent to which Japanese MPM patients achieved good deaths and their good quality of end-of-life care. The findings were compared with those of a large cohort of Japanese cancer patients from the J-HOPE study [21].

The present results demonstrate a lack of good deaths among MPM patients. The three main findings of this study are as follows: (1) there was a remarkable lack of good deaths among the MPM patients; (2) there was an enormous burden of symptoms in the MPM patients; and (3) the quality of end-of-life care in the MPM patients was poorer than that in the J-HOPE cancer patients. The CES score was correlated with the GDI score, consistent with the findings of Miyashita et al. [17]. The final regression model showed that a higher GDI score was significantly related to the surveyed family member being

female, the patient dying later than expected, and satisfaction with the care received when the MPM patient became critical.

4.1. Poor Achievement of Good Death

This study showed an extreme lack of good deaths among the MPM patients. The lowest score from among the 10 GDI core items was for the item “being free from physical distress” (12.5%), which was significantly lower than the 62.9% score for the Japanese cancer population [21]. Symptom management is difficult in MPM patients, possibly because (1) MPM progresses rapidly and causes a variety of severe symptoms [6,9,25,26]; and (2) MPM results in anger and negative feelings of injustice [7,14,16], which tend to complicate the patient’s physiological distress more than other malignancies. Additionally, MPM has the potential to cause spiritual pain. Some studies have advocated care to ease the spiritual pain of MPM patients [27,28].

Only 18.1% of the MPM patients in the present study had the “feeling that life is completed”, which was significantly lower than the figure of 49.9% among the cancer population [21]. The possible reasons are as follows: (1) In this current study, the mean age of diagnosis was 66.9 years, and the mean survival time was only 14.5 months. The patients died relatively young, and they had very little time to complete their lives and face their deaths. (2) As the cause of MPM was asbestos and not one’s own doing, the patient may have felt that death from MPM was unfair.

For patients with MPM, “Dying without awareness that one is dying” (4.2%) was, for the most part, not possible. Patients were told at the time of their diagnosis that their disease was incurable [7].

Only 11.1% of the MPM patients felt “supported by religion”; however, this percentage was not significantly different from the 19.6% of the cancer population [21]. As Ando et al. [29] reported, religious care is not very common in Japan.

The multiple regression analysis showed that the family member surveyed being female, the patient dying later than expected, and satisfaction with care when the patient became critically ill were related to the GDI score. It is not clear why the family member surveyed being female was related to a higher GDI score. One possibility is that a higher number of Japanese females do not work and focus on caregiving; however, we did not ask about the jobs of the bereaved family members. It is necessary to investigate the relationship between the gender of the family member and the achievement of a good death. Carr [30] reported that the interval between the onset of terminal illness and death provided opportunities for people to plan their end-of-life care. However, an MPM diagnosis leaves a much shorter time for patients than in most cases, especially for those who died sooner than expected, reducing their capacity to prepare for good deaths.

The satisfaction with care when patients become critical is related to the achievement of a good death, which is consistent with the findings in the “Good Death” study by Miyashita et al. [17]. For patients with MPM to achieve a good death, preparation for the acute exacerbation of the disease and the implementation of physical, psychological, and spiritual care in a timely manner are crucial.

4.2. Heavy Symptom Burden

The present results show that the MPM patients experienced various kinds of symptoms. As shown in other published studies [6,9,25,26,31], pain, dyspnea, anorexia, and fatigue were the major symptoms exhibited by the MPM patients. The major symptoms of MPM patients are similar to the major symptoms of lung cancer patients, with a high prevalence of pain, fatigue, dyspnea, anorexia, and anxiety [6,32]. An important outcome of the present study was that it revealed the high prevalence of the various symptoms of MPM patients at the end of chemotherapy. For symptom management in MPM, several studies have recommended the introduction of palliative care in the early stages of MPM [26,33]. Unfortunately, similarly to cancer patients [34], MPM patients often refuse palliative care because of their denial of the fatal nature of the disease. They are thus unwilling to end

their anticancer treatment and enter palliative care. Advanced care planning is encouraged; however, this is challenging for MPM patients, who have short prognoses. Horne et al. reported that discussions about end-of-life care planning following the disclosure of a terminal prognosis caused a feeling of abandonment [35].

4.3. Poor Quality of End-of-Life Care

The present results show a poor quality of end-of-life care for MPM patients in Japan and significantly worse care than for other cancer patients. The possible reasons for this poor quality of end-of-life care could be (1) the limited availability of treatment for MPM, which has recently improved in Japan [36]; and (2) the health providers' lack of knowledge and skills regarding the treatment and care of MPM patients [8]. As the multiple regression analysis showed that "Satisfaction with the care received when the patient died" and "Received chemotherapy" were related to the CES score, improvements in end-of-life care are recommended through (1) the assurance of quality care on the death bed, and (2) the provision of continuous end-of-life care to patients who do not receive chemotherapy.

4.4. Implications for Care and Further Research

The MPM patients experienced various symptoms at the end of chemotherapy and when they entered the final critical stage. Medical professionals need to understand that MPM patients develop various symptoms in the early stages of the disease, even when treated with chemotherapy. Thus, medical professionals need to inform MPM patients regarding the possible symptoms that they will encounter and advise them on how to prepare, which may be challenging for patients. To support MPM patients at this difficult time, transition care is crucial. The care for MPM patients must include (1) symptom management from the earliest stage; (2) care for psychological, social, and spiritual pain; and (3) care for their families as provided by a multidisciplinary team, consisting of a patient and family advocacy group, and a lawyer [10,27,28].

4.5. Limitations

This study has some limitations. First, not all of the bereaved family members of the deceased MPM patients were contacted, as Japan has no registration system for MPM patients. Therefore, this study had a small sample. Second, as the participants were members of the advocacy group, it is uncertain whether the results are representative of the general population of bereaved family members of deceased MPM patients. The patients and family advocacy group, with their network of medical staff and hospitals, may have represented bereaved family members who are less distressed by the care their loved ones receive, thus representing a biased group. Third, the mean number of months of bereavement was 45.2; therefore, the participants may have had recall bias or forgotten key factors. Finally, this study was a cross-sectional study, and therefore, no causal relationships were established. To overcome the limitations regarding representativeness, it is necessary to conduct census surveys based on an MPM registration system, as this will allow representative random samplings.

5. Conclusions

This cross-sectional study revealed the remarkably rare achievement of a good death among MPM patients in Japan. The MPM patients experienced an enormous burden from their symptoms and were seldom free of physical distress. Another challenge faced by MPM patients in the achievement of a good death was the sense of life completion, which was difficult for patients with MPM caused by asbestos. The quality of end-of-life care of MPM patients was poorer than that of other cancer patients. The GDI score of the MPM patients was closely correlated with their CES score. Further research and interventions are urgently required, aimed at achieving a good death for MPM patients by providing quality continuous care, including (1) symptom management from the earliest stage; (2) care for

psychological, social, and spiritual pain; and (3) care for their families as provided by a multidisciplinary team.

Author Contributions: Conceptualization and design of the investigational plan, Y.N. (Yasuko Nagamatsu), Y.S., R.K., Y.N. (Yuji Natori) and M.M.; Data curation, Y.N. (Yasuko Nagamatsu); Formal analysis, Y.N. (Yasuko Nagamatsu), Y.S., Y.N. (Yuji Natori) and M.M.; Funding acquisition, Y.N. (Yasuko Nagamatsu); Investigation, Y.N. (Yasuko Nagamatsu) and Y.S.; Methodology, Y.N. (Yasuko Nagamatsu), Y.S., E.B. and M.M.; Project administration, Y.N. (Yasuko Nagamatsu); Resources, R.K. and Y.N. (Yuji Natori); Supervision, Y.N. (Yasuko Nagamatsu); Validation, Y.N. (Yasuko Nagamatsu); Visualization, Y.N. (Yasuko Nagamatsu) and E.B.; Writing—original draft, Y.N. (Yasuko Nagamatsu) and E.B.; Writing—review and editing, Y.N. (Yasuko Nagamatsu), Y.S., E.B., R.K., Y.N. (Yuji Natori) and M.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported by the Japan Society for the Promotion of Science Grants-in-Aid for Scientific Research (JSPS KAKENHI), grant number 16H05579 and grants-in-aid from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan, grant number 210901-01.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Research Ethics Committee of St. Luke's International University (16-A035).

Informed Consent Statement: This research was conducted based on the ethical principles of avoiding harm, voluntary participation, anonymity, and the protection of privacy and personal information. The purpose, procedures, and confidentiality of the study were explained in written format. The participants were informed that nonparticipation would not disadvantage them. Answering the questionnaire and sending it to the authors was regarded as written informed consent to participate in the study. Informed consent was obtained from all the subjects for the publication of their details.

Data Availability Statement: The datasets generated and analyzed from this study are not publicly available to protect the anonymity of the participants but are available from the corresponding author, Yasuko Nagamatsu, upon reasonable request.

Acknowledgments: We appreciate the participants and Sarah E. Porter for editorial assistance.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References


1. Bianchi, C.; Bianchi, T. Malignant Mesothelioma: Global Incidence and Relationship with Asbestos. *Ind. Health* **2007**, *45*, 379–387. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Japan Ministry of Health Labor & Welfare. Yearly Changes (from 1995 to 2018) in Number of Death from Mesothelioma by Prefecture (Based on Vital Statistics). 2019. Available online: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/tokusyuu/chuuhisyu17/index.html> (accessed on 25 May 2021).
3. Myojin, T.; Azuma, K.; Okumura, J.; Uchiyama, I. Future trends of mesothelioma mortality in Japan based on a risk function. *Ind. Health* **2012**, *50*, 197–204. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Murayama, T.; Takahashi, K.; Natori, Y.; Kurumatani, N. Estimation of future mortality from pleural malignant mesothelioma in Japan based on an age-cohort model. *Am. J. Ind. Med.* **2005**, *49*, 1–7. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Gemba, K.; Fujimoto, N.; Kato, K.; Aoe, K.; Takeshima, Y.; Inai, K.; Kishimoto, T. National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan. *Cancer Sci.* **2012**, *103*, 483–490. [[CrossRef](#)]
6. Hollen, P.J.; Gralla, R.J.; Liepa, A.M.; Symanowski, J.T.; Rusthoven, J.J. Adapting the lung cancer symptom scale (LCSS) to mesothelioma: Using the LCSS-Meso conceptual model for validation. *Cancer* **2004**, *101*, 587–595. [[CrossRef](#)]
7. Clayson, H.; Seymour, J.; Noble, B. Mesothelioma from the Patient's Perspective. *Hematol. Clin. N. Am.* **2005**, *19*, 1175–1190. [[CrossRef](#)]
8. Moore, S.; Darlison, L.; Tod, A.M. Living with mesothelioma. A literature review. *Eur. J. Cancer Care* **2010**, *19*, 458–468. [[CrossRef](#)]
9. Nagamatsu, Y.; Oze, I.; Aoe, K.; Hotta, K.; Kato, K.; Nakagawa, J.; Hara, K.; Kishimoto, T.; Fujimoto, N. Quality of life of survivors of malignant pleural mesothelioma in Japan: A cross sectional study. *BMC Cancer* **2018**, *18*, 350. [[CrossRef](#)]
10. Woolhouse, I.; Bishop, L.; Darlison, L.; De Fonseka, D.; Edey, A.; Edwards, J.; Faivre-Finn, C.; Fennell, D.A.; Holmes, S.; Kerr, K.M.; et al. British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. *Thorax* **2018**, *73*, i1–i30. [[CrossRef](#)]
11. Muers, M.F.; Stephens, R.J.; Fisher, P.; Darlison, L.; Higgs, C.M.; Lowry, E.; Nicholson, A.G.; O'Brien, M.; Peake, M.; Rudd, R.; et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): A multicentre randomised trial. *Lancet* **2008**, *371*, 1685–1694. [[CrossRef](#)]

12. Arber, A.; Spencer, L.; Parker, A. 'It's all bad news': The first 3 months following a diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *BMJ Support. Palliat. Care* **2011**, *1*, A14–A15. [[CrossRef](#)]
13. Innamorati, M.; Tamburello, S.; Tamburello, A.; Casale, S.; Cont, C.; Guglielmucci, F.; Granieri, A. Quality of life and personality traits in patients with malignant pleural mesothelioma and their first-degree caregivers. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **2013**, *9*, 1193–1202. [[CrossRef](#)]
14. Hughes, N.; Arber, A. The lived experience of patients with pleural mesothelioma. *Int. J. Palliat. Nurs.* **2008**, *14*, 66–71. [[CrossRef](#)]
15. Barak, Y.; Achiron, A.; Rotstein, Z.; Elizur, A.; Noy, S. Stress associated with asbestosis: The trauma of waiting for death. *Psycho-Oncol.* **1988**, *7*, 126–128. [[CrossRef](#)]
16. Nagamatsu, Y.; Horiuchi, S.; Natori, Y. The stages and difficulties of patients with malignant pleural mesothelioma. *J. Hum. Care Stud.* **2012**, *12*, 69–81.
17. Miyashita, M.; Morita, T.; Sato, K.; Hirai, K.; Shima, Y.; Uchitomi, Y. Good Death Inventory: A Measure for Evaluating Good Death from the Bereaved Family Member's Perspective. *J. Pain Symptom Manag.* **2008**, *35*, 486–498. [[CrossRef](#)]
18. Addington-Hall, J.; O'Callaghan, A. A comparison of the quality of care provided to cancer patients in the UK in the last three months of life in in-patient hospices compared with hospitals, from the perspective of bereaved relatives: Results from a survey using the VOICES questionnaire. *Palliat. Med.* **2009**, *23*, 190–197. [[CrossRef](#)]
19. Rhodes, R.L.; Mitchell, S.L.; Miller, S.C.; Connor, S.R.; Teno, J.M. Bereaved family members' evaluation of hospice care: What factors influence overall satisfaction with services? *J. Pain Symptom Manag.* **2008**, *35*, 365–371. [[CrossRef](#)]
20. Downey, L.; Curtis, J.R.; Lafferty, W.E.; Herting, J.R.; Engelberg, R.A. The quality of dying and death questionnaire (QODD): Empirical domains and theoretical perspectives. *J. Pain Symptom Manag.* **2010**, *39*, 9–22. [[CrossRef](#)]
21. Miyashita, M.; Morita, T.; Sato, K.; Tsuneto, S.; Shima, Y. A Nationwide Survey of Quality of End-of-Life Cancer Care in Designated Cancer Centers, Inpatient Palliative Care Units, and Home Hospices in Japan: The J-HOPE Study. *J. Pain Symptom Manag.* **2015**, *50*, 38–47.e3. [[CrossRef](#)]
22. Shear, M.K.; Simon, N.; Wall, M.; Zisook, S.; Neimeyer, R.; Duan, N.; Reynolds, C.; Lebowitz, B.; Sung, S.; Ghesquiere, A.; et al. Complicated grief and related bereavement issues for DSM-5. *Depress. Anxiety* **2011**, *28*, 103–117. [[CrossRef](#)]
23. Miyashita, M.; Aoyama, M.; Nakahata, M.; Yamada, Y.; Abe, M.; Yanagihara, K.; Shirado, A.; Shutoh, M.; Okamoto, Y.; Hamano, J.; et al. Development the Care Evaluation Scale Version 2.0: A modified version of a measure for bereaved family members to evaluate the structure and process of palliative care for cancer patient. *BMC Palliat. Care* **2017**, *16*, 8. [[CrossRef](#)]
24. Miyashita, M.; Morita, T.; Tsuneto, S.; Sato, K.; Shima, Y. The Japan HOspice and Palliative Care Evaluation Study (J-HOPE Study): Study Design and Characteristics of Participating Institutions. *Am. J. Hosp. Palliat. Med.* **2008**, *25*, 223–232. [[CrossRef](#)]
25. Clayson, H. *The Experience of Mesothelioma in Northern England*; University of Sheffield: Sheffield, UK, 2007.
26. Mercadante, S.; Degiovanni, D.; Casuccio, A. Symptom burden in mesothelioma patients admitted to home palliative care. *Curr. Med. Res. Opin.* **2016**, *32*, 1985–1988. [[CrossRef](#)]
27. Ahmedzai, S.; Clayson, H. *Supportive and Palliative Care in Mesothelioma*; University Press: New York, NY, USA, 2006.
28. Abraham, J.L. Palliative Care for the Patient with Mesothelioma. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **2009**, *21*, 164–171. [[CrossRef](#)]
29. Ando, M.; Kawamura, R.; Morita, T.; Hirai, K.; Miyashita, M.; Okamoto, T.; Shima, Y. Value of religious care for relief of psycho-existential suffering in Japanese terminally ill cancer patients: The perspective of bereaved family members. *Psycho-Oncol.* **2010**, *19*, 750–755. [[CrossRef](#)]
30. Carr, D. Death and dying in the contemporary United States: What are the psychological implications of anticipated death? *Soc. Pers. Psychol. Compass* **2012**, *6*, 184–195. [[CrossRef](#)]
31. Bibby, A.C.; De Fonseka, D.; Morley, A.J.; Keenan, E.; Addeo, A.; Smith, S.; Edey, A.J.; Maskell, N.A. Exploring the characteristics of patients with mesothelioma who chose active symptom control over chemotherapy as first-line treatment: A prospective, observational, single centre study. *BMC Palliat. Care* **2017**, *16*, 71. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Wysham, N.G.; Cox, C.E.; Wolf, S.P.; Kamal, A.H. Symptom Burden of Chronic Lung Disease Compared with Lung Cancer at Time of Referral for Palliative Care Consultation. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **2015**, *12*, 1294–1301. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Van Zandwijk, N.; Clarke, C.; Henderson, D.; Musk, A.W.; Fong, K.; Nowak, A.; Loneragan, R.; McCaughan, B.; Boyer, M.; Feigen, M.; et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. *J. Thorac. Dis.* **2013**, *5*, E254–E307. [[PubMed](#)]
34. Miyashita, M.; Hirai, K.; Morita, T.; Sanjo, M.; Uchitomi, Y. Barriers to referral to inpatient palliative care units in Japan: A qualitative survey with content analysis. *Support. Care Cancer* **2007**, *16*, 217–222. [[CrossRef](#)]
35. Horne, G.; Payne, S.; Seymour, J. Do patients with lung cancer recall physician-initiated discussions about planning for end-of-life care following disclosure of a terminal prognosis? *BMJ Support. Palliat. Care* **2016**, *9*, 197–201. [[CrossRef](#)]
36. Nagamatsu, Y.; Oze, I.; Aoe, K.; Hotta, K.; Kato, K.; Nakagawa, J.; Hara, K.; Kishimoto, T.; Fujimoto, N. Physician requests by patients with malignant pleural mesothelioma in Japan. *BMC Cancer* **2019**, *19*, 383. [[CrossRef](#)]



Article

Depression and Complicated Grief, and Associated Factors, of Bereaved Family Members of Patients Who Died of Malignant Pleural Mesothelioma in Japan

Yasuko Nagamatsu ^{1,*} , Yumi Sakyo ¹, Edward Barroga ¹, Riwa Koni ², Yuji Natori ³ and Mitsunori Miyashita ⁴

¹ Graduate School of Nursing Science, St. Luke's International University, 10-1 Akashi-cho, Chuo-ku, Tokyo 104-0044, Japan; yumi-sakyo@slcn.ac.jp (Y.S.); edward-barroga@slcn.ac.jp (E.B.)

² St. Luke's International Hospital, 9-1 Akashi-cho, Chuo-ku, Tokyo 104-8560, Japan; riwakoni@luke.ac.jp

³ Hirano Kameido Himawari Clinic, 7-10-1 Kameido, Koto-ku, Tokyo 136-0071, Japan; natori@himawari-clinic.jp

⁴ Department of Palliative Nursing, Health Sciences, Tohoku University Graduate School of Medicine, 2-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980-8575, Japan; miya@med.tohoku.ac.jp

* Correspondence: sarah-nagamatsu@slcn.ac.jp; Tel./Fax: +81-3-5550-2262

Abstract: Objectives: we investigated the prevalence and associated factors of depression and complicated grief (CG) among bereaved family members of malignant pleural mesothelioma (MPM) patients in Japan. Methods: Bereaved family members of MPM patients ($n = 72$) were surveyed. The Japanese version of the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) and the Japanese version of the Brief Grief Questionnaire (BGQ) were used to assess depression and complicated grief (CG), respectively. Socio-economic factors, anger toward asbestos, care satisfaction, achievement of good death, and quality of end-of-life care were assessed in relation to depression and CG. Results: In the family members of MPM patients, the frequencies of depression and CG were 19.4% and 15.3%, respectively. The bereaved family members who were not compensated by the asbestos-related health-damage relief system ($p = 0.018$) and who felt the financial impacts of the patient's MPM on the family ($p = 0.006$) had a higher likelihood of depression. The bereaved family members who were not satisfied with the care given when the patient became critical ($p = 0.034$), who were not compensated by the asbestos-related health-damage relief system ($p = 0.020$), who felt the financial impact of the patient's MPM on the family ($p = 0.016$), and whose deceased relative underwent surgery ($p = 0.030$) had a higher likelihood of CG. Conclusions: For bereaved family members of MPM patients, routine screening for depression and CG and the provision of grief care are suggested. In addition, for family members of MPM patients, financial support, including the promotion of the asbestos-related health-damage relief system, and improved care for patients who undergo surgery and when patients become critical, are recommended.

Keywords: mesothelioma; grief; depression; complicated grief; asbestos; bereaved; family



Citation: Nagamatsu, Y.; Sakyo, Y.; Barroga, E.; Koni, R.; Natori, Y.; Miyashita, M. Depression and Complicated Grief, and Associated Factors, of Bereaved Family Members of Patients Who Died of Malignant Pleural Mesothelioma in Japan. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 3380. <https://doi.org/10.3390/jcm11123380>

Academic Editors: Nobukazu Fujimoto, Kozo Kuribayashi and Giuseppe Cardillo

Received: 11 May 2022

Accepted: 10 June 2022

Published: 13 June 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Grief is a natural response to bereavement. The pain from grief usually eases gradually, and the bereaved eventually establish a new life without the deceased. However, some people experience ongoing poor psychological wellbeing, including depression and complicated grief (CG). CG is characterized by intense grief that lasts longer than usual and causes impairment in daily functioning [1]. It is important to be aware of the circumstances in which individuals may become more vulnerable to CG. One study in Japan found that CG occurred in 2.4% of the general population, and almost 25% when subclinical CG was included [2]. The prevalence of CG in bereaved family members of cancer patients was 14% [3]. The risk factors include place of death, inadequate social support, the family having difficulty accepting death, dissatisfaction with palliative care, perceived preparedness [4], and financial problems after death [1,5]. Additionally, a violent loss of life, such as

suicidal death [6], death by terrorism [7], and homicide [8], is associated with a higher rate of CG. Other bereavement-related mental impairments, such as depression, may appear along with CG; however, they are considered independent, distinct entities [9].

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a rare, fatal malignancy caused by asbestos decades after the initial exposure [10]. Japan banned asbestos in 2006 and tightened regulations in 2012 [11]. People develop MPM not only by occupational exposure, but also by environmental exposure. An increased, scandalizing mortality ratio of mesothelioma in both sexes has been observed in Amagasaki city, which was the location of the major asbestos factories in Japan [12]. Occupational-oriented MPM is compensated by workmen's accident compensation insurance, and environment-oriented MPM is compensated by the asbestos-related health-damage relief system [13]. The number of annual deaths caused by MPM in Japan is about 1600, and this number has been growing [14].

The survival period after the diagnosis of MPM is as short as 7–15 months [15–18]. MPM causes a series of debilitating symptoms [19,20], various emotional and psychological problems [21], and additional distress associated with legal procedures for compensation [22]. Furthermore, the family members of MPM patients are at risk of depression due to the impact of diagnosis [23] and may experience impaired emotional functioning [22] and caregiving burdens [24], which are risk factors for CG [1].

People with MPM reportedly receive little information about their disease, have a sense that their needs are ignored, and feel angry at their country and the employer responsible for their fatal disease [25], which impairs their quality of life [26]. This indicates that bereaved family members of MPM patients experience significant psychological distress. However, little is known about the psychological distress of the bereaved family members of MPM patients.

In this study, we aimed to investigate the prevalence and associated factors of depression and CG among the bereaved family members of MPM patients in Japan. The present study is part of a larger study on the quality of life of the bereaved family members of MPM patients.

2. Methods

2.1. Study Design, Participants, and Setting

A cross-sectional survey design was chosen to examine the prevalence and associated factors of depression and CG among the bereaved family members of MPM patients.

The inclusion criteria were people who (1) had lost a family member to MPM, (2) had a family member who had been diagnosed with MPM after 2008, when the first evidence-based chemotherapy succeeded in prolonging the survival of MPM patients, and (3) could answer a self-administered questionnaire written in Japanese. The exclusion criteria included bereaved family members who lost a family member within six months, as, according to a previous study, the diagnosis of CG should be made at least six months after the death of a family member [27]. This research is part of a larger study investigating the bereaved family members of MPM patients. The participants in this study were identical to the participants of a previously published study that investigated the achievement of a good death and quality of end-of-life care of MPM patients from the perspective of bereaved family members [28].

A request for cooperation was sent to the advocacy group of the Japan Association of Mesothelioma and Asbestos-Related Disease Victims and their Families. The association has 15 branches across Japan and works with approximately 700 victims of asbestos-related diseases and their families. The association generated the list of eligible bereaved family members according to the criteria and sent a set of the informed consent information and questionnaires to 109 eligible bereaved family members in November 2016. Those who agreed to participate returned the completed questionnaires via postal mail by March 2017.

2.2. Outcomes

The primary outcome was the prevalence of depression in bereaved family members of MPM patients. The secondary outcome was the prevalence of complicated grief in bereaved family members of MPM patients.

2.3. Instruments

2.3.1. Information of the Patients and Bereaved Family Members

The following information was provided by the bereaved family members about the deceased patients: sex, age at diagnosis, survival, received treatments, and place of death. The receipts of two types of insurance compensation benefits were also obtained.

The information on the bereaved family members included the following: age, relationship to the patient, time of bereavement, experience of end-of-life discussion with the patient, timing of patient's death, financial impact of patient's MPM on family, and level of anger toward asbestos. The bereaved family members were also asked about their satisfaction with care upon diagnosis, when the patient became critical, and when the patient died.

2.3.2. Depression

Depression was evaluated using the Japanese version of the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). The original PHQ-9 was developed to screen for depression, and its validity has been proven in several studies [29,30]. The PHQ-9 consists of nine items and is answered using a four-point Likert scale (0 = not at all, 1 = several days, 2 = more than half the days, 3 = nearly every day). PHQ-9 scores of 10 and over represented moderate to severe depression [31]. The meta-analysis by Manea et al. showed the sensitivity and specificity values of the PHQ-9 cutoff of ≥ 10 compared to semi-structured interviews are 0.88 and 0.86. The original PHQ-9 was translated into Japanese and validated with a Japanese population [32].

2.3.3. Complicated Grief (CG)

CG was evaluated using the Japanese version of the Brief Grief Questionnaire (BGQ) [33], a validated Japanese version of the original BGQ developed by Shear [7] consisting of five items on CG to screen for CG. The items were answered using a three-point Likert scale (0 = not at all, 1 = somewhat, 2 = a lot), and the possible scores range from 0 to 10. A total score of 8 or higher on the BGQ indicates CG, between 5 and 7 implies probable CG, 5 or higher implies possible CG, and less than 5 denotes absence of CG [7]. In this study, bereaved family members who scored 9 or higher were considered to have CG.

2.3.4. Achievement of Good Death (GDI)

The achievement of good death was assessed using the Good Death Inventory (GDI), which has been validated to evaluate the achievement of a good death from the perspective of bereaved family members [34]. The GDI consists of 18 items and is answered using a seven-point Likert scale (1 = absolutely disagree, 7 = absolutely agree). A high score suggests the achievement of good death.

2.3.5. Quality of End-of-Life Care (CES)

The quality of end-of-life care was assessed by the short version of the Care Evaluation Scale (CES) [35]. The CES consists of 10 items. The bereaved family members answered using a six-point Likert scale (1 = highly disagree, 6 = highly agree). A higher score indicates better quality end-of-life care.

2.3.6. Missing Data

Mean imputation was conducted for the missing data of the PHQ9, BGQ, GDI, and CES scores, according to the instructions for the tools.

2.4. Statistical Analysis

The scores of each scale were calculated under a scoring procedure. The scores of each item of the measurement scales (i.e., PHQ-9, BGQ, GDI, CES) were summed and used as the scale score.

First, we examined the presence of correlations between the total scores of the PHQ-9, BGQ, GDI, and CES. Then, the scores of the PHQ-9 and BGQ were examined with clinical social factors such as age and sex of patient and family member, survival, treatments received, place of death, approved compensations, experience of end-of-life discussion, satisfaction with care, financial impact of MPM on the family, timing of patient’s death, and level of anger towards asbestos (Supplementary Table S1).

Finally, we used the odds ratio and 95% confidence intervals (d) in binominal logistic regression analysis to assess the correlations between depression (PHQ-9 score was equal to or more than 10) and complicated grief (BGQ score was equal to or more than 8) and the clinical social factors. A *p*-value of <0.05 was considered statistically significant. Statistical analysis was performed using SPSS version 27.

2.5. Ethical Considerations

This study was approved by the Research Ethics Committee of St. Luke’s International University (16-A035). It was conducted based on the ethical principles of avoiding harm, voluntary participation, anonymity, and the protection of privacy and personal information.

3. Results

Of the 109 questionnaires distributed to the bereaved family members through the association, 74 (67.9%) were completed and returned. Two respondents who had experienced a loss within the past six months were excluded. Finally, a total of 72 questionnaires were subjected to analysis.

3.1. Characteristics of Malignant Pleural Mesothelioma Patients and Bereaved Family Members

As shown in Table 1, 81.9% of the deceased MPM patients were men, and their mean age at diagnosis was 66.9 years. The treatment modalities they received were chemotherapy (70.8%), palliative care (56.9%), and surgery (19.4%). A large minority (48.6%) died in the respiratory ward, followed by the PCU or hospice (33.3%). Only 13.9% died at home. The mean survival time was 14.5 months from the time of diagnosis. The majority of the bereaved family members (72.2%) were spouses of the MPM patients, and the mean bereavement time was 45.2 months.

Table 1. Characteristics of malignant pleural mesothelioma patients and their participating bereaved family members (*n* = 72).

Patients		<i>n</i>	%
Sex	Men	59	81.9
	Women	13	18.1
Source of asbestos exposure	Occupation	49	68.1
	Neighboring factory	17	23.6
	School	1	1.4
	Family	1	1.4
	Unknown	4	5.4
Treatment (includes multiple treatments)	Surgery	14	19.4
	Extrapleural pneumonectomy	12	16.7
	Pleurectomy decoration	2	2.8

Table 1. *Cont.*

Patients		<i>n</i>	%
	Chemotherapy	51	70.8
	Radiotherapy	15	20.8
	Palliative care	41	56.9
Compensation (some had both types)	Worker’s accident compensation insurance	47	65.3
	Asbestos-related health-damage relief system	56	77.8
Place of death	Respiratory ward	35	48.6
	Palliative care unit/hospice	24	33.3
	Home	10	13.9
	Other	3	4.2
Age at diagnosis (years)	Range: 36–92	Mean ± SD	66.9 ± 9.6
Survival (months)	0.5–69		14.5 ± 14.1
Bereaved family members		<i>n</i>	%
Sex	Men	15	20.8
	Women	57	79.2
Relationship with patient	Spouse	52	72.2
	Child	20	17.8
Experience of end-of-life discussion with patient	Yes	27	37.5
	No	44	61.1
Timing of patient’s death	Much sooner than expected	31	43.1
	Sooner than expected	25	34.7
	Moderate	9	12.5
	Later than expected	5	6.9
	Much later than expected	2	2.8
Satisfaction with care:	Satisfied	29	40.3
On diagnosis	Not satisfied	43	59.7
When patient became critical	Satisfied	31	38.9
	Not satisfied	41	61.1
When patient died	Satisfied	47	65.3
	Not satisfied	25	34.7
Financial impact of patient’s MPM on family	Significant impact	12	16.7
	Some impact	15	20.8
	Moderate impact	20	27.8
	Minor impact	15	20.8
	No impact	10	13.9
Level of anger toward asbestos	Very angry	56	77.8
	Angry	11	15.3
	Moderately angry	4	5.6
	Slightly angry	1	1.4
	Not angry at all	0	0
Age (in years)	Range: 32–82	Mean ± SD	62.5 ± 12.2
Time since bereavement (months)	9–110		45.2 ± 27.2

3.2. Depression and Complicated Grief and among Bereaved Family Members

Of the 72 participants, 19.4% of the bereaved family members were screened as having moderate to severe depression. Based on the BGQ score, 15.3% suffered from CG and 56.9% exhibited probable CG. In total, 72.2% of the bereaved family members were categorized into possible CG (PCG). Two bereaved family members (2.8%) suffered from both depression and CG (Figure 1).

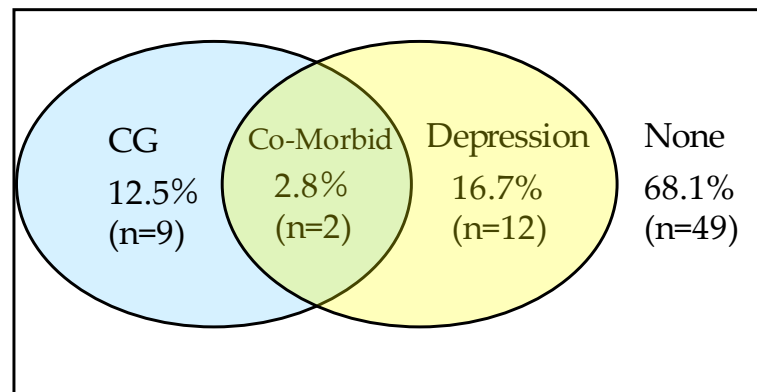


Figure 1. Percentage of complicated grief (CG) and depression in the bereaved family members.

3.3. Correlation between the Total Scores of the PHQ-9, BGQ, GDI, and CES

The PHQ-9 score was significantly correlated with the BGQ score ($r = 0.481, p = 0.000$) but not with the GDI or CES scores. The BHQ score was significantly correlated with GDI ($r = -0.403, p = 0.000$), however, was not correlated with CES.

3.4. Factors Associated with Depression

The results of the binomial logistic regression analysis of depression are shown in Table 2. The bereaved family members who were not compensated by the asbestos-related health-damage relief system and who suffered a financial impact from the patient’s MPM had a higher risk of depression.

Table 2. Binominal logistic regression model predicting depression ($n = 72$).

Variable	Estimated Odds Ratio	95% CI	p-Value
Family financially impacted by patient’s MPM	2.569	1.316–5.015	0.006
Not compensated by the asbestos-related health-damage relief system	7.334	1.401–38.374	0.018

Model chi-square = 12.641, $d = 1, p = 0.002, R^2 = 0.263$. Dependent variables: 1: PHQ-9 score is equal to or more than 10, 0: PHQ-9 score is less than 10.

3.5. Factors Associated with BGQ Total Score

The results of the binominal logistic regression analysis for CG (BGQ score is equal to or more than 8) are shown in Table 3. The bereaved family members of deceased MPM patients who received surgery, whose households were financially impacted by MPM, who were not compensated by the asbestos-related health-damage relief system, and who were not satisfied with the care given when the patient became critical, were more likely to develop CG.

Table 3. Binominal logistic regression model predicting CG ($n = 72$).

Variable	Estimated Odds Ratio	95% CI	p-Value
Family financially impacted by patient’s MPM	3.278	1.250–8.596	0.016
Not compensated by the asbestos-related health-damage relief system	19.210	1.609–229.392	0.020
Received surgery	11.301	1.256–101.649	0.030
Not satisfied with the care given when the patient became critical	13.626	1.213–153.009	0.034

Model chi-square = 22.206, $d = 4, p = 0.001, R^2 = 0.471$. Dependent variables: 1: BGQ score is equal to or more than 8, 0: BGQ score is less than 8.

4. Discussion

This cross-sectional study demonstrated the prevalence of depression and CG among the bereaved family members of deceased MPM patients in Japan. The results showed: (1) the BGQ score and the PHQ-9 score were associated with GDI score; (2) depression and CG rarely occur at the same time in MPM; (3) financial impact and lack of compensation from the asbestos-related health-damage relief system are related to depression and CG; and (4) dissatisfaction with care when the patient became critical and received surgery are related to CG.

The rates of depression (19.4%) among family members of MPM patients were slightly higher, but almost at the same level, as reported for bereaved family members of other cancer patients, i.e., 15.5–17% [3,36]. Regarding CG, the rate of CG (BGQ \geq 8) was 15.3%, which was higher than the 0.7–2.5% in the Japanese general population [2,37] and at the same level as the other cancer population (10.9–14%) [3,36] and cardio-vascular disease patients (14%) [38]. It was lower than the 61% for traffic accidents [39]. The possible CG (BGQ > 5) was 72.2%, which was higher than the Japanese general population at 2.5–22.7% [2,37] and the population of other cancers population at 55% [40]. The possible reasons for the high PCG in MPM are poor achievement of good death of the patient, unpreparedness and unacceptance of loss, and strenuous legal hurdles to claiming compensation for bereaved family members, who are often not compensated before the patient dies. A previous study showed some items of the GDI are related to CG [3]. In MPM, the GDI score was significantly poorer than in the wider cancer population [28]. Previous studies have also reported that advanced preparations for the loss [4] and acceptance of death [41] are associated with lower risks of bereavement-related complications. Unfortunately, MPM patients and their families generally have difficulty accepting the disease and facing death because MPM is caused by asbestos, and could have been avoided [25].

Another characteristic of grief in MPM is the low comorbidity of depression and CG. Only 2.8% of our sample had depression and CG at the same time. A systematic review by Komischke-Konnerg [42] estimated the co-occurrence of prolonged grief disorder and depression at 63%. The reason for the lack of co-morbid CG and depression in MPM is unclear, but the results of this study indicate that CG and depression are more distinguishable in MPM. A previous study reported that CG and depression can be considered as different forms of disorder, even though some of their symptoms overlap [43]. This may be related to the cause of distress. Ball et al. [44] reported that causes of psychological distress may differ in MPM and lung cancer because (1) MPM has a worse outlook than lung cancer, (2) there is additional stress due to legal and financial matters even after loss in MPM, and (3) MPM patients experience distress and blame a third party for the development of the disease.

The factors relating to depression and CG in MPM indicate that a lack of support impairs the quality of life of MPM patients, and, eventually, bereaved family members develop psychological distress; however, further research is necessary to prove this. Another important finding was that, in MPM, the financial impact on the household and the lack of compensation from the asbestos-related health-damage relief system related to both depression and CG. This finding supported previous studies reporting financial status as a factor related to depression [5] and CG [45] in the cancer population. Worker's accident compensation insurance is more generous, but only available for occupational MPM. The current study showed that lack of compensation by the asbestos-related health-damage relief system that covers all MPM patients is associated with CG. However, financial impacts and lack of compensation from the asbestos-related health-damage relief system were independent related factors, meaning that even a recipient of compensation from the asbestos-related health-damage relief system may experience financial impacts. The results indicate that the compensation from the asbestos-related health-damage relief system may have a positive effect on bereaved family members, not only financially but also through easing the pain of victims. Further research is needed to clarify the effect of compensa-

tion on the bereaved family members of MPM patients, including whether compensation relieves the financial burden of affected families.

CG had additional related factors, such as patients undergoing surgery and dissatisfaction with care when the patient became critical. This finding suggests that the provision of quality care for MPM patients and their family before the patient's death may be useful to prevent CG. The targeted points of care are when patients receive surgery and when the patient becomes critical. It is not clear how surgery is related to CG. The possible reasons may be complications [46], a reduction in lung volume after surgery [47], and reduced quality of life from pain [48]. As international guidelines recommend, surgery should be executed by skilled surgeons in high-volume centers, and should be considered only in a multimodality treatment plan for selected patients [49]. Other factors that have been reported to be associated with CG, such as the bereaved family member being female and the spouse of the deceased [50] and place of death [43], showed no significant association in the present study.

4.1. Implications of Care

Given the high prevalence of PCG in the current study, we recommend routine screening of depression and CG for bereaved family members of MPM patients. For those who have depression and CG, sufficient treatment must be provided by a specialist. Reportedly effective treatments should be considered, such as antidepressants for depression [51], and counseling [52] and cognitive behavioral therapy [53–55] for CG.

Care and social support obtained from a good support network were protective against depression and CG [42,56]. The recommended means highlighted in this study to support bereaved family members who suffer from depression and CG are financial support, including the promotion of the asbestos-related health-damage relief system; improvement in care for MPM patients, especially those who undergo surgery; and improvement in care when patients become critical.

4.2. Implications for Further Research

A future study to clarify the mechanisms of depression and CG among the bereaved family members of deceased MPM patients using multisite research across countries is recommended, as the number of family members of patients with MPM is limited in a single country. There is also a need to examine more psychosocial factors, such as posttraumatic stress disorder [57], pre-existing mental impairment [3], preparedness for death [58], and sense making [6]. Furthermore, the financial problems of MPM patients' households and CG among bereaved family members of patients who undergo surgery need to be clarified to improve the quality of life of patients, and to prevent CG associated with MPM.

4.3. Representativeness of the General Population of Bereaved Family Members of MPM Patients

This study had a small convenience sample, as access to bereaved family members was limited because Japan has no registration system for people with MPM. Additionally, the bereaved family members assessed in this study were members of an advocacy group, so our results may not be representative of the general population of bereaved family members of deceased MPM patients. However, the characteristics of the patients of this study were similar to those in a previous study on MPM patients [26] and deceased MPM patients [16]. The majority were male [28] and over sixty years old. Around 20% underwent surgery [16], 70–80% received chemotherapy [28], around 20–30% received radiotherapy, and around 40% received palliative care. However, in this study, survival was 14.5 months, which is longer than average [16]. Furthermore, more patients in this study were compensated by the workmen's accident compensation insurance (65%) and the asbestos-related health-damage relief system (78%) than previous studies (56% and 46%) [26].

4.4. Limitations

This study has some limitations. First, as we mentioned above, we had a small convenience sample. Second, the bereaved family members may have demonstrated recall bias because the mean duration of bereavement was 45 months. Finally, this study was a cross-sectional study. The results were based on self-report data, and no clinical interviews were conducted. We believe that loss of life caused by asbestos contributes greatly to the development of CG. To prove this hypothesis, more extensive studies with a larger number of participants are required. Specifically, a longitudinal study is warranted to develop an optimal support and care program.

5. Conclusions

The rates of depression and CG of bereaved family members of MPM patients were the same as for cancer and cardio-vascular disease and higher than in the general population but lower than it is for those affected by traffic accidents. PCG occurred more in MPM than in cancer. For bereaved family members, routine screening for depression and CG and the provision of grief care are recommended. In MPM, financial impacts and a lack of compensation from the asbestos-related health-damage relief system relates to both depression and CG, along with dissatisfaction with the care received when the patient becomes critical and undergoes surgery. These results suggest the importance of financial support for MPM patients and their family members, including the promotion of the asbestos-related health-damage relief system; improved care, especially for patients undergoing surgery; and improved care when patients become critical.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm11123380/s1>, Table S1: Bivariate analysis of PHQ-9 and BQG scores with clinical social factors.

Author Contributions: Conceptualization and design of the investigational plan, Y.N. (Yasuko Nagamatsu), Y.S., R.K., Y.N. (Yuji Natori) and M.M.; Data curation, Y.N. (Yasuko Nagamatsu); Formal analysis, Y.N. (Yasuko Nagamatsu), Y.S., Y.N. (Yuji Natori) and M.M.; Funding acquisition, Y.N. (Yasuko Nagamatsu); Investigation, Y.N. (Yasuko Nagamatsu) and Y.S.; Methodology, Y.N. (Yasuko Nagamatsu), Y.S., E.B. and M.M.; Project administration, Y.N. (Yasuko Nagamatsu); Resources, R.K. and Y.N. (Yuji Natori); Supervision, Y.N. (Yasuko Nagamatsu); Validation, Y.N. (Yasuko Nagamatsu); Visualization, Y.N. (Yasuko Nagamatsu) and E.B.; Writing—original draft, Y.N. (Yasuko Nagamatsu), E.B. and M.M.; Writing—review and editing, Y.N. (Yasuko Nagamatsu), Y.S., E.B., R.K., Y.N. (Yuji Natori) and M.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported by the Japan Society for the Promotion of Science Grants-in-Aid for Scientific Research (JSPS KAKENHI), grant number 16H05579, and 21H0324, and Grants-in-Aid from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan, grant number 210901-01.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Research Ethics Committee of St. Luke's International University (16-A035).

Informed Consent Statement: This research was conducted based on the ethical principles of avoiding harm, voluntary participation, anonymity, and the protection of privacy and personal information. The purpose, procedures, and confidentiality of the study were explained in written format. The participants were informed that nonparticipation would not disadvantage them. Answering the questionnaire and sending it to the researchers was regarded as written informed consent to participate in the study. Informed consent was obtained from all the subjects for the publication of their details.

Data Availability Statement: The datasets generated and analyzed from this study are not publicly available to protect the anonymity of the participants, but are available from the corresponding author, Yasuko Nagamatsu, upon reasonable request.

Acknowledgments: We appreciate the participants of our survey. We also thank Satomi Nakajima, and Masaya Ito for their kind support. We also give our thanks to Sarah E. Porter for her editorial assistance.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Shear, M.K. Complicated grief. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *372*, 153–160. [CrossRef] [PubMed]
2. Fujisawa, D.; Miyashita, M.; Nakajima, S.; Ito, M.; Kato, M.; Kim, Y. Prevalence and determinants of complicated grief in general population. *J. Affect. Disord.* **2010**, *127*, 352–358. [CrossRef] [PubMed]
3. Aoyama, M.; Sakaguchi, Y.; Morita, T.; Ogawa, A.; Fujisawa, D.; Kizawa, Y.; Miyashita, M. Factors associated with possible complicated grief and major depressive disorders. *Psycho-Oncology* **2018**, *27*, 915–921. [CrossRef] [PubMed]
4. Kim, Y.; Carver, C.S.; Spiegel, D.; Mitchell, H.R.; Cannady, R.S. Role of family caregivers' self-perceived preparedness for the death of the cancer patient in long-term adjustment to bereavement. *Psycho-Oncology* **2017**, *26*, 484–492. [CrossRef] [PubMed]
5. Aoyama, M.; Sakaguchi, Y.; Igarashi, N.; Morita, T.; Shima, Y.; Miyashita, M. Effects of financial status on major depressive disorder and complicated grief among bereaved family members of patients with cancer. *Psycho-Oncology* **2021**, *30*, 844–852. [CrossRef]
6. Nakajima, S.; Masaya, I.; Akemi, S.; Takako, K. Complicated grief in those bereaved by violent death: The effects of post-traumatic stress disorder on complicated grief. *Dialogues Clin. Neurosci.* **2012**, *14*, 210. [CrossRef]
7. Shear, K.M.; Jackson, C.T.; Essock, S.M.; Donahue, S.A.; Felton, C.J. Screening for complicated grief among Project Liberty service recipients 18 months after 11 September 2001. *Psychiatr. Serv.* **2006**, *57*, 1291–1297. [CrossRef]
8. Burke, L.A.; Neimeyer, R.A.; McDevitt-Murphy, M.E. African American homicide bereavement: Aspects of social support that predict complicated grief, PTSD, and depression. *OMEGA-J. Death Dying* **2010**, *611*, 24. [CrossRef]
9. Wen, F.H.; Prigerson, H.G.; Chou, W.C.; Chen, J.S.; Chang, W.C.; Hsu, M.H.; Tang, S.T. Prolonged grief disorder and depression are distinguishable syndromes: A latent transition analysis for bereaved family caregivers of cancer patients. *Psycho-Oncology* **2022**, 1–8. [CrossRef]
10. van Zandwijk, N.; Clarke, C.; Henderson, D.; Musk, A.W.; Fong, K.; Nowak, A.; Loneragan, R.; McCaughan, B.; Boyer, M.; Feigen, M.; et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. *J. Thorac. Dis.* **2013**, *5*, E254. [CrossRef]
11. Furuya, S.; Takahashi, K. Experience of Japan in achieving a total ban on asbestos. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2017**, *14*, 1261. [CrossRef] [PubMed]
12. Zha, L.; Kitamura, Y.; Kitamura, T.; Liu, R.; Shima, M.; Kurumatani, N.; Sobue, T. Population-based cohort study on health effects of asbestos exposure in Japan. *Cancer Sci.* **2019**, *110*, 1076–1084. [CrossRef]
13. Sawanyawisuth, K.; Furuya, S.; Park, E.K.; Myong, J.P.; Ramos-Bonilla, J.P.; Ochir, O.C.; Takahashi, K. Compensation for asbestos-related diseases in Japan: Utilization of standard classifications of industry and occupations. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* **2017**, *18*, 1779. [CrossRef] [PubMed]
14. Japan Ministry of Health Law. Yearly Changes (from 1995 to 2020) in Number of Deaths from Mesothelioma by Prefecture (20 Major Cities Re-listed) (based on Vital Statistics (Final Data)). 2021. Available online: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/tokusyuu/chuuhisyu20/dl/chuuhisyu.pdf> (accessed on 10 May 2022).
15. Chouaid, C.; Assié, J.B.; Andujar, P.; Blein, C.; Tournier, C.; Vainchtock, A.; Paireon, J.C. Determinants of malignant pleural mesothelioma survival and burden of disease in France: A national cohort analysis. *Cancer Med.* **2018**, *7*, 1102–1109. [CrossRef] [PubMed]
16. Gemba, K.; Fujimoto, N.; Aoe, K.; Kato, K.; Takeshima, Y.; Inai, K.; Kishimoto, T. Treatment and survival analyses of malignant mesothelioma in Japan. *Acta Oncol.* **2013**, *52*, 803–808. [CrossRef]
17. Kang, M.S.; Lee, S.S.; Kwon, S.C.; Huh, D.A.; Lee, Y.J. Survival of Korean Patients with Malignant Pleural Mesothelioma Compensated for the Asbestos Injury Relief. *Appl. Sci.* **2021**, *11*, 9713. [CrossRef]
18. Amin, W.; Linkov, F.; Landsittel, D.P.; Silverstein, J.C.; Bshara, W.; Gaudioso, C.; Becich, M.J. Factors influencing malignant mesothelioma survival: A retrospective review of the National Mesothelioma Virtual Bank cohort. *F1000Research* **2018**, *7*, 1184. [CrossRef]
19. Bibby, A.C.; Tsim, S.; Kanellakis, N.; Ball, H.; Talbot, D.C.; Blyth, K.G.; Maskell, N.A.; Psallidas, I. Malignant pleural mesothelioma: An update on investigation, diagnosis and treatment. *Eur. Respir. Rev.* **2016**, *25*, 472–486. [CrossRef]
20. Mercadante, S.; Degiovanni, D.; Casuccio, A. Symptom burden in mesothelioma patients admitted to home palliative care. *Curr. Med. Res. Opin.* **2016**, *32*, 1985–1988. [CrossRef]
21. Breen, L.J.; Huseini, T.; Same, A.; Peddle-McIntyre, C.J.; Lee, Y.G. Living with Mesothelioma: A Systematic Review of Patient and Caregiver Psychosocial Support Needs. *Patient Educ. Couns.* **2022**, *105*, 1904–1916. [CrossRef]
22. Guglielmucci, F.; Franzoi, I.G.; Bonafede, M.; Borgogno, F.V.; Grosso, F.; Granieri, A. The less I think about it, the better I feel": A thematic analysis of the subjective experience of malignant mesothelioma patients and their caregivers. *Front. Psychol.* **2018**, *9*, 205. [CrossRef] [PubMed]
23. Bonafede, M.; Granieri, A.; Binazzi, A.; Mensi, C.; Grosso, F.; Santoro, G.; Guglielmucci, F. Psychological distress after a diagnosis of malignant mesothelioma in a group of patients and Caregivers at the National Priority Contaminated Site of Casale Monferrato. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, 4353. [CrossRef] [PubMed]
24. Girgis, S.; Smith, A.B.; Lambert, S.; Waller, A.; Girgis, A. "It sort of hit me like a baseball bat between the eyes": A qualitative study of the psychosocial experiences of mesothelioma patients and carers. *Supportive Care Cancer* **2019**, *27*, 631–638. [CrossRef] [PubMed]

25. Nagamatsu, Y.; Horiuchi, S.; Natori, Y. The stages and difficulties of patients with malignant pleural mesothelioma. *J. Hum. Care Stud.* **2012**, *12*, 69–81.
26. Nagamatsu, Y.; Oze, I.; Aoe, K.; Hotta, K.; Kato, K.; Nakagawa, J.; Hara, K.; Kishimoto, T.; Fujimoto, N. Quality of life of survivors of malignant pleural mesothelioma in Japan: A cross sectional study. *BMC Cancer* **2018**, *18*, 350. [[CrossRef](#)]
27. Shear, M.K.; Simon, N.; Wall, M.; Zisook, S.; Neimeyer, R.; Duan, N.; Reynolds, C.; Lebowitz, B.; Sung, S.; Ghesquiere, A.; et al. Complicated grief and related bereavement issues for DSM-5. *Depress. Anxiety* **2011**, *28*, 103–117. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Nagamatsu, Y.; Sakyō, Y.; Barroga, E.; Koni, R.; Natori, Y.; Miyashita, M. Bereaved Family Members' Perspectives of Good Death and Quality of End-of-Life Care for Malignant Pleural Mesothelioma Patients: A Cross-Sectional Study. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 541. [[CrossRef](#)]
29. Thekkumpurath, P.; Walker, J.; Butcher, I.; Hodges, L.; Kleiboer, A.; O'Connor, M.; Wall, L.; Murray, G.; Kroenke, K.; Sharpe, M. Screening for major depression in cancer outpatients. The diagnostic accuracy of the 9-item Patient Health Questionnaire. *Cancer* **2011**, *117*, 218–227. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Wittkampf, K.A.; Naeije, L.; Schene, A.H.; Huyser, J.; Van Weert, H.C. Diagnostic accuracy of the mood module of the Patient Health Questionnaire: A systematic review. *Gen. Hosp. Psychiatry* **2007**, *29*, 388–395. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Kroenke, K.; Spitzer, R.L.; Williams, J.B. The PHQ-9: Validity of a brief depression severity measure. *J. Gen. Intern. Med.* **2001**, *16*, 606–613. [[CrossRef](#)]
32. Muramatsu, K.; Kamijima, K.; Yoshida, M.; Otsubo, T.; Miyaoka, H.; Muramatsu, Y.; Gejyo, F. The patient health questionnaire, Japanese version: Validity according to the mini-international neuropsychiatric interview-plus. *Psychol. Rep.* **2007**, *101*, 952–960. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Ito, M.; Nakajima, S.; Fujisawa, D.; Miyashita, M.; Kim, Y.; Shear, M.K.; Ghesquiere, A.; Wall, M.M. Brief measure for screening complicated grief: Reliability and discriminant validity. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e31209. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Miyashita, M.; Morita, T.; Sato, K.; Hirai, K.; Shima, Y.; Uchitomi, Y. Good death inventory: A measure for evaluating good death from the bereaved family member's perspective. *J. Pain Symptom Manag.* **2008**, *35*, 486–498. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Miyashita, M.; Aoyama, M.; Nakahata, M.; Yamada, Y.; Abe, M.; Yanagihara, K.; Morita, T. Development the Care Evaluation Scale Version 2.0: A modified version of a measure for bereaved family members to evaluate the structure and process of palliative care for cancer patient. *BMC Palliat Care.* **2017**, *16*, 8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Hiratsuka, R.; Aoyama, M.; Masukawa, K.; Shimizu, Y.; Hamano, J.; Sakaguchi, Y.; Miyashita, M. The association of family functioning with possible major depressive disorders and complicated grief among bereaved family members of patients with cancer: Results from the J-HOPE4 study, a nationwide cross-sectional follow-up survey in Japan: Family function association with depression. *J. Pain Symptom Manag.* **2021**, *62*, 1154–1164. [[CrossRef](#)]
37. Mizuno, Y.; Kishimoto, J.; Asukai, N. A nationwide random sampling survey of potential complicated grief in Japan. *Death Stud.* **2012**, *36*, 447–461. [[CrossRef](#)]
38. Shinada, K.; Kohno, T.; Fukuda, K.; Higashitani, M.; Kawamatsu, N.; Kitai, T.; Mizuno, A. Depression and complicated grief in bereaved caregivers in cardiovascular diseases: Prevalence and determinants. *BMJ Supportive Palliat. Care* **2021**. [[CrossRef](#)]
39. Ueda, T.; Fujita, G.; Yanagita, T.; Kaise, C.; Sato, M. Risk factors for mental health problems and complicated grief in bereaved families of motor vehicle accident victims. *Jpn. J. Psychol.* **2017**, *87*, 569–578. [[CrossRef](#)]
40. Aoyama, M. Grief, Depression, Insomnia and Alcohol Consumption Among Bereaved Family Members of Cancer Patients. In *The Japan Hospis and Palliative Care Evaluation Study 3*; Miyashita, M., Tsuneto, S., Shima, Y., Eds.; Hospice Foundation: Osaka, Japan, 2016; pp. 29–37.
41. Kramer, B.J.; Kavanaugh, M.; Trentham-Dietz, A.; Walsh, M.; Yonker, J.A. Complicated grief symptoms in caregivers of persons with lung cancer: The role of family conflict, intrapsychic strains, and hospice utilization. *OMEGA-J. Death Dying* **2011**, *62*, 201–220. [[CrossRef](#)]
42. Komischke-Konnerup, K.B.; Zachariae, R.; Johannsen, M.; Nielsen, L.D.; O'Connor, M. Co-occurrence of prolonged grief symptoms and symptoms of depression, anxiety, and posttraumatic stress in bereaved adults: A systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord. Rep.* **2021**, *4*, 100140. [[CrossRef](#)]
43. Wright, A.A.; Keating, N.L.; Balboni, T.A.; Matulonis, U.A.; Block, S.D.; Prigerson, H.G. Place of death: Correlations with quality of life of patients with cancer and predictors of bereaved caregivers' mental health. *J. Clin. Oncol.* **2010**, *28*, 4457. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Ball, H.; Moore, S.; Leary, A. A systematic literature review comparing the psychological care needs of patients with mesothelioma and advanced lung cancer. *Eur. J. Oncol. Nurs.* **2016**, *25*, 62–67. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Ott, C.H. The impact of complicated grief on mental and physical health at various points in the bereavement process. *Death Stud.* **2003**, *27*, 249–272. [[CrossRef](#)]
46. Sugarbaker, D.J.; Jaklitsch, M.T.; Bueno, R. Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **2004**, *128*, 138–146. [[CrossRef](#)]
47. Ploenes, T.; Osei-Agyemang, T.; Krohn, A. Changes in lung function after surgery for mesothelioma. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* **2013**, *21*, 48–55. [[CrossRef](#)]
48. Papaspyros, S.; Papaspyros, S. Surgical management of malignant pleural mesothelioma: Impact of surgery on survival and quality of life—relation to chemotherapy, radiotherapy, and alternative therapies. *IRSN Surg.* **2014**, 817203. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

49. Ricciardi, S.; Cardillo, G.; Zirafa, C.C.; Carleo, F.; Facciolo, F.; Fontanini, G.; Melfi, F. Surgery for malignant pleural mesothelioma: An international guidelines review. *J. Thorac. Dis.* **2018**, *10* (Suppl. 2), S285. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Chiu, Y.W.; Huang, C.T.; Yin, S.M.; Huang, Y.C.; Chien, C.H.; Chuang, H.Y. Determinants of complicated grief in caregivers who cared for terminal cancer patients. *Supportive Care Cancer* **2010**, *18*, 1321–1327. [[CrossRef](#)]
51. Hensley, P.L. Treatment of bereavement-related depression and traumatic grief. *J. Affect. Disord.* **2006**, *92*, 117–124. [[CrossRef](#)]
52. Stroebe, M.; Schut, H.; Stroebe, W. 2007 Health outcomes of bereavement. *Lancet* **2007**, *370*, 1960–1973. [[CrossRef](#)]
53. Shear, K.; Frank, E.; Houck, P.R.; Reynolds, C.F., III. Treatment of complicated grief: A randomized controlled trial. *JAMA* **2005**, *293*, 2601–2608. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Zisook, S.; Shuchter, S.R. Treatment of the depressions of bereavement. *Am. Behav. Sci.* **2001**, *44*, 782–797. [[CrossRef](#)]
55. Wetherell, J.L. Complicated grief therapy as a new treatment approach. *Dialogues Clin. Neurosci.* **2022**, *14*, 159–166. [[CrossRef](#)]
56. Vanderwerker, L.C.; Prigerson, H.G. Social support and technological connectedness as protective factors in bereavement. *J. Loss Trauma* **2004**, *9*, 45–57. [[CrossRef](#)]
57. Melhem, N.M.; Moritz, G.; Walker, M.; Shear, M.K.; Brent, D. Phenomenology and correlates of complicated grief in children and adolescents. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **2007**, *46*, 493–499. [[CrossRef](#)]
58. Schulz, R.; Boerner, K.; Klinger, J.; Rosen, J. Preparedness for death and adjustment to bereavement among caregivers of recently placed nursing home residents. *J. Palliat. Med.* **2015**, *18*, 127–133. [[CrossRef](#)]

IV. 診 断

診断総論

胸膜中皮腫の診断総論

Diagnosis of pleural mesothelioma

原 尚史¹ 藤本伸一²**Key words** : 胸膜中皮腫, アスベスト, 胸膜疾患, mesothelioma

はじめに

中皮腫は体腔表面を覆う漿膜のうち、胸膜、心膜、腹膜、精巣漿膜に存在する中皮細胞から発生する、比較的まれで予後不良な悪性腫瘍である(1年生存率42.8%, 5年生存率4.9%¹⁾。そのうち、胸膜中皮腫が約80%を占め、主な発症原因としてアスベスト(石綿)の吸入曝露が考えられており²⁾、本邦では1980年代半ばまで使用されていた。アスベスト曝露開始から発症までの潜伏期間は25~50年で、米国などではすでに中皮腫の発生率は減少しているが、本邦における胸膜中皮腫の発症のピークは2030年ごろと予想され、死亡者数も今なお増加傾向にある。ほとんどの患者が発症時には進行期であり、早期に確実な診断を行い治療につなげることが重要である。

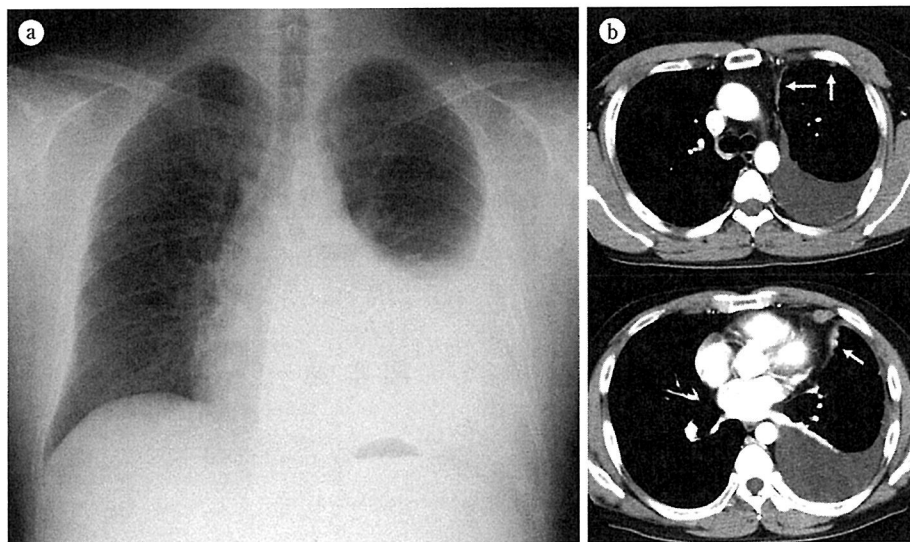
1. 胸膜中皮腫の診断アプローチ

発症は60代を中心に50~70代が多い。自覚症状として、多くの患者が胸痛、呼吸困難、咳嗽、発熱、体重減少、倦怠感などの非特異的な

症状を徐々に呈する。診断の数カ月以上前から症状が進行することがある一方で、無症状で他疾患の治療中や健診で偶発的に胸水貯留などの胸部異常陰影を指摘され発見につながる場合もある。胸膜中皮腫の約80%に胸水がみられるが、胸水そのものは一般臨床で広くみられる非特異的な所見であり、胸水をみた場合には必ずアスベスト曝露の病歴を確認し、胸膜中皮腫を鑑別に挙げなければならない。中皮腫は石綿肺に比して低濃度のアスベスト曝露でも経時的に発症リスクが増大することから、職業性曝露(アスベストを用いた断熱作業、建物や船舶、車両の解体補修など)のみならず、非職業性曝露(アスベスト労働者の同居家族、アスベスト関連工場周辺の近隣環境曝露など)を含めた詳細な問診が必要となる。患者によってはアスベスト曝露歴を自覚していない場合があるが、画像所見などから疑わしい場合は改めて問診に立ち返って職業歴や住環境などを再確認する。

胸水または不整な胸膜肥厚およびアスベスト曝露歴のある患者の呼吸器症状をみた場合、胸膜中皮腫を疑って診断を進める。主なアプローチとして、CTを含む画像診断、胸水穿刺、胸膜

¹Naofumi Hara, ²Nobukazu Fujimoto: ¹Department of Respiratory Medicine, Okayama Rosai Hospital 岡山労災病院呼吸器内科 ²Department of Medical Oncology 同腫瘍内科



IV

診
断

生検が挙げられるが、単一の検査法のみでは中皮腫の診断は難しく、確定診断には組織診断において複数の免疫組織化学的な検査が必須³⁾であることから、最終的に十分な量の組織採取を行った上で総合的な判断が求められる。また、胸膜中皮腫の治療は組織分類と病期分類を基に判断するため、その点においても組織診断は特に重要といえる。

1) 画像診断

胸部写真、CT、MRI、PET が用いられるが、他の石綿関連疾患や肺癌などの他の悪性腫瘍の胸膜播種との鑑別は困難であることも多い。一般的にみられる中皮腫の画像診断所見は非特異的な所見であり、すなわち、胸水貯留、胸膜肥厚、胸膜の腫瘤形成といった所見は、いずれも中皮腫以外の癌性胸膜炎でもみられるため、早期診断を難しくしている。一方、胸膜生検に踏み切るための判断材料、病期診断および治療効果判定、中皮腫を疑う症例の経過観察においては画像診断の果たす役割は非常に大きいといえる。

a. 胸部写真

単純撮影では片側性の胸水貯留、進行例では胸膜肥厚や胸膜腫瘤、不整を伴う片側性のびま

ん性胸膜肥厚像を指摘できる場合がある。胸水を伴わず限局的な胸膜腫瘤形成を認めるような例であっても、経過中に胸水が貯留することが多いといわれているが、早期の場合、胸水は自然に増減を繰り返すことがあり、慎重に経過をみる必要がある(図 1-a)。

b. CT

アスベスト曝露の所見として、胸膜プラークや石灰化を伴うこともあるが、典型的なCT像としては広範なびまん性環状全周性の胸膜肥厚、結節状の胸膜肥厚、厚さ1 cmを超える胸膜肥厚、縦隔胸膜の肥厚がみられる。これらの所見が多いほど悪性病変がより疑われるとされる⁴⁾が、感度はそれぞれ50%前後であり、これらの所見がみられないからといって中皮腫を否定することはできず、中皮腫以外の肺癌その他の悪性腫瘍の播種病変との鑑別は難しい(図 1-b)。

禁忌がなければ造影剤を使用し、肥厚部分に造影増強効果がみられることを確認することが望ましく、胸部～骨盤部までを含む撮像範囲で腹膜病変の有無を含め評価する必要がある。

c. MRI, FDG-PET

病期診断におけるTNM分類(表 1, 2)を決定する目的で、大血管や胸壁、縦隔臓器および

表 1 胸膜中皮腫の UICC-TNM 分類 Ver. 8

T-原発巣	
T1	同側胸膜(胸膜または臓側胸膜)に腫瘍が限局(縦隔胸膜, 横隔膜を含む)
T2	同側胸膜(壁側または臓側胸膜)に腫瘍があり, 以下のいずれかが認められる - 横隔膜筋層浸潤 - 肺実質浸潤
T3	同側胸膜(壁側または臓側胸膜)に腫瘍があり, 以下のいずれかが認められる - 胸内筋膜浸潤 - 縦隔脂肪織浸潤 - 壁側軟部組織の孤発性腫瘍 - 非貫通性心膜浸潤
T4	同側胸膜(壁側または臓側胸膜)に腫瘍があり, 以下のいずれかが認められる - 胸壁への浸潤(肋骨破壊の有無は問わない) - 経横隔膜的腹膜浸潤 - 対側胸膜浸潤 - 縦隔臓器浸潤(食道, 気管, 心臓, 大血管) - 脊椎, 神経孔, 脊髄への浸潤 - 貫通性心膜浸潤(心嚢液の有無は問わない)
N-リンパ節	
N0	所属リンパ節転移なし
N1	同側胸腔内リンパ節転移(肺門, 気管支周囲, 気管支分岐部, 内胸など)
N2	対側胸腔内リンパ節, 同側または対側鎖骨上窩リンパ節転移
M-遠隔転移	
M0	遠隔転移なし
M1	遠隔転移あり

[肺癌診療ガイドライン—悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む 2021 年版(特定非営利活動法人 日本肺癌学会 編), 金原出版, 2021. (<https://www.haigan.gr.jp/guideline/2021/2/0/210200000200.html>) より許諾を得て転載]

横隔膜の病変について浸潤の有無を確認するために組織分解能に優れる MRI を行うことがあるが, 多くの場合は FDG-PET が病期診断に最も有用とされる³⁾. 特に外科的切除が可能かどうかを検証するためのモダリティとしては, CT や MRI 単独よりも PET-CT が有用であったとする報告があり, 可能な限り胸膜中皮腫と診断した全症例において施行が推奨される.

また, 胸膜中皮腫は中枢神経転移を来しにくいことから, ASCO(American Society of Clinical Oncology)ガイドライン³⁾では神経症状を認めなければ頭部造影 MRI は必須ではないとされており, 本邦においても全症例ルーチンでの施行は推奨されないが, 外科治療を検討する症例においてはその限りではなく, 施行を検討してよい.

2) 胸水へのアプローチ

初期の胸膜中皮腫では腫瘍性胸膜肥厚や腫瘍病変を伴わず, 胸水貯留のみを呈することがあ

表 2 胸膜中皮腫の病期分類(UICC-TNM 分類 Ver. 8)

	N0	N1	N2
T1	Stage IA	Stage II	Stage IIIB
T2	Stage IB		
T3		Stage IIIA	
T4	Stage IIIB		
M	Stage IV		

[肺癌診療ガイドライン—悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む 2021 年版(特定非営利活動法人 日本肺癌学会 編), 金原出版, 2021. (<https://www.haigan.gr.jp/guideline/2021/2/0/210200000200.html>) より許諾を得て転載]

るため, アスベスト曝露に関連した胸水をみた場合は必ず精査を行う必要がある.

エコーガイド下に胸腔穿刺を行い, 胸水の性状を確認し細胞診を提出する. 胸水は通常滲出性で, その他の生化学所見は他の良性胸膜疾患との鑑別に有用である. 胸水 pH については胸膜中皮腫が平均 7.22 ± 0.06 と他の悪性腫瘍の

7.33±0.01 と比較して低かったという報告⁶⁾がある。

細胞診については陽性率が30%未満という報告⁷⁾があり、陰性であっても中皮腫を否定できない。一方、特に胸水細胞診のセルブロック検体において、免疫染色による BAP1 loss など補助アッセイの使用により組織と同等の診断率を得られるという知見が近年示されており⁸⁾、診断率は向上しつつある。

また、胸水中マーカーとしてはヒアルロン酸がカットオフ値 100,000 ng/mL 以上で感度 44%、特異度 95.6%⁹⁾(保険未収載)であり、高値であれば診断価値が高いが、低値であっても中皮腫である症例が多いことには留意しなければならない。可溶性メソテリン関連ペプチド (SMRP) は感度 67%、特異度 98%¹⁰⁾とヒアルロン酸と同等の有用性といえる。通常、胸水中 CEA は上昇しない¹¹⁾ため、高値であれば胸膜中皮腫は否定的である。

3) 胸膜生検

胸膜中皮腫の確定診断には免疫組織化学染色を含む組織診断が必須であり、そのために胸膜生検は最も重要な検査といえる。胸膜生検の方法としては、経皮的針生検(盲目的または超音波、CT ガイド下生検)、局所麻酔下胸膜生検、全身麻酔下の外科的胸膜生検(胸腔鏡または開胸)といった選択肢があるが、2021 年版本邦ガイドライン¹²⁾においては、全身麻酔下の外科的胸膜生検が推奨されている(推奨の強さ 1)。非開胸の生検での診断率が約 40%であったのに対し、胸腔鏡補助手術(VATS)による生検での診断率は 98%であったとの報告⁷⁾による。

胸腔鏡の内腔所見は隆起型と肥厚型に分けられ、隆起型の場合は肉眼的な観察により CT などの画像では早期発見が難しい微小な病変を見いだすことができる場合もある。一方、肥厚型病変の場合は肉眼的に病変部が判別しづらく、全層性の生検を複数箇所から行うなど工夫が必要になる。

2. 鑑別診断

良性疾患としては、アスベスト関連疾患として胸膜プラーク、びまん性胸膜肥厚、良性石綿胸水が挙げられ、その他にも一般的な感染性疾患としての細菌性胸膜炎、膿胸などが鑑別に挙がる。腫瘍性疾患においては、後述の上皮型および二相型中皮腫との鑑別として原発性肺癌(特に腺癌)やその他臓器原発の悪性腫瘍の胸膜播種が、肉腫型中皮腫との鑑別として滑膜肉腫や血管肉腫などが挙げられる。胸水生化学所見や画像所見、組織診断がこれら疾患との鑑別の手掛かりとなるが、個々の検査のみでは除外診断が難しい場合があり、総合的な判断が求められる。

3. 胸膜中皮腫の組織型

ほとんどの胸膜中皮腫は上皮型、肉腫型およびその両方の成分がみられる二相型の3つの組織学的サブタイプに分けられる。2021 年の WHO 組織分類の改訂により、中皮腫(mesothelioma)のカテゴリは全て悪性中皮腫を指すこととなり¹³⁾、あえて悪性を付ける必要はなくなった。

それぞれのタイプにおいて、広範囲の形態学的特徴が存在する場合と存在しない場合があり、多くの場合、形態だけで診断を確立することは難しいため、詳細な評価のために免疫組織化学染色が用いられる。International Mesothelioma Interest Group では中皮腫の診断確定のため2種類の陽性マーカーと2種類の陰性マーカーのパネルを使用することを推奨しており¹⁴⁾、本邦においても他の癌腫との鑑別のため同様の抗体を用いた検討が推奨されている。中皮腫の陽性マーカーとしてはカルレチニン、D2-40、WT-1 などがあり、他の癌腫でみられる CEA、TTF-1、Napsin A、Ber-EP4 などが陰性マーカーとして用いられる。組織診断の詳細については他稿に譲る。

また、肉腫型および二相型は上皮型に比べ予後が悪いことが知られており、あるデータベー

スにおいては上皮型、二相型、肉腫型の組織型を有する患者の生存期間中央値はそれぞれ 19, 13, 8 カ月であった¹⁵⁾。

おわりに

胸膜中皮腫はまれな疾患であるが、胸水貯留と呼吸器症状という比較的日常生活で遭遇しやすい臨床像を呈する。特にアスベスト曝露に関連する病歴のある胸水をみた際には本疾患を疑い、適切な精査を行って診断・治療に結び付けることが重要である。

なお、中皮腫はアスベストによる健康被害に関連する社会保障制度の対象疾病であり、中皮腫と診断されれば労災保険や石綿健康被害救済法に基づく給付を受けられる。また、中皮腫を発症する前であっても、過去にアスベストを使用した業務に従事した事実と一定の所見があれば、都道府県労働局に申請することで石綿健康管理手帳の交付を受けられ、定期的に無料で検診を受けられるため、患者に各種申請を行うよう勧める必要がある。

文献

- 1) 岸本卓巳：アスベスト関連疾患 悪性中皮腫。日本胸部臨床 **68** (増刊：職業性呼吸器疾患)：S109-114, 2009.
- 2) Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. *Scand J Work Environ Health* **23**: 311-316, 1997.
- 3) Kindler HL, Ismaila N, Armato SG, et al: Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* **36**: 1343-1373, 2018.
- 4) Metintas M, Ucgun I, Elbek O, et al: Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases. *Eur J Radiol* **41**: 1-9, 2002.
- 5) Plathow C, Staab A, Schmaehl A, et al: Computed tomography, positron emission tomography, positron emission tomography/computed tomography, and magnetic resonance imaging for staging of limited pleural mesothelioma: initial results. *Invest Radiol* **43**: 737-744, 2008.
- 6) Gottehrer A, Taryle DA, Reed CE, et al: Pleural fluid analysis in malignant mesothelioma. Prognostic implications. *Chest* **100**: 1003-1006, 1991.
- 7) Boutin C, Rey F: Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part I: Diagnosis. *Cancer* **72**: 389-393, 1993.
- 8) Hwang HC, Pyott S, Rodriguez S, et al: BAP1 Immunohistochemistry and p16 FISH in the Diagnosis of Sarcomatous and Desmoplastic Mesotheliomas. *Am J Surg Pathol* **40**: 714-718, 2016.
- 9) Fujimoto N, Gemba K, Asano M, et al: Hyaluronic acid in the pleural fluid of patients with malignant pleural mesothelioma. *Respir Investig* **51**: 92-97, 2013.
- 10) Creaney J, Yeoman D, Naumoff LK, et al: Soluble mesothelin in effusions: a useful tool for the diagnosis of malignant mesothelioma. *Thorax* **62**: 569-576, 2007.
- 11) Paganuzzi M, Onetto M, Marroni P, et al: Diagnostic value of CYFRA 21-1 tumor marker and CEA in pleural effusion due to mesothelioma. *Chest* **119**: 1138-1142, 2001.
- 12) 肺癌診療ガイドライン—悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む[2021年WEB改訂版](日本肺癌学会編), 2021.
- 13) Sauter JL, Dacic S, Galateau-Salle F, et al: The 2021 WHO Classification of Tumors of the Pleura: Advances Since the 2015 Classification. *J Thorac Oncol* **17**: 608-622, 2022.
- 14) Husain AN, Colby TV, Ordóñez NG, et al: Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* **142**: 89-108, 2018.
- 15) Rusch VW, Giroux D, Kennedy C, et al: Initial analysis of the international association for the study of lung cancer mesothelioma database. *J Thorac Oncol* **7**: 1631-1639, 2012.

労災疾病臨床研究事業費補助金

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

令和4年度 総括・分担研究報告書

令和5年3月31日発行

発行：研究代表者 藤本 伸一

〒702-8055 岡山県岡山市南区築港緑町 1-10-25
独立行政法人 労働者健康安全機構 岡山労災病院
TEL：086-262-0131